



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**SAĞLIKLI VE PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE IL-37 VE IL-1
RESEPTÖR 8 ETKİLEŞİMİ İLE BAŞLAYAN ENFLAMATUVAR
YOLAK PROTEİNLERİNİN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Hazırlayan
Arş. Gör. Mehmet Raşit BAYSAL

Periodontoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

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

TOKAT-2025



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**SAĞLIKLI VE PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE IL-37 VE IL-1
RESEPTÖR 8 ETKİLEŞİMİ İLE BAŞLAYAN ENFLAMATUVAR
YOLAK PROTEİNLERİNİN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Hazırlayan
Arş. Gör. Mehmet Raşit BAYSAL

Periodontoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

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

TOKAT-2025

ETİK SÖZLEŞME

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Doç. Dr. Mehmet Murat TAŞKAN danışmanlığında hazırlamış olduğum “Sağlıklı ve Periodontitisli Bireylerde IL-37 ve IL-1 Reseptör 8 Etkileşimi İle Başlayan Enflamatuvar Yolak Proteinlerinin Seviyelerinin Araştırılması” adlı diş hekimliğinde uzmanlık tezinin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

.../.../...

Tez Yazarı Ad-Soyad, imza

Mehmet Raşit Baysal

JÜRİ KABUL VE ONAYI

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

ADI SOYADI : Mehmet Raşit BAYSAL
TEZ SAVUNMA TARİHİ : 28/08/2025
TEZ KONUSU : Sağlıklı ve Periodontitisli Bireylerde IL-37 ve IL-1 Reseptör 8 Etkileşimi İle Başlayan Enflamatuvar Yolak Proteinlerinin Seviyelerinin Araştırılması

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı)

İmzası

Başkan : Prof. Dr. Hatice BALCI YÜCE

.....

Üye : Doç. Dr. Mehmet Murat TAŞKAN

.....

Üye : Doç. Dr. Özkan KARATAŞ

.....

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

Dekan V. Prof. Dr. Hatice BALCI YÜCE

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince klinik bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşıp yol gösteren ve tez döneminde yardımlarını esirgemeyen, danışman hocam Doç. Dr. Mehmet Murat TAŞKAN’a

Eğitimim süresince gerek akademik alanda gerek diğer alanlarda bilgi ve tecrübeleriyle beni aydınlatan, her konuda yardımcı olan dekanımız ve bölüm başkanımız Prof. Dr. Hatice BALCI YÜCE’ye,

Eğitimim boyunca beni sabırla dinleyip yol gösteren hem klinik bilgi hem de pratik uygulamalarda bilgisi ve tecrübesi ile yanımda olan Doç. Dr. Özkan KARATAŞ’a,

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü bilgi birikimini büyük bir özveriyle benimle paylaşan ve klinikte yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Gözde IŞIKER KARA’ya,

Hayatımda iyi ki var olan, mutluluğumu paylaştınca artıran, üzüntümü paylaştınca azaltan, birlikte yaşlanmaktan huzur bulduğum biricik eşim, değerli meslektaşım Uzm. Dt. Arzu YÜKSEL BAYSAL’a,

Yaşadığımız yeri daha anlamlı kılan, dostluk ve sevgisini paylaşan, ihtiyaç olduğunda her daim yardım etmeye çalışan diş hekimi Ömer SİLAHLI’ya,

Uzmanlık dönemim boyunca birlikte çalıştığımız, her zaman bana destek olan eş kıdemlilerim Arş. Gör. Zehra Rabia GÖNEN ve Arş. Gör. Ali Buğra YANIK’a

Berber çalışmaktan keyif aldığım çalışma arkadaşlarım Uzm. Dt. Asiye Nur GEYLANİ, Uzm. Dt. Kübra BAŞARAN, , Arş. Gör. Ali Fırat BASUTÇU, Arş. Gör. Kıvanç AYDEMİR, Arş. Gör. Tugay ATEŞ, Arş. Gör. Tuğçe YAPIŞOĞLU, Arş. Gör.

Mehmet Furkan AYGÜN, Arş. Gör. Yunus Emre SAKA, Arş. Gör. Tunahan ATAN ve Arş. Gör. Said KARABULUT'a,

Eve geldiğimde iş hayatının yorgunluğunu unutturan ve stresini sonlandıran canım kedilerim Bıdık ve Bıcırık'a,

Çalıştığım süre boyunca gerek tez sürecinde gerekse klinikte yardımlarını esirgemeyen diğer bölümlerdeki araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve destekleriyle yardımcı olan tüm personelimize teşekkürlerimi sunarım.



ÖZET**SAĞLIKLI VE PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE IL-37 VE IL-1 RESEPTÖR
8 ETKİLEŞİMİ İLE BAŞLAYAN ENFLAMATUVAR YOLAK
PROTEİNLERİNİN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Baysal, Mehmet Raşit

Uzmanlık, Periodontoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet Murat TAŞKAN

Ağustos 2025, xiii+94 sayfa

Bu araştırmanın amacı; IL-37 ve IL-1 reseptör 8 etkileşimi ile başlayan enflamatuvar süreçte rol alan hücre içi sinyal iletim moleküllerinin (IL-1R8, PTEN, MER, MAPK ve CD40) sağlıklı ve periodontitisli hastalarda seviyelerinin belirlenmesidir. Bu çalışma 30 kadın 24 erkek olmak üzere toplam 54 hastanın dahil edildiği kesitsel bir çalışmadır. Çalışmada sağlıklı grup (10 kadın 8 erkek), periodontitis derece B grubu (11 kadın 7 erkek) ve periodontitis derece C grubu (9 kadın 9 erkek) olmak üzere 3 grup bulunmaktadır. Bu hastalardan alınan dişeti oluğu sıvısı örneklerinde IL-1R8, PTEN, MER, MAPK ve CD40 seviyeleri ELISA yöntemi ile değerlendirilmiştir. Bulgulara göre gruplar arası PTEN ve MER düzeyleri karşılaştırıldığında periodontitis derece C grubu, periodontitis derece B grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplar arası IL-1R8, MAPK ve CD40 seviyeleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Sonuç olarak orta hızda ilerleyen ve hızlı ilerleyen periodontitis durumlarında, dişeti oluğu sıvısında bulunan PTEN ve MER düzeyleri farklılık göstermektedir. Periodontal sağlık ve hastalık durumlarında ise dişeti oluğu sıvısında bulunan IL-1R8, MAPK ve CD40 seviyeleri farklılık göstermemektedir.

Anahtar Kelimeler: IL-1R8, PTEN, MER, MAPK, CD40

Mehmet Raşit BAYSAL, Uzmanlık Tezi

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi

Tokat, 2025

ABSTRACT**INVESTIGATION OF THE LEVELS OF INFLAMMATORY PATHWAY
PROTEINS INITIATED BY IL-37 AND IL-1 RECEPTOR 8 INTERACTION IN
HEALTHY AND PERIODONTITIS SUBJECTS**

Baysal, Mehmet Raşit

Specialization Thesis, Department of Periodontology

Thesis Advisor: Assoc. Prof. Mehmet Murat TAŞKAN

August 2025, xiii+94 pages

The aim of this study is to determine the levels of intracellular signaling molecules (IL-1R8, PTEN, MER, MAPK, and CD40) involved in the inflammatory process initiated by the interaction of IL-37 and IL-1 receptor 8 in healthy individuals and patients with periodontitis. This cross-sectional study included a total of 54 patients, consisting of 30 females and 24 males. The study population was divided into three groups: a healthy group (10 females, 8 males), a periodontitis grade B group (11 females, 7 males), and a periodontitis grade C group (9 females, 9 males). Levels of IL-1R8, PTEN, MER, MAPK, and CD40 in gingival crevicular fluid samples collected from these patients were evaluated using the ELISA method. According to the results, when comparing PTEN and MER levels between groups, the periodontitis grade C group showed significantly higher levels than the periodontitis grade B group ($p < 0.05$). No statistically significant differences were found between groups in terms of IL-1R8, MAPK, and CD40 levels ($p > 0.05$). In conclusion, PTEN and MER levels in gingival crevicular fluid differ between moderate and rapidly progressing periodontitis cases. However, IL-1R8, MAPK, and CD40 levels do not vary between periodontal health and disease states.

Keywords: IL-1R8, PTEN, MER, MAPK, CD40

Mehmet Raşit BAYSAL, Specialization Thesis
Tokat Gaziosmanpaşa University, Faculty of Dentistry
Tokat, 2025

İÇİNDEKİLER

ETİK SÖZLEŞME.....	i
JÜRİ KABUL VE ONAYI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
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
2.1.1. Dişeti (Gingiva)	4
2.1.2. Periodontal Ligament	6
2.1.3. Alveol Kemigi	7
2.1.4. Sement	8
2.2. KLİNİK PERİODONTAL SAĞLIK	9
2.2.1. Klinik Periodontal Sağlık ve Plak İlişkisi	11
2.2.2. Klinik Periodontal Sağlık Göstergeleri	12
2.3. PERİODONTAL DOKULARDA ENFLAMASYON	13
2.3.1. Periodontitis.....	15
2.4. PERİODONTAL ENFLAMASYONDA SİTOKİNLERİN İŞLEVİ	17
2.4.1. İnterlökin 1 (IL-1).....	21
2.4.2. İnterlökin 37 (IL-37).....	26
2.4.3. İnterlökin-1 Reseptör 8 (IL-1R8 /TIR8/SIGIRR).....	27
2.5. IL-37 VE IL-1R8 ETKİLEŞİMİ İLE BAŞLAYAN ENFLAMATUVAR YOLAK PROTEİNLERİ	30
2.5.1. PTEN	33
2.5.2. MER	37
2.5.3. MAPK.....	39
2.5.4. CD40.....	41
2.6. DİŞETİ OLUĞU SIVISI (DOS)	44

2.7. AMAÇ VE HİPOTEZ.....	45
3. MATERYAL VE METOD.....	47
3.1. HASTA SEÇİM KRİTERLERİ.....	47
3.2. ÇALIŞMA GRUPLARININ BELİRLENMESİ.....	48
3.3. KLİNİK PERİODONTAL ÖLÇÜMLER.....	49
3.3.1. Plak İndeksi (Pİ).....	49
3.3.2. Gingival İndeks (Gİ).....	50
3.3.3. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS).....	50
3.3.4. Sondalamada Cep Derinliği (CD).....	50
3.4. DİŞETİ OLUĞU SIVISI TOPLANMASI.....	51
3.5. ELISA ANALİZİ.....	51
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	52
4. BULGULAR.....	53
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR.....	53
4.2. KLİNİK BULGULAR.....	53
4.3. ELISA SONUÇLARI.....	55
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	79
7. KAYNAKÇA.....	81

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Periodonsiyum anatomisinin grafiksel sunumu.....	9
Şekil 2.2: Periodontal dokunun homeostazisi, kronik periodontitisin patogenezi ve ilgili sitokinlerin rolleri	16
Şekil 2.3: Periodontitis patogenezinde sitokin ağı.....	20
Şekil 2.4: IL-1 sistemi ve Toll Benzeri Reseptörler	23
Şekil 2.5: IL-1 Aile Üyelerinin ve Alıcılarının Yapısal Organizasyonu (A).....	25
Şekil 2.6: IL-1 Aile Üyelerinin ve Alıcılarının Yapısal Organizasyonu (B).....	25
Şekil 2.7: IL-1R8 tarafından uygulanan negatif düzenleme.	29
Şekil 2.8: IL-37 sinyal iletiminin moleküler mekanizmaları.....	31
Şekil 2.9: NK hücreleri üzerindeki IL-18 aktivitesinin IL-1R8'e bağımlı modülasyonunun temsili ve bunun IL-37 için koruyucu reseptör olarak rolü.....	32
Şekil 2.10: PTEN yapısı.....	33
Şekil 2.11: PTEN'in PI ₃ K/AKT yoluna etkisi..	36
Şekil 2.12: Mitojenle aktiveleşen protein kinaz (MAPK) sinyal yolları.....	40
Şekil 2.13: CD40 Reseptörü, CD40L ve sCD40L'nin Yapısı.	42
Şekil 2.14: Biyofilm varlığında DOS'un epitel hücreleri boyunca akışını gösteren şematik şekil	45
Şekil 4.1: IL-1R8 ELISA verilerinin dağılım grafiği.	56
Şekil 4.2: PTEN ELISA verilerinin dağılım grafiği.	56
Şekil 4.3: MER ELISA verilerinin dağılım grafiği.....	57
Şekil 4.4: MAPK ELISA verilerinin dağılım grafiği.....	58
Şekil 4.5: CD40 ELISA verilerinin dağılım grafiği.....	58

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1: Çalışma gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımı.....	53
Tablo 4.2: Çalışma gruplarında klinik ölçümler	53
Tablo 4.3: Çalışma gruplarında ELISA verileri.....	55
Tablo 4.4: Korelasyon analiz verileri	55



KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

%: Yüzde

<: Küçüktür

>: Büyüktür

$\leq$: Küçük eşit

$\geq$: Büyük eşit

°C: Santigrat derece

μ g: Mikrogram

μ L: Mikrolitre

α : Alfa

β : Beta

γ : Gama

AcP: Aksesuar protein

AgP: Agresif periodontitis

AKT: Protein Kinaz B

AP-1: Aktivatör protein-1

BoP: Sondlamada kanama

CD: Sondlamada cep derinliği

DC: Dendritik hücre

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

FAK: Fokal adezyon kinaz

FGF-2: Fibroblast büyüme faktörü-2

Gİ: Gingival İndeks

hBD: İnsan β -defensin

IFN: İnterferon

ILR: IL-1 reseptör

IRAK: IL-1 reseptör ilişkili kinaz

KAK: Klinik ataçman kaybı

MAPK: Mitojenle aktiveleşen protein kinaz

mtROS: Mitokondriyal reaktif oksijen türleri

NF- κ B: Nükleer faktör κ B

PDL: Periodontal ligament

PHIP: Pleckstrin homoloji alanı

PI₃K: Fosfatidilinozitol 3-kinaz

Pİ: Plak indeksi

PMN: Polimorfonükleosit

PS: Fosfatidilserin

ROS: Reaktif oksijen türleri

RTK : Reseptör tirozin kinaz

SK: Sondlamada kanama

TGF- β : Transforming büyüme faktörü- β

TIR: Toll-IL-1 direnci

TLR: Toll-Like Reseptör

TNF: Tümör nekroz faktörü

TNFR: Tümör nekroz faktörü reseptörü

TRAF: TNF reseptör ilişkili faktör

Treg: Düzenleyici T hücresi



1. GİRİŞ

Dişleri çevreleyen ve destekleyen periodonsiyum; dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiği olmak üzere dört ana bileşenden oluşur. Bunlar, çiğneme sırasında değişen kuvvetlere rağmen diş pozisyonunda tutmak için bir ünite olarak birlikte işlev görür. Oklüzal aşınmada, sement kaybı telafi etmek için apikal olarak biriktirilir. Periodontal ligament, dişlerin soket içinde asılı kalmasını sağlayan yüksek doku devinimi hızına sahiptir. Uygulanan kuvvete yanıt olarak, kemikler basınç tarafında yeniden emilir ve gerilim tarafında biriktirilir (Manbachi ve Cobbold, 2011; Skoog ve ark., 2007).

Biyofilm oluşumu, mikrobiyal tutunma ile başlayan ve proteinler, polisakkaritler, organik maddeler, hücre dışı DNA ve bazen hücreler arası iletişimde rol oynayan diğer moleküller gibi bir veya daha fazla polimerik maddeden oluşan hücre dışı matrisin üretimi ve birikimi ile devam eden çok aşamalı bir süreçtir (Flemming ve Wingender, 2010). Saliva, dental plak büyümesinin erken evrelerinde özellikle önemlidir, çünkü salivadan gelen moleküller diş yüzeylerine adsorbe olur, mikrobiyal bağlanma ve biyofilm oluşumunu destekler (Jakubovics ve Kolenbrander, 2010). Dental plağının konumuna bağlı olarak (gingival marjinin üstünde veya altında), tükürük veya dişeti oluğu sıvısından gelen makromoleküller dental plağa tutunabilir ve biyofilme entegre olabilir (Heller ve ark., 2017).

Gingivitis genellikle dental biyofilm birikimiyle başlayan, bölgeye özgü bir enflamatuvar durum olarak kabul edilir (Löe ve ark., 1965; Theilade ve ark., 1966; Trombelli ve ark., 2004), dişeti kızarıklığı ve ödemi ile periodontal ataşman kaybının olmamasıyla karakterizedir (Murakami ve ark., 2019). Gingivitis genellikle ağrısızdır,

nadiren spontan kanamaya neden olur ve çoğu zaman hafif klinik değişikliklerle karakterizedir; bu da çoğu hastanın hastalığın farkında olmamasına veya hastalığı tanıyamamasına neden olur (Blicher ve ark., 2005). Gingivitis ile başlayan periodontitis, geri dönüşü olmayan bir duruma ilerleyebilir ve periodontal ligament ile alveol kemiği dahil olmak üzere periodontal dokuların tahrip olmasına yol açabilir (Eke ve ark., 2016).

Periodontitis dişlerin destek dokularını etkileyen bakteriyel kaynaklı bir oral enflamatuvar hastalıktır. Mevcut bilgi birikimi periodontitisin sadece lokal bir ağız sağlığı sorunu değil aynı zamanda sistemik bir durum olduğunu göstermektedir (Monteiro ve ark., 2009). Periodontitis, genel sağlık üzerinde önemli etkilere sahip olabilir ve bunun tersi de geçerlidir, yani bir dizi sistemik hastalık ve durum da periodontitis için potansiyel risk faktörü olabilir (Gulati ve ark., 2013). Bir yandan, çeşitli çalışmalar periodontitis hastalarında farklı biyobelirteçlerin daha yüksek düzeylerde olduğunu (Monteiro ve ark., 2009) ve ayrıca periodontal tedavi sonrasında düzeylerin azaldığını bildirmektedir (Demmer ve ark., 2013).

Periodontitis önlenabilir, kolayca teşhis edilebilir, uygun profesyonel bakım ve idame fazı ile birlikte başarılı bir şekilde tedavi ve kontrol edilebilir. Günümüzde profesyonel bakımın önündeki çeşitli kültürel ve sosyo-ekonomik engeller, halkın doğru önleyici yaklaşımları uygulamasını, erken tanı almasını ve tedavi aramasını engellemekte ve periodontal sağlığın iyileştirilmesinde sınırlı ilerleme kaydedilmesine neden olmaktadır (Jin ve ark., 2011).

Sağlıklı ağız mukozasında, proenflamatuvar ve antienflamatuvar özelliklere sahip sitokinler arasındaki denge, doku homeostazı için önemlidir (Buchbender ve ark., 2022). Gingivitis ve periodontitiste, etkilenen dokuda proenflamatuvar sitokin seviyelerinin

yükseldiği, proenflamatuvar ve antienflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin lokal enflamasyona doğru kaydđı tespit edilmiştir (Abdullah ve ark., 2023; Alayan ve ark., 2007; Bascones ve ark., 2005; Plemmenos ve ark., 2021).

Bu alışmada IL-37 ve IL-1 reseptör 8 etkileşimi ile başlayan enflamatuvar yolakta yer alan IL-1R8, PTEN, MER, MAPK, ve CD40 proteinlerinin sağlıklı, periodontitis derece B ve periodontitis derece C bireylerde DOS'taki seviyeleri değerlendirilmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. PERİODONSIYUMUN GENEL ÖZELLİKLERİ

Periodonsiyum dişleri çevreleyen ve dişlerin çene kemikleriyle bağlantısını sağlayan dokuların bütünüdür. Dişeti (gingiva), alveol kemiği, periodontal ligament ve sement olmak üzere 4 temel bileşenden oluşur (Lang ve Lindhe, 2015).

2.1.1. Dişeti (Gingiva)

Dişeti; gıda artıkları, mikrobiyal flora ve saliva tarafından beslenen benzersiz mikroçevresel nişine ek olarak, enflamasyona duyarlılığı, fibroz tepkisi ve ilaç kaynaklı aşırı büyümeye yatkınlığıyla da tanınmıştır (Garlet, 2010; Nakasone ve ark., 2009).

Ağız boşluğunda epitel, periodontopatojenler gibi toksik ajanlara ve bakterilere karşı karşı birincil koruma bariyerini sağlar (Rouabhia, 2002). Çevresel etkilere karşı koruyucu bir fiziksel-kimyasal bariyer oluşturmasıyla birlikte; oral epitel, sıvı ve iyon taşıma düzenlemesi, mukus üretimi / eliminasyonu ile doğal ve adaptif immüniteye katılımın yanı sıra inflamasyon, hücre göçü ve onarım süreçlerinin modülasyonu dahil olmak üzere bir dizi metabolik ve immünolojik role sahiptir (Weindl ve ark., 2010).

Periodontal bağ dokusundaki baskın hücre tipi dişeti fibroblastıdır (Jang ve ark., 2017).

İnsan dişeti çok katmanlı skuamöz epitel ile kaplıdır ve epitel sürekli olarak lokal uyaranlarla karşı karşıyadır. Dişeti epiteli, fiziksel bariyer fonksiyonunun yanı sıra, insan β -defensinleri (hBD'ler) gibi bir dizi antimikrobiyal peptidi salgılayarak mikrobiyal

istilaya karşı koruma sağlar (Joly ve ark., 2005; Seo ve ark., 2001; Vardar-Sengul ve ark., 2007).

Dentogingival ünite; dişeti ve diş yapısı arasındaki anatomik ve fonksiyonel bir bölgedir (Gargiulo ve ark., 1961; Stern, 1981). Dentogingival ünite, mikrobiyal enfeksiyon ve diş mobilitesi ile ilişkili olan periodontal hastalığın önlenmesine katkıda bulunur (Andrei ve ark., 2018; Freeman, 1981).

Dento-gingival bağlantının doğası oldukça heterojendir ve aşağıdakilerden oluşur:

(i) hemidesmozomlar ve bazal lamina yoluyla diş yüzeyine hücre bağlanması; (ii) bağlantı epiteli içerisinde, esas olarak desmozomlar (makula yapışıklıkları) aracılığıyla hücreden hücreye bağlanma; ve (iii) bir bazal membran yoluyla çevredeki diş eti bağ dokusuna bağlanma (Bosshardt ve Lang, 2005; Schroeder ve Listgarten, 1997).

Sağlıklı periodontal koşullarda, dişlerin etrafında sıkı gingival sulkus bulunur. Histolojik olarak gingival sulkus epiteli, sulkus tabanındaki birleşim epitelinin koronal ucu ve diş yüzeyi ile kaplıdır (Nibali, 2018).

Sulküler epitel yapısal olarak birleşim epitelinden farklıdır ve daha az geçirgendir. Bağlantı epitelinin serbest yüzeyi çok geçirgendir, sıvı ve hücrelerin bağlantı epitelinden ayrılarak ağız boşluğuna girmesine izin verir, böylece sürekli olarak mevcut mikroorganizmalara ve bunların ürünlerine karşı normal savunma mekanizmaları sağlanır (Bosshardt ve Lang, 2005; HE, 1996; Schroeder, 1969; Schroeder ve Listgarten, 1997).

2.1.2. Periodontal Ligament

Periodontal ligament, diş kökünü çevreleyen ve onu alveol kemiğinin iç duvarına bağlayan karmaşık vasküler ve oldukça hücreli bir bağ dokusundan oluşur (McKee ve ark., 1996).

PDL, dişleri alveol kemiği içinde tutmak ve desteklemek gibi özel bir rolü olan yumuşak bağ dokusudur. PDL diş beslenmesine, homeostazise ve hasarlı dokunun onarımına katkıda bulunur. Malassez rezidüel epitel tabakası dışındaki progenitör hücreler de dahil olmak üzere heterojen bir hücre popülasyonu içerir (Trubiani ve ark., 2019). Periodontal ligament fibroblastları periodontal ligamentteki baskın hücre popülasyonudur. Diğer hücre tipleri arasında Malassez'in epitel hücre kalıntıları, monositler, makrofajlar, endotel hücreleri ve progenitör hücreler yer alır. Periodontal ligament fibroblastları ektomezenkimal kranial nöral krest hücrelerinden kaynaklanır (Barczyk ve ark., 2013).

PDL'de bulunan osteoblastlar, osteoklastlar ve sementoblastlar, periodonsiyumun biyolojik dengesinin sürdürülmesinde görev alır. Osteoblastlar ve osteoklastlar, lamina dura yüzeyindeki PDL'de ve alveol kemiğinin endosteal yüzeylerinde bulunur ve ayrıca mekanik streslere yanıt verirler (Davidovitch, 1991).

Kolajen lifleri, retikülin lifleri ve oksitalan lifleri PDL matrisini oluşturur. Kolajen PDL liflerinin %90'ından fazlasını oluşturur. PDL'deki Tip I kollajen liflerinin çapı 45-55 nm'dir ve bir bakıma tekdüze bir morfolojiye sahiptir (MacNeill ve ark., 1998).

PDL hücresi, çok işlevli özelliklere sahip mezenkimal fibroblast benzeri bir hücre olarak tanımlanmıştır. PDL hücresi, fibroblastlar için tipik bir işlevsel özellik olan kolajen üretebilir, ancak aynı zamanda kemik belirteç proteinlerini ifade eden kemik benzeri

mineralize doku oluşturma kapasitesine sahip osteoblast benzeri bir hücreye de dönüştürülebilir, bu da PDL hücrelerinin periodontal rejenerasyonu ve doku onarımını etkileyebileceğini düşündürmektedir (Arceo ve ark., 1991; Somerman ve ark., 1990).

2.1.3. Alveol kemiği

Mineralize bir bağ dokusu olan alveol kemiği; mineral doku, organik matriks ve sudan meydana gelir. Bu yapının %23'ünü mineral kısım, %37'sini esas olarak kolajen içeren organik matriks ve %40'ını su oluşturur (Moss-Salentijn, 1997).

Osteoblastlar, kemik apozisyonundan sorumlu olan tek çekirdekli ve özelleşmiş hücrelerdir. Osteoblastlar ve fibroblastlar, her ikisinin de tip I kollajen matrisini sentezlemesi açısından önemli bir işlevsel benzerliğe sahiptir. Ancak osteoblastlar, progenitör hücrelerin osteoblastlara farklılaşması için kilit nokta olan Cbfa1 veya Runx2'yi eksprese ederek fibroblastlardan ayrılır (Ehrlich ve Lanyon, 2002). Çok sayıda gen karmaşık osteogenez sürecini kontrol etse de, Cbfa1 veya Runx2 en erken transkripsiyonel faktördür ve kemik oluşumunun başlangıcını işaret eder (Ducy ve ark., 2000).

Osteoklastlar, monositlerin birleşmesi ile oluşur ve bu nedenle çok çekirdekli (Boyle ve ark., 2003; Teitelbaum, 2000). Osteoklastların önemli özellikleri arasında endosteal kemik yüzeylerine yapışması ve mineral ile protein yapılarını yok eden asit ve litik enzimler yer alır. Bir dizi transkripsiyon faktörü osteoklast farklılaşmasını kontrol eder (Teitelbaum, 2000).

Alveol kemiğinde en fazla bulunan hücre dışı matriks bileşeni tip I kollajendir (Delaissé ve ark., 1993). Ek olarak alveol kemiği; osteokalsin, osteopontin, osteonektin,

kemik sialoprotein ve fibronektin gibi kollajen olmayan proteinlerin yanı sıra lumican, fibromodulin, dekorin, biglikan ve versikan gibi proteoglikanları da içerir (Lee ve ark., 2007).

Periodonsiyum içerisinde, mekanik etkilere karşı belirgin hassasiyet gösteren alveol kemiği, sürekli yeniden şekillenmeye maruz kalan en değişken yapıyı oluşturur (Monje ve ark., 2015).

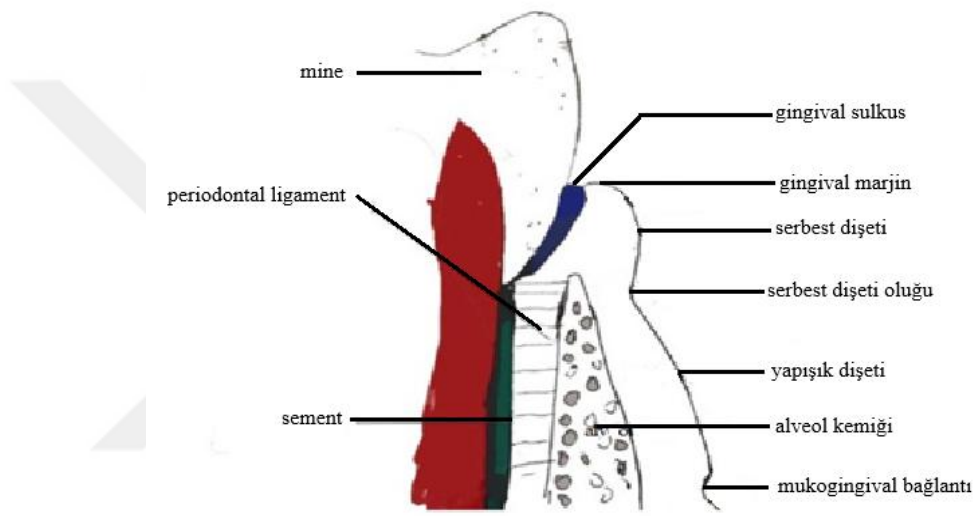
2.1.4. Sement

Sement, dişlerin köklerini kaplayan ve periodontal ligamentin kollajen lifleri yoluyla dişin alveol kemiğine bağlanmasını sağlayan mineralize doku olarak tanımlanabilir. Kök uzunluğu boyunca morfolojik, histolojik ve fonksiyonel farklılıklar görüldüğü için sement, şu şekilde sınıflandırılarak daha net şekilde incelenebilir: ara sement (sement-mine sement birleşiminde bulunur), aselüler sement (kökün koronal ve orta kısımlarında bulunur) ve hücreli sement (sementoblastlar içeren kökün apikal ve interradiküler kısımlarında bulunur) (Bosshardt ve Selvig, 1997; Cho ve Garant, 2000; Hammarström ve ark., 1996; Harrison ve Roda, 1995; Saygin ve ark., 2000; Schroeder, 1992; Thomas, 1995; Zeichner-David, 2006).

Sement; kalsifiye kollajen Sharpey fibrilleri, kollajen, glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar ve inorganik hidroksiapatitten oluşan hücre dışı bir matris olarak ifade edilir. Aynı şekilde sementin en önemli fonksiyonel rolünün periodontal ligamentteki Sharpey liflerinin tutunması için anatomik yapısal alan olmasıdır (Page ve Baab, 1985).

Sementin yaklaşık %45-50'si inorganik hidroksiapatitten oluşurken, organik kollajen ve kollajen olmayan matriks proteinleri geri kalan %50'yi oluşturur. Sementin

organik bileşeninin çoğunluğunu (%90) Tip I Kollajen oluşturur ve organik kollajenlerin geri kalanı tip III ve XII kollajenden oluşur (Nanci ve Bosshardt, 2006). Sement dokusunun %50'sini oluşturan kollajen olmayan matriks proteinleri, hepsi kemik dokusunun oluşumuyla ilişkili olan çeşitli proteoglikanlar, kemik sialoproteini, osteonektin, osteopontin ve osteokalsini içerir (Bosshardt ve ark., 1998; Matias ve ark., 2003).



Şekil 2.1: Periodonsiyum anatomisinin grafiksel sunumu (Madukwe, 2014).

2.2. KLİNİK PERİODONTAL SAĞLIK

Klinik periodontal sağlık, homeostaz ile uyumlu biyobelirteçlerin düzeylerini içeren fizyolojik immün gözetimini kapsar (Lang ve Bartold, 2018).

Sağlıklı bir periodonsiyumda klinik dişeti durumu; sondlamada kanamanın, eritem ve ödemin, hasta semptomlarının, ataşman kaybının ve kemik yıkımının bulunmamasıyla tanımlanır. Fizyolojik kemik seviyeleri mine-sement birleşiminin apikalinde 1,0 ile 3,0 mm arasında değişir (Chapple ve ark., 2018).

Periodontal sağlının klinik açıdan belirleyicileri, mikrobiyal, konakla ilişkili ve çevresel etmenler şeklinde üç ana kategoriye ayrılmaktadır:

1) Periodontal sağlının klinik açıdan mikrobiyolojik göstergeleri

- Supragingival plak bileşimi
- Subgingival biyofilm bileşimi

2) Periodontal sağlının klinik açıdan konakla ilişkili göstergeleri

-Lokal risk arttırıcı faktörler

- Periodontal cep
- Diş restorasyonları
- Kök anatomisi
- Diş konumu ve çapraşıklık

-Sistemik risk arttırıcı faktörler

- Konak bağışıklık fonksiyonu
- Sistemik sağlık
- Genetik

3) Periodontal sağlının klinik açıdan çevresel göstergeleri

- Sigara içmek
- İlaçlar
- Stres
- Beslenme (Lang ve Bartold, 2018)

2.2.1. Klinik Periodontal Sağlık ve Plak İlişkisi

Subgingival Biofilm

Periodontitis ve gingivitisle ilişkili subgingival biyofilmin bakteri içeriği, mikro ortamla gerçekleşen sürekli etkileşimlerden etkilenir. Mikrobiyal kompozisyon, göreceli bir denge hâlinde birlikte bulunan kommensal organizmaların bir araya gelmesiyle şekillenir. Bununla birlikte, dişeti dokularındaki enflamasyonun veya biyofilm içindeki henüz tanımlanmamış diğer süreçlerin bir sonucu olarak ortam değişirse, bir disbiyoz durumu, biyofilmin daha virülan bileşenlerinin aşırı büyümesine ve ardından periodontal enflamasyonun şiddetlenmesine neden olabilir (Darveau ve ark., 2012). Dolayısıyla gingival enflamasyon, spesifik olmayan subgingival mikrobiyotaya karşı gelişen görece spesifik olmayan bir enflamatuvar tepki şeklinde değerlendirilebilir. Gelişen enflamasyon ve periodontitis süreci, mikrobiyal bileşimde değişikliğe yol açar; bu süreçte bazı olası patojenler öne çıkarak konağa ait doku hasarının artmasına katkıda bulunur (Teles ve ark., 2012).

Oral Hijyen

Ağız hijyeni her zaman periodontal sağlığın temel dayanağı olarak görülmüştür (Tonetti ve ark., 2015). Bu, çoğu zaman iyi bir ağız bakımı ve düzenli kontrollerle elde edilir. (Axelsson ve Lindhe, 1981a, 1981b). Periodontal hastalıkların gelişiminde plakların payı yalnızca %20 iken, kalan %80'lik riskin doğrudan ve dolaylı faktörler ile modifiye edici unsurlardan ileri gelebileceği hatırlanmalıdır (Grossi ve ark., 1994). Ağız hijyeni periodontal sağlığın sağlanmasında ve sürdürülmesinde en önemli faktör olmayı sürdürürken, tek ilgi odağı olmamalıdır. Periodontal sağlığın sağlanması veya sürdürülmesi arayışında ek faktörlerin dikkate alınması gerekir (Lang ve Bartold, 2018).

2.2.2. Klinik Periodontal Sağlık Göstergeleri

Sondlamada Kanama (BoP)

Gingival dokuların sağlık durumu veya enflamasyonu, en uygun şekilde sondlama sırasında kanama göstergesi kullanılarak izlenebilir (Lang ve ark., 1996). Cep yokluğunda sondlamada kanama, marjinal gingivada basınca bağlı olarak tetiklenen ve sulkus epitelinde meydana gelen mikro ülseratif değişiklikleri yansıtan bir klinik bulgu niteliğindedir. Bununla birlikte sondlamada kanama, çoğunlukla sulkus ya da cebin tabanına uygulanan sondun neden olduğu kanama olarak değerlendirilir. Bu ikinci tanım, sondlamada kanamanın klinik bir ölçüt olarak ele alındığı araştırmaların çoğunda benimsenmiştir (Greenstein, 1984). 0,25 N düzeyinde hafif basınç uygulanarak yapılan sondlama sonrası kanayan bölgeler, hücrece zengin fakat kolajen açısından azalmış bağ dokusunun artışı ile bağlantılıdır (Lang ve Bartold, 2018).

Periodontal Prob Dizaynının Standardizasyonu

Hem sond uzunluğunun tutarlı olması hem de sondlama kuvvetinin 0,25 N olarak standartlaştırılması için Uluslararası Standardizasyon Örgütü'nün periodontal sond geliştirmesi gerekmektedir. Bu sayede aşırı basınca bağlı BoP ve travmatik kanama gibi gereksiz bulgular ortadan kaldırılabilir (L. Trombelli ve ark., 2018).

Periodontal Sondlama Derinliği

Periodontal sondlama derinliği, tek başına dişeti sağlığı ya da hastalığının göstergesi olarak kabul edilmemelidir. Bu parametre, BoP gibi diğer önemli klinik bulguların yanı sıra modifiye edici ve predispozan faktörlerle birlikte değerlendirilmelidir (Matuliene ve ark., 2008).

Periodontal Sağlığın Radyografik Özellikleri

Radyografik inceleme, periodonsiyumun klinik değerlendirilmesinde temel bir unsur olarak yer alır. Normal ve sağlam bir periodonsiyumun radyografik özellikleri; alveol kretinde ve lateral bölgelerde sağlam lamina duranın görölmesi, furkasyon bölgelerinde kemik kaybının olmaması ve alveol kemiğinin en koronal noktası ile mine-sement birleşimi arasındaki mesafenin yaklaşık 2 mm olması şeklinde tanımlanır. Sağlıklı kişilerde söz konusu mesafe 1,0-3,0 mm aralığında değişkenlik gösterebilir (Schei ve ark., 1959; Wikner ve ark., 1990).

Mobilite

Sağlıklı periodontal durumda, ligamentin genişlemesiyle ortaya çıkan mobilite artışı genellikle oklüzal travma altındaki bir dişi yansıtır. Ayrıca mobilitedeki artış, periodonsiyumu azalmış olsa da sağlıklı kabul edilen bir diş için hastalık göstergesi sayılmaz (Lang ve Bartold, 2018). Uygulanan kuvvetlerin kaldırılmasıyla alveol kemik kaybının geri dönüşümlü olabildiği gösterildiği için, periodontal ligamentin genişlemesine bağlı artan mobilitenin patolojiye değil, değişen fonksiyonlara fizyolojik adaptasyona işaret ettiği kabul edilmiştir (Nyman ve Lang, 1994).

2.3. PERİODONTAL DOKULARDA ENFLAMASYON

Enflamasyon, vücudun bir yaralanmaya verdiği ilk tepkidir ve enflamasyonun çözölmesi, hasarlı dokuların yapısal ve fonksiyonel rehabilitasyonu için gereklidir. İlk aşama veya diğer bir ifadeyle akut enflamasyon; kızarıklık, şişme, ısı, ağrı ve fonksiyon değişikliğini içerir. Kendi kendini devam ettiren ve sınırlayan bir durumdur. Enflamatuvar hastalık, vücudun kendi hücrelerine veya dokularına saldıran, kalıcı eritem,

şişme ve normal dokularda hasara neden olan kontrolsüz enflamasyonun sonucudur (Van Dyke ve Sima, 2020).

Enflamasyon, periodonsiyum da dahil olmak üzere duyarlı organları, dokuları ve sistemleri etkileyen organize bir dizi olaydır. Sağlıklı veya 'normal' koşullar altında, enflamatuvar süreç doğal iyileşme yollarını aktive eden programlanmış bir çözülme döngüsüne girer (Serhan ve Savill, 2005).

Enflamatuvar yanıt gösteren periodontal dokulardan elde edilen DOS örneklerinde proinflatuar sitokin düzeyleri, sağlıklı bölgelerdeki DOS düzeylerinden daha yüksektir (Offenbacher ve ark., 1993). Ayrıca sitokinlerin doku yıkımında doğrudan ve dolaylı rollere sahip olduğu bilinmektedir (Gemmell ve ark., 1997; Slots ve Genco, 1984). Bu nedenle sitokin yanıtının periodontal hastalıkların patogeneğinde önemli bir parametre olduğu öne sürülmektedir (Taba ve ark., 2005).

Enflamasyon; enfeksiyöz ajanlar, toksinler ve fiziksel streslerden kaynaklanan hücresel hakaretlere karşı sinyal aracılı bir yanıttır. Bu yanıt, bir hücre ve molekül ağının aracılık ettiği bir dizi olayı içerir. Enflamasyonun en güçlü araçları arasında, lokal enflamasyon, efektör hücre alımı ve hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklığı modüle eden sitokinlerin salgılanmasından sorumlu konak savunmalarını aktive eden Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) bulunmaktadır (Akira, 2006; Beutler ve ark., 2006).

Enflamatuvar süreç çeşitli sonuçlara yol açar:

- 1) Enflamatuvar hasarın kronikleşmesi ve uzaması
- 2) Fibroz ve skar oluşumu
- 3) Homeostazın çözülmesi ve tam olarak yeniden sağlanması (Kurgan ve Kantarci, 2018).

2.3.1. Periodontitis

Periodontitis periodonsiyumun kronik enflamatuvar bir hastalığıdır. Bu hastalık, dişeti, periodontal ligament ve alveol kemiği dahil olmak üzere diş destek yapılarının irreversibl tahribatıyla kendini gösterir. Bu hastalığın kronik ve tedavi edilmemiş hali, diş yapısının ve çevresindeki kemiğin ilerleyici kaybıyla sonuçlanır. Tedavi edilmediğinde hastalık, erken diş kaybına yol açarak estetik ve fonksiyonel açıdan dentisyonun bozulmasına neden olabilir (Pihlstrom ve ark., 2005).

Periodontal hastalığın patogenezi subgingival sulkusta mikrobiyal biyofilmlerin oluşmasıyla başlar. Bu mikrobiyal mücadeleye yanıt olarak, konağın bağışıklık sistemi, konak doku hasarına yol açan enflamatuvar bir reaksiyonu tetikler. Potansiyel olarak zayıf bağışıklık, tütün kullanımı ve genetik duyarlılık ile ilişkili altta yatan ilişkili koşullar dahil olmak üzere bir dizi değiştirici konak faktör, bu hastalığın patogenezinde rol oynar (Bergström, 2004; Michalowicz ve ark., 2000).

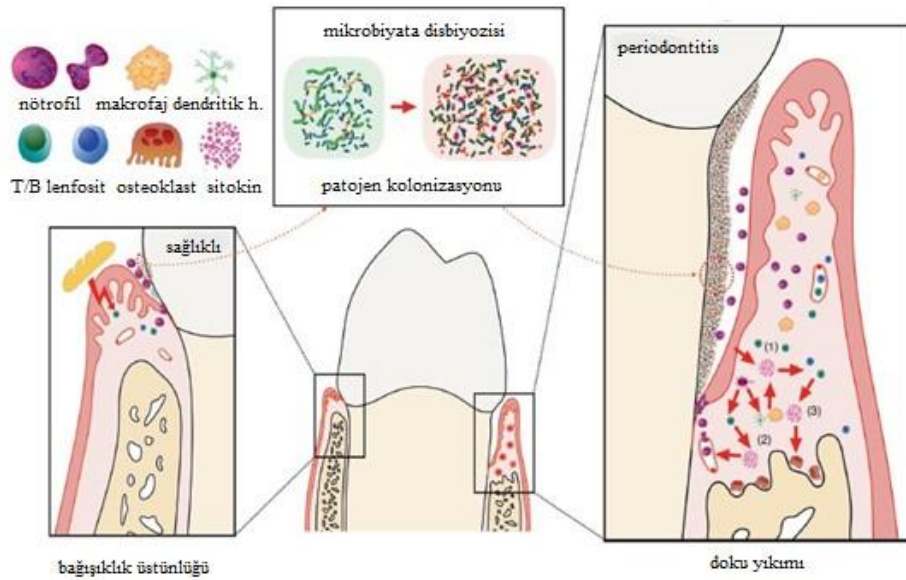
Periodontitis ile karşılaştırıldığında, plağa bağlı gingivitisin bir özelliği, dental biyofilm çıkarıldıktan sonra doku değişikliklerinin tamamen reversibl olmasıdır. Ortaya çıkan doku değişimleri reversibl olmasına rağmen, gingivitis; bağ dokusu ve kemik kaybıyla seyreden periodontitisin başlangıcı olarak değerlendirildiği için klinik bakımdan dikkat çekicidir (Leonardo Trombelli ve ark., 2018).

Yerleşik kommensal mikrobiyota ile konak arasındaki homeostazın kaybı sonucu oral mikrobiyom disbiyozisi, kronik enfeksiyon ve alveol kemiği de dahil olmak üzere yumuşak ve sert periodontal dokuların konak aracılı tahribatına yol açan çözülmemiş enflamasyon periodontitise neden olur (Bashutski ve ark., 2011). Periodontitis, dişeti dokularında kalıcı bir enflamatuvar yanıtı tetikleyen, periodonsiyumun fonksiyon

kaybına ve dolayısıyla diş kaybına yol açan patojenik biyofilmlerin neden olduğu ağız boşluğunun kronik bir enfeksiyonudur (Armitage ve Cullinan, 2010; Jakubovics ve Kolenbrander, 2010).

Hem lokal hem de sistemik immün yanıtlar periodontal enfeksiyonlardan kaynaklanır ve antijene spesifik T hücreleri ile çeşitli izotip ve alt sınıflardan oluşan antikorlardan oluşur (Ebersole, 2003).

Çeşitli çalışmalarda, periodonsiyumdaki T hücrelerinin fenotipinin ve fonksiyonunun, lokal yanıtları tetikleyen antijen türlerini yansıttığını ve kemik rezorptif süreçlerin potansiyel kontrolüne yol açan osteojenik süreçlerle iletişime katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Kawai ve ark., 2006; Vernal ve ark., 2006).



Şekil 2.2: Periodontal dokunun homeostazisi, kronik periodontitisin patogenezi ve ilgili sitokinlerin rolleri (Pan ve ark., 2019).

Periodontitis günümüzde başarıyla kontrol altına alınabilen ve dişlerin ömür boyu muhafaza edilebildiği kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Periodontitis; remisyon evresinde durağan kalabileceği gibi, alevlenmeler de sergileyebilir. Bu durumda stabil periodontitis hastaları, gingivitisli veya sağlıklı kişilere göre nüks riski yönünden daha savunmasızdır (Lang ve Bartold, 2018).

Periodontitis, birden fazla düzeyde etkili olan karmaşık bir etiyolojiye sahiptir. Mikrobiyal düzeyde, yıkıcı inflamasyon potansiyeline sahip disbiyotik mikrobiyal toplulukların varlığına dayanırken; konak düzeyinde, hastalığa yatkınlık ya da hastalıktan korunma sağlayabilecek genetik faktörler rol oynamaktadır. Ayrıca, sistemik sağlık durumu ve çevresel etkenler gibi konak yanıtını koruyucu ya da yıkıcı yönde değiştirebilen faktörler de bu süreçte katkıda bulunmaktadır (Lamont ve ark., 2020).

Periodontitis önlenabilir, kolayca teşhis edilebilir ve uygun profesyonel bakım ve uzun vadeli takip sonrasında başarılı bir şekilde tedavi ve kontrol edilebilir. Profesyonel bakımın önünde bulunan kültürel ve sosyo-ekonomik engeller, bireylerin doğru önleyici uygulamalara yönelmesini, erken teşhis edilmesini ve tedavi arayışını engelleyerek periodontal sağlığın iyileştirilmesinde ilerlemenin kısıtlı kalmasına neden olmaktadır (Jin ve ark., 2011).

2.4. PERİODONTAL ENFLAMASYONDA SİTOKİNLERİN İŞLEVİ

Periodontopatojenler konak immün yanıtını tetikleyerek periodontal dokularda enflamatuvar mediatörlerin ve sitokinlerin salınmasına neden olur ve periodontal yıkıma yol açar (Kumaresan ve ark., 2016). İnterlökin (IL)-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, interferon (IFN)- γ , indüklenmiş protein (IP)-10, IL-1 reseptör antagonisti (RA), IL-4 ve TNF- α gibi

sitokinlerin artmış seviyesinin varlığı periodontitisin enflamatuvar sürecine eşlik eder. Ayrıca hem IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin hem de IL-4, IL-1RA, IL-10 ve IP-10 gibi düzenleyici sitokinlerin ekspresyonunda artış vardır (Cairo ve ark., 2010).

Kronik enflamatuvar bir hastalık olan periodontal hastalığın Gram-negatif anaeroblardan veya bakteri kompleksinden kaynaklandığı bilinmektedir. Bu bakteriler interlökin (IL) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a) gibi çeşitli sitokinler üreterek polimorfonükleosit (PMN) infiltrasyonunu ve osteoklastlar tarafından üretilen matriks metalloproteinazı (MMP) artırabilir. Sonuç olarak, periodontal dokuları veya alveol kemiğini tahrip edebilir. Ayrıca reaktif oksijen türleri ve peroksitler üretir (Dahiya ve ark., 2013). Bu nedenle periodontal hastalığın neden olduğu inflamasyonun kronik olarak ilerlememesi için periodontal hastalığın erken tespit edilmesi ve tedavi edilmesi önemlidir (Kim ve ark., 2021).

Sitokinler, uyarıların indüklenmesinin bir sonucu olarak çeşitli farklı bağışıklık konak hücreleri tarafından salgılanan düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir. Mevcut kanıtlara göre, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-1 beta (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proenflamatuvar sitokinler, osteoklastogenezi ve kemik rezorpsiyonunu doğrudan uyarabilir. Ayrıca, osteoblastik hücreler tarafından nükleer faktör (NF- κ B) ligandı (RANKL) reseptör aktivatörü üretimini uyarmada ve RANKL ile sinerjik olarak etki etmede önemli bir etkiye sahiptirler (Jakovljevic ve ark., 2015).

Periodontitisin başlangıcı ve ilerlemesi birçok etiyolojik ve risk faktörüyle ilişkilidir; bunların en önemlileri lokal mikrobiyota ve konağın immün yanıtıdır (Hajishengallis, 2014). Periodontitisin ilerlemesinde sitokinlerin rolü son derece

önemlidir. Sitokinler, bariyer bölgelerindeki patojenlere ve uyaranlara karşı tepkilerin ilk dalgasında rol oynayan ve doku hücrelerini lenfositler ve yardımcı hücre popülasyonlarına bağlayan hem homeostazis hem de enflamatuvar süreçlerin temel modülatörleridir (Graves, 2008).

Klinik olarak dişeti oluğu sıvısındaki IL-6 konsantrasyonu periodontal hastalığı olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir (Mogi ve ark., 1999). Bu nedenle enflamatuvar sitokinlerin aşırı üretiminin periodontitis patogeneğinde önemli olduğu görülmektedir. Ayrıca bakteriyel biyofilmin uzaklaştırılmasının periodontal enflamasyonun iyileştirilmesi için gerekli olduğu ve dolayısıyla periodontal hastalık için etkili bir tedavi olduğu klinik olarak bilinmektedir (Pihlstrom ve ark., 2005).

Toll benzeri reseptörler (TLR), bir N terminal lörin bakımından zengin tekrar alanı, bir transmembran bölgesi ve bir C terminal sitoplazmik sinyal alanı içeren transmembran glikoproteinlerdir (Jin ve ark., 2007; Kim ve ark., 2007). Bu reseptörler öncelikle birinci basamak profesyonel fagositler (örn. nötrofiller, makrofajlar ve dendritik hücreler) tarafından salgılanır ve bu nedenle mikrobiyal patojenlerin erken tanınması için stratejik olarak konumlandırılmıştır (Akira ve Takeda, 2004). TLR'ler aşırı aktive edildiklerinde veya yetersiz kontrol edildiklerinde kronik enflamatuvar hastalıklara ve otoimmün hastalıklara katkıda bulunabilirler (Hajishengallis, 2010). TLR'ler, yüksek düzeyde proenflamatuvar sitokin üretimini indükleyerek kronik enflamasyon ve otoimmünitede önemli bir rol oynarlar (Kyriakis ve Avruch, 2001; Nichols ve ark., 2001). Periodontal sağlık dinamik bir durumu temsil eder; bu nedenle proenflamatuvar ve antienflamatuvar aktiviteler optimum şekilde dengelenmelidir. Bu homeostaz patojenler tarafından bozulduğunda, TLR'ler aktive olur (Kurgan ve Kantarci, 2018).

IL-1, IL-6 ve TNF ailesi üyelerinin çoğu, lenfosit teşviki ve doku yıkımı üzerinde pleiotropik etkilere sahiptir ve proenflamatuvar sitokinler olarak görev yapar. IL-1 ailesi üyeleri, karşılık gelen reseptörlerine bağlanarak esas olarak T hücresi aktivasyonu ve proenflamatuvar sitokin sekresyonu ile ilgili transkripsiyon faktörlerini aktive eder ve IL-6 esas olarak B hücresi aktivasyonuna aracılık eder. Anahtar transdüksiyon proteinlerinin durumuna bağlı olarak, TNF ailesi üyeleri ve ilgili reseptörleri arasındaki bağlanma, ölümü (apoptoz ve nekroptoz) veya yaşamı (proenflamatuvar ve osteoklastojenik faktörlerin salgılanması) içeren çok farklı hücre kaderlerine yol açabilir ve her ikisi de periodontal dokunun tahrip olmasına neden olur (Pan ve ark., 2019).

IL-1, IL-6, IL-12, IL-17, IL 18, IL-21, TNF α ve IFN- γ dahil olmak üzere birçok proenflamatuvar sitokin periodontitis patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir. (Ohlrich ve ark., 2009).

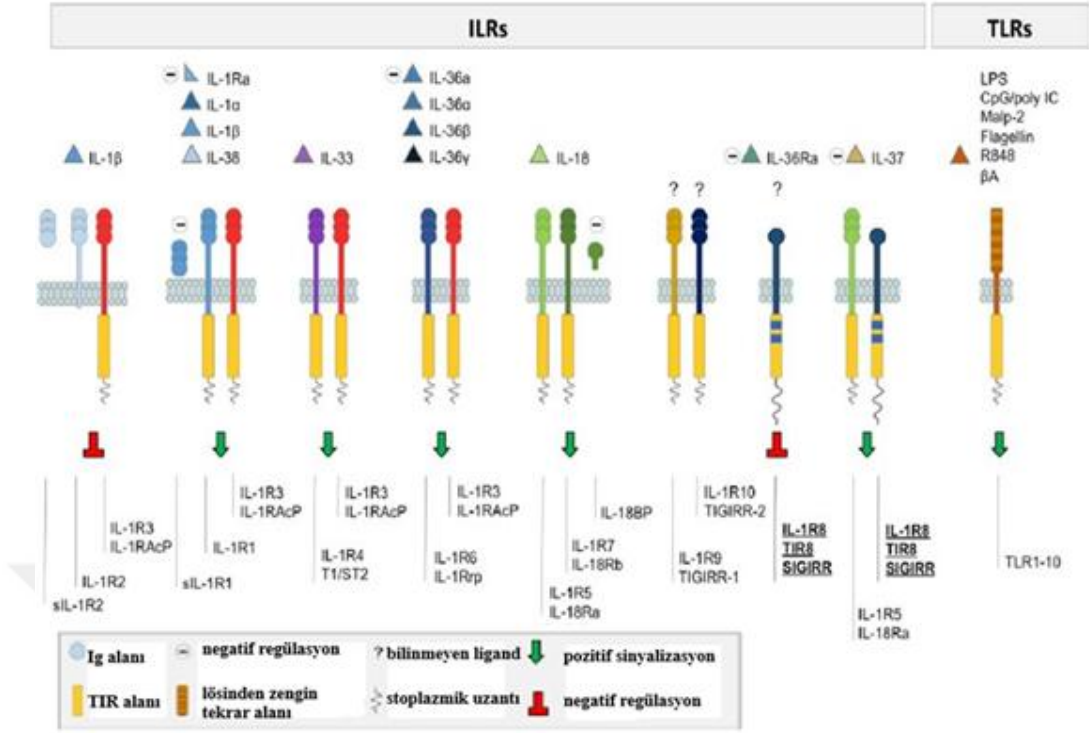
2.4.1. İnterlökin 1 (IL-1)

IL-1 sistemi, kompleks gen transkripsiyon aktivasyonu yoluyla, adaptif immünitinin aktivasyonuna ve oryantasyonuna katkıda bulunan enflamasyonun ve doğal yanıtların amplifikasyon kademesinin başlatılmasında birincil bir role sahiptir (Arend ve ark., 2008; Dinarello ve ark., 2010; Towne ve ark., 2004). IL-1 sistemi, enfeksiyonlar ve enflamasyonda konak tepkilerinin yanı sıra doğuştan gelen ve adaptif lenfoid hücrelerin aktivasyonunda da rol oynar (Dinarello, 2010; C. Garlanda ve ark., 2013). IL-1 sistemi, agonist aktiviteye sahip ligandları (IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β ve IL-36 γ), reseptör antagonistlerini (IL-1Ra, IL-36Ra ve IL-38), bir antienflamatuvar sitokini (IL-37), sinyal molekülleri olarak hareket eden reseptörleri (IL-1R1, IL-1R4/ST2, IL-1R5/IL-18R α , IL-1R6/IL-1R β 2/IL-36R), yardımcı proteinleri (IL-1R3/IL-1RAcP, IL-

1R7/IL-18R β), negatif düzenleyici reseptörleri (IL-1R2, IL-1R8/SIGIRR/TIR8) içerir. Son olarak sistemde fonksiyonu iyi tanımlanmamış reseptörler de bulunmaktadır (IL-1R9/TIGIRR-2, IL-1R10/TIGIRR-1) (Supino ve ark., 2022). IL-1R ailesinin yetim reseptörler (IL-1R8, IL-1R9 ve IL-1R10) olarak adlandırılan üç reseptörün IL-1 sitokin ailesinin bilinen herhangi bir üyesini bağlayamadığı tespit edilmiştir. Ailenin diğer üyelerinden farklı olarak (IL-1R3b hariç), bu reseptörler alışılmadık derecede uzun bir hücre içi kısım ile karakterize edilir ve muhtemelen diğer reseptörlerin sinyal yollarını düzenleyen ortak bir işleve sahip olabilecekleri varsayımına yol açar (Boraschi ve Tagliabue, 2013).

ILR'ler, Toll-IL-1 direnç (TIR) alanı adı verilen ortak bir hücre içi sinyalleme alanının ve hücre dışı kısımlarında Ig benzeri alanların varlığıyla karakterize edilir (Kang ve Lee, 2011).

ILR'lerin terminolojisi yakın zamanda revize edilmiştir (C. Garlanda ve ark., 2013). ILR'ler; IL-1R1 (IL-1RI), IL-1R2 (IL-1RII), IL-1R3 (IL-1RAcP), IL-1R4 (ST2), IL-1R5 (IL-18Ra), IL-1R6 (IL-1Rrp2, IL-36R), IL-1R7 (IL-18R β), IL-1R8 (TIR8 veya SIGIRR), IL-1R9 (TIGIRR-2) ve IL-1R10 (TIGIRR-1) olarak şekil 2.4'te ifade edilmektedir:

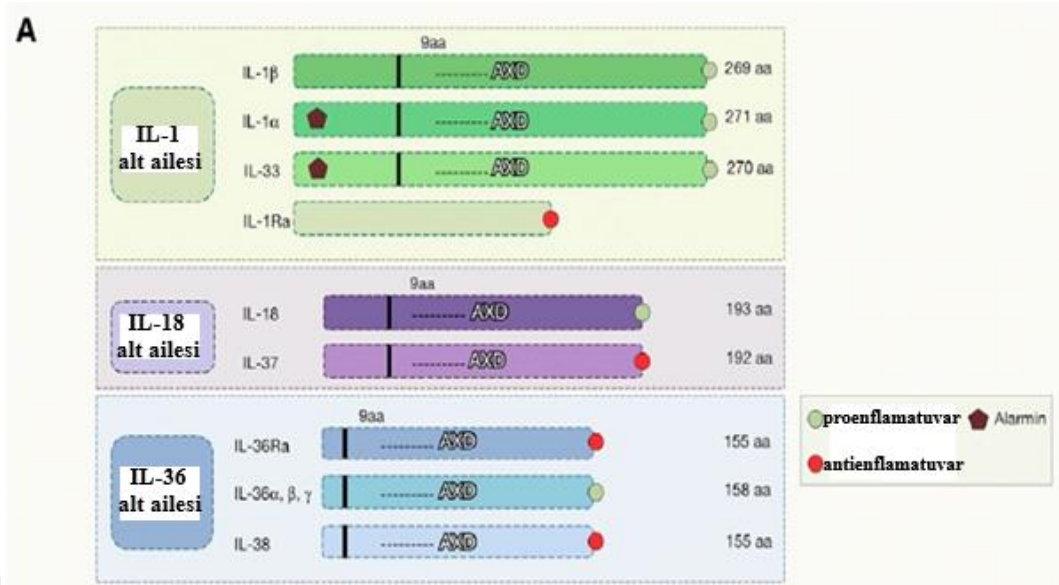


Şekil 2.4: IL-1 sistemi ve Toll Benzeri Reseptörler. IL-1 reseptör (ILR) ailesinin ligandları gösterilmiştir (IL-1 α , IL-1 β , IL-38, IL-33, IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ ve IL-18). Mikrobiyal bileşikler (LPS, CpG, poli IC, Flagellin ve diğerleri), β -amiloid ve tehlike sinyalleri TLR'ler için ligandlardır. IL-1R, IL-33R, IL-36R ve IL-18R kompleksleri sinyal iletimini aktive eder. IL-R2, sIL-1R1, IL-1Ra, IL-36Ra IL-18BP ve IL-1R8 farklı mekanizmalarla hareket eden negatif düzenleyicilerdir. IL-37, üçlü bir kompleksin (IL-37/ IL-1R5/ IL-1R8) oluşumu üzerine sinyal veren bir antienflamatuvar sitokindir. IL-1R3, IL-R1, IL-1R2, IL-1R4 ve IL-1R6 için bir aksesuar proteindir. IL-1R8, IL-1R9 ve IL-1R10 için ligandlar hala kısmen tanımlanmıştır (Molgora ve ark., 2018).

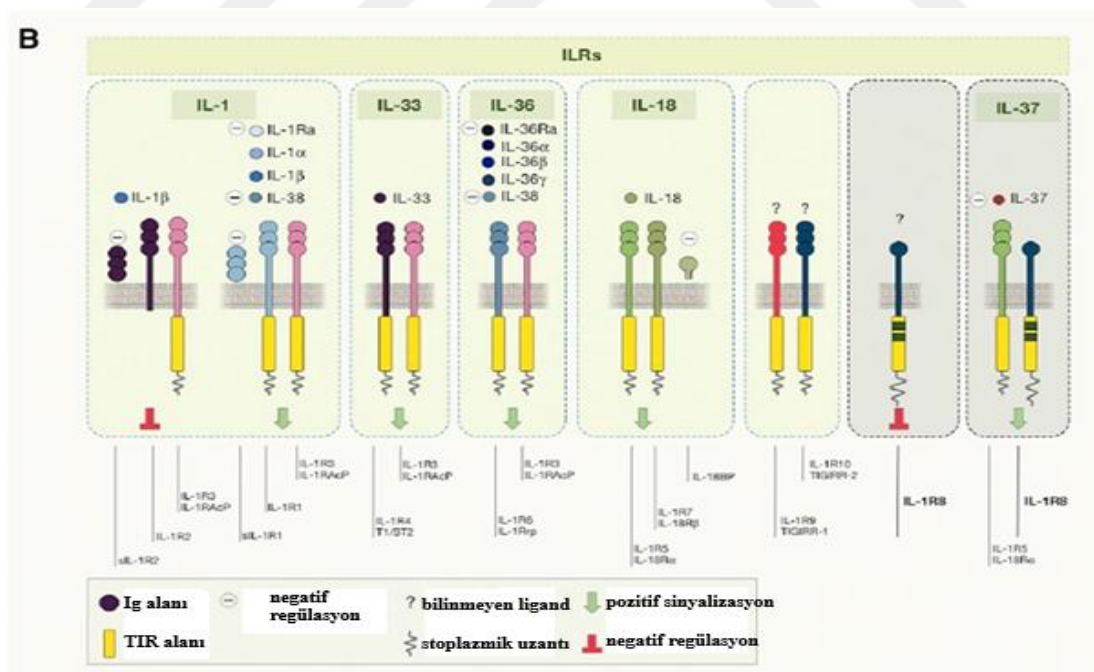
ILR'ler tüm omurgalılarda bulunur ve ortak bir IL-1R atasal geninden evrimleşmeyen IL-1R8 de dahil olmak üzere bazı istisnalar dışında atasal gen duplikasyon olayları yoluyla ortaya çıkmıştır (Rivers-Auty ve ark., 2018). ILR'ler, Toll-IL-1 direnci (TIR) alanı adı verilen TLR'lerle ortak bir hücre içi sinyal alanını paylaşır ve hücre dışı immünoglobulin (Ig) benzeri alanlar ile karakterize edilir. Ligand bağlandıktan sonra, ILR'ler TIR alanları aracılığıyla dimerleşir ve aşağı doğru regüle

protein kinazlarına (örneğin, IL-1R ile ilişkili kinazlar [IRAK'lar] ve tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili faktör 6 [TRAF6]) bağlanan adaptör protein MyD88 içeren TIR alanının işleve girmesine neden olur. Sinyal, nükleer faktör-kB (NF-kB), aktivatör protein-1 (AP-1), c-Jun N-terminal kinaz (JNK), p38 ve diğer mitojenle ilişkili protein kinazlar (MAPK'lar), hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazlar (ERK'ler) ve interferon düzenleyici faktör (IRF) üyeleri gibi enflamatuvar ve bağışıklık tepkileriyle ilişkili kilit transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna yol açar (Dinarello, 2009).

MyD88'in IL-1R ailesi üyeleri tarafından ortak kullanımı, yanıt spesifikliğinin oluşturulmasından sorumlu mekanizmalar sorununu gündeme getirmektedir. IL-1R reseptör repertuarı spesifikliğin ana belirleyicisidir. Örneğin IL-18 reseptörü, IL-1R8 gibi doğal öldürücü (NK) hücrelerde yüksek düzeyde eksprese edilir ve IL-18, NK hücrelerinin farklılaşması ve aktivasyonunun bir yöneticisidir. Dahası, negatif düzenleyiciler de farklı şekilde ifade edilir ve düzenlenir, böylece yanıtın farklı şekilde ayarlanmasına neden olur. Örneğin, IL-4 ve IL-13, tuzak IL-1R2'yi yukarı doğru regüle ederek miyelomonositik hücrelerin IL-1'e tepkisini azaltır (Colotta ve ark., 1993), ancak IL-33'e tepkiyi ve tip 2 bağışıklığın ifadesini etkilenmeden bırakır. Bu nedenle, reseptörlerin ve düzenleyici moleküllerin farklı ekspresyonu, IL-1 ailesinin farklı üyelerinin etkisinin spesifikliğinin temelini oluşturur (Colotta ve ark., 1993).



Şekil 2.5: IL-1 Aile Üyelerinin ve Alıcılarının Yapısal Organizasyonu (A). IL-1 ligandlarının alt aileleri, yapısal benzerliğe göre gruplandırılmıştır. Bölünme bölgesinden sonra 9 amino asidi konumlandıran konsensüs dizisi (AXD) gösterilmiştir (Mantovani ve ark., 2019).



Şekil 2.6: IL-1 Aile Üyelerinin ve Alıcılarının Yapısal Organizasyonu (B). IL-1 reseptörleri ve bunların aynı kökenli agonistleri ve antagonistleri. ILR alt ailesi, IL-1

ailesinin sitokinleri için reseptörler ve aksesuar proteinlerden (AcP'ler) oluşur. (Mantovani ve ark., 2019).

2.4.2. İnterlökin 37 (IL-37)

İnsan IL-37, IL-1 ailesinin yeni keşfedilen bir üyesidir ve proenflamatuvar sitokinlerin üretimini engelleyerek enflamasyonu ve bağışıklık tepkisini engelleme ile metabolik yeniden programlamayı indükleyerek ve enflamasyonun metabolik etkilerini sınırlayarak enflamasyon kaynaklı yorgunluğu iyileştirme yeteneğine sahiptir (Cavalli ve ark., 2017). IL-37 a, b, c, d ve e olmak üzere beş varyanttan oluşur, hücre içi ve hücre dışı bir sitokin olarak işlev görür. IL-37 sitozolde pro-inaktif formda oluşur ve salınır, aktif forma dönüştürülmesi için hücre bölünmesi gerekir, olgunlaşma ve salgılanmaya enflamazom sinyal kompleksleri üzerine enflamatuvar kaspazlar aracılık eder (Monteleone ve ark., 2015). Sitokinler tarafından uyarılan da dahil olmak üzere proenflamatuvar uyarılar, kontrolsüz enflamasyona ve aşırı doku hasarına karşı kendini koruyucu bir mekanizma olan insan IL-37 üretimini indükleyebilir (Cavalli ve Dinarello, 2018).

IL-37, esas olarak TLR aktivasyonuna yanıt olarak makrofajlar tarafından, IL-1 β ve transforming büyüme faktörü- β (TGF- β) tarafından üretilir (Dinarello, 2018). Bir IL-37 öncüsü (pro-IL-37), IL-1 β gibi kaspaz 1 tarafından olgun IL-37'ye bölünür, bunun bir kısmı (~%20) çekirdeğe girer ve geri kalanı pro-IL-37 ile birlikte hücre dışına salınır ve her ikisi de biyolojik olarak aktiftir (Cavalli ve Dinarello, 2018).

IL-37'nin nükleer translokasyonu ve antienflamatuvar özellikleri, TGF- β 'nın antienflamatuvar özelliklerine aracılık eden bir transkripsiyon faktörü olan Smad3'e bağlanma ile ilişkili görünmektedir (Dinarello, 2018; Grimsby ve ark., 2004).

IL-37 esas olarak doğuştan gelen fakat aynı zamanda edinilmiş bağışıklık tepkilerini de baskılar. IL-37 genindeki bir kararsızlık dizisi, IL-37'nin mRNA yarı ömrünü sınırlar. IL-37 yapısal olarak IL-18'e benzer, bu da benzer bir evrimsel süreci akla getirir (Kaplanski, 2018).

IL-37 aşırı ekspresyonu, insülin ve glikoz toleransına verilen yanıtın iyileşmesi ve obeziteden korunma ile ilişkilidir. Ayrıca, IL-37 adipositlerde ve makrofajlarda AMPK'yi aktive etmiştir (Ballak ve ark., 2014). IL-37/ IL-1R5/ IL-1R8 eksenini mTOR sinyalini inhibe ettiğinden ve AMPK, STAT6 ile Foxo ailesinin transkripsiyon faktörlerini aktive ettiğinden (Nold-Petry ve ark., 2015) bu sonuçlar IL-37'nin makrofajlarda ve dendritik hücrelerde sahte açlık durumunu desteklediğini ve böylece IL-1R8 aracılığıyla hücre metabolizmasının inflamasyona bağlı modifikasyonunu düzenlediğini göstermektedir.

Yakın zamanda Cavalli ve arkadaşları, insan IL-37'sinin enflamasyonun modülasyonu ve metabolik yeniden programlama yoluyla enflamasyonun metabolik maliyetini tersine çevirdiğini ve egzersiz performansını iyileştirdiğini gösterdi (Cavalli ve ark., 2017).

2.4.3. İnterlökin-1 Reseptör 8 (IL-1R8 /TIR8/SIGIRR)

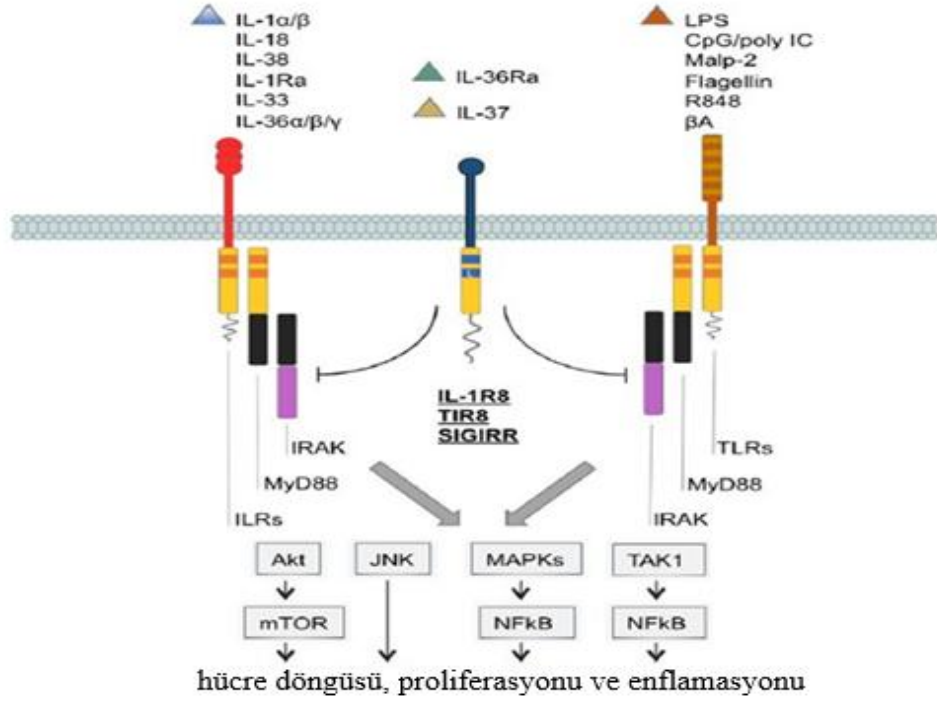
IL-1R ailesinin orphan reseptör üyesi olan ve 1999 yılında 'SIGIRR' olarak adlandırılan IL-1R8, proenflamatuvar sinyalizasyon kademesini ortaya çıkarmaz; bunun yerine IL-1R8, IL-1R ve TLR'ye bağlı enflamasyonu engelleme işlevi görür (Boraschi ve Tagliabue, 2013; C. Garlanda ve ark., 2013). Örneğin, IL-1R8, IRAK (IL-1 receptor-associated kinase) ve TRAF6 ile etkileşime girer ve böylece aktive edilmiş IL-1R veya

TLR kompleksi ile birleşmek için tuzak kurucu bir şekilde rekabet eder (Qin ve ark., 2005; Wald ve ark., 2003). Bu nedenle, IL-1R8, IL-1, IL-18, IL-33, IL 36, TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR7 ve TLR9 tarafından tetiklenen enflamasyonu hafifletir; bu, IL-1R8'in hücre içi alanına bağlı bir eylemdir, ancak hücre dışı alan da buna katılabilir (C. Garlanda ve ark., 2013; Qin ve ark., 2005; Wald ve ark., 2003).

IL-1R8, IL-1R süper ailesine ait olup klasik IL-1R ailesi üyelerinden farklı olarak yalnızca tek bir hücre dışı Ig benzeri alan, uzun bir sitoplazmik kuyruk ve bir hücre içi Toll/IL-1R (TIR) alanından oluşur (Garlanda ve ark., 2009). IL-1R8, TIR içeren adaptör moleküllerin reseptör kompleksine bağlanmasına müdahale ederek ailenin diğer üyeleri tarafından sinyal iletiminin negatif bir düzenleyicisi olarak davranır (Mantovani ve ark., 2019).

Yapısal olarak IL-1R8, IL-1R ailesinde benzersizdir; çünkü hücre dışı alanı, IL-37'yi bağladığı bilinen IL-18 bağlayıcı proteine benzer şekilde yalnızca bir immünoglobulin benzeri alan içerir (Bufler ve ark., 2002). Dekoy ile ilgili önemli bir özellik, IL-1R8'in TIR alanının, IL-1R ailesinin diğer üyelerinde korunan ve IL-1R1 sinyali için gerekli olan Ser447 ve Tyr536 kalıntılarından yoksun olmasıdır (Garlanda ve ark., 2009). IL-1R8 ekspresyonu, bağırsak, böbrek, karaciğer, akciğer, NK hücreler, B hücreleri, monositler ve dendritik hücreler (DC'ler) de dahil olmak üzere yaygındır (Garlanda ve ark., 2004; Lech ve ark., 2007; Polentarutti ve ark., 2003).

IL-1R8'İN DÜZENLEYİCİ ETKİSİ



Şekil 2.7: IL-1R8 tarafından uygulanan negatif düzenleme. IL-1R8 tek bir ekstraselüler alan, bir transmembran alan, bir sitoplazmik TIR alanı ve alışılmadık derecede uzun bir kuyruk (95 kalıntı) içerir. IL-1R8 TIR alanı iki korunmuş kalıntıdan (Ser447 ve Tyr536) yoksundur ve bunların yerini Cys222 ve Leu305 alır, bu da geleneksel olmayan sinyalleşmeyi düşündürür. IL-1R8, TIR içeren reseptörleri ve adaptör proteinleri inhibe ederek ve böylece Akt, JNK, MAPK'lar, TAK1 ve sonuç olarak mTOR ve NFκB aktivasyonunu bloke ederek ILR ve TLR sinyalleşmesinin negatif bir düzenleyicisi olarak hareket eder (Molgora ve ark., 2018).

TIR8, geleneksel sinyal kapasitelerinden yoksundur ve hücre içinde hareket ederek ailenin negatif bir düzenleyicisi olarak görev yapar. Mevcut bilgiler, IL-1R8'in TIR içeren adaptör moleküllerin reseptör kompleksiyle birleşmesine müdahale ettiğini ve böylece sinyal iletimine yol açan sinyal yolunu azalttığını göstermektedir (Molgora ve

ark., 2018). Ayrıca IL-1R8, antienflamatuvar sitokin IL-37'yi tanıyan reseptörün bir bileşenidir (Nold-Petry ve ark., 2015).

IL-1R8, ailenin diğer üyelerinden farklı olarak, hücre dışı kısmında tek bir Ig benzeri alanı kapsayan (Thomassen ve ark., 1999) ve tercihen epitel hücrelerinde (akciğer, bağırsak, karaciğer, böbrek) eksprese edilen, ancak lökositlerde genellikle bulunmayan ve indüklenemeyen, IL-1R/IL-18R süper ailesinin benzersiz bir reseptörüdür (Cecilia Garlanda ve ark., 2013; Polentarutti ve ark., 2003; Qin ve ark., 2005; Wald ve ark., 2003).

IL-1R8'in TLR ve IL-1R reseptörleri için inhibitör aktivitesi yalnızca reseptörün ligandıyla etkileşiminden sonra ortaya çıkar ve farklı mekanizmalara dayanır. TLR reseptörlerinin inhibisyonunun yalnızca IL-1R8'in hücre içi TIR taşıyan kısmının varlığını gerektirdiği, IL-1R inhibisyonunun ise hem hücre içi hem de hücre dışı alanları gerektirdiği bildirilmiştir; bu da çift etkileşime ihtiyaç olduğunu göstermektedir (Qin ve ark., 2005)

Kesik ekstraselüler kısım nedeniyle IL-1R8, IL-1 ailesi ligandlarıyla etkileşime girmezken, anormal TIR alanı sinyal iletimi yapamaz (Qin ve ark., 2005; Thomassen ve ark., 1999; Wald ve ark., 2003). SIGIRR'nin bir immünoglobulin alanı olmasına rağmen, IL-1'e bağlanmaz veya IL-1'e bağlı sinyalleme artırmaz (Thomassen ve ark., 1999).

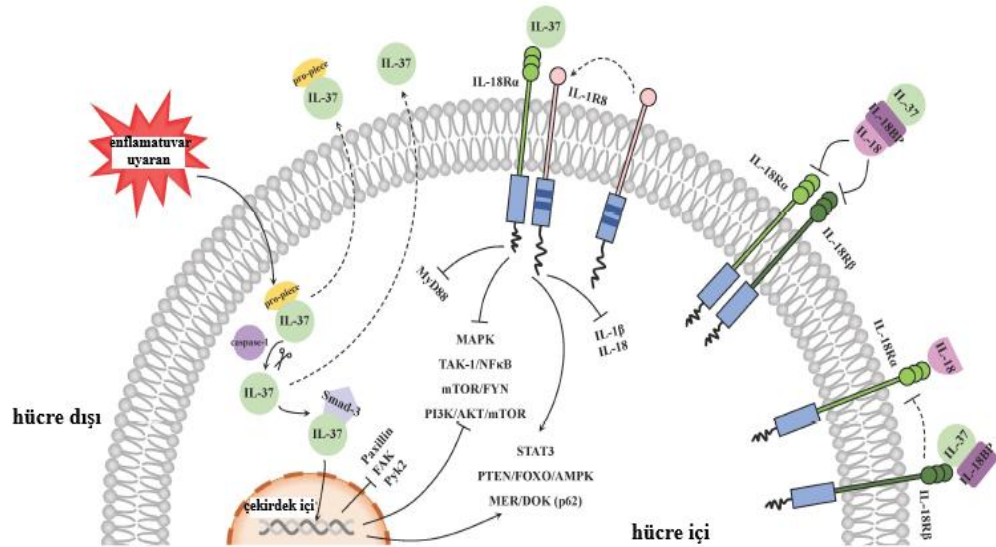
2.5. IL-37 VE IL-1R8 ETKİLEŞİMİ İLE BAŞLAYAN ENFLAMATUVAR YOLAK PROTEİNLERİ

Hücre dışı IL-37, hücre yüzeyinde IL-18 reseptörü a (IL-18Ra) ve IL-1 reseptörü 8 (IL-1R8) ile bir kompleks oluşturarak antienflamatuvar sinyalleri iletir (Bufler ve ark.,

2002; Kumar ve ark., 2002; Pan ve ark., 2001; Tsutsumi ve ark., 2014). Tersten bakıldığında IL-1 ailesi reseptörü olan IL1-R8, MyD88'in kodunu çözen ve IL-1 ailesi ve TLR'ye (Wald ve ark., 2003) yönelik dizide sinyali sınırlayan IL37/IL-18Ra/IL1-R8 kompleksini oluşturmak için görevlendirilir. IL-37'nin antienflamatuvar etkilerini göstermesi için IL-1R8 gereklidir (Cavalli ve ark., 2017; Cavalli ve ark., 2016; Lunding ve ark., 2015; Moretti ve ark., 2014). Ancak IL-1R8, IL-37 tedavisine yanıt olarak stabil değildir (Li ve ark., 2019).

Serbest IL-37, IL-18Ra'ya bağlanarak IL-1R8'in, MyD88'i bağlamayan ancak hücre içi bir antienflamatuvar sinyali indükleyen yüksek afiniteli bir reseptör oluşturmak üzere görevlendirilmesini indükler (Kaplanski, 2018).

IL-1R8, IL-1 ailesinin bir antienflamatuvar molekülü olan IL-37'nin sinyal reseptörünün IL-1R5 ile bir parçasıdır, immünosupresif bir yolu indükler. IL-37/IL-18Ra/IL-1R8 kompleksi MAPK, NF- κ B, mTOR, TAK1 ve Fyn'i inhibe eder ve STAT3, Mer, PTEN ve p62 (dok) sinyalini aktive eder (Li ve ark., 2015; Nold-Petry ve ark., 2015).

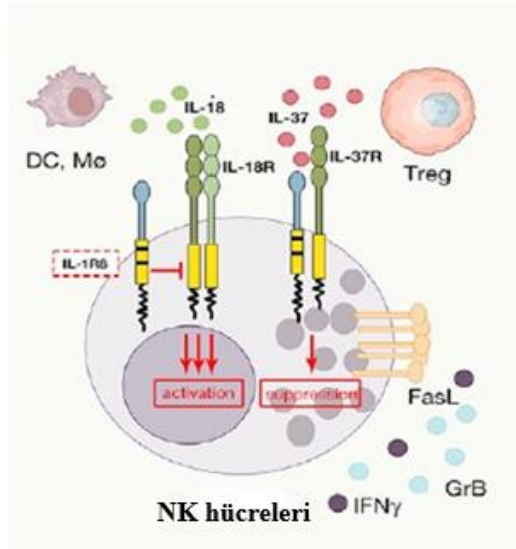


Şekil 2.8: IL-37 sinyali iletiminin moleküler mekanizmaları (Gu ve ark., 2023).

IL-1R8'in IL-1R5/IL-18Ra ile birlikte antienflamatuvar sitokin IL-37 için ortak reseptör olarak hareket ettiği gösterilmiştir (Nold-Petry ve ark., 2015).

IL-37, IL-1R8 olarak adlandırılan, IL-18Ra ile üçlü bir kompleks oluşturan ve bir antienflamatuvar tepkiyi indükleyen IL-1 ailesinden yetim reseptörüne bağlanır (Li ve ark., 2015; Nold-Petry ve ark., 2015). IL-37/IL-18Ra/IL-1R8, STAT-3 sinyal yolunu aktive eder, NF- κ B ve AP-1 aktivasyonunu ile IFN- γ üretimini azaltır. Dolayısıyla IL-37 ve IL-18'in hücreler üzerinde antagonist etkileri vardır ve IL-37, IL-18 enflamatuvar fonksiyonlarını doğal olarak modüle edebilir (McNamee ve ark., 2011). IL-37, IL-1R5 ve IL-1R8 yoluyla sinyal göndererek, doğal bir enflamasyon ve bağışıklık freni görevi gören bir antienflamatuvar sitokindir (Nold-Petry ve ark., 2015).

Serbest IL-37, IL-18R α 'ya bağlanarak IL-1R8'in MyD88'e bağlanmayan ancak hücre içinde antienflamatuvar bir sinyal oluşturan yüksek afiniteli bir reseptör oluşturmasını sağlar (Kaplanski, 2018).

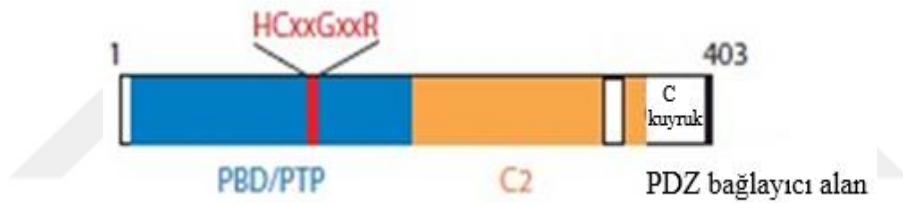


Şekil 2.9: NK hücreleri üzerindeki IL-18 aktivitesinin IL-1R8'e bağımlı modülasyonunun temsili ve bunun IL-37 için koruyucu reseptör olarak rolü (Mantovani ve ark., 2019).

2.5.1. PTEN

MMAC1 (çoklu ileri kanserlerde mutasyona uğramış) veya TEP1 (TGF- β ile düzenlenmiş ve epitel hücre ile zenginleştirilmiş fosfataz) olarak da bilinen PTEN (kromozom 10'dan silinmiş fosfataz ve tensin homoloğu) tümör baskılayıcı geni, birçok insan kanserinde heterozigotluk kaybına (LOH) uğrayan bir genomik bölge olan kromozom 10q23 üzerinde yer almaktadır (Cantley ve Neel, 1999).

İnsan PTEN'i dört fonksiyonel alan içeren 403 amino asitlik bir proteindir: N-terminal PI_(4,5)P₂ bağlayıcı/fosfataz alanı, bir C2 alanı, bir karboksil terminal kuyruk alanı (C-kuyruk) ve bir PDZ-bağlayıcı alan (PDZ-BD) (Worby ve Dixon, 2014).



Şekil 2.10: PTEN yapısı. N-terminal fosfatidilinositol 4,5-bisfosfat [PI_(4,5)P₂]-bağlayıcı (PBD)/fosfataz alanı (mavi dikdörtgen), C2 (turuncu dikdörtgen), C-kuyruğu (beyaz dikdörtgen) ve PDZ-bağlayıcı (siyah çubuk) alanları tarafından takip edilir. Yapıya dahil olmayan proteinin bölümleri beyaz dikdörtgenlerle gösterilmiştir. Katalitik aktif bölge HCxxGxxR'dir (Worby ve Dixon, 2014).

N-terminal PIP₂ bağlayıcı alan, PTEN'in hem hücrel lokalizasyonunda hem de katalitik aktivitesinde rol oynar (Campbell ve ark., 2003; Walker ve ark., 2004). PTEN'in amino asit dizisi, protein tirozin ve fosfataz (PTPase) süper ailesinin bir dönüm noktası olan aktif bölge dizisi motifi HCxxGxxR'yi içerir (Li ve ark., 1997).

PTEN hem protein hem de lipid fosfataz aktivitesine sahiptir. Lipid fosfataz aktivitesi PTEN'in bir tümör baskılayıcı olarak işlev görme kabiliyetiyle yakından ilişkilirken, protein fosfataz aktivitesi molekül içi ve düzenleyici niteliktedir (Zhang ve ark., 2012).

Tümör baskılayıcı olarak PTEN, lipid ikinci habercisi PIP₃'ün (fosfatidilinositol(3,4,5)-trisfosfat) defosforilasyonunu yapabilir ve PIP₂'yi (fosfatidilinositol(4,5)-bifosfat) oluşturur. PTEN, PIP₃'ü PIP₂'ye hidrolize ederek PI₃K/AKT sinyal yolunu inhibe ederek PIP₃ membran alımını ve AKT uyarımını önler (Maehama ve Dixon, 1998). Bu nedenle, PTEN fosfataz aktivitesinin kaybı hücrenin hayatta kalmasını, büyümesini ve çoğalmasını aktive eder (Myers ve ark., 1998; Stambolic ve ark., 1998). Öte yandan, PTEN protein fosfataz aktivitesi gösterilir ve tirozin, serin ve treonin bölgelerindeki fosfopeptitleri defosforile edebilir (Leslie ve Downes, 2002). PTEN, hücrel göçü önler ve protein fosfataz aktivitesi ile hücre adezyonunu kontrol eder, FAK ve Shc (Src-homolog kolajen) ile etkileşime girer (Gu ve ark., 1999; Tamura ve ark., 1998).

PTEN'in lipid fosfataz aktivitesi, protein fosfataz aktivitesi yoluyla serin ve/veya treonin kalıntılarındaki kendi kendini defosforilasyonu ile desteklenir (Zhang ve ark., 2012) (Tibarewal ve ark., 2012). Sitozole rağmen, PTEN belirli hücrel kısımlarda da bulunabilir ve PI₃K/AKT'den bağımsız aktivitelerde yer alır (Bononi ve Pinton, 2015). Nükleer PTEN, fosfatazdan bağımsız tümör baskılayıcı işlevler yoluyla kromozom stabilitesinde, DNA onarımında ve apoptozda önemli bir rol oynar (Planchon ve ark., 2008; Yin ve Shen, 2008). PTEN'in hücreden hücreler arası boşluğa çıkabildiği işaret edilmektedir (Hopkins ve ark., 2013; Putz ve ark., 2012) ve PTEN'in mitokondri, mitokondri ile ilişkili membranlar, endoplazmik retikulum gibi sitoplazmik organeller ile

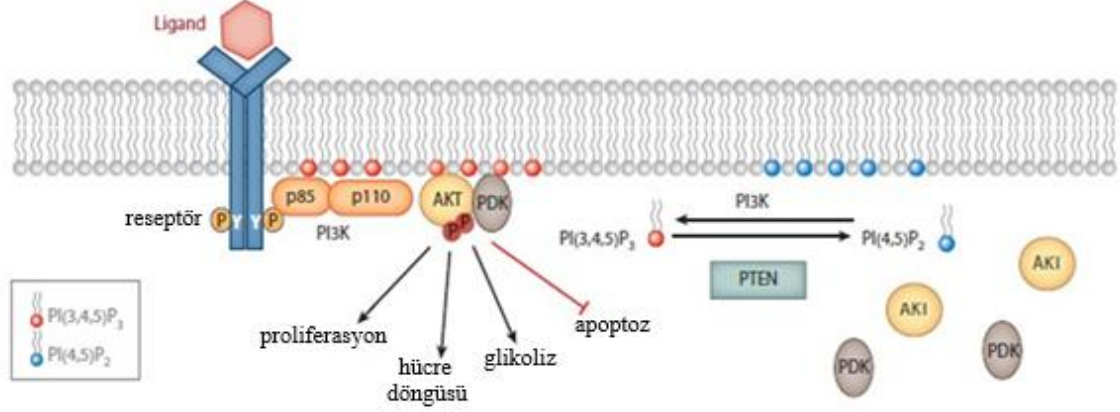
nükleus ve nükleolusta bulunabileceği gösterilmiştir (Trotman ve ark., 2007). PTEN'in ekspresyon seviyesi, stabilitesi ve enzimatik aktivitesi önemli olup transkripsiyonel, post-translasyonel ve protein-protein etkileşimleri ile düzenlenir (Salmena ve ark., 2008).

PTEN periodontal dokularda eksprese edilen bir tümör baskılayıcı gen olup, tümör oluşumu ve kemik yeniden şekillenmesinde önemli görevler alır (Fu ve ark., 2019). PTEN büyüme, hücre döngüsü, protein sentezi, hayatta kalma, DNA onarımı ve göçünde kritik bir role sahiptir (Naderali ve ark., 2018).

PI₃K/AKT/mTOR sinyal iletimi hücre çoğalmasını, farklılaşmasını, hücre metabolizmayı ve hücre iskeletini yeniden organize ederek apoptoza ve kanser hücrelerinin hayatta kalmasına yol açar. Moleküler sapmaların aracılık ettiği PI₃K/AKT/mTOR sinyal yolunun aktivasyonu, tümör gelişiminin yanı sıra antikanser tedavilerine karşı direncin artırılmasında da etkilidir (Burris, 2013; Engelman, 2009).

PI₃K (fosfatidilinositol 3-kinaz), plazma membranındaki tirozin kinaz reseptörlerine ve Ras'a bağlanarak büyüme faktörü uyarımına yanıt olarak fosfatidilinositol (4,5)-bisfosfatı fosfatidilinositol (3,4,5)-trisfosfata fosforile eder (Klinghoffer ve ark., 1996). AKT gibi pleckstrin homoloji alanına (PHIP) sahip proteinlerin bazıları, ikinci haberci PIP₃'e tepki olarak aktive edilir. AKT aktivasyonu, hayatta kalmayı, büyümeyi ve çoğalmayı uyarır (Frech ve ark., 1997; Klarlund ve ark., 1997). PI₃K/AKT yolu, PIP₃'ün defosforilasyonu yoluyla bir tümör baskılayıcı olarak PTEN tarafından negatif olarak düzenlenir. PTEN, PI₃K/AKT sinyal yolunu antagonize eder ve fonksiyon kaybı PI₃K/AKT yol aktivitesinin artmasına yol açar. Sonuç olarak, PTEN değişiklikleri tümör oluşumuna ve diğer hastalıklara neden olabilir (Keniry ve Parsons, 2008).

PTEN, PI₃K aktivitesine karşı çıkararak antagonist etki gösterir (Worby ve Dixon, 2014).



Şekil 2.11: PTEN'in PI₃K/AKT yoluna etkisi. Hormonlar ve büyüme faktörleri de dahil olmak üzere hücre dışı sinyallere yanıt olarak, reseptör tirozin (Y) kinazları aktive olur ve otofosforilasyona uğrar. Fosforile edilmiş Y kalıntıları, düzenleyici alt birimindeki (p85) Src homoloji 2 (SH2) alanlarıyla etkileşimi yoluyla PI₃K 'nın (p110) katalitik alt birimini membrana çeker. Bu şekilde konumlandırıldığında, PI₃K, fosfatidilinositol 4,5 bifosfatı (PI(4,5)P₂) fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfata (PI(3,4,5)P₃) dönüştürür. PI(3,4,5)P₃'ün artan lokalize konsantrasyonları, AKT ve aktive edici kinazı PDK dahil olmak üzere birçok PHIP içeren proteini membrana çeker. Aktive edilmiş AKT'nin hücre çoğalmasının teşviki, hücresel glikolitik akışın artması ve apoptozisin inhibisyonu dahil olmak üzere birçok alt akış etkisi vardır. PTEN, PI(3,4,5)P₃'ü defosforile ederek ve sonuç olarak AKT aktivitesini azaltarak bu hayatta kalma/çoğalma paradigmasını antagonize eder (Worby ve Dixon, 2014).

PTEN'in yalnızca kanser büyümesini baskılamakla kalmayıp aynı zamanda embriyonik gelişimi, hücre adezyonu ve göçünü, apoptozu, kök hücre büyümesini ve farklılaşmasını düzenlemede de rol oynadığı gösterilmiştir (Di Cristofano ve Pandolfi, 2000; Penninger ve Woodgett, 2001; Yamada ve Araki, 2001).

2.5.2. MER

Reseptör tirozin kinaz (RTK)'ların Tyro3, Axl ve MER'den oluşan (TAM) bir ailesi bulunmaktadır (Graham ve ark., 2014; Lemke, 2013). TAM, RTK aktivasyonu hücre iskeleti işlevlerini, hücre içi sinyal iletimini ve gen ekspresini düzenler. Örneğin, makrofajlarda MER, RTK aktivasyonu apoptotik materyalin sindirilmesine ve enflamatuvar sitokin yanıtının baskılanmasına yol açar (Scott ve ark., 2001).

Normal fizyolojik koşullar altında, apoptotik hücreler, efferositoz adı verilen bir işlemde makrofajlar ile diğer fagositler tarafından fagosit edilir ve atılır. Düzenli dönüşüme rağmen sağlıklı dokuda apoptotik hücrelerin nadiren tespit edilmesi, homeostazın korunmasında efferositozun öneminin bir kanıtıdır. Efferositoz, enflamasyon sitokinlerini ve enflamasyonu çözen veya sınırlayan artan molekülleri baskılayarak karakterize edilen immünolojik olarak sessiz bir işlemdir (Doran ve ark., 2020). Eferositozda yer alan en kritik protein ailelerinden biri Tyro3, Axl ve Mer'den oluşan TAM reseptör kinaz ailesidir. TAM'ler, TAM reseptörü; TAM ligandları, yani Gas6 ve protein S; ve apoptotik bir hücrenin yüzeyinde açığa çıkan fosfatidilserin (PS) ile ilgili üçlü bir etkileşim yoluyla eferositoza katılır (Lemke, 2013).

TAM reseptörleri, hücre dışı ligandlarına bağlandıklarında aktive olurlar. Gas6 ve Protein S, TAM reseptörleri için ilk keşfedilen ve en çok çalışılan ligandlardır (Polvi ve ark., 1993). PS ile ilişkili ligand bağlanması, TAM reseptörünü aktive ederek PI₃K/AKT sinyallemesini başlatır ve Rac1 aktivasyonu ile sonuçlanır (Linger ve ark., 2008). Rac1, Rho GTPaz ailesinin bir parçasıdır ve aktivitesi, F-aktin birleşimini kolaylaştırmak, makrofaj psödopod oluşumunu ve ölü hücrelerin alınmasını sağlamak için gereklidir (Bokoch, 2005).

Makrofajlarda fosfatidilinositol 3-kinaz (PI₃K) ve AKT ile transkripsiyon faktörü nükleer faktör kB'nin (NF-kB) aracılık ettiği MER ile uyarılan sinyal yolu, yeni protein sentezinden bağımsız olarak TLR agonistleri lipopolisakkarit (LPS) ve zimosana yanıt olarak proenflamatuvar sinyallerdeki azalmadan sorumludur (Alciato ve ark., 2010; Eken ve ark., 2010).

Makrofajlarda en iyi karakterize edilmiş TAM reseptör sinyal yollarından biri fosfoinozid 3 kinaz (PI₃K)/AKT yoludur. PI₃K, bir p85 düzenleyici alt birim ve bir p110 katalitik alt birimden oluşur (Fry, 1994). Fosforile Tyro3, Axl ve MER'in hücre içi kinaz alanı PI₃K'nın p85 alt birimini doğrudan bağlayabilir (Braunger ve ark., 1997; Lan ve ark., 2000). Alternatif olarak TAM reseptörleri, köprü protein olarak büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein 2 (Grb2) kullanarak p85 ile de etkileşime girebilir (Braunger ve ark., 1997; Georgescu ve ark., 1999; Weinger ve ark., 2008).

RTK'lar, hücre proliferasyonu, apoptoz, migrasyon ve birçok kanserin invazyonu gibi anahtar sinyal iletimini düzenleyen önemli transmembran reseptörleridir (Hojjat-Farsangi, 2014; Yu ve ark., 2015). TAM reseptör alt ailesine ait RTK'lardan Mer ve Axl, insan tümörlerinin bir spektrumunda aşırı eksprese edilir ve onkojenik rolleri ile karakterize edilmiştir (Pierce ve Keating, 2014; Tsou ve ark., 2014)

Yetişkin dokularındaki TAM reseptörlerinin kaybı, homeostazisi, yeniden onarımı ve enflamasyonu düzenleyen hücresel süreçlerde kusurlara neden olurken, üç TAM üyesinin de insan kanserlerinde rol oynadığı gösterilmiştir (Nguyen ve ark., 2013).

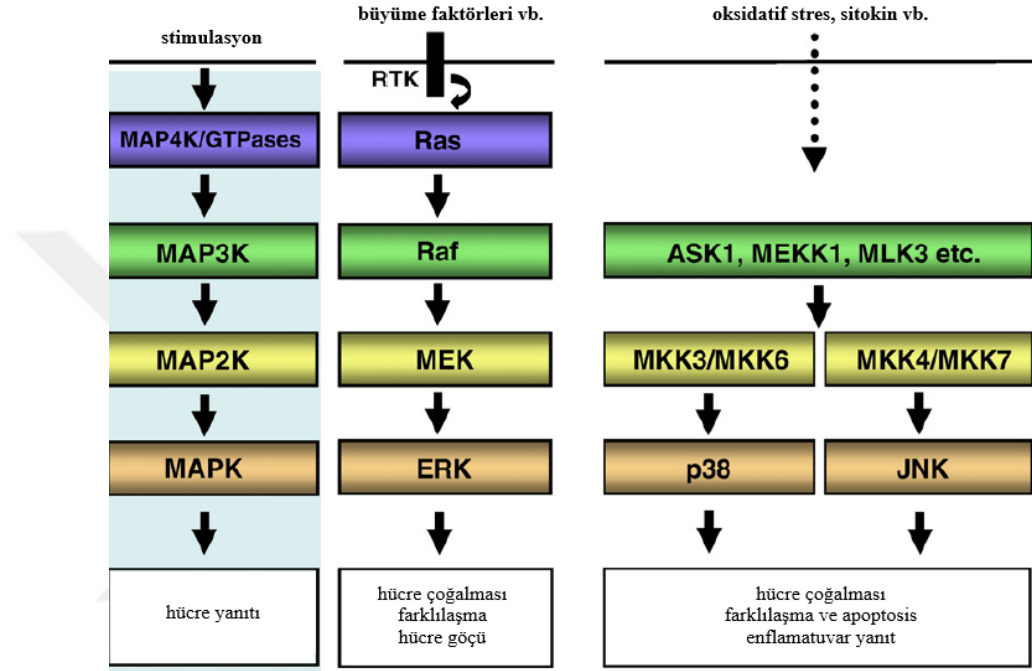
2.5.3. MAPK

Mitogenle aktive edilen protein kinazlar (MAPK'ler); hücre proliferasyonu, farklılaşma, apoptozis, anjiyogenez ve metastaz gibi pek çok hücrel süreçle bağlantılı hücre içi sinyal iletiminde görev yapan serin-treonin kinaz enzimleridir (Dhillon ve ark., 2007; McCubrey ve ark., 2006; Torii ve ark., 2006). Memeli MAPK ailesi, hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK), p38 ve c-Jun NH₂-terminal kinazdan (JNK; ayrıca stresle aktifleşen protein kinaz veya SAPK olarak da bilinir) oluşur. Bu enzimlerin her biri çeşitli izoformlarda mevcuttur: ERK1 ila ERK8; p38- α , - β , - γ ve - δ ; ve JNK1 ila JNK3 (Dhillon ve ark., 2007; Schaeffer ve Weber, 1999).

Her bir MAPK sinyal yolak eksenini en az üç temel bileşenden oluşmaktadır: MAPK kinaz kinaz (MAP3K), MAPK kinaz (MAP2K) ve MAPK. Bu kaskad yapısında MAP3K'ler, MAP2K'leri fosforilasyon yoluyla aktive eder; ardından aktive olan MAP2K'ler, MAPK'leri fosforile ederek sinyalin iletimini sağlar (Kim ve Choi, 2010).

MAPK yolları, hem ekstrasellüler hem de intrasellüler uyaranların başlattığı hücre içi sinyal süreçlerinde görev alır. MAP3K'ler, MAP4K'ler ya da GTPazlar aracılığıyla aktive edilerek MAP2K'lerin fosforilasyonunu ve çalışmasını başlatır; MAP2K'ler de devamında MAPK'leri fosforile edip aktive eder. Aktive edilmiş MAPK'ler, transkripsiyon faktörleri de dahil olmak üzere çeşitli substrat proteinlerini fosforile ederek hücre proliferasyonu, farklılaşması, göçü, enflamatuvar yanıtları ve ölümü içeren çeşitli hücrel aktivitelerin düzenlenmesine neden olur. ERK sinyal yolunda ERK1/2, Raf tarafından aktive edilen MEK1/2 tarafından aktive edilir. Raf, aktivasyonu epidermal büyüme faktörü reseptörü gibi RTK'ler tarafından indüklenen Ras GTPaz tarafından aktive edilir. P38 ve JNK yolları; ASK1, MEKK1 veya MLK3 gibi bir MAP3K'nın yanı

sıra p38 yolu için MKK3 veya MKK6 ya da JNK yolu için MKK4 veya MKK7 gibi bir MAP2K'dan oluşur. MAPK sinyalleme kaskadları ile aktivasyon, kinaz bileşenleri arasındaki bir dizi ikili etkileşim yoluyla veya bir scaffold proteini (kılıf proteini) aracılığıyla çoklu kinaz kompleksinin oluşumu yoluyla sağlanır (Kim ve Choi, 2010).



Şekil 2.12: Mitojenle aktiveşen protein kinaz (MAPK) sinyal yolları (Kim ve Choi, 2010).

Araştırmalar, JNK ile p38 MAPK yollarının özellikle hücre stresi ve apoptozis süreçleriyle bağlantılı olduğunu; ERK/MAPK sinyal yolunun ise hücre büyümesi, farklılaşması ve hücre içi iletişim ağında önemli bir işlev üstlendiğini göstermektedir (Chang ve Karin, 2001; Khokhlatchev ve ark., 1998; Kolch, 2005; Kyriakis ve Avruch, 2001).

Stresle aktive olan JNK ve p38 MAPK'ler, hem hücre dışı hem de hücre içi streslere yanıt olarak hücrenin hayatta kalmasını ve ölümünü dengelemede anahtar rol

oyunar (Wagner ve Nebreda, 2009). Çeşitli transkripsiyon faktörlerinin JNK ve p38 tarafından düzenlendiği rapor edilmiştir; bu, pro-apoptotik proteinlerin ekspresyonunun artmasına ve anti-apoptotik proteinlerin ekspresyonunun azalmasına neden olur (Cuenda ve Rousseau, 2007; Dhanasekaran ve Reddy, 2008) Apoptotik proteinlerin ekspresyon seviyelerini düzenlemenin yanı sıra, JNK/p38 MAPK kaskadları ayrıca ekstraselüler ve intraselüler apoptotik yollardaki fonksiyonlarını doğrudan düzenler (Youle ve Strasser, 2008).

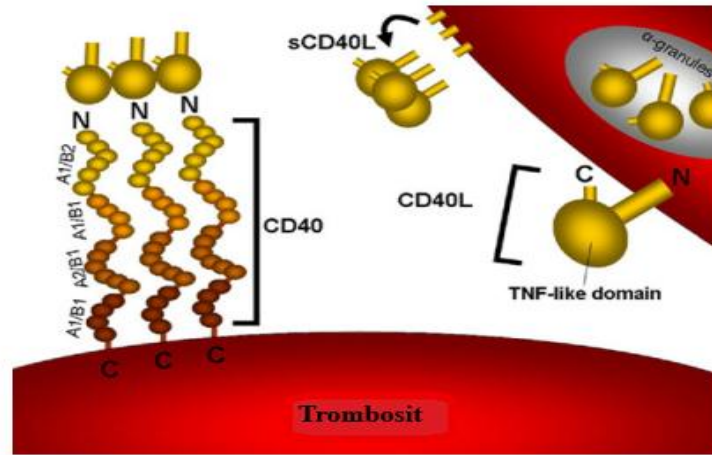
ERK1/2 aktivasyonu, hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını kontrol ederek anti-apoptotik işlevlerle geniş ölçüde ilişkilidir (Balmanno ve Cook, 2009; Seger ve Krebs, 1995). ERK, hem transkripsiyonel hem de post translasyonel mekanizmalar yoluyla pro-apoptotik proteinlerin aşağı doğru regülasyonu ve anti-apoptotik proteinlerin yukarı doğru regülasyonu yoluyla anti-apoptotik olabilir (Lu ve Xu, 2006).

2.5.4. CD40

CD40; B hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler (DC), mikroglia, endotel hücreleri, epitel hücreleri ve keratinositler dahil olmak üzere çeşitli immün ve immün olmayan hücre tiplerinin yüzeyinde yapısal olarak veya indüklenebilir şekilde eksprese edilen tümör nekroz faktörü reseptörü (TNFR) süper ailesinin bir üyesidir (Bishop ve ark., 2007; Schönbeck ve Libby, 2001). CD40'ın ligandı CD154, aktive edilmiş CD4⁺ T hücrelerinin yüzeyinde geçici olarak eksprese edilir, ancak otoimmün hastalık bağlamında diğer hücre tiplerinde de yukarı yönlü regule edilebilir (Grammer ve ark., 2003; Katsiari ve ark., 2002). CD40'ın yalnızca 64 amino asitten oluşan kısa bir sitoplazmik uzantısı vardır ve hiçbir intrinsik enzimatik aktiviteye sahip değildir (Bishop ve ark., 2007). CD40-CD154 etkileşimi, CD40'ın kolesterolden zengin membran mikro

alanlarına hareket etmesine ve TNFR ilişkili faktörlerin (TRAF) sitoplazmik uzantısına bağlanmasına neden olur (Bishop, 2004; Bishop ve ark., 2007).

Tip I transmembran reseptörü olan CD40 proteini, trimerler halinde bulunur ve bu trimerizasyon, aktivasyonu için çok önemlidir. CD40'ın ekstraselüler bölgesi sisteinden zengindir. CD40 ligand (CD40L) proteini, hücre içi amino terminali ve dış karboksi terminali olan bir tip II membran proteinidir. Hücre dışı bölgesi tümör nekroz faktörü (TNF) süper ailesine aittir. CD40L uyarılmamış trombositlerde (granüllerde) depolanır ancak trombositler aktive edildiğinde hızla trombosit yüzeyine yer değiştirir. Yüzeyde eksprese edilen CD40L daha sonra parçalanır ve çözünür, CD40 ligandı (sCD40L) olarak trombosit yüzeyinden serbest kalır (Antoniades ve ark., 2009).



Şekil 2.13: CD40 Reseptörü, CD40L ve sCD40L'nin Yapısı (Antoniades ve ark., 2009).

CD40 ligandı (CD40L, diğer adıyla [CD154]), transfüze edilmiş kanda çözünebilir (sCD40L) ve hücre ile ilişkili formlarda bulunan, esas olarak trombosit türevli bir proenflamatuvar araçtır (Inwald ve ark., 2003; Phipps ve Kaufman ve ark., 2001).

Çözünür CD40L, makrofajları aktive eder ve çoklu proenflamatuvar sitokinlerin üretimini ve salınmasını sağlar (Phipps ve Koumas ve ark., 2001).

CD40 ligandı ve bunun karşı reseptörü CD40 arasındaki etkileşimlerin, T hücresi aktivasyonunu, T hücresi-B hücresi etkileşimlerini, T hücresine bağımlı makrofaj aktivasyonunu ve ayrıca endotelial aktivasyonu teşvik ettiği iyi bilinmektedir (Alderson ve ark., 1993; Grewal ve Flavell, 1996; Yellin ve ark., 1995). CD40'ın, benzer ligandı CD40L ile etkileşimi ve oynadığı temel rol, ilk olarak T hücresine bağlı B hücresi aktivasyonu, farklılaşması ve Ig üretiminde tanımlanmıştır (Schönbeck ve Libby, 2001; Siepmann ve ark., 2001).

CD40 sinyali temel olarak hücre tipi ve uyaranlara bağlı bir şekilde adaptör protein TRAF'ın farklı üyeleri aracılığıyla gerçekleşir. TRAF ailesi proteinlerinin TRAF1-7'yi içeren 7 tanınmış üyesi vardır. TRAF7 hariç tüm TRAF ailesi üyeleri, TRAF homotrimerlerinin veya heterooligomerlerinin oluşumuna ve CD40'ın sitoplazmik alanı ve aşağı akış efektörleri ile etkileşime katkıda bulunan C terminalinde bulunan bir TRAF alanına sahiptir (McWhirter ve ark., 1999).

TNF reseptör ailesinin diğer bazı üyeleri gibi, CD40 sinyalleme, CD40 sitoplazmik kuyruğunun doğal sinyal iletim aktivitesinden ziyade adaptör molekülleri tarafından aracılık edilir. Reseptörle birleştirilmiş, çok bileşenli sinyalleme kompleksi CD40'tan sitozole taşındığında (Matsuzawa ve ark., 2008) ve bir dizi iyi karakterize edilmiş sinyal iletim yolu aktive edildiğinde, aşağı akış kinazları aktive edilir (Dadgostar ve ark., 2002; Gallagher ve ark., 2007).

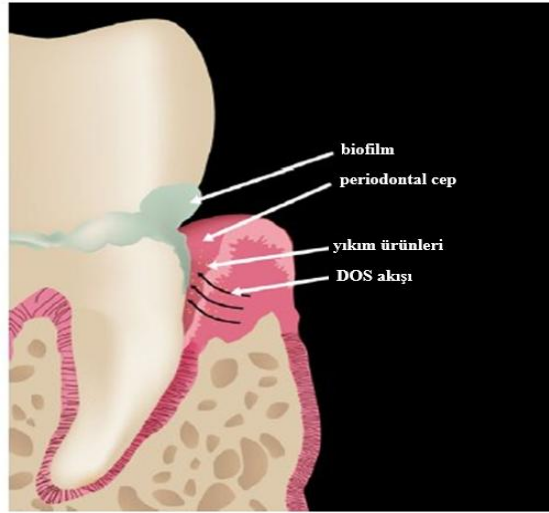
2.6. DİŞETİ OLUĞU SIVISI (DOS)

Periodontal dokulardan köken alan dişeti oluğu sıvısı (DOS), enflamasyona bağlı bir eksüdadır. Lokal sentezlenen enflamatuvar mediatörler, serum ve doku yıkımıyla ilişkili ürünler ile dental plak bakterilerine özgü antikorları barındırır. Bileşenleri, serum, bağ dokusu ve DOS'un sulkusa doğru giderken içinden geçtiği epitelyum dahil olmak üzere bir dizi kaynaktan türetilir (Subbarao ve ark., 2019). DOS, dişeti marjinde veya dişeti oluğunda toplanabilen, analizi hastanın periodontal sağlık durumunu yansıtan lokal hücresel metabolizmanın doğru bir kantitatif biyokimyasal değerlendirmesini sağlayan enflamatuvar bir eksüdadır (Champagne ve ark., 2003).

Bir biyolojik belirteç kaynağı olarak DOS'un en büyük çekiciliği, hastalık aktivitesinin ilgili risk göstergelerini temsil eden çok çeşitli konaktan türetilmiş molekülleri içeren örneklemin sahaya özgü doğasıdır (Wassall ve Preshaw, 2016).

DOS'un bileşimi kandan, konak dokulardan ve subgingival biyofilmden gelen moleküllerin karmaşık bir kombinasyonudur; bunlar arasında lökositler, proteinler, enzimler, doku yıkım ürünleri, enflamatuvar araçlar ve bakteriyel biyofilme yanıt olarak lokal olarak üretilen sitokinler bulunur (Armitage, 2004).

DOS, periodonsiyumdaki hücreler ve dokular tarafından üretilen devam eden yanıtı yansıtan büyük bir potansiyel sunduğundan, biyokimyasal hastalık göstergelerinin en umut verici kaynağı olarak kabul edilir (Barros ve ark., 2016).



Şekil 2.14: Biyofilm varlığında DOS'un epitel hücreleri boyunca akışını gösteren şematik şekil. Bu mikro ortamda eksuda subgingival biyofilmin yeniden düzenlenmesine katkıda bulunur ve hem konak hem de bakteri kaynaklı bakteriyel antijenleri ve enzimleri barındırırken aynı zamanda periodontal cebe enflamatuvar mediatörler ve enflamatuvar hücreler taşır (Barros ve ark., 2016).

'Sağlıklı' bir subgingival mikrobiyotadan 'hastalıkla ilişkili' bir subgingival mikrobiyotaya geçişte pH, oksijen seviyeleri, sıcaklık, ozmotik basınç ve oksidasyon-redüksiyon potansiyeli dahil olmak üzere bir dizi allojenik faktör rol oynar; buna ek olarak, protein bazlı besinler DOS içinde kullanılabilir hale gelir (Socransky ve Haffajee, 2005).

2.7. AMAÇ VE HİPOTEZ

Bu araştırmanın amacı; IL-37 ve IL-1 reseptör 8 etkileşimi ile başlayan enflamatuvar süreçte rol alan hücre içi sinyal iletim moleküllerinin sağlıklı ve periodontitisli hastalarda seviyesinin belirlenmesidir. Bu amaca ulaşmak için sağlıklı, periodontitis derece B ve periodontitis derece C periodontitisli bireylerden alınacak olan

dişeti oluğu sıvısı örneklerinde proenflamatuvar markerlar ELISA yöntemi ile belirlenmiştir.

Bu çalışmanın hipotezi; IL-37 ve IL-1 reseptör 8 etkileşimi ile başlayan enflamatuvar süreçte rol alan hücre içi sinyal iletim moleküllerinin, periodontal enflamasyon durumunda, sağlıklı dokulara oranla daha yüksek seviyelerde bulunabileceği yönünde kurulmuştur.



3. MATERYAL VE METOD

Bu tez çalışmasına, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun, 23-KAEK-301 kayıt numaralı, 21.12.2023 tarihli onaylı iznini takiben başlanmıştır. Bu çalışma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 2024-41 kayıt numaralı proje olarak desteklenmiştir. Çalışmaya, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na muayene ve tedavi amacıyla başvuran hastalardan, çalışmanın dahil edilme kriterlerine uygun olan hastalar dâhil edilmiştir.

Çalışmaya katılan bütün hastalardan 'bilgilendirilmiş gönüllü olur formu' alınmıştır.

3.1. HASTA SEÇİM KRİTERLERİ

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

Dahil edilme kriterleri:

1-Sistemik olarak sağlıklı bireyler

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

3-35-50 yaş aralığında olan bireyler

4-Fonksiyonda olan en az 20 dişi bulunan bireyler

5-Sigara içmeyen bireyler

Dahil edilmeme kriterleri:

- 1-Çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan bireyler
- 2-Kooperasyonu iyi olmayan bireyler
- 3-Sigara, tütün ve alkol ürünleri kullanan bireyler
- 4-Hamileler ve emzirme döneminde olan bireyler
- 5-Sistemik olarak sağlıklı olmayan bireyler

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 oluşturuldu.

Periodontal açıdan sağlıklı grup, periodontitis teşhisleri ve periodontitis hastalarının evre ve dereceleri; Tonetti ve arkadaşları ile Chapple ve arkadaşlarının belirtmiş olduğu kriterler dahilinde yapılmıştır (Chapple ve ark., 2018; Tonetti ve ark., 2018).

1. Periodontal açıdan sağlıklı 10 kadın 8 erkek olmak üzere toplam 18 birey (Sağlıklı grup)
2. Periodontitis derece B teşhisi konmuş 11 kadın 7 erkek olmak üzere toplam 18 birey (Periodontitis derece B grubu)
3. Periodontitis derece C teşhisi konmuş 9 kadın 9 erkek olmak üzere toplam 18 birey (Periodontitis derece C grubu)

3.3. KLİNİK PERİODONTAL ÖLÇÜMLER

PI (Plak indeksi) ve Gİ (Gingival İndeks) dişlerin 4 (mezial, distal, bukkal, palatinal/lingual) yüzeyinden; CD (Sondalamada cep derinliği), SK (Sondalamada kanama) ve KAK (Klinik ataçman kaybı) dişlerin 6 (mid-bukkal, mezio-bukkal, disto-bukkal, mid-palatinal/lingual, mezio-palatinal/lingual ve disto-palatinal/lingual) yüzeyinden Williams sondu (Hu-FriedyCo., Chicago, IL, USA) kullanılarak değerlendirilmiştir. Ölçümler tüm gruplarda tek seansta aynı kişi tarafından yapılmıştır.

3.3.1. Plak İndeksi (PI)

Plak indeksi (PI); diş eti ile temas halinde olan dental plak miktarını değerlendirmek için kullanılmıştır. Periodontal sond diş yüzeyine paralel olarak tutulmuştur ve diş eti marjinine yakın bir şekilde diş yüzeyinde gezdirilerek plak miktarı skorlanmıştır.

0 = Diş eti yüzeyinde plak yok.

1 = Serbest diş eti marjinine ve dişin bitişiğindeki alana yapışan, yalnızca diş yüzeyinde bir sond yardımıyla tespit edilebilen plak varlığı.

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

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

3.3.2. Gingival İndeks (Gİ)

Löe-Silness gingival indeksi (Gİ), gingival enflamasyonun şiddetini ve sondalama esnasında ortaya çıkan kanamanın saptanmasında yararlanılan yöntemdir. Bu indeks alınırken, periodontal sond dişin uzun aksına dik gelecek şekilde diş eti marjinine temas ettirilerek diş yüzeyinde gezdirilmesi sonucu oluşan kanama ve diş eti yüzey özelliklerine göre skora yapılır.

0 = Diş eti sağlıklı; enflamasyon bulguları yok ve sondalamada kanama görülmez.

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 (Löe ve Silness, 1963).

3.3.3. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)

Mine-sement sınırı ve cep tabanı arasındaki uzaklığın ölçülmesi ile klinik ataçman seviyesi hesaplanmaktadır (Newman ve ark., 2018).

3.3.4. Sondalamada Cep Derinliği (CD)

Nispeten yüksek kuvvetlerle cep ölçümü yapıldığında, prob ucu genellikle sağlıklı bölgelerde bağ dokusu ataşmanına ulaşmayı başaramaz (Fowler ve ark., 1982). İltihaplı bölgelerde prob ucu genellikle, asgari sondalama basınçlarıyla, sağlam bağ dokusu lifleri seviyesinde durur veya hatta ötesine bile nüfuz edebilir (Bulthuis ve ark., 1998). Periodontal cep tabanı ile serbest dişeti kenarı arasında kalan mesafe sondalama cep derinliği olarak tanımlanır (Claffey ve ark., 1989).

3.4. DİŞETİ OLUĞU SIVISI TOPLANMASI

DOS toplama işlemi öncesi diş yüzeylerinden supragingival plak uzaklaştırılmış ve diş yüzeyleri hava spreyi ile kurutulmuştur. Ardından ilgili bölge rulo pamuklarla izole edilmiştir. İzolasyon sağlandıktan sonra DOS örnekleri kağıt şeritlerle toplanmıştır. Her grup için DOS örnekleri, grup özelliklerini belirten posterior dişlerdeki orta-derin ceplerden (5-7 mm) alınmıştır. Hastaların çalışmaya dahil edilecek dişlerinin çevresinden 8 adet kağıt şerit (Periopaper strips, OraFlow, Amityville, NY) kullanılarak kağıt şerit yöntemi ile DOS örneği (mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal ve mid-palatinal/lingual) toplanmıştır. Kağıt şerit gingival sulkusa yerleştirilerek 30 saniye bekletilmiştir. DOS örneği toplanırken kağıt bantlara, kan veya tükürüğün temas etmemesine özellikle dikkat edilmiştir. Ayrıca örnek alınan bölgelerde patolojik cep bulunmasına özen gösterilmiştir. Kağıt bantlar eppendorf tüplerine yerleştirilerek -20 derecelik ortamda biyokimyasal analiz için muhafaza edilmiştir.

3.5. ELISA ANALİZİ

DOS örneklerinde IL-1R8, PTEN, MER, MAPK ve CD40'ın araştırılması sandviç ELISA yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Her bir biyobelirteç için birer adet 96 kutucuklu ELISA kiti kullanılmıştır (SunRed Biotechnology Company, BT LAB Bioassay Technology Laboratory).

ELISA analizleri üretici firmanın kullanım talimatları çerçevesinde yapılmıştır. Analizin gerçekleştirileceği gün 1 saat önceden örneklerin bulunduğu eppendorf tüpleri -20°C'lik ortamdan oda sıcaklığına çıkarılmıştır. Her tüpe her bir kağıt şerit 120 µL olmak üzere toplamda 960 µL Fosfat Tampon Solüsyonu (PBS) eklenmiştir. Kağıt şeritlerde

bulunan örneklerin homojen bir şekilde solüsyona geçmesi için, eppendorf tüpleri vorteks cihazında birer dakika süre ile çalkalanmıştır. ELISA kitinin üretici firmasının önerdiği talimatlar doğrultusunda tüm aşamalar uygulanarak, tüpler içindeki sıvı örneklerin ELISA analizi gerçekleştirilmiştir. Örnekler 450 nm dalga boyundaki optik okuyucuda okutulmuştur. Standart çözeltilerin absorbens-konsantrasyon eğrisi çizilerek her bir örneğin, absorbens değerine karşılık gelen konsantrasyonu belirlenmiştir.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda G*Power programı 3.1.9.2 versiyonu kullanılarak yapılan güç analizi sonuçlarına göre; 0,50 etki büyüklüğü, %80 güç ve %5 hata miktarı ile örneklem sayısı 54 olarak belirlenmiştir (Ketabi ve ark., 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 uyan yaş, cinsiyet, plak indeksi, gingival indeks, klinik ataçman seviyesi, cep derinliği, CD40 ve IL-1R8 verileri One-Way Anova ve Tukey testleri ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayan PTEN, MER ve MAPK verileri Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir.

Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirmesinde $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmanın demografik bulguları Tablo 4.1’de, klinik bulgular Tablo 4.2’de, ELISA sonuçları Tablo 4.3’te ve korelasyon analiz verileri Tablo 4.4’de belirtilmiştir.

4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR

Tablo 4.1: Çalışma gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımı

Gruplar	Periodontal Sağlıklı	Periodontitis Derece B	Periodontitis Derece C
Yaş	41,61±4,74	42,5±5,62	43,22±4,86
Cinsiyet	8 Erkek 10 Kadın	7 Erkek 11 Kadın	9 Erkek 9 Kadın

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

4.2. KLİNİK BULGULAR

Tablo 4.2: Çalışma gruplarında klinik ölçümler

Gruplar	Periodontal Sağlıklı	Periodontitis Derece B	Periodontitis Derece C
Plak İndeksi	0,7±0,32	1,84±0,27 ¹	2,03±0,4 ¹
Gingival İndeks	0,61±0,27	1,97±0,39 ¹	2±0,35 ¹
Klinik Ataçman Seviyesi	0	6,78±1,17 ¹	7,17±1,38 ¹
Cep Derinliği	2,28±0,46	5,83±0,79 ¹	5,89±0,68 ¹

¹ $p<0,05$ periodontal sağlıklı gruptan farklılığı ifade etmektedir. ² $p<0,05$ periodontitis derece B grubundan farklılığı ifade etmektedir.

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

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

Klinik ataçman seviyesi değerlendirildiğinde, periodontal sağlık grubu ile periodontitis derece B ve periodontitis derece C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Fakat periodontitis derece B ve periodontitis derece C grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Cep derinliği değerlendirildiğinde, periodontal sağlık grubu ile periodontitis derece B ve periodontitis derece C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Fakat periodontitis derece B ve periodontitis derece C grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.3. ELISA SONUÇLARI

Tablo 4.3: Çalışma gruplarında ELISA verileri

Gruplar	Periodontal Sağlıklı	Periodontitis Derece B	Periodontitis Derece C
IL-1R8	2093,19±358,42	2034,99±423,83	2072,10±419,92
PTEN	10,54±2,54 Min: 6,32 Maks: 16,86 Ortanca: 10,25	9,7±2,89 Min: 4,91 Maks: 17,20 Ortanca: 9,17	11,7±3,53 ² Min: 5,77 Maks: 19,10 Ortanca: 12,20
MER	4,77±1,17 Min: 2,94 Maks: 8,89 Ortanca: 4,65	4,22±1,40 Min: 2,27 Maks: 8,36 Ortanca: 4,30	4,82±1,00 ² Min: 3,13 Maks: 7,30 Ortanca: 4,75
MAPK	23,46±17,72 Min: 2,04 Maks: 55,13 Ortanca: 17,75	32,34±14,51 Min: 9,09 Maks: 58,96 Ortanca: 29,20	34,51±17,80 Min: 9,43 Maks: 76,70 Ortanca: 30,04
CD40	57,79±16,61	53,16±19,73	61,74±16,28

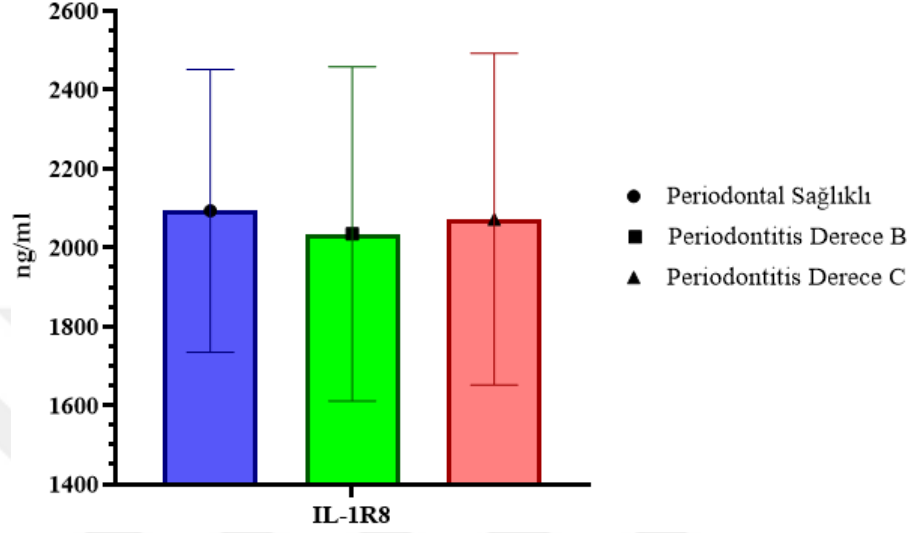
¹p<0,05 periodontal sağlıklı gruptan farklılığı ifade etmektedir. ²p<0,05 periodontitis derece B grubundan farklılığı ifade etmektedir.

Tablo 4.4: Korelasyon analiz verileri

ELISA verileri/KAS	IL-1R8	PTEN	MER	MAPK	CD40
P değeri	0,873	0,901	0,079	0,001	0,684
Korelasyon katsayısı	-0,023	0,017	-0,241	0,485	-0,057

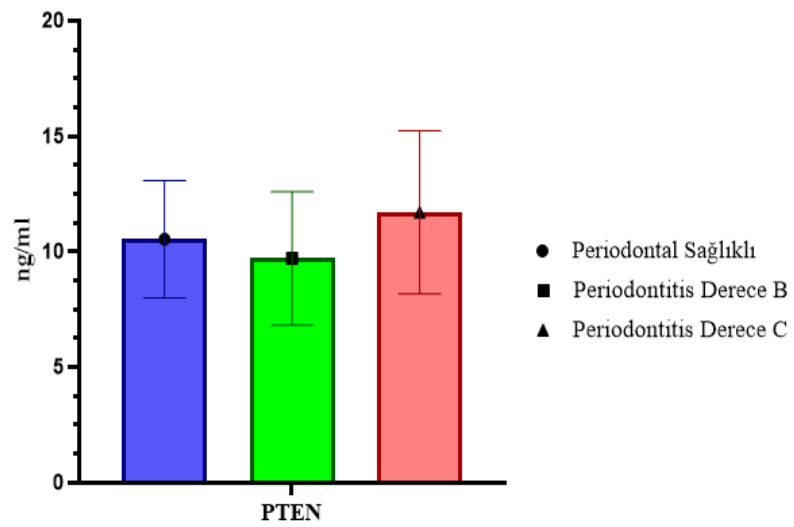
‘-‘ negatif yönlü ilişkiyi göstermektedir.

Korelasyon analizi sonucunda, MAPK ile klinik ataçman seviyesi arasında pozitif yönlü ve orta düzeyde bir ilişki vardır ($p=0,001$). Fakat IL-1R8, PTEN, MER ve CD40 ile KAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$).



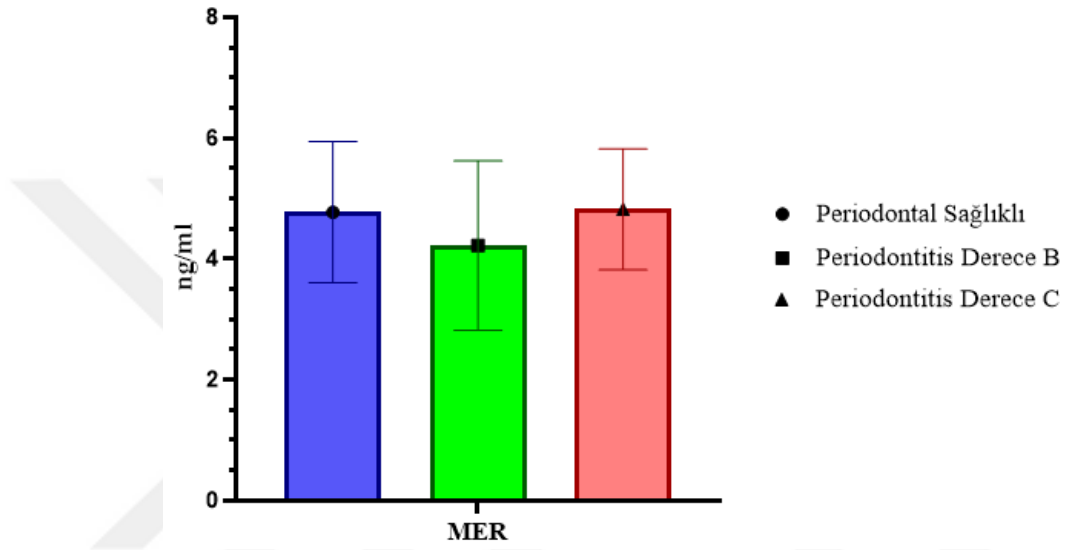
Şekil 4.1: IL-1R8 ELISA verilerinin dağılım grafiği.

Yapılan ELISA analizi sonucunda gruplar arası IL-1R8 seviyeleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).



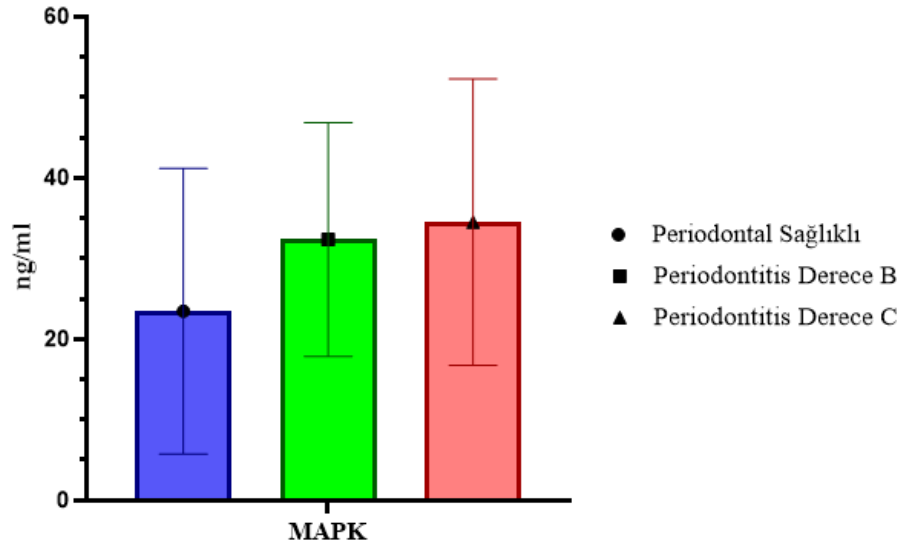
Şekil 4.2: PTEN ELISA verilerinin dağılım grafiği.

Yapılan ELISA analizi sonucunda gruplar arası PTEN düzeyleri karşılaştırıldığında periodontitis derece C grubu, periodontitis derece B grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Sağlıklı ile periodontitis derece B grupları ve sağlıklı ile periodontitis derece C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).



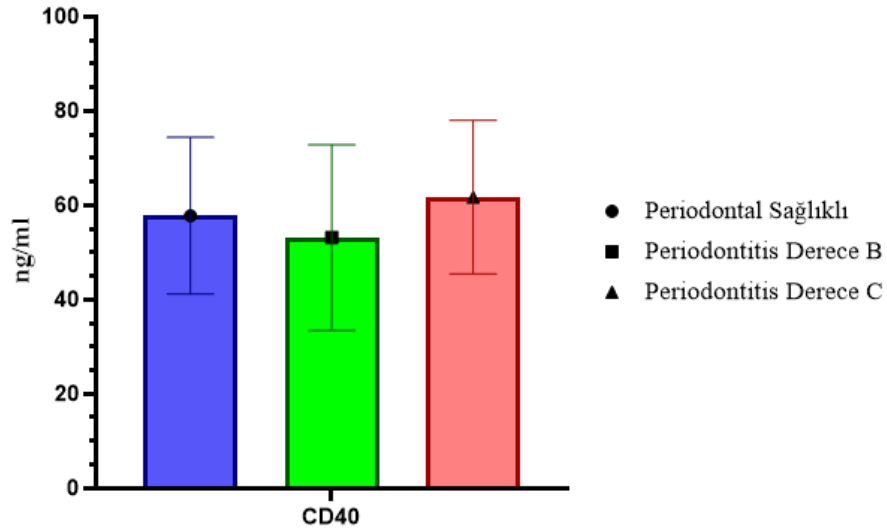
Şekil 4.3: MER ELISA verilerinin dağılım grafiği.

Yapılan ELISA analizi sonucunda gruplar arası MER düzeyleri karşılaştırıldığında periodontitis derece B grubu, periodontitis derece C grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Sağlıklı ile periodontitis derece B grupları ve sağlıklı ile periodontitis derece C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 4.4: MAPK ELISA verilerinin dağılım grafiği.

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



Şekil 4.5: CD40 ELISA verilerinin dağılım grafiği.

Yapılan ELISA analizi sonucunda gruplar arası CD40 seviyeleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Enflamasyon, çok yönlü olaylar dizisinden oluştuğundan, enflamatuvar ve immün yanıtlar; kemokinler, proenflamatuvar sitokinler, antienflamatuvar sitokinler ve matriks metalloproteinazlardan oluşan karmaşık bir ağ tarafından düzenlenen hem koruyucu hem de dokuda yıkıma yol açan tepkileri içermektedir. Bu süreçler sonunda periodontal dokularda dejenerasyon meydana gelmektedir (Zein Elabdeen ve ark., 2017). Hem akut hem de kronik enflamasyon süreçlerinde rol oynayan sitokinler, çeşitli hücrel sinyal yolları aracılığıyla enflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde merkezi bir konuma sahiptir (Turner ve ark., 2014). IL-37 ve IL-1 reseptör 8 etkileşimi ile başlayan enflamatuvar yolakta da IL-1R8, PTEN, MER, MAPK ve CD40 protein seviyelerinde bir takım değişimler olabileceği öngörülmektedir.

Literatürde sağlıklı bireyler, derece B ve derece C periodontitis hastalarında IL-37 ve IL-1 reseptör 8 etkileşimi ile başlayan enflamatuvar yolakta IL-1R8, PTEN, MER, MAPK ve CD40 protein seviyelerinin karşılaştırıldığı başka çalışmaya rastlanmamıştır. Dolayısıyla bu çalışma IL-1R8, PTEN, MER, MAPK ve CD40 seviyelerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

ELISA, antijen-antikor etkileşimine dayanan immünolojik test yöntemidir. ELISA yüksek özgüllük ve duyarlılık özellikleri sayesinde, düşük konsantrasyonlardaki hedef moleküllerin güvenilir şekilde ölçülmesine olanak tanır. Aynı zamanda, mikrotitre plak formatında uygulanabilmesi, çok sayıda örneğin eşzamanlı ve tekrarlanabilir biçimde analiz edilmesini mümkün kılar. ELISA'nın laboratuvar koşullarında kolaylıkla uygulanabilir olması, yüksek örnek işleme kapasitesi sunması ve otomasyon sistemlerine entegre edilebilirliği de diğer avantajlarından.

Yapılan çalışmalarla ELISA yönteminin sitokinlerin güvenilir ölçümünde yaygın ve etkili bir araç olarak kullanıldığı görülmüştür (Alarcón-Sánchez ve ark., 2024; Kim ve Kim, 2021; Noh ve ark., 2013).

Çalışmamızda IL-1R8, PTEN, MER, MAPK ve CD40 protein seviyelerinin tespitinde yüksek özgüllük içermesi, güvenilir ve duyarlı olması, kolay uygulanabilmesi gerekçesiyle ELISA yöntemi kullanılmıştır. Bu diş hekimliğinde uzmanlık tezi çalışmasında; sağlıklı, periodontitis derece B ve periodontitis derece C bireyler arasında IL-37 ve IL-1R8 etkileşimi ile başlayan enflamatuvar yolda yer alan proteinlerin seviyeleri ELISA sandviç yöntemi ile araştırılmıştır.

Yaşlanmaya bağlı immün sistemdeki değişiklikler, periodontal enflamasyonun hem başlatıcısı hem de şiddetlendiricisi olabilir (Clark ve ark., 2022). Yaşlı bireylerde daha yaygın ve şiddetli periodontal yıkım görülmektedir (Ilhan ve ark., 2017). Çalışmamızdaki gruplarda demografik bulgulara bakıldığında, DOS örneği için seçilmiş hastaların 35-50 yaş aralığındaki yetişkin bireyler olduğu görülmektedir. Aralarında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmayan bireylerin seçimiyle; yaş farkından kaynaklanan periodontal enflamasyon hızındaki ilerlemenin ve yaşlılığa bağlı olarak değişikliğe uğrayan immün sistemin periodontal yıkıma etki etmesinin önüne geçilmiştir.

Çalışmamızda; işlem öncesinde tüm bireylerin periodontal sağlık durumunu gösteren klinik parametreleri (Pİ, Gİ, KAS ve CD) ölçülmüştür. Tüm klinik parametreler periodontitisli bireylerde, periodontal olarak sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede farklılık göstermiştir. İstatistiksel olarak anlamlı çıkan bu farklılığın nedeni, ölçülen klinik parametrelerin doğrudan periodontal hastalığın patofizyolojisiyle ilişkili olmasıdır.

Periodontitis derece B ve derece C grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması, incelenen IL-1R8, PTEN, MER, MAPK ve CD40 biyobelirteç seviyelerinin karşılaştırılmasında homojen etki sağlar ve biyobelirteç seviyelerinin klinik durumdan bağımsız değerlendirilmesine olanak tanır.

İnsanlarda IL-37 üretimi, kontrolsüz enflamasyonu ve aşırı doku hasarını önlemek için koruyucu bir mekanizma olarak sitokinler de dahil olmak üzere proenflamatuvar uyarıcılar tarafından aktive edilir. Buna göre, IL-37 seviyeleri farklı enflamatuvar ve otoimmün hastalıkları olan hastalarda değişmektedir (Cavalli ve Dinarello, 2018).

IL-37'nin farklı dokularda bulunan 5 izoformu vardır. Bir çalışmada, IL-37b'nin (izoform1) insan dişeti dokusunda baskın IL-37 izoformu olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, IL-37b seviyelerinin periodontitisli dişeti dokularında önemli ölçüde daha yüksek olduğu ve immünohistokimya deneylerinin IL-37 ekspresyonunun ve lokalizasyonunun periodontitisli dişeti dokusunda, özellikle bağ dokusu ve epiteldeki infiltratta arttığını gösterdiği bulunmuştur (Dinarello ve Bufler, 2013). Başka bir çalışmada dişeti oluşu sıvısı IL-37 düzeylerinin agresif periodontitis (AgP) hastalarında IL-1 β ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Talmac ve ark., 2019). Jing ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, periodontal dokuda IL-37 üretebilen plazma hücresi alt kümeleri buldular ve bu, periodontitiste plazma hücresi infiltrasyonuna ilişkin geleneksel anlayışı genişletti (Jing ve ark., 2019). IL-37'nin temporomandibular eklem (TME) enflamasyonundaki antienflamatuvar etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, IL-1R8'in işlevsiz hale getirilmesi, IL-37b'nin aktivitesini bozduğu ve enflamatuvar faktörleri yukarı düzenlediği görüldü. IL-37b'nin TME'de antienflamatuvar etki göstermesi için IL-1R8'in gerekli olduğu bulunmuştur (Luo ve ark., 2019).

IL-1R8 ve IL-18R α , IL-37 için yardımcı reseptörler olarak işlev görür; IL-37, hücre yüzeyinde IL-1R8 ve IL-18R α ile geçici olarak ilişki kurar ve bu tür bir etkileşim, antienflamatuvar sinyallerin iletimi ve hücre içi proenflamatuvar yolların azaltılması için gereklidir. Bu geniş etkiler, MAPK, JNK ve NF-kB yolları boyunca kinazların inhibisyonunu, antienflamatuvar STAT3, MER ve PTEN'in aktivasyonunu ve ayrıca bunlar üzerinde yer alan TOR yolu üzerindeki psödostarvasyonel etkileri içerir (Cavalli ve Dinarello, 2018). Üçlü kompleks (IL-37/IL-18R α /IL-1R8), aşağı yönlü STAT3 sinyal yolunu güçlendirerek monositlerden türetilen makrofajların ve DC'lerin antienflamatuvar veya tolerans durum profiline doğru polarizasyonunu teşvik eder (Melillo ve ark., 2010).

Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, rekombinant IL-37 öncüsünün immobilize edilmiş IL-1R8'e bağlandığını ve IL-1R8'in IL-37 için koreseptör görevi gördüğünü ve IL-37'nin IL-1R8 eksikliği olan farelerin dendritik hücrelerinde LPS kaynaklı sitokinleri ve MAPK'yi bastıramadığını göstermiştir (Li ve ark., 2015).

IL-37 ve IL-1R8 sırasıyla IL-1 ligand ailesinin ve IL-1 reseptör ailesinin antienflamatuvar orphan üyeleridir. IL-1R8, antienflamatuvar IL-1 ligand ailesinin bir üyesi olan IL-37 için yardımcı reseptör olarak işlev görür ve ligand bağlayıcı zincir görevi gören IL-18R α 'nın, IL-37'nin antienflamatuvar aktivitesi için de gereklidir. Bu iki reseptör ayrı ayrı değil, birlikte işlev görür. Nold-Petry ve arkadaşlarının, endojen ligand-reseptör kompleksi IL-37-IL-1R8-IL-18R α 'nın oluşumu ve işlevini inceledikleri çalışmasında; IL-37-IL-1R8-IL-18R α üçlü kompleksi, lipopolisakkarit ile uyarıldığında periferik kan mononükleer hücrelerinin yüzeyinde hızla toplanmıştır. IL-1R8 veya IL-18R α 'nın baskılanması IL-37'nin antienflamatuvar aktivitesini bozmuştur. Yine aynı çalışmada IL-37'nin transgenik ekspresyonuna sahip fareler (IL-37tg fareleri) sağlam IL-

1R8 ile endotoksemiden korunurken, IL-1R8 eksikliği olan IL-37tg fareleri korunmamıştır (Nold-Petry ve ark., 2015).

Li ve arkadaşları ile Nold-Petry ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; IL-1R8'in IL-37 için kritik bir koreseptör olduğunu ve IL-37'nin antienflamatuvar etkilerinin IL-1R8 varlığına ve IL-18R α ile oluşturduğu üçlü komplekse bağlı olduğunu göstermiştir. Bu bağlamda, IL-1R8'in fonksiyonel varlığı, bağlanma kapasitesi ve sinyal iletim etkinliği, mutlak protein düzeyinden daha belirleyici olabilir. Dolayısıyla, çalışmamızda IL-1R8 miktarının değişmemesi, reseptörün hastalık patogenezinde rol oynamadığı anlamına gelmeyebilir; aksine, hastalık sürecinde fonksiyonel modifikasyonlar, post-translasyonel değişiklikler veya hücre yüzeyinde kompleks oluşum dinamiklerindeki farklılıklar daha kritik olabilir.

IL-1R8, IL-1 reseptör ailesinde benzersiz bir reseptördür ve TLR'nin yanı sıra sitokin aracılı sinyalleri inhibe etme işlevi görür (Garlanda ve ark., 2004; Wald ve ark., 2003). IL-1R8, TLR-IL-1R aracılı yollarda, sinyal kaynaklı NF- κ B ve JNK aktivasyonu dahil olmak üzere, doğrudan sinyal olayları üzerindeki doğrudan etkisiyle negatif düzenleyici işlevini uygular (Wald ve ark., 2003). Wald ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; IL-1R8 eksikliği olan farelerde, IL-1 enjeksiyonundan sonra artan kemokin indüksiyonu ve ölümcül endotoksin uyarısına karşı azalan eşik ile gösterildiği gibi, enflamasyon artmaktadır. IL-1R8 eksikliği olan farelerden alınan hücreler, IL-1 veya belirli Toll ligandlarına yanıt olarak artan aktivasyon gösterdi. IL-1R8'den yoksun farelerin hem endotoksin uyarısına hem de IL-1 enjeksiyonuna aşırı duyarlı olduğu bulunmuştur (Wald ve ark., 2003). Çalışmamız ile Wald ve arkadaşlarının sonuçları arasındaki farklılık, öncelikle kullanılan modellerden kaynaklanabilir. Wald ve arkadaşlarının çalışması genetik olarak IL-1R8'den tamamen yoksun farelerde

gerçekleştirilmiş olup, gözlenen etkiler doğrudan IL-1R8 yokluğuna bağlıdır. Buna karşılık, çalışmamızda değerlendirilen örneklerde IL-1R8'in yalnızca doğal biyolojik düzeyleri ölçülmüştür. Dolayısıyla, IL-1R8'in fonksiyonel aktivitesindeki değişiklikler, her zaman protein miktarındaki farklılıkla paralel seyretmeyebilir. Diğer bir farklılık sebebi periodontitisteki enflamasyonun durumu olabilir. Kronik enflamatuvar durumlarda IL-1R8 ekspresyonu sabit kalırken, reseptörün sinyal iletim kapasitesi veya IL-18R α ile oluşturduğu koreseptör kompleksinin etkinliği değişebilir. Bu bağlamda, IL-1R8'in enflamasyonu baskılayıcı etkisinin, miktarından çok fonksiyonel bütünlüğü ve bağlandığı ligandlar ile olan etkileşiminin belirleyici olduğu düşünülmektedir.

Kronik lenfositik lösemi (KLL) hücrelerindeki IL-1R8 mRNA ve protein miktarını ölçülmesinin ve ekspresyonunun düzenlenmesinin analiz edildiği fare çalışmasında; dolaşımdaki lösemik hücreler, normal B lenfositlerine kıyasla daha düşük seviyelerde IL-1R8 sonucunu vermiştir. IL-1R8 genetik inaktivasyonu farelerde kronik inflamasyonu ve inflamasyonla ilişkili tümörleri şiddetlendirir. Özellikle, IL-1R8 eksikliği, KLL fare modelinde lösemi ilerlemesini tetiklemiştir (Vilia ve ark., 2017). Çalışmamızda anlamlı bir farklılık saptanmaması, hastalık modelinin farklılığı (hematolojik malignite yerine farklı bir enflamatuvar model), çalışma popülasyonunun enflamatuvar yükü ve hastalık patofizyolojisindeki değişkenliklerle ilişkili olabilir.

Garlanda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; M. tuberculosis enfeksiyonunda kritik enflamatuvar medyatörlerin (IL-1 ve TNF α) in vivo tükenmesi, IL-1R8 eksikliği olan farelerin sağkalımını önemli ölçüde uzattığı ayrıca IL-1R8'in M. tuberculosis enfeksiyonunda enflamasyon ve doku hasarını azaltmada kilit bir rol oynadığı bulundu (Garlanda ve ark., 2007). Çalışmamızda IL-1R8 protein düzeylerinde fark bulunmaması, reseptörün fonksiyonel etkinliğinin yalnızca miktar üzerinden değerlendirilemeyeceğini;

reseptörün aktivitesini belirleyen ligand etkileşimleri ve sinyal yollarının da dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgularda IL-1R8 düzeylerinin anlamlı fark göstermemesi, IL-37 ile IL-1R8 eksenini açısından değerlendirildiğinde, reseptörün biyolojik etkinliğinin yalnızca kantitatif düzeyine değil, ligand varlığına, kompleks oluşumuna ve aşağı akım sinyal yollarının durumuna da bağlı olabileceğini düşündürmektedir. IL-1R8, IL-37–IL-18R α –IL-1R8 üçlü kompleksinin bir parçası olarak antienflamatuvar sinyali iletir. Yani reseptörün tek başına miktarı, biyolojik etkinliği doğrudan yansıtmayabilir. Eğer çalışma popülasyonunda IL-37 ekspresyonu düşükse veya IL-37–IL-1R8–IL-18R α kompleksinin oluşumunu engelleyen faktörler mevcutsa, reseptör düzeyleri sabit kalsa dahi antienflamatuvar yanıt sınırlı kalabilir. Ayrıca posttranslasyonel modifikasyonlar, sinyal proteinlerindeki işlevsel bozukluklar da IL-1R8'in fonksiyonunu etkileyebilir. Bu nedenle gelecekte IL-1R8 düzeylerinin yalnızca kantitatif ölçümü yerine IL-37 ve IL-18R α ile oluşturduğu üçlü kompleksin fonksiyonel aktivitesinin araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

PTEN'in hücre sağ kalımını (Stambolic ve ark., 1998; White ve ark., 2006) ve fibroblast proliferasyonunu (Paramio ve ark., 1999; White ve ark., 2006) negatif olarak düzenlediği ve PTEN geninin inaktivasyonunun kontrolsüz hücre proliferasyonu ve apoptozda azalma ile sonuçlandığı tespit edilmiştir (Scheper ve ark., 2008). Pamuk ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; ilaca bağlı dişeti büyümesi kısmen fibroblastların proliferasyon-apoptozis oranını değiştiren PTEN fonksiyonunun azalmasından kaynaklandığı ifade edilmiştir (Pamuk ve ark., 2013). Siklosporin A kullanan bireylerde diş eti büyümesinde PTEN ekspresyonunun araştırıldığı bir çalışmada apoptozisin en önemli düzenleyici moleküllerinden biri olan PTEN ekspresyonunun

sağlıklı bireylere göre azaldığı gösterilmiştir (Cetinkaya ve ark., 2014). Squarize ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise dişeti aşırı büyümesinin, PTEN tümör baskılayıcı genindeki mutasyonlarla karakterize otozomal dominant bir bozukluk olan Cowden sendromuyla ilişkili bir oral fenotip olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (Squarize ve ark., 2008). Bu çalışmalarda; PTEN düzeyinin baskılanmasının doku büyümesini uyardığı, yani PTEN'in azalmasının kontrolsüz hücre proliferasyonu ve apoptoz azalması gibi süreçlere yol açtığı, PTEN'in proliferasyonu baskılayıcı bir rol oynadığı görülmektedir.

PTEN'in IL-1 ve TNF- α yoluyla bağlantılı indüklenen periodontitis üzerindeki koruyucu etkileri ve enflamatuvar faktörlerin düzenlenmesiyle ilişkili altta yatan mekanizmaların incelendiği fare çalışmasında PTEN ekspresyonunun siRNA ile inhibisyonu IL-1 ve TNF- α 'nın yukarı regülasyonu ile sonuçlanırken, IL-6 ekspresyonu önemli ölçüde değişmedi ve bu da PTEN'in IL-1 ve TNF- α ekspresyonunu düzenleyerek fare periodontitisinde antienflamatuvar etkiler gösterebileceğini; PTEN aktivasyonunun, periodontitiste IL-1 ve TNF- α yollarını inhibe ederek inflamasyonun ve alveol kemik kaybının inhibisyonu için gerekli olduğunu ortaya çıkarmıştır (Fu ve ark., 2019). Çalışmamızda periodontitis derece C grubunda PTEN seviyesinin periodontitis derece B grubundaki PTEN seviyesinden anlamlı derecede yüksek olmasının nedeni inflamasyonu baskılamak için kompensatuvar bir yanıt gelişmiş olabilir. Yani inflamasyonun çok arttığı durumda periodontal dokular PTEN düzeyini artırarak bu süreci durdurmaya çalışmış olabilir. Bu durum PTEN'in antienflamatuvar etkisini desteklemektedir. Bu nedenle Fu ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile bizim çalışmamız arasında biyolojik olarak anlamlı bir paralellik bulunmaktadır.

PTEN inhibisyonunun, tip 2 diyabetli farelerde titanyum implantların osteointegrasyonuna etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; adipoz doku kök hücrelerinde

PTEN inhibisyonu, M2 fenotipine doğru makrofaj polarizasyonunu teşvik etmiş, enflamasyonu hafifletmiş ve implantların etrafındaki osseointegrasyonu artırmıştır. PTEN inhibisyonu ile adipoz dokudan elde edilen kök hücrelerin antienflamasyon ve osteojenik kapasitesi artmıştır (Zhang ve ark., 2024).

Kodlamayan bir RNA türü olan mikroRNA'ların (miRNA'lar), oral hastalıklarda ve enflamatuvar yanıtlarda önemli posttranskripsiyonel modülatörler olduğu gösterilmiştir (Deng ve ark., 2023). Bu mikroRNA'lardan miR-27a-5p ve PTEN'in periodontitis patogeneze etkisinin araştırıldığı, hücre ve hayvan deneylerinin birlikte yapıldığı bir çalışmada; miR-27a-5p'nin periodontisteki enflamatuvar yanıtı baskılamak için PTEN'i hedef aldığı ve PTEN ekspresyonunun bloke edilmesinin hem in vitro hem de in vivo enflamasyonu kısmen azalttığı bulunmuştur (Deng ve ark., 2023). Bu çalışmada PTEN'in moleküler düzeyde hedeflenmesiyle terapötik etki elde edilmiştir.

PTEN'in makrofaj polarizasyonu üzerindeki etkisini, altta yatan mekanizmasını ve periodontitis üzerindeki etkilerini belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada, periodontitis vakalarıyla ilişkili makrofajlarda anormal derecede yüksek PTEN ekspresyonu bulundu. PTEN inhibisyonunun etkileri, LPS uyarımı altındaki makrofajların proenflamatuvar fenotipini hafifletmekle kalmadı aynı zamanda proenflamatuvar fenotipi antienflamatuvar bir fenotipe çevirdi. Ayrıca bu çalışmada PTEN inhibitörü SF1670, periodontitis tedavisinde uygulanmış, PTEN inhibisyonunun enflamatuvar hücre infiltrasyonunu hafifletebildiği ve alveol kemik rezorpsiyonunu azaltabildiği ortaya çıkmıştır (Wu ve ark., 2023).

Çalışmamızda PTEN'in periodontitis derece C grubunda seviyesinin periodontitis derece B grubundan anlamlı derecede yüksek olması, PTEN'in antienflamatuvar etkisini

gösterirken Zhang ve arkadaşları, Deng ve arkadaşları ile Wu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda PTEN'in 'tek yönlü bir antienflamatuvar' olarak değil, PTEN'in enflamatuvar yanıtındaki rolünün çeşitli bağlamlara göre [hücre tipi (örneğin; makrofaj, fibroblast), hastalığın evresi (örneğin; erken/ileri dönem periodontitis), doku mikroçevresi (inflamasyon/nekroz), moleküler etkileşimler (örneğin mikroRNA'lar)] farklı etkiler sergileyebilen bir regülatör olduğu anlaşılmaktadır. Çalışmamızda sağlıklı grup ile periodontitis grupları arasında anlamlı fark olmaması, periodontitis derece B grubundaki bireylerde inflamasyon, PTEN ekspresyonunu tetikleyecek kadar güçlü bir immün yanıt oluşturmamış olabilir. PTEN inflamasyonla ilişkili bir molekül olsa da, doğrusal olarak hastalık şiddetine paralel artış göstermeyebilir. PTEN periodontitis derece B grubunda hücresel proliferasyonun tetiklendiği dönemde baskılanmış olabilir, periodontitis derece C grubunda ise savunma mekanizması olarak yükselmiş olabilir. Ayrıca PTEN'in farklı hücresel bağlamlarda değişken fonksiyonlar üstlenmesi, bu molekülün periodontitis progresyonundaki etkisini çok yönlü olarak değerlendirmeyi gerekli kılmaktadır.

MER, bağışıklık hücrelerinin patojenlere karşı enflamatuvar yanıtını engellemede merkezi bir rol oynar. Choi ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada MER inhibisyonunun veya eksikliğinin lokal ve sistemik enflamatuvar yanıtları güçlendirdiğini buldu (Choi ve ark., 2015). Camenisch ve arkadaşlarının yaptığı fare çalışmasında tirozin kinaz reseptörü olan MER'in TNF- α üretimini ve lipopolisakkarit kaynaklı endotoksik şoku inhibe ettiği, MER sitoplazmik tirozin kinaz alanının silinmesinin ise TNF- α üretimini artırdığı bulunmuştur. Ayrıca MER eksikliği olan farelerin düşük doz lipopolisakkarit enjeksiyonuna karşı çok hassas olduğu bulunmuştur (Camenisch ve ark., 1999). Bu çalışmalarda MER'in immün sistemde negatif geri bildirim mekanizması olduğu ve

antienflamatuvar etkisinin varlığı gösterilmiştir. Çalışmamızda periodontitis derece C grubunda MER düzeyinin periodontitis derece B grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olması, hastalığın artan şiddetiyle MER'in antienflamatuvar etkisini gösterir ve yapılan bu çalışmalarla uyumludur.

TAM reseptör tirozin kinazları (Tyro3, Axl ve MER) ve ligandları (Gas6 ve Pros1), enflamasyonun çözülmesinde önemli bir rol oynar ayrıca kronik enflamatuvar ve otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Pros1 ve Tyro3 moleküllerin periodontisteki rollerinin incelendiği bir çalışmada sağlıklı gruba karşılaştırıldığında periodontitisli bireylerin dişetinde Pros1 seviyesinde artış ve Tyro3 seviyesinde azalma görülmüştür ancak Gas6, Axl ve MER seviyelerinde benzer değerler tespit edilmiştir (Jiang ve ark., 2019). Çalışmamızda sağlıklı gruba göre periodontitis derece B grubunda MER seviyesinde anlamlı fark görülmemesi, Jiang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzerlik gösterir fakat Jiang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MER molekülü, araştırmanın ana hipotezine doğrudan konu edilmemiş; Pros1–Tyro3 ekseninin immün regülasyondaki rolünün incelendiği bağlamda, tamamlayıcı bir parametre olarak değerlendirilmiştir. Jiang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada periodontitisli bireyler tek grupta incelenirken, çalışmamızda ise periodontitis derece B ve derece C olmak üzere iki grupta incelenip hastalığın ilerleme hızına bağlı MER düzeyi gösterilmiştir. Ayrıca Jiang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MER düzeyi PCR ile incelenirken çalışmamızda MER düzeyi ELISA ile değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da sağlıklı bireylerle hastalık grupları arasında anlamlı fark gözlemlenmemesi açısından yüzeysel bir benzerlik bulunsa da araştırma bağlamı, deneysel tasarım gibi farklılıklar mevcuttur. Dolayısıyla benzer kantitatif bulgular, farklı bilimsel sorunsallar içinde değerlendirildiğinde birbirinden ayrılan sonuçlara ulaşılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca

benzer sayısal bulguların farklı bilimsel bağlamlarda değişen yorumlara neden olabileceği ortaya çıkmaktadır ve çalışmanın özgün katkısını güçlendirmektedir.

Çalışmalarda TAM reseptör sinyalleşmesinin tip I interferon (IFN)'ların antienflamatuvar rolü için gerekli olduğunu ve ayrıca tip I IFN sinyalleşmesini inhibe ettiğini göstermektedir. İlginç bir şekilde, tip I IFN sinyalleşmesi TAM reseptörü ve Gas6 birimlerinin indüklenmesi için gereklidir. Makrofajlardaki TAM reseptörü kronik enflamasyon durumunu önleyebilecek negatif bir geri bildirim sistemi sağladığı ifade edilmiştir (Rothlin ve ark., 2007; Sharif ve ark., 2006).

Periodontitiste, kalıcı enflamatuvar durumlar osteoklast farklılaşmasını ve fonksiyonunu uyararak alveol kemiklerin önemli ölçüde rezorpsiyonuna yol açar (Bartold ve ark., 2010; Hajishengallis, 2015) ve bu durum nihayetinde diş kaybına katkıda bulunur (Oliver ve Brown, 1993; Papapanou, 1996). Ryu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; MER'in yokluğu periodontitisli bir fare modelinde alveol kemik kaybını iyileştirmiştir. Dahası, MER'in kemik rezorpsiyonundaki rolü yumurtalıkları alınmış farelerde daha da doğrulanmıştır. Ek olarak, bir MER inhibitörü UNC 569, osteoblast farklılaşmasını artırırken osteoklastogeneziste önemli bir inhibisyon sergilemiştir. MER aktivitesinin inhibisyonunun patolojik kemik kaybı koşullarında kemik rezorpsiyonunu azaltırken kemik oluşumunu artırmanın ikili faydalarını gösterebileceğine işaret edilmiştir (Ryu ve ark., 2024). Çalışmamızda MER'in antienflamatuvar etkisi gösterilirken, Ryu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise MER'in patolojik koşullarda kemik rezorpsiyonunu artırıcı rol oynayabileceği ve pro-rezorptif etki yapabileceği gösterilmiştir. Decker ve arkadaşlarının yaptığı, enflamasyonun çözülmesinde ve kemik homeostazında görev alan TAM reseptör tirozin kinaz ailesinin (Tyro3, Axl, MER), alveol kemik iyileşmesinde terapötik yolak olup olmadığının araştırıldığı çalışmada; MER reseptörünün kemik

iyileşmesini inhibe eden bir faktör olduğu ve MER inhibisyonunun immün hücre sayısını değiştirmeden iyileşmeyi artırdığı bulunmuştur (Decker ve ark., 2023). MER'in inhibitörlerle baskılanması sonucu kemik iyileşmesinde gözlenen artışın, immün hücre sayısından bağımsız olması; MER'in doğrudan kemik doku üzerindeki olumsuz düzenleyici etkisini ortaya koymaktadır. Bu çalışmalar, MER'in sadece enflamatuvar süreçlerin çözümünde değil, aynı zamanda kemik onarımı ve doku rejenerasyonunun kontrolünde de aktif bir rol oynadığına işaret etmektedir. MER, biyobelirteç olarak hem hastalığın şiddetini gösterebilir hem de tedavi hedefi (terapötik hedef) olabilir. MER'in rolünün anlaşılması için insan çalışmalarında da fonksiyonel düzeyde (örneğin inhibitör uygulaması sonrası yanıt) yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

MAPK'lar, bakteriyel enfeksiyon tarafından indüklenen proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu için anahtar sinyal yollarıdır. p38 MAPK, ERK ve JNK dahil olmak üzere MAPK üyeleri, sinyal iletim yollarında önemlidir (Kim ve Choi, 2010).

MAPK'lar reaktif oksijen türlerinin (ROS) önemli aşağı yönlü sinyal dönüştürücüleridir ve sinyalleri proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun modüle edilmesinde kritik öneme sahiptir (Ye ve ark., 2016). Mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin (mtROS), insan dişeti fibroblastlarında (HGF) LPS kaynaklı proenflamatuvar yanıtta etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; mtROS üretiminin engellenmesinin, HGF'lerde LPS ile uyarılan MAPK'lar ve NF- κ B aktivasyonunu önleyerek proinflamatuvar medyatörlerin üretimini baskıladığını göstermiştir (Li ve ark., 2016).

Endotelin-1 (ET-1) peptidinin insan periodontal ligament (hPDL) hücrelerinde proenflamatuvar sitokin ekspresyonunu nasıl etkilediğinin araştırıldığı bir çalışmada; ET-1, sağlıklı ve periodontitis hPDL hücrelerinde bunların her birinin aktivasyonunu

indüklemiş ve her üç MAPK (ERK1/2, JNK ve p38) da ET-1'in indüklediği proenflamatuvar sitokin ekspresyonunda rol oynamıştır. ERK1/2 inhibitörü TNF-a, IL-1 β ve IL-6 ekspresyonu üzerinde belirgin azaltıcı etkiler göstermiştir; JNK inhibitörü TNF-a ve IL-1 β ekspresyonu üzerinde azaltıcı bir etki göstermiştir ve p38 inhibitörü IL-1 β ve IL-6 ekspresyonu üzerinde azaltıcı etkiler göstermiştir (Liang ve ark., 2014).

Çalışmamızda gruplar arasında MAPK düzeylerinde farklılık bulunmamasına karşın, Li ve arkadaşları ile Liang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda, farklı biyolojik uyarıcıların MAPK aktivasyonu üzerinden periodontitis ile ilişkili enflamatuvar süreçleri güçlendirdiği görülmektedir. Çalışmamızda herhangi bir biyolojik uyarıcı kullanılmadığı için gruplar arası farklılık çıkmamış olabilir.

Travan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, normal sağlıklı bireylerden ve kronik periodontitisli bireylerden alınan p38, ERK ve JNK MAPK'ların dişeti dokularındaki ekspresyonu ve aktivasyonu değerlendirildi ve karşılaştırıldı. Hastalıklı dokularda toplam p38, ERK ve JNK aktivasyonu belirgindi ancak daha da önemli bir bulgu, kontrollerle karşılaştırıldığında hastalıklı dokularda fosforile p38 için daha yoğun immünoreaktivitenin gözlemlenmesiydi. Bu da insan kronik periodontitisinde p38'in fosforilasyonunun arttığını düşündürmektedir (Travan ve ark., 2013). Kirkwood ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, küçük hayvan modelleri üzerinde yapılan ve periodontal hastalığın ilerlemesinde MAPK'ların aktivasyonunun arttığını gösteren bulgular elde edilmiştir (Kirkwood ve ark., 2007). Bu iki çalışmayla hem MAPK ekspresyonunun hem de aktivasyonunun insan dokularında periodontal hastalığın şiddetindeki artışla birlikte meydana geldiğini göstermektedir.

Periodontitisten etkilenen dişeti dokusunda SLIT2'nin (nöronal rehberlik sinyallerinin bir üyesi olan glikoprotein) ekspresyon paternini ve SLIT2'nin periodontitis patofizyolojisindeki rolünü analiz eden bir çalışmada; SLIT2 aşırı ekspresyonu periodontitiste lökosit/makrofaj infiltrasyonunu, enflamasyonu, M1 makrofaj polarizasyonunu, osteoklastogenezi, alveol kemik kaybını ve P-P38 sinyallemesinin aktivasyonunu yoğunlaştırdığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada periodontitiste MAPK yolunun aktivasyonunun enflamasyonu ve alveol kemik kaybını şiddetlendirdiği bulunmuştur (Wang ve ark., 2020).

Çalışmamızda MAPK seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulunmamış olması, literatürdeki sonuçlarla çelişkili görünmekle birlikte, aslında farklı metodolojik yaklaşımlarla açıklanabilir. Literatürde yer alan Travan ve arkadaşları, Kirkwood ve arkadaşları, Wang ve arkadaşları ile diğer birçok çalışma fosforile (aktif) MAPK formlarını incelerken, bizim çalışmamızda ise total MAPK seviyeleri değerlendirildi. Bu nedenle total protein miktarının benzer olması, fosforile formların artmadığı anlamına gelmemektedir. Dolayısıyla periodontitis patofizyolojisinde asıl belirleyici faktörün protein miktarı değil, MAPK'ların fosforilasyon ve aktivasyon düzeyi olduğu söylenebilir. Çalışmamızda elde edilen bulgular, periodontitis patofizyolojisinde MAPK proteinlerinin toplam miktarının sabit kalabileceğini, ancak literatürde bildirilen artışların aktivasyon düzeyinde meydana geldiğini göstermektedir. Bu nedenle periodontitisin mekanizmalarının daha iyi anlaşılması için fosforile MAPK formlarını doğrudan değerlendiren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca bu çalışmada, önceki çalışmalardan farklı olarak sağlıklı ve periodontitisli gruplarda MAPK seviyeleri arasında herhangi bir farklılık görülmezken sağlıklı gruptan periodontitis derece C grubuna doğru ortalama değerlerin artmış olması, MAPK aktivitesinin enflamasyon ilerledikçe artabileceğini ve

ortalama değerlerin periodontitis derece B ve C gruplarında yükselmiş olması, enflamatuvar yanıtın şiddetlendiğini düşündürebilir. Ek olarak KAS ile MAPK arasındaki korelasyon analizi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmesi, periodontal doku yıkımıyla ilişkili olarak MAPK düzeylerinde artış görülebileceğini ve MAPK sinyal yolunun periodontal enflamasyonda ve doku destrüksiyonunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

CD40 ve CD40 ligandı (CD40L) arasındaki etkileşim, esas olarak nükleer faktör kappa B'nin uyarılması yoluyla sitokinlerin, kemokinlerin, matriks metalloproteinazların, büyüme faktörlerinin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır (Chatzigeorgiou ve ark., 2009).

Orta ve şiddetli kronik periodontitisli hastaların dişeti oluğu sıvısındaki çözünür CD40L (sCD40L) düzeylerinin belirlenmesi ve hastalığın artan şiddetiyle ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada; sCD40L kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde yüksek seviyelerde bulunmuştur. Hastalıklı grup içerisinde, orta ve şiddetli periodontitis hastaları arasındaki DOS'ta sCD40L seviyelerinin karşılaştırmaları önemli bir fark göstermiştir. Artan sCD40L seviyeleri, klinik indekslerin artan şiddetiyle de güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ve bunun artan periodontal hastalık şiddetinin bir belirteci olduğu ifade edilmiştir (Chaturvedi ve ark., 2015). Çalışmamızda sağlıklı ve periodontitisli gruplarda DOS'taki CD40 düzeyleri değerlendirilirken, Chaturvedi ve arkadaşlarının çalışmasında çözünür form (sCD40L) üzerine odaklandığı görülmüştür. Çalışma gruplarımızda anlamlı fark çıkmamasının nedeni bu duruma bağlanabilir. Dolayısıyla, literatürde sCD40L'nin hastalık şiddeti ile güçlü ilişkisi vurgulanırken, çalışmamız CD40'ın tek başına klinik şiddeti yansıtmada yetersiz kaldığını ancak sCD40L gibi çözünür formlar ve sinyal molekülleri ile birlikte ele alındığında periodontal

enflamasyonun biyolojik mekanizmalarının daha net açıklanabileceğini düşündürmektedir.

CD40 ve CD40L aktive T hücrelerinde bağışıklık modülatörleri olarak görev yapar ve bu genlerin ablasyonu veya mutasyonu X'e bağlı hiper IgM sendromu ile ilişkilidir. CD40-CD40L ikilisi ayrıca ateroskleroz, enflamatuvar bağırsak hastalığı, artrit ve periodontitis gibi enflamatuvar hastalıkların indüklenmesinde de rol oynar. Farelerde antikor kullanılarak veya devre dışı bırakılarak CD40 veya CD40L'nin bloke edilmesi veya silinmesi, enflamasyonlu bölgelerdeki bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonunu azaltır ve bağışıklık tepkilerinin işlev bozukluğundan kaynaklanan hastalık ilerlemesini durdurur (Choi ve ark., 2018; Gold ve ark., 2003; Han ve ark., 2007; Lei ve ark., 1998; Schönbeck ve Libby, 2001; Senhaji ve ark., 2015). Fibroblast büyüme faktörü-2'nin, CD40 aracılı periodontal enflamasyona etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; periodontal enflamasyonlu koşullar altında, infiltre edilmiş T hücreleri ve PDL hücreleri arasındaki CD40L-CD40 etkileşiminin PDL hücrelerinden IL-6 ve TNF- α üretimini artırdığını ve bunun sonucunda uzun süreli periodontal enflamasyona yol açtığı görülmüştür. Buna karşılık, FGF-2'nin lokal uygulanması, PDL hücrelerinde CD40 ekspresyonunu azaltarak CD40 aracılı periodontal enflamasyonu azalttığı belirlenmiştir (Fujihara ve ark., 2019). Fujihara ve arkadaşlarının çalışmasında CD40'ın hücresel düzeyde fonksiyonel etkilerinin değerlendirilmesine karşılık, bizim çalışmamızda DOS'ta bulunan total CD40 protein düzeylerine odaklanılmasından kaynaklı farklı bulgular çıkmış olabilir. Ayrıca DOS'taki biyomarker düzeyleri, lokal enflamasyonun şiddeti, mikrobiyal yük, dokudaki vasküler geçirgenlik ve hücresel infiltrasyon miktarı gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Özellikle periodontitisli alanlarda, sulkus epiteli ve enflamasyon bölgesinden salınan enzimler ve sitokinler sıvının bileşimini doğrudan değiştirmektedir.

Bu nedenle bazı biyomarkerlar (örneğin sCD40L), enflamasyon varlığında belirgin yükselme gösterebilirken, membrana bağlı reseptör formları (örneğin CD40) DOS'a düşük miktarlarda veya değişken şekilde yansiyabilir. Ek olarak CD40 reseptörünün fonksiyonel aktivitesi, yalnızca miktarına değil, ligandı olan CD40L ile bağlanma dinamiğine ve aşağı akım sinyal yollarının (TRAF6, NF- κ B gibi) aktive olup olmamasına da bağlıdır. Dolayısıyla, çalışmamızda DOS'tan ölçülen total CD40 düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmaması, bu biyolojik değişkenlik ve fonksiyonel dinamikler ışığında değerlendirildiğinde anlamlı hale gelmektedir.

Periodontal enflamasyon bağlamında periodontal fibroblastlar üzerindeki CD40 ekspresyonunun işlevsel öneminin araştırıldığı bir çalışmada; periodontal ligament ve gingival fibroblastlar üzerinde yapısal CD40 ekspresyonu değerlendirilmiştir. Gingiva kökenli hücreler, PDL'den gelen fibroblastlara kıyasla 13 kata kadar daha yüksek yapısal CD40 seviyeleri sergilemiş ve hem normal hem de akut enflamasyonlu gingival dokuda fibroblastik hücrelerde CD40'ı tespit etmek için bakıldığında enflamasyonlu dokudaki CD40 ekspresyonu enflamasyon olmayan dokudakinden önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur (Sempowski ve ark., 1997). Sempowski ve arkadaşlarının hücresel ve dokusal ekspresyonu immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirmesine karşın, çalışmamızda DOS'taki toplam CD40 protein düzeylerinin ölçülmesinden kaynaklı gruplar arasında anlamlı fark çıkmamış olabilir. Diğer bir ifadeyle, CD40 ekspresyonu hücre ve doku düzeyinde lokal enflamatuvar yanıtı yansıtırken, total CD40 ölçümleri bu farklılıkları göstermekte yetersiz kalabilir. Dolayısıyla CD40'ın klinik şiddeti yansıtan bir belirteç olarak değerlendirilmesinde ölçüm yönteminin ve biyolojik örnek tipinin önemi ortaya çıkmaktadır.

Yapılan birkaç çalışmada CD40'ın lokalize periodontal ortamda, CD40L ile ligasyon yapıldığında, eksplant kültürlerinde ve ortodontik tedavi görmüş farelerin gingival fibroblastlarının immünohistokimyasal değerlendirmesinde IL-6 ve IL-8 salgılanmasını artıran gingival fibroblastlar tarafından ekspresyonunu göstermiştir (Alhashimi ve ark., 2004; Dongari-Bagtzoglou ve ark., 1997).

Periodontitiste CD40L-CD40-TRAF6 sinyallemesinin potansiyel rolünün araştırıldığı bir çalışmada, periodontitiste CD40'ın yüksek ekspresyonu bulunmuştur (Huang ve ark., 2023). Mahanonda ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, monosit üzerindeki CD40 ekspresyonunun, periodontitisin başlıca patojenik bakterisi olan 'Porphyromonas Gingivalis'ten türetilen LPS tarafından önemli ölçüde yukarı düzenlendiği bulunmuştur (Gao ve ark., 2018; Mahanonda ve ark., 2004).

Literatürdeki çalışmalar genellikle immünohistokimya ve hücre kültürü yöntemleriyle hücre ve doku bazında ekspresyonu göstermektedir. Çalışmamızda DOS'taki CD40 protein düzeyleri ölçülmüştür. Çeşitli biyolojik örnekler, farklı sonuçlara yol açabilir. CD40'ın işlevsel aktivitesi sadece reseptör miktarına bağlı değildir. Reseptör–ligand etkileşimi ve aşağı akım sinyal iletimi de önemlidir. Bu nedenle DOS'taki protein ölçümlerimiz, biyolojik işlevi doğrudan yansıtmayabilir. CD40 reseptörünün miktar olarak ölçülmesinden çok, fonksiyonel aktivitesinin ve ligandı ile etkileşiminin daha belirleyici olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, CD40'ın periodontitisin klinik şiddeti ile ilişkisini daha net ortaya koyabilmek için, ilerleyen çalışmalarda sCD40L düzeyleri, CD40'ın lokal dokulardaki ekspresyon profili ve TRAF6 gibi aşağı akım sinyal moleküllerinin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda IL-1R8, PTEN, MER, MAPK ve CD40 gibi immün yanıtı düzenleyen anahtar moleküllerin periodontal sağlık ve hastalık durumundaki düzeyleri değerlendirilmiş ve önceki literatürle karşılaştırmalı olarak yorumlanmıştır. Bulgularımız, her bir biyobelirtecın yalnızca enflamasyonun pasif bir sonucu olmadığını, aynı zamanda patogenez sürecine özgü bağlamsal ve dinamik rollere sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle bazı moleküllerde görülen kompensatuvar artışlar, immün sistemin enflamasyonu sınırlama çabası olarak değerlendirilebilir. Ancak bu moleküllerin etkileri; hücre tipi, hastalığın evresi ve doku ortamı gibi faktörlere bağılı olarak değişiklik gösterebilir. Elde edilen bulgular, periodontitisin karmaşık immün yanıtlarla şekillenen bir hastalık olduğunu ortaya koymakta olup, daha kapsamlı ve hedefe yönelik çalışmaların gerekliliğini desteklemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda ELISA yöntemini kullanarak incelediğimiz DOS örneklerinden elde ettiğimiz verilere göre şu sonuçlara ulaşılmıştır:

- 1) IL-1R8 seviyesi, gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir.
- 2) PTEN seviyesi periodontitis derece C grubunda, periodontitis derece B grubuna göre yüksek bulunmuştur. Periodontitisin derecesi ilerledikçe PTEN seviyesinin artabileceği tespit edilmiştir.
- 3) MER seviyesi periodontitis derece C grubunda, periodontitis derece B grubuna göre yüksek bulunmuştur. Periodontitisin derecesi ilerledikçe MER seviyesinin artabileceği tespit edilmiştir.
- 4) MAPK seviyesi, gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir.
- 5) CD40 seviyesi, gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir.

Bu çalışmanın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Bulgular, bu limitasyonlar çerçevesinde yorumlanmalıdır:

- 1) Çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması sebebiyle uzun süreli takibi yapılmamıştır.
- 2) Çalışmamızda DOS örnekleri kullanılmıştır. DOS serum benzeri bir sıvı olduğu için enflamasyonun gerçek şiddetini yansıtmayabilir. Ayrıca DOS örneği alınırken periodontitis hastasının aktif veya remisyon döneminde olup olmadığının bilinmemesi sebebiyle, DOS örneği enflamasyonu doğru şekilde göstermeyebilir.
- 3) Daha fazla örneklem sayısının incelenmesi ve dişeti biyopsi örneklerinde yapılan çalışmalar daha doğru sonuçlar verebilir.

- 4) Çalışmamızda ELISA yöntemi kullanılmış olup Western blot ya da immünohistokimya gibi doğrudan protein seviyesini ölçen yöntemler daha güvenilir sonuçlar sağlayabilir.



7. KAYNAKÇA

- Abdullah, A. N.ve ark. (2023). Changes in the level of cytokines in the saliva of hypertensive patients with chronic periodontitis after scaling and root planning. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 169, 106765.
- Akira, S. (2006). TLR signaling. *From innate immunity to immunological memory*, 1-16.
- Akira, S., & Takeda, K. (2004). Toll-like receptor signalling. *Nature Reviews Immunology*, 4(7), 499-511.
- Alarcón-Sánchez, M. A.ve ark. (2024). Expression of IL-33 in subjects with periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Medical Research*, 29(1), 440.
- Alayan, J.ve ark. (2007). The role of cytokines in a Porphyromonas gingivalis-induced murine abscess model. *Oral microbiology and immunology*, 22(5), 304-312.
- Alciato, F.ve ark. (2010). TNF- α , IL-6, and IL-1 expression is inhibited by GAS6 in monocytes/macrophages. *Journal of leukocyte biology*, 87(5), 869-875.
- Alderson, M. R.ve ark. (1993). CD40 expression by human monocytes: regulation by cytokines and activation of monocytes by the ligand for CD40. *J Exp Med*, 178(2), 669-674.
- Alhashimi, N.ve ark. (2004). CD40-CD40L expression during orthodontic tooth movement in rats. *The Angle Orthodontist*, 74(1), 100-105.
- Andrei, M.ve ark. (2018). Periodontal materials and cell biology for guided tissue and bone regeneration. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 216, 164-169.
- Antoniades, C.ve ark. (2009). The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(8), 669-677.
- Arceo, N.ve ark. (1991). Human periodontal cells initiate mineral-like nodules in vitro. *Journal of periodontology*, 62(8), 499-503.
- Arend, W. P.ve ark. (2008). IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. *Immunol Rev*, 223(1), 20-38.
- Armitage, G. C. (2004). Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis. *Periodontol 2000*, 34, 109-119.
- Armitage, G. C., & Cullinan, M. P. (2010). Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*, 53, 12-27.
- Axelsson, P., & Lindhe, J. (1981a). Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. Results after 6 years. *J Clin Periodontol*, 8(3), 239-248.
- Axelsson, P., & Lindhe, J. (1981b). The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 8(4), 281-294.
- Ballak, D. B.ve ark. (2014). IL-37 protects against obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nature communications*, 5(1), 4711.
- Balmano, K., & Cook, S. J. (2009). Tumour cell survival signalling by the ERK1/2 pathway. *Cell Death Differ*, 16(3), 368-377.
- Barczyk, M.ve ark. (2013). Role of integrins in the periodontal ligament: organizers and facilitators. *Periodontol 2000*, 63(1), 29-47.
- Barros, S. P.ve ark. (2016). Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontol 2000*, 70(1), 53-64.
- Bartold, P. M.ve ark. (2010). Mechanisms and control of pathologic bone loss in periodontitis. *Periodontol 2000*, 53(1).
- Bascones, A.ve ark. (2005). Tissue destruction in periodontitis: bacteria or cytokines fault? *Quintessence international*, 36(4).
- Bashutski, J.ve ark. (2011). The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes. *J Dent Res*, 90(8), 1007-1012.

- Bergström, J. (2004). Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. *Odontology*, 92(1), 1-8.
- Beutler, B.ve ark. (2006). Genetic analysis of host resistance: Toll-like receptor signaling and immunity at large. *Annu. Rev. Immunol.*, 24(1), 353-389.
- Bishop, G. A. (2004). The multifaceted roles of TRAFs in the regulation of B-cell function. *Nat Rev Immunol*, 4(10), 775-786.
- Bishop, G. A.ve ark. (2007). TRAF proteins in CD40 signaling. *Adv Exp Med Biol*, 597, 131-151.
- Blicher, B.ve ark. (2005). Validation of self-reported periodontal disease: a systematic review. *J Dent Res*, 84(10), 881-890.
- Bokoch, G. M. (2005). Regulation of innate immunity by Rho GTPases. *Trends in cell biology*, 15(3), 163-171.
- Bononi, A., & Pinton, P. (2015). Study of PTEN subcellular localization. *Methods*, 77, 92-103.
- Boraschi, D., & Tagliabue, A. (2013). The interleukin-1 receptor family. *Seminars in immunology*,
- Bosshardt, D., & Lang, N. (2005). The junctional epithelium: from health to disease. *J Dent Res*, 84(1), 9-20.
- Bosshardt, D. D., & Selvig, K. A. (1997). Dental cementum: the dynamic tissue covering of the root. *Periodontol 2000*, 13, 41-75.
- Bosshardt, D. D.ve ark. (1998). Developmental appearance and distribution of bone sialoprotein and osteopontin in human and rat cementum. *Anat Rec*, 250(1), 13-33.
- Boyle, W. J.ve ark. (2003). Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 423(6937), 337-342.
- Braunger, J.ve ark. (1997). Intracellular signaling of the Ufo/Axl receptor tyrosine kinase is mediated mainly by a multi-substrate docking-site. *Oncogene*, 14(22), 2619-2631.
- Buchbender, M.ve ark. (2022). Expression of inflammatory mediators in biofilm samples and clinical association in inflammatory bowel disease patients—a preliminary study. *Clinical oral investigations*, 26(2), 1217-1228.
- Bufler, P.ve ark. (2002). A complex of the IL-1 homologue IL-1F7b and IL-18-binding protein reduces IL-18 activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(21), 13723-13728.
- Bulthuis, H. M.ve ark. (1998). Probe penetration in relation to the connective tissue attachment level: influence of tine shape and probing force. *J Clin Periodontol*, 25(5), 417-423.
- Burris, H. A. (2013). Overcoming acquired resistance to anticancer therapy: focus on the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 71, 829-842.
- Cairo, F.ve ark. (2010). Markers of systemic inflammation in periodontal patients: chronic versus aggressive periodontitis. An explorative cross-sectional study. *Eur J Oral Implantol*, 3(2), 147-153.
- Camenisch, T. D.ve ark. (1999). A novel receptor tyrosine kinase, Mer, inhibits TNF- α production and lipopolysaccharide-induced endotoxic shock. *The Journal of Immunology*, 162(6), 3498-3503.
- Campbell, R. B.ve ark. (2003). Allosteric activation of PTEN phosphatase by phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate. *Journal of Biological Chemistry*, 278(36), 33617-33620.
- Cantley, L. C., & Neel, B. G. (1999). New insights into tumor suppression: PTEN suppresses tumor formation by restraining the phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(8), 4240-4245.
- Cavalli, G., & Dinarello, C. A. (2018). Suppression of inflammation and acquired immunity by IL-37. *Immunol Rev*, 281(1), 179-190.

- Cavalli, G.ve ark. (2017). Interleukin 37 reverses the metabolic cost of inflammation, increases oxidative respiration, and improves exercise tolerance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(9), 2313-2318.
- Cavalli, G.ve ark. (2016). Treating experimental arthritis with the innate immune inhibitor interleukin-37 reduces joint and systemic inflammation. *Rheumatology*, 55(12), 2220-2229.
- Cetinkaya, B.ve ark. (2014). The role of phosphatase and tensin homolog in drug-induced gingival overgrowth. *J Periodontal Res*, 49(3), 307-313.
- Champagne, C. M.ve ark. (2003). Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 31(1).
- Chang, L., & Karin, M. (2001). Mammalian MAP kinase signalling cascades. *Nature*, 410(6824), 37-40.
- Chapple, I. L.ve ark. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89, S74-S84.
- Chaturvedi, R.ve ark. (2015). Soluble CD40 ligand: a novel biomarker in the pathogenesis of periodontal disease. *Clinical oral investigations*, 19, 45-52.
- Chatzigeorgiou, A.ve ark. (2009). CD40/CD40L signaling and its implication in health and disease. *Biofactors*, 35(6), 474-483.
- Cho, M. I., & Garant, P. R. (2000). Development and general structure of the periodontium. *Periodontol 2000*, 24, 9-27.
- Choi, E. W.ve ark. (2018). Therapeutic effects of anti-CD154 antibody in cynomolgus monkeys with advanced rheumatoid arthritis. *Scientific Reports*, 8(1), 2135.
- Choi, J.-Y.ve ark. (2015). Mer signaling increases the abundance of the transcription factor LXR to promote the resolution of acute sterile inflammation. *Science signaling*, 8(365), ra21-ra21.
- Claffey, N.ve ark. (1989). Probing depth at re-evaluation following initial periodontal therapy to indicate the initial response to treatment. *J Clin Periodontol*, 16(4), 229-233.
- Clark, D.ve ark. (2022). Cellular mechanisms of inflammaging and periodontal disease. *Frontiers in dental medicine*, 3, 844865.
- Colotta, F.ve ark. (1993). Interleukin-1 type II receptor: a decoy target for IL-1 that is regulated by IL-4. *Science*, 261(5120), 472-475.
- Cuenda, A., & Rousseau, S. (2007). p38 MAP-kinases pathway regulation, function and role in human diseases. *Biochim Biophys Acta*, 1773(8), 1358-1375.
- Dadgostar, H.ve ark. (2002). Cooperation of multiple signaling pathways in CD40-regulated gene expression in B lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(3), 1497-1502.
- Dahiya, P.ve ark. (2013). Reactive oxygen species in periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17(4), 411-416.
- Darveau, R. P.ve ark. (2012). Porphyromonas gingivalis as a potential community activist for disease. *J Dent Res*, 91(9), 816-820.
- Davidovitch, Z. (1991). Tooth movement. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2(4), 411-450.
- Decker, A. M.ve ark. (2023). Inhibition of MERTK Signaling Enhances Bone Healing after Tooth Extraction. *J Dent Res*, 102(10), 1131-1140.
- Delaissé, J. M.ve ark. (1993). (Pro)collagenase (matrix metalloproteinase-1) is present in rodent osteoclasts and in the underlying bone-resorbing compartment. *J Cell Sci*, 106 (Pt 4), 1071-1082.

- Demmer, R. T.ve ark. (2013). The influence of anti-infective periodontal treatment on C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*, 8(10), e77441.
- Deng, L.ve ark. (2023). miR-27a-5p alleviates periodontal inflammation by targeting phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten. *Molecular Oral Microbiology*, 38(4), 309-320.
- Dhanasekaran, D. N., & Reddy, E. P. (2008). JNK signaling in apoptosis. *Oncogene*, 27(48), 6245-6251.
- Dhillon, A. S.ve ark. (2007). MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene*, 26(22), 3279-3290.
- Di Cristofano, A., & Pandolfi, P. P. (2000). The multiple roles of PTEN in tumor suppression. *Cell*, 100(4), 387-390.
- Dinarello, C.ve ark. (2010). IL-1 family nomenclature. *Nature immunology*, 11(11), 973-973.
- Dinarello, C. A. (2009). Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual review of immunology*, 27, 519-550.
- Dinarello, C. A. (2010). Anti-inflammatory agents: present and future. *Cell*, 140(6), 935-950.
- Dinarello, C. A. (2018). Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*, 281(1), 8-27.
- Dinarello, C. A., & Bufler, P. (2013). Interleukin-37. *Seminars in immunology*.
- Dongari-Bagtzoglou, A. I.ve ark. (1997). CD40 expression by gingival fibroblasts: correlation of phenotype with function. *International immunology*, 9(9), 1233-1241.
- Doran, A. C.ve ark. (2020). Efferocytosis in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 20(4), 254-267.
- Ducy, P.ve ark. (2000). The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science*, 289(5484), 1501-1504.
- Ebersole, J. L. (2003). Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontol 2000*, 31, 135-166.
- Ehrlich, P. J., & Lanyon, L. E. (2002). Mechanical strain and bone cell function: a review. *Osteoporos Int*, 13(9), 688-700.
- Eke, P. I.ve ark. (2016). Periodontitis prevalence in adults $\geq$ 65 years of age, in the USA. *Periodontol 2000*, 72(1), 76-95.
- Eken, C.ve ark. (2010). Ectosomes released by polymorphonuclear neutrophils induce a MerTK-dependent anti-inflammatory pathway in macrophages. *Journal of Biological Chemistry*, 285(51), 39914-39921.
- Engelman, J. A. (2009). Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations. *Nature Reviews Cancer*, 9(8), 550-562.
- Flemming, H. C., & Wingender, J. (2010). The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol*, 8(9), 623-633.
- Fowler, C.ve ark. (1982). Histologic probe position in treated and untreated human periodontal tissues. *J Clin Periodontol*, 9(5), 373-385.
- Frech, M.ve ark. (1997). High affinity binding of inositol phosphates and phosphoinositides to the pleckstrin homology domain of RAC/protein kinase B and their influence on kinase activity. *Journal of Biological Chemistry*, 272(13), 8474-8481.
- Freeman, E. (1981). Development of the dento-gingival junction of the free gingival graft: A histological study. *J Periodontal Res*, 16(2), 140-146.
- Fry, M. J. (1994). Structure, regulation and function of phosphoinositide 3-kinases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1226(3), 237-268.
- Fu, C.ve ark. (2019). PTEN inhibits inflammatory bone loss in Ligature-Induced periodontitis via IL1 and TNF- α . *BioMed research international*, 2019(1), 6712591.
- Fujihara, C.ve ark. (2019). Fibroblast growth factor-2 inhibits CD40-mediated periodontal inflammation. *Journal of Cellular Physiology*, 234(5), 7149-7160.

- Gallagher, E.ve ark. (2007). Kinase MEKK1 is required for CD40-dependent activation of the kinases Jnk and p38, germinal center formation, B cell proliferation and antibody production. *Nature immunology*, 8(1), 57-63.
- Gao, J.-L.ve ark. (2018). Structural properties of a haemophore facilitate targeted elimination of the pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Nature communications*, 9(1), 4097.
- Gargiulo, A. W.ve ark. (1961). Dimensions and relations of the dentogingival junction in humans. *The Journal of periodontology*, 32(3), 261-267.
- Garlanda, C.ve ark. (2009). TIR8/SIGIRR: an IL-1R/TLR family member with regulatory functions in inflammation and T cell polarization. *Trends in immunology*, 30(9), 439-446.
- Garlanda, C.ve ark. (2007). Damping excessive inflammation and tissue damage in *Mycobacterium tuberculosis* infection by Toll IL-1 receptor 8/single Ig IL-1-related receptor, a negative regulator of IL-1/TLR signaling. *The Journal of Immunology*, 179(5), 3119-3125.
- Garlanda, C.ve ark. (2013). The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*, 39(6), 1003-1018.
- Garlanda, C.ve ark. (2013). Decoys and regulatory “receptors” of the IL-1/Toll-like receptor superfamily. *Front Immunol*, 4, 180.
- Garlanda, C.ve ark. (2004). Intestinal inflammation in mice deficient in Tir8, an inhibitory member of the IL-1 receptor family. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(10), 3522-3526.
- Garlet, G. P. (2010). Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res*, 89(12), 1349-1363.
- Gemmell, E.ve ark. (1997). Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol 2000*, 14(1), 112-143.
- Georgescu, M.-M.ve ark. (1999). Biological effects of c-Mer receptor tyrosine kinase in hematopoietic cells depend on the Grb2 binding site in the receptor and activation of NF-κB. *Mol Cell Biol*.
- Gold, J. A.ve ark. (2003). CD40 contributes to lethality in acute sepsis: in vivo role for CD40 in innate immunity. *Infection and immunity*, 71(6), 3521-3528.
- Graham, D. K.ve ark. (2014). The TAM family: phosphatidylserine-sensing receptor tyrosine kinases gone awry in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 14(12), 769-785.
- Grammer, A. C.ve ark. (2003). Abnormal germinal center reactions in systemic lupus erythematosus demonstrated by blockade of CD154-CD40 interactions. *J Clin Invest*, 112(10), 1506-1520.
- Graves, D. (2008). Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *Journal of periodontology*, 79, 1585-1591.
- Greenstein, G. (1984). The role of bleeding upon probing in the diagnosis of periodontal disease. A literature review. *J Periodontol*, 55(12), 684-688.
- Grewal, I. S., & Flavell, R. A. (1996). A central role of CD40 ligand in the regulation of CD4+ T-cell responses. *Immunol Today*, 17(9), 410-414.
- Grimsby, S.ve ark. (2004). Proteomics-based identification of proteins interacting with Smad3: SREBP-2 forms a complex with Smad3 and inhibits its transcriptional activity. *FEBS letters*, 577(1-2), 93-100.
- Grossi, S. G.ve ark. (1994). Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol*, 65(3), 260-267.
- Gu, J.ve ark. (1999). Shc and FAK differentially regulate cell motility and directionality modulated by PTEN. *The Journal of cell biology*, 146(2), 389-404.
- Gu, M.ve ark. (2023). Novel insights into IL-37: an anti-inflammatory cytokine with emerging roles in anti-cancer process. *Front Immunol*, 14, 1278521.

- Gulati, M.ve ark. (2013). Essentials of periodontal medicine in preventive medicine. *International journal of preventive medicine*, 4(9), 988.
- Hajishengallis, G. (2010). Complement and periodontitis. *Biochemical pharmacology*, 80(12), 1992-2001.
- Hajishengallis, G. (2014). Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends in immunology*, 35(1), 3-11.
- Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 15(1), 30-44.
- Hammarström, L.ve ark. (1996). Origins of cementum. *Oral Dis*, 2(1), 63-69.
- Han, X.ve ark. (2007). Interference with immune-cell-mediated bone resorption in periodontal disease. *Periodontol 2000*, 45(1), 76-94.
- Harrison, J. W., & Roda, R. S. (1995). Intermediate cementum. Development, structure, composition, and potential functions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 79(5), 624-633.
- HE, S. (1996). The junctional epithelium: origin, structure, and significance. A review. *Acta Med Dent Helv*, 1, 155-167.
- Heller, D.ve ark. (2017). Saliva and serum protein exchange at the tooth enamel surface. *J Dent Res*, 96(4), 437-443.
- Hojjat-Farsangi, M. (2014). Small-molecule inhibitors of the receptor tyrosine kinases: promising tools for targeted cancer therapies. *Int J Mol Sci*, 15(8), 13768-13801.
- Hopkins, B. D.ve ark. (2013). A secreted PTEN phosphatase that enters cells to alter signaling and survival. *Science*, 341(6144), 399-402.
- Huang, Y.ve ark. (2023). TRAF-STOP alleviates osteoclastogenesis in periodontitis. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1119847.
- Ilhan, D.ve ark. (2017). Percentage and severity of periodontal diseases in Turkish adults aged 35+ years, 2009-10. *Journal of public health dentistry*, 77(4), 325-333.
- Inwald, D. P.ve ark. (2003). CD40 is constitutively expressed on platelets and provides a novel mechanism for platelet activation. *Circ Res*, 92(9), 1041-1048.
- Jakovljevic, A.ve ark. (2015). Pro-inflammatory cytokine levels in human apical periodontitis: Correlation with clinical and histological findings. *Australian Endodontic Journal*, 41(2), 72-77.
- Jakubovics, N. S., & Kolenbrander, P. E. (2010). The road to ruin: the formation of disease-associated oral biofilms. *Oral Dis*, 16(8), 729-739.
- Jang, J.ve ark. (2017). Immunologic characteristics of human gingival fibroblasts in response to oral bacteria. *J Periodontal Res*, 52(3), 447-457.
- Jiang, L.ve ark. (2019). The Pros1/Tyro3 axis protects against periodontitis by modulating STAT/SOCS signalling. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(4), 2769-2781.
- Jin, L.ve ark. (2011). Global oral health inequalities: task group—periodontal disease. *Advances in dental research*, 23(2), 221-226.
- Jin, M. S.ve ark. (2007). Crystal structure of the TLR1-TLR2 heterodimer induced by binding of a tri-acylated lipopeptide. *Cell*, 130(6), 1071-1082.
- Jing, L.ve ark. (2019). IL-37-and IL-35/IL-37-producing plasma cells in chronic periodontitis. *J Dent Res*, 98(7), 813-821.
- Joly, S.ve ark. (2005). Correlation between beta-defensin expression and induction profiles in gingival keratinocytes. *Mol Immunol*, 42(9), 1073-1084.
- Kang, J. Y., & Lee, J.-O. (2011). Structural biology of the Toll-like receptor family. *Annual review of biochemistry*, 80, 917-941.
- Kaplanski, G. (2018). Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. *Immunol Rev*, 281(1), 138-153.

- Katsiari, C. G.ve ark. (2002). Aberrant expression of the costimulatory molecule CD40 ligand on monocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*, 103(1), 54-62.
- Kawai, T.ve ark. (2006). B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *Am J Pathol*, 169(3), 987-998.
- Keniry, M., & Parsons, R. (2008). The role of PTEN signaling perturbations in cancer and in targeted therapy. *Oncogene*, 27(41), 5477-5485.
- Ketabi, A.ve ark. (2017). A comparison of IL-1 β , E2 (PGE2), PAI-2 and TNF- α levels in gingival crevicular fluid (GCF) and peri-implant crevicular fluid (PICF) from groups of patients with healthy teeth, healthy implants, periodontitis and peri-implantitis. *Dentistry*, 7(8), 445.
- Khokhlatchev, A. V.ve ark. (1998). Phosphorylation of the MAP kinase ERK2 promotes its homodimerization and nuclear translocation. *Cell*, 93(4), 605-615.
- Kim, E. K., & Choi, E.-J. (2010). Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1802(4), 396-405.
- Kim, H. M.ve ark. (2007). Crystal structure of the TLR4-MD-2 complex with bound endotoxin antagonist Eritoran. *Cell*, 130(5), 906-917.
- Kim, J.-Y., & Kim, H.-N. (2021). Changes in inflammatory cytokines in saliva after non-surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *International journal of environmental research and public health*, 18(1), 194.
- Kim, J.-Y.ve ark. (2021). The potential impact of salivary IL-1 on the diagnosis of periodontal disease: a pilot study. *Healthcare*,
- Kirkwood, K. L.ve ark. (2007). A p38 α selective mitogen-activated protein kinase inhibitor prevents periodontal bone loss. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 320(1), 56-63.
- Klarlund, J. K.ve ark. (1997). Signaling by phosphoinositide-3, 4, 5-trisphosphate through proteins containing pleckstrin and Sec7 homology domains. *Science*, 275(5308), 1927-1930.
- Klinghoffer, R. A.ve ark. (1996). Platelet-derived growth factor-dependent activation of phosphatidylinositol 3-kinase is regulated by receptor binding of SH2-domain-containing proteins which influence Ras activity. *Mol Cell Biol*, 16(10), 5905-5914.
- Kolch, W. (2005). Coordinating ERK/MAPK signalling through scaffolds and inhibitors. *Nature reviews Molecular cell biology*, 6(11), 827-837.
- Kumar, S.ve ark. (2002). Interleukin-1F7B (IL-1H4/IL-1F7) is processed by caspase-1 and mature IL-1F7B binds to the IL-18 receptor but does not induce IFN- γ production. *Cytokine*, 18(2), 61-71.
- Kumaresan, D.ve ark. (2016). Gingival crevicular fluid periostin levels in chronic periodontitis patients following nonsurgical periodontal treatment with low-level laser therapy. *Eur J Dent*, 10(4), 546-550.
- Kurgan, S., & Kantarci, A. (2018). Molecular basis for immunohistochemical and inflammatory changes during progression of gingivitis to periodontitis. *Periodontol 2000*, 76(1), 51-67.
- Kyriakis, J. M., & Avruch, J. (2001). Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. *Physiological reviews*.
- Lamont, R. J.ve ark. (2020). *Oral microbiology and immunology*. John Wiley & Sons.
- Lan, Z.ve ark. (2000). Transforming activity of receptor tyrosine kinase tyro3 is mediated, at least in part, by the PI3 kinase-signaling pathway. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 95(2), 633-638.
- Lang, N. P., & Bartold, P. M. (2018). Periodontal health. *Journal of periodontology*, 89, S9-S16.

- Lang, N. P.ve ark. (1996). Monitoring disease during supportive periodontal treatment by bleeding on probing. *Periodontol 2000*, 12, 44-48.
- Lang, N. P., & Lindhe, J. (2015). *Clinical periodontology and implant dentistry, 2 Volume Set*. John Wiley & Sons.
- Lech, M.ve ark. (2007). Different roles of TIR8/Sigirr on toll-like receptor signaling in intrarenal antigen-presenting cells and tubular epithelial cells. *Kidney international*, 72(2), 182-192.
- Lee, N. K.ve ark. (2007). Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*, 130(3), 456-469.
- Lei, X.-F.ve ark. (1998). Disruption of antigen-induced inflammatory responses in CD40 ligand knockout mice. *J Clin Invest*, 101(6), 1342-1353.
- Lemke, G. (2013). Biology of the TAM receptors. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 5(11), a009076.
- Leslie, N. R., & Downes, C. P. (2002). PTEN: The down side of PI 3-kinase signalling. *Cellular signalling*, 14(4), 285-295.
- Li, J.ve ark. (1997). PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science*, 275(5308), 1943-1947.
- Li, L.ve ark. (2019). The deubiquitinase USP13 stabilizes the anti-inflammatory receptor IL-1R8/Sigirr to suppress lung inflammation. *EBioMedicine*, 45, 553-562.
- Li, S.ve ark. (2015). Extracellular forms of IL-37 inhibit innate inflammation in vitro and in vivo but require the IL-1 family decoy receptor IL-1R8. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(8), 2497-2502.
- Li, X.ve ark. (2016). Mitochondrial reactive oxygen species mediate the lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory response in human gingival fibroblasts. *Experimental cell research*, 347(1), 212-221.
- Liang, L.ve ark. (2014). Endothelin-1 stimulates proinflammatory cytokine expression in human periodontal ligament cells via mitogen-activated protein kinase pathway. *Journal of periodontology*, 85(4), 618-626.
- Linger, R. M.ve ark. (2008). TAM receptor tyrosine kinases: biologic functions, signaling, and potential therapeutic targeting in human cancer. *Advances in cancer research*, 100, 35-83.
- Löe, H., & Silness, J. (1963). Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta odontologica scandinavica*, 21(6), 533-551.
- Löe, H.ve ark. (1965). Experimental gingivitis in man. *The Journal of periodontology*, 36(3), 177-187.
- Lu, Z., & Xu, S. (2006). ERK1/2 MAP kinases in cell survival and apoptosis. *IUBMB Life*, 58(11), 621-631.
- Lunding, L.ve ark. (2015). IL-37 requires IL-18R α and SIGIRR/IL-1R8 to diminish allergic airway inflammation in mice. *Allergy*, 70(4), 366-373.
- Luo, P.ve ark. (2019). IL-37b alleviates inflammation in the temporomandibular joint cartilage via IL-1R8 pathway. *Cell Proliferation*, 52(6), e12692.
- MacNeill, S.ve ark. (1998). Sonic and mechanical toothbrushes. An in vitro study showing altered microbial surface structures but lack of effect on viability. *J Clin Periodontol*, 25(12), 988-993.
- 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.
- Maehama, T., & Dixon, J. E. (1998). The tumor suppressor, PTEN/MMAC1, dephosphorylates the lipid second messenger, phosphatidylinositol 3, 4, 5-trisphosphate. *Journal of Biological Chemistry*, 273(22), 13375-13378.

- Mahanonda, R.ve ark. (2004). Monocyte activation by Porphyromonas gingivalis LPS in aggressive periodontitis with the use of whole-blood cultures. *J Dent Res*, 83(7), 540-545.
- Manbachi, A., & Cobbold, R. S. (2011). Development and application of piezoelectric materials for ultrasound generation and detection. *Ultrasound*, 19(4), 187-196.
- Mantovani, A.ve ark. (2019). Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity*, 50(4), 778-795.
- Matias, M. A.ve ark. (2003). Immunohistochemical localisation of extracellular matrix proteins in the periodontium during cementogenesis in the rat molar. *Arch Oral Biol*, 48(10), 709-716.
- Matsuzawa, A.ve ark. (2008). Essential cytoplasmic translocation of a cytokine receptor–assembled signaling complex. *Science*, 321(5889), 663-668.
- Matuliene, G.ve ark. (2008). Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance. *J Clin Periodontol*, 35(8), 685-695.
- McCubrey, J. A.ve ark. (2006). Reactive oxygen species-induced activation of the MAP kinase signaling pathways. *Antioxid Redox Signal*, 8(9-10), 1775-1789.
- McKee, M. D.ve ark. (1996). Extracellular matrix in tooth cementum and mantle dentin: localization of osteopontin and other noncollagenous proteins, plasma proteins, and glycoconjugates by electron microscopy. *Anat Rec*, 245(2), 293-312.
- McNamee, E. N.ve ark. (2011). Interleukin 37 expression protects mice from colitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(40), 16711-16716.
- McWhirter, S. M.ve ark. (1999). Crystallographic analysis of CD40 recognition and signaling by human TRAF2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(15), 8408-8413.
- Melillo, J. A.ve ark. (2010). Dendritic cell (DC)-specific targeting reveals Stat3 as a negative regulator of DC function. *The Journal of Immunology*, 184(5), 2638-2645.
- Michalowicz, B. S.ve ark. (2000). Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol*, 71(11), 1699-1707.
- Mogi, M.ve ark. (1999). Interleukin 1 beta, interleukin 6, beta 2-microglobulin, and transforming growth factor-alpha in gingival crevicular fluid from human periodontal disease. *Arch Oral Biol*, 44(6), 535-539.
- Molgora, M.ve ark. (2018). Tuning inflammation and immunity by the negative regulators IL-1R2 and IL-1R8. *Immunol Rev*, 281(1), 233-247.
- Monje, A.ve ark. (2015). Alveolar Bone Architecture: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol*, 86(11), 1231-1248.
- Monteiro, A. M.ve ark. (2009). Cardiovascular disease parameters in periodontitis. *Journal of periodontology*, 80(3), 378-388.
- Monteleone, M.ve ark. (2015). Mechanisms of unconventional secretion of IL-1 family cytokines. *Cytokine*, 74(2), 213-218.
- Moretti, S.ve ark. (2014). IL-37 inhibits inflammasome activation and disease severity in murine aspergillosis. *PLoS pathogens*, 10(11), e1004462.
- Moss-Salentijn, L. (1997). Melvin L. Moss and the functional matrix. *J Dent Res*, 76(12), 1814-1817.
- Murakami, S.ve ark. (2019). Dental plaque–induced gingival conditions. *Parodontologiya*, 24(3), 244-252.
- Myers, M. P.ve ark. (1998). The lipid phosphatase activity of PTEN is critical for its tumor suppressor function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(23), 13513-13518.
- Naderali, E.ve ark. (2018). Regulation and modulation of PTEN activity. *Molecular biology reports*, 45(6), 2869-2881.

- Nakasone, N.ve ark. (2009). Differential gene and protein expression of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP)-3 and TIMP-4 in gingival tissues from drug induced gingival overgrowth. *Archives of Oral Biology*, 54(7), 634-641.
- Nanci, A., & Bosshardt, D. D. (2006). Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontol 2000*, 40, 11-28.
- Newman, M. G.ve ark. (2018). *Newman and Carranza's Clinical Periodontology: Newman and Carranza's Clinical Periodontology E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Nguyen, K.-Q.ve ark. (2013). TAM receptors in apoptotic cell clearance, autoimmunity, and cancer. *Autoimmunity*, 46(5), 294-297.
- Nibali, L. (2018). Development of the gingival sulcus at the time of tooth eruption and the influence of genetic factors. *Periodontol 2000*, 76(1), 35-42.
- Nichols, T. C.ve ark. (2001). Role of nuclear factor-kappa B (NF- κ B) in inflammation, periodontitis, and atherogenesis. *Annals of periodontology*, 6(1), 20-29.
- Noh, M. K.ve ark. (2013). Assessment of IL-6, IL-8 and TNF- α levels in the gingival tissue of patients with periodontitis. *Experimental and therapeutic medicine*, 6(3), 847-851.
- Nold-Petry, C. A.ve ark. (2015). IL-37 requires the receptors IL-18R α and IL-1R8 (SIGIRR) to carry out its multifaceted anti-inflammatory program upon innate signal transduction. *Nature immunology*, 16(4), 354-365.
- Nyman, S. R., & Lang, N. P. (1994). Tooth mobility and the biological rationale for splinting teeth. *Periodontol 2000*, 4, 15-22.
- Offenbacher, S.ve ark. (1993). Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. *Journal of periodontology*, 64, 432-444.
- Ohlrich, E.ve ark. (2009). The immunopathogenesis of periodontal disease. *Australian dental journal*, 54, S2-S10.
- Oliver, R. C., & Brown, L. J. (1993). Periodontal diseases and tooth loss. *Periodontol 2000*, 2(1), 117-127.
- Page, R. C., & Baab, D. A. (1985). A new look at the etiology and pathogenesis of early-onset periodontitis. Cementopathia revisited. *J Periodontol*, 56(12), 748-751.
- Pamuk, F.ve ark. (2013). Effects of tacrolimus and nifedipine, alone or in combination, on gingival tissues. *Journal of periodontology*, 84(11), 1673-1682.
- Pan, G.ve ark. (2001). IL-1H, an interleukin 1-related protein that binds IL-18 receptor/IL-1Rrp. *Cytokine*, 13(1), 1-7.
- Pan, W.ve ark. (2019). The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *International journal of oral science*, 11(3), 30.
- Papapanou, P. N. (1996). Periodontal diseases: epidemiology. *Annals of periodontology*, 1(1), 1-36.
- Paramio, J. M.ve ark. (1999). PTEN tumour suppressor is linked to the cell cycle control through the retinoblastoma protein. *Oncogene*, 18(52), 7462-7468.
- Penninger, J. M., & Woodgett, J. (2001). Stem cells. PTEN--coupling tumor suppression to stem cells? *Science*, 294(5549), 2116-2118.
- Phipps, R. P.ve ark. (2001). Platelet derived CD154 (CD40 ligand) and febrile responses to transfusion. *Lancet*, 357(9273), 2023-2024.
- Phipps, R. P.ve ark. (2001). The CD40-CD40 ligand system: a potential therapeutic target in atherosclerosis. *Curr Opin Investig Drugs*, 2(6), 773-777.
- Pierce, A. M., & Keating, A. K. (2014). TAM receptor tyrosine kinases: expression, disease and oncogenesis in the central nervous system. *Brain research*, 1542, 206-220.
- Pihlstrom, B. L.ve ark. (2005). Periodontal diseases. *Lancet*, 366(9499), 1809-1820.
- Planchon, S. M.ve ark. (2008). The nuclear affairs of PTEN. *J Cell Sci*, 121(3), 249-253.
- Plemmenos, G.ve ark. (2021). Central regulatory role of cytokines in periodontitis and targeting options. *Current medicinal chemistry*, 28(15), 3032-3058.

- Polentarutti, N.ve ark. (2003). Unique pattern of expression and inhibition of IL-1 signaling by the IL-1 receptor family member TIR8\SIGIRR. *European cytokine network*, 14(4), 211-218.
- Polvi, A.ve ark. (1993). The human TYROS gene and pseudogene are located in chromosome 15q14-q25. *Gene*, 134(2), 289-293.
- Putz, U.ve ark. (2012). The tumor suppressor PTEN is exported in exosomes and has phosphatase activity in recipient cells. *Science signaling*, 5(243), ra70-ra70.
- Qin, J.ve ark. (2005). SIGIRR inhibits interleukin-1 receptor-and toll-like receptor 4-mediated signaling through different mechanisms. *Journal of Biological Chemistry*, 280(26), 25233-25241.
- Rivers-Auty, J.ve ark. (2018). Redefining the ancestral origins of the interleukin-1 superfamily. *Nature communications*, 9(1), 1156.
- Rothlin, C. V.ve ark. (2007). TAM receptors are pleiotropic inhibitors of the innate immune response. *Cell*, 131(6), 1124-1136.
- Rouabhia, M. (2002). Interactions between host and oral commensal microorganisms are key events in health and disease status. *Can J Infect Dis*, 13(1), 47-51.
- Ryu, K.-Y.ve ark. (2024). Mer tyrosine kinase regulates bone metabolism, and its deficiency partially ameliorates periodontitis-and ovariectomy-induced bone loss in mice. *JBMR plus*, 8(2), ziad014.
- Salmena, L.ve ark. (2008). Tenets of PTEN tumor suppression. *Cell*, 133(3), 403-414.
- Saygin, N. E.ve ark. (2000). Molecular and cell biology of cementum. *Periodontol 2000*, 24, 73-98.
- Schaeffer, H. J., & Weber, M. J. (1999). Mitogen-activated protein kinases: specific messages from ubiquitous messengers. *Mol Cell Biol*, 19(4), 2435-2444.
- Schei, O.ve ark. (1959). Alveolar bone loss as related to oral hygiene and age. *The Journal of periodontology*, 30(1), 7-16.
- Scheper, M.ve ark. (2008). Expression and alterations of the PTEN/AKT/mTOR pathway in ameloblastomas. *Oral Dis*, 14(6), 561-568.
- Schönbeck, U., & Libby, P. (2001). The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol Life Sci*, 58(1), 4-43.
- Schönbeck, U., & Libby, P. (2001). CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res*, 89(12), 1092-1103.
- Schroeder, H. E. (1969). Ultrastructure of the junctional epithelium of the human gingiva. *Helv Odontol Acta*, 13(2), 65-83.
- Schroeder, H. E. (1992). Biological problems of regenerative cementogenesis: synthesis and attachment of collagenous matrices on growing and established root surfaces. *Int Rev Cytol*, 142, 1-59.
- Schroeder, H. E., & Listgarten, M. A. (1997). The gingival tissues: the architecture of periodontal protection. *Periodontol 2000*, 13, 91-120.
- Scott, R. S.ve ark. (2001). Phagocytosis and clearance of apoptotic cells is mediated by MER. *Nature*, 411(6834), 207-211.
- Seger, R., & Krebs, E. G. (1995). The MAPK signaling cascade. *Faseb j*, 9(9), 726-735.
- Sempowski, G. D.ve ark. (1997). CD40 mediated activation of gingival and periodontal ligament fibroblasts. *Journal of periodontology*, 68(3), 284-292.
- Senhaji, N.ve ark. (2015). The contribution of CD40/CD40L axis in inflammatory bowel disease: an update. *Front Immunol*, 6, 529.
- Seo, S. J.ve ark. (2001). Expressions of beta-defensins in human keratinocyte cell lines. *J Dermatol Sci*, 27(3), 183-191.
- Serhan, C. N., & Savill, J. (2005). Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nature immunology*, 6(12), 1191-1197.

- Sharif, M. N.ve ark. (2006). Twist mediates suppression of inflammation by type I IFNs and Axl. *Journal of Experimental Medicine*, 203(8), 1891-1901.
- Siepmann, K.ve ark. (2001). Rewiring of CD40 is necessary for delivery of rescue signals to B cells in germinal centres and subsequent entry into the memory pool. *Immunology*, 102(3), 263-272.
- Silness, J., & Löe, H. (1964). Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta odontologica scandinavica*, 22(1), 121-135.
- Skoog, D. A.ve ark. (2007). *Instrumental analysis* (Vol. 47). Brooks/Cole, Cengage Learning Belmont.
- Slots, J., & Genco, R. (1984). Microbial pathogenicity black-pigmented *Bacteroides* species, *Capnocytophaga* species, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease: virulence factors in colonization, survival, and tissue destruction. *J Dent Res*, 63(3), 412-421.
- Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2005). Periodontal microbial ecology. *Periodontol 2000*, 38, 135-187.
- Somerman, M.ve ark. (1990). Characteristics of human periodontal ligament cells in vitro. *Archives of Oral Biology*, 35(3), 241-247.
- Squarize, C. H.ve ark. (2008). Chemoprevention and treatment of experimental Cowden's disease by mTOR inhibition with rapamycin. *Cancer research*, 68(17), 7066-7072.
- Stambolic, V.ve ark. (1998). Negative regulation of PKB/Akt-dependent cell survival by the tumor suppressor PTEN. *Cell*, 95(1), 29-39.
- Stern, I. B. (1981). Current concepts of the dentogingival junction: the epithelial and connective tissue attachments to the tooth. *Journal of periodontology*, 52(9), 465-476.
- Subbarao, K. C.ve ark. (2019). Gingival crevicular fluid: an overview. *Journal of pharmacy and bioallied sciences*, 11(Suppl 2), S135-S139.
- Supino, D.ve ark. (2022). Negative Regulation of the IL-1 System by IL-1R2 and IL-1R8: Relevance in Pathophysiology and Disease. *Front Immunol*, 13, 804641.
- Taba, M.ve ark. (2005). Diagnostic biomarkers for oral and periodontal diseases. *Dental Clinics*, 49(3), 551-571.
- Talmac, A. C.ve ark. (2019). Effects of Er, Cr: YSGG and Diode Lasers on Clinical Parameters and Gingival Crevicular Fluid IL-1 β and IL-37 Levels in Generalized Aggressive Periodontitis. *Mediators of inflammation*, 2019(1), 2780794.
- Tamura, M.ve ark. (1998). Inhibition of cell migration, spreading, and focal adhesions by tumor suppressor PTEN. *Science*, 280(5369), 1614-1617.
- Teitelbaum, S. L. (2000). Bone resorption by osteoclasts. *Science*, 289(5484), 1504-1508.
- Teles, F. R.ve ark. (2012). Early microbial succession in redeveloping dental biofilms in periodontal health and disease. *J Periodontal Res*, 47(1), 95-104.
- Theilade, E.ve ark. (1966). Experimental gingivitis in man: II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J Periodontal Res*, 1(1), 1-13.
- Thomas, H. F. (1995). Root formation. *Int J Dev Biol*, 39(1), 231-237.
- Thomassen, E.ve ark. (1999). Identification and characterization of SIGIRR, a molecule representing a novel subtype of the IL-1R superfamily. *Cytokine*, 11(6), 389-399.
- Tibarewal, P.ve ark. (2012). PTEN protein phosphatase activity correlates with control of gene expression and invasion, a tumor-suppressing phenotype, but not with AKT activity. *Science signaling*, 5(213), ra18-ra18.
- Tonetti, M. S.ve ark. (2015). Principles in prevention of periodontal diseases: Consensus report of group 1 of the 11th European Workshop on Periodontology on effective prevention of periodontal and peri-implant diseases. *J Clin Periodontol*, 42 Suppl 16, S5-11.
- Tonetti, M. S.ve ark. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology*, 89, S159-S172.

- Torii, S.ve ark. (2006). ERK MAP kinase in G cell cycle progression and cancer. *Cancer Sci*, 97(8), 697-702.
- Towne, J. E.ve ark. (2004). Interleukin (IL)-1F6, IL-1F8, and IL-1F9 signal through IL-1Rrp2 and IL-1RAcP to activate the pathway leading to NF- κ B and MAPKs. *Journal of Biological Chemistry*, 279(14), 13677-13688.
- Travan, S.ve ark. (2013). Differential expression of mitogen activating protein kinases in periodontitis. *J Clin Periodontol*, 40(8), 757-764.
- Trombelli, L.ve ark. (2018). Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Periodontol*, 89 Suppl 1, S46-s73.
- Trombelli, L.ve ark. (2018). Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*, 45, S44-S67.
- Trombelli, L.ve ark. (2004). Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis: II. Identification of "high-responder" and "low-responder" subjects. *J Clin Periodontol*, 31(4), 239-252.
- Trotman, L. C.ve ark. (2007). Ubiquitination regulates PTEN nuclear import and tumor suppression. *Cell*, 128(1), 141-156.
- Trubiani, O.ve ark. (2019). Periodontal ligament stem cells: current knowledge and future perspectives. *Stem cells and development*, 28(15), 995-1003.
- Tsou, W.-I.ve ark. (2014). Receptor tyrosine kinases, TYRO3, AXL, and MER, demonstrate distinct patterns and complex regulation of ligand-induced activation. *Journal of Biological Chemistry*, 289(37), 25750-25763.
- Tsutsumi, N.ve ark. (2014). The structural basis for receptor recognition of human interleukin-18. *Nature communications*, 5(1), 5340.
- Turner, M. D.ve ark. (2014). Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1843(11), 2563-2582.
- Van Dyke, T. E., & Sima, C. (2020). Understanding resolution of inflammation in periodontal diseases: Is chronic inflammatory periodontitis a failure to resolve? *Periodontol 2000*, 82(1), 205-213.
- Vardar-Sengul, S.ve ark. (2007). Human beta defensin-1 and -2 expression in the gingiva of patients with specific periodontal diseases. *J Periodontal Res*, 42(5), 429-437.
- Vernal, R.ve ark. (2006). High expression levels of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand associated with human chronic periodontitis are mainly secreted by CD4+ T lymphocytes. *J Periodontol*, 77(10), 1772-1780.
- Vilia, M. G.ve ark. (2017). The inhibitory receptor toll interleukin-1R 8 (TIR8/IL-1R8/SIGIRR) is downregulated in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma*, 58(10), 2419-2425.
- Wagner, E. F., & Nebreda, A. R. (2009). Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development. *Nat Rev Cancer*, 9(8), 537-549.
- Wald, D.ve ark. (2003). SIGIRR, a negative regulator of Toll-like receptor–interleukin 1 receptor signaling. *Nature immunology*, 4(9), 920-927.
- Walker, S. M.ve ark. (2004). The tumour-suppressor function of PTEN requires an N-terminal lipid-binding motif. *Biochemical Journal*, 379(2), 301-307.
- Wang, L.ve ark. (2020). SLIT2 overexpression in periodontitis intensifies inflammation and alveolar bone loss, possibly via the activation of MAPK pathway. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 593.
- Wassall, R. R., & Preshaw, P. M. (2016). Clinical and technical considerations in the analysis of gingival crevicular fluid. *Periodontol 2000*, 70(1), 65-79.
- Weindl, G.ve ark. (2010). Epithelial cells and innate antifungal defense. *J Dent Res*, 89(7), 666-675.

- Weinger, J. G.ve ark. (2008). In brain, Axl recruits Grb2 and the p85 regulatory subunit of PI3 kinase; in vitro mutagenesis defines the requisite binding sites for downstream Akt activation. *Journal of neurochemistry*, 106(1), 134-146.
- White, E. S.ve ark. (2006). Negative regulation of myofibroblast differentiation by PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog Deleted on chromosome 10). *American journal of respiratory and critical care medicine*, 173(1), 112-121.
- Wikner, S.ve ark. (1990). The approximal bone height and intrabony defects in young adults, related to the salivary buffering capacity and counts of Streptococcus mutans and lactobacilli. *Archives of Oral Biology*, 35, S213-S215.
- Worby, C. A., & Dixon, J. E. (2014). Pten. *Annual review of biochemistry*, 83(1), 641-669.
- Wu, X.ve ark. (2023). Phosphatase and tensin homologue determine inflammatory status by differentially regulating the expression of Akt1 and Akt2 in macrophage alternative polarization of periodontitis. *J Clin Periodontol*, 50(2), 220-231.
- Yamada, K. M., & Araki, M. (2001). Tumor suppressor PTEN: modulator of cell signaling, growth, migration and apoptosis. *J Cell Sci*, 114(Pt 13), 2375-2382.
- Ye, J.ve ark. (2016). Electron transport chain inhibitors induce microglia activation through enhancing mitochondrial reactive oxygen species production. *Experimental cell research*, 340(2), 315-326.
- Yellin, M. J.ve ark. (1995). Functional interactions of T cells with endothelial cells: the role of CD40L-CD40-mediated signals. *J Exp Med*, 182(6), 1857-1864.
- Yin, Y., & Shen, W. (2008). PTEN: a new guardian of the genome. *Oncogene*, 27(41), 5443-5453.
- Youle, R. J., & Strasser, A. (2008). The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 9(1), 47-59.
- Yu, J.ve ark. (2015). Targeting receptor tyrosine kinases and their downstream signaling with cell-penetrating peptides in human pulmonary artery smooth muscle and endothelial cells. *Chemical biology & drug design*, 85(5), 586-597.
- Zeichner-David, M. (2006). Regeneration of periodontal tissues: cementogenesis revisited. *Periodontol 2000*, 41, 196-217.
- Zein Elabdeen, H. R.ve ark. (2017). Cytokine profile in gingival crevicular fluid and plasma of patients with aggressive periodontitis. *Acta odontologica scandinavica*, 75(8), 616-622.
- Zhang, G.ve ark. (2024). Inhibition of PTEN promotes osteointegration of titanium implants in type 2 diabetes by enhancing anti-inflammation and osteogenic capacity of adipose-derived stem cells. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 12, 1358802.
- Zhang, X. C.ve ark. (2012). Functional analysis of the protein phosphatase activity of PTEN. *Biochemical Journal*, 444(3), 457-464.