

Evre III Derece B Periodontitis Hastalarında Başlangıç Periodontal Tedavinin Tükürük IL-6 ve IL-17 Seviyelerine Etkisi

The Effect of Initial Periodontal Treatment on Salivary IL-6 and IL-17 Levels in Stage 3 Grade B Periodontitis Patients

Bahadır KIRALI , Kübra KUNDAK , Başak DOĞAN , Leyla KURU 

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada Evre III Derece B periodontitis hastalarında başlangıç periodontal tedavinin klinik parametreler ve tükürük interlökin (IL)-6 ve IL-17 seviyelerine etkisini belirlemek amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma popülasyonunu sistemik sağlıklı olan 10 periodontal sağlıklı ve 10 Evre III Derece B periodontitisli olmak üzere 20 katılımcı oluşturdu. Periodontitis grubuna 4 seans başlangıç periodontal tedavi uygulandı. Tüm ağız plak indeksi, gingival indeksi, sondalama derinliği, sondalamada kanama ve klinik ataşman seviyesi tedavi öncesi ve 3 ay sonrası kaydedildi. Periodontitisli gruptan tedavi öncesi ve sonrası 3. ayda olmak üzere 2 kez, sağlıklı gruptan ise 1 kez tükürük örnekleri alındı. Bu örneklerdeki IL-6 ve IL-17 seviyeleri *sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) yöntemi ile tespit edildi.

Bulgular: Evre III Derece B periodontitis hastalarının başlangıç klinik parametreleri sağlıklı gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Periodontitisli hastaların tedavi sonrası tüm parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p<0,05$). Periodontitisli hastaların başlangıç tükürük IL-6 ve IL-17 seviyeleri sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek ($p<0,05$) tespit edilirken, tedavi sonrasında her iki biyobelirteç seviyesinde anlamlı azalma görüldü ($p<0,05$).

Sonuç: Periodontitis hastalarında sağlıklı bireylere göre yüksek tespit edilen tükürük IL-6 ve IL-17 seviyesinin başlangıç periodontal tedavinin olumlu etkisiyle azalması, bu pro-enflamatuvar sitokinlerin başlangıç periodontal tedavi başarısını ortaya koyan biyobelirteçler olarak kullanılabilceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: IL-6, IL-17, periodontitis, tükürük

Leyla Kuru (✉)

Prof. Dr., Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, İstanbul, Türkiye.

e-mail: lkuru@marmara.edu.tr

Bahadır Kırallı – Kübra Kundak

Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji AD, İstanbul, Türkiye.

Başak Doğan

Prof. Dr., Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, İstanbul, Türkiye.

Submitted / Gönderilme: 27.12.2022 Accepted/Kabul: 24.07.2023

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to establish the effect of initial periodontal treatment on salivary interleukin (IL)-6 and IL-17 levels in Stage III Grade B periodontitis patients.

Materials and Methods: The study population consisted of systemically healthy, 10 periodontally healthy and 10 Stage III Grade B periodontitis individuals. Four sessions of initial periodontal treatment was performed to periodontitis patients. Plaque index, gingival index, probing depth, bleeding on probing and clinical attachment levels were recorded before and 3 months after the treatment. Saliva samples were collected before and 3 months after treatment from periodontitis patients and once from healthy group. Salivary IL-6 and IL-17 levels were determined by ELISA.

Results: At the beginning all clinical parameters were statistically higher in periodontitis group than the healthy group ($p<0,05$). All of the clinical parameters are decreased significantly after treatment in periodontitis group ($p<0,05$). There was a statistically significant decrease in IL-6 and IL-17 level after treatment in Stage III Grade B periodontitis group ($p<0,05$).

Conclusion: The levels of salivary IL-6 and IL-17 which are higher in periodontitis group than healthy individuals decrease by the positive effects of initial periodontal treatment. This finding suggests that IL-6 and IL-17 can be used as markers for the success of initial periodontal treatment.

Keywords: IL-6, IL-17, periodontitis, saliva

GİRİŞ

Periodontitis, periodontopatojenlerin neden olduğu kronik enflamatuvar bir hastalıktır ve dişe destek olan yumuşak ve sert dokuların geri dönüşü olmayan yıkımı ile karakterizedir. Primer etyolojik faktörü mikrobiyal dental plak olmasına rağmen hastalığın ilerlemesi ve şiddeti plağın içindeki bakteriler ve konak cevabı arasındaki etkileşimlere bağlıdır (Becerik ve ark., 2012). Enflamatuvar sistem bakteriyel endotoksinler tarafından aktive edilir ve akut faz proteinleri ve sitokinler gibi doku yıkımına yol açan enflamatuvar mediyatörler salınır (Slade ve ark., 2000).

Periodontitiste patojenler savunma hücrelerinin dokuya infiltrasyonunu arttırlar. Bu da makrofajlar, nötrofiller, T-hücreleri ve B-hücreleriyle birlikte tümör nekrotizan faktör (TNF) – α , TNF – β , interlökin (IL)-1, IL-6 ve IL-11 gibi enflamatuvar sitokinlerde artışa neden olur (Hienz ve ark., 2015). Kronik enflamasyonda IL-1, TNF- γ ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinler osteoklastları uyarak kemik yıkımında aktif rol oynarlar (Cekici ve ark., 2014; da Costa ve ark., 2015; Isaza-Guzmán ve ark., 2015).

IL-6, endotoksin olan lipopolisakkarite cevap olarak birçok hücre tarafından üretilen hem proenflamatuvar hem de antiinflamatuvar role sahip bir sitokindir. Enflamatuvar, rejeneratif ve metabolik süreçlerde yer alır (Scheller ve ark., 2011). Kronik periodontitis hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla dişeti oluşu sıvısı IL-6 düzeylerinin arttığını (Tymkiw ve ark., 2011) ve başlangıç periodontal tedavi (BPT) sonrasında serum IL-6 düzeylerinin azaldığını gösterilmiştir (Zhou ve ark., 2013). IL-17 endotelial ve epitelyal hücrelerle, fibroblastları uyarak IL-6'nın, matris metalloproteinazların (MMP) ve kemokinlerin salınımına neden olur (Takahashi ve ark., 2005).

IL-17, Th-17 hücreleri tarafından salgılanan proenflamatuvar sitokindir. Th-17 hücrelerinin üretimi ve olgunlaşması IL-23, IL-6 ve transforme edici büyüme faktörü – β 'ya bağlıdır. IL-17 kemokin ekspresyonu sağlayarak nötrofilleri çok güçlü bir şekilde aktive eder. Birçok otoimmün ve enflamatuvar hastalığın patogenezinde yer alır (Yu ve ark., 2007; Lin ve ark., 2015). Kronik periodontitiste IL-17 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (Oda ve ark., 2003; Mitani ve ark., 2015). Periodontal enfeksiyon IL-17'yi indüklediği halde, IL-17'nin kemik yıkımına karşı koruyucu rolü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Yu ve ark., 2007; Goswami ve ark., 2009).

Tükürük IL-6 ve IL-17 seviyelerinin Evre III Derece B periodontitis hastalarında BPT sonrasında azalacağı hipotezinden hareketle bu çalışmanın amacı, BPT'nin Evre III Derece B periodontitis hastalarında klinik parametreler ve tükürük IL-6 ve IL-17 seviyeleri üzerine etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubu

Bu çalışmada yer alan 20 birey, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na

başvuran, sistemik açıdan sağlıklı yaşları 23-51 arasında değişen, klinik ve radyografik bulgulara göre Evre III Derece B periodontitis teşhisi (Papapanou ve ark., 2018) konulan hastalar (P grubu) ve periodontal olarak sağlıklı gönüllüler (S grubu) arasından seçildi. Araştırmaya katılan bireylerin sigara kullanmamış, son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş ve 3 ay içinde antibiyotik kullanmamış olmalarına dikkat edildi. Bu çalışmaya, klinik ataşman seviyesi KAS ≥ 5 mm, radyografik kemik kaybı bulunan, periodontitise bağlı diş kaybı sayısı <4 olan, kemik kaybı/yaş oranı %0.25-1 arasında olan ve plak birikimi ile orantılı kemik kaybı bulunan hastalar ile SK \leq %10, sondama derinliği <3 mm olan, interdental ataşman kaybı olmayan, alveol kemiği kaybı gözlemlenmeyen ve geçirilmiş periodontitis hikayesi bulunmayan periodontal sağlıklı bireyler dahil edildi. Bununla birlikte en az 20 doğal dişinin olması, hamilelik ve laktasyon döneminde bulunmaması, düzenli steroid, immunosupresif veya non-steroid anti-enflamatuvar ilaç kullanmaması şartları arandı.

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06.11.2020 tarih ve 09.2020.1178 protokol numarası ile onaylandı. Katılan tüm bireylere bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

Başlangıç Periodontal Tedavi

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere ağız hijyen eğitimi (AHE) verildi. Uygulanan BPT kapsamında P grubunda tüm ağız supragingival diş taşı temizliği sonrası lokal anestezi altında subgingival diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemi ultrasonik cihazlar (WOODPECKER® Cavitron, Guilin Woodpecker Medical Ins. Co., China) ve el aletleri (EverEdge®; Gracey, 5/6, 7/8, 11/12, 13/14, Hu-Friedy Ins. Co., USA) yardımıyla, yapıldı. BPT işlemi toplam 4 seansta tamamlandı.

Klinik Değerlendirme

P grubundan BPT'den önce ve 3 ay sonra, S grubundan ise başlangıçta plak indeks (Pİ) (Silness ve Loe, 1964), gingival indeks (Gİ) (Loe ve Silness, 1963), sondalamada kanama (SK), sondalama derinliği (SD) ve KAS içeren klinik ölçümler periodontal sond (University of North Carolina UNC-15, Hu-Friedy, Chicago, IL, ABD) vasıtasıyla 20 yaş dişleri hariç tutularak tüm dişlerin 6 noktasından yapıldı.

Tükürük Örneklerinin Toplanması

Tükürük örnekleri tüm bireylerden başlangıçta periodontal ölçümlerden 1 gün sonra sabah aç karnına ve P grubunda tedaviden sonraki 3. ayda da toplandı. Tüm bireylere ağızlarını musluk suyu ile çalkaması ve 5 dakika beklemesi söylendi. Bireylerin tükürüğünü yaklaşık 5 dakika boyunca ağız boşluğunda biriktirmesi ve başını öne eğerek steril cam behere yavaşça akıtması istendi. Daha sonra tükürük 2 ml'lik steril polipropilen tüplere aktarıldı ve analiz gününe kadar - 80°C'de muhafaza edildi.

Tükürük Örneklerinin Analizi

Biyokimyasal analiz için önce tüm örnekler buz üzerinde eritilerek oda sıcaklığına getirildi. Tükürük örnekleri 5000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi ve süpernatantlar deney için hemen kullanıldı. Tükürük IL-6 ve IL-17 düzeyleri *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) kitleri (Human IL-6 ELISA Kit, Thermo Fisher Scientific, Viyana, Avusturya, Human IL-17 Quantikine ELISA Kit, R&D, Minneapolis, ABD) kullanılarak analiz edildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS v24 ((SPSS version 24, Chicago, ABD) kullanıldı. Tüm verilerin dağılımları Shapiro-Wilk testi ile incelendi ve değişken normal dağılım göstermediği için grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon signed testi, gruplar arası karşılaştırmalarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Demografik Veriler

S ve P gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla 31.70 ± 8.43 ve 40.60 ± 5.60 olarak hesaplandı. P grubundaki hastaların yaşlarının S grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$).

Klinik Parametreler

Tablo 1'de görüldüğü gibi başlangıçta tüm klinik parametreler P grubunda S grubuna göre anlamlı yüksekti ($p<0.05$). BPT sonrası 3. ayda P grubunun ölçülen tüm klinik parametrelerde ortalamaların başlangıç ortalamalarına kıyasla anlamlı daha düşük olduğu görüldü ($p<0.05$).

Tablo 1. Klinik parametrelerin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

		S grubu (Ort±SS) n=10	P grubu (Ort±SS) n=10	p*
Pİ	Başlangıç	0.12±0.07	1.89±0.39	0.000
	3. ay	-	0.16±0.16	-
	p**	-	0.005	
Gİ	Başlangıç	0.13±0.06	1.79±0.26	0.000
	3. ay	-	0.21±0.10	-
	p**	-	0.005	
SD (mm)	Başlangıç	1.92±0.20	3.52±0.49	0.000
	3. ay	-	2.57±0.34	-
	p**	-	0.005	
SK (%)	Başlangıç	6.62±2.42	80.35±17.83	0.000
	3. ay	-	14.40±5.93	-
	p**	-	0.005	
KAS (mm)	Başlangıç	1.94±0.21	3.91±0.76	0.000
	3. ay	-	3.11±0.50	-
	p**	-	0.005	

S: Sağlıklı, P: Evre III Derece B periodontitis, Pİ: plak indeks, Gİ: gingival indeks, SD: sondalama derinliği, SK: sondalamada kanama, KAS: klinik ataşman seviyesi, Ort: ortalama, SS: standart sapma, * Mann Whitney U testi, $p<0.05$, **Wilcoxon signed testi, $p<0.05$

Biyokimyasal Veriler

Başlangıç ve BPT sonrası 3. ayda tükürük IL-6 ve IL-17'nin konsantrasyonları Tablo 2'de gösterildi. Tükürük IL-6 ve IL-17 seviyeleri başlangıçta P grubunda S grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$). BPT sonrasında P grubunda tükürük IL-6 ve IL-17 seviyelerinde anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0.05$).

Tablo 2. Tükürük biyokimyasal parametrelerin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

		S grubu (Ort±SS) n=10	P grubu (Ort±SS) n=10	p*
IL-6 (pg/ml)	Başlangıç	2.72±0.94	7.25±4.68	0.013
	3. ay	-	3.87±1.66	-
	p**	-	0.005	
IL-17 (pg/ml)	Başlangıç	14.37±6.6	23.97±5.86	0.008
	3. ay	-	16.43±7.16	-
	p**	-	0.048	

S: Sağlıklı, P: Evre III Derece B periodontitis, IL: İnterlökin, Ort: ortalama, SS: standart sapma, * Mann Whitney U testi, $p<0.05$, **Wilcoxon signed testi, $p<0.05$

TARTIŞMA

Periodontal hastalık, konak cevabı ile subgingival mikroorganizmalar arasındaki etkileşimlerin sonucu oluşan

ve birçok faktörün etkili olduğu enfeksiyöz ve enflamatuvar bir hastalıktır. Periodontal tedavi sonrası konak cevabını değerlendirirken subgingival bakterilerle birlikte tükürük komponentlerinin incelenmesi, hastalığın ilerlemesinin belirlenmesinde ve tedaviye verilen yanıtın izlenmesinde oldukça önemlidir. Bu bilgilerin ışığı altında bu çalışmada BPT'nin klinik periodontal parametreler ve tükürük IL-6 ve IL-17 seviyeleri üzerine etkisi değerlendirildi.

BPT'nin başarısını ortaya koyan en önemli sonuçlar cep derinliğinin azalması, klinik ataşman kazancı ve SK skorlarının azalmasıdır. Çalışmamızda periodontal parametrelerin tedavi sonrasında azalması yapılan klinik çalışmalarla paraleldir. (Kaldahl ve ark., 1993; Haffajee ve ark., 1997; Cugini ve ark., 2000).

Bakterilerin yapısal özelliği olabileceği gibi aynı zamanda bakteriler tarafından üretilebilen virülans faktörleri konak yanıtının oluşmasında önemlidir. Proteazlar, MMP'ler ve sitokinler gib birçok molekül bağ dokusunu ve alveol kemiğini yıkmak için aktive olur. İnsanlarda IL-6 ve MMP-1'in üretimini periodontal ligament fibroblastları tarafından uyarıldığı bildirilmiştir. IL-17 MMP-1 üretimini hem direkt olarak hem de IL-6 üretimini artırarak indirekt olarak uyarır. Bu da periodontal ligamentte bulunan kolajenlerin yıkımına yol açar (Shibata ve ark., 2014).

IL-6 antijene özgü immün cevapla ve enflamatuvar reaksiyonlarla ilişkilidir. Çalışmamızda tükürük IL-6 seviyeleri P grubunda S grubuna göre daha yüksek bulundu ve tedavi sonrasında azaldığı görüldü. Periodontitis hastalarında artan tükürük IL-6 seviyesi, periodontal yıkımın neden olduğu lokal enflamatuvar yanıtın artışı; BPT sonrası azalması ise tedavinin IL-6 seviyesi üzerine olumlu etkisini gösterdi. Bu sonuçlar benzer çalışma bulgularını destekler niteliktedir (Shyu ve ark., 2015; Doğan ve ark., 2016; Torumtay ve ark., 2016; Silvestre-Rangil ve ark., 2017; Al-Hamoudi ve ark., 2018). Bizim bulgularımızdan farklı olarak Bajaj ve ark. (Bajaj ve ark., 2018) tedavi sonrası tükürük IL-6 seviyesinde değişim olmadığını rapor etmiştir. Bunun nedeni, çalışmalarına sistemik sağlıklı değil siroz hastalarını dahil etmeleri olabilir. Sonuçlarımız BPT'nin tükürük IL-6 seviyelerini periodontal iyileşmeyle paralel olarak azalttığını ortaya koydu.

Kemik rezorpsiyonuyla ilişkili olduğu ortaya konan IL-17, farklılaşması ve büyümesi IL-6 ve diğer sitokinler tarafından yönetilen Th17 hücresi tarafından salgılanan proenflamatuvar sitokindir (Garlet, 2010; Luo ve ark., 2015). Çalışmalarda IL-17'nin kronik periodontitisteki görevi değerlendirilmiş olmakla birlikte IL-17'nin kemik

rezorpsiyonuna mı yol açtığı yoksa kemiği koruduğu mu henüz bilinmemektedir. Mevcut çalışmada tükürük IL-17 seviyeleri S grubunda P grubuna göre daha düşüktü. İlgili çalışmalarda da, bizim sonuçlarımızla paralel olarak tükürük, dişeti oluğu sıvısı ve serumda IL-17 seviyelerinin periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Cardoso ve ark., 2009; Azman ve ark., 2014; Prakasam ve Srinivasan, 2014; da Costa ve ark., 2015). Bu çalışmada BPT sonrasında Evre III Derece B periodontitis hastalarında tükürük IL-17 seviyesinde azalma tespit edildi. Her ne kadar Yang ve ark. (Yang ve ark., 2016) çalışmamızla benzer sonuç bulduysa da tedavi sonrasında IL-17 seviyesinin değişmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Fine ve ark., 2009; Prakasam ve Srinivasan, 2014). Kullanılan örnekleme yöntemi, klinik değerlendirmenin zamanlaması, hasta ve bölge seçimi, periodontal tedavi protokolündeki ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesindeki farklılıklar nedeniyle sitokin seviyeleri ile ilgili çalışmalarda tutarsız sonuçlar ortaya çıkmaktadır.

SONUÇ

Tükürük IL-6 ve IL-17'nin Evre III Derece B periodontitis hastalarında sağlıklı bireylere göre yüksek seviyede olması ve BPT'nin olumlu etkisiyle klinik parametrelere paralel şekilde azalma göstermesi, bu pro-enflamatuvar sitokinlerin hem periodontal hastalık teşhisinde hem de tedavi başarısının ortaya konmasında kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Yazarların Katkıları

Bahadır Kırali, hasta seçimi, biyokimyasal analiz, veri yorumlama ve yazma süreçlerinde yer almıştır. Kübra Kundak, örnek toplama ve tedavi prosedürlerinde yer almıştır. Başak Doğan, çalışma verilerinin yorumlanmasında ve eleştirel okumada yer almıştır. Leyla Kuru, çalışmanın fikir ve tasarımında, verilerin yorumlanmasında, yazımında ve eleştirel okumada yer almıştır. Tüm yazarlar makalenin son halini okumuş ve onaylamıştır.

Çıkar çatışması:

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Al-Hamoudi N, Abduljabbar T, Mirza S, Al-Sowayh ZH, Vohra F, Javed F, Akram Z. Non surgical periodontal therapy reduces salivary adipocytokines in chronic periodontitis patients with and without obesity. *J Investig Clin Dent*. 2018;9(2):e12314.
- Azman R, Lappin DF, MacPherson A, Riggio M, Robertson D, Hodge P, Ramage G, Culshaw S, Preshaw PM, Taylor J. Clinical associations between IL-17 family cytokines and periodontitis and potential differential roles for IL-17A and IL-17E in periodontal immunity. *Inflammation research*. 2014;63(12):1001-12.
- Bajaj JS, Matin P, White MB, Fagan A, Deeb JG, Acharya C, Dalmet SS, Sikaroodi M, Gillevet PM, Sahingur SE. Periodontal therapy favorably modulates the oral-gut-hepatic axis in cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(5):G824-g37.
- Becerik S, Öztürk VÖ, Atmaca H, Atilla G, Emingil G. Gingival crevicular fluid and plasma acute-phase cytokine levels in different periodontal diseases. *Journal of periodontology*. 2012;83(10):1304-13.
- Cardoso C, Garlet G, Crippa G, Rosa A, Junior W, Rossi M, Silva J. Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease. *Oral microbiology and immunology*. 2009;24(1):1-6.
- Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2014;64(1):57-80.
- Cugini M, Haffajee A, Smith C, Kent Jr R, Socransky S. The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12-month results. *Journal of clinical periodontology*. 2000;27(1):30-36.
- da Costa TA, Silva MJB, Alves PM, Chica JEL, Barcelos EZ, Giani MAA, Garlet GP, da Silva JS, Rodrigues Júnior V, Rodrigues DBR. Inflammation biomarkers of advanced disease in nongingival tissues of chronic periodontitis patients. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015.
- Doğan GE, Toraman A, Şebin SÖ, Doğan Ç, Güngör A, Aksoy H, Asutay H. Salivary IL-6 and IL-10 levels in subjects with obesity and gingivitis. *Am J Dent*. 2016;29(5):261-5.
- Fine DH, Markowitz K, Furgang D, Fairlie K, Ferrandiz J, Nasri C, McKiernan M, Donnelly R, Gunsolley J. Macrophage inflammatory protein-1 α : a salivary biomarker of bone loss in a longitudinal cohort study of children at risk for aggressive periodontal disease? *J Periodontol*. 2009;80(1):106-13.
- Garlet G. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *Journal of dental research*. 2010;89(12):1349-63.
- Goswami J, Hernández-Santos N, Zuniga LA, Gaffen SL. A bone-protective role for IL-17 receptor signaling in ovariectomy-induced bone loss. *European journal of immunology*. 2009;39(10):2831-39.
- Haffajee A, Cugini M, Dibart S, Smith C, Kent Jr R, Socransky S. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *Journal of clinical periodontology*. 1997;24(5):324-34.
- Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of bone resorption in periodontitis. *Journal of immunology research*. 2015;2015.
- Isaza-Guzmán D, Cardona-Vélez N, Gaviria-Correa D, Martínez-Pabón M, Castaño-Granada M, Tobón-Arroyave S. Association study between salivary levels of interferon (IFN)- γ , interleukin (IL)-17, IL-21, and IL-22 with chronic periodontitis. *Archives of oral biology*. 2015;60(1):91-99.
- Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD. A review of longitudinal studies that compared periodontal therapies. *Journal of periodontology*. 1993;64(4):243-53.
- Lin D, Li L, Sun Y, Wang W, Wang X, Ye Y, Chen X, Xu Y. Interleukin-17 regulates the expressions of RANKL and OPG in human periodontal ligament cells via TRAF 6/TBK 1-JNK/NF- κ B pathways. *Immunology*. 2015;144(3):472-85.
- Loe H, Silness J. PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. I. PREVALENCE AND SEVERITY. *Acta Odontol Scand*. 1963;21:533-51.
- Luo Z, Wang H, Chen J, Kang J, Sun Z, Wu Y. Overexpression and potential regulatory role of IL-17F in pathogenesis of chronic periodontitis. *Inflammation*. 2015;38(3):978-86.
- Mitani A, Niedbala W, Fujimura T, Mogi M, Miyamae S, Higuchi N, Abe A, Hishikawa T, Mizutani M, Ishihara Y. Increased expression of interleukin (IL)-35 and IL-17, but not IL-27, in gingival tissues with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2015;86(2):301-09.
- Oda T, Yoshie H, Yamazaki K. *Porphyromonas gingivalis* antigen preferentially stimulates T cells to express IL-17 but not receptor activator of NF- κ B ligand in vitro. *Oral microbiology and immunology*. 2003;18(1):30-36.
- Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*. 2018;89:S173-S82.
- Prakasam S, Srinivasan M. Evaluation of salivary biomarker profiles following non-surgical management of chronic periodontitis. *Oral diseases*. 2014;20(2):171-77.
- Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2011;1813(5):878-88.
- Shibata M, Shintaku Y, Matsuzaki K, Uematsu S. The effect of IL-17 on the production of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinase-1 by human periodontal ligament fibroblasts. *Orthodontics & Craniofacial Research*. 2014;17(1):60-68.
- Shyu K-G, Choy C-S, Wang DC-L, Huang W-C, Chen S-Y, Chen C-H, Lin C-T, Chang C-C, Huang Y-K. Change of scaling-induced proinflammatory cytokine on the clinical efficacy of periodontitis treatment. *The Scientific World Journal*. 2015;2015.
- Silness J, Loe H. PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. II. CORRELATION BETWEEN ORAL

- HYGIENE AND PERIODONTAL CONDITON. Acta Odontol Scand. 1964;22:121-35.
28. Silvestre-Rangil J, Bagan L, Silvestre F-J, Martinez-Herrera M, Bagan J-V. Periodontal, salivary and IL-6 status in rheumatoid arthritis patients. A cross-sectional study. Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal. 2017;22(5):e595.
 29. Slade G, Offenbacher S, Beck J, Heiss G, Pankow J. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. Journal of dental research. 2000;79(1):49-57.
 30. Takahashi K, Azuma T, Motohira H, Kinane D, Kitetsu S. The potential role of interleukin-17 in the immunopathology of periodontal disease. Journal of clinical periodontology. 2005;32(4):369-74.
 31. Torumtay G, Kırzıoğlu FY, Öztürk Tonguç M, Kale B, Calapoğlu M, Orhan H. Effects of periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. J Periodontol Res. 2016;51(4):489-98.
 32. Tymkiw KD, Thunell DH, Johnson GK, Joly S, Burnell KK, Cavanaugh JE, Brogden KA, Guthmiller JM. Influence of smoking on gingival crevicular fluid cytokines in severe chronic periodontitis. Journal of clinical periodontology. 2011;38(3):219-28.
 33. Yang X, Li C, Pan Y. The influences of periodontal status and periodontal pathogen quantity on salivary 8-hydroxydeoxyguanosine and interleukin-17 levels. Journal of periodontology. 2016;87(5):591-600.
 34. Yu JJ, Ruddy MJ, Wong GC, Sfintescu C, Baker PJ, Smith JB, Evans RT, Gaffen SL. An essential role for IL-17 in preventing pathogen-initiated bone destruction: recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor-dependent signals. Blood. 2007;109(9):3794-802.
 35. Zhou SY, Duan XQ, Hu R, Ouyang XY. Effect of non-surgical periodontal therapy on serum levels of TNF- α , IL-6 and C-reactive protein in periodontitis subjects with stable coronary heart disease. Chin J Dent Res. 2013;16(2):145-51.