

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**KRONİK PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE SİGARA
KULLANIMININ PROENFLAMATUAR KONAK YANITI
ÜZERİNE ETKİLERİ**

EMRE CANTÜRK URAL

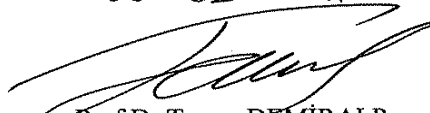
**DANIŞMAN
PROF. DR. HASAN S. MERİÇ**

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL - 2011

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

08 / 02 / 2011

 Prof. Dr. Tamer DEMİRALP
 Müdür

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
 Program Adı : Periodontoloji Programı
 Programın seviyesi : Yüksek Lisans Doktora
 Anabilim Dalı : Periodontoloji Anabilim Dalı
 Tez Sahibi : Emre CANTÜRK URAL
 Tez Başlığı : "Kronik Periodontitisli Bireylerde Sigara Kullanımının Proenflamatuar Konak Yanıtı Üzerine Etkileri"
 Sınav Yeri : İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi
 Sınav Tarihi : 25 / 01 / 2011

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı) İmzası

1. Prof. Dr. Hasan MERİÇ-Danışman (İst. Üni. Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD.)
2. Prof. Dr. Serdar ÇINTAN (İst. Üni. Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD.)
3. Prof. Dr. Yegane GÜVEN (İst. Üni. Diş Hekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri A.D. Biyokimya B.D.)
4. Prof. Dr. Korkud DEMİREL (İst. Üni. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD.)
5. Prof. Dr. Ülkü NOYAN (Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD.)

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Emre Cantürk Ural



İTHAF

Sevgili Ailem
ve
Eşim'e

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince kıymetli bilgi ve deneyimlerinden sürekli faydalandığım ve desteklerini her zaman hissettiğim danışmanlarım ve sayın hocalarım

Prof. Dr. Hasan S. Meriç'e ve Prof. Dr. Korkud Demirel'e,

Meslek eğitimime katkılarından dolayı

Anabilim Dalı Başkanı'm Prof. Dr. Erhan Fıratlı'ya,

Değerli hocalarım;

Prof. Dr. Özen Tuncer, Prof. Dr. Utku Onan, Prof. Dr. Ahmet Efeoğlu,

Prof. Dr. Aslan Y. Gökbuget, Prof. Dr. Gülden Işık, Prof. Dr. Serdar Çintan,

ve Prof. Dr. Funda Yalçın'a,

Tezimin planlanmasında ve yürütülmesinde desteğini esirgemeyen

sevgili ağabeyimiz Doç. Dr. Alpdoğan Kantarcı'ya,

Prof. Dr. Yegane Güven'e,

Doktoram süresince beraber keyifle çalıştığım sevgili arkadaşım Dt. Özden Haytural'a,

ve grup arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma,

ve yardımlarından dolayı sevgili Araş. Görev. Dr. Ülkü Başer'e,

Kliniğimizin özverili hemşire ve çalışanlarına,

Doktoram süresince maddi destek sağlayan TÜBİTAK'a,

Bana her zaman güvenen ve destekleyen sayın ailem ve sevgili eşime,

teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: **1217**

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN	İİİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ	X
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	Xİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİİ
ÖZET.....	XV
ABSTRACT.....	XVİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. PERİODONTAL HASTALIK.....	4
2.2. PERİODONTAL HASTALIKTA RİSK FAKTÖRLERİ	6
2.2.1. SİGARA	6
2.2.1.1. Radyografik ve Klinik Parametreler.....	10
2.2.1.2. Pasif İçicilik ve Periodontitis	11
2.2.1.3. Sigara ve Sistemik Faktörler Arasındaki İlişki	11
2.2.1.4. Sigaranın Periodonsiyum Üzerine Etkileri ile İlişkili Faktörler	12
2.2.1.5. Sigara İçenlerde Antimikrobiyal (Konak Yanıtı Düzenleyici) Tedavi	17
2.2.1.6. Sigara ve Periodontal Yumuşak ve Sert Doku Cerrahisi.....	18
2.2.1.7. Sigara ve İmplant Tedavisi	20
2.2.1.8. Sigaranın Bırakılması, Periodontal Durum ve Tedavi Sonuçları.....	21
2.3. PERİODONTAL HASTALIK PATOGENEZİ	24
2.3.1. Başlangıç Lezyonu:.....	24
2.3.2. Erken Lezyon:.....	25
2.3.3. Yerleşmiş Lezyon (Gingivitis):	25
2.3.4. İlerlemiş Lezyon (Periodontitis):	26
2.4. PERİODONTAL HASTALIK İMMÜNOLOJİSİ	27
2.4.1. Akut Bakteri Atağı.....	28

2.4.2. Akut İltihabi Yanıt	28
2.4.3. Bağışık Yanıt	30
2.4.4. Düzenlenme ve Çözölme Safhası	31
2.4.5. Periodontal Yıkım.....	32
2.5. BAĞIŞIK YANIT (İmmün Yanıt / Konak Yanıtı).....	35
2.5.1. Doğal Bağışıklık (Doğal İmmünite)	35
2.5.2. Kazanılmış Bağışıklık (Edinsel İmmünite)	36
2.5.3. Periodontal Hastalıklarda İmmün Yanıtta Görev Alan Hücreler	38
2.5.3.1. Lökositler:	39
2.5.3.2. Nötrofiller:	40
2.5.3.3. Mononükleer hücreler (Monosit / makrofajlar):	40
2.5.3.4. Eozinofiller:	41
2.5.3.5. Bazofiller ve Mast hücreleri:	41
2.5.3.6. Lenfositler:	41
2.5.4. Bağışıklık Sisteminin Çözölabilir Mediatörleri.....	44
2.5.4.1. Kompleman Sistemi:	44
2.6. SİTOKİNLER:	45
2.6.1. Periodontal Hastalıkta Sitokinlerin Rolü.....	48
2.6.2. Proenflamatuar Sitokinler.....	48
2.6.2.1. İnterlökin 1 (IL-1)	49
2.6.2.2. İnterlökin 2 (IL-2)	51
2.6.2.3. İnterlökin 6 (IL-6)	52
2.6.2.4. İnterlökin 8 (IL-8)	54
2.6.2.5. İnterlökin 12 (IL-12 p40).....	55
2.6.2.6. İnterlökin 16 (IL-16)	56
2.6.2.7. Tümör Nekrozis Faktör Alpha (TNF- α).....	56
2.6.3. DOS Sitokin Düzeyi ve Sigara İlişkisini İnceleyen (Referans) Çalışmalar	60
2.7. DİŞETİ OLUĞU SIVISI (DOS)	63
2.7.1. DOS Toplama ve Ölçme Yöntemleri:.....	66
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	69
3.1. HASTA SEÇİMİ	69
3.1.1. Genel Kriterler;	69
3.1.2. Yerel Kriterler;.....	69

3.2. KLİNİK DEĞERLENDİRMELER	70
3.2.1 Plak İndeksi	71
3.2.2. Gingival İndeks	71
3.2.3. Sondalanabilir Cep Derinliği	71
3.2.4. Sondalamada Kanama	72
3.2.5. Serbest Dişeti Kenar Konumu	72
3.2.6. Klinik Ataşman Düzeyi	72
3.2.7. Mobilite Değerleri	72
3.3. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRMELER	72
3.3.1. Dişeti Oluk SIVISI Örneğinin Toplanması ve Miktarının Ölçülmesi	73
3.3.2. Dişeti Oluk SIVISI Örneklerinin Biyokimyasal Analiz için Hazırlanması	73
3.3.3. Kan Örneğinin Toplanması ve Serum Eldesi	74
3.3.4. Serum Örneklerinin Biyokimyasal Analiz için Hazırlanması	74
3.4. Dişeti Oluk SIVISI ve Serum Örneklerinde IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-16 ve TNF- α Düzeylerinin Ölçümü	75
3.4.1. Luminex Cihazının Çalışma Prensipleri	75
3.4.1.1. Çalışma öncesi kullanılacak reaktiflerin hazırlanması	77
3.4.1.2. Testin Uygulanması	78
3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	79
4. BULGULAR	81
4.1. Klinik Bulgular	82
4.2. Biyokimyasal Bulgular	87
5. TARTIŞMA	123
5.1. YÖNTEMİN TARTIŞMASI	123
5.1.1. Hasta Profilinin Tartışması	123
5.1.2. Klinik Değerlendirme Yönteminin Tartışması	124
5.1.3. DOS Toplama ve Ölçüm Yönteminin Tartışması	125
5.1.4. Biyokimyasal Değerlendirme Yönteminin Tartışması	128
5.2. BULGULARIN TARTIŞMASI	132
5.2.1. Klinik Bulguların Tartışması	132
5.2.1.1. Plak İndeksi Bulgularının Tartışması	132
5.2.1.2. Gingival İndeks Bulgularının Tartışması	132
5.2.1.3. Sondalanabilir Cep Derinliği Bulgularının Tartışması	133

5.2.1.4. Sondalamada Kanama Bulgularının Tartışması.....	134
5.2.1.5. Klinik Ataşman Düzeyi Bulgularının Tartışması.....	135
5.2.2. Biyokimyasal Bulguların Tartışması	135
5.2.2.1. DOS Interlökin (IL) Düzeylerinin Tartışması	135
5.2.2.2. Serum Interlökin (IL) Düzeylerinin Tartışması	160
6. SONUÇLAR	166
KAYNAKLAR	169
FORMLAR	198
ETİK KURUL KARARI.....	199
ÖZGEÇMİŞ	200

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1 Sigaranın periodontal dokular üzerine zararlı etkilerinin mekanizmasını gösteren şema.....	15
Tablo 2-2 Periodontal hastalıkta sigara kullanımı ile oluşan değişimler	23
Tablo 2-3 Doğal ve Kazanılmış Yanıt Özellikleri:	38
Tablo 2-4 Lökositlerin Sınıflandırılması	40
Tablo 2-5 Sitokinlerin Sınıflandırılması.....	46
Tablo 2-6 Proenflamatuar Sitokinlerin Kaynak ve Biyolojik İşlevleri	59
Tablo 2-7 DOS içinde saptanabilen moleküller:.....	64
Tablo 4-1 Grupların Yaş ve Sigara İçme Durum Bilgileri	81
Tablo 4-2 Klinik Ölçümlerin Ağız Ortalamalarının Kronik Periodontitisli ve Sağlıklı Gruba Göre Değerlendirilmesi.....	82
Tablo 4-3 Klinik Ölçümlerin Ağız Ortalamalarının Sigara İçme Durumuna Göre Değerlendirilmesi	83
Tablo 4-4 Klinik Ölçümlerin Ağız Ortalamalarının Gruplara Göre Değerlendirilmesi..	84
Tablo 4-5 Örnek Alınan Bölgelerin Tanımlayıcı Bilgilerinin Değerlendirilmesi	85
Tablo 4-6 Kronik Periodontitisli ve Sağlıklı Grubun Dişeti Oluşu Sıvısı Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi	87
Tablo 4-7 Sigara İçme Durumuna Göre Dişeti Oluşu Sıvısı Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	89
Tablo 4-8 Dişeti Oluşu Sıvısı Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi	91
Tablo 4-9 Periodontal Hastalıklı Bireylerde Plak Varlığına Göre DOS Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi	95
Tablo 4-10 Periodontal Sağlıklı Bireylerde Plak Varlığına Göre DOS Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi	96
Tablo 4-11 Sigara İçen Bireylerde Plak Varlığına Göre DOS Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	97
Tablo 4-12 Sigara İçmeyen Bireylerde Plak Varlığına Göre DOS Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	99

Tablo 4-13 Periodontal Hastalıklı ve Sağlıklı Bireylerdeki Gingival İndeks Değeri ile DOS Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi	101
Tablo 4-14 Sigara İçen ve İçmeyen Bireylerin Gingival İndeks ile Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin İlişkisi.....	103
Tablo 4-15 Periodontal Hastalıklı ve Sağlıklı Bireylerdeki Sondalanabilir Cep Derinlikleri ile Biyokimyasal Parametrelerin İlişkisi.....	106
Tablo 4-16 Sigara İçen ve İçmeyen Bireylerin Sondalanabilir Cep Derinlikleri ile Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin İlişkisi.....	107
Tablo 4-17 Periodontal Hastalıklı Bireylerde Sondalamada Kanama Varlığına Göre Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi	110
Tablo 4-18 Sigara İçen Bireylerde Sondalamada Kanama Varlığına Göre Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	111
Tablo 4-19 Sigara İçmeyen Bireylerde Sondalamada Kanama Varlığına Göre DOS Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	113
Tablo 4-20 Periodontal Hastalıklı ve Sağlıklı Bireylerdeki Klinik Ataşman Düzeyi ile DOS Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin İlişkisi	115
Tablo 4-21 Sigara İçen ve İçmeyen Bireylerin Klinik Ataşman Düzeyi ile Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin İlişkisi	116
Tablo 4-22 Kronik Periodontitisli ve Sağlıklı Grupların Serum Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	119
Tablo 4-23 Sigara İçme Durumuna Göre Serum Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	120
Tablo 4-24 Gruplara Göre Serum Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	121

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1 Nötrofil kemotaksisi	29
Şekil 2-2 Periodontal Doku Yıkımının Şeması.....	37
Şekil 2-3 Hematopoietik sistem hücreleri	39
Şekil 3-1 DOS örneğinin toplanması.....	73
Şekil 3-2 Multiplexed Flow Metrix ile sitokin analizi şeması.....	76
Şekil 3-3 Lumineksin raportör moleküldeki sinyalleri dijital olarak okuması	76
Şekil 3-4 Kullanılan kit içeriğindeki ekipmanlar	76

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- A.a: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*
- AgP: Agresif Periodontitis
- BT. Başlangıç Tedavisi
- CD: Cluster Differentiation
- CRP: C Reaktif Protein
- CSF: Colony Stimulating Factor
- DOS: Dişeti Oluk Sıvısı
- DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
- ELISA: Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay
- FGF: Fibroblast Growth Factor
- GAG: Glikoz Amino Glikan
- GCF: Gingival Crevicular Fluid
- Gİ: Gingival İndeks
- ICAM: Inter-Cellular Adhesion Molecule
- IFN: İnterferon
- IGF: Insulinlike Growth Factor
- IL: İnterlökin
- KAD: Klinik Ataşman Düzeyi
- KAK: Klinik Ataşman Kaybı
- KP: Kronik Periodontitis
- LPS: Lipopolisakkarit
- LTB4: Lökotrien B4
- MDP: Mikrobiyal Dental Plak
- MMP: Matriks Metalloproteinaz

NAF: Nötrofil Aktive edici Faktör
NAP: Nötrofil Aktive edici protein
NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey
NK: Naturel Killer
P.g: Porphyromonas gingivalis
P.i: Prevotella intermedia
PBS: Posphate Buffered Saline
PCR: Polimeraz Chaine Reaction
PDGF: Platelet Derived Growth Factor
PG: Proteoglikan
PGE2: Prostoglandin E2
PI: Plak İndeksi
PMNL: Polimorf Nükleer Lökosit
PTFE. Polytetrafluoroethylene
RPA: Ribonuclease Proteine Assay
SCD: Sondalanabilir Cep Derinliği
SK: Sondalamada Kanama
T.d: Treponema denticola
T.f: Tannerella forsythia
Tc: T cytotoxic
TGF: Transforming Growth Factor
Th: T helper
TIMP: Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase
TNF: Tumor Necrotizing Factor
VEGF: Vasculer Endothelial Growth Factor
YDR: Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu

ÖZET

Cantürk Ural E. Kronik periodontitisli bireylerde sigara kullanımının proenflamatuar konak yanıtı üzerine etkileri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul.2011.

Çalışmamızda toplumda yaygın olarak görülen dişeti hastalıklarından biri olan kronik periodontitisin oluşumunda konağa özgü bağışık yanıtın sigara içme durumundan ne düzeyde etkilendiğinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Sigaranın zararlı etkilerinin mekanizmasını aydınlatmak için proenflamatuar konak yanıt, lokal ve sistemik açıdan değerlendirilmiştir.

Çalışmaya, klinik ve radyografik olarak kronik periodontitis tanısı konmuş 30 birey (20 sigara içen, 10 içmeyen) ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturacak 20 birey (10 sigara içen, 10 içmeyen) dahil edilmiştir. Bireyler plak indeksi, gingival indeks, sondalanabilir cep derinliği, sondalamada kanama ve klinik ataşman düzeyi gibi klinik indeksler ile değerlendirilmiştir. Proenflamatuar konak yanıtta görev aldıkları düşünülen; IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-16 ve TNF- α gibi sitokinlerin düzeylerinin lokal ve sistemik olarak belirlenmesi amacıyla katılımcılardan dişeti oluğu sıvısı ve kan örnekleri elde edilmiştir. DOS ve kan örnekleri multiplex sitokin kitleriyle Luminex™ cihazında değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analiz için; Mann-Whitney U testi, Student-t testi, Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare ve Spearman's rho korelasyon analizi kullanılmıştır.

Çalışmamızda kronik periodontitisli bireylerin tüm ağız klinik indeks (Pİ, Gİ, SCD, SK ve KAD) ortalamaları sağlıklı bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur. Kronik periodontitisli grubun DOS IL-1 β ve IL-8 total miktar ve konsantrasyon düzeyleri ile serum IL-1 β ve IL-12 p40 düzeyleri sağlıklı gruptan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuşken; DOS IL-2, IL-6 ve TNF- α total miktar ve konsantrasyon düzeyleri ise kronik periodontitisli grupta sağlıklı gruptan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşük bulunmuştur. İki grup arasında, DOS IL-12 p40 ve IL-16'nın total miktar ve konsantrasyon düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Sigaranın en anlamlı etkisinin DOS IL-8 ve IL-16 düzeyleri üzerine olduğu ve bu sitokinlerin DOS düzeylerinin sigaradan olumsuz etkilendiği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: kronik periodontitis, sigara, immün yanıt, proenflamatuar sitokin, multiplex immunoassay.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 1217.

ABSTRACT

Canturk Ural E. The effect of smoking cigarette on proinflammatory immune response in patients with chronic periodontitis. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Periodontology. Doktora Tezi. İstanbul. 2011.

This study aims to observe the effect of smoking on the host specific immune response in the chronic periodontitis which is a frequent gingival disease in public. Also it has tried to make clear the mechanism of smoking's adverse affects by searching local and systemic proinflammatory host response.

In this study, 30 patients (20 smoker and 10 nonsmoker) who have diagnosed as chronic periodontitis with radiological and clinical evaluation and 20 healthy subjects (10 smoker and 10 nonsmoker) as control group have included to evaluation. Subjects were evaluated with the clinical indexes as plaque index, gingival index, probing pocket depth, bleeding on probing and clinical attachment level. Gingival crevicular fluid and blood samples have analysed to determine the cytokines as IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-16 and TNF- α which are thought to play role in proinflammatory host response. The gingival crevicular fluid and blood samples have evaluated in LuminexTM machine with multiplex cytokine kits.

Mann-Whitney U test, Student-t test, Ki-Kare and Fisher's Exact Ki-Kare test and Spearman's rho correlation analysis were performed for the statistical analysis.

In our study; all full mouth clinical indexes mean scores were found statistically significant higher in chronic periodontitis patients than healthy subjects. While total amount and concentration levels of IL-1 β and IL-8 in GCF and levels of IL-1 β and IL-12 p40 in serum are statistically significant higher in chronic periodontitis patient than healthy subjects; and the total amount and concentration levels of IL-2, IL-6, TNF- α in GCF are statistically significant lower in chronic periodontitis patients than healthy subjects. There was no statistically difference about the total amounts and concentration levels of IL-12 p40 and IL-16 in GCF between two groups. The most significant effect of smoking was over the levels of IL-8 and IL-16 in GCF and they were observed that correlated negatively with smoking.

Key Words: chronic periodontitis, cigarette, immune response, proinflammatory cytokine, multiplex immunoassay.

The present study was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 1217.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontitis; dişler ve periodonsiyumu etkileyen, konak savunma elemanları ile mikrobiyal faktörler arasındaki karşılıklı etkileşim sonucu ortaya çıkan, iltihapsal bağışık yanıtın görüldüğü kronik bir hastalıktır (173, 208).

Konak ile mikrobiyal faktörler arasındaki mücadele; dişeti oluğu veya iltihaba bağlı yıkım sonucu dişeti oluşunun patolojik olarak derinleşmiş şekli olan periodontal cep olarak adlandırılan bölgede gerçekleşir (150, 212). Bu bölge çevre yumuşak dokulardan kaynaklanan ve iltihapsal bir eksuda olarak da adlandırılan dişeti oluğu sıvısı (DOS) ile doludur. DOS; serumdan çıkan maddeler, lökositler, antikorlar, sitokinler, enzimler, periodonsiyum hücre yapıları ve bakterilerden oluşan kompleks bir karışım ve periodontal durum analizi için eşsiz bir ortamdır (58, 160).

Periodontal hastalıkların, patojenik süreci aktive ederek doku yıkımına sebep olan bakteriler tarafından başlatıldıkları düşünülmektedir. Periodontitis, doku yıkımı ve diş kaybına sebep olan bakteriyel bir enfeksiyon olarak da tanımlanmaktadır (167, 208, 210). Periodontal hastalık patogenezinde, patojen mikroorganizmaların hasar oluşturma mekanizmaları dışında, çevresel ve genetik risk faktörleri de büyük önem taşımaktadır (242).

Sigara; periodontitisin başlamasında ve ilerlemesinde major bir risk faktörü olarak değerlendirilir. Sigara ve periodontitis ilişkisini kuran pek çok çalışma, sigara içme alışkanlığının periodonsiyum sağlığı üzerinde olumsuz etkiler meydana getirdiğini destekler niteliktedir. Sigara içen bireylerde periodontitis görülme riskinin arttığı ve bu bireylerdeki yıkımın sigara ile şiddetlendiği belirtilmektedir (35, 38, 110, 111, 117, 143, 171, 175, 242, 268).

Özellikle periodonsiyum üzerine sigaranın negatif etkisinin daha ziyade sigara sonucu kötüleşen ağız bakımı ve lokal faktörlerin (dental plak ve diştaşı) birikimini arttırması sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (214, 242).

Periodontal hastalık aktivitesini objektif olarak değerlendirebilecek parametreler bulmak amacıyla, tükürük, kan, bakteri plağı ve DOS örnekleri incelenmiştir. Bunlar arasında özellikle DOS düzeyinin ve moleküler yapısının, lokal doku yıkımını diğer pek çok diagnostik markıra göre daha iyi yansıttığı ifade edilmektedir (11, 160).

DOS, bakteri atağına karşı, periodontal dokuların savunma mekanizmasında görev almaktadır (53). Periodontal sağlığın bozulması ile DOS içeriğinin değiştiği ve akut enflamasyon parametrelerinde artış gözlemlendiği bildirilmektedir (87).

Sigara kullanımının da DOS akışında ve hacminde ani bir değişim yaratarak, içeriğinin değişmesine sebep olduğu belirtilmektedir (182). Periodontal hastalıkla birlikte dişeti oluk sıvısındaki değişimlerin sigara içen ve içmeyen bireylerde farklılık gösterdiği, DOS akış hızının, sigara içmeyenlere göre içen bireylerde daha düşük seviyede olmasının yanında, sigara içenlerde bir çok parametrik değerlerin tespitinin daha güç olduğu belirtilir (58, 87, 182).

Çalışmalar; sigaranın periodontal hastalık için bir risk faktörü olduğunu belirtmiş ancak etki mekanizmasını tam olarak açıklayamamışlardır. Sigara içen ve içmeyen bireylerin benzer subgingival mikrofloraya sahip oldukları sigaranın muhtemel etkisinin konak immün sistemi üzerine olduğu düşünülmektedir (45, 47, 223, 255).

Sigara kullanımının, konağın immün yanıtı üzerinde çeşitli negatif etkiler oluşturduğu yaygın olarak kabul edilmiş bir görüş olmakla birlikte; dişeti oluk sıvısı ve periferik kandaki, doku yıkımı lehine çalışan çeşitli sitokinlerin seviyelerinde de değişiklik meydana getirdiği bilinmektedir (143).

Periodontitiste dişi destekleyen dokuların yıkımı, mikroorganizmalara karşı geliştirilen koruyucu ve yıkıcı immün mekanizmalardaki dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır (97, 152). Konak-bakteri etkileşimi ile tetiklenen immün mekanizmalar iltihabi mediyatörlerin çok miktarda salınımını uyararak doku yıkımını başlatır (201). Bu iltihabi mediyatörler arasında; periodontitis patogenezinde önemli rol üstlenen ve T lenfosit kökenli immüno-regülatör görevli, proenflamatuar sitokinler de (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-16 ve TNF- α gibi) bulunur (93, 95, 201, 246).

Periodontal hastalık patogenezinde sitokin cevabının kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Mikrobiyal plağa karşı verilen uygun bir sitokin cevabın, koruyucu bir immün denge ve stabil bir periodontal hastalık durumuyla ilişkili olduğu kabul edilir. Uygun olmayan bir cevabın ise, doku yıkımını arttıracak şekilde immün dengeyi değiştirerek periodontal hastalığın ilerlemesine neden olacağı düşünülmektedir (201, 246).

Periodontal hastalık patogenezi ile ilgili çok sayıda bilimsel veri olmasına rağmen, henüz sigaranın bu konu üzerine etkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Özellikle son dönem çalışmalarında periodontal hastalığın patofizyolojisi ve sigara kullanımı arasındaki ilişki ele alındığında, sigara içenlerde; T hücre aktivitesinin arttığı ve ilerleyici (progresif) periodontal lezyonla ilişkilendirilen T hücrelerinden salgılanan (proenflamatuar) sitokinlerin, pasif (stabil) periodontal durum ile ilişkilendirilen T hücrelerinden salgılanan (anti-enflamatuar) sitokinlerden daha yoğun olduğu saptanmıştır. Bu durum, sigara içen bireylerdeki periodontal durum ve sigara arasındaki negatif ilişkinin açıklaması olarak yorumlanmıştır (271, 272).

Konu ile ilgili var olan çalışmalardan elde edilen sonuçların birbiri ile olan tutarsızlığı sebebiyle bugüne kadar bu konuda bir konsensusa varmak mümkün olamamıştır.

Bu projede; toplumda yaygın olarak görülen bir dişeti hastalığı olan kronik periodontitis'e sahip (KP'li) bireylerde sigara kullanımının, proenflamatuar konak yanıtı üzerine olan etkilerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırmalı olarak incelenmesi ve sigaranın, periodontal hastalık patogenezindeki rolü ile ilgili çelişkili sahaya yeni bir literatür desteği oluşturularak ışık tutulması hedeflenmektedir.

Bu hedef doğrultusunda tez çalışmamızdaki amacımız; proenflamatuar konak yanıtın göstergesi oldukları düşünülen sitokinleri (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-16, ve TNF- α) bireylerin dişeti oluk sıvısı (DOS) ve kan serumu gibi mevcudiyet gösterdikleri bölgelerde belirlemek ve periodontal sağlık, hastalık ve sigara içme durumuna göre değişimlerini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PERİODONTAL HASTALIK

Periodonsiyum; dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinden oluşan ve dişi çevreleyen destek yapı olarak tanımlanmaktadır. Bu yapının her bir üyesi kendine özgü biyokimyasal niteliği olan dinamik bir yapıya sahip olmakla beraber komşu dokuların hücrel aktivitelere etkilenmektedir (23). Bu destek dokuyu etkileyen periodontal hastalıklar; iltihabi reaksiyonun yalnızca dişeti ile sınırlı olduğu 'Dişeti Hastalıkları' ve kemik ile periodontal dokunun kaybına kadar ilerleyen durum olan 'Periodontitis' olmak üzere temelde ikiye ayrılmaktadır (196).

Periodontitis, genel ilerleyişi bakımından episodik bir hastalık olarak kabul edilir. Hızlı doku yıkımının olduğu kısa süreçleri, tamir safhası takip eder. Sonrasında hastalığın remisyonda olduğu uzun bir süreç mevcuttur (167). Teşhis; temel olarak cep derinliğinin ve ataşman kaybının periodontal sonda ile değerlendirilmesi ve marjinal kemik kaybının radyografi ile belirlenmesi sonucu koyulmaktadır. Fakat bu metotlar, hastalığın o andaki durumunu değil, geçmişteki hastalığı da yansıtabilmektedir. Bu nedenle enflamatuvar durumun da değerlendirilmesi gerekmektedir. Hastalık göstergeleri, sondlamada kanama, süpürasyon ve dişetindeki değişimler (boyut, şekil, renk değişimleri) olarak bilinmektedir (57).

Kronik periodontitis daha çok erişkinlerde görülen, konak savunma elemanlarının mikrobiyal faktörler ile mücadelesi sonucu ortaya çıkan, periodonsiyumu etkileyerek ataşman ve kemik kaybı ile sonuçlanan multifaktöriyel kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (85). Periodontitis tipleri içinde en sık görüleni kronik periodontitistir. Prevelans ve şiddeti yaşla birlikte artış göstermektedir. Başlangıcı daha erken dönemlerde olabilmesine karşın yavaş ilerleyen bir hastalık olduğundan 30'lu yaşlar ve daha sonrasında klinik olarak tespit edilebilmektedir. Hastalık genellikle tüm dişleri etkiler ancak plak ve diştaşı birikiminin yoğun olduğu bölgelerde yıkımın şiddeti artmaktadır. Lezyonun ilerleyip kemik kaybının artması ile birlikte dişlerde mobilitate artışı ve cep içerisinden iltihabi eksüda akışı oluşmaktadır (191).

Periodontal hastalıklar, günümüzde *eko-genetik* birer hastalık olarak kabul edilmekte olup (24), primer etyolojik etkeni mikrobiyal dental plak (MDP) ve içeriğindeki bakterilerdir (85, 180).

MDP, dişler ve komşu dokular üzerine yerleşen ve konak savunma sistemi ile arasında dinamik bir denge bulunan bir mikroorganizma kompleksidir. Mikrobiyal bir biyofilm tabakası olan dental plağın gelişimi, bakterilerin adezyon kapasitelerinden çok üreme hızları ile ilişkilidir. Bu hız başlangıçta fazla iken , olgun MDP'da yavaştır. MDP bakterileri dişler ve komşu dokular üzerine kolonize olduklarında bu bölgede yaşamaya devam etmek için adaptasyon gösterirken, konak da dişeti oluşu ve bağlantı epitelinde yer alan savunma hücreleri ile bu çoğalma ve gelişimi sınırlamaya, mikroorganizmaların zararlı etkilerini baskılamaya çalışır. Sağlıktan hastalık durumuna geçildiğinde mikrobiyal yapı değişir ve başlangıçta ortama hakim olan Gram (+) bakteri yoğunluğu azalır. Özellikle, periodontal patojenler olarak adlandırılan Gram (-) anaerob türler ortamın yeni, baskın bakteri popülasyonu haline gelir (67, 101). Bu bakteriler arasında; *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythia* (Tf), *Treponema denticola* (Td), *Prevotella intermedia* (Pi) ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) en dikkat çekenlerdir (27).

Mikrobiyal faktörler periodontal hastalıkların oluşumu için gerekli ve önceliklidir ancak, tek başına hastalık gelişimini ve şiddetini belirleyemezler. Bu noktada hastalığın ilerlemesi; lokal hazırlayıcı ve konak yanıtını değiştiren (sistemik hastalıklar, sigara ve emosyonel stres vb..) faktörlerden etkilenmektedir (85, 242).

Bu faktörler; sitokin ekspresyonu üzerine etki ederek, nötrofil-antikor korumasının ve fibroblast fonksiyonunun kritik evrelerinde değişikliğe neden olarak yıkım ve yapım arasındaki denge sistemlerini bozabilirler.

2.2. PERİODONTAL HASTALIKTA RİSK FAKTÖRLERİ

Tıbbi açıdan risk; belli bir zaman aralığında bireyin hastalığa yakalanma olasılığıdır. Hastalığın başlama ve gelişme riski bireyden bireye farklılık gösterir. **Risk faktörü**; varlığında direkt olarak hastalığın oluşumu ile ilişkili, yokluğunda ise bu olasılırlığı azaltan ya da ortadan kaldıran çevresel, davranışsal ya da biyolojik faktörlere (diabet, sigara alışkanlığı, patojenik bakteri varlığı gibi) verilen isimdir. Bunlar hastalığın ‘sebeup zinciri’nin bir parçasıdır ve doğrudan hastalık oluşumu ile ilişkilendirilirler.

Bazı risk faktörleri modifiye edilebilir ancak, bazılarının üzerinde değişiklik yapmak olanaksızdır. Modifiye edilemeyen risk faktörlerine: ‘**risk determinantları**’ ya da ‘altyapı karakteristiği’ adı verilir. Bunlar arasında; yaş, cinsiyet, genetik yapı özellikleri sayılabilir.

Vaka-kontrol çalışmaları veya kesitsel (*cross sectional*) çalışmaların açığa çıkardığı hastalıkla ilişkili olabilecek potansiyele sahip risk faktörleri **risk indikatörleri** olarak tarif edilir. Risk faktörlerinin risk indikatörlerinden farkı uzun dönemli (*longitudinal*) çalışmalarla hastalıkla ilişkilerinin tanımlanmış olmasıdır. Bir risk faktörü hastalığın gelecekteki seyrini tahmin etmek için kullanılabilirse **risk marker** olarak bilinir (195, 267).

Periodontal hastalık sürecinde; kronik bakteri tehdidindeki periodontal dokular, lokal hücre fonksiyonlarını değiştirebilecek spesifik bakteri ürünlerinin etkilerine sürekli olarak maruz kalır. Konağın kontrolünde olan mikrobiyal saldırı, doku yıkımının baskın olduğu bir şekilde dönüşebilir. Mikrobiyal faktörlerle başlatılan bu sürecin konağın kontrolünden çıkmasında, yani sağlıktan hastalık formuna dönüşmesinde, genetik risk faktörlerinin yanında çevresel ve kazanılmış risk faktörleri de rol oynar. Sistemik hastalıklar (diabet, vs.), lokal hazırlayıcı faktörler, stres ve özellikle de sigara gibi etkenler hastalığın gelişmesi ve ilerlemesi ile direkt olarak ilişkilendirilmektedir (214).

2.2.1. SİGARA

Sigara; tütün tarımının başladığı dönem olan milattan önce 6000 yıllarından günümüze değin insanoğlunun yaşamında yer alan bir tütün içeceğiadır. Keyif verici özelliği olduğu düşünöldüğünden, bilinen tüm zararlarına karşın özellikle gelişmekte olan ölkelerde tüketici sayısı her geçen gün artmaktadır (22, 289) .

Sigara, dünyadaki ölümlerin en büyük 2. nedeni olarak bilinir. Sağlığa zararlı 4000'den fazla madde içermektedir. En önemlileri **karbon monoksit, hidrojen siyanit, oksijen radikalleri, aldehitler, organik uçucu bileşenler** ve etkin maddesi bağımlılık yapıcı psikoaktif bir madde olan **nikotindir**. Bu maddeler; DNA yapısını bozabilir, gen ekspresyonunu mutasyona uğratabilir veya değiştirebilirler. Hücre içerisinde proteinlere bağlanabilir ve yapılarını bozabilir, hücre lipidlerini değiştirme özelliği gösterebilirler. Toksik maddelerin çeşitliliği, vücutta birçok hücresele elementle etkileşime girmelerine ve bunun sonucunda bireyin değişik seviyelerde hastalığa yatkınlığının artmasına neden olabilir (302). Bunun yanında, çeşitli organ kanserlerinin, solunum yolu hastalıklarının (özellikle KOAH), bozulmuş immün yanıtın, enfeksiyonlara yatkınlığın, deri ve gastrointestinal sistem rahatsızlıklarının (peptik ülser, gastroözofageal reflü dahil) etyolojileri arasında sigarayı ilk sıralarda görmek mümkündür. Sigara içenlerde spontan kırıklara, seksüel sorunlara, göz hastalıkları ve oral hastalıklara daha sık rastlanmaktadır. Aynı zamanda spontan abartus, prematüre doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek, retroplasenter hematoma riskinin de sigara kullanımıyla arttığı ve fenasetin, teofilin, pentazosin, propranolol gibi ilaçların metabolizmasının sigara kullanımından etkilendiği bildirilmiştir (214, 256).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tahminlerine göre dünyada yaklaşık 1 milyar erkek sigara içicisi vardır ve bu erkeklerin yaklaşık %35'i gelişmiş ülkelerde, %50'si gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır, yaklaşık 250 milyon da kadın sigara içicisidir ki bu kadınların da %22'si gelişmiş ülkelerde, %9'u gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadırlar. Gelir düzeylerine bakıldığında, dünyada sigara içenlerin %82'si alt/orta gelir düzeyindeki ülkelerde, %18'i de yüksek gelir düzeyindeki ülkelerde bulunmaktadır (65).

Sigara kullanımı Türkiye'de erkekler ve kadınlar arasında oldukça yaygındır. Türkiye'de yaklaşık 30 milyon kişinin sigara içtiği tahmin edilmektedir. Sigaraya başlama yaşı ortalama 10-11 yaş düzeyinde olup; ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 1988 yılında yapılan bir araştırmaya göre sigara kullanım sıklığı, erkeklerde %63, kadınlarda ise %24'dür. DSÖ'nün 2003 yılı verilerine göre 15 yaş üstü nüfusta sigara içme sıklığı erkeklerde %49.4, kadınlarda %17.6'dır (279).

Sigaranın vücuttaki hemen her organ üzerine zararlı etkileri mevcuttur. 1964 ten beri 40 yılı aşkın süredir, ABD Hekimler Komitesinin genel raporunda yayınlandığı

üzere, sigaranın akciğer kanseri ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi kesin olarak bilinmektedir. Zaman içerisinde sigara ile ilişkili sağlık sorunları artış göstermiş olup, sigaranın; ABD’de önlenebilir ölüm sebeplerinin başında geldiği bildirilmiştir. Bu nedenle gelişmiş ülkelerde, özellikle ABD de sağlığı koruma ve hastalıklardan korunma amaçlı yapılan çalışmalardan sigara ile ilgili olanlarına yüksek bütçeler harcanmakta ve devlet desteği sağlanmaktadır (289).

Sigara, sistemik etkileri yanında oral sağlık üzerine de ciddi olumsuz etkiler (oral kanserler, oral mukozal lezyonlar ve periodontal hastalık prevalansı ile korelasyon) göstermektedir. Oral hastalıklar içinde toplumda en yüksek görülme sıklığı olan periodontal hastalıklardır. Periodontal hastalıkların başlaması ve gelişiminde primer olarak mikrobiyal dental plak ve bakteriyel etkenler rol oynasa da, hastalığın gelişimi, şiddeti ve kontrolü birçok faktörden etkilenmektedir. Bu faktörler; bakteriyel mikrobiyota, yaş, sigara kullanımı ve konakla ilgili risk faktörleri olarak bilinmektedir. Çalışmalar periodontitisle en belirgin şekilde etkileşim içerisinde olan; diabetes mellitus, sigara kullanımı ve birtakım genetik özellikler üzerinde yoğunlaşmıştır (21, 214).

Barbour ve ark.’nın (1997) (21), Kinane ve Chestnutt’ın (2000) (148), Rivera-Hidalgo ’nun (2003) (233), Bergström’ün (1987) (33), 1989 (35), 1990 (37), 1991 (32), 2000 (31), 2003 (38), 2004 (36), ve Johnson ve Hill’in (2004) (143), Johnson ve Guthmiller’ın (2007) (142), yayınladıkları çalışma ve derlemelerde de belirtildiği üzere, sigara periodontitis için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Yaş, ırk, cinsiyet ve eğitim düzeyi kontrol altındayken sigara içenlerin periodontitise yatkınlığının içmeyenlerden 4 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (268).

Özellikle periodonsiyum üzerine sigaranın negatif etkisinin daha ziyade sigara sonucu kötüleşen ağız bakımı ve lokal faktörlerin (dental plak ve diştaşı) birikimini arttırması sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (37).

Periodontal hastalıklar için modifiye risk faktörlerinin arasında özellikle sigara, bakteri plağından sonra ikinci sırada yer alan en güçlü etkendir. Sigara kullanımının, periodontal ataşman ve/veya kemik kaybını, içilen sigara dozu ve hastalığın şiddetinin tanımlanmasına bağlı olarak 2 ila 8 kat oranında arttırdığı belirtilmektedir (38, 55, 110, 111).

Literatürde, periodontitis için risk faktörlerini araştıran ve sonuçlar arasında sigarayı bildiren birçok çalışma mevcuttur.

Periodontitis ve sigara arasındaki ilişkinin rapor edildiği geniş çaplı epidemiyolojik (NHANES III) araştırmalardan birinde; 20 yaş ve üzeri 12.329 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada yaş, ırk, gelir ve eğitim düzeyi açısından dengelenen sigara içen ve içmeyen bireyler arasında yapılan karşılaştırmada, sigara içenlerin içmeyenlere oranla periodontitis açısından (sondalama derinliği 4 mm ve üzerinde, klinik ataşman kaybı olan en az bir veya daha çok bölgeye sahip olma) 4 kat daha riskli oldukları rapor edilmiştir. Günde 31 adet ve üzerinde sigara içen ağır içicilerin, 9 adet ve altı içen hafif içicilere göre 5.6' ya 2.8 oranında daha yüksek risk altında oldukları bildirilmiştir (268).

Kronik periodontitis (KP) daha ziyade ilerleyen yaşla beraber görüldüğünden, genç erişkinler KP açısından düşük risk grubundadırlar. Ancak sigara kullanımının erken yaşa rağmen bireylerde ataşman kaybı riskini arttırdığı ve sigara içmeyenlere oranlara sigara içen genç erişkinlerde 3 kat daha fazla periodontal hasar görüldüğü bildirilmiştir (244, 261). Agresif periodontitis açısından lokalize formuna kıyasla, generalize agresif periodontitis ile sigara arasında çok daha güçlü bir korelasyon bulunmaktadır (190, 244).

Retrospektif ve prospektif çok sayıda çalışma göstermiştir ki; periodontal hastalığın ilerleme hızı ve kaybedilen diş miktarı, sigara içmeyenlere oranla sigara içenlerde çok daha fazladır. Uzun dönem çalışmalarda (longitudinal çalışmalar); sigara içenlerde ataşman ve kemik kaybı 2'ye 5 oranında içmeyenlere göre daha fazla bulunmuştur (19, 102, 171).

10 yılı aşkın süredir takip edilen yüksek standartlarda ağız hijyenine sahip bireylerde yapılan bir başka çalışmada; krestal kemik kaybının (bu süre zarfında), sigara içenlerde içmeyenlere oranla yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (36). Bu çalışmaya karşıt olarak Sri Lanka' da çay işçileri ile yapılan bir çalışmada sigaranın ilerleyen ataşman kaybı ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Bu durum içilen sigara miktarının belirtilmemesi ile profesyonel dental bakım ve oral hijyen eksiklikleri ile açıklanabilir bulunmuştur (194).

2.2.1.1. Radyografik ve Klinik Parametreler

Yapılan çalışmalarla, sondalama derinliği ($\geq 3^+$ mm) ölçümünün periodontal yıkımın bir göstergesi olduğunun ortak kanısına varılmıştır. Sigara içen bireylerde; ortalama ağız içi sondalama derinliği içmeyenlere oranla çok daha yüksek bulunurken, sondalama derinliği yüksek olan bölge sayısının da sigara içmeyenlerden daha fazla sayıda olduğu belirtilmiştir (55, 273). Buna ilave olarak içen grupta dişeti çekilme miktarı daha fazla bulunmuştur(3, 55, 113). Sigara içen ve içmeyen gruplar arasında ataşman kaybı ve sondalama derinliği açısından en yüksek farklara alt çene ön bölge dişlerde ve üst çene palatinal bölgelerde rastlanmıştır (119). Ayrıca sigara içenlerde 2'ye 4 oranında daha fazla sayıda dişte furkasyon katılımı ve molar diş kaybı, alveolar kemik yüksekliğinde daha fazla oranda kayıp ve yüksek oranda vertikal defekt tespit edilmiştir(20, 32, 55).

Bireylerde ataşman kaybı için farklı risk faktörleri pek çok çalışma da incelenmiş ve sigara yaştan sonra istatistiksel olarak en anlamlı risk faktörü olarak bildirilmiştir (110). 20-49 yaş arası bireylerin ele alındığı bir çalışmada, sigara içenlerdeki ortalama 1- 1.9 mm arası ataşman kaybı göreceli oranı (odds ratio; OR) 2.29 iken, ≥ 3 mm ataşman kaybı göreceli oranının 18 bulunması, sigaranın özellikle ileri derecede ataşman kaybı etyolojisinde etkin olduğunu düşündürmüştür (131).

Demirkaya (1997), sigara içen ve içmeyen bireylerin radyografik alveol kemiği yüksekliğinin ve cerrahi olmayan periodontal tedaviye verdikleri yanıtın karşılaştırmasını yaptığı çalışmasında; sigaranın alveol kemik kaybına etkisini radyografik olarak değerlendirmiştir. Sonuçta; sigara içen ve içmeyen bireyler arasında sahip olunan diş sayısı açısından fark bulunmazken, alveol kemik kaybı içmeyenlere göre içen grupta anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Bu farkın özellikle premolar ve molar dişlerde yaşın ilerlemesi ile daha da arttığı bildirilmiştir (69).

Sigara içen bireylerde dişeti iltihabi yanıtı, içmeyenlerle kıyaslandığında baskılanmış olup, dokularda fibrotik bir görünüm mevcuttur ve sondalamada kanama değeri pozitif olan daha az sayıda bölge bulunmaktadır (29, 70). Bir araştırma grubunun (NHANES III) verilerine göre, supra ve subgingival diştaşı varlığı ile birlikte sondalama derinliği 4 mm ve üzerinde olan sigara içmeyen bireylerde, sondalamada kanama değeri sigara içen bireylere göre 6 kat daha fazladır (70).

2.2.1.2. Pasif İçicilik ve Periodontitis

Pasif içicilik, kişinin çevresinde içilen sigaranın dumanına maruz kalması suretiyle oluşan dumana aspire etmesi olarak tanımlanır. Özellikle pasif içicilik ile karşı karşıya kalan çocuklarda; solunum yolu problemlerine, duyma sorunlarına ve ani ölümlere eğilim olduğu bilinmektedir.

Pasif içicilik ile periodontal hastalık arasında düşük düzeyli bir ilişki olduğu düşünülmektedir. NHANES III çalışmasında, çevresel olarak pasif içiciliğe maruz kalan bireylerde (bu çevresel faktörü bulunmayan bireylere göre) periodontal hastalığa sahip olma göreceli oranının (OR) 1.6 kez daha fazla olduğu belirtilmiştir (8).

Japonya da, 236 sı erkek 273 fabrika işçisiyle yapılan ve tükürük kotinin düzeyi ölçümü ile desteklenen bir çalışmada; pasif içicilik ile yüksek ataşman kaybı (≥ 3.5 mm) bulunan diş sayısı arasında önemli bir ilişki bulunmuştur (297).

Pasif içicilik düzeyi genellikle subjektiftir ve ancak, çalışmalarda serum ya da tükürük kotinin seviyesi analizi ile objektif bir ölçüm haline dönüştürülebilir.

2.2.1.3. Sigara ve Sistemik Faktörler Arasındaki İlişki

Sigara kullanımı (diğer risk faktörleri ile beraber) periodontal doku hasarı için önemli bir risk faktörüdür. Sistemik hastalıklar gibi risk faktörleri arasında *diabet*, ilk sıralarda yer alır. Yapılan bir çalışma 45 yaşında, ağır sigara içicisi, diabetik ve periodontal patojen konakçısı bir bireyin, bu risk faktörlerinden (yaş, sigara, periodontal patojen, diabet) bağımsız başka bir bireyle kıyaslandığında; ataşman kaybı açısından 30 kez daha risk altında bulunduğunu göstermiştir (111).

Başka bir çalışma; insüline bağlı, sigara içen diabetiklerde sigara içmeyen diabetiklere göre ataşman kaybı açısından 4.4 kez daha göreceli bir risk bulunduğunu belirtmiştir. Sigara içen diabetik bireylerde, zayıf regülasyon (kan glikoz düzeyi ayarı) sebebiyle bu risk 12.3 katına kadar çıkabilmektedir. Kısacası; diabet ve sigara birlikteliği, ataşman kaybı açısından sinerjik bir etki yaratır (257).

Sigara ve genetik faktörler arasındaki ilişki, sigara içen bireylerdeki periodontal hastalık patogenezi anlamak açısından önemli olabilir. Periodontal hastalık üzerine sigaranın etkisinin, IL-1 genetik polimorfizminden daha ağır bastığı düşünülmektedir (151, 184). 1,085 bireyle yapılan bir çalışmada; ileri ataşman kaybına sahip olma riski, sigara içen genotip (+) bireylerde, sigara içmeyen genotip (-) bireylere göre 4.5 kat daha

fazla bulunmuştur. Genotip (-) sigara içen bireylerin ise ileri düzey yıkım açısından 2.4 kat daha risk altında oldukları belirtilmiştir (184). Bu sebeple, IL-1 genetik polimorfizmi ve sigara arasında sinerjik bir etki kaydedilmiştir. Bu çalışmalar, sigara ve çeşitli sistemik durumlar arasında ciddi bir etkileşim olduğunu ve sonuçta hastalığın şiddetini arttırdığını göstermiştir.

Sigaranın vücuttaki çeşitli doku ve sistemler üzerine var olan zararlı etkilerinin, mikrobiyal ve konak faktörlerine olan yan etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

2.2.1.4. Sigaranın Periodonsiyum Üzerine Etkileri ile İlişkili Faktörler

1990'lerden önce yapılan çalışmalar sigaranın bakteriyel mikroflora üzerine etkisinin olmadığını desteklese de, son dönem çalışmalarına göre sigara içen ve içmeyen bireylerdeki mikrobiyal populasyon arasında ciddi farklılıklar mevcuttur.

2.2.1.4.1. Sigara ve Mikroflora

Periodontal sağlık yitirildiğinde, ilgili dokulardaki mikroflora da değişir ve patojen bakterilerin ortama hakimiyeti başlar. Ortamın hakimi olan Gram (+) bakterilerin yüzdesi azalır, Gram (-) bakteriler baskın hale gelir (67). Bu değişim sigara içme durumunda da bu yönde gelişir. (45).

Sigara içen ve içmeyen bireylerdeki subgingival mikrofloranın kıyaslandığı pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan bazıları, mikrofloranın içeriği ve periodontitisle ilişkili patojen bakteri oranı açısından iki grup arasında herhangi bir farklılık saptayamamıştır (66, 223, 255). Ancak, immünoflourosan tekniğinin kullanıldığı bir çalışmada; *A. actinomycetemcomitans* (A.a), *P. gingivalis* (P. g), *T. forsythia* (T. f) gibi periodontal patojenler, sigara içen grupta anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (306). Bakteri kültürü çalışmalarında ise *Treponema denticola* devam eden sigara içiciliği olan bireylerin (current smoker) periodontal ceplerinde yüksek miktarda saptanmıştır (282).

Haffajee ve Socransky'nin bir çalışmasında periodontal patojenlerin (*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*) kolonize olduğu enfekte bölge oranı, sigara içen bireylerde anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Ancak şaşırtıcı olarak floradaki farklılıklar sondalanabilir cep derinliğinin (SCD) 4 mm ve altında ölçüldüğü bölgelerde saptanmıştır (120). Benzer bir şekilde Eggert ve arkadaşları da çalışmalarında, *P.*

intermedia ve *P. gingivalis*'i, SCD'nin 5 mm ve altında olduğu bölgelerde sigara içmeyenlere göre içen grupta anlamlı olarak yüksek tespit etmişlerdir (78).

Sigara ve periodontal mikroflora ilişkisini inceleyen tüm bu çalışmaların sonuçlarından sigaranın, sığ derinlikli bölgelerde patojen bakterilere uygun bir çevre yarattığı ve genç içicilerde hastalığın başlangıcını ve gelişimini uyardığı kanısına varılmaktadır. Uzun dönem içicilik durumunda ise, sigaranın konak yanıtı üzerine olan etkilerine bağlı olarak orta–derin düzey sondalanabilir cep bölgelerinde kommensal bir floranın oluştuğu söylenebilir.

Sigara içen ve içmeyen periodontal hastalığa sahip bireylerin, başlangıçta büyük oranda benzer subgingival mikrofloraya sahip oldukları, sigaranın etkisinin daha ziyade konak yanıtındaki değişimler üzerine olduğu düşünülmektedir (223, 255).

2.2.1.4.2. Sigara ve Konak Yanıtı

Sigara; gerek doğumsal gerekse kazanılmış immün cevabı hem lokal hem de sistemik açıdan etkileyerek, konak yanıtı üzerine zararlı etkilerini göstermektedir (237) .

Kronik sigara içiciliğinin sistemik etkilerinin değerlendirildiği, yaşları 25 ile 74 arasında değişen 4516 kadın ve erkekle yapılan bir çalışmada; hiç içmeyen bireylere kıyasla sigara içen bireylerin kan örneklerinde, beyaz kan hücre miktarının, CRP ve fibrinojen düzeyinin ve plasma vizkozitesinin arttığı ve bunların sigaradan etkilenen konak yanıtının sistemik sonuçları olduğu rapor edilmiştir (88).

Tütün ürünleri ve periodontal yıkım konulu pek çok makalede özetlendiği gibi özellikle sigara, hem doğumsal hem de kazanılmış her iki bağışık yanıt için de (mekanizması henüz tam olarak açıklanamamış olsa da) çeşitli zararlar oluşturmaktadır (21, 216).

Sigara içen bireylerde ;

- Azalmış Immünglobulin G2 üretimi,
- Kan akışı ve damarlanmada azalma,
- Nötrofil fonksiyonlarında bozukluk,
- Sitokin ve büyüme faktörleri üzerine negatif etkiler,
- Fibroblast büyümesi, ataşman ve kollajen üretiminde azalma

şeklinde görülen durum (bağışık yanıt) değişiklikleri, periodontal dokular üzerine sigaranın negatif etkilerinin sebepleri olarak gösterilmektedir (237).

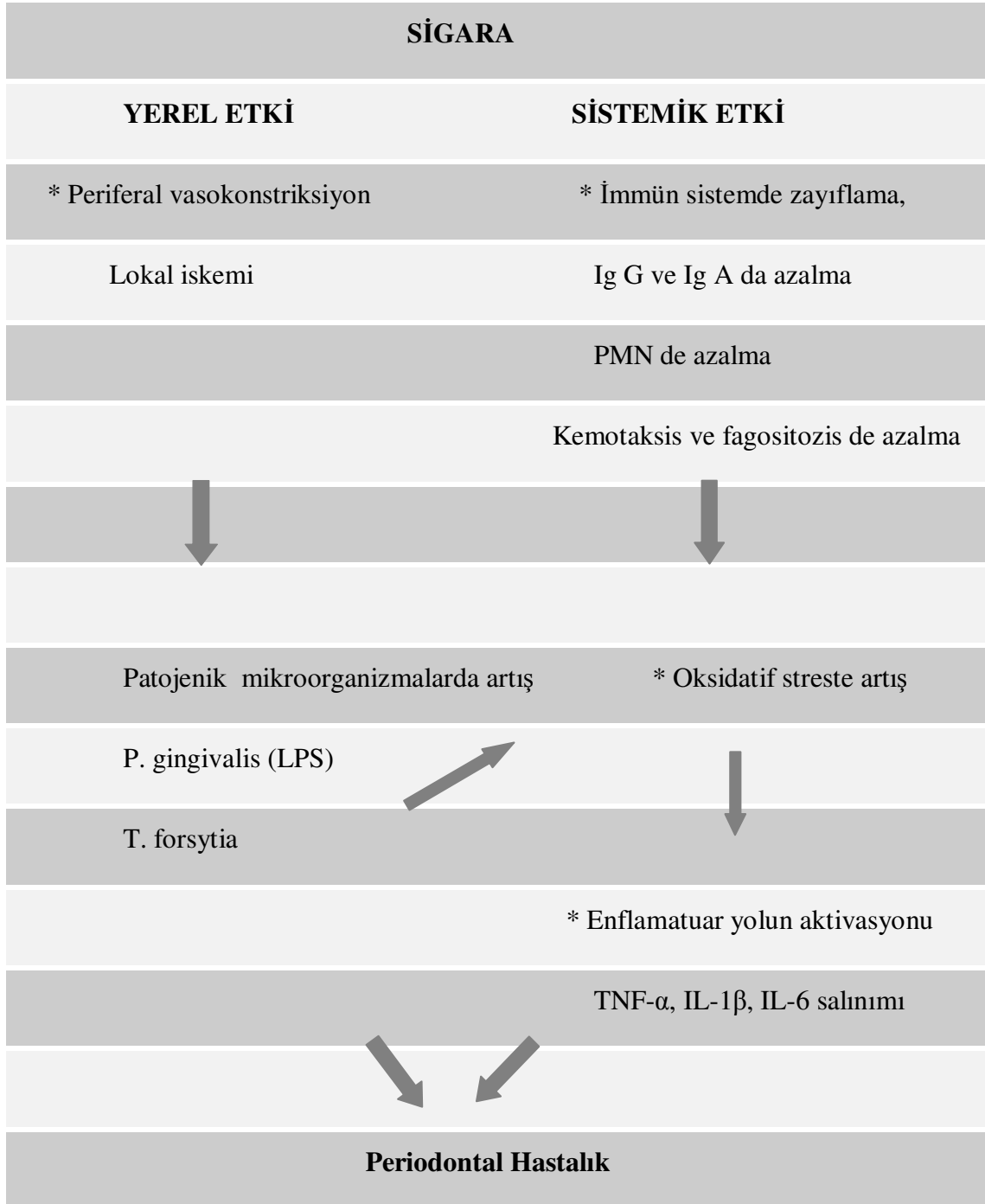
Polimorfonükleer lökositlerin dolaşımdaki ömürlerinin ve fagositoz, süperoksit ve hidrojen peroksit üretimi, integrin ekspresyonu, proteaz inhibitör üretimi gibi sayısız fonksiyonlarının sigara kullanımı ile değişim gösterdiği belirtilmiştir (207) .

Nötrofiller hem konağı korumada hem de doku yıkımında rol alan, çift yönlü aktivite gösteren kilit hücrelerdir. Sigara tüketimi ile polimorfonükleer lökositlerin daha ziyade yıkıcı aktiviteleri tetiklenir ve durum konak zararı ile sonuçlanmaktadır (219).

Sigaranın, dişeti oluk sıvısındaki sitokin düzeylerini etkilediği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. DOS gibi, toplanması ve ölçülmesi hassasiyet isteyen bir materyalle çalışmanın getirdiği zorlukların yanısıra miktarının sigara içenlerde daha da azalması; çalışmalardan istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmeyen sonuçların elde edilmesinin ve çalışmaların sonuçları arasında bir fikirbirliğine (konsensusa) varılamamasının sebebi olarak gösterilmektedir.

Tablo 2.1.'de sigaranın periodontal dokular üzerine zararlı etkilerinin mekanizması şematize edilmiştir (112).

Tablo 2-1 Sigaranın periodontal dokular üzerine zararlı etkilerinin mekanizmasını gösteren şema



2.2.1.4.3. Nikotinin Yerel Etkileri

Nikotin, periodonsiyum dokuları üzerine etkilerinden dolayı en çok çalışılan tütün bileşenidir. Sigara içenlerin ağız içi dokularında yüksek dozda nikotine rastlanmıştır. Sadece diş eti oluk sıvısındaki konsantrasyonunun plazmadakinin 300 katı

kadar olduğu rapor edilmiştir (238). Yapılan çalışmalar, nikotinin vazokonstriktif özelliğinden dolayı dişeti kan akışında bir bozulma (azalma) meydana getirdiğini belirtmektedir (16, 178). Ancak yine de sigaranın akut ve kronik etkilerinin farklı olmasından dolayı çalışma sonuçları arasında uyumsuzluklara rastlanması olasıdır. Dişeti oluk sıvısı ve dişeti kan akışının, sigaranın bırakılmasını takiben 3 ile 5. günlerden itibaren artış gösterdiği (189) ve aynı zamanda sondalamada kanama skorlarında da artış gözlendiği (193) belirtilmiştir. Bu durum, kronik sigara tüketiminin dişeti kan akışını ve damarlanmasını baskıladığı sonucunu destekler niteliktedir.

Sigara içen bireylerde nikotinin kök yüzeyine bağlandığı, dişeti ve periodontal ligaman fibroblast bağlantısını ve proliferasyonunu değiştirdiği tespit edilmiştir (90, 99). Bunların yanında nikotinin; osteoklastik farklılaşmayı uyarıcı etkisi, çeşitli büyüme faktörlerinin salınımını baskılaması ve anjiogenezi bozması sonucunda, sigaranın kemik iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği belirtilmiştir (126).

2.2.1.4.5. Sigaranın Periodontal Tedavi Üzerine Etkileri

Periodontal tedavide temel yaklaşım; diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleriyle supra ve subgingival bakteriyel birikintilerin uzaklaştırılmasıdır. Periodontal başlangıç tedavisi olarak bilinen bu prensip, periodontal tedavinin temel taşıdır. Ancak her zaman sadece başlangıç tedavisi yeterli olmaz. Periodontal hastalık sonucu meydana gelen kemik defektlerinin tedavisi amacıyla çeşitli tedavi protokolleri uygulanmaktadır.

Periodontal cerrahi uygulamalar *Rezektif* ve *Rekonstriktif* işlemler olmak üzere temelde ikiye ayrılmaktadır.

Rezektif işlemler ile; periodontal cebin yumuşak doku duvarı çıkarılarak, cep tabanı seviyesinde sağlıklı periodonsiyum elde edilmektedir. Gingivektomi, gingivoplasti, yeri değiştirilmeyen mukoperiostal flap, apikale yerleştirilen mulozal veya mukoperiostal flap işlemleri ile cebin sert doku duvarının çıkarıldığı osteotomi ve osteoplasti işlemleri bu grupta incelenmektedir (54).

Rekonstriktif işlemlerde ise, hem ilerleyen periodontal hastalığın durdurulması hem de yıkıma uğramış dokuların yeniden oluşumu hedeflenmektedir. Bu amaçla modifiye Widman flap, kemik grefti uygulamaları ve Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu (YDR) işlemleri uygulanmaktadır (213).

Sigara içen bireylerin sahip oldukları yaygın ve ileri düzey periodontal problemlerden dolayı, periodontal tedavide bu hasta grubuna sıkça rastlanmaktadır. Sigaranın, bireyin periodontal tedaviye yanıtını olumsuz yönde etkilediğini ortaya koyan pek çok çalışma Labriola ve ark. ile Heasman ve ark. tarafından derlenmiştir (157).

Labriola'nın yaptığı çalışma bir meta-analiz olup, sigaranın cerrahi olmayan periodontal tedaviye etkisinin konu alındığı toplam 8 çalışma değerlendirilmiş ve sonuçta; sondalama derinliğinin 5mm ve üzeri olduğu bölgelerde, sigara içmeyen birey grubunda içen grupla kıyaslandığında önemli bir sığlaşma (0.433mm) olduğu belirtilmiştir. Meta-analize dahil edilen çalışmalardan sadece 6 tanesi klinik ataşman düzeyi değişimlerini rapor etmiş ve SCD \geq 5mm bölgelerde her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (0.116mm). Ancak yine de istatistiksel olarak anlam ifade etmeyen bu farkın, sigara içmeyen bireylerin lehine olduğu belirtilmiştir (157).

Sigara içen bireylerin cerrahi olan ve olmayan periodontal tedavi uygulamalarına verdikleri yanıt, sigara içmeyen bireylerinkinden farklı ve başarı oranı daha düşüktür.

Demirkaya (1997), sigara içen ve içmeyen bireylerin radyografik alveol kemiği yüksekliği ve cerrahi olmayan periodontal tedaviye verdikleri yanıtı incelediği çalışmasında, plak indeksi skorlarının sigara içenlerde içmeyenlere oranla daha yüksek olduğunu belirtmiştir (69).

Mete (2000) çalışmasında, cerrahi periodontal tedavi uyguladığı hasta grubuna ayrıntılı ağız bakım eğitimi vermiş ve sonuç olarak sigara içen bireylerin ağız bakımının içmeyenlere göre daha kötü olduğunu rapor etmiştir (185).

Okutan (2004), sigara içen ve içmeyen bireylerde cerrahi işlem sırasında tetrasiklin HCl ile kök yüzeyi demineralizasyonunun iyileşme üzerine etkilerini karşılaştırmalı olarak incelediği çalışmasında, sigara içmeyen bireylerin tedaviye daha fazla olumlu yanıt verdiklerini ve kök yüzeyine uygulanan tetrasiklin HCl'ün sigara içmeyen bireylerde tedavi sonuçlarına olumlu etkisinin olduğunu bildirmiştir (202).

2.2.1.5. Sigara İçenlerde Antimikrobiyal (Konak Yanıtı Düzenleyici) Tedavi

Sigara içen bireylerdeki azalmış konak yanıtı sebebiyle klinisyenlerin, bu bireylerde yaptıkları tedaviye destek verecek uygun bir antibiyotik kullanmaları

düşünülebilir. Sigara içen bireylerdeki subgingival patojenleri elimine etmenin ne kadar zor olduğu düşünüldüğünde, bu oldukça makul bir yaklaşımdır.

Bazı klinik çalışmalar, sigara içen bireylerin periodontal tedavileri sırasında sigaranın tedavi sonuçlarına olan negatif etkilerini yok etmeye yönelik lokal antibiyotik uygulamalarını desteklemektedir. Diştaşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemlerinden oluşan başlangıç tedavisinin, lokal doksisisiklin jel ya da minosiklin uygulamaları ile desteklendiğinde, sigara içen bireylerin tedaviye yanıtlarının içmeyen bireylerin elde ettiği sonuçlara yakın, olumlu düzeye getirilebileceği örneklenmiştir (269).

Tek başına başlangıç tedavisinin (BT), sistemik amoksisilin ve metranidazol destekli başlangıç tedavisi ile kıyaslandığı bir çalışmada; sigara içen bireylerin antibiyotik destekli başlangıç tedavilerine verdikleri yanıt oldukça olumlu bulunmuş olup, kanama skorlarında, sondalama derinlikleri ve ataşman düzeylerinde sistemik antibiyotik kullanılmadan BT gören gruba göre anlamlı düzeyde farklılıklar olduğu tespit edilmiştir (295) .

Sigara içen bireyler arasında inatçı periodontitisi olan bireylerin oranı oldukça yüksek bulunmuştur. Mekanik MDP temizliği, sistemik ve lokal antibiyotik uygulamaları ile desteklenen yoğun ve kombine bir antimikrobiyal tedavinin inatçı periodontitisli sigara içen bireylerde işe yarar olduğu rapor edilmiştir (121) .

2.2.1.6. Sigara ve Periodontal Yumuşak ve Sert Doku Cerrahisi

Sigaranın yumuşak doku greftleme işlemlerine olan etkisini değerlendiren çok da fazla çalışma bulunmamaktadır. Var olan çalışmaların çoğu kontrollü çalışmalar olmayıp, az sayıda sigara içen bireyi kapsamaktadır. Yapılmış çalışmalara bakıldığında; sigaranın tedavi sonuçlarını olumsuz yönde etkilediğini ve içmeyen bireylere göre sigara içen bireylerin tedavilerden daha az fayda gördükleri söylenebilir. Nadiren de olsa çalışmalardan bazılarının sonuçları sigaranın tedavi sonuçlarına etki etmediği yönündedir.

Harris ve ark.'nın, subepitelyal bağ doku grefti ile çekilme bölgelerini tedavi ettikleri çalışmanın sonuçları, az ya da çok sigara içenler ve sigara içmeyenler arasında farklılık göstermemiş olarak rapor edilmiştir. Kök yüzeyi örtülme yüzdesi; az sigara içen 11 bireyde %97, çok sigara içen 21 bireyde %99, hiç sigara içmeyen 68 bireyde ise

%98 olarak tespit edilmiştir (124). Aynı araştırmacının 500 vaka içeren ve kök yüzeyi örtme ile yumuşak doku ogmentasyonu işlemlerinin dahil edilmediği bir başka çalışmasının sonuçlarına göre de sigara, cerrahi sonrası dönem komplikasyonlara etki etmemektedir (123).

Genel olarak çalışmalar sigaranın tedavi sonuçlarını olumsuz etkilediği yönünde olup büyük bir çoğunluğu, sigara içen bireylerin kök yüzeyi örtme tedavisinden içmeyen bireylerin 3'te 1'i kadar fayda gördükleri yönünde sonuçlar ortaya koymuştur. Erley ve ark. (17 hasta) ile Martin ve ark. (18 hasta) subepitelyal bağ doku grefti ile dişeti çekilmelerini tedavi ettikleri çalışmalarında; sigara içmeyenlerdeki cerrahi başarımın içen bireylere göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (82). Silva'nın 2006 yılında yayımlanan ve 10 sigara içen , 10 içmeyen bireyi dahil ettiği çalışmasında ise kuronale kaydırılan flap tekniği ile açık kök yüzeyleri kapatılmaya çalışılmıştır. Her iki grup arasında kök yüzeyi örtülme oranı olarak anlamlı düzeyde farklılık (içen grupta; %69.3, içmeyen grupta; %91.3) tespit edilmiştir (250).

Trombelli ve Scabbia, PTFE (Polytetrafluoroethylene) membranları Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu (YDR) prosedürlerine göre çekilme bölgelerine uygulamış ve sigara içenlerde anlamlı düzeyde daha az kök yüzeyi örtülmesi (%57'ye %78) ile karşılaşmışlardır (275). Bu çalışma ile uyumsuz olarak Amarante ve ark., 8 sigara içen ve 12 sigara içmeyen bireyle yaptıkları çalışmalarında; kök yüzeyi örtme işlemi olarak tek başına ya da bioabsorbe membranla kombine kuronale kaydırılan flap tekniği kullanmışlar ve iki grup arasında farklılık olmadığını bildirmişlerdir (5).

Yapılan çalışmalara bakıldığında sigara içenlerin içmeyen bireylere göre daha fazla oranda dişeti çekilmesi sorunu yaşadıkları ve kök yüzeyi örtme prosedürlerinden daha az fayda sağladıkları göze çarpmaktadır.

Sigara, yumuşak doku cerrahisinin yanısıra kemiğin rejeneratif prosedürlerini de olumsuz etkilemektedir. İnterproksimal ve furkasyon defektlerinin kemik greftleri ve/veya membranlarla tedavisi olarak bilinen rejeneratif cerrahi uygulamalar ile ilgili, sigara içen/içmeyen bireyler arasında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çalışmaların ortak sonucu; sigaranın iyileşmeyi olumsuz etkilediği ve tedavi başarısını azalttığı yönündedir.

Bowers ve ark., sigara içen ve içmeyen gruplarda furkasyon defektlerini kemik grefti (allogreft) ve PTFE membran kombinasyonu ile tedavi ettikten sonra, sonuçlar

arasında anlamlı düzeyde farklılık tespit etmişlerdir. Sigara içen bireylerde %62.5 gibi yüksek bir oranda II. sınıf furkasyon defekti mevcudiyetini korurken, bu oran içmeyen bireylerde sadece %14.3 olarak bildirilmiştir (50).

Nadiren de olsa çalışmalardan bazıları, sigaranın rejeneratif işlemlerin sonuçlarına etki etmediğini desteklenmektedir. Tsao ve ark.'nın mandibular II. sınıf furkasyon defektlerinin tedavisini etkileyen faktörleri inceledikleri çalışmalarında, sigaranın rejeneratif sonuçlar üzerine etkisinin olmadığı sonucu vurgulanmıştır (278).

Cortellini ve Tonetti'nin, geleneksel periodontal tedavi ve YDR uygulamalarından sonra vakaları 5 yıl boyunca takip ettikleri bir uzun dönem çalışmasının sonuçlarına göre sigara içen bireyler; ağız hijyenleri zayıf, takip ve idame sürecine katılımda uyumsuz ve yüksek miktarda (2.2-2.4 mm) ataşman kaybı gözlenen çalışma grubu olarak ifade edilmiştir (62). Aynı araştırmacıların YDR ile tedavi ettikleri 175 hastayı 8 yıl boyunca takip ettikleri diğer çalışmalarında da sonuçlar benzerdir. Çalışmada, sigaranın 2mm den daha fazla ataşman kaybı riskini arttırdığı ancak düzenli kontrollerle bu riskin azaltılabileceğini vurgulanmıştır (63).

2.2.1.7. Sigara ve İmplant Tedavisi

Sigara içenlerdeki implant uygulamalarının sonuçlarına yönelik çalışmaların çoğu retrospektif çalışmalar olup birçoğunda aynı hasta populasyonunda farklı dizayn implantlar kullanılmıştır. Çalışmalardan elde edilen raporlara göre; sigara içmeyen bireylerle kıyaslandığında sigara içenlerde implant kaybı riskinin yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu ve sigaranın, implant kaybı için predispozan (hazırlayıcı) bir faktör olduğu vurgulanmaktadır (17).

Çok kapsamlı prospektif veri oluşturan çalışmalardan biri, Dental İmplant Araştırma Grubu tarafından düzenlenmiş çok merkezli bir çalışmadır. 1991 yılında 32 klinik merkezde başlatılan çalışmaya, 800 hasta ve (%62'si hidroksiapetit kaplı) 2.887 implant dahil edilmiştir. 3 yıldan sonraki implant kayıpları ile ilgili sunulan verilerde; sigara içenlerde başarısızlık oranı % 8.9 iken, hiç içmemiş ya da daha önce içmiş şu an sigara kullanmayan grupta % 6 olarak bildirilmiştir. Çalışmada, operasyon öncesi antibiyotik kullanımı ile kayıp riskinin azaltıldığına da (%10 içen grupta, %3 içmeyen grupta) dikkat çekilmiştir. Bunun yanında, sigara içen bireylerde maksiller bölgedeki implant kayıp riskinin içmeyen gruba göre daha yüksek olduğu da belirtilmiştir (%10.9'a %6.4) (158).

Sigara ve implant konusunda sınırlı sayıda çalışma bulunmasının yanında varolan çalışmaların çoğu, karmaşık ve birbirleri ile çoğu zaman tutarsızlık gösteren sonuçlar içermektedirler.

2.2.1.8. Sigaranın Bırakılması, Periodontal Durum ve Tedavi Sonuçları

Sigara bağımlılığı, terk edilmesi oldukça güç bir alışkanlık olarak tanımlandığından bu konuya yardımcı olmak üzere günümüzde; uzman psikoterapistler eşliğinde sigarayı bırakma merkezleri açılmış olup bireyleri hem kendileri hem de çevreleri için zararlı bu alışkanlıktan kurtarma planlanmış ve bu mekanlar özellikle Kuzey Amerika'da devletin toplum projeleri ile desteklediği önemli merkezler haline gelmiştir.

Sigaranın bırakılması daha önce sigaranın oluşturduğu zararlı etkileri geri çeviremediği ancak periodontal açıdan bakıldığında sigarayı bırakan hastalarda kemik ve ataşman kaybının sigaranın bırakılması ile yavaşladığı ve periodontal hastalık şiddetinin sigara içen hastalarla kıyaslandığında azaldığı tespit edilmiştir (268).

Sigaranın bırakılmasının cerrahi tedaviler üzerine etkileri de benzer şekilde olumlu bulunmuş ve sigaranın bırakılmasının özellikle erken cerrahi dönem için faydalı olduğu vurgulanmıştır. Bain yaptığı çalışmasında; implant cerrahisinin 1 hafta öncesinden 8 hafta sonrasına kadar sigaranın içilmediği bir durumda, bireyin erken dönem implant kaybetme riskinin hiç sigara içmemiş bir bireyle benzer olduğunu belirtmiştir (18).

Borrell ve Papapanou'nun periodontal hastalık epidemiyolojisini analitik olarak değerlendirdikleri çalışmada; periodontal hastalığın önlenmesi ve kontrolünde, sigaranın hastalığın seyri süresince hem konak hem de bakteriyel etyolojik komponentleri etkilemesi sebebiyle, sigarayı bırakmanın "anahtar rol" oynadığı sonucuna varılmıştır (44).

Sistemik sağlık düzeyi ve ağız sağlığı açısından risk oluşturan sigara gibi olumsuz bir alışkanlığın bıraktırılmasında klinisyenlere büyük görevler düşmektedir. Bizzat dişhekimlerinin sigarayı bırakma projelerinde yer almaları ve sigara içen hastaları özel olarak eğitime ve idame programlarına katılmaları gerekmekte olup tüm bunlar devletlerin sağlık politikaları tarafından desteklenmelidir.

Klinik çalışmalar ve araştırmalar göstermiştir ki;

- Sigara içen bireyler, içmeyenlere göre periodontitis açısından 2 ye 8 oranında daha yüksek risk altındadır.

- Sigara içen bireyler cerrahi olan ve olmayan periodontal tedavilerden yarar görmüşlerdir ancak bu faydalanım imeyenlerinkinin ancak % 50- 70 'i kadardır.

- Periodontitiste, sistemik ve/veya lokal destek antimikrobiyal tedavi ile sigaranın mikrobiyal ve konak faktörler üzerine negatif etkilerinin yönetimi sağlanabilir.

- Sigara içen bireylerdeki implant kayıp oranı içmeyenlerin yaklaşık iki katıdır.

- Sigaranın bırakılması ile bireyin periodontal ve implant prosedürlere verdiği yanıt içmeyen bireylerin verdiği yanıtı benzer nitelikte iyileşme gösterir.

Periodontal hastalıkta sigara kullanımı ile oluşan değişimler Tablo 2.2.'de gösterilmiştir (234).

Tablo 2-2 Periodontal hastalıkta sigara kullanımı ile oluşan değişimler

PARAMETRELER	SİGARA İÇEN BİREYLERDE
Dışetinde kanama:	Daha az
Alveolar kemik ve periodontal destek doku kaybı:	Daha fazla alveolar kemik ve periodontal ataşman kaybı
Periodontitis için sigaranın risk faktörü olması:	Periodontal hastalığın gelişimi için önemli bir risk faktörü; primer etki yara iyileşmesi üzerine
Sigara içen bireylerde tedavi; Cerrahi ve Cerrahi olmayan tedavi:	Cerrahi ve cerrahi olmayan tedaviye yanıt azalmakta ve yara iyileşmesinde de azalmış ve geciken bir yanıt söz konusu
Sigara içen bireylerde greft uyg. :	Bağ doku iyileşmesi üzerine etkileri tam bir netlik kazanmış değil
Mikrobiyal faktörler:	Periodontal ceplerdeki spesifik bakteri popülasyonları üzerine etkisi tam anlamıyla açıklığa kavuşmuş değil
Dışeti enflamatuvar yanıtı:	Sigaraya bağlı proenflamatuvar faktörlerin değişimi net değil
Genetik polimorfizimler:	Polimorfizimlerin rolü tam olarak belli değil
Nikotinin etkisi:	Periodontal onarımda (tamirde) görev alan hücreleri etkileyebilme kapasitesi mevcut
Sigaranın etkisi:	Onarımda görevli hc. üzerine

2.3. PERİODONTAL HASTALIK PATOGENEZİ

Periodontal hastalıkların patogenezi, konak yanıtındaki değişikliklere bağlı olarak periodontal dokularda meydana gelen yıkımla açıklanmaktadır. Plaktaki bakteriyel ürünler konaktaki enflamatuvar süreci stimüle etmekte ve doku yıkım kapasitesine sahip olan çeşitli sitokin ve enzimlerin salınımına neden olmaktadır (292).

Lindhe (1973) tarafından, klinik gözlemler ve gingival eksüda değerlendirmelerine göre yapılan tanımlamada, periodontal lezyon 3 aşamada değerlendirilmiştir;

- Subklinik gingivitis,
- Gingivitis,
- Periodontal yıkım.

Ancak, bu tanımlamanın aşamalar arası geçişi net bir biçimde açıklayamaması en büyük eksikliği görülmüş ve kabul görmemesine sebep olmuştur.

Periodontitis patogenezi ile ilgili ilk yayınlardan biri; 1976'da Page & Schroeder tarafından yapılmıştır (210). Bugün hala bu ikili tarafından yapılan tanımlama geçerliliğini sürdürmektedir. Ancak; karmaşık mekanizmaları içeren bu konuya ilişkin günümüze kadar çok sayıda çalışma yapılmış olsa da, henüz aydınlatılamamış yönleri mevcuttur (209).

Page ve Schroeder tarafından yapılan tanımlamada; hastalığın gelişim safhaları histopatolojik duyarlılığa göre yapılmış olup, klinik belirti ve gözlemler primer olarak göz önüne alınmamıştır. Bu tanımlamanın en büyük avantajı; hastalığın bazı bireylerde (ya da hayvan gruplarında) neden ve nasıl ilerlediğinin bilinebilmesinin yanında, aynı plak birikimine sahip başka bireylerde neden ilerleme olmadığının açıklamasını kolaylaştırmasıdır.

Page ve Schroeder; primer etyolojik etkeni Mikrobiyal Dental Plak (MDP) olan periodontitisin, gingival dokularda plak birikimini takiben 4 safhada geliştiğini açıklamıştır (210).

2.3.1. Başlangıç Lezyonu:

Gingival sulkusta plak birikimine izin verildikten yaklaşık 2–4 gün sonra başlangıç lezyonu tablosu gelişmektedir. Gingival damarlar genişlemekte ve

polimorfonükleer lökositler (PMNL)'in birleşim epiteli ve dişeti oluşuna göçünde artış gözlenmektedir. Birleşim epiteline komşu bağ dokusunda ise akut enflamasyon oluşmaktadır. Enflamasyonun ilk safhasında kollajen kaybı yalnızca kan damarlarının çevresinde izlenmektedir (210). Başlangıç lezyonunun, dişeti oluşu bölgesinde antijenik yapılar ve kemotaktik ajanlara karşı bir immün yanıt olduğu ve akut iltihabi yanıtın özelliklerini taşıdığı düşünülmektedir (209). Konak yanıtının özelliği ve yoğunluğu, başlangıç lezyonunun kronik iltihabi lezyona veya dokuların normal durumuna dönüşümünü belirler (186).

2.3.2. Erken Lezyon:

Plak birikiminin başlangıcından 4–7 gün sonra başlangıç lezyonunun bulgularında artış gözlenir. Dişeti bağdokusunda, T hücrelerinin baskın olduğu lenfositlerin yoğun birikimi sonucu erken lezyon oluşur. Lenfositler, toplam iltihabi hücre popülasyonunun yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır. Kollajen kaybı %60–70'e kadar ulaşabilmektedir. Çevredeki fibroblastlarda lenfositlerle olası etkileşimlerine bağlı olarak sitopatolojik değişiklikler gözlenmektedir. Marjinal dişetini destekleyen fibril ağında daha fazla kayıp oluşmaktadır. Akut eksudatif iltihabi yanıt erken lezyonda devam etmekte ve bununla birlikte birleşim epitelinin bazal hücrelerinde erken poliferasyon da izlenebilmektedir (210). Erken lezyonda görülen hücre sel infiltrat ve patolojik değişimlerde hücre sel aşırı duyarlılığın önemli rolü olabileceği düşünülmektedir. Bu safhada eritem ve sondlamada kanama gibi klinik bulgular gözlenebilmektedir (6, 186). Serum içerikli eksüda olan Dişeti Oluk Sıvısı ve oluk lökosit düzeyleri bu safhada maksimum değerlerine ulaşır ve klinik gingivitis tablosunun başlamasını takiben 6-12 gün sonra normale döner (210).

2.3.3. Yerleşmiş Lezyon (Gingivitis):

Erken lezyonun ne kadar süre devam ettiği tam olarak belirlenememiştir. Uzun süre erken lezyon belirtileri değişmeden kalabilir. Ancak genellikle yerleşmiş lezyon, plak birikiminin başlangıcından sonra 2–3 hafta içerisinde meydana gelir. Yerleşmiş lezyonun en belirgin özelliği kemik kaybı oluşmadan enflamatuvar hücre infiltrasyonunun kompozisyonundaki değişikliklerdir. Diğer bir deyişle, bağ dokusu sahasında plazma hücrelerinin ve B lenfositlerinin yoğunluğunun artmasıdır. B lenfositler spesifik antijenlerle temas geçerek plazma hücrelerine dönüşürler. Ortama, antikor sentezinden sorumlu plazma hücreleri hakimdir ve toplam hücrelerin %10-30 nu oluştururlar. Sonuç

olarak; bağ dokusunda ve bileşim epitelinde ekstravasküler olarak immünoglobülinler (Ig) yer alır (209, 210). Bağ dokusu ve epitelde çok miktarda Ig bulunması ve özellikle kan damarlarının etrafında kompleman ve antijen-antikor kompleksinin varlığı yerleşmiş lezyonda hümmoral immün yanıtın önemli rol oynadığını göstermektedir. Bu safhada lezyon genişlemiştir, fakat henüz dış yüzeyindeki bağ dokusu ataşmanında kayıp görülmez. Birleşim epitelindeki epitelyal proliferasyon apikal ve lateral yönde genişler ve erken cep oluşumu gözlenebilir (96,209).

Klinik olarak da dişetinde; renk, şekil ve boyut değişimi gözlemlenir. Yerleşmiş lezyon geri dönebilen bir lezyondur (210).

2.3.4. İlerlemiş Lezyon (Periodontitis):

Yerleşmiş lezyonda görülen bulgularda bazen hiçbir ilerleme olmazken bazen de bu bulgularda hızlı, geri dönüşümsüz bir değişim görülebilir. Bu yeni durum yerleşmiş lezyonun ilerlemiş lezyon haline dönüşümü olarak tarif edilir. Ancak ilerlemiş lezyon haline dönüşümün hangi şartlarda meydana geldiği tam olarak açıklanamamıştır (210).

Cep epiteline komşu alanda kollajen kaybı devam ederken uzak alanlarda fibrozis ve skar oluşumu gelişebilir. Fibroblastlarda hatta plazma hücrelerinde sitopatolojik değişiklikler oluşurken, periodontal cep formasyonu gözlenir ve bileşim epiteli apikal yönde ilerler. Cep epitelinin lezyondan etkilenen bağdokusu derinliklerine uzandığı görülür ve yer yer ülseredir. İlerlemiş lezyonda periodontal cep formasyonu, ülserasyon, süpürasyon, dişetinde fibrozis, alveoler kemik ve periodontal ligament kaybı, dişlerde mobilite, yer değiştirme ve sonuçta diş kaybının görüldüğü ilerlemiş lezyon periodontitis olarak tanımlanabilir. Hastalığın remisyon ve alevlenme dönemlerine bağlı olarak bulgular değişiklik gösterebilir (13, 52). Başka bir deyişle; lökosit infiltrasyonu, bağ dokusu kaybı, alveoler kemik rezorpsiyonu ve periodontal cep formasyonu ile karakterize kronik enflamatuvar bir hastalık olan periodontitis, periodontal dokuların ilerlemiş lezyonunun diğer bir adıdır (291).

2.4. PERİODONTAL HASTALIK İMMÜNOLOJİSİ

Enfeksiyöz bir hastalık olan periodontitis; konağın, bakteri ve ürünleri ile teması ile başlar. Periodontopatajenler olarak bilinen periodontitis etkeni mikroorganizmalar, çeşitli virülans faktörleri ile konağın ilk savunma hattı olan dişetine penetre olduktan sonra daha derin periodontal dokulara invaze olma eğilimine girerler (152).

Mikroorganizmalar ile konağın immün ve iltihapsal yanıtı arasındaki bir dizi karmaşık ilişkinin sonunda doku yıkımları oluşur. Periodontopatojenler 3 farklı yoldan doku yıkımı oluşturabilmektedir:

1-) Konak hücrelerinin müdahalesi olmadan direkt proteolitik enzimleri ile doku yıkımı yapabilir,

2-) Toksin, enzim ve lipopolisakarit (LPS) gibi virülans faktörleri olarak bilinen bakteriyel ürünler, yıkım enzimleri üreten hücreleri tetikleyebilir,

3-) İmmün yanıtı sitümlü ederek lenfosit ve makrofajlardan bir veya daha fazla yıkım yolunu aktive eden sitokinlerin salınımına neden olabilir (200, 245).

Periodontopatojenlere karşı konağın ilk savunma hattını oluşturan dişeti (dişeti oluşu, bağlantı epiteli, vs..), mikroorganizmaların ve ürünlerinin derin periodontal dokulara invazyonunu engelleyebilir. Tükürüğün oral kavitede devamlı yıkama, temizleme ve tamponlama etkisi ve dişeti oluşu sıvısının akışı ve spesifik antikorlar ve serum içeriğini temin edebilme özelliği , konağın mikroorganizmalar üzerine etkileri olan önemli savunma sistemleridir. Bununla birlikte konak savunma hücreleri olan polimorfonükleer lokositler konak savunmasında önemli rol üstlenirler. Epitelin ve ekstrasellüler matriks içeriğinin hızlı döngüsü (turnoverı) ile bir yandan da mikroorganizmalardan zarar gören hücre ve dokuların yenilenmesi sağlanmaktadır. Periodontal hastalık patogeneğinde mikroorganizmalar, konak savunmasını engelleyecek virülansa sahipse veya bireyin nötrofil fonksiyonlarında yetersizlik varsa, konak cevabı ile bakteriyel atak arasındaki etkileşim, doku yıkımı ile sonuçlanır. Nötrofil cevabının veya antijen-antikor ilişkisinin oluşmasında, bağ dokusu ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinde çevresel, kazanılmış ve genetik risk faktörlerinin de önemli bir yeri vardır (115) .

Konak savunma hattı ile sınırlandırılmayan enfeksiyonun daha derin dokulara ilerlemesi ile bağlantı epitelinin kural kısmında yer alan hücreler proliferer olur ve bir

dişeti cebi oluşur. Daha sonra apikalde yer alan hücrelerin kök yüzeyi boyunca apikale ilerlemesiyle ülsere bir cep epiteli gelişir. Erken dönemlerde lenfositlerin özellikle T (Th1 ve Th2) ve B hücrelerinin baskın olduğu lökosit infiltrasyonu görülür. Daha geç dönemde ise aktive olmuş T hücreleri, makrofajlar ve nötrofillerin yanında B hücreleri ve antikor üreten plazma hücreleri ortamın hakim hücresi haline gelir. Hastalığın ilerlemesiyle, periodontal cep derinleşir, dişeti ve periodontal ligamentin ekstrasellüler matriks içeriği parçalanır ve alveol kemiği rezorbe olur (208).

Periodontal enfeksiyonda meydana gelen immünolojik olayları detaylı olarak 5 alt başlık halinde inceleyebiliriz.

2.4.1. Akut Bakteri Atağı

Patojen mikroorganizmalar konak bariyerine dirençli, bağlantı epitelini aşabilecek fazla miktarlarda metabolit salgılar. Bunlar dokular için toksik olan butirik ve propionik asit gibi yağ asitleri, lökositler için kemoatraktan özelliği olan peptidler ve Gram(-) bakteri LPS'dir (292). Bunlar ve bağlantı epiteli tarafından salgılanan IL-1, prostoglandin E₂ ve matriks metalloproteinazları (MMP) gibi proenflamatuar mediatörler bağlantı epitelini geçerek bağ dokusuna ulaşırlar. Bu mekanizma ile damarlarda enflamasyon belirtileri ortaya çıkar ve lökositler sağlanan kemoatraktan sinyaller ile enflamasyon alanına göç eder. LPS'ler gibi diğer bakteri ürünleri bağ dokusundaki çeşitli hücrelerden enflamatuar mediatörlerin üretilmesini ve salgılanmasını sağlayarak, endotel hücrelerini direkt ya da indirekt aktive ederler. Bunlar mast hücrelerinden salınan histamin, makrofaj, fibroblast ve keratinositlerden salınan prostoglandinler, interlökinler (IL-1 β) ve MMP'lerdir.

Epitel hücreleri, endotel hücreler üzerindeki adezyon moleküllerini aktive edecek ve yine bu hücrelerden otokrin etkiyle sitokin salınımını arttıracak, IL-1 α , IL- β , granülosit-makrofaj koloni stimülü edici faktör (GM-CSF), IFN- γ , TNF α , TGF- β , IL-3, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-11 ve IL-12 gibi çok sayıda sitokin salgılamaktadır.

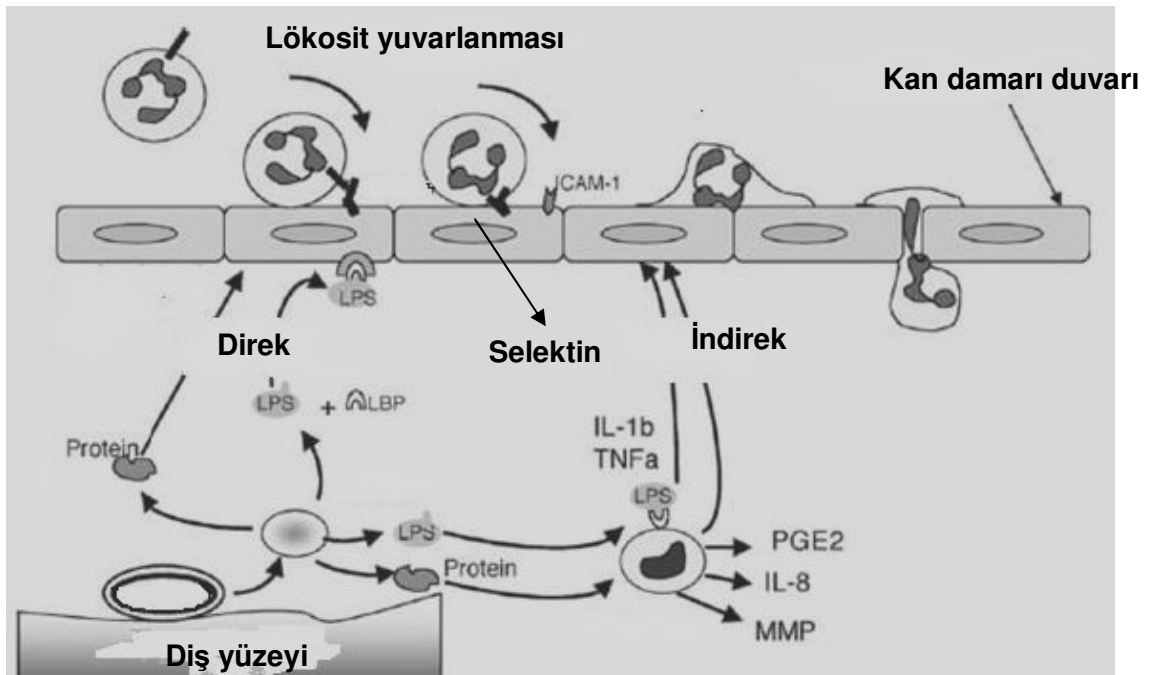
Sonuç olarak bu aşamada bakteri ürünlerine karşı konak tarafından oluşturulan epitelyal ve nöral bir yanıt söz konusudur (152).

2.4.2. Akut İltihabi Yanıt

Bakteriyel atak ve beraberinde salınan çok sayıda iltihabi mediatörün etkisiyle enflamasyonun erken aşamalarında damar permeabilitesi artmakta, hücre adezyon

molekülleri ve lökosit aktive edici ajanlar ortama salınmaktadır. Akut faz proteinleri de dahil olmak üzere plazma içeriğinin DOS'a geçişi, lökositlerin damar dışına çıkışıyla perivasküler bağ dokusunda infiltrasyon gerçekleşmektedir. Damar iç yüzeylerinde ortaya çıkan reseptörler (E-selektin ve ICAM) ile yavaşlatılıp tutulan lökositler, özellikle de nötrofiller, damar dışına çıkmaya başlamaktadır. Bu durum, lokal yanıtın en önemli bölümünü oluşturmaktadır. Mikrobiyal ajanlara karşı gelişen konak savunmasında, konak tehdidi yaratan ajan ile ilk karşılaşan hücre grubu nötrofillerdir. Damar dışına çıkan nötrofiller IL-8 ve ICAM-1 gibi kemoatraktan moleküllerin uyarılarıyla bakterilerin bulunduğu bölgeye yani enflamasyon bölgesine gelmektedir. Nötrofiller üzerine doza bağlı bir etki yaratan IL-8, düşük dozda hücre göçünü uyarırken, yüksek konsantrasyonda antibakteriyel mekanizmaları aktive etmektedir. Kompleman ürünleri ve Ig'ler ile işaretlenen yabancı ürünler, üzerinde kompleman reseptörü ve Ig'in Fc reseptörlerini taşıyan nötrofiller tarafından fagosite edilerek etkisiz hale getirilmektedir. Nötrofillerin oluk sıvısına göçü olurken bir yandan da, makrofajlar başta olmak üzere çok sayıda mononükleer hücre grubu bağ dokusunda yer almakta ve aktive olmalarını takiben bir dizi mediatör salgılamaktadır. Bu bir dizi reaksiyon zincirinde, farklılaşmış mononükleer hücrelerin (lökositlerin) ömürleri ve enflamatuvar infiltratın boyutları programlı hücre ölümü yani 'apoptozis' olarak bilinen fizyolojik mekanizma ile kontrol altında tutularak hemostazis sağlanmaya çalışılmaktadır.

Şekil 2-1 Nötrofil kemotaksisi



Şekil 2.1.'de Nötrofillerin kemotaksisi görülmektedir (149).

Bu aşamada özetle; bakteri ürünlerine karşı koruyucu bir yanıt meydana gelmektedir. Aktive olmuş adezyon moleküllerinin etkisiyle nötrofillerin damar dışına göçü, serum proteinlerinin damar dışına çıkışı ve dokularda aktivasyonu, epitel hücre proliferasyonu ve mononükleer hücrelerin dokularda toplanması söz konusudur (152).

2.4.3. Bağışık Yanıt

Normalde sağlıklı dişetinde çok az sayıda makrofaj bulunmasına karşın, gingivitis ve periodontitis gibi hastalık durumlarında, diğer hücre tiplerine oranla daha az artışla da olsa makrofaj yoğunluğu artmaktadır. İltihabi yanıtın başlamasıyla beraber dokularda mononükleer hücre sayısı artışı başlamaktadır. B ve T hücrelerinden oluşan lenfositler dokularda baskın hale gelmektedir. Sitokinlerin ve antijenlerin etkisiyle çoğalan bu hücre gruplarından T hücreleri; CD4 + ve CD8+ klonlarını oluştururken, B hücreleri de farklılaşarak antikor üreten plazma hücre klonlarını oluşturmaktadır. Böylece bir önceki aşamada aktive olan makrofaj hücrelerinin yanında T ve B hücreleri ile plazma hücreleri de belirgin bir yoğunlukla dokularda yer almaktadır.

Makrofajlar bakteri ve ürünleri ile karşılaşmalarını takiben çok sayıda sitokin (IL-1alpha ve beta, IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, TNF-alpha, TGF beta, IFN gama), kemokin, MMP's ve PGE2 salgılar. Bu mediatörlerin etkisiyle daha çok monosit ve lenfosit ortamda toplanır. Makrofajlar bir yandan ürettikleri bu mediatörler ile kolajen kaybına neden olurken bir yandan da T hücrelerinin CD4+ klonlarını aktive ederler.

Aktive T hücreleri tarafından da bir dizi kemotaktik madde ve (monosit kemoatraktan protein-MCP, makrofaj enflamasyon proteini-MIP) ve çok sayıda sitokin (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, TNF-alpha, TGF-beta, IFN-gama) ortama salınır.

Dokularda baskın hale gelen plazma hücreleri de immünglobulin (IgG) ve sitokin (IL-6, TNF-alpha) üretirler. PMNL 'in bazıları da IL-1 alpha ve beta, IL-6, IL-8, TNF-alpha, lökotrien (LT B4) ve MMP salgılar.

Bu aşamada kısaca sırasıyla; bakteriyel ürünler ve epitel kökenli sitokinler ile mononükleer hücreler aktive edilmekte ve lokal immün yanıt oluşturulmakta, immünoenflamatuar yanıtı düzenleyen moleküller dokularda baskın hale gelmekte ve

sonunda lokal antikor yanıtı ile bakteriyel değişim kontrol altına alınmaya, lokal ve sistemik spesifik immün yanıt oluşturulmaya çalışılmaktadır (152).

2.4.4. Düzenlenme ve Çözülme Safhası

Dokulardaki mononükleer hücre aktivitesinin artışına bağlı olarak bu safhada, ataşman kaybı oluşmaya başlar. İltihabi mediatör miktarının gittikçe artmasının yanında fibroblast hücrelerinin ortama salgıladığı IL-1 beta, IL-6, IL-8, TNF-alpha, PGE2, MMP, TIMP gibi yıkıcı elemanlarla periodontal hastalığın başlaması ve gelişimi için uygun bir tablo oluşmaktadır. Ayrıca nötrofil göçü azalmakta ve daha fazla nötrofil dokularda etki göstermektedir.

Bu olayların tümü, başlangıçta konağın kontrolü altında olan bakteri tehdidine artık daha zor karşı konulabildiğini ve doku yıkımının baskın olduğunu ortaya koymaktadır. Sigara, bazı sistemik hastalıklar ve genetik faktörler gibi etkenler ile konak yanıtı modifiye edildiğinde bu safhada çok daha yıkıcı sonuçlar oluşabilmektedir.

Özetle bu aşamada; yoğun miktarda T lenfosit ve plasma hücreleri dokularda birikir. Çok sayıda nötrofil sulkusa göç ederken, bir kısmında dokularda aktiflenmeye devam eder. Makrofajlar ürettikleri MMP, PGE2, TNF-alpha, ve IL-1 beta gibi ürünleri ile kemik ve bağ doku yıkımını aktive ederler. Bunlarla beraber kronik enflamasyonun gelişimi ile fibroblastların sorumlu tutulduğu net bir kollajen kaybı görülür (152).

2.4.4.1. Epitel Dokuda ve Bağ Dokusunda Yıkım

Hücre proliferasyon ve farklılaşmasının fizyolojik kontrol mekanizmaları etkilendiği için, periodontal hastalık gelişimiyle birlikte epitelde bir takım değişiklikler meydana gelmektedir. Bunun nedenleri bakteri kaynaklı toksinler (endotoksinler) ve enzimler, nötrofillerden çeşitli enzimlerin salınımı, kompleman aktivasyonu ile makrofaj ve lenfositlerden salınan çeşitli sitokinlerdir (IL-1, TNF- α , IFN- γ , TGF- α). Tüm bu faktörler keratinositler üzerinde proliferatif ve sitotoksik etki oluşturarak hücre hasarına neden olmakta, epitel döngüsünü ve farklılaşmasını olumsuz etkilemektedir. Keratinositlerin zarar görmesiyle cep epitelinin ülserasyonu oluşmaktadır. TNF- α ve IFN- γ gibi sitokinler epitel proliferasyonunu inhibe ederken, TGF- α benzeri büyüme faktörleri epitel hasarını tamir etmek amacıyla proliferasyonu aktive etmekte ve böylece rete peglerde hiperplaziye neden olmaktadır.

Bağ dokusu da epitelde görülen benzer mekanizmalarla yıkıma uğramaktadır. bu bir dizi reaksiyon sonucunda; fibroblastların zarar görmesi ve ölümü, kollojen ve ekstraselüler matriks kaybı ve iltihaplı bölge çevresinde değişen miktarlarda fibrozis görülmektedir. Bakterilerden üretilen endotoksinler nedeniyle zarar gören fibroblastlardan sentezlenen kollojen üretimi ve hücre proliferasyonu bozulmaktadır. Konak kaynaklı iltihabi mediatörler de epiteldeki keratinositlerin yıkımına neden olmakta ve fibroblastlarda hasar meydana getirmektedir.

Dokularda, kollajenin yapım ve yıkımı arasında var olan denge bozulduğunda (azalmış yapım hızı veya artmış yıkım hızına bağlı olarak) kollajen kaybı ortaya çıkmaktadır. Fibroblastların hasar görmesi ve yıkımı sonucu kollajen sentezi azalmaktadır. Kollajen yıkımına neden olan enzimler (kollegenazlar) hem bakteriler hem de konağın kendisi tarafından üretilmektedir. Konak hücrelerinden fibroblastlara ilave olarak aktive olmuş makrofajlar ve nötrofiller de kollegenaz sentezi yapmaktadır. Ortamdaki IL-1 ve TNF- α gibi sitokinlerin varlığı konak hücreleri için kollegenaz salgılamaya yönelik bir uyarı olarak algılanmaktadır.

Bakteri kaynaklı proteolitik enzimler bağ dokusunun esas madesinin yıkımına neden olurken, konak hücreleri tarafından üretilen (jelatinaz ve stromelisin) enzimler ekstraselüler matriks içeriğinin kaybına neden olmaktadır. Periodontitis varlığında, belirgin şekilde artan sitokin düzeyleri ile bağ dokusu esas maddesinin net kaybı oluşmaktadır.

Periodontal hastalık sırasında bir yandan bağ dokusu yıkımı oluşurken diğer yandan doku tamiri ile kayıp en aza indirilmeye çalışılmaktadır. Büyüme faktörlerinin (PDGF ve TGF- β) etkisiyle yeni hücreler iltihap alanına toplanmaktadır. IL-1, PDGF, TGF- β ve prostaglandinler ile hücre çoğalması ve matriks sentezi uyarılmaktadır. Ancak devam eden doku yıkımı, ekstraselüler matriksin olgunlaşmasına engel olduğundan, damardan zengin bu dokuda kollajen fibriller olgunlaşmamış halde bulunmaktadır. Doku yıkımın azaldığı ve tamir mekanizmalarının etkili olduğu iltihap alanından uzak bölgelerde fibrozis görülebilmektedir (290).

2.4.5. Periodontal Yıkım

Periodontal hastalığın karakteristik özelliği ile uyumlu bir biçimde periodontal yıkım, kısa süreli aktif ve uzun süreli stabil dönemlerden oluşan episodik yapıdadır.

Oluşan periodontal yıkım; ‘Bağlantı Epitelinin Apikale Göçü’ , ‘Periodontal Ligamentin Yıkımı’ ve ‘Alveolar Kemikte Yıkım’ şeklinde 3 bölümde incelenebilir.

Bağlantı epitelinin apikale göçüne, birbirine benzer birkaç mekanizma neden olarak gösterilmektedir. İlki; epitel altındaki bağ dokusunun yıkıma uğraması ile epitelin, kök yüzeyindeki periodontal fibrillerin yıkımı sonucu oluşan boşluğa doğru hareketiyle açıklanmaktadır. Diğer ise; epitelin organize olmasını sağlayan ve bu yolla apikale göçünü engelleyen bağ dokusunda oluşan hasar sebebiyle artık bu görevini gerçekleştirememesi olarak ifade edilmektedir. Son olarak da; periodontal hastalık sırasında retepegslerin bağ dokusu içine proliferasyonları, bağlantı epitelinin apikale göçüne sebep olarak gösterilen diğer bir mekanizmadır.

Periodontal hastalık sırasında, alveol kemiği ve semente bağlı kollajen fibrillerin kaybı, bağ dokusu esas maddesinin kaybı ve fibroblastların hasar görmesi sonucu *periodontal ligamentte yıkım* oluşmaktadır. Bu yıkımın miktarı, bakteriyel aktivite ve konak yanıtı arasındaki mücadele sonucu ortaya çıkan iltihabın yaygınlığına bağlıdır. Sementoblast tabakanın kayba uğraması ve sement yüzeyine giren fibrillerin yıkımı sonucu sement dokuda da bir takım değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişimler sement dokunun rezorpsiyonu ile sonuçlanmaktadır (290).

Alveol kemiğinde oluşan yıkım, lokal faktörlerin etkisiyle tamamen osteoklastik aktivite tarafından düzenlenmektedir. Bakteri ve konak kaynaklı faktörler osteoblastları etkileyerek bu aktivite için uyarı oluştursalar da rezorpsiyon tamamen osteoklastlar tarafından düzenlenmektedir. Bakteriler direkt olarak ürünleri (özellikle endotoksinler) ile rezorpsiyona neden olurken, konak kökenli mediatörlerin salınımını uyararak indirekt etki ile de yıkıma sebep olabilmektedirler (253) .

Periodontal hastalık sırasında alveol kemiği yıkımına neden olan konak kaynaklı faktörlerin prostoglandinler, lökotrienler ve IL-1, IL-6, TNF, CSF ve IFN- γ gibi sitokinler olduğu düşünülmektedir (41).

Periodontitiste görülen lokal iltihabi ve immün cevap oluşumu şu şekilde özetlenebilir; periodontitise yatkın bireylerde, biyofilmin dişeti oluşunda bulunması diş ve birleşim epiteli arasındaki bağlantıyı bozar. Biyofilm içinde bulunan gram negatif mikroorganizmalardan salınan LPS dişetindeki mikrosirkülasyonu artırır. LPS’lerle aktive olan endotel hücrelerinden IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinler salınır. Bu sitokinlerin salınımıyla beraber önce nötrofiller, takiben monositler ve lenfositler kan damarlarından

çıkarak iltihabi hücre infiltratını oluştururlar. Aktive olan hücrelerden salınan MMP enzimler grubu, kollajen ve bağ dokusu ekstrasellüler matriksinin yıkımına ve periodontal cep oluşumuna neden olurlar. Periodontal lezyon genişledikçe konak hücreleri olan fibroblast, epitel, endotel hücreleri de doku yıkımına neden olan sitokinleri ve enzimleri salgılamaya başlarlar. Aktive olan makrofajlar ve fibroblastlardan salınan PGE2, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α sitokinleri alveolar kemik yıkımına yol açar (211).

2.5. BAĞIŞIK YANIT (İmmün Yanıt / Konak Yanıtı)

Klinik gözlemler, benzer düzeydeki plak miktarına bireylerin benzer cevaplar vermediğini ortaya koymuştur. Plak birikiminin çok az olmasına karşın şiddetli periodontitis teşhisi konulan bireyler olduğu gibi, plak yoğunluğu artışı ile birlikte çok az ataşman kaybı gözlenen bireyler de mevcuttur (168).

Löe ve ark (1986), ağız hijyeni alışkanlığı bulunmayan ve benzer miktarda plak ve diştaşı bulunduran 14-46 yaşları arası Sri Lankalı erkekleri 15 yıl boyunca takip etmişlerdir. Çalışmanın sonucunda hastalığın sabit bir hızda ilerlemediği, %8'lik bir grupta yılda 0.1-1 mm ataşman kaybı olduğu gözlenmiş ve hastalığın hızlı ilerlediği grup olarak tanımlanmış, %81'inin yılda yaklaşık olarak 0.05-0.5 mm ataşman kaybı gösterdiği görülmüş ve bu grup da hastalığın orta hızda ilerlediği grup olarak tanımlanmıştır. Kalan %11'lik bir kısmın ise yılda sadece ortalama 0.05-0.09 mm ataşman kaybı gösterdiği saptanmış ve hastalığın ilerlemediği grup olarak belirlenmiştir (168).

Yapılan bu ve benzeri çalışmalar, periodontal hastalıkların sadece çevresel faktörlerin etkisiyle açıklanamayacağını bireysel genetik faktörlerin de hastalığın ilerlemesinde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir.

Bireyler arası farklılığı belirleyen genetik faktörlerin başında, her bireyin kendi kalıtsal yapısına özgü olan bağışık yanıt gelmektedir.

Bağışık yanıt; konağın kendine yabancı molekülleri tanıyıp ayırtedebilen, belleğinde tutan ve onlara karşı reaksiyon gösteren bir savunma sistemleri bütünüdür.

Sistem; canlı vücudunda geniş bir çeşitlilikte, virüslerden parazitik solucanlara, vücuda giren veya vücutla temasta bulunan her yabancı maddeye kadar tarama yapar ve onları, canlının sağlıklı vücut hücrelerinden ve dokularından ayırt eder.

İki temel bağışıklık mekanizması söz konusudur. Bunlar; doğal (doğuştan gelen) ve kazanılmış (edinsel) bağışıklıktır.

2.5.1. Doğal Bağışıklık (Doğal İmmünite)

Bir canlı organizmaya girebilen mikroorganizmalar ilk önce doğal bağışıklık sisteminin mekanizmaları ve hücreleriyle karşılaşılır. Doğal bağışık yanıt, genellikle mikroorganizmaların geniş gruplarında saklı olan bileşenleri tanıyan örnek tanıma reseptörlerince mikroplar tanımlandıklarında tetiklenir. Kalıtsal öğeler içeren bu yanıt

mekanizması konağın ilk savunma hattını oluşturur ve dakikalar içinde ortaya çıkmaktadır. Bu sistem özgül değildir; yani patojenleri soysal olarak tanır ve yanıtlar. Bir patojen karşısında uzun süreli bağışıklık kazandırmaz ve tekrarlayan enfeksiyonlara karşı bir direnç gelişmesi söz konusu değildir.

Doğal bağışık yanıtın yapı taşları; fiziksel bariyerler (vücut yüzeyi-deri, müköz membranlar, silier uzantılara sahip epitelyal hücreler, öksürük refleksi), kimyasal bariyerler (pH, yağ asitleri, enzimlizozimler), soluebl elemanlar (serum proteinleri, interferon, kompleman) ve Polimorfonükleer lökositler (PNL), monosit-makrofajlar, sinir sisteminin mikrogial hücreleri gibi fagositler ve Naturel Killer (NK) hücrelerdir. Doğal bağışık yanıt elemanları sayesinde vücuda giren yabancı ajan etkisiz hale getirilerek hastalık oluşturmadan yok edilmiş olur. Eğer bu şekilde korunma sağlanamaz ve olay hastalık ile sonuçlanırsa kazanılmış immün yanıt devreye girer.

2.5.2. Kazanılmış Bağışıklık (Edinsel İmmünite)

Doğal immun sisteme göre daha geç ancak daha etkili devreye girerek enfeksiyon ajanına karşı spesifik reaksiyon oluşturur. En önemli özellikleri *özgüllük* (çok sayıda farklı mikrobu tanıma ve bunlara yanıt oluşturabilme), bellek (tekrarlayan veya inatıcı enfeksiyonlara artmış immün yanıt) , *özelleşme* (farklı mikroplara karşı olan yanıtların bu mikroplara karşı savunma için en uygun hale getirebilmesi) ve öz antijenlere olan *tepki* (Konak doku veya hücrelerine karşı gelisebilecek zararlı immün yanıtların önlenmesi) dir.

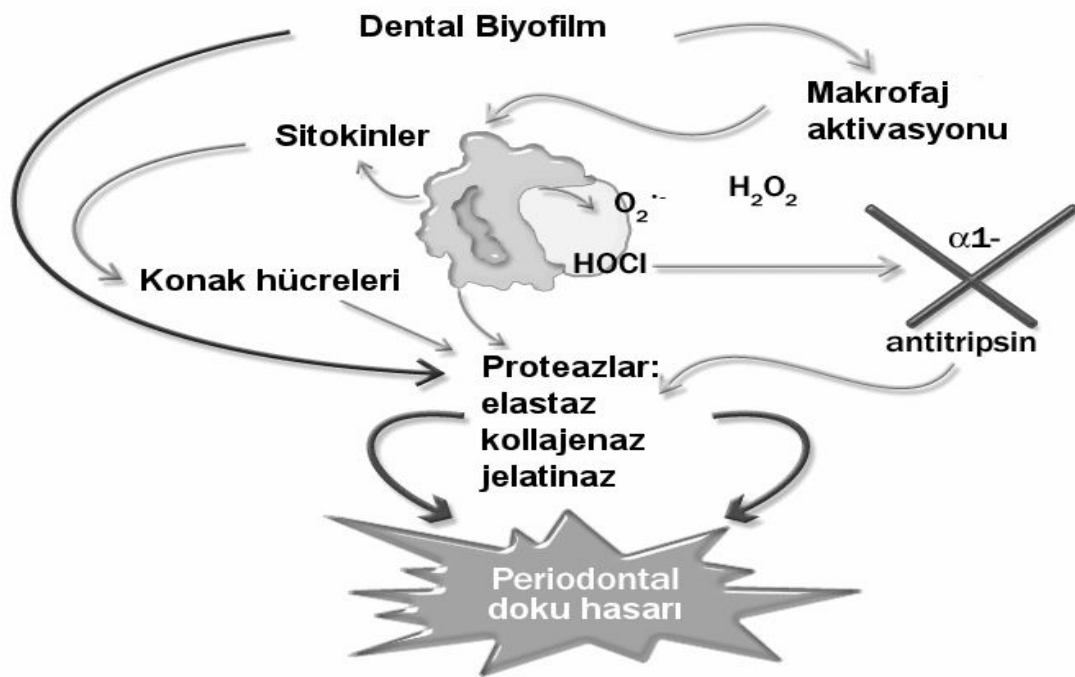
Kazanılmış bağışık yanıt birbirini izleyen; *tanıma evresi* (antijene özgü naif lenfositlerin antijenlerin yerini bulması ve tanınması), *etkinleşme evresi* (antijenin lenfositlerin antijen reseptörlerine bağlanması ve doğal immün yanıt tarafından oluşturulan diğer sinyaller sonucu lenfositlerin aktivasyonu), *efektör evre* (Antijenlerin ortadan kaldırılması), *sönme evresi* (lenfosit aktivasyonuna yol açan uyarının sona erdirilmesi ve aktive edilen hücrelerin temizlenmesi) ve *bellek evresi* (kalan hücrelerin aynı antijenle tekrar karşılaşılması durumunda hızlı yanıt oluşturulması) gibi ardışık evrelerden oluşmaktadır.

Kazanılmış bağışıklığın, **hümorale yanıt** ve **hücresele yanıt** olmak üzere iki kolu mevcuttur. Hümorale bağışıklık B hücre bağışıklığı olarak, hücresele bağışıklık ise T hücre bağışıklığı olarak bilinmektedir.

Belli bir antijene karşı yanıt olarak B lenfositler, plazma hücrelerine farklılaşarak antikor üretip salgılar. Antijene özgü olan bu globulinler enfeksiyonları durdurur ve hücre dışı mikropları uzaklaştırarak kazanılmış immün yanıtın hümmoral kolunu oluştururlar.

T lenfositlerin bazıları fagositik veziküller tarafından yutulan mikropları yok etmek üzere fagositleri aktive ederken, diğerleri ise enfekte hücreleri yok ederler. Böylece hücre içi mikroplara karşı savunmayı sağlayarak kazanılmış immün yanıtın hümmresel kolunu oluştururlar. İmmün sistem genel itibariyle yukarıda belirtilen şekilde gruplandırılrsa da sistemin tüm elemanları (hümmreler, kompleman, antikor vb) arasında yakın bir işbirliği ve etkileşim vardır (1, 134, 235).

Şekil 2-2 Periodontal Doku Yıkımının Şeması



Tablo 2-3 Doğal ve Kazanılmış Yanıt Özellikleri:

DOĞAL BAĞIŞIK YANIT	KAZANILMIŞ BAĞIŞIK YANIT
Yanıt özgül değildir.	Patojen ve antijene özgül yanıt mevcuttur.
Hızlıca en yüksek düzeyde yanıt verilir.	Algılanmayla yanıt arasında gecikme vardır.
Hücre aracılı ve hümorale bileşenler vardır.	Hücre aracılı ve hümorale bileşenler vardır.
Bağışıklık belleği bulunmaz.	Bağışıklık belleği oluşturulur.
Yaşamdaki tüm canlılarda bulunur.	Sadece gelişmiş canlılarda bulunur.

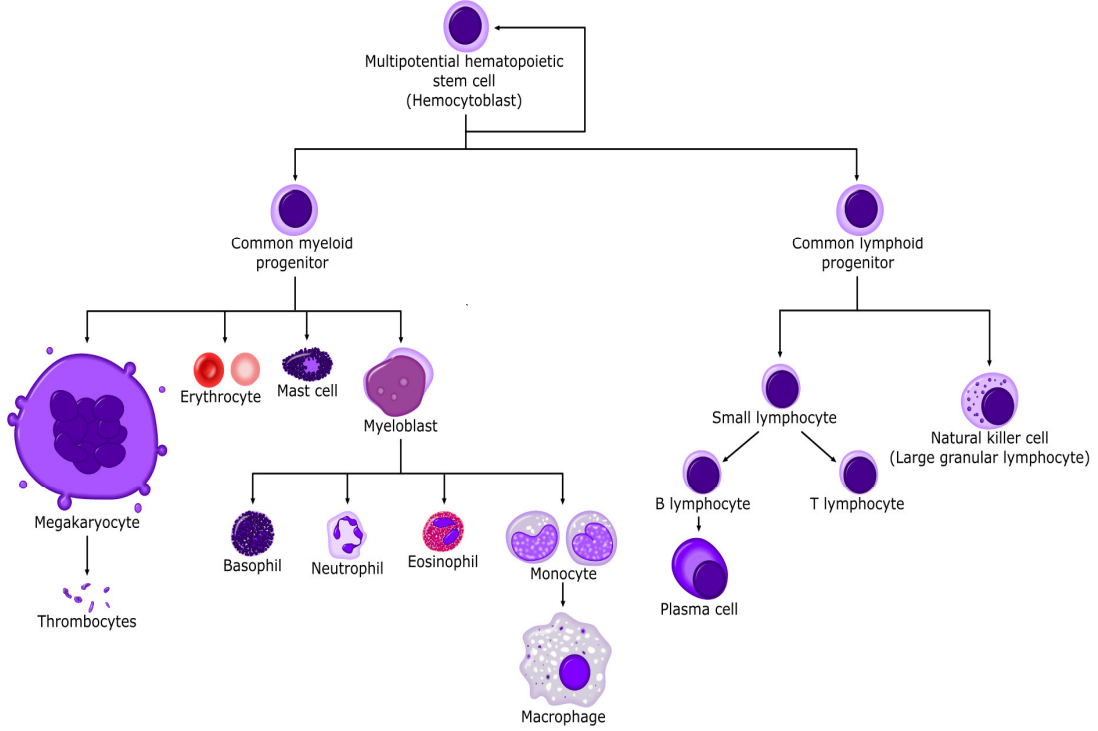
2.5.3. Periodontal Hastalıklarda İmmün Yanıtta Görev Alan Hücreler

İmmün sistem hücreleri; ‘hematopoetik stem cell / hematopoetik kök hücre’ adı verilen ana hücrelerden kökenini alır. Buradan öncelikle Lenfoid ve Myeloid seri olmak üzere iki hücre grubu gelişir.

Lenfoid serinin öncü hücrelerinin bir kısmı timik dokuda T lenfositlerine, bir kısmı da kemik iliğinde B lenfositlerine ve NK hücrelerine farklılaşır. Primer lenfoid organlar (timus, kemik iliği) gebeliğin ilk trimestrinde gelişmeye başlar, sekonder lenfoid organlar (dalak, lenf düğümleri, tonsiller, Peyer plakları ve lamina propria) ise primer lenfoid organları hemen takiben gelişir. Bu organlar hayat boyunca ana hücrelerden B, T, NK hücrelerinin farklılaşma bölgeleri gibi işlev görür. Bu hücre farklılaşması özellikle bu hücrelerin yüzeylerinde buldukları moleküllerde olur. Hücre yüzey moleküllerinin sayısı ve karmaşıklığı bu hücrelerin kendilerine özgü antijenlerinin uluslararası bir sınıflandırma ve adlandırmasına neden olmuştur. Bunlara Clusters of Differentiation (CD) adı verilmektedir.

Myeloid seriden köken alan immün sistem hücreleri; Polimorf Nüveli Granülositler (Nötrofiller, Mast hücreleri, Eozinofiller, Bazofiller) ve aktive olduklarında makrofaja dönüşecek olan monosit öncüllü mononükleer hücrelerdir (1).

Şekil 2-3 Hematopietik sistem hücreleri



2.5.3.1. Lökositler:

Lökositler kemik iliğinden orijin almakta ve daha sonra kan dolaşımına geçmektedir. Bu hücreler enflamasyon sürecini başlatmakta, daha sonra nötrofillerin bölgeye gelmesiyle akut enflamasyon başlamaktadır. Sorun çözülmediği takdirde ise lenfosit ve makrofajların baskın olduğu kronik enflamasyona geçiş olmaktadır. Akut ve kronik enflamasyonda yer alan lökositler enflamatuvar lökositler olarak adlandırılmaktadır (186). Lökositlerin fagositoz kabiliyetleri vardır ve kan ve dişeti sulkusundaki en baskın hücreler olarak bilinmektedir. Hem klinik olarak sağlıklı hem de hastalıklı dokularda saptanmıştır (14). Dişeti sulkusundaki hücrelerin %47'sini lökositlerin oluşturduğu ve bu hücrelerin dişeti cebinden kaynaklandıkları düşünülmektedir. Lökositlerin %95-97'sini nötrofiller, %2-3'ünü mononükleer hücreler ve %1-2'sini lenfositler oluşturmaktadır. DOS'ta total beyaz hücre popülasyonunun yani lökositlerin en baskın inflamatuvar hücre tipi olduğu görülmektedir (68, 280).

Lökositler patojenlere karşı ilk savunma hattını oluşturmaları bakımından önem taşımaktadır (149).

Tablo 2.4.'de Lökositlerin sınıflandırılması görülmektedir (186).

Tablo 2-4 Lökositlerin Sınıflandırılması

LÖKOSİTLER	
Myeloid Hücreler	Lenfoid Hücreler
Nötrofiller	CD4+ (cluster of differentiation) hc.
Monositler	CD8+ hücreleri
Periferel dendritik hücreler	B-hücreleri
Eozinofiller	NK (Natural Killer) hücreleri
Bazofiller	
Mast hücreleri	

2.5.3.2. Nötrofiller:

Nötrofiller fagositik lökositler olarak bilinmektedir. PMNL veya PMNs olarak da bilinmekte ve kan lökositlerinin 2/3'ünü oluşturmaktadır (186). Nötrofiller, periodontal patolojik ceplerdeki, dişeti bağ dokusundaki ve dişeti sulkusundaki en baskın hücreler olarak bilinmektedir (97, 138).

Nötrofillerin bakterilere karşı ilk savunmayı oluşturan antimikrobiyal bir mekanizmaya sahip oldukları ve bu nedenle enflamasyonun akut fazında yer aldıkları bildirilmektedir (25, 187, 280).

Nötrofillerin kendileri de doku yıkımına neden olmakta ve kendi kemotaksislerine yol açmaktadır. Nötrofil granüllerinde elastaz, ürokinaz, myeloperoksidaz, lizozim, mannosidaz, katepsin B, G ve D, β -glukuronidaz, matriks metaloproteinaz-8 (MMP-8) ve MMP-9 gibi enzimler yer almaktadır. Nötrofiller periodontal hastalıklarda önemli bir koruyucu rol oynamalarına karşın, kronik olarak yüksek seviyede olduklarında doku yıkımı görülebilmektedir (68, 280).

2.5.3.3. Mononükleer hücreler (Monosit / makrofajlar):

Monositler ikinci sırada yer alan ve nötrofiller etkili olmadığı takdirde aktive olan fagositik hücrelerdir. Monositler kemik iliğindeki öncüllerinden köken almakta ve

dokuya geçtiklerinde makrofajlara farklılaşmaktadırlar. Yaşam sürelerinin uzun olması sebebiyle kronik enflamasyonlarda baskın olarak görülmektedir Makrofajların fagositoz kabiliyetleri bulunmaktadır. Monositler ise dokulara geçerek yabancı cisimlerin sindiriminde rol oynamakta ve bu antijenleri yüzeylerinde bulundurmaktadır. Bu da T hücre aktivasyonunu sağlamakta ve hücrel immünitinin düzenlenmesine yardımcı olmaktadır (1).

Makrofajlar ve histiositler dişeti bağ dokusunda mononükleer fagositoz sisteminin komponentleri olarak yer almakta ve kan monositlerinden köken almaktadır (56, 138).

DOS'taki immün hücrelerin yaklaşık %2-3'ünü monosit veya makrofajlar oluşturmaktadır (68). Bu hücreler IL-1 ve TNF gibi proenflamatuar sitokinlerin temel kaynaklarından (26, 94, 106).

2.5.3.4. Eozinofiller:

Lökositlerin %2'sini oluşturur. Allerjik olaylarda ve parazitozlarda sayıları artar. Fagositoz yetenekleri sınırlıdır. Ancak uyarı sonucu granüllerini hücre dışına boşaltırlar. Bu hücreler genellikle viral enfeksiyonlarda rol oynamaktadır.

2.5.3.5. Bazofiller ve Mast hücreleri:

Erken enflamasyonda rol oynamaktadır. Damarsal geçirgenlikte ve damarların genişlemesinde artışa neden olmaktadır. Mast hücreleri TNF- α ve lökotrien C4 (LTC4) üretebilmektedir (235).

2.5.3.6. Lenfositler:

İmmün sistemin lenfoid kolunu oluşturan ve hücrel immünitede en etkili hücreler olarak bilinmektedir. Bakteriyel enfeksiyon veya yabancı cisim reaksiyonunun ardından konağın kazanılan spesifik antijenlerine karşı aktivite göstermektedir. Fagositoz ve hareket kabiliyeti bulunmamakla birlikte, protein sentez kapasitesine sahiptir. T ve B-hücreleri ve NK hücreler olmak üzere üçe ayrılmaktadır (68, 186).

Sağlıklı dişetinde erüpsiyonun tamamlanmasından önce dahi lenfositler izlenmekte ve klinik olarak sağlıklı dişetinde sulkus tabanına yakın bağ dokuda az miktarda plazma hücresi ve lenfosit görülmektedir. Dişetindeki lenfositlerin büyük bir

kısmını T-hücreleri oluşturmakta, zamanla B-hücreleri ve plazma hücreleri ortaya çıkmaktadır (56, 138).

Lenfositler; T lenfositleri B Lenfositler ve Natural Killer Hücreleri (NK) olmak üzere 3 gruba ayrılır. T ve B hücreleri periferik kanda sırasıyla %75 ve %15 oranında bulunmaktadır. Kalan %10 oranındaki lenfosit grubunu, NK hücreleri denen diğer lenfositlerden birçok yönden değişik özelliklerle ayrılan hücrelerce oluşturulur.

a-) T Lenfositler:

İmmün sistemde en önemli fonksiyonları üstlenmiş olan düzenleyici hücrelerdir. T lenfositlerin başlıca işlevleri:

- 1- Hücresel immün yanıt ve
- 2- İmmün regülasyon'dur;
 - A-İndükleyici, yardımcı, baskılayıcı fonksiyonlar
 - B-Sitokinlerin salınması.

Timus kaynaklı olan T lenfositler CD4+ (yardımcı T-Th) ve CD8+ (Sitotoksik T -Tc) olmak üzere başlıca iki alt gruba ayrılır.

CD4+ T-lenfositler (Helper T-Th) periferik kandaki T lenfositlerinin %50-60'ı ve timositlerin %75'ini oluşturur ve kendi içinde iki temel alt gruba ayrılır .

Th1: Temel olarak bakteri ve parazitlerin opsoninlenmesi, komplemanla fiksasyonu ve makrofajların aktivasyonu sonucu antijenlerin yok edilmesi işlevlerini yürütürler. TH1 tipi hücreler fagosit bağımlı inflamasyonda ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonunda çok önemli role sahiptir.

Th1 hücreleri, IFN- γ , TNF- β , IL-2, IL-3, GM-CSF, TNF- α gibi sitokinleri sentezlemektedirler.

Th2: Bu yardımcı T lenfositler ise IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 gibi sitokinleri sentezleyebilmektedir. İmmunoglobulinler yoluyla (IgE dahil) uyarılırlar. Eozinofil aktivasyonu ve farklılaşmasını sağlar. Alerjik enflamasyon ve anti-paraziter immünite de önemli rol oynamaktadırlar. Th1'den farklı olarak fagositten bağımsız enflamasyonda rol alır ve fagositozu inhibe ederler.

CD8+ T lenfositler (Sitotoksik T- Tc); Periferik T lenfositlerin %20-40'ını oluşturur. Viral ajanlarla enfekte olmuş hücrelerin ve tümör hücrelerinin öldürülmesinde rol oynarlar. CD8+ T lenfositler MHC-sınıf-I moleküller ile bir arada bulunan antijenleri tanırlar. Konak hücre virüsle enfekte olduğunda virüs yüzeyindeki peptidleri belirleyip bu hücreleri MHC bağımlı olarak öldürürler (1, 235).

b-) B Lenfositler:

Kemik iliği kök hücrelerinin farklılaşmasıyla oluşmaktadır. Hümmoral immunitenin temel hücreleridir. Periferik kandaki lenfositlerin %10- 15'ini oluştururlar. En önemli fonksiyonları kazanılmış immün yanıtta rol alan immünoglobulinleri sentezleyip, salgılamalarıdır. B lenfositler Ig sentez ve salgılamaları sayesinde organizmayı mikroorganizma ve diğer antijenlere karşı korumada rol oynar. Ayrıca B lenfositlerin salgıladığı Ig'ler birçok otoimmün (kollajen doku, böbrek, deri hastalıkları, nörolojik, hematolojik hastalıklar v.b) ve alerjik hastalıklarda temel rol üstlenmektedir.

Yüzeylerinde yer alan Ig resetörlerine ek olarak, antijen-antikör kompleksinin oluşumunda önemli Fc reseptörleri de yer almaktadır.

Antijen tarafından uyarılan B tipi lenfositlerin bir grubu, bellek hücresi (memor cell) olarak varlıklarını sürdürürken, diğer B lenfositleri plazma hücrelerine dönüşerek antikörleri oluştururlar .

c-) NK hücreleri:

Periferik kandaki lenfositlerin %10-15'ini dalaktakilerin %1-2'sini oluştururlar. Başlıca görevleri; virüsle enfekte olan hücreleri, opsonize edilmiş hedef hücrelerini ve belirli tümör hücrelerini tanımak ve yok etmektir. Ancak işleyiş mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bağışık yanıtta (TNF- α) ve (IFN- γ) gibi bazı sitokinleri salgılar. Tc hücrelerden farklı olarak sitotoksik etki oluşturmak için hedef antijenle direkt temas kurmazlar. Antikörle tutulmuş hedef antijenler, NK hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerle tanınır ve yok edilirler. Buna antikora bağımlı hücre sel sitotoksikite adı verilir (1, 133, 235) .

DOS'taki hücrelerin %1-2'sini plazma hücreleri oluşturmaktadır. Periodontal lezyonlarda, kandakinin aksine B-hücreleri T-hücrelerinden üç kat fazla bulunmaktadır. Bu da bu hücrelerin periodontal dokuların lokal savunmasında önemli bir rol oynadıklarını göstermektedir (68).

2.5.4. Bağışıklık Sisteminin Çözülebilir Mediatorleri

Enfeksiyon sırasında serum konsantrasyonları hızla artan bağışık yanıtta görevli moleküllere akut faz proteinleri adı verilir. C-reaktif protein (C-RP) bunlardan biridir. Kompleman, sitokin, antikor ve akut faz proteinleri gibi moleküller immün cevap oluşturulurken fagositozu kolaylaştırırlar.

2.5.4.1. Kompleman Sistemi:

Kompleman, serumda bulunan ve yaklaşık 20 kadar proteinin yer aldığı bir zincirleme reaksiyon sistemidir. Mikroplara karşı konak savunmasında ve antikor aracılı doku hasarında rol oynayan, dolaşımında ve hücre membranında yer alan proteinlerden oluşur. Kompleman sistemi doğal ve kazanılmış immün sistemin bir parçası olarak aktive edilerek mikropların uzaklaştırılmasında önemli bir rol oynar. Komplemanın (C); bakteri opsonizasyonunu, fagositik hücrelerin kemotaksisini ve bakteri lizisini sağlamak gibi 3 temel görevi vardır.

Hümmoral immün yanıtın gelişmesi için uyarılar sağlayan kompleman sisteminin 3 ana aktivasyon yolu bulunmaktadır. İkiisi, antikor yokluğunda mikroplar tarafından başlatılır ve bunlara alternatif ve lektin yolları adı verilir. Klasik yol olan üçüncü aktivasyon yolu ise antijenlere bağlanan belli antikor izotipleri tarafından başlatılır (1).

2.6. SİTOKİNLER:

Sitokinler; iltihap ve bağışık yanıtın başlangıç ve etkin aşamalarında rol oynayan hücreler tarafından ortama salınan ve bunların veya diğer hücrelerin aktivitelerini modifiye edebilen çözülebilir, düşük moleküler ağırlıklı protein ya da glikoprotein yapılı maddelerdir. Moleküler ağırlıkları 6.000 ve 60.000 dalton arasında değişen sitokinler, hedef hücrelerdeki özel yüzey reseptörlerine bağlanarak kısa bir süre için, geçici olarak üretilseler de, çok düşük konsantrasyonlarda bile etkilidirler. Sitokinlerin çoğu, farklı hücre tipleri üzerine etki eden anlamına gelen “pleiotropik”tir (1, 235).

Değişik türde hücrelerden salınan sitokinler antijene spesifik değildir. Çeşitli fonksiyonları olan sitokinlerin özellikle hücre büyümesi ve farklılaşması gibi biyolojik reaksiyonlarda rol oynadıkları bilinmektedir. Buna ilave olarak aktive olmaları ile meydana gelen hücre fonksiyonlarının regülasyonunda da etkili oldukları belirtilmiştir (114, 235, 259).

Sitokinler, pek çok fizyolojik cevapta önemli rol oynayan geniş bir hücre grubu tarafından üretilmelerine rağmen majör kaynakları T hücreleri ve makrofajlardır. Sitokinler hücre kaynaklarına göre adlandırılırlar; lenfositler tarafından üretilen sitokinlere lenfokin, monositler tarafından üretilenlere monokin, kemotaksiste etkili olanlara kemokin ve tek bir lökosit tarafından üretilip diğer lökositler üzerinde rol oynayan sitokinlere ise interlökin denilmektedir. Günümüzde sitokinlerin bazılarının çeşitli hücre tipleri tarafından salgılanabildiğinin anlaşılması üzerine hücre kaynakına göre sınıflandırma yönteminden vazgeçilmiştir (1).

Sitokinlerin tanımlanması ve karakterize edilmesi çeşitli isimlendirme ve sınıflandırma sistemine göre yapılmıştır.

Tablo 2-5 Sitokinlerin Sınıflandırılması

Sitokinlerin Fonksiyonel olarak Sınıflandırılması	
Kemotaktik	IL-8, MIP-1, MCP-1, RANTES
Proenflamatuar	IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-6
Antienflamatuar	IL-1ra, IL-4, IL-10
Büyüme faktörleri	PDGF, EGF, FGF, IGF, VEGF
İmmüno-regülatör	IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-7

Bu sınıflandırma; sitokinler arasındaki fonksiyonel benzerliklere göre yapılmıştır (259).

Etki mekanizmalarına dayanarak yapılan başka bir sınıflama da ise sitokinler başlıca şu ana gruplara ayrılmıştır:

1. Büyüme faktörleri (örneğin; epidermal büyüme faktörü (EGF), platelet orijinli büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1))
2. Lenfokinler (örneğin; interlekin -1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10)
3. Koloni stimüle eden faktörler (örneğin; granülosit / makrofaj koloni stimüle eden faktör GM-CSF, granülosit –CSF, multi-CSF, eritro protein (EPO))
4. Transforme edici büyüme faktörleri (TGF- α TGF- β)
5. Tümör nekroz faktörleri (TNF- α , TNF- β)
6. İnterferonlar (IFN- α , IFN- β , IFN-gama)

Sitokinlerin hem hücrel hem de sistemik düzeyde etkileri mevcuttur. Hücrel etkileri; endotel hücresi aktivasyonu ile adezyon molekülü ekspresyonu, lökosit endotel yapışması ve etkileşimi, lökositlerin kemotaksisi, lökosit aktivasyonu, sitokin sentezini yeniden aktive etme ve endojen mediyatör salınımı gibi enflamasyonun temel olaylarını yönetmektedir. Nötrofillerin, bakterilere karşı gelişen enflamasyonda sahaya toplanması,

kemoatraktan ajanlara cevaben gelişir. Özellikle proenflamatuar sitokinler, nötrofillerin endotel hücrelerine tutunup, damar dışına çıkmasında ve enflamatuar sahaya kemotaktik olarak toplanmasında önemli rollere sahiptir (114).

Sistemik etkileri ise: ateş, akut faz reaksiyonu, spesifik olmayan konak reaksiyonudur. Hücreler arası etkileşimlerde mesaj iletici olarak görev yapan sitokinler, immün cevapta yer alan tüm hücre fonksiyonlarını etkileyip, hastalıkların patogenezinde önemli rol oynamaktadırlar. Diğer iltihabi hastalıklar gibi periodontal hastalıklarda da doku yıkımı ve enflamasyonun düzenlenmesinde önemli etkilere sahiptirler (28, 73).

Periodontal hastalıkların patogenezinde sitokinlerin öneminin anlaşılmasıyla beraber DOS'ta sitokinlerin varlığı ve patogenezdaki rolleri araştırılmaya başlanmıştır (246).

Bakteriyel ürünler, monositler/makrofajları, lenfositleri, fibroblastları ve endotelial hücreleri stimüle ederek proenflamatuar sitokinlerin sentezi ve salınımını gerçekleştirirler. Periodontal hastalıklı bireylerin dişeti oluşu sıvılarında interlökinler, interferonlar, tümör nekroz faktörleri gibi çeşitli sitokinlerin seviyesinde artış gözlemlenmekle birlikte, bu sitokinlerin doku yıkım mediyatörleri olarak görev yaptığı kabul edilmektedir (93, 201).

Lokal olarak üretilen sitokinlerin, periodontitiste gözlenen bağ dokusu yıkımı ve kemik kaybından sorumlu olduğu ve sitokinlerin net etkilerinin büyük oranda konsantrasyonlarına, lezyonda görüldükleri zamana ve inhibitörlerinin aktivitesine bağlı olduğu düşünülmektedir (93).

Sonuç olarak sitokinler; lokal, sistemik ve iltihabi cevapları düzenler ve yara iyileşmesi, hematopoezis gibi birçok biyolojik olayda görev alırlar. Ayrıca iltihabi cevabın süresini ve şiddetini düzenleyerek enflamasyonda da önemli rol üstlenirler.

Periodontal hastalık patogenezinde sitokin cevabının kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Mikrobiyal plağa karşı verilen uygun bir sitokin cevabın, koruyucu bir immün denge ve stabil bir periodontal hastalık durumuyla ilişkili olduğu kabul edilir. Uygun olmayan bir cevabın ise, doku yıkımını arttıracak şekilde immün dengeyi değiştirerek periodontal hastalığın ilerlemesine neden olacağı düşünülmektedir. (93, 201).

2.6.1. Periodontal Hastalıkta Sitokinlerin Rolü

Histolojik çalışmalar, ilerlemiş periodontal lezyonlarda lenfositlerin baskın hücre tipi olduğunu göstermektedir. T lenfositler kronik enflamasyonda immünregulator rolü olan birçok sitokinin kaynağıdır. Son yıllarda yapılan araştırmalar farklı T hücre alt grupları üzerinde yoğunlaşmıştır. T hücre alt gruplarının ürettikleri sitokin profilinin immün yanıtı yönlendirdiği ve periodontal hastalığın ilerlemesinde kritik rol oynadığı öne sürülmüştür (28, 162).

Th1 / Th2 profilinin (Th1 tip hücreler IL-2, IFN- γ , IL-12, TNF- α salgılayarak intrasellüler patojenlere karşı hücre sel immüniteyi aktive eder. Th2 hücreler IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 gibi anti-inflamatuar sitokinleri üreterek, ekstrasellüler patojenlere ve parazitlere karşı humoral immün cevabı indüklerler) periodontal hastalıkta immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Th1 profilinin, Th2'ye doğru dönüşmesini sağlayan mekanizmaların, gingivitisten periodontitise geçişte önemli olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmaların bir kısmı, periodontitiste **azalmış Th1 yanıtının** etkili olduğunu rapor ederken diğerleri **artmış Th2 yanıtının** rol oynadığını bildirmektedir (93, 95, 246, 272).

Sitokinler enflamatuar özelliklerine göre antienflamatuar ve proenflamatuar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Proenflamatuar ve antienflamatuar sitokinler arasındaki denge hastalığın karakterini belirleyen bir faktördür .

Fizyolojik koşullarda, sitokin inhibitörleri ve antienflamatuar sitokinler iltihabi yanıtı düzenlerken; enflamatuar reaksiyonların potansiyel zararlı etkilerini kontrol ederler. İmmün sistemin proenflamatuar ve antienflamatuar komponentleri arasında dinamik bir denge söz konusudur. Ancak romatoid artrit, iltihabi osteoartrit, periodontitis...vb. gibi kronik enflamatuar hastalıklarda, antienflamatuar yanıtın yetersiz olması ya da olmaması, patogenezi açıklayan önemli bir mekanizma olarak öne sürülmektedir (201).

2.6.2. Proenflamatuar Sitokinler

Bağ dokusu ve kemik dokuda yıkıma neden olup enflamasyonu uyaran sitokinlere “proenflamatuar” sitokin adı verilmektedir. Proenflamatuar sitokinlerin başlıca sistemik etkileri arasında; hücre aktivasyonu ve çoğalması, nötrofili, ateş ve akut faz proteinlerinin indüklenmesi, adezyon moleküllerinin sentezlemesi, kapiler

geçirgenliğin arttırılması, kemotaksis, kompleman aktivasyonu, araşidonik asit türevlerinin sentezi, hipotansiyon ve şok tablosunun gelişimi sayılabilir (73, 147).

Periodontal hastalık durumlarında DOS seviyelerinin değiştii düşünölen ve hastalıkla ilişkilendirilen proenflamatuar sitokinlerden çalışmamıza dahil ettiklerimizi detaylı olarak inceleyecek olursak;

2.6.2.1. İnterlökin 1 (IL-1)

Doğal bağışık yanıtta görevli multifonksiyonel bir sitokindir. Osteoklastları aktive ederek ve PGE2 sentezini stimöle ederek kemik yıkımına ve yeni kemik yapımının engellenmesine sebep olur (262). IL-1, proenflamatuar sitokinler arasında özel bir yere sahiptir çünkü; pivotal proenflamatuar sitokin rolü üstlenmiştir (201). Etki güçleri ve biyokimyasal olarak birbirinden farklı alpha (α), beta (β) ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1 ra) sitokinlerinden oluşur (42, 72). Yapılan çalışmalarda interlökin-1alfa (IL-1 α)'nın temelde epitel hücrelerinden, IL-1 β 'nin ise temelde makrofajlardan kaynaklandığı tespit edilmiştir (176). Molekül ağırlığı 18 kD'dur (147).

IL-1, tüm osteoklast aktive edici faktörler arasında en etkili olanıdır. Bu sitokinin iki formu arasında IL-1 β nin IL-1 α ya göre kemik üzerine 10-15 kat daha fazla katabolik etkili olduğu belirtilmektedir. Ancak her iki formu da sağlıklı ya da gingivitisli bölgelere göre periodontitisli bölgelerden çok daha yoğun konsantrasyonlarda elde edilmiştir (262).

Birçok hücre her iki IL-1 genlerini taşır fakat ortama salgılanmaları geniş oranda farklılık gösterir. IL-1 β , IL-1 α 'dan 10 ila 50 kat daha yüksek düzeyde sentezlenir ve proenflamatuar etkileri daha güçlüdür (71, 262). Periodontitisli bölgelerden alınan doku örneklerinde bulunan IL-1 β , TNF- α 'dan beş kat, IL-1 α 'dan 40 kat fazla oranda bulunmuştur (252).

İnterlökinler, periodontitis patogeneğinde önemli role sahip bir grup aracı molekülden oluşur. Proenflamatuar bir sitokin olan IL-1'in, periodontitiste doku yıkımından sorumlu olan en önemli molekül olduğu söylenmektedir (41).

Periodontal enfeksiyon alanlarında alveolar kemik yıkımından sorumlu en önemli sitokin sayılan IL-1 β , en fazla makrofajlardan salınmaktadır. IL-1 β 'nin; lökositlerin dokulara göç etmesini sağlamak, adhezyon moleküllerini düzenlemek, fibroblast ve nükleer hücreleri PGE2 ve MMP salgılamaları için aktive etmek,

immünositleri aktive etmek, bağ dokusu katabolizmasında rol almak ve kemik yıkımını uyarmak gibi fonksiyonları vardır. Ayrıca IL-1 β akut faz proteinlerini uyaran endojen bir indükleyici kabul edilmektedir (227, 262).

DOS IL-1 β , IL-1 α ve IL-1ra miktarlarının periodontitisin şiddetiyle yakından ilişkili olduğu öne sürülmüştür (135).

Masada ve ark, ileri düzey periodontal hastalığı bulunan 15 bireyden aldıkları DOS örneklerinde, IL-1 α ve IL-1 β analizi yapmışlardır. Çalışmacılar IL-1 α ya göre DOS IL-1 β seviyesinin çok daha fazla olduğunu bildirdikleri bu çalışmada, bir periodontal hastalık varlığında periodontal dokulardan, kemik yıkımına yetecek miktarda IL-1 β salgılandığını ve bu molekülün periodontal doku yıkımını gösteren bir markır olabileceğini bildirmişlerdir (176).

Periodontitis teşhisi konmuş bireylerde DOS IL-1 β düzeyi ile enflamasyonun şiddeti arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirtilmiştir (93). DOS IL-1 β total miktarı ile SCD arasındaki pozitif ilişkinin olduğu rapor edilerek, periodontal sağlık durumunun bozulması ile beraber periodontal dokulardan salgılanan IL-1 β 'nın da artacağı belirtilmiştir (176, 301).

Periodontitisli hastaların ve sağlıklı bireylerin DOS'unda IL-1 β , IL-8 ve IL-10 konsantrasyonlarında periodontal tedavinin etkisinin incelendiği bir çalışmada; IL-1 β sağlıklı dişetinde gözlenmezken, periodontitisli hastaların DOS'larında tespit edilmiş ve periodontal tedaviden 2 ay sonra azalmıştır. Bununla birlikte cep derinliğinin azalmasını takiben DOS hacminin de azalması IL-1 β konsantrasyonunda göreceli bir artışa neden olmuştur (91).

Periodontal hastalıkta, dişeti dokusu ve DOS'da IL-1 konsantrasyonunu araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. IL-1'in total miktarı ve dokudaki konsantrasyonu ile periodontal hastalıkta görülen iltihap ve yıkım arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, IL-1 β 'nın hastalıklı gingival dokuda arttığı, gingival indeks, plak indeksi, daha az oranda periodontal cep ile doku IL-1 β konsantrasyonu ve iltihabi hücre infiltrasyonu yüzdesi arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç, iltihaplı dokuda saptanan total IL-1 β düzeyinin periodontal hastalığın klinik şiddeti ve histopatolojik bulgularıyla uyum gösterdiğini ortaya koymuştur (130).

Kronik periodontitisli hastalarda iltihaplı gingival dokuda ve serumda bulunan sitokin profiliyle klinik parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada, serum ve dokuda periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde önemli rol oynadığı düşünülen IL-1 β , TNF- α , IL-2, IFN-g, IL-4 ve IL-10 sitokinlerinin konsantrasyonları incelenmiştir. Çalışmanın sonuçları IL-1 β , TNF- α , IL-2, IFN-g'nin şiddetli kronik periodontitisi olan hastaların gingival dokularında sağlıklı dokulara oranla 2-10 kat fazla oranda bulunduğu, IL-1 β /IL-10 ve TNF- α /IL-4'ün yüksek oranları ile cep derinliği, klinik ataşman kaybı ve kanama indeksi gibi hastalık aktivitesinin klinik parametreleri arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada hem sağlıklı hem de periodontitisli bireylerde serum sitokin seviyelerinde bireysel farklılıkların olduğu ve serum sitokin seviyeleriyle klinik periodontal parametreler arasında hiçbir ilişkinin saptanmadığı da belirtilmiştir (105).

Engbretson ve ark. (2002), periodontal hastalıkta DOS IL-1 β profillerini inceledikleri çalışmalarında; IL-1 β 'nin DOS seviyesi (konsantrasyonu ve total miktarı) ile klinik olarak incelenen SCD ve KAD gibi parametreler arasında pozitif bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir. Böylece IL-1 β 'nin periodontal hastalığın başlaması, ilerleyişi ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi açısından takibi yapılabilecek bir molekül olabileceğine dikkat çekilmiştir (79).

IL-1 β ile IL-1ra'nın erişkin periodontitisli bireyler ve sağlıklı kontrol grubunda DOS'daki konsantrasyonlarını ve bu iki molekül arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, DOS konsantrasyonları bakımından sağlıklı ve hastalıklı bölgeler arasında anlamlı farka rastlanmamıştır. Hastalıklı bölgeler tek başına değerlendirildiğinde IL-1 β DOS konsantrasyonunun kanayan bölgelerde en fazla, sağlıklı bölgelerde en az seviyede olduğu, IL-1ra'nın ise sağlıklı ve hastalıklı bölgeler arasında DOS konsantrasyonunda anlamlı bir değişim gözlenmediği, buna karşın aynı bölgede IL-1 β arttıkça IL-1ra'nın anlamlı oranda düşüş gösterdiği belirtilmiştir (228).

Periodontal tedavi sonrası DOS IL-1 β konsantrasyonu azalmakta ve klinik olarak periodontal dokular sağlıklı hale dönmektedir (4).

2.6.2.2. İnterlökin 2 (IL-2)

Sistemik hastalıklar ve periodontal hastalıkların varlığında, patolojik enflamatuar aktivitede önemli bir belirleyici olan IL-2'nin ana kaynağı aktif T

hücreleridir (242). Diğer bir adı 'T lenfosit büyüme faktörü' olan bu molekülün ağırlığı 14-17 kD'dur (1, 147).

Diğer sitokinler gibi çok fonksiyonlu bir sitokindir; B hücre aktivasyonu, makrofaj ve NK hücrelerinin stimülasyonu ve T hücre proliferasyonu yapar. Ayrıca kemik rezorbsiyonunda, osteoklast aktivitesini stimüle eder. Kemik kaybı olan kronik enflamasyon periodontal dokulardaki lenfositlerde artmış IL-2 sentezi saptanmıştır (232).

IL-2'nin salgılarının; fagositozu, T lenfosit çoğalmasını, yüzey antijen ifadenmesini arttırdığı ve NK hücrelerine de etki ederek sitotoksitesini arttırdığı belirtilmektedir. Ayrıca, T hücreleri üzerine etki ederek IFN-gamma ve IL-4 salınımını indükler. (1).

Otokrin etkili bu sitokin, Th1 grubu sitokinler arasında sayılan proenflamatuar karakterli bir sitokindir (1, 93).

Periodontitisli hastalar ve sağlıklı bireyler kıyaslandığında, hem serum hem de dişeti örneklerinde daha yüksek konsantrasyonlarda IL-2 düzeylerine rastlanmıştır (105).

Yapılan DOS çalışmalarında da, periodontal sağlıklı bireylerle kıyaslandığında, periodontitisli bireylerde artmış IL-2 seviyeleri bulunmuştur (181, 241).

2.6.2.3. İnterlökin 6 (IL-6)

Hem doğal hem de kazanılmış bağışık yanıtta çeşitli görevleri olan bu sitokinin pleotropik etkilerinin olduğu da bilinmektedir. Doğal bağışık yanıtta, hepatositlerden akut faz proteinlerinin sentezini stimüle ederek akut faz yanıtını yöneten bir molekül olarak karşımıza çıkmakta, kazanılmış bağışık yanıtta ise B lenfositlerinin büyümesini ve Ig sentezlemesi yönünde stimülasyon oluşturmaktadır. Neoplazmalar için de büyüme faktörü gibi davranan bu sitokinin enflamasyon ile doğrudan ilişkili olduğu da bilinmektedir (1). Moleküler ağırlığı 26 kD'dur (147).

Biyolojik etkileri arasında; B hücre farklılaşması, T hücrelerinin proliferasyonu, B hücrelerinden Ig salınımının stimülasyonu, akut faz protein sentezinin stimülasyonu, kompleman basamaklarının aktivasyonu, öncü hücrelerden osteoklast gelişiminin stimülasyonu, IL-1 β ile sinerjik etki yaparak, kemik rezorbsiyonunun indüklenmesi bulunmaktadır (51, 201).

Periodontal yıkımın gözleendiği bölgelerde sağlıklı bölgelere oranla IL-6'nın anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır (100). Periodontal hastalık için etkin bir indikatör veya diagnostik bir belirleyici (marker) olduğu düşünülmektedir (92).

IL-6, tanımlanmamış T0 hücrelerinin Th2 fenotipine diferansiyasyonundan sorumlu önemli bir molekül olarak kabul edilir. Bununla ilintili olarak farklı bir açıdan bakıldığında, periodontitis gibi Th1 fenotipinin baskılanmış olduğu düşünülen bir enfeksiyon durumunda, IL-6 sekresyonundaki artışın yarattığı tablo; durumu açıklar görünmektedir (241).

Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, neoplaziler, travma ve kronik enflamatuvar hastalık durumunda kan ve biyolojik sıvılarda IL-6 seviyesi artmaktadır (127). Periodontal hastalıklarda enflamatuvar alanlarda artan IL-6 seviyesi, fibroblastların büyümesini inhibe ederek ve osteoklast sayısını artırarak aynı zamanda osteoblast alkalen fosfataz aktivitesini ve kollajen sentezini inhibe ederek kemik yıkımına neden olmaktadır. Kronik periodontitiste; IL-6 ve IL-1 kombinasyonunun sinerjik olarak in-vitro kemik yıkımını arttırıcı etki gösterdiği düşünülmektedir (136).

Özellikle dişeti dokusundaki artan IL-6 seviyesi, periodontal hastalıklarda lokal iltihabi yanıtı arttırmanın yanı sıra doku yıkımı ve kemik rezorpsiyonunda artışa neden olarak bu sitokinin periodontal hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynadığı kanısına varılmasına neden olmuştur (74).

Shih-Jung Lin ve ark. (2005), DOS'da yapmış oldukları çalışmada; IL-6'nın periodontal hastalıklı bölgelerin şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (163).

Yamazaki ve ark.'nın çalışmasında ise, periodontal hastalıklı bireylerden elde edilen dişeti örneklerinde immünohistokimyasal olarak IL-4 ve IL-6 varlığı araştırılmıştır. IL-6 üreten hücreler anlamlı derecede olmasa da periodontitisli grupta gingivitis grubuna göre daha yoğun olarak saptanmıştır (300).

Erişkin ve hızlı ilerleyen periodontitisli hastalara ait DOS örneklerindeki sitokin miktarlarının incelendiği bir çalışmada; IL-1 α ve IL-6'nın her iki grupta da yüksek miktarda saptandığı ancak hızlı ilerleyen periodontitisli grupta erişkin periodontitis grubuna göre daha yüksek konsantrasyonda olduğu belirtilmiştir (241).

Tüm bu çalışmalar periodontal sağlık durumu ile IL-6 arasında bir ilişki olduğunu destekler niteliktedir.

2.6.2.4. İnterlökin 8 (IL-8)

Proenflamatuar sitokinler olarak isimlendirilen kemokin ailesinin bir üyesi olması ve doku savunma mekanizmasında ilk basamağı oluşturan nötrofiller üzerine kemoatraktan etkileri sebebiyle oldukça önemli bir sitokindir (40). IL-8'in, monositler, epitel hücreleri, hepatositler, fibroblastlar, kondrositler ve endotel hücreleri tarafından üretildiği saptanmıştır. Bu hücrelerin IL-8 salgılanmasında IL-1 ve TNF'nin önemli rolü vardır (198).

IL-8; 72 amino asit uzunluğunda olup sentez sonrasında 99 amino asitli bir prokürsör olarak ortaya çıkar. Önemli biyokimyasal fonksiyonlarından biri nötrofiller için kemoatraktan olmasıdır. Bu nedenle daha önce nötrofil aktive edici protein (NAP-1), nötrofil aktive edici faktör (NAF) ve monosit kaynaklı nötrofil kemotaktik faktör (MDNCF) olarak da isimlendirilmiştir (40). Molekül ağırlığı 8-14 kD aralığındadır. Diğer biyolojik etkileri arasında; monosit ve T hücrelerini uyarmak, süperoksit ve H₂O₂ üretimini indüklemek sayılabilir (147).

Nötrofiller için kemoatraktan olması ve MMP aktivitelerinin stimule edilmesi aracılığı ile periodontal lezyonlarda kollajen yıkımıyla ilişkilendirilir (93).

IL-8'in fibroblastlardan salınımının IL-1β ve TNF-α stimülasyonu ile arttığı, bu iki sitokinin birlikte sinerjik etki göstererek IL-8 üretimini arttırdığı saptanmıştır. IFN-γ'nin ise IL-1β ve TNF-α ile stimule edilmiş fibroblastlardan IL-8 salınımını baskıladığı görülmüştür (260).

Kronik periodontitisli bireylerde yapılan bir çalışmada; DOS IL-1β ve IL-8 total miktarlarının, sağlıklı bireylerden yüksek olduğu ve başlangıç tedavisi öncesi total miktarlarının tedavi sonrası miktarları ile karşılaştırıldığında her iki sitokin de seviyelerinin tedavi öncesinde daha yüksek olduğu ancak konsantrasyonlarında bir fark olmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada bu iki sitokinin toplam miktarları ile konsantrasyonları arasında ise pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (276).

Orta ve ileri düzey periodontitisli bireylerin hastalıklı bölgelerinden DOS örnekleri alınan bir çalışmada; IL-8 total miktarının, sağlıklı bölgelere göre daha yüksek olduğu ancak konsantrasyonun düşük olduğu görülmüştür. Th1 hücreleri

tarafından üretilen ve hücrel immünitenin gelişiminden sorumlu olan IFN- γ konsantrasyonunun IL-8 konsantrasyonu ile birlikte hastalıklı alanlarda az bulunmasının, yetersiz nötrofil akümülyasyonu ve hücrel immün cevapla sonuçlanan azalmış anti periodontopatojen bakteri aktivitesine neden olabileceği bildirilmiştir (177).

2.6.2.5. İnterlökin 12 (IL-12 p40)

Heterodimerik yapıda proenflamatuar bir sitokin olan IL-12'nin, 35 kDa ağırlığında bir hafif, 40 kDa ağırlığında bir de ağır zinciri vardır. Hafif zincir; IL-12 p35 ya da IL-12 α olarak, ağır zincir ise; IL-12 p40 ya da IL-12 β olarak tanımlanmaktadır (274).

IL-12 p40 alt grubunun IL-12 p70'e kıyasla; vücut sıvılarında daha fazla miktarda bulunması, saptanabilirliğinin daha fazla olması ve insanlardaki total IL-12 üretiminin ve Th1 diferansiyasyonun bir indikatörü olarak değerlendirilmesi ve IL-12 p70'in ise pratikte saptanamıyor olması gibi nedenlerden dolayı (271) çalışmamızda IL-12p40 alt grubunu kullanmayı tercih ettik. Her iki alt grubun da sigara içme durumundan eşit düzeyde etkilendiği düşünülmektedir (271).

IL-12, intrasellüler mikrobiyal ajanlara karşı erken dönem doğal bağışık yanıtın önemli mediatörlerindendir. Aynı zamanda kazanılmış bağışık yanıtın indüklenmesinde de görev alır (1).

IL-12'nin, doğal direnç ve kazanılmış bağışık yanıt arasında bir ilişki kurduğu ve Th1 ile Th2 arasındaki dengenin düzenlenmesindeki görevinin; henüz olgun olmayan T hücrelerinin Th1 yanıtı özgü gelişim göstermelerini sağlamak olduğu düşünülmektedir. NK hücreleri vb. hücrelerden çeşitli proenflamatuar sitokinlerin sentezlenmesi için de uyarıcı özelliği bulunmaktadır (274).

NK hücrelerinin sitotoksik fonksiyon aktivatörü olarak tanımlanmaktadır. NK hücreleri ve T lenfositlerden IFN- γ üretilmesinde, CD4+ Th lenfositlerinin fonksiyonlarının baskılanmasında ve CD8+ Tc lenfositlerinin fonksiyonlarının aktive edilmesinde önemli rol oynayar (1).

Antijen sunan hücreler ve fagositlerden kaynağını almaktadır. Önceden aktive olmuş T ve NK hücreleri için büyüme faktörü olarak etki gösterir (274).

Monosit, makrofaj ve nötrofiller tarafından da üretilir. Th1 tipi immün reaksiyonla ilişkilendirilir. Periodontitis patogenezi ile nasıl bir ilişkisi olduğu hakkında tam bir bilgi olmamakla beraber Tsai ve ark.'nın çalışmasında, periodontal hastalığın ilerleyişinde önemli rolü olduğu vurgulanmıştır. Çalışmada sağlıklı bireylere göre periodontal hastalıklı bireylerin DOS IL-12 düzeyi anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. (277).

Proenflamatuar ve antienflamatuar sitokinler arasındaki dengenin, gingivitis ve periodontitisin immüнопатolojisinin anlaşılmasında son derece önemli olmasından yola çıkarak planladıkları çalışmalarında Yücel ve ark. (2008); sağlıklı (14), gingivitisli (14) ve KP'li (12) toplam 40 bireyin DOS larında IL-1 β , IL-11 ve IL-12 analizi yapmışlardır. Kronik periodontitisli grubun verileri gingivitisli ve sağlıklı kontrol grubu verileri ile karşılaştırıldığında KP'li grupta diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde; antienflamatuar sitokin olan IL-11'in daha düşük konsantrasyonda, proenflamatuar karakterli sitokinler olan IL-1 β ve IL-12'nin total miktarlarının ise daha yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir (305).

2.6.2.6. İnterlökin 16 (IL-16)

Monositleri proenflamatuar sitokin yapımı için stimüle eder. IL-2 reseptörlerine yüksek afinitesi olan bu sitokinin arterit, enterit, allerjik rinit gibi enflamasyon durumları ile ciddi ilişkisi olduğu bilinmekle beraber periodontisteki rolü henüz netlik kazanmamıştır (277).

Molekül ağırlığı 50-60 kD aralığında olup başlıca; T hücreleri, eozinofiller, makrofajlar, mast hücreleri ve sinovyal fibroblastlar tarafından üretilirler (147).

Bir çok enflamatuar hastalıkta (bronşit, astım vb.), IL-16 salınımının enflamasyon süreci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (156).

2.6.2.7. Tümör Nekrozis Faktör Alpha (TNF- α)

İlk olarak LPS (Lipopolisakkarit) ile tedavi edilen hayvanların serumunda bir tümör nekroz mediatörü olarak tanımlanmıştır. Tümör inhibisyonu yapan ve endotoksinlerin uygulanması sonrası nekroza yol açan bir materyali tanımlamak için bu isim verilmiştir. TNF- α ve TNF- β olmak üzere iki formu mevcuttur (106). Molekül ağırlığı 20-50 kD'dur (147).

TNF- α 'nın, hücrel apopitozis ve kemik yıkım metabolizması için önemli bir sinyal molekül olduğu düşünülmektedir (241).

Makrofajlar ve monositler, dominant TNF kaynağı hücrelerdir. TNF'ün lokal hücrel etkileri; nötrofillerin endotel hücrelerine tutunmaları ve degranülasyonu, fagositoz aktivasyonu, ve interselüler adhezyon molekülü (ICAM-1) ekspresyonunda artış olarak sıralanabilir (76).

TNF, osteoklastları aktive edip, yeni kemik formasyonunu inhibe ederek, IL-1'e benzer şekilde kemik yıkımına yol açar. Kartilajda kollajen sentezini artırarak proteoglikan sentezini inhibe eder, yara iyileşmesi ya da kronik enflamasyonda indüklenen fibroziste görülen fibroblast proliferasyonunu artırır (76).

Uyarılmamış birçok hücre, düşük seviyelerde TNF mRNA içermektedir. TNF'yi uyarabilen endojen ve ekzojen faktörler vardır. Birçok bakteri tipi ve bakteri LPS'i TNF- α üretimini indüklerken, IL-1 ve interferon- γ varlığında da TNF aktivitesinde artış görülür. TNF- α , kemik rezorbsiyonunda IL-1 ile sinerjik etki gösterir (106).

TNF'nin periodontal hastalık için bir gösterge olabileceği yaygın bir kanıdır. TNF- α nın sıg ceplerde de yüksek seviyede bulunmasını, çalışmacılar bu sitokinin periodontal hastalığın klinik olarak henüz belirgin olmadığı bölgelerde bulunmasını muhtemel bir hastalığın işareti olduğuna bağlamaktadırlar. Periodontitisli hastaların DOS'da TNF- α düzeyini değerlendiren bir çalışmada, klinik parametrelerle sitokin düzeyi arasında korelasyon bulunamamıştır. Bu nedenle araştırmacılar, TNF- α 'yı erken enflamatuvar aktivitenin indikatörü olarak yorumlamışlardır (236).

Kronik periodontitisli hastalarda sitokin profilini belirlemek üzere yapılan bir çalışmada, iltihaplı ve sağlıklı dokularda IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-2 interferon- γ , ve IL-10 konsantrasyonları değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçları IL-1 β , TNF- α , interferon- γ , ve IL-2'nin şiddetli periodontitisi olan hastaların dişeti dokularında sağlıklı dokulara oranla yüksek bulunduğunu göstermiştir (129).

Lipopolisakkarid ve gram(-) periodontopatojen mikroorganizmaların, periferik kan monositlerinden TNF salınımına neden oldukları, TNF'in IL-1 ve IL-6'ya benzer şekilde kemik yıkımında rol oynadığı düşünülmektedir (164).

Hayvanlarda oluşturulan deneysel periodontitis modelinde, proenflamatuvar sitokinlerin, kemiğe yakın bölgelerde enflamatuvar cevabı tamamlayıcı rol oynadıkları

gösterilmiştir. Bu hayvan deneyinde deneysel periodontitis, *P.gingivalis* emdirilmiş ipek ligatürlerle oluşturulmuştur. Deney grubu hayvanlarına 6 hafta süresince TNF- α ve IL-1 antagonisti enjekte edilmiştir. Deneysel olarak oluşturulan periodontal lezyonlarda, IL-1 β ve TNF- α 'yı inhibe eden çözünebilir reseptörlerin kullanılmasıyla osteoklast formasyonunun %67; kemik rezorbsiyonunun %60 oranında azaldığı gösterilmiştir (12). Diğer benzer bir çalışmada, çözünebilir IL-1 ve TNF- α antagonistlerinin papiller enjeksiyonu, kemik kaybını kontrol grubuna göre %50 oranında azaltmıştır (197).

Sigara içen ve içmeyen bireylerde yapılan bir çalışmada, periodontitis hastalarında DOS da TNF- α düzeyleri yüksek bulunmuştur (47). Bir diğer çalışmada ise, sigara içen ve içmeyen bireylerde periodontal tedavi öncesi ve sonrası DOS IL-6 ve TNF- α değerleri incelenmiş ve gruplar arasında ve tedavi sonrası 6 aylık süreçte fark bulunamamıştır (81). Çalışma sonuçlarındaki farklılıklar, enflamatuar medyatörlerin salınımının bölgeden bölgeye ve kişiden kişiye değiştiğini ve periodontitis hastalarında enflamatuar medyatör salınımının lokal bakteri kompozisyonu gibi birçok faktörden etkilendiği fikrini desteklemektedir (176).

Tablo 2-6 Proenflamatuar Sitokinlerin Kaynak ve Biyolojik İşlevleri

PROENFLAMATUAR SİTOKİNLER		
Sitokin:	Kaynak:	Biyolojik İşlev :
IL-1β:	Dendritik hücreler, Makrofajlar, endotel ve B hücreleri Keratinositler, nötrofiller, glial hücreler	B hücre proliferasyonu, hücre aktivasyonu, TNF ile sinerji Osteoklast aktivasyonu ve katabolik olaylar
IL-2:	Aktive T hücreleri (CD4+), Bazen Th γ CD8+, NK hücreleri ve timositler	Aktive B ve T hc. proliferasyonu, Tc (sitotoksik) ve NK hc. aktivasyonu
IL-6:	Monosit, makrofaj ve mast hücreleri, Aktive Th2 hücreleri, dendritik hücreler, Endotelyal hc, osteoklastlar ve fibroblastlar ile timositler	IL-1 ve TNF ile sinerjik etkili, Osteoklast ve T hc aktivasyonu, Ig, IL-2 yapımının endüklenmesi
IL-8:	Monositler ve makrofajlar, T hücreleri ve endotel hücreleri	Nötrofil, eozinofil ve T hc için kemotaksis, Bazofillerden histamin salınımının inhibisyonu
IL-12:	Aktive makrofaj hücreleri, Dendritik hücreler ve nötrofiller	Tc cevabının ve IFN-g ile IL-8 sent. endüklenmesi, Th2 (IL-4 ve IL-10) inhibisyonu, Th1 stimülasyonu.
IL-16:	T hc., eozinofiller, makrofajlar, Mast hc. ile sinoviyal fibroblastlar	Lenfosit ve eozinofil kemotaktik faktör, HIV'nun T hc (CD4 +)'ya girişinin inhibisyonu
TNF-α :	NK hücreleri, makrofajlar, Keratinositler, B ve T hc., nötrofiller, mast hc., Eozinofiller, fibroblast ve epitelyal hücreler.	IL-1 ile fonksiyonel benzerlik, Osteoklast ve makrofaj aktivasyonu, Endotel hc. ve hepatositlerin aktivasyonu.

Tablo 2.6.'da Proenflamatuar sitokinlerin biyolojik işlev ve kaynakları görülmektedir (147).

2.6.3. DOS Sitokin Düzeyi ve Sigara İlişisini İnceleyen (Referans) Çalışmalar

Boström ve ark. (1999); orta ve ileri düzey periodontal hastalığı olan sigara içen ve içmeyen toplam 108 bireyden aldıkları DOS örneklerinde, IL-6 ve TNF- α düzeylerini incelemişlerdir. Bireylerin 45'i haalen sigara kullanan (a), 28'i sigara kullanımını bırakmış (b) ve 35 birey ise hiç sigara içmemiş (c) olarak sınıflandırılmıştır. Gruplar arasında IL-6 düzeyi (a:5.0 pg/ml, b:13.0 pg/ml, c:10.0 pg/ml) bakımından anlamlı bir fark olmadığı saptanarak; IL-6 düzeyinin sigara kullanımından etkilenmediği yorumuna varılmıştır. TNF- α düzeyleri incelendiğinde ise; sigara içen grupta en yüksek (a:61.0 pg/ml) içmeyen grupta ise en düşük (c:12 pg/ml) değerlerin elde edilmesi, TNF- α 'nın sigara içme durumundan pozitif korelasyonlu olarak etkilendiği yorumunu getirmiştir (48).

Boström ve ark. (2000), 22 sigara içen ile 18 içmeyen 32-86 yaş aralığındaki orta ve ileri periodontitisli toplam 40 bireyle yaptıkları başka bir çalışmada; periodontal hastalık durumunda sigaranın DOS IL-1ra (receptör antagonisti) ve IL-1 β üzerine etkilerini incelemişlerdir. Biyokimyasal markerlar (IL-1ra, IL-1 β , IgA ve IgG) ELISA yöntemi ile saptanmıştır. Sigara içen ve içmeyen bireyler arasında, supragingival plak ve hastalıklı bölge yüzdesi ya da SCD gibi klinik ölçümler açısından fark bulunamazken, dişeti kanama indeksinin sigara içen bireylerde anlamlı oranda baskılanmış olduğu tespit edilmiştir. Çalışmadan çıkan sonuç ise; sigaranın DOS IL-1ra (her iki grupta da saptanmış) ve IL-1 β (her iki grupta da yaklaşık %95 oranında saptanmış) seviyeleri üzerine etkisi olmadığı yönündedir. Çalışmada IL-1 β 'nin ortalama DOS değeri 62 pg/ml olarak bulunmuştur. Bu değer aynı araştırmacının daha önce aynı yöntemle incelediği TNF- α (14 pg/ml) ve IL-6 (9 pg/ml) değerinden çok daha yüksektir. Bu beklenmedik bir sonuç olarak değerlendirilmektedir çünkü; TNF- α ve IL-1 β aynı tip hücreler tarafından salgılanan ve aynı uyarılar ile uyarılan, aynı zamanda benzer mediatör etkilere sahip iki sitokindir. Ancak IL-1 β ve TNF- α pek çok ortak özelliğe rağmen yapılmış ve yapılmakta olan çalışmalar bu iki sitokinin sigaraya farklı yanıt verdiğini düşündürmektedir. (49).

Rawlinson ve ark.'nın çalışmasında ise (2003), orta ve ileri düzey periodontal hastalığı olan 13'ü çok sigara içen, 10'u sigara içmeyen toplam 23 kronik periodontitisli hastadan alınan DOS örneklerinde IL-1 β ve IL-1ra düzeyleri incelenmiştir. Her hastadan; bir tanesi derin ve kanamalı cepten (a), diğeri derin ve kanaması olmayan

cepten (b) ve üçüncüsü ise sağlıklı bölgeden (c) olmak üzere toplam 3 adet DOS örneği toplanmıştır. Sigara içen grupta IL-1 β düzeyi; sağlıklı bölge örneklerinde istatistiksel anlamlı düzeyde (c:2714.5, b:37.0, a:24.5 pg/ml) daha fazla bulunmuştur. IL-1 β düzeyi açısından sigara içen ve içmeyen iki grup arasında istatistiksel olarak önem arzedecek ($p<0,05$) fark, derin ve kanamalı ceplerde tespit edilmiştir (229).

Giannapoulou ve ark. (2003), sigara ve stresin DOS sitokin düzeyleri üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarına; 20 agresif periodontitisli (AgP), 20 kronik periodontitisli (KP), 20'si gingivitisli ve 20'si de sağlıklı olmak üzere toplam 80 bireyi dahil etmişlerdir. Özellikle periodontal hastalığı olan gruplarda (AgP ve KP'li) total IL-1 β , IL-6 ve IL-8 seviyeleri, sağlıklı ve gingivitisli gruplara göre oldukça yüksek seviyede saptanmıştır. IL-4'ün de incelendiği bu çalışmada; değerlendirilme kapsamına alınan dört sitokin de seviyeleri sondalama derinliği ile (+) yönde korelasyonlu bulunmuştur. IL-4, IL-6 ve IL-8 önemli oranda sigara ile ilişkilendirilirken, IL-1 β 'nin çevresel faktör olarak stres durumundan daha yoğun etkilendiği rapor edilmiştir. Çalışmada aynı zamanda IL-1 β , IL-6 ve IL-8'in periodontal yıkım aktivitesinin bir göstergesi olduğu ve artmış enflamatuvar sitokin üretiminin sigara ve stres varlığının bir sonucu olduğu vurgulanmıştır (100).

Giannapoulou ve ark.'nın (2003) bir diğer çalışmasında ise, periodontal sağlıklı bireylerde oluşturdukları deneysel gingivitis durumunda, sigaranın DOS sitokin profiline etkileri incelenmiştir. 10'u sigara içen, 12'si içmeyen toplam 22 periodontal sağlıklı bireye 10 günlük bir oral hijyen diyeti uygulanmıştır. Uygulamanın 2 gün (-2. gün) öncesinde, uygulamanın başlatıldığı gün ve sonrasındaki 10. gün olmak üzere toplam üç kez bireylerden DOS örnekleri alınmış ve klinik ölçümler yapılmıştır. Alınan DOS örneklerinde IL-1 β , IL-4 ve IL-8 düzeyleri incelenmiştir. IL-8'in sigara içen grupta içmeyen gruba göre anlamlı düzeyde yüksek değerde olduğu ve hem IL-1 β 'nin hem de IL-8'in plak akümüasyonu ile -2. günden 10. güne kadar geçen zamanda seviyelerinde artış olduğu saptanmıştır. Ancak sigara içme durumu ile IL-1 β arasında, IL-8 ile arasında var olan gibi bir ilişki söz edilmemiştir. Çalışmada, sigaranın sitokin üretimini etkilediği ve periodontitis patogenezi ile ilgili yapılacak çalışmalarda bu durumun gözönüne alınması gerektiği vurgulanmıştır (98).

Kamma ve Giannopoulou (2004), periodontal hastalıkların ilerleyişi ile ilişkili modifiye risk faktörü olarak değerlendirilen sigara ve stresin DOS sitokin profili üzerine

etkilerini inceledikleri çalışmalarında; 65'i Agresif Periodontitisli (AgP), 35'i sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 100 bireyi değerlendirmişlerdir. DOS sıvılarında incelenecek IL-1 β , IL-4, IL-6 ve IL-8 seviyesini tespit etmek için birey başına rastgele 4'er örnek alınmış ve ELISA ile değerlendirilmiştir. AgP'li grup sağlıklı grup ile kıyaslandığında, tüm klinik parametrelerin AgP'li grupta daha yüksek olduğu görülmüştür. Özellikle sigara içen AgP'li grupta içmeyen gruba göre; kemik kaybı, SCD ve KAD gibi parametreler anlamlı oranda daha yüksek, SK değeri ise anlamlı oranda daha düşük seviyede saptanmıştır. IL-1 β ve IL-6 ile sigara içme durumu arasında net bir korelasyon (pozitif) olduğu ve her iki sitokin de en yüksek değerine AgP'li sigara içen grupta ulaştığı tespit edilmiştir. IL-8 ile sigaranın ilişkisinin ise negatif korelasyonlu olduğu ve IL-8'in en düşük değerine sigara içen sağlıklı grupta rastlandığı gibi sağlıklı ve hastalıklı gruplar kıyaslandığında sigara içmeyen bireylerde içenlere göre daha yüksek düzeyde IL-8 varlığı tespit edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre; sigaranın konağı etkilediği alanlardan biri de sitokin yanıtıdır ve sigara ile stres kaynaklı değişimlerin vücutta yarattığı etkiler, bireyin hastalığa yatkınlığını artırır niteliktedir (146).

Erdemir ve ark. (2004) sigaranın, KP'li hastaların DOS larındaki IL-6 ile TNF- α düzeyleri ve klinik parametreler üzerine etkilerini konu aldıkları çalışmalarında; bireyleri sigara içme durumuna göre değerlendirerek iki gruba ayırmışlardır. 20'si sigara içen, 19'u içmeyen toplam 41 bireye başlangıç tedavisi (BT) uygulanmış ve BT sonrası 0. gün, 3. ay ve 6. ayda DOS ları toplanmıştır. Tüm zamanlarda; DOS IL-6 ve TNF- α total miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Veriler arasında, sigara kullanımının içen bireylerde tüm zamanlarda dental plak birikimini arttırdığı yer almaktadır (81).

2.7. DİŞETİ OLUĞU SIVISI (DOS)

DOS, esas olarak kan plazmasından kaynaklanan, diş ve dişeti kenarı arasındaki sulkus veya periodontal cep içinde değişen kompozisyonlarda bulunan, ve periodontal cep veya sulkusun ekolojisini belirleme özelliğine sahip bir biyolojik sıvı veya eksuda olarak tanımlanabilir (77). DOS'nın aslında bir kan *ultrafiltratı* olarak oluştuğu, ancak bu özelliğine ek olarak dişeti oluğu bölgesindeki bakteriyel ve konak hücrelerinin metabolizma ve bileşenlerini de içeren bir sıvı niteliğinde olduğu düşüncesi son zamanda yaygın biçimde kabul görmektedir (104). Dolayısıyla dentogingival boşluk bakteriyel patojenlerin derin periodontal dokulara geçişi için bir giriş yolu olarak işlev görürken, bu boşluk aynı zamanda çeşitli DOS bileşenlerinin de DOS'nın bölgeye akışı sonucu ulaşabildiği bir alan olma niteliği taşımaktadır (68).

DOS içeriği genel olarak; hücresel bileşenler, elektrolitler, organik bileşenler, bakteriyel-metabolik ürünler, endotoksinler, antibakteriyel faktörler, enzim ve enzim ürünleri-inhibitörleri, immünoglobulinler, proteoglikan (PG)'lar ve glikozaminoglikan (GAG)'lar, sitokinler ve diğer bileşenlerden oluşmaktadır. DOS'nın organik içeriği genel olarak seruma benzer ancak lokal olarak üretilen ürünleri (örn: immünoglobulin ve kompleman bileşenleri) de taşır. Ayrıca sıvıda normal olarak serumda bulunmayan metabolik ürünler de bulunur ve bazı bakteriyel ürünler sıvının karakteristik özelliklerini oluşturur (68).

Bu biyolojik sıvının akışı ise genel olarak hastalıkla ilişkili bir spektrum içinde dağılım gösterir. DOS akışı terimi (veya akış hızı) sıvının hem dişeti oluğuna cebe giriş yönündeki akışını hem de oluktan cepten dış ortama doğru akışını tanımlar (104). Yani DOS'nın kendine özgü ve benzersiz bir akış seyri vardır. DOS'nın difüzyonu için ana akış yönü önce bazal membrandan daha sonra da birleşim epitelindeki nispeten geniş hücrelerarası mesafelerden geçerek sulkusa ulaşma şeklindedir (222). Bu akış oldukça küçük hacimlidir ve bir saat içinde ancak birkaç mikrolitre (micl) düzeyinde gerçekleşir. Akış hızı; sağlıklı bireylerde sığ cepler için 3-8 micl/saat, orta düzeyde etkilenmiş periodontal hastalıklı ceplerde ortalama olarak 20 micl/saat ve ileri düzeyde etkilenmiş periodontal hastalıklı ceplerde 137 micl/saat olarak tespit edilmiştir (104).

Tablo 2-7 DOS içinde saptanabilen moleküller:

ENZİMLER:
LİZOZİM, MMP-8, MMP-2, MMP-9, MMP-13, NÖTRAL PROTEAZ, DİPEPTİDİLPEPTİDAZ, ALKALİN FOSFATAZ, ASPARTAT AMİNOTRANSFERAZ, MİYELOPEROKSİDA, KREATİN KİNAZ, LAKTAT DEHİDROGENAZ, ELASTAZ, B-GLUKORONİDAZ, KATEPSİN G, D, B, PLAZMİNOJEN, GİNGİPAİN, SÜPEROXİDE DİSMUTAZ, GLUTATHİON PEROXİDASE
Proteinler:
Laktoferrin, Sistatinler, Neopterin, β -NAH, TIMP, Osteopontin, Kalprotectin, Hyaluronik asit, Kondroitin sülfat, Endotelin, Proteoglikan, Trombomodulin, Transferin, C-reaktif protein, α -2 makroglobulin, α -1 antitripsin, ICTP, α -1-EPI, NTx, E-selektin, Nörokinin_A, MRP-8, Kalsitonin, Albumin
İmmüoglobülinler:
IgA, IgG, IgM, IgE
Sitokinler:
VEGF, IL-1 β , TNF- α , IL-2, INF- α , IL-10, RANTES, IL-8, IL-1ra, IL-4, IL-6, TGF- β , HGF, EGF
Diğerleri:
PAF, Lökotrien B4, Tromboksan B2, Hidroksiprolin, Lipoksin A, Keratin, Substans P, PGE2, Glukoz, ICAM- 1, Metilglukosil, Laktik asit, Propiyonik asit, Butirik asit, Filloquinin, Volatile sülfür bileşikleri, Glutatyon, Hidroksisilpridinolin

Tablo 2.7. de DOS içinde saptanabilen moleküller görülmektedir. (205).

Normalde sağlıklı sulkusta çok az miktarda DOS bulunur (222). Dişeti sağlıklı olduğunda bu sıvı sulkustaki bir transuda veya serum eksudası karakterindedir (281). Artan DOS hacmi ise yaygın olarak sublinik iltihabın bir bulgusu kabul edilmektedir. Klinik kriterler doğrultusunda sağlıklı olarak tarif edilen alanlardaki sublinik iltihabın derecesinin farklılık göstermesi mümkündür. Bu nedenle, klinik periodontal sağlık

durumları da dahil olmak üzere, tüm alanların bir miktar DOS içermesi beklenebilir. DOS hacmi ve akış hızı ise damarsal geçirgenlikteki değişimlerin bir göstergesidir. Sağlıkta sulkular bölümdeki (kompartman) ozmotik basınç doku sıvısınınkini aşarsa (bu büyük ihtimalle plak-kaynaklı moleküller nedeniyledir) DOS akışında net bir artış olacaktır (109).

Sağlıklı alanlarda esas olarak Gram (+) mikroorganizmalardan oluşan bir mikrobiyal plak vardır. Bu durumda DOS bir serum sıvısını andırır ve dişeti dokularından geçerek sulkusa ulaşmaktadır (58). Dişetindeki iltihap artınca bu *transuda* iltihabi bir *eksudaya* dönüşerek daha yüksek miktarda serum-kaynaklı molekülleri, iltihabın damarsal-kaynaklı hücresel bileşenlerini ve dişeti dokusu-kaynaklı yerel molekülleri içermeye başlar. Artan iltihap ile birlikte DOS birçok iltihabi ve immün hücreyi de kapsar. Hem içeriği hem de akış yönü göz önüne alındığında DOS'nın bölgesel savunma için önemli fonksiyonlara sahip olduğu düşünülmektedir. MDP, sürekli olarak kan kaynaklı olan ve hümmoral ve hücrenel konak yanıt bileşenlerini bir arada içeren bir DOS akışına maruz kalmaktadır. Dolayısıyla DOS oluşumu ve akışı, bakteri birikimini azaltan mekanik bir faktör olarak dişeti oluğundaki bakterilerin kontrolünde önemli mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir (77).

DOS akış hızı, gingivitis ve periodontitis gibi iltihabi periodontal hastalıklarda, sert gıdaların çiğnenmesi, dişeti masajı, oral kontraseptif ajanların kullanımı, ovulasyon, menstruasyon, hamilelik ve periodontal tedaviler esnasında oluşan travma durumlarında artar (205). Artan DOS akışı bakteri kolonilerini ve metabolizma ürünlerini sulkustan yıkayarak uzaklaştırır, dokulara girişlerini kısıtlar ve bu şekilde konak savunmasına katkıda bulunur (222). Bu sıvının dentogingival boşluğu sürekli biçimde yıkaması ve antikorlar ve kompleman enzimleri gibi serum kaynaklı antimikrobiyal bileşenleri bölgeye taşınması nedeniyle subgingival plak yüzeyindeki bakteriler sürekli bir antimikrobiyal bileşen etkisinde tutulabilmektedir (68). Mekanik temizleme etkisine ek olarak DOS, içerdiği doğal ve kazanılmış immün moleküller ile hemostazın oluşturulmasına da katkıda bulunur (77). DOS'taki bakteriyel ve konak doku kaynaklı ürünler periodontal hastalıkların teşhis ve patogeneğinde bir belirti olarak çeşitli çalışmalarda ölçülmüştür. DOS'taki konak doku cevabının göstergesi olan moleküllerin önemli bir kısmı nötrofiller ve monosit/makrofajlardan kaynağını alır (205).

DOS'nın sağlıktaki protein içeriği hucreselarası sıvıya benzer. Bu durumda protein içeriği serumdan daha azdır. Periodontal hastalık varlığında ise içerdiği protein konsantrasyonu artar ve serum duzeylerine yaklaşır (109). Ayrıca hastalığın seyri ve şiddeti ile alakalı olarak içerdiği tüm parametrelerde de değişim gözlenmektedir.

DOS hacmi üzerine çeşitli potansiyel faktörlerin etkilerini inceleyen çalışmaların büyük bir çoğunluğu periodontal hastalık varlığında artan DOS hacmi ve/veya akış hızını rapor etmektedir (10, 108, 251). Aynı zamanda, bu hacimsel ölçütlerin mevcut periodontal durumun yansıtılmasında geleneksel klinik ölçütlerden daha duyarlı olduğu ileri sürülmektedir (108).

DOS hacmine ve akış hızına pek çok faktör (hormonal durum, stres, mekanik ve kimyasal uyarılar, periodontal hastalık vs..) etki eder. Bunlardan biri de sigardır. Sigaranın DOS miktarında azalmaya neden olduğunu bildiren araştışıcıların yanı sıra (220), sigara ile DOS akışında geçici bir artış saptandığını bildiren araştışıcılara da rastlamak mümkündür (182). Apatzidou ve ark.'nın (7); periodontitisli sigara içen ve içmeyen bireyleri dahil ettikleri çalışmada; sigara içen bireylerin DOS hacminin içmeyen bireylere göre daha düşük olduğu rapor edilmiştir.

2.7.1. DOS Toplama ve lme Yöntemleri:

DOS elde edilmesinde farklı yöntemler uygulanmaktadır. Bu teknikler çalışmanın amacına göre belirlenmelidir çünkü; her tekniğin kendine özgü avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır (109). DOS toplama yöntemleri:

- 1) Gingival yıkama metodu,
- 2) Kapiller tüpler veya mikropipetler ile toplama,
- 3) Emici (filtre) kağıt şeritler ile toplama olarak temelde 3'e ayrılmaktadır.

Filtre kâğıt şeritlerle sıvının toplanması da metod olarak ikiye ayrılır;

- **3a: Oluk içi (İntrakrevikular) teknik:** Kağıt şerit diş eti oluğu içerisine sığ veya derin olarak iki şekilde yerleştirilebilir. Bu teknik daha sık kullanılır.

- **3b: Oluk dışı (Ekstrakrevikular) teknik:** Travmayı en aza indirmek için kağıt şerit diş eti oluğu üzerinde (genelde dişerin bukkal yüzeyinde) seyrederek.

Kağıt şeritler ile DOS elde edilmesinin avantajları; çabuk uygulanabilmesi, basit olması, bölgesel olarak uygulanabilmesi ve doğru şekilde uygulandığında çok az (en az düzeyde bu yöntemle) travmatik olabilmesidir (109). Oluk dışı (ekstrakrevikular) teknikte; örnekleme süresi uzun ve elde edilen sıvı miktarı azdır. Ancak bu yöntem ile irritasyonun en düşük seviyeye indirilmesi mümkün olabilmektedir . Bu yöntemin diğer kağıt şerit örnekleme yöntemlerinden daha güvenilir olduğunun önerilmesine rağmen (254), kağıt şeritlerin oluk/cep dışında konumlandığı durumlarda şeritlerin plak ve salya ile kontaminasyona daha yatkın hale geldiği de düşünülmektedir (60). Oluk-içi (*intrakrevicular*) yöntem, kağıt şeritlerin oluk içinde konumlandırıldığı bir tekniktir ancak kağıt şeritlerin dişeti oluğu içindeki derinlik uygulaması bakımından farklı şekillerde (sığ ya da derin) uygulama alanı bulmaktadır. Kağıt şeritler oluk-içi yöntemde farklı derinliklerde uygulanabilir, ancak sağlıklı sulkusta veya sığ ceplerde bunlar muhtemelen aynı derinlik anlamına gelecektir. Kağıt şeritler oluk-içi yöntemde ya hafif bir direnç hissedilene kadar uygulanmakta (derin-oluk içi *-deep-intracrevicular-*) ya da cep epitelinin fiziksel irritasyonunu azaltmak amacı ile sulkus girişine yerleştirilmektedir (*orifice* yöntemi). Rudin isimli araştırmacı *orifice* yönteminde bir ileri modifikasyona giderek standardize işaretler (1 mm) yardımı ile bu yöntemi daha güvenilir hale getirmeye çalışmıştır. Oluk-içi yöntemlerde irritasyon diğer yöntemlere göre daha fazla olmakla beraber elde edilen sıvı miktarı daha fazla ve örnekleme süresi daha kısadır (109).

DOS toplama işleminden sonra sıvı hacminin belirlenmesinde de farklı teknikler kullanılmaktadır. **Bu ölçüm yöntemleri; 1) kağıt şeritlerin ninhidrin ile boyanmasını** takiben direkt mikroskopta incelenmesi ve ya **2) şeritlerin terazilerde tartılması** ya da **3) Periotron aygıtı yardımı ile ölçülmesi** şeklinde olabilmektedir. Bu yöntemlerinde tekniğe has dezavantajları, özellikle sıvının buharlaşması sebepli madde kaybı yaratması gibi sıkıntıları söz konusudur. Boyama yöntemi teknik olarak zor ve süreç sırasında oluşan zaman kaybı buharlaşma sonucunda ıslak kağıtlarda önemli oranda madde kaybı yaratacaktır.

Kağıt şeritlerin tartılmasın da; çok küçük hacimler için hassas bir tartı aygıtı gerekmektedir. Hacmin belirlenmesi sırasındaki gecikmeden doğacak buharlaşma yine belirlenen sıvı hacmini değiştirebilmektedir. Gerçekten de üzerinde DOS veya serum bulunan bir kağıt şerit kapalı bir tüp içinde tartıya konmazsa, tartı ölçüm değerinde

azalma izlenmektedir. Periotron® mevcut DOS hacmini elektronik olarak ve daha hassas biçimde belirleyebilmektedir. Bu teknik hızlıdır ve DOS örneğini etkilememektedir. Periotron® cihazının en önemli sınırlamaları arasında ise 1.0 mikrolitreden fazla hacimleri belirleyememesi sayılabilir. Bu hacimsel kısıtlama önemli bir sorundur çünkü iltihabi alanlarda çoğunlukla bu miktarın daha üzerinde DOS bulunmakta ve çalışmaların büyük bir çoğunluğu da bu alanlarda gerçekleştirilmektedir (109).

DOS ile yapılan araştırmalarda, sıvının örnekleme stratejilerindeki farklılıkların (örn. hastalıklı ve hastalıklı olmayan bölgelerin bir arada örnekleme), DOS içeriğini (örn. IL düzeyleri) etkileyebileceği ileri sürülmektedir. Örnekleme alanlarının seçiminde genel olarak bir kadranda seçilen 1 veya 2 bölgenin o hastayı yansıtabileceği öngörülmektedir ancak tüm örnekleme alanlarının tüm zamanlarda aktif hastalık göstermedikleri de bilinmektedir. Bu nedenle örnekleme bölgelerini bağımsız olarak değerlendirmenin daha sağlıklı olabileceği savunulmaktadır. Birçok DOS çalışmasında birey sayısı az olup genel olarak farklı bireylerdeki benzer klinik özellikteki bölgeler (sağlıklı, gingivitisli, periodontitisli) gruplandırılmaktadır. Bu durum da çalışmaların sonuçlarını etkileyebilmektedir (58).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamıza; dişeti şikayetleri nedeniyle İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı kliniklerine tedavi için başvuran, klinik ve radyografik inceleme sonucunda kronik periodontitis tanısı konmuş bireyler ile periodontal açıdan klinik ve radyografik olarak sağlıklı kabul edilen bireyler dahil edilmiştir.

Çalışma klinik ve laboratuvar çalışması olmak üzere iki ana bölümden oluşmaktadır.

Bireylerin seçiminde aşağıdaki kriterlere uygunluk aranmıştır.

3.1.1. Genel Kriterler;

- 1- Bireylerin sistemik açıdan sağlıklı olmaları
- 2- Hamilelik ve emzirme döneminde bulunmamaları
- 3- Sürekli ilaç kullanmıyor olmaları
- 4- Son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanmamış olmaları
- 5- Radyoterapi, kemoterapi görmemiş olmaları
- 6- Değerlendirmeye alınmadan önceki 15 gün içerisinde NSAİ kullanmamış olmaları
- 7- Bireylerin 30-50 yaş aralığında olmaları
- 8- Sosyo-kültürel olarak tedaviye katılım gösterebilecek kişiler olmaları

3.1.2. Yerel Kriterler;

- 1- Bireylerin en az 14 dişe sahip olmaları
- 2- Son 1 yıl içerisinde periodontal tedavi görmemiş olmaları
- 3- Periodontal cerrahi geçirmemiş olmaları
- 4- Hareketli protez kullanmıyor olmaları

5- Değerlendirmeye alınan dişlerde, dişetine komşu restorasyon ve çürük bulunmaması

6- Periodontal yıkıma sebep olacak herhangi bir parafonksiyonel alışkanlığa sahip olmamaları özelliklerine dikkat edilmiştir.

Çalışmamıza klinik ve radyolojik muayane sonucu ; kronik periodontitis tanısı konmuş 20 si sigara içen 10 u içmeyen toplam 30 birey çalışma grubu olarak, periodontal sağlıklı kabul edilen 10 u sigara içen, 10 u sigara içmeyen toplam 20 birey kontrol grubu olarak dahil edilmiştir.

Bireylerin sigara içme durumu standart sorgulama ile belirlenmiştir. Sigara içen gruba günde en az 10 adet beş senedir sigara içen, sigara içmeyen gruba ise hayatında hiç sigara içmemiş veya en son iki sene önce sigarayı bırakmış olan bireyler dahil edilmiştir.

Çalışma grubuna dahil edilen kronik periodontitisli bireylerin periodontal ataşman kaybı olarak ağız ortalamalarının 4 mm ve üzeri olmasına dikkat edilmiştir.

3.2. KLİNİK DEĞERLENDİRMELER

Çalışmamıza katılmayı kabul eden tüm bireylere ayrıntılı bilgi verildikten sonra yazılı onayları alınmıştır. Çalışmamız İ.Ü. Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Hastaların sistemik ve oral anamnezleri alındıktan sonra aşağıdaki klinik indeks ve ölçümler yapılmıştır:

1. Plak İndeksi (Pİ)
2. Gingival İndeks (Gİ)
3. Sondalanabilir Cep Derinliği (SCD)
4. Sondalamada Kanama (SK)
5. Serbest Dişeti Kenar Konumu (SDKK)
6. Klinik Ataşman Düzeyi (KAD)
7. Mobilite Değerleri (MD)

Tüm klinik ölçümler, aynı araştırmacı tarafından her dişin mezial ve distal köşe çizgisi rehber alınarak mesio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mesio-palatinal/lingual, mid-

palatinal/lingual, disto-palatinal/lingual olmak üzere toplam altı noktasından yapılmış olup ölçümlerde 0,5 mm çapında William's tipi periodontal sonda¹ kullanılmıştır.

3.2.1 Plak İndeksi

Plak indeksi ölçümleri tüm dişlerin belirtilen altı bölgesinde; dişler pamuk tamponla izole edilip hava ile kurutulduktan sonra dişlerin yüzeyindeki mikrobiyal dental plak boyanmadan gözle ve normal diş hekimliği sondası ile belirlenmiştir.

0: Plak yok

1: Plak var.

3.2.2. Gingival İndeks

Löe – Silness Gingival İndeks (1963); (169)

Dişlerin belirtilen bölgelerindeki dişetin durumu, aşağıdaki derecelere uygunluğuna göre skorlanmıştır.

'0' : Sağlıklı dişeti

'1' : Hafif iltihap, renkte hafif değişiklik, hafif ödem, sonda ile serbest dişeti kenarına dokunmada kanama yok.

'2' : Orta derecede iltihap, kırmızılık, ödem ve parlaklık, sonda ile serbest dişeti kenarına dokunmada kanama var.

'3' : Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve ödem, ülser, dişeti kenarında kendi kendine kanamaya eğilim var.

3.2.3. Sondalanabilir Cep Derinliği

Sondalanabilir cep derinliği, dişlerin belirtilen altı bölgesinden dişin köşe çizgisi rehber alınarak, periodontal sonda dişin uzun eksenine paralel olacak şekilde yerleştirilerek serbest dişeti kenarından cep tabanına kadar olan mesafenin milimetre cinsinden ölçülmesi ile elde edilmiştir (57). Tam sayı olmayan değerler en yakın tam sayıya yuvarlanarak kaydedilmiştir.

¹ Hu Friedy, Illionis, ABD.

3.2.4. Sondalamada Kanama

Cep ölçümleri yapıldıktan en az 25-30 sn. sonra kaydedilmiş ve kanama var veya yok olarak kayıtlara geçmiştir.

‘0’ : Kanama yok.

‘1’ : Kanama var.

3.2.5. Serbest Dişeti Kenar Konumu

Mine-sement sınırının belirlenebildiği yerlerde, sondalama derinliği ölçümlerinin yapılabildiği noktalardan, mine-sement sınırı ile serbest dişeti kenarı arasındaki mesafe, serbest dişeti kenar konumu olarak kaydedilmiştir.

3.2.6. Klinik Ataşman Düzeyi

Klinik ataşman düzeyi; dişeti çekilmesi olan bölgelerde sondalanabilir cep derinliği ile serbest dişeti kenar konumu toplamı olarak, çekilme olmayan bölgelerde ise sondalanabilir cep derinliğinden mine-sement sınırı ile serbest dişeti kenarı arasındaki mesafe çıkarılarak hesaplanmıştır.

3.2.7. Mobilite Değerleri

Bu indeksin değerlendirme dereceleri belirlenirken ilgili dişin bir tarafı parmak ucu diğer yanı aletin sapı ile desteklenerek oluşan hareketlilik dört skorla kaydedilmiştir (86).

‘M0’ : Fizyolojik hareketlilik, sabit diş.

‘M1’ : Hafif artmış hareketlilik.

‘M2’ : Belirgin bir şekilde artmış hareketlilik, fonksiyon kaybı yok.

‘M3’ : İleri düzeyde artmış hareketlilik, fonksiyonu kaybedecek düzeyde sallanan bir diş ya da vertikal hareketlilik.

3.3. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRMELER

Çalışmamızda toplanan DOS örnekleri ve serum örneklerinde IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-16 ve TNF- α düzeyleri değerlendirilmiştir. Klinik ölçümlerin yapıldığı günün ertesinde toplanan DOS örnekleri; çalışma grubunda ağızdaki 5 mm ve üzeri sondalama derinliği bulunan iki bölgeden, kontrol grubunda ise biri ön diğeri arka grup

dişten olacak şekilde sondalamada kanama göstermeyen iki bölgeden elde edilmiştir. Aynı seans kan örnekleri de bireylerin ön kol veninden toplanmıştır.

3.3.1. Dişeti Oluk Sıvısı Örneğinin Toplanması ve Miktarının Ölçülmesi

DOS örnekleri standardize filtre kağıtları² kullanılarak toplanmıştır. Örnek alınacak bölgeler pamuk tampon ile izole edilip tükürük emici kullanılarak ve hava spreyi ile var olan tükürük uzaklaştırılarak tükürük kontaminasyonu önlenmiştir. Her bir filtre kağıdı dişeti cebi içine hafif direnç hissedilene kadar yerleştirilip (Brill tekniği), 30 sn cep içinde bekletilmiştir. Kan ile kontamine olan örnekler çalışmaya dahil edilmemiştir. Örneklerin her biri 1,5 mililitrelik ependorf tüplerine koyularak -80°C derecede analiz gününe kadar saklanmıştır.

Şekil 3-1 DOS örneğinin toplanması



Örneklerin konulduğu ependorf tüpler, örnek eldesinden önce standardize filtre kağıtları içlerinde iken hassas terazide ölçülerek ağırlıkları kaydedilmiştir. Bu ölçüme ilk ağırlık, örnek eldesinden sonra yapılan ölçüme de son ağırlık denilmiştir. İki ölçüm arasındaki ağırlık farkı daha sonra μl 'ye dönüştürülmek üzere toplanan sıvı miktarı olarak kaydedilmiştir,

3.3.2. Dişeti Oluk Sıvısı Örneklerinin Biyokimyasal Analiz için Hazırlanması

Analiz gününe kadar -80 C'de dondurulan ependorf tüplerinin en az 10 dakika oda sıcaklığında bekletilmesinin ardından her bir tüpe 60 μl %1'lik PBS (Posphate

² Periopaper®, Oraflow Inc. New York, ABD.

Buffered Saline pH:7,4) tampon çözeltisi eklenmiş ve 10 dakika 3000 devirde santrifüj edilmiştir.

Santrifüj sonrasında elde edilen sıvı steril başka bir ependorf içerine alınmış ve ilk ependorfta kalan DOS örneği üzerine tekrar 60 µl PBS tampon çözeltisi eklenmiştir.

10 dk 3000 devirde tekrar edilen santrifüj işlemiyle elde edilen sıvı, ilk santrifüjden elde edilenin üzerine aktarılmıştır. Filtre kağıtlara emdirilen DOS'nun maksimum oranda tampon çözülteye geçişini sağlamak amacıyla yapılan bu işlemlerin ardından elde edilen örnekler, üretici firma talimatlarına uygun olarak çalışılmıştır.

3.3.3. Kan Örneğinin Toplanması ve Serum Eldesi

Tüm hasta gruplarından, klinik ölçümlerin yapıldığı seansta kan örnekleri kliniğimizin deneyimli hemşiresi tarafından alınmıştır.

Her hasta, alınan kan örneklerinin kullanılma nedeni hakkında bilgilendirilmiştir.

Kan örnekleri, pıhtılaşmayı önleyici herhangi bir ajan içermeyen cam tüpler³ içerisinde muhafaza edilerek 1 saat boyunca bekletilmiş, böylece santrifüj işleminden önce tüp içerisindeki kan örneğinde pıhtı oluşmamasına dikkat edilmiştir. Bu işlem; sitokin analizi için gerekli olan serum örneklerinin meydana getirilmesi sırasında ortamdaki fibrin varlığının, sağlıklı veriler elde edilmesini engellemesinden kaçınmak için yapılmıştır. Daha sonra tüpler içerisindeki kan örnekleri santrifüj aygıtında⁴, 10 dakika süreyle 4000 devirde santrifüj edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri, ependorf tüpler içerisinde -80°C de analiz gününe kadar saklanmıştır.

3.3.4. Serum Örneklerinin Biyokimyasal Analiz için Hazırlanması

Serum örnekleri, oda sıcaklığında çözümleri beklendikten hemen sonra, herhangi bir sulandırma ya da santrifüj işlemine tabi tutulmadan üretici firma talimatlarına göre çalışılmıştır.

³ Venoject terumo Europe N.V. 3001 Leuven, Belgium.

⁴ Heraus Labofuge 300, Kendro Laboratory Products, Osterrode, Almanya

3.4. Dişeti Oluk Sıvısı ve Serum Örneklerinde IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-16 ve TNF- α Düzeylerinin Ölçümü

Örneklerin sitokin analizleri, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmunoloji Bilim Dalı laboratuvarında Procarta® cytokine multiplex immunassay kitleri⁵ kullanılarak Luminex 100^{TM6} cihazında yapılmıştır.

3.4.1. Luminex Cihazının Çalışma Prensipleri

Luminex, renk kodlu mikroküreleri (5,6 mikron yarıçapında) iki floresan boya ile içten boyamak için patentli teknikler kullanmaktadır. Bu boyaların kusursuz konsantrasyonları ile her biri ayrı bir biyodeneğe spesifik reaktifler ile kaplanabilecek 100 farklı boncuk kümesi elde edilmiştir. Reaktifler antijen, antikor oligonükleotit, enzim substrat veya reseptör içerebilir. Boncuk (mikroküre) tarafından test örneğinden bir analit yakalandığında, farklı bir floresan boya ile etiketli raportör molekül her bir mikroküre üzerinde reaksiyonu tamamlamak için devreye sokulmaktadır.

Daha sonra mikroküreler büyük bir hızla, işaretlemek amacı ile kendilerine emdirilmiş olan boya uyararı/tanımlayabilen, bir lazerin önünden geçerler. İkinci bir lazer ise raportör molekül üzerindeki floresan boyayı uyarır. Son olarak yüksek hızlı dijital sinyal işlemcileri her bir mikroküreyi tanımlar ve floresan raportör sinyalleri sayesinde mikrokürenin ait olduğu biyodeneğin sonucunu kantitatif olarak ölçer.

Şekil 3.2.'de Multiplexed Flow Metrix ile sitokin analiz şeması görülmektedir (287).

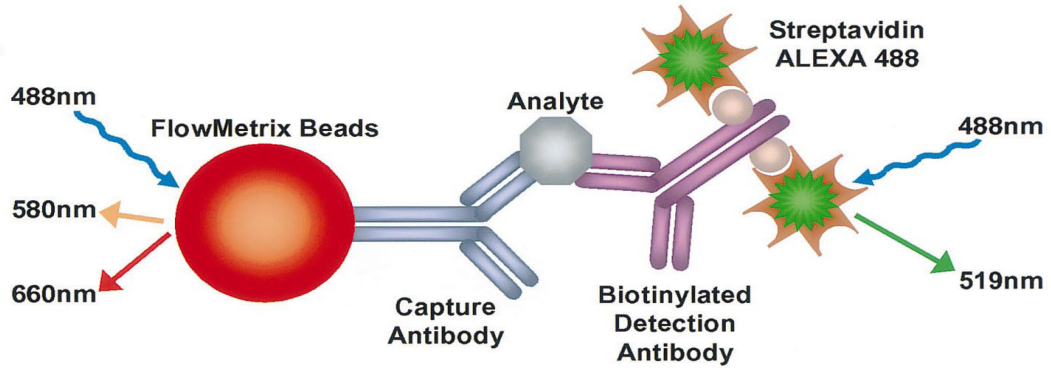
Şekil 3.3.'de Lumineksin raportör moleküldeki sinyalleri dijital olarak okuması görülmektedir.

Şekil 3.4.'de sitokinlerin örneklerdeki tespiti için kullanılan kitin içeriği görülmektedir.

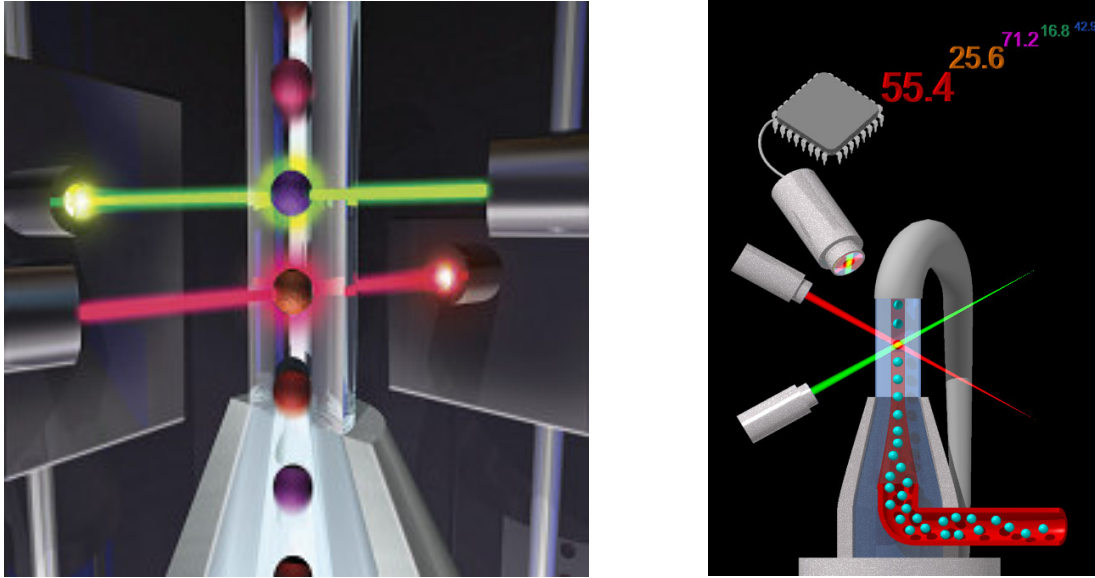
⁵ Procarta® Cytokine Assay Kit, Panomics Inc. Fremont, ABD.

⁶ Luminex 100TM MiraiBio, Alameda, CA, USA

Şekil 3-2 Multiplexed Flow Metrix ile sitokin analizi şeması



Şekil 3-3 Lumineksin raportör moleküldeki sinyalleri dijital olarak okuması



Şekil 3-4 Kullanılan kit içeriğindeki ekipmanlar



- Antibody Beads (test edilmek istenilen sitokinlere spesifik antikorlar ile kaplı mikroküreleri içeren süspansiyonlar)
- Reading buffer (Luminex cihazında okuma öncesi plağın içerisine konulan okuma tamponu)
- Wash Buffer (Yıkamalarda kullanılan yıkama tamponu)
- Detection Antibody (Aranılan sitokinlere spesifik ikincil antikorları içeren reaktif)
- Lyophilized Standard (Liyofilize standart, aranılan tüm sitokin antijenlerini belli bir konsantrasyonda içerir)
- Streptavidin -PE (Streptavidin Fikoeritrin)
- Filter Plate (Filtre tabanlı mikro plak)
- Plate Seal (Mikroplağı kapatmak için yapışkan kağıtlar)
- Bodily Fluid (Serum ve Plazma haricindeki vücut sıvılarından sitokin bakılırken kullanılması gereken reaktif)

3.4.1.1. Çalışma öncesi kullanılacak reaktiflerin hazırlanması

-Standart: Liyofilize olan standart 500 ul Bodily Fluid ile sulandırılır, vortexlendikten sonra 5-10 dakika bekletilir ve daha sonra içeriği bir ependorf tüpü içerisine aktarılır. 500 ul bodily fluid ile sulandırıldığında standartın konsantrasyonu aranılan her bir sitokin için 10.000 pg/ml dir, ancak örnekleri değerlendirmek için bir standart eğri çizilmek istenildiğinden bu standartın seri dilüsyonu ile 7 farklı standart daha elde edilir. Bu işlem için 7 adet ependorf tüpü içerisine 75 ul bodily fluid konular, arkasından 10.000 pg/ml'lik ilk standarttan alınan 25 ul, 2.500 pg/ml'lik standartı elde edebilmek için 75 ul bodily fluid üzerine eklenir, bu tipten alınan 25 ul ise bir sonraki tüpe ilave edilir ve bu sayede 625 pg/ml'lik bir sonraki standart elde edilmiş olur, aynı işleme sırası ile 7. tüpe kadar devam edilir, bu sayede konsantrasyonları 10000, 2500, 625, 156, 39.1, 9.77, 2.44 ve 0.61 pg/ml'lik 8 adet standart elde edilmiş olur. Maksimum performans elde edebilmek için standartlar plağa eklenene kadar buz kalıbı üzerinde bekletilir.

-Yıkama solüsyonu : 10x konsantre olan 20 ml'lik wash buffer üzerine 180 ml distile veya deiyonize su eklenerek kullanıma hazır hale getirilir

-Antikor kaplı boncuklar : Her bir sitokine ait boncuklar tek bir şişe içerisinde, bunlar ilk önce 1 dakika vortexlenir, böylece birbirine yapışmış olan boncuklar birbirinde ayrılarak iyice homojenize edilmiş olur.

-Filtre tabanlı plak : Bu plak test reaktiflerinin içerisine konulacağı, 96 kuyulu standart bir mikro eliza plağıdır, fakat normal plaklardan farkı tabanının filtre kağıt ile kaplı olmasıdır, bu filtre vakum uygulandığında sıvıyı geçirecek fakat boncukları geçirmeyecek porlara sahip olan bir filtredir.Çalışma öncesi porların şişerek geçirgenliğinin azaltılması ve test esnasında olası bir sıvı kaybının önüne geçilmesi için plağın her bir kuyusunun içerisine 150 ul reading buffer konularak bekletilir, arkasından plak yıkama amacı ile kullanılacak olan ve bir vakum pompasına bağlı olan manifoldun üzerine yerleştirilir, pompa çalıştırılır ve kuyuların içindeki reading buffer alttan emilmek sureti ile boşaltılır.

3.4.1.2. Testin Uygulanması

Her bir kuyu içerisine 50 ul olmak üzere plağın tüm kuyularına antibody beadler pipetlenir. Arkasından plak vakum manifolduna yerleştirilir, pompa çalıştırılır ve kuyuların içindeki sıvı emdirilir, plak sıvı kısmın geçmesine izin verirken boncukların geçmesine izin vermeyecektir, çok kanallı pipet yardımı ile her bir kuyu içerisine 150 ul yıkama sıvısı pipetlenir ve pompa tekrar çalıştırılır, bu şekilde boncuklar bir kez yıkanmış olur.

Tüm kuyulara 25 ul bodily fluid pipetlenir. 96 kuyulu plağın ilk 16 kuyusu duplike çalışılacak olan standartlar için ayrılır. A1 kuyusundan 0,61 pg/ml'lik standart ile başlanarak her bir standarttan ikişer kuyuya 25'er mikrolitre olmak üzere tüm standartlar kuyulara pipetlenir. Arkasından örnekler yine aynı şekilde 25 ul olarak kuyulara pipetlenir. Plağın üzeri kit içerisinden çıkan özel yapışkan kağıt ile kapatılır, ışık almaması için alüminyum folyoya sarılır ve plate shaker (plak çalkalayıcısı) üzerine konularak oda sıcaklığında 1 saat yaklaşık 500 rpm de inkübe edilir. İnkübasyon esnasında standartların içerisinde bulunan sitokin antijenleri ilgili boncukların üzerine bağlanacaktır. Aynı şekilde örneklerin içerisinde, varsa şayet, sitokinler yine boncukların üzerindeki kendilerine spesifik olan antikorlar tarafından yakalanacaklardır, bu bağlanmaların yoğunluğu ise doğal olarak örnekte bulunan sitokin miktarı ile orantılı olacaktır.

Plak vakum manifolduna yerleştirilir, içeriği emdirilir, arkasından her bir kuyuya 150 ul yıkama sıvısı pipetlenir, tekrar pompa ile emilir, bu şekilde yapılan yıkama işlemi toplam 3 kez tekrar edilir.

Her bir kuyunun içerisine 25 ul detection antibody pipetlenir, plak alüminyum folyo ile sarılır, shaker üzerinde oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edilir. Detection antibodyler, yani testte baktığımız sitokinlere spesifik olan bu antikorlar standartların bağlanmış olduğu boncuklara ve aynı zamanda eğer bir önceki aşamada örneklerden kaynaklı bağlanmış sitokinler varsa yine bunlara da bağlanacaktır.

3 tekrarlı yıkama işlemi tekrar edilir.

Her bir kuyunun içerisine 25 ul Streptavidin-PE pipetlenir, plak alüminyum folyo ile sarılır, shaker üzerinde oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edilir. Fikoeritrin daha önceki antijen antikor kompleksine bağlanarak ihtiyacımız olan flöresan ışımayı sağlayacaktır.

3 tekrarlı yıkama işlemi tekrarlanır

Her bir kuyu içerisine 120 ul reading buffer eklenir, tabandaki filtreye yıkama esnasında uygulanan vakumdan dolayı yapışmış olan boncukların tekrar yüzer hale gelmesi için plak 5-10 dakika shaker üzerine konulur, bu işlem sonrasında okuma için Luminex cihazına yüklenir. Cihaz okuması bittikten sonra her bir örneğe ait sitokin değerleri pg/ml cinsinden alınır.

3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Ölçüm yapılan tüm bölgelerin, grup ortalamalarına doğrudan yansımaları sağlamak ve örnek aldığımız bölgede biyokimyasal parametrelerle klinik verileri değerlendirebilmek amacıyla, çalışmamızda her ölçüm bölgesi istatistiksel değerlendirme için ayrı bir birim kabul edilmiştir.

Elde edilen veriler, Windows'un Statistical Package for Social Sciences (SPSS 13 versiyonu) programına yüklenmiştir.

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında

normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız, dört grupta toplanmış 50 bireyden elde edilen toplam 100 adet DOS ve 50 adet serum örneği üzerinde yapılmıştır. Sigara içmeyen periodontal sağlıklı bireyler “Grup I” (n=20), sigara içen periodontal sağlıklı bireyler “Grup II” (n=20), sigara içmeyen kronik periodontitisli bireyler “Grup III” (n=20), sigara içen kronik periodontitisli bireyler “Grup IV” (n=40) olarak tanımlanmıştır. Çalışmaya katılan ve periodontal sağlıklı sigara içmeyen grubu oluşturan bireylerin 6’sı kadın, 4’ü erkek, periodontal sağlıklı sigara içen grubu oluşturan bireylerin 4’ü kadın, 6’sı erkek, kronik periodontitisli sigara içmeyen grubu oluşturan bireylerin 6’sı kadın, 4’ü erkek, kronik periodontitisli sigara içen grubu oluşturan bireylerin 9’u kadın, 11’i erkektir.

Çalışmaya katılan bireylerin yaş ve sigara içme durumlarına (paket yıl) ait bilgiler Tablo 4.1’de görülmektedir.

Tablo 4-1 Grupların Yaş ve Sigara İçme Durum Bilgileri

	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)	Grup IV (n=20)	Grup I (Min/Max)	Grup II (Min/Max)	Grup III (Min/Max)	Grup IV (Min/Max)
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS				
Yaş	39,20±5,673	33,40±1,838	41,60±5,337	43,80±5,755	31-48	31-36	36-50	31-50
Sigara İçme Miktarı	-	9,40±4,181	-	22,66±13,108		3,5-15	-	6-50

Çalışmaya dahil edilen bireyler 31-50 yaş aralığındadır. En küçük yaş ortalaması 33,40 ile sigara içen sağlıklı gruba ait iken, en büyük yaş ortalaması 43,80 ile sigara içen kronik periodontitisli gruba aittir.

Sigara içen bireylerin sigara içme miktarı; minimum 3,5 paket yıl ile maksimum 50 paket yıl arasında değişmektedir.

4.1. Klinik Bulgular

Klinik ölçümlerin ağız ortalamalarının kronik periodontitisli (KP'li) ve sağlıklı gruba göre değerlendirilmesi Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4-2 Klinik Ölçümlerin Ağız Ortalamalarının Kronik Periodontitisli ve Sağlıklı Gruba Göre Değerlendirilmesi

Tüm Ağız	KP'li Grup	Sağlıklı Grup	P
	(n=60)	(n=40)	
	Ort±SS	Ort±SS	
Plak İndeksi (%)	94,80±9,71	34,43±12,13	0,001**
Gingival İndeks	1,47±0,27	0,18±0,08	0,001**
Sondalanabilir Cep Derinliği	4,12±0,50	1,78±0,17	0,001**
Sondalamada Kanama (%)	89,29±6,88	18,07±6,06	0,001**
Klinik Ataşman Düzeyi	5,13±0,99	0,83±0,18	0,001**

Student t Test

**** p<0.01**

Kronik periodontitisli grubun bireylerinin tüm ağız plak indeksi ortalaması, sağlıklı grubun bireylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p<0.01).

Kronik periodontitisli grubun bireylerinin tüm ağız gingival indeks ortalaması, sağlıklı grubun bireylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p<0.01).

Kronik periodontitisli grubun bireylerinin tüm ağız sondalamada kanama ortalaması, sağlıklı grubun bireylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p<0.01).

Kronik periodontitisli grubun bireylerinin tüm ağız sondalanabilir cep derinliği ortalaması, sağlıklı grubun bireylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p<0.01).

Kronik periodontitisli grubun bireylerinin tüm ağız klinik ataşman düzeyi ortalaması, sağlıklı grubun bireylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p<0.01).

Klinik ölçümlerin ağız ortalamalarının sigara içme durumuna göre değerlendirilmesi Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4-3 Klinik Ölçümlerin Ağız Ortalamalarının Sigara İçme Durumuna Göre Değerlendirilmesi

Tüm Ağız	Sigara İçen	Sigara İçmeyen	<i>p</i>
	(n=60)	(n=40)	
	Ort±SS	Ort±SS	
Plak İndeksi (%)	77,53±27,29	60,33±34,98	0,011*
Gingival İndeks	0,95±0,57	0,96±0,81	0,961
Sondalanabilir Derinliği	Cep 3,41±1,24	2,85±1,11	0,023*
Sondalamada Kanama (%)	64,69±34,25	54,96±37,36	0,191
Klinik Ataşman Düzeyi	3,73±2,26	2,86±1,18	0,060

Student t Test

* $p < 0.05$

Sigara içen bireylerin tüm ağız plak indeksi ortalaması, sigara içmeyen bireylerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0.05$).

Sigara içen bireylerin tüm ağız sondalanabilir cep derinliği ortalaması, sigara içmeyen bireylerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0.05$).

Sigara içen bireyler ile sigara içmeyen bireylerin tüm ağız gingival indeks, sondalamada kanama ve klinik ataşman düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Klinik ölçümlerin ağız ortalamalarının gruplara göre dağılımı Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4-4 Klinik Ölçümlerin Ağız Ortalamalarının Gruplara Göre Değerlendirilmesi

Tüm Ağız	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	1-2 p	3-4 p	1-3 p	2-4 p
	(n=20)	(n=20)	(n=20)	(n=40)				
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS				
Plak İndeksi	26,89±9,88	41,97±9,21	93,77±7,76	95,31±10,61	0,001**	0,568	0,001**	0,001**
Gingival İndeks	0,17±0,08	0,19±0,08	1,75±0,14	1,33±0,20	0,430	0,001**	0,001**	0,001**
Sondalanabilir Cep Derinliği	1,79±0,15	1,77±0,19	3,90±0,44	4,23±0,50	0,671	0,017*	0,001**	0,001**
Sondalamada Kanama	18,36±4,59	17,79±7,36	91,56±4,92	88,15±7,47	0,772	0,069	0,001**	0,001**
Klinik Ataşman Düzeyi	0,84±0,16	0,82±0,19	4,88±1,10	5,27±0,91	0,680	0,160	0,001**	0,001**
<i>Student t Test</i>		* <i>p<0.05</i>	** <i>p<0.01</i>					

Grup II'nin tüm ağız plak indeksi ortalaması, Grup I'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup III ve Grup IV'ün tüm ağız plak indeksi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup III'ün tüm ağız plak indeksi ortalaması, Grup I'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup IV'ün tüm ağız plak indeksi ortalaması, Grup II'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Grup I ve Grup II'nin tüm ağız gingival indeks ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup III'ün tüm ağız gingival indeks ortalaması, Grup IV'ten istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup III'ün tüm ağız gingival indeks ortalaması, Grup I'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup IV'ün tüm ağız gingival indeks ortalaması ise Grup II'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Grup I ve Grup II'nin tüm ağız sondalanabilir cep derinliği ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup IV'ün tüm ağız sondalanabilir cep derinliği ortalaması, Grup III'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Grup III'ün tüm ağız sondalanabilir cep derinliği ortalaması, Grup I'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup IV'ün tüm ağız

sondalanabilir cep derinliği ortalaması, Grup II'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Grup I ve Grup II'nin tüm ağız sondalamada kanama ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup III ve Grup IV'nin tüm ağız sondalamada kanama ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Ancak; Grup III'ün tüm ağız sondalamada kanama ortalaması Grup I'den, Grup IV'ün tüm ağız sondalamada kanama ortalaması, Grup II'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Grup I ve Grup II'nin tüm ağız klinik ataşman düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup III ve Grup IV'nin tüm ağız klinik ataşman düzeyi ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Ancak; Grup III'ün tüm ağız klinik ataşman düzeyi ortalaması Grup I'den, Grup IV'ün tüm ağız klinik ataşman düzeyi ortalaması, Grup II'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Örnek alınan bölgelerin özelliklerinin gruplara göre değerlendirilmesi Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4-5 Örnek Alınan Bölgelerin Tanımlayıcı Bilgilerinin Değerlendirilmesi

		Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	Grup IV (n=40)	1-2 ⁺ p	3-4 ⁺ p	1-3 ⁺ p	2-4 ⁺ p
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS				
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	1-2 ⁺⁺ p	3-4 ⁺⁺ p	1-3 ⁺⁺ p	2-4 ⁺⁺ p
Pİ	Var	6 (%30,0)	4 (%20,0)	19(%95,0)	37(%92,5)	0,465	1,000	0,001	0,001
	Yok	14(%70,0)	16(%80,0)	1 (%5,0)	3 (%7,5)				
Gİ	0	19(%95,0)	19(%95,0)	0 (%0)	0 (%0)	0,368	0,001	0,001	0,001
	1	0 (%0)	1 (%5,0)	3 (%15,0)	25(%62,5)				
	2	1 (%5,0)	0 (%0)	17(%85,0)	15(%37,5)				
SCD	1-3 mm	20 (%100)	20 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	-	0,064	0,001	0,001
	5-6 mm	0 (%0)	0 (%0)	15(%75,0)	20(%50,0)				
	≥7 mm	0 (%0)	0 (%0)	5 (%25,0)	20(%50,0)				
SK	Var	0 (%0)	0 (%0)	18(%90,0)	33(%82,5)	-	0,443	0,001	0,001
	Yok	20 (%100)	20 (%100)	2 (%10,0)	7 (%17,5)				
KAD		1,10±0,91	0,80±0,52	6,60±1,50	7,45±1,81	0,298	0,092	0,001	0,001

⁺ Mann Whitney U Test

⁺⁺ Ki-kare test ve/veya Fisher's Exact Test ** $p<0.01$

Örnek alınan bölgeler değerlendirildiğinde; Grup I ve Grup II'de plak indeksi oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup III ve Grup IV'te plak indeksi oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup III'teki plak indeksi oranı Grup I'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup IV'teki plak indeksi oranı Grup II'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Grup I ve Grup II'nin gingival indeks düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup III'ün gingival indeks düzeyi, Grup IV'ten istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup III'ün gingival indeks düzeyi, Grup I'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup IV'ün gingival indeks düzeyi, Grup II'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Grup I ve Grup II'deki tüm olguların sondalanabilir cep derinlikleri 1-3 mm arasındadır. Grup III ve Grup IV'ün sondalanabilir cep derinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup III'ün sondalanabilir cep derinliği düzeyi, Grup I'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup IV'ün sondalanabilir cep derinliği düzeyi, Grup II'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Grup I ve Grup II'deki hiçbir olguda sondalamada kanama görülmezken, Grup III ve Grup IV'ün sondalamada kanama görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup III'te sondalamada kanama görülme oranı Grup I'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup IV'te sondalamada kanama görülme oranı Grup II'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Grup I ve Grup II'nin klinik ataşman düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup III ve Grup IV'ün klinik ataşman düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup III'ün klinik ataşman düzeyi, Grup I'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup IV'ün klinik ataşman düzeyi ise, Grup II'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

4.2. Biyokimyasal Bulgular

Kronik periodontitisli ve sağlıklı grubun DOS örneklerindeki sitokin düzeyleri ve karşılaştırmaları Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4-6 Kronik Periodontitisli ve Sağlıklı Grubun Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

	KP'li Grup (n=60)	Sağlıklı Grup (n=40)	<i>p</i>
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
IL-1β (pg/30 sn)	25,88±27,06 (17,05)	2,38±2,65 (1,76)	0,001**
IL-1β (pg/μl)	18,59±19,96 (12,68)	1,93±2,35 (1,44)	0,001**
IL-12 p40 (pg/30 sn)	0,24±0,16 (0,18)	0,31±0,25 (0,34)	0,822
IL-12 p40(pg/μl)	0,17±0,12 (0,13)	0,25±0,20 (0,26)	0,495
IL-16 (pg/30 sn)	4,71±3,37 (3,68)	4,14±2,64 (3,59)	0,855
IL-16 (pg/μl)	3,41±2,62 (2,60)	3,29±1,86 (2,90)	0,449
IL-2 (pg/30 sn)	0,90±0,06 (0,91)	1,29±0,42 (1,33)	0,001**
IL-2 (pg/μl)	0,64±0,10 (0,63)	1,04±0,36 (1,04)	0,001**
IL-6 (pg/30 sn)	0,62±0,85 (0,36)	0,66±0,30 (0,72)	0,014*
IL-6 (pg/μl)	0,42±0,51 (0,28)	0,53±0,25 (0,55)	0,001**
IL-8 (pg/30 sn)	152,47±161,27 (98,27)	55,51±40,59 (45,45)	0,001**
IL-8 (pg/μl)	12,74±12,96 (8,58)	5,23±3,6 (4,61)	0,001**
TNF-α (pg/30 sn)	0,41±0,71 (0)	8,08±8,12 (8,36)	0,001**
TNF-α (pg/μl)	0,03±0,06 (0)	0,78±0,79 (0,76)	0,001**
*DOS Hacmi (μl)	1,42±0,21	1,25±0,10	0,001**

Mann Whitney U Test ⁺ *Student t Test* * *p*<0.05 ** *p*<0.01

Kronik periodontitisli grubun IL-1β total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/μl) düzeyleri, sağlıklı gruptan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (*p*<0.01).

Kronik periodontitisli ve sağlıklı gruplar arasında IL-12 p40'nın total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μl) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (*p*>0.05).

Kronik periodontitisli ve sağlıklı gruplar arasında IL-16'nın total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/μl) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (*p*>0.05).

Kronik periodontitisli grubun IL-2 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, sađlıklı gruptan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı dūřüktür ($p<0.01$).

Kronik periodontitisli grubun IL-6 total miktar (pg/30 sn) düzeyleri, sađlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde dūřüktür ($p<0.05$).

Kronik periodontitisli grubun IL-6 konsantrasyon(pg/ μ l) düzeyleri, sađlıklı gruptan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı dūřüktür ($p<0.01$).

Kronik periodontitisli grubun IL-8 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, sağlıklı gruptan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Kronik periodontitisli grubun TNF- α total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, sađlıklı gruptan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı dūřüktür ($p<0.01$).

Kronik periodontitisli grubun DOS hacim (μ l) düzeyleri, sağlıklı gruptan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Sigara içme durumuna göre DOS örneklerindeki sitokin düzeyleri ve karşılaştırmaları Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4-7 Sigara İçme Durumuna Göre Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

	Sigara İçen (n=60)	Sigara İçmeyen (n=40)	<i>P</i>
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
IL-1β (pg/30 sn)	17,85±27,45 (7,44)	14,43±17,53 (6,76)	0,891
IL-1β (pg/μl)	13,03±20,21 (5,30)	10,27±12,49 (4,91)	0,888
IL-12 p40 (pg/30 sn)	0,28±0,22 (0,18)	0,24±0,19 (0,18)	0,345
IL-12 p40(pg/μl)	0,22±0,17 (0,13)	0,18±0,15 (0,13)	0,427
IL-16 (pg/30 sn)	3,90±2,73 (3,38)	5,36±3,43 (4,15)	0,006**
IL-16 (pg/μl)	2,97±2,21 (2,63)	3,96±2,42 (3,36)	0,007**
IL-2 (pg/30 sn)	1,08±0,35 (0,91)	1,01±0,30 (0,91)	0,288
IL-2 (pg/μl)	0,82±0,32 (0,72)	0,77±0,29 (0,67)	0,449
IL-6 (pg/30 sn)	0,53±0,26 (0,36)	0,80±1,02 (0,45)	0,280
IL-6 (pg/μl)	0,40±0,22 (0,30)	0,57±0,61 (0,33)	0,101
IL-8 (pg/30 sn)	84,75±96,64 (59,59)	157,09±171,55 (91,12)	0,007**
IL-8 (pg/μl)	7,46±8,88 (5,95)	13,14±12,71 (9,04)	0,004**
TNF-α (pg/30 sn)	3,86±6,80 (0)	2,89±5,69 (0)	0,450
TNF-α (pg/μl)	0,37±0,66 (0)	0,28±0,57 (0)	0,404
*DOS Hacmi (μl)	1,36±0,21	1,35±0,17	0,772

Mann Whitney U Test [†] *Student t Test* ** *p<0.01*

Sigara içme durumuna göre bireylerin IL-1β total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/μl) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Sigara içme durumuna göre bireylerin IL-12 p40 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μl) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Sigara içen bireylerin IL-16 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μl) düzeyleri, sigara içmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür (p<0.01).

Sigara içme durumuna göre bireylerin IL-2 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Sigara içme durumuna göre bireylerin IL-6 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Sigara içen bireylerin IL-8 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, sigara içmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p<0.01$).

Sigara içme durumuna göre bireylerin TNF- α total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Sigara içme durumuna göre bireylerin DOS hacim (μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tüm grupların DOS örneklerindeki sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4-8 Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	1-2 p	3-4 p	1-3 p	2-4 p
	(n=20)	(n=20)	(n=20)	(n=40)				
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)				
IL-1β (pg/30 sn)	2,21±1,72 (1,79)	2,55±3,37 (1,70)	26,65±17,72 (22,16)	25,50±30,89 (15,16)	0,725	0,143	0,001 **	0,001 **
IL-1β (pg/μl)	1,72±1,25 (1,46)	2,15±3,11 (1,38)	18,82±12,84 (18,02)	18,47±22,85 (10,88)	0,787	0,136	0,001 **	0,001 **
IL-12 p40 (pg/30 sn)	0,21±0,23 (0,08)	0,41±0,23 (0,55)	0,27±0,12 (0,25)	0,22±0,18 (0,16)	0,037 *	0,050 *	0,037 *	0,019 *
IL-12 p40 (pg/μl)	0,17±0,19 (0,06)	0,33±0,18 (0,43)	0,19±0,09 (0,18)	0,16±0,14 (0,12)	0,046 *	0,056	0,060	0,005 **
IL-16 (pg/30 sn)	4,48±3,61 (3,82)	3,81±1,01 (3,54)	6,25±3,07 (6,13)	3,94±3,28 (2,92)	0,860	0,001 **	0,009 **	0,081
IL-16 (pg/μl)	3,45±2,49 (3,12)	3,13±0,92 (2,88)	4,47±2,29 (4,56)	2,88±2,64 (2,00)	0,946	0,001 **	0,050 *	0,021 *
IL-2 (pg/30 sn)	1,12±0,39 (0,91)	1,45±0,39 (1,70)	0,90±0,05 (0,91)	0,89±0,06 (0,91)	0,009 **	0,851	0,506	0,001 **
IL-2 (pg/μl)	0,89±0,35 (0,71)	1,18±0,31 (1,34)	0,64±0,09 (0,62)	0,64±0,11 (0,66)	0,017 *	0,944	0,012 *	0,001 **
IL-6 (pg/30 sn)	0,55±0,28 (0,36)	0,78±0,28 (0,95)	1,05±1,39 (0,52)	0,40±0,14 (0,35)	0,012 *	0,001 **	0,139	0,001 **
IL-6 (pg/μl)	0,44±0,24 (0,30)	0,63±0,23 (0,75)	0,70±0,82 (0,34)	0,28±0,09 (0,26)	0,021 *	0,001 **	0,441	0,001 **
IL-8 (pg/30 sn)	70,74±46,16 (67,46)	40,28±27,60 (38,45)	243,44±206,3 (187,80)	106,99±110,6 (76,75)	0,028 *	0,002 **	0,001 **	0,001 **
IL-8 (pg/μl)	6,53±3,79 (7,10)	3,93±2,56 (3,64)	19,75±15,01 (16,36)	9,23±10,33 (6,71)	0,035 *	0,001 **	0,001 **	0,004 **
TNF-α (pg/30 sn)	4,91±7,56 (0)	11,25±7,56 (15,88)	0,88±0,92 (1,03)	0,17±0,43 (0)	0,036 *	0,001 **	0,812	0,001 **
TNF-α (pg/μl)	0,49±0,75 (0)	1,08±0,73 (1,50)	0,07±0,08 (0,07)	0,01±0,03 (0)	0,073	0,001 **	0,882	0,001 **
+DOS Hacmi (μl)	1,28±0,12	1,23±0,07	1,42±0,18	1,43±0,22	0,208	0,962	0,048 *	0,001 **

Mann Whitney U Test

⁺ Student t Test

* p<0.05

** p<0.01

Grup I ve Grup II'nin IL-1 β total miktar (pg/30 sn) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup III ve Grup IV'ün IL-1 β total miktar (pg/30 sn) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup III'ün IL-1 β total miktar (pg/30 sn) düzeyleri, Grup I'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup IV'ün IL-1 β total miktar (pg/30 sn) düzeyleri, Grup II'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Grup I ve Grup II'nin IL-1 β konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup III ve Grup IV'ün IL-1 β konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup III'ün IL-1 β konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, Grup I'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup IV'ün IL-1 β konsantrasyon düzeyleri (pg/ μ l), Grup II'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Grup II'nin IL-12 p40 total miktar (pg/30 sn) düzeyleri, Grup I ve Grup IV'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Grup III'ün IL-12 p40 total miktar (pg/30 sn) düzeyleri, Grup I ve Grup IV'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Grup II'nin IL-12 p40 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, Grup I'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Grup III ve Grup IV'ün IL-12 p40 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup I ve Grup III'ün IL-12 p40 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup II'nin IL-12 p40 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, Grup IV'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Grup I ve Grup II'nin IL-16 total miktar (pg/30 sn) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup III'ün IL-16 total miktar (pg/30 sn) düzeyleri, Grup IV'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup III'ün IL-16 total miktar (pg/30 sn) düzeyleri, Grup I'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup II ve Grup IV'ün IL-16 total miktar (pg/30 sn) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Grup I ve Grup II'nin IL-16 konsantrasyon ($\text{pg}/\mu\text{l}$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup III'ün IL-16 konsantrasyon düzeyleri ($\text{pg}/\mu\text{l}$), Grup IV'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup III'ün IL-16 konsantrasyon ($\text{pg}/\mu\text{l}$) düzeyleri, Grup I'den anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Grup II'nin IL-16 konsantrasyon ($\text{pg}/\mu\text{l}$) düzeyleri, Grup IV'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Grup II'nin IL-2 total miktar ($\text{pg}/30 \text{ sn}$) düzeyleri, Grup I'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup III ve Grup IV'ün IL-2 total miktar ($\text{pg}/30 \text{ sn}$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup I ve Grup III'ün IL-2 total miktar ($\text{pg}/30 \text{ sn}$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup II'nin IL-2 total miktar ($\text{pg}/30 \text{ sn}$) düzeyleri, Grup IV'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Grup II'nin IL-2 konsantrasyon ($\text{pg}/\mu\text{l}$) düzeyleri, Grup I'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Grup III ve Grup IV'ün IL-2 konsantrasyon ($\text{pg}/\mu\text{l}$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup I'in IL-2 konsantrasyon ($\text{pg}/\mu\text{l}$) düzeyleri, Grup III'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Grup II'nin IL-2 konsantrasyon ($\text{pg}/\mu\text{l}$) düzeyleri, Grup IV'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Grup II'nin IL-6 total miktar ($\text{pg}/30 \text{ sn}$) düzeyleri, Grup I'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Grup III'ün IL-6 total miktar ($\text{pg}/30 \text{ sn}$) düzeyleri, Grup IV'ten istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup I ve Grup III'ün IL-6 total miktar ($\text{pg}/30 \text{ sn}$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup II'nin IL-6 total miktar ($\text{pg}/30 \text{ sn}$) düzeyi, Grup IV'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Grup II'nin IL-6 konsantrasyon ($\text{pg}/\mu\text{l}$) düzeyleri, Grup I'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Grup III'ün IL-6 konsantrasyon ($\text{pg}/\mu\text{l}$) düzeyleri, Grup IV'ten istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup I ve Grup III'ün IL-6 konsantrasyon ($\text{pg}/\mu\text{l}$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup II'nin IL-6 konsantrasyon ($\text{pg}/\mu\text{l}$) düzeyleri, Grup IV'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Grup I'nin IL-8 total miktar (pg/30 sn) düzeyleri, Grup II'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Grup III'ün IL-8 total miktar (pg/30 sn) düzeyleri, Grup IV'ten istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup III'ün IL-8 total miktar (pg/30 sn) düzeyleri, Grup I'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup IV'ün IL-8 total miktar (pg/30 sn) düzeyleri, Grup II'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Grup I'nin IL-8 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, Grup II'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Grup III'ün IL-8 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, Grup IV'ten istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup III'ün IL-8 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, Grup I'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup IV'ün IL-8 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, Grup II'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Grup II'nin TNF- α total miktar (pg/30 sn) düzeyleri, Grup I'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Grup III'ün TNF- α total miktar (pg/30 sn) düzeyleri, Grup IV'ten istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup I ve Grup III'ün TNF- α total miktar (pg/30 sn) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup II'nin TNF- α total miktar (pg/30 sn) düzeyleri, Grup IV'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Grup I ve Grup II'nin TNF- α konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup III'ün TNF- α konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, Grup IV'ten istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup I ve Grup III'ün TNF- α konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup II'nin TNF- α konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, Grup IV'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Grup I ve Grup II'nin DOS hacim (μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup III ve Grup IV'ün DOS hacim (μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup III'ün DOS hacim (μ l) düzeyleri, Grup I'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Grup IV'ün DOS hacim (μ l) düzeyleri, Grup II'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı şekilde yüksektir ($p<0.01$).

Periodontal hastalıklı bireylerde plak varlığı ile DOS örneklerindeki sitokin düzeylerinin ilişkisi Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4-9 Periodontal Hastalıklı Bireylerde Plak Varlığına Göre DOS Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Periodontal Hastalıklı Bireyler	Plak İndeksi Var	Plak İndeksi Yok	<i>P</i>
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
IL-1β (pg/30 sn)	25,55±27,49 (16,73)	30,55±22,75 (31,84)	0,407
IL-1β (pg/μl)	18,41±20,38 (12,39)	21,00±14,61 (23,79)	0,424
IL-12 p40 (pg/30sn)	0,24±0,17 (0,18)	0,23±0,14 (0,25)	0,859
IL-12 p40(pg/μl)	0,17±0,13 (0,13)	0,16±0,09 (0,19)	0,906
IL-16 (pg/30 sn)	4,75±3,42 (3,68)	4,15±2,83 (3,50)	0,929
IL-16 (pg/μl)	3,44±2,66 (2,68)	3,00±2,25 (2,35)	0,894
IL-2 (pg/30 sn)	0,89±0,05 (0,91)	0,93±0,08 (0,95)	0,279
IL-2 (pg/μl)	0,64±0,10 (0,63)	0,65±0,04 (0,65)	0,689
IL-6 (pg/30 sn)	0,64±0,88 (0,36)	0,35±0,02 (0,34)	0,073
IL-6 (pg/μl)	0,44±0,53 (0,29)	0,24±0,01 (0,24)	0,078
IL-8 (pg/30 sn)	156,79±165,71 (98,27)	91,98±53,38 (101,36)	0,700
IL-8 (pg/μl)	13,08±13,31 (8,59)	7,88±4,95 (8,25)	0,594
TNF-α (pg/30 sn)	0,44±0,73 (0)	0,00±0,00 (0)	0,203
TNF-α (pg/μl)	0,04±0,06 (0)	0,00±0,00 (0)	0,205
*DOS Hacmi (μl)	1,42±0,13	1,43±0,21	0,970

Mann Whitney U Test

⁺ *Student t Test*

Periodontal Hastalıklı Bireylerde;

Plak indeksi varlığına göre bireylerin biyokimyasal parametre ölçümleri ve DOS hacim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Periodontal sağlıklı bireylerin plak varlığı ile DOS örneklerindeki sitokin düzeylerinin ilişkisi Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4-10 Periodontal Sağlıklı Bireylerde Plak Varlığına Göre DOS Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Periodontal Sağlıklı Bireyler	Plak İndeksi Var	Plak İndeksi Yok	<i>p</i>
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
IL-1β (pg/30 sn)	3,99±4,64 (1,91)	1,84±1,25 (1,7)	0,318
IL-1β (pg/μl)	3,32±4,25 (1,51)	1,48±0,97 (1,38)	0,318
IL-12 p40 (pg/30sn)	0,27±0,25 (0,14)	0,32±0,25 (0,54)	0,975
IL-12 p40(pg/μl)	0,22±0,21 (0,11)	0,26±0,20 (0,41)	0,851
IL-16 (pg/30 sn)	5,45±4,07 (4,14)	3,71±1,85 (3,51)	0,107
IL-16 (pg/μl)	4,19±2,62 (3,6)	2,99±1,47 (2,83)	0,049*
IL-2 (pg/30 sn)	1,21±0,43 (0,93)	1,32±0,43 (1,68)	0,448
IL-2 (pg/μl)	0,98±0,38 (0,81)	1,06±0,36 (1,23)	0,638
IL-6 (pg/30 sn)	0,64±0,28 (0,53)	0,67±0,31 (0,92)	0,681
IL-6 (pg/μl)	0,51±0,25 (0,37)	0,54±0,26 (0,7)	0,731
IL-8 (pg/30 sn)	66,85±55,95 (53,05)	51,74±34,42 (45,45)	0,708
IL-8 (pg/μl)	6,07±4,37 (5,69)	4,95±3,14 (4,61)	0,708
TNF-α (pg/30 sn)	6,48±8,37 (0)	8,61±8,11 (15,37)	0,560
TNF-α (pg/μl)	0,64±0,83 (0)	0,83±0,78 (1,42)	0,655
*DOS Hacmi (μl)	1,26±0,16	1,25± 0,08	0,812
<i>Mann Whitney U Test</i>	⁺ <i>Student t Test</i>	[*] <i>p<0.05</i>	

Periodontal Sağlıklı Bireylerde;

Plak varlığı görülen bireylerin DOS IL-16 (pg/μl) konsantrasyon düzeyleri, plak varlığı görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Plak indeksi ile diğer biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.01$).

Sigara içen bireylerde, plak varlığına göre DOS örneklerindeki sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi Tablo 4.11’de verilmiştir.

Tablo 4-11 Sigara İçen Bireylerde Plak Varlığına Göre DOS Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Sigara İçen	Plak İndeksi Var	Plak İndeksi Yok	<i>p</i>
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
IL-1β (pg/30 sn)	23,16±30,39 (14,75)	6,39±14,68 (1,74)	0,001**
IL-1β (pg/μl)	16,98±22,58 (10,44)	4,51±9,71 (1,42)	0,001**
IL-12p40 (pg/30sn)	0,23±0,20 (0,15)	0,40±0,22 (0,55)	0,050*
IL-12 p40(pg/μl)	0,17±0,15 (0,12)	0,32±0,18 (0,43)	0,017*
IL-16 (pg/30 sn)	3,89±3,15 (2,92)	3,91±1,51 (3,54)	0,159
IL-16 (pg/μl)	2,89±2,55 (2,18)	3,13±1,25 (2,87)	0,060
IL-2 (pg/30 sn)	0,94±0,18 (0,91)	1,40±0,42 (1,69)	0,003**
IL-2 (pg/μl)	0,68±0,19 (0,67)	1,12±0,35 (1,29)	0,001**
IL-6 (pg/30 sn)	0,43±0,18 (0,36)	0,74±0,30 (0,95)	0,002**
IL-6 (pg/μl)	0,31±0,14 (0,28)	0,59±0,25 (0,71)	0,001**
IL-8 (pg/30 sn)	101,95±110,38 (71,49)	47,65±37,58 (42,71)	0,011*
IL-8 (pg/μl)	8,86±10,26 (6,58)	4,45±3,31 (4,38)	0,023*
TNF-α (pg/30 sn)	0,95±3,48 (0)	10,15±7,97 (15,37)	0,001**
TNF-α (pg/μl)	0,08±0,33 (0)	0,98±0,77 (1,50)	0,001**
DOS Hacmi (μl)	1,40±0,22	1,26±0,11	0,011

Mann Whitney U Test + *Student t Test* * *p<0.05* ** *p<0.01*

Sigara İçen Bireylerde;

Plak varlığı görülen bireylerin IL-1β total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/μl) düzeyleri, plak varlığı görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p<0.01).

Plak varlığı görülen bireylerin IL-12 p40 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/μl) düzeyleri, plak varlığı görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p<0.05).

Plak varlığına göre bireylerin IL-16 total miktar (pg/30 sn) ve IL-16 konsantrasyon (pg/ μl) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Plak varlığı görülen bireylerin IL-2 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, plak varlığı görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p<0.01$).

Plak varlığı görülen bireylerin IL-6 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, plak varlığı görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p<0.01$).

Plak varlığı görülen bireylerin IL-8 total miktar(pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, plak varlığı görülmeyen olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Plak varlığı görülen bireylerin TNF- α total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, plak varlığı görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p<0.01$).

Plak varlığı görülen bireylerin DOS hacim (μ l) düzeyleri, plak varlığı görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Sigara içmeyen bireylerde, plak varlığına göre DOS örneklerindeki sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi Tablo 4.12’de verilmiştir.

Tablo 4-12 Sigara İçmeyen Bireylerde Plak Varlığına Göre DOS Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Sigara İçmeyen	Plak İndeksi Var	Plak İndeksi Yok	<i>p</i>
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
IL-1β (pg/30 sn)	20,85±19,01 (16,68)	3,74±6,37 (1,85)	0,001**
IL-1β (pg/μl)	14,73±13,64 (12,84)	2,84±4,58 (1,51)	0,001**
IL-12p40(pg/30sn)	0,26±0,16 (0,25)	0,21±0,22 (0,08)	0,111
IL-12 p40(pg/μl)	0,19±0,13 (0,18)	0,17±0,18 (0,06)	0,124
IL-16 (pg/30 sn)	6,44±3,53 (6,13)	3,56±2,43 (3,49)	0,001**
IL-16 (pg/μl)	4,65±2,48 (4,43)	2,81±1,87 (2,66)	0,003**
IL-2 (pg/30 sn)	0,95±0,23 (0,91)	1,11±0,38 (0,91)	0,253
IL-2 (pg/μl)	0,70±0,24 (0,64)	0,88±0,33 (0,72)	0,024*
IL-6 (pg/30 sn)	0,98±1,25 (0,52)	0,50±0,28 (0,34)	0,008**
IL-6 (pg/μl)	0,67±0,74 (0,35)	0,40±0,23 (0,26)	0,046*
IL-8 (pg/30 sn)	210,76±197,48(137,47)	67,64±37,65 (63,22)	0,005**
IL-8 (pg/μl)	17,20±14,49 (11,99)	6,37±3,39 (6,53)	0,006**
TNF-α (pg/30 sn)	2,01±4,41 (0,72)	4,37±7,30 (0)	0,612
TNF-α (pg/μl)	0,19±0,46 (0,06)	0,42±0,71 (0)	0,624
DOS Hacmi (μl)	1,39±0,19	1,27±0,09	0,037
<i>Mann Whitney U Test</i>	<i>+ Student t Test</i>	<i>* p<0.05</i>	<i>** p<0.01</i>

Sigara İçmeyen Bireylerde;

Plak varlığı görülen bireylerin IL-1β total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/μl) düzeyleri, plak varlığı görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p<0.01).

Plak varlığına göre, bireylerin IL-12 p40 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/μl) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Plak varlığı görülen bireylerin IL-16 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/μl) düzeyleri, plak varlığı görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p<0.01).

Plak varlığına göre, bireylerin IL-2 total miktar (pg/30 sn) düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamazken ($p>0.05$); plak varlığı görülen bireylerin IL-2 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, plak varlığı görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0.05$).

Plak varlığı görülen bireylerin IL-6 total miktar (pg/30 sn) düzeyleri, plak varlığı görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Plak varlığı görülen bireylerin IL-6 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, plak varlığı görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Plak varlığı görülen bireylerin IL-8 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, plak varlığı görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Plak varlığı görülen bireylerin TNF- α total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, plak varlığı görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Plak varlığı görülen bireylerin DOS hacim (μ l) düzeyleri, plak varlığı görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Periodontal hastalıklı ve sağlıklı bireylerin gingival indeks değerleri ile DOS örneklerindeki sitokin düzeylerinin korelasyonu Tablo 4.13'te verilmiştir.

Tablo 4-13 Periodontal Hastalıklı ve Sağlıklı Bireylerdeki Gingival İndeks Değeri ile DOS Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

	Gingival İndeks			
	KP'li (n=60)		Sağlıklı (n=40)	
	R	p	r	P
IL-1 β (pg/30 sn)	0,058	0,661	-0,137	0,400
IL-1 β (pg/ μ l)	0,079	0,548	-0,096	0,555
IL-12 p40 (pg/30 sn)	0,100	0,445	-0,104	0,524
IL-12 p40(pg/ μ l)	0,128	0,329	-0,034	0,834
IL-16 (pg/30 sn)	0,229	0,078	0,057	0,729
IL-16 (pg/ μ l)	0,258	0,047*	0,113	0,488
IL-2 (pg/30 sn)	0,138	0,294	-0,073	0,653
IL-2 (pg/ μ l)	0,148	0,260	0,036	0,827
IL-6 (pg/30 sn)	0,144	0,273	0,028	0,866
IL-6 (pg/ μ l)	0,272	0,035*	0,062	0,704
IL-8 (pg/30 sn)	0,124	0,344	0,005	0,977
IL-8 (pg/ μ l)	0,158	0,227	0,025	0,878
TNF- α (pg/30 sn)	0,339	0,008**	-0,093	0,566
TNF- α (pg/ μ l)	0,347	0,007**	-0,057	0,728
DOS Hacmi (μ l)	-0,104	0,429	-0,210	0,193

Spearman's rho Korelasyon Testi kullanıldı

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Kronik Periodontitisli Bireylerde;

Gingival indeks ile IL-1 β total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Gingival indeks ile IL-12 p40 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Gingival indeks ile IL-16 total miktar (pg/30 sn) düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Gingival indeks ile IL-16 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında pozitif yönde, %25.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.05$).

Gingival indeks ile IL-2 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gingival indeks ile IL-6 total miktar (pg/30 sn) düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). Gingival indeks ile IL-6 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında pozitif yönde, %27.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$).

Gingival indeks ile IL-8 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gingival indeks ile TNF- α total miktar (pg/30 sn) düzeyi arasında pozitif yönde, %33.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). Gingival indeks ile TNF- α konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında pozitif yönde, %34.7 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$).

Gingival indeks ile volume (μ l) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p<0.05$).

Periodontal Sağlıklı Bireylerde;

Gingival indeks ile biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Sigara içen ve içmeyen bireylerin gingival indeks değerleri ile DOS örneklerindeki sitokin düzeylerinin ilişkisi Tablo 4.14'te verilmiştir.

Tablo 4-14 Sigara İçen ve İçmeyen Bireylerin Gingival İndeks ile Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin İlişkisi

	Gingival İndeks			
	Sigara İçen (n=60)		Sigara İçmeyen (n=40)	
	R	p	r	P
IL-1 β (pg/30 sn)	0,510	0,001**	0,771	0,001**
IL-1 β (pg/ μ l)	0,496	0,001**	0,762	0,001**
IL-12 p40 (pg/30 sn)	-0,259	0,046*	0,256	0,112
IL-12 p40(pg/ μ l)	-0,283	0,028*	0,229	0,155
IL-16 (pg/30 sn)	-0,214	0,100	0,460	0,003**
IL-16 (pg/ μ l)	-0,262	0,044*	0,390	0,013*
IL-2 (pg/30 sn)	-0,380	0,003**	-0,175	0,281
IL-2 (pg/ μ l)	-0,503	0,001**	-0,363	0,021*
IL-6 (pg/30 sn)	-0,598	0,001**	0,310	0,050*
IL-6 (pg/ μ l)	-0,605	0,001**	0,234	0,145
IL-8 (pg/30 sn)	0,270	0,037*	0,622	0,001**
IL-8 (pg/ μ l)	0,223	0,087	0,628	0,001**
TNF- α (pg/30 sn)	-0,504	0,001**	0,033	0,842
TNF- α (pg/ μ l)	-0,497	0,001**	0,018	0,914
DOS Hacmi (μ l)	0,324	0,012*	0,334	0,035*

Spearman's rho Korelasyon Testi kullanıldı

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Sigara İçen Bireylerde;

Gingival indeks ile IL-1 β total miktarı (pg/30 sn) arasında pozitif yönde, %51 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). Gingival indeks ile IL-1 β konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında pozitif yönde, %49.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$).

Gingival indeks ile IL-12 p40 total miktarı (pg/30 sn) arasında negatif yönde, %25.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.05$).

Gingival indeks ile IL-12 p40 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında negatif yönde, %28.3 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.05$).

Gingival indeks ile IL-16 total miktarı (pg/30 sn) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Gingival indeks ile IL-16 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında negatif yönde, %26.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.05$).

Gingival indeks ile IL-2 total miktarı (pg/30 sn) arasında negatif yönde, %38 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). Gingival indeks ile IL-2 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında negatif yönde, %50.3 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$).

Gingival indeks ile IL-6 total miktarı (pg/30 sn) arasında negatif yönde, %59.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). Gingival indeks ile IL-6 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında negatif yönde, %60.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$).

Gingival indeks ile IL-8 total miktarı (pg/30 sn) arasında pozitif yönde, %27 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.05$). Gingival indeks ile IL-8 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Gingival indeks ile TNF- α total miktarı (pg/30 sn) arasında negatif yönde, %50.4 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). Gingival indeks ile TNF- α konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında negatif yönde, %49.7 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$).

Gingival indeks ile DOS hacmi (μ l) arasında pozitif yönde, %32.4 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.05$).

Sigara İçmeyen Bireylerde;

Gingival indeks ile IL-1 β total miktarı (pg/30 sn) arasında pozitif yönde, %77.1 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). Gingival indeks ile IL-1 β konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında pozitif yönde, %76.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$).

Gingival indeks ile IL-12 p40 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gingival indeks ile IL-16 total miktarı (pg/30 sn) arasında pozitif yönde, %46 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$).

Gingival indeks ile IL-16 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi düzeyi arasında pozitif yönde, %39 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$).

Gingival indeks ile IL-2 total miktarı (pg/30 sn) düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). Gingival indeks ile IL-2 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında negatif yönde, %36.3 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$).

Gingival indeks ile IL-6 total miktarı (pg/30 sn) düzeyi arasında pozitif yönde, %31 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). Gingival indeks ile IL-6 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gingival indeks ile IL-8 total miktarı (pg/30 sn) arasında pozitif yönde, %62.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). Gingival indeks ile IL-8 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında pozitif yönde, %62.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$).

Gingival indeks ile TNF- α total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gingival indeks ile DOS hacmi (μ l) arasında pozitif yönde, %33.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$).

Periodontal hastalıklı ve sağlıklı bireylerin sondalanabilir cep derinliği ile DOS örneklerindeki sitokin düzeylerinin ilişkisi Tablo 4.15'te verilmiştir.

Tablo 4-15 Periodontal Hastalıklı ve Sağlıklı Bireylerdeki Sondalanabilir Cep Derinlikleri ile Biyokimyasal Parametrelerin İlişkisi

	Sondalanabilir Cep Derinliği			
	KP'li (n=60)		Sağlıklı (n=40)	
	r	p	r	P
IL-1 β (pg/30 sn)	0,152	0,246	0,063	0,698
IL-1 β (pg/ μ l)	0,159	0,225	0,068	0,676
IL-12 p40 (pg/30 sn)	0,113	0,392	0,122	0,455
IL-12 p40(pg/ μ l)	0,126	0,336	0,065	0,690
IL-16 (pg/30 sn)	0,048	0,717	0,000	0,999
IL-16 (pg/ μ l)	0,039	0,767	-0,007	0,967
IL-2 (pg/30 sn)	0,295	0,022*	0,121	0,458
IL-2 (pg/ μ l)	0,195	0,134	0,111	0,496
IL-6 (pg/30 sn)	-0,121	0,359	0,164	0,311
IL-6 (pg/ μ l)	-0,099	0,451	0,136	0,401
IL-8 (pg/30 sn)	-0,028	0,832	-0,015	0,926
IL-8 (pg/ μ l)	-0,024	0,858	-0,039	0,812
TNF- α (pg/30 sn)	-0,078	0,552	0,179	0,270
TNF- α (pg/ μ l)	-0,083	0,528	0,115	0,481
DOS Hacmi (μ l)	-0,096	0,465	0,019	0,905

Spearman's rho Korelasyon Testi kullanıldı

* $p < 0.05$

Kronik Periodontitisli Bireylerde;

Sondalanabilir cep derinliği ile IL-2 total miktar (pg/30 sn) düzeyi arasında pozitif yönde, % 29.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.05$).

Sondalanabilir cep derinliği ile diğer biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.01$).

Periodontal Sağlıklı Bireylerde;

Sondalanabilir cep derinliği ile biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Sigara içme durumuna göre sondalanabilir cep derinliği ile DOS örneklerindeki sitokin düzeylerinin ilişkisi Tablo 4.16'da verilmiştir.

Tablo 4-16 Sigara İçen ve İçmeyen Bireylerin Sondalanabilir Cep Derinlikleri ile Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin İlişkisi

	Sondalanabilir Cep Derinliği			
	Sigara İçen (n=60)		Sigara İçmeyen (n=40)	
	R	p	r	P
IL-1 β (pg/30 sn)	0,573	0,001**	0,813	0,001**
IL-1 β (pg/ μ l)	0,553	0,001**	0,803	0,001**
IL-12 p40 (pg/30 sn)	-0,215	0,100	0,397	0,011*
IL-12 p40(pg/ μ l)	-0,258	0,047*	0,375	0,017*
IL-16 (pg/30 sn)	-0,063	0,633	0,351	0,027*
IL-16 (pg/ μ l)	-0,142	0,279	0,264	0,100
IL-2 (pg/30 sn)	-0,346	0,007**	0,047	0,773
IL-2 (pg/ μ l)	-0,511	0,001**	-0,268	0,095
IL-6 (pg/30 sn)	-0,454	0,001**	0,234	0,146
IL-6 (pg/ μ l)	-0,508	0,001**	0,092	0,571
IL-8 (pg/30 sn)	0,456	0,001**	0,478	0,002**
IL-8 (pg/ μ l)	0,406	0,001**	0,465	0,002**
TNF- α (pg/30 sn)	-0,517	0,001**	0,095	0,558
TNF- α (pg/ μ l)	-0,527	0,001**	0,085	0,601
DOS Hacmi (μ l)	0,338	0,008**	0,327	0,039*

Spearman's rho Korelasyon Testi kullanıldı

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Sigara İçen Bireylerde;

Sondalanabilir cep derinliği ile IL-1 β total miktarı (pg/30 sn) arasında pozitif yönde, %57.3 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). Sondalanabilir cep derinliği ile IL-1 β konsantrasyon düzeyi (pg/ μ l) arasında pozitif yönde, %55.3 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$).

Sondalanabilir cep derinliği ile IL-12 p40 total miktarı (pg/30 sn) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Sondalanabilir cep derinliği ile IL-12 p40 konsantrasyon düzeyi (pg/ μ l) arasında negatif yönde, %25.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.05$).

Sondalanabilir cep derinliği ile IL-16 total miktarı (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Sondalanabilir cep derinliği ile IL-2 total miktarı (pg/30 sn) arasında negatif yönde, %34.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). Sondalanabilir cep derinliği ile IL-2 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında negatif yönde, %51.1 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$).

Sondalanabilir cep derinliği ile IL-6 total miktarı (pg/30 sn) arasında negatif yönde, %45.4 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). Sondalanabilir cep derinliği ile IL-6 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında negatif yönde, %50.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$).

Sondalanabilir cep derinliği ile IL-8 total miktarı (pg/30 sn) arasında pozitif yönde, %45.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). Sondalanabilir cep derinliği ile IL-8 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında pozitif yönde, %40.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$).

Sondalanabilir cep derinliği ile TNF- α total miktarı (pg/30 sn) arasında negatif yönde, %51.7 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). Sondalanabilir cep derinliği ile TNF- α konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında negatif yönde, %52.7 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$).

Sondalanabilir cep derinliği ile DOS hacmi (μ l) arasında pozitif yönde, %33.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$).

Sigara İçmeyen Bireylerde;

Sondalanabilir cep derinliği ile IL-1 β total miktarı (pg/30 sn) arasında pozitif yönde, %81.3 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). Sondalanabilir cep derinliği ile IL-1 β konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında pozitif yönde, %80.3 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$).

Sondalanabilir cep derinliği ile IL-12 p40 total miktarı (pg/30 sn) arasında pozitif yönde, %39.7 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). Sondalanabilir cep derinliği ile IL-12 p40 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında pozitif yönde, %37.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$).

Sondalanabilir cep derinliği ile IL-16 total miktarı (pg/30 sn) arasında pozitif yönde, %35.1 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). Sondalanabilir cep derinliği ile IL-16 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Sondalanabilir cep derinliği ile IL-2 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Sondalanabilir cep derinliği ile IL-6 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Sondalanabilir cep derinliği ile IL-8 total miktarı (pg/30 sn) arasında pozitif yönde, %47.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). Sondalanabilir cep derinliği ile IL-8 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında pozitif yönde, %46.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$).

Sondalanabilir cep derinliği ile TNF- α total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Sondalanabilir cep derinliği ile DOS hacmi (μ l) arasında pozitif yönde, %32.7 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$).

Periodontal hastalıklı bireylerde sondalamada kanama varlığı ya da yokluğu ile DOS örneklerindeki sitokin düzeylerinin korelasyonu Tablo 4.17’de verilmiştir.

Tablo 4-17 Periodontal Hastalıklı Bireylerde Sondalamada Kanama Varlığına Göre Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Periodontal Hastalıklı Bireyler	Sondalamada Kanama		P
	Var	Yok	
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
IL-1β (pg/30 sn)	25,63±25,52 (19,62)	27,32±36,46 (13,41)	0,627
IL-1β (pg/μl)	18,27±18,19 (13,73)	20,36±29,42 (10,89)	0,629
IL-12 p40 (pg/30 sn)	0,23±0,15 (0,18)	0,31±0,23 (0,25)	0,401
IL-12 p40(pg/μl)	0,16±0,11 (0,13)	0,23±0,18 (0,14)	0,320
IL-16 (pg/30 sn)	4,78±3,31 (3,68)	4,30±3,87 (2,92)	0,462
IL-16 (pg/μl)	3,49±2,70 (2,81)	2,97±2,21 (2,38)	0,756
IL-2 (pg/30 sn)	0,89±0,06 (0,91)	0,91±0,06 (0,91)	0,510
IL-2 (pg/μl)	0,64±0,10 (0,63)	0,67±0,13 (0,74)	0,315
IL-6 (pg/30 sn)	0,66±0,92 (0,36)	0,38±0,09 (0,34)	0,203
IL-6 (pg/μl)	0,45±0,55 (0,30)	0,28±0,08 (0,28)	0,379
IL-8 (pg/30 sn)	159,45±170,99 (105,13)	112,96±83,69 (83,68)	0,612
IL-8 (pg/μl)	13,30±13,71 (9,24)	9,56±7,13 (8,16)	0,656
TNF-α (pg/30 sn)	0,39±0,69 (0)	0,51±0,88 (0)	0,724
TNF-α (pg/μl)	0,03±0,05 (0)	0,04±0,08 (0)	0,774
⁺ DOS hacmi (μl)	1,43±0,20	1,39±0,26	0,602

Mann Whitney U Test

⁺ Student t Test

Periodontal Hastalıklı Bireylerde;

Sondalamada kanama varlığına göre olguların biyokimyasal parametre ölçümleri ve DOS hacim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

NOT: Periodontal sağlıklı bireylerin hiçbirinde örneklenen bölgelerinde sondalamada kanama görülmediğinden buna ilişkin karşılaştırma yapılamamıştır.

Sigara içen bireylerde, sondalamada kanama varlığına göre DOS örneklerindeki sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi Tablo 4.18’de verilmiştir.

Tablo 4-18 Sigara İçen Bireylerde Sondalamada Kanama Varlığına Göre Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Sigara İçen	Sondalamada	Sondalamada	P
	Kanama Var	Kanama Yok	
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
IL-1β (pg/30 sn)	24,24±28,97 (15,40)	10,03±23,70 (2,26)	0,001**
IL-1β (pg/μl)	17,45±20,57 (10,88)	7,63±18,75 (1,73)	0,001**
IL-12 p40 (pg/30 sn)	0,20±0,16 (0,15)	0,39±0,23 (0,55)	0,015*
IL-12 p40(pg/μl)	0,15±0,12 (0,11)	0,31±0,19 (0,41)	0,005**
IL-16 (pg/30 sn)	3,91±3,11 (3,32)	3,87±2,23 (3,43)	0,287
IL-16 (pg/μl)	2,93±2,73 (2,05)	3,01±1,38 (2,79)	0,082
IL-2 (pg/30 sn)	0,89±0,06 (0,91)	1,31±0,42 (1,68)	0,001**
IL-2 (pg/μl)	0,64±0,10 (0,66)	1,05±0,36 (1,22)	0,001**
IL-6 (pg/30 sn)	0,41±0,15 (0,35)	0,67±0,31 (0,93)	0,001**
IL-6 (pg/μl)	0,29±0,10 (0,26)	0,53±0,26 (0,70)	0,001**
IL-8 (pg/30 sn)	106,23±117,57 (75,91)	58,50±53,66 (44,91)	0,019*
IL-8 (pg/μl)	9,26±11,09 (6,58)	5,27±4,33 (4,38)	0,062
TNF-α (pg/30 sn)	0,14±0,40 (0)	8,41±8,11 (15,37)	0,001**
TNF-α (pg/μl)	0,01±0,03 (0)	0,81±0,78 (1,39)	0,001**
*DOS Hacmi (μl)	1,43±0,21 (1,38)	1,28±0,18 (1,23)	0,002**

Mann Whitney U Test ⁺ *Student t Test* * *p<0.05* ** *p<0.01*

Sigara İçen Bireylerde;

Sondalamada kanama görülen bireylerin IL-1β total miktar (pg/30 sn) düzeyleri, sondalamada kanama görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p<0.01).

Sondalamada kanama görülen bireylerin IL-1β konsantrasyon (pg/μl) düzeyleri, sondalamada kanama görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p<0.01).

Sondalamada kanama görülen bireylerin IL-12 p40 total miktar (pg/30 sn) düzeyleri, sondalamada kanama görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0.05$).

Sondalamada kanama görülen bireylerin IL-12 p40 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, sondalamada kanama görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p<0.01$).

Sondalamada kanama varlığına göre bireylerin IL-16 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Sondalamada kanama varlığına göre bireylerin IL-2 total miktar (pg/30 sn) düzeyleri, sondalamada kanama görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p<0.01$).

Sondalamada kanama görülen bireylerin IL-2 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, sondalamada kanama görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p<0.01$).

Sondalamada kanama görülen bireylerin IL-6 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, sondalamada kanama görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p<0.01$).

Sondalamada kanama görülen bireylerin IL-8 total miktar (pg/30 sn) düzeyleri, sondalamada kanama görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Sondalamada kanama varlığına göre bireylerin IL-8 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Sondalamada kanama görülen bireylerin TNF- α total miktar (pg/30 sn) düzeyleri, sondalamada kanama görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p<0.01$).

Sondalamada kanama görülen bireylerin TNF- α konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, sondalamada kanama görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p<0.01$).

Sondalamada kanama görülen bireylerin DOS hacim (μ l) düzeyleri, sondalamada kanama görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Sigara içmeyen bireylerde, sondalamada kanama varlığına göre DOS örneklerindeki sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi Tablo 4.19'da verilmiştir.

Tablo 4-19 Sigara İçmeyen Bireylerde Sondalamada Kanama Varlığına Göre DOS Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Sigara İçmeyen	Sondalamada	Sondalamada	P
	Kanama Var	Kanama Yok	
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
IL-1β (pg/30 sn)	28,17±18,02 (24,63)	3,19±3,75 (1,83)	0,001**
IL-1β (pg/μl)	19,78±13,17 (18,55)	2,48±2,86 (1,49)	0,001**
IL-12 p40 (pg/30 sn)	0,27±0,13 (0,25)	0,22±0,22 (0,08)	0,050*
IL-12 p40 (pg/μl)	0,19±0,09 (0,18)	0,18±0,19 (0,07)	0,100
IL-16 (pg/30 sn)	6,37±3,15 (6,13)	4,54±3,50 (3,82)	0,011*
IL-16 (pg/μl)	4,52±2,36 (4,56)	3,50±2,42 (3,12)	0,063
IL-2 (pg/30 sn)	0,90±0,05 (0,91)	1,10±0,38 (0,91)	0,587
IL-2 (pg/μl)	0,63±0,09 (0,61)	0,88±0,34 (0,71)	0,006**
IL-6 (pg/30 sn)	1,11±1,45 (0,52)	0,54±0,27 (0,36)	0,086
IL-6 (pg/μl)	0,73±0,86 (0,34)	0,43±0,23 (0,30)	0,446
IL-8 (pg/30 sn)	256,99±210,73 (196,41)	75,35±56,15 (67,46)	0,001**
IL-8 (pg/μl)	20,70±15,23 (16,36)	6,96±4,82 (7,10)	0,001**
TNF-α (pg/30 sn)	0,84±0,87 (1,03)	4,58±7,28 (0)	0,893
TNF-α (pg/μl)	0,07±0,07 (0,07)	0,45±0,73 (0)	0,976
*DOS Hacmi (μl)	1,44±0,19 (1,46)	1,27±0,12 (1,27)	0,004**
<i>Mann Whitney U Test</i>	⁺ <i>Student t Test</i>	* <i>p<0.05</i>	** <i>p<0.01</i>

Sigara İçmeyen Bireylerde;

Sondalamada kanama görülen bireylerin IL-1β total miktar (pg/30 sn) düzeyleri, sondalamada kanama görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p<0.01).

Sondalamada kanama görülen bireylerin IL-1β konsantrasyon (pg/μl) düzeyleri, sondalamada kanama görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p<0.01).

Sondalamada kanama görülen bireylerin IL-12 p40 total miktar (pg/30 sn) düzeyleri, sondalamada kanama görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Sondalamada kanama varlığına göre bireylerin IL-12 p40 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Sondalamada kanama görülen bireylerin IL-16 total miktar (pg/30 sn) düzeyleri, sondalamada kanama görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Sondalamada kanama varlığına göre bireylerin IL-16 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Sondalamada kanama varlığına göre bireylerin IL-2 total miktar (pg/30 sn) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Sondalamada kanama görülen bireylerin IL-2 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, sondalamada kanama görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p<0.01$).

Sondalamada kanama varlığına göre bireylerin IL-6 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Sondalamada kanama görülen bireylerin IL-8 total miktar (pg/30 sn) düzeyleri, sondalamada kanama görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Sondalamada kanama görülen bireylerin IL-8 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, sondalamada kanama görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Sondalamada kanama varlığına göre bireylerin TNF- α total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Sondalamada kanama görülen bireylerin DOS hacim (μ l) düzeyleri, sondalamada kanama görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Periodontal hastalıklı ve sağlıklı bireylerin klinik ataşman düzeyi ve DOS örneklerindeki sitokin düzeylerinin ilişkisi Tablo 4.20’de verilmiştir.

Tablo 4-20 Periodontal Hastalıklı ve Sağlıklı Bireylerdeki Klinik Ataşman Düzeyi ile DOS Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin İlişkisi

	Klinik Ataşman Düzeyi (mm)			
	KP’li (n=60)		Sağlıklı (n=40)	
	r	p	r	P
IL-1 β (pg/30 sn)	-0,017	0,901	0,212	0,188
IL-1 β (pg/ μ l)	-0,010	0,939	0,204	0,207
IL-12 p40 (pg/30 sn)	-0,023	0,863	0,174	0,284
IL-12 p40(pg/ μ l)	0,000	0,998	0,079	0,630
IL-16 (pg/30 sn)	-0,076	0,572	0,025	0,877
IL-16 (pg/ μ l)	-0,090	0,503	0,015	0,928
IL-2 (pg/30 sn)	0,266	0,043*	0,078	0,631
IL-2 (pg/ μ l)	0,136	0,308	0,032	0,846
IL-6 (pg/30 sn)	-0,202	0,128	0,106	0,516
IL-6 (pg/ μ l)	-0,218	0,100	0,051	0,754
IL-8 (pg/30 sn)	-0,184	0,167	0,058	0,721
IL-8 (pg/ μ l)	-0,184	0,167	0,036	0,825
TNF- α (pg/30 sn)	-0,208	0,117	0,097	0,552
TNF- α (pg/ μ l)	-0,210	0,113	0,049	0,765
DOS Hacmi (μ l)	-0,034	0,799	0,057	0,725

Spearman’s rho Korelasyon Testi kullanıldı

* $p < 0.05$

Kronik Periodontitisli Bireylerde;

Klinik ataşman düzeyi ile DOS IL-2 total miktar (pg/30 sn) düzeyi arasında pozitif yönde (%26.6 düzeyinde) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.05$).

Klinik ataşman düzeyi ile diğer biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Periodontal Sağlıklı Bireylerde;

Klinik ataşman düzeyi ile biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Sigara içme durumuna göre klinik ataşman düzeyi ve DOS örneklerindeki sitokin düzeylerinin ilişkisi Tablo 4.21’de verilmiştir.

Tablo 4-21 Sigara İçen ve İçmeyen Bireylerin Klinik Ataşman Düzeyi ile Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin İlişkisi

	Klinik Ataşman Düzeyi (mm)			
	Sigara İçen (n=60)		Sigara İçmeyen (n=40)	
	R	p	r	P
IL-1 β (pg/30 sn)	0,527	0,001**	0,785	0,001**
IL-1 β (pg/ μ l)	0,502	0,001**	0,767	0,001**
IL-12 p40 (pg/30 sn)	-0,242	0,067	0,378	0,016*
IL-12 p40(pg/ μ l)	-0,302	0,021*	0,349	0,027*
IL-16 (pg/30 sn)	-0,068	0,612	0,295	0,065
IL-16 (pg/ μ l)	-0,158	0,235	0,205	0,205
IL-2 (pg/30 sn)	-0,376	0,004**	0,070	0,668
IL-2 (pg/ μ l)	-0,567	0,001**	-0,256	0,111
IL-6 (pg/30 sn)	-0,460	0,001**	0,164	0,313
IL-6 (pg/ μ l)	-0,549	0,001**	0,021	0,900
IL-8 (pg/30 sn)	0,396	0,002**	0,449	0,004**
IL-8 (pg/ μ l)	0,332	0,011*	0,432	0,005**
TNF- α (pg/30 sn)	-0,543	0,001**	0,033	0,841
TNF- α (pg/ μ l)	-0,551	0,001**	0,019	0,907
DOS Hacmi (μ l)	0,386	0,003**	0,340	0,032*

Spearman's rho Korelasyon Testi kullanıldı

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Sigara İçen Bireylerde;

Klinik ataşman düzeyi ile IL-1 β total miktarı (pg/30 sn) arasında pozitif yönde, %52.7 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). Klinik ataşman düzeyi ile IL-1 β konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında pozitif yönde, %50.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$).

Klinik ataşman düzeyi ile IL-12 p40 total miktarı (pg/30 sn) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Klinik ataşman düzeyi ile IL-12 p40

konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında negatif yönde, %30.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$).

Klinik ataşman düzeyi ile IL-16 total miktarı (pg/30 sn) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). Klinik ataşman düzeyi ile IL-16 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Klinik ataşman düzeyi ile IL-2 total miktarı (pg/30 sn) arasında negatif yönde, %37.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). Klinik ataşman düzeyi ile IL-2 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında negatif yönde, %56.7 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$).

Klinik ataşman düzeyi ile IL-6 total miktarı (pg/30 sn) arasında negatif yönde, %46 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). Klinik ataşman düzeyi ile IL-6 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında negatif yönde, %54.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$).

Klinik ataşman düzeyi ile IL-8 total miktarı (pg/30 sn) arasında pozitif yönde, %39.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). Klinik ataşman düzeyi ile IL-8 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında pozitif yönde, %33.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$).

Klinik ataşman düzeyi ile TNF- α total miktarı (pg/30 sn) arasında negatif yönde, %54.3 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). Klinik ataşman düzeyi ile TNF- α konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında negatif yönde, %55.1 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$).

Klinik ataşman düzeyi ile DOS hacmi (μ l) arasında pozitif yönde, %38.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$).

Sigara İçmeyen Bireylerde;

Klinik ataşman düzeyi ile IL-1 β total miktarı (pg/30 sn) arasında pozitif yönde, %78.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). Klinik ataşman düzeyi ile IL-1 β konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında pozitif

yönde, %76.7 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$).

Klinik ataşman düzeyi ile IL-12 p40 total miktarı (pg/30 sn) arasında pozitif yönde %37.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). Klinik ataşman düzeyi ile IL-12 p40 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında pozitif yönde, %34.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$).

Klinik ataşman düzeyi ile IL-16 total miktarı (pg/30 sn) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). Klinik ataşman düzeyi ile IL-16 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Klinik ataşman düzeyi ile IL-2 total miktarı (pg/30 sn) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). Klinik ataşman düzeyi ile IL-2 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Klinik ataşman düzeyi ile IL-6 total miktarı (pg/30 sn) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). Klinik ataşman düzeyi ile IL-6 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Klinik ataşman düzeyi ile IL-8 total miktarı (pg/30 sn) arasında pozitif yönde, %44.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). Klinik ataşman düzeyi ile IL-8 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında pozitif yönde, %43.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$).

Klinik ataşman düzeyi ile TNF- α total miktarı (pg/30 sn) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). Klinik ataşman düzeyi ile TNF- α konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Klinik ataşman düzeyi ile DOS hacmi (μ l) arasında pozitif yönde, %34 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$).

Kronik periodontitisli (KP'li) ve sağlıklı grupların serum örneklerindeki sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi Tablo 4.22'de verilmiştir.

Tablo 4-22 Kronik Periodontitisli ve Sağlıklı Grupların Serum Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Serum Parametreleri	KP'li grup (n=60)	Sağlıklı grup(n=40)	P
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
IL-1β	4,95±0,68 (4,85)	4,78±0,17 (4,70)	0,031*
IL-12 p40	7,87±3,70 (7,11)	6,08±2,63 (5,38)	0,004**
IL-16	43,47±5,65 (42,11)	45,08±7,64 (43,52)	0,169
IL-2	-	-	-
IL-6	8,54±0,07 (8,56)	8,56±0,07 (8,56)	0,321
IL-8	5,39±0,09 (5,44)	5,52±0,46 (5,44)	0,108
TNF-α	4,69±0,68 (4,53)	4,62±0,68 (4,53)	0,488
<i>Mann Whitney U Test</i>	* $p<0.05$	** $p<0.01$	

Kronik periodontitisli grubun serum IL-1 β düzeyleri, sağlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Kronik periodontitisli grubun serum IL-12 p40 düzeyleri, sağlıklı gruptan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

Kronik periodontitisli ve sağlıklı grupların serum IL-16, IL-6, IL-8, TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

IL-2 molekülünün serumda tespiti yapılamamış olduğundan bu molekülün serum değerlendirmesi yapılamamıştır.

Sigara içme durumuna göre serum örneklerindeki sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi Tablo 4.23'te verilmiştir.

Tablo 4-23 Sigara İçme Durumuna Göre Serum Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Serum Parametreleri	Sigara İçen (n=60)	Sigara İçmeyen (n=40)	<i>p</i>
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
IL-1β	4,84±0,18 (4,81)	4,94±0,82 (4,70)	0,090
IL-12 p40	7,08±3,00 (6,64)	7,27±3,98 (5,98)	0,844
IL-16	45,28±7,70 (42,81)	42,35±3,65 (41,39)	0,193
IL-2	-	-	-
IL-6	8,54±0,08 (8,56)	8,55±0,06 (8,56)	0,163
IL-8	5,46±0,38 (5,44)	5,41±0,08 (5,44)	0,596
TNF-α	4,68±0,57 (4,53)	4,64±0,82 (4,53)	0,254

Mann Whitney U Test

Sigara içen ve içmeyen grupların serum örneklerindeki IL-1 β , IL-12 p40, IL-16, IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

IL-2 molekülünün serumda tespiti yapılamamış olduğundan bu molekülün serum değerlendirmesi yapılamamıştır.

Gruplara göre serum örneklerindeki sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi Tablo 4.24'te verilmiştir.

Tablo 4-24 Gruplara Göre Serum Örneklerindeki Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Serum Parametreleri	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	Grup IV (n=40)	1-2 p	3-4 p	1-3 p	2-4 p
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)				
IL-1β	4,71±0,17 (4,66)	4,85±0,15 (4,85)	5,17±1,12 (4,85)	4,83±0,19 (4,77)	0,001**	0,295	0,001**	0,525
IL-12 p40	5,22±1,33 (4,95)	6,95±3,29 (6,35)	9,33±4,68 (7,71)	7,14±2,89 (6,75)	0,116	0,060	0,001**	0,551
IL-16	42,08±2,82 (42,10)	48,07±9,64 (43,52)	42,63±4,38 (41,39)	43,89±6,20 (42,11)	0,081	0,570	1,000	0,040*
IL-2	-	-	-	-	-	-	-	-
IL-6	8,54±0,04 (8,56)	8,58±0,08 (8,56)	8,57±0,07 (8,56)	8,52±0,07 (8,56)	0,141	0,016*	0,075	0,022*
IL-8	5,42±0,09 (5,44)	5,62±0,63 (5,44)	5,40±0,08 (5,44)	5,38±0,09 (5,44)	0,572	0,384	0,770	0,096
TNF-α	4,31±0,46 (4,53)	4,94±0,72 (4,53)	4,97±0,97 (4,53)	4,56±0,43 (4,53)	0,002**	0,200	0,016*	0,082

Mann Whitney U Test

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Grup II'nin serum IL-1β düzeyi, Grup I'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p < 0.01$). Grup III ve Grup IV'ün serum IL-1β düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Grup III'ün serum IL-1β düzeyi, Grup I'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p < 0.01$). Grup II ve Grup IV'ün serum IL-1β düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Grup I ve Grup II'nin serum IL-12 p40 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Grup III ve Grup IV'ün serum IL-12 p40 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Grup III'ün serum IL-12 p40 düzeyi, Grup I'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p < 0.01$). Grup II ve Grup IV'ün serum IL-12 p40 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Grup I ve Grup II'nin serum IL-16 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup III ve Grup IV'ün serum IL-16 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup I ve Grup III'ün serum IL-16 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup II'nin serum IL-16 düzeyleri, Grup IV'ten anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

IL-2 molekülünün serumda tespiti yapılamamış olduğundan bu molekülün serum değerlendirilmesi yapılamamıştır.

Grup I ve Grup II'nin serum IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup III'ün IL-6 düzeyleri, Grup IV'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Grup I ve Grup III'ün serum IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup II'nin serum IL-6 düzeyleri, istatistiksel olarak Grup IV'ten anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Grupların IL-8 serum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Grup II'nin serum TNF- α düzeyi, Grup I'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Grup III ve Grup IV'ün serum TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup III'ün serum TNF- α düzeyi, Grup I'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Grup II ve Grup IV'ün serum TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

5.1. YÖNTEMİN TARTIŞMASI

5.1.1. Hasta Profiline Tartışması

Çalışmamızda; sosya-kültürel yönden bir tedavi programına katılım gösterebilecek, 30-50 yaş arası ve sistemik olarak sağlıklı bireyler değerlendirme kapsamına alınmıştır. Periodontal sağlık ve sigara içme durumuna göre; periodontal sağlıklı ya da periodontal hastalıklı ve sigara içen ya da içmeyen olarak bireyler 4 gruba ayrılarak değerlendirilmiştir.

Bilindiği gibi kronik periodontitis; klinik olarak ataşman kaybının görüldüğü ve sondalanabilir cep derinliğinin 3 mm'in üzerine çıktığı patolojik bir durumdur (140). Ancak bazı durumlarda (örneğin besin gömülmesi) herhangi bir travma ya da başka bir sebeple ağızda lokal olarak da sondalanabilir cep derinliği normal sınırların üzerine çıkabilir ve klinik ataşman kaybı oluşabilir. Periodontal açıdan hastalıklı ve sağlıklı bireylerin net bir şekilde ayırt edilebilmesi için periodontal hastalıklı grubun bireylerinde; klinik ataşman kaybı ağız ortalamasının 4 mm ve üzerinde olmasına, sondalanabilir cep derinliğinin en az 20 bölgede 5 mm ve üzerinde olmasına özellikle dikkat edilmiştir.

Sigara içme durumu bireye sorma yöntemi ile belirlenmiştir. Ancak bunun yanında bireyin maruz kaldığı gerçek sigara miktarının daha objektif ve güvenilir bir biçimde saptanabileceği biyokimyasal analiz yöntemleri (serum kotinin seviyesi ölçümü gibi) de kullanılabilir. Yapılan çalışmalar, bireye sorma yöntemi ile elde edilen verilerin, serum kotinin seviyesi ile uyumlu olduğunu destekler niteliktedir (218, 298). Çalışmamızda, bireye sorma yönteminin muhtemel subjektifliğinden dolayı sigara kullanım eşik değeri yukarı çekilmiştir. Sigara içen gruba 5 yıldır günde en az 10 adet ve üzerinde sigara içen bireyler dahil edilirken, içmeyen bireylerde ya hiç sigara içmemiş olması ya da en az 2 yıl önce sigarayı bırakmış olması şartı aranmıştır. van der Van der Weijden ve ark. (285) sigarayı bırakanların hesaplanamayan etkilerinin olacağını bildirmesine karşın, yapılan çalışmalarda sigaranın bırakılmasını takiben 1 yıl içerisinde dişeti dokusunun fibrotik ve kalınlaşmış durumundan normal kontur ve anatomisine döndüğü bildirilmiş ve sigara kullanımını en az 1 yıl önce bırakmış

bireylerin hiç sigara içmeyen bireylerle aynı grupta 'sigara içmeyen' olarak değerlendirilmesi uygun bulunmuştur (122). Bizim çalışmamızda da, bireyin o anda var olan periodontal durumunu hem klinik hem de biyokimyasal açıdan sigara içmeyen bir bireyinki gibi yansıtacağını düşündüğümüzden iki yıl ve daha öncesinde sigarayı bırakmış bireyler sigara içmeyen gruba dahil edilmiştir.

Sigara kullanan bireylerin sigara kullanım miktarı; paket yıl (= *günlük kullanım adedi / 20 x kullanım yılı*) olarak hesaplanmış ve değerlendirilmiştir (39).

5.1.2. Klinik Değerlendirme Yönteminin Tartışması

Çalışmamızdaki bireyler, çalışma kapsamına uygunlukları belirlendikten sonra aynı seans, o andaki periodontal durumlarının tespit edilmesi amacıyla bir dizi klinik değerlendirmeye tabi tutulmuşlardır.

Dişeti iltihabının başlaması ve gelişmesinde en önemli etyolojik faktör kabul edilen MDP tespiti için; objektif veri elde edilebileceği düşünülen, aynı zamanda uygulaması pratik olan aproksimal **PI** kullanılmıştır. Bu değerlendirmede; plak varlığını ve kalınlığını tespit etmek için boyama gibi ekstra bir işleme ihtiyaç duyulmamakta ve plak 'var' ya da 'yok' olarak pratik bir şekilde kaydedilmektedir. Ancak daha hassas bir plak değerlendirmesi yapılması düşünüldüğünde, plak varlığını skorlayarak (0-3 arası 4 skor) değerlendiren Silness-Löe plak indeksi (249) kullanılabilir. Çalışmamızda sağlıklı gruba dahil edilen bireylerin plak indeksi ortalamalarının % 20'nin altında olmasına dikkat edilmiştir.

Dişeti iltihabının değerlendirilmesi için **GI** (gingival indeks) kullanılmıştır. Bu indeks, cebin yumuşak doku duvarındaki iltihabi durumu yansıtan (kanama ya da dolaşım bozukluğunun tarifi için dişetin kırım ve rengindeki değişiklik incelenerek skorlanan) bir değerlendirmedir (170). Ancak bu indeks, cep tabanındaki iltihabi süreci yansıtmadığı için sondalamada kanama değeri de kullanılmıştır.

SCD, serbest dişeti kenarı ile dişeti bağ dokusu fibrillerinin semente yapıştığı yerin en kuronal sınırı arasındaki mesafedir (166). Bu mesafenin ölçümü için kullanılan sondalar farklı fiziksel özellik taşıdıkları gibi sondalama sırasında uygulanan kuvvetin de araştırmacıdan araştırmacıya değişim gösterebilir olması bu indekse subjektif bir özellik kazandırmaktadır. Çalışmamızda uygulanan basıncı sabitleyecek hassas bir sonda kullanılmamıştır ancak tüm bireyler tek bir araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir.

Sondalamada kanama (SK) indeksi, belli bir basınç altında serbest dişeti kenarından oluk ya da cep içine ilerletilen sondanın cep tabanına ulaştırılması ile iltihabın varlığında kanama var (+), yokluğunda kanama yok (-) şeklinde kayıt edilmesi ve sonrasında (+) değerlerin yüzdesel olarak ifade edilmesi şeklinde yapılmıştır. Literatürde, sondalamada kanamanın yokluğunun belirttiği periodontal sağlık durumu, varlığının belirttiği hastalık durumundan diagnostik açıdan daha güvenilir bulunmuştur (140). Sağlıklı grubun bireylerinde SK ortalamasının % 10'nun altında olmasına dikkat edilmiştir. Aynı zamanda sağlıklı grupta DOS örnekleri SK (-) olan bölgelerden elde edilmiştir.

Çalışmamızda Greenstein ark.'nın SK indeksi kullanılmıştır (107). Ancak bu indekste standart bir basınç uygulaması yoktur. Van der Velden'in 'Periodontal Cep Kanama İndeksi' (284); ölçüm sırasında uygulanan basıncı 0.75 Newton ile sabitleyerek uygulandığından, daha hassas bir ölçüm olarak değerlendirilebilir.

KAD ölçümü, mine sement sınırı gibi objektif bir referans noktasına göre değerlendirilen bir indeks olduğu için, periodontal durum tespitinde SCD indeksine ilave olarak kullanılmıştır. KAD hastalığın süregelen hikayesi hakkında da bilgi veren bir ölçümdür.

Hassas bir değerlendirme yapmak amacıyla yapılan tüm klinik ölçümler, her dişin 6 noktasından ve tek bir çalışmacı tarafından yapılmıştır.

5.1.3. DOS Toplama ve Ölçüm Yönteminin Tartışması

Periodontal hastalıkta konak yanıtının invazif olmayan bir yöntemle incelenebilmesine imkan veren DOS; esas olarak kan plazmasından kaynaklanan, diş ve dişeti kenarı arasındaki sulkus veya periodontal cep içerisinde değişen kompozisyonlarda bulunan, ve periodontal cep veya sulkusun ekolojisini belirleme özelliğine sahip bir biyolojik sıvı ve/veya eksuda olarak tanımlanabilmektedir (281).

Bilindiği gibi DOS hacmi bireyler ve bölgeler arasında belirgin farklılıklar sergilemektedir. Ayrıca bir bölgedeki DOS hacmini etkileyebilen faktörler çok sayıdadır ve nitelik açısından da ciddi bir çeşitlilik göstermektedir. Bunların bir bölümü (örn: ortamın ısı ve nem düzeyi, bireyin kendi vücut ısı) kontrol edilemeyen faktörler niteliğinde olup metodolojik olarak standardize edilmeleri pek mümkün olmamaktadır (281). Ancak DOS miktarını etkileyen bazı faktörler metodolojik olarak standardize

edilmeye uygun olup, çalışmamızda DOS hacmini etkileyebilme potansiyeline sahip olduğu düşünülen ve örnekleme metodolojisi yönünden kontrol-edilebilir nitelikteki bu türden (sirkadyen ritm, tükürük ve kan kontaminasyonu, mekanik irritasyonun boyutu gibi) faktörlerin standardizasyonuna özen gösterilmeye çalışılmıştır. Sondalamanın oluşturduğu mekanik irritasyonun DOS akışını değiştirdiği bilindiğinden, DOS toplama işlemi klinik değerlendirmelerin en erken 24 saat sonrasında yapılmıştır.

Enflamatuar mediatörlerin saptanması amacıyla örnek toplanan bölgelerin seçimi, yapılan çalışmalar arasında farklılık göstermektedir ancak; genellikle her bir yarım çenede bir ya da iki bölgenin, hastanın periodontal sağlık durumunu yansıtacağı düşünülmektedir (58). Kronik periodontitis ise 'site-specific' (bölgeye özel) bir hastalık olarak tanımlanmaktadır ve aynı bireyin farklı bölgelerinde, hatta aynı bölgenin komşu iki dişinde bile periodontal durumun farklı olduğu bilinmektedir (191). Bu sebeple çalışmamızda, bireylerin DOS örneklerini içeren her bir filtre kağıdı ayrı ependorf tüpünde muhafaza edilerek, göllendirme yöntemi uygulanmamıştır. Değerlendirme yapılırken de her bir örneğin analizi ayrı yapılmıştır. DOS ile yapılan araştırmalarda, sıvının örnekleme stratejilerindeki farklılıkların (örn. hastalıklı ve hastalıklı olmayan bölgelerin bir arada örnekleme), DOS içeriğini (örn. IL düzeyleri) etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Örnekleme alanlarının seçiminde genel olarak bir kadranda seçilen 1 veya 2 bölgenin o hastayı yansıtabileceği öngörülmektedir ancak, tüm örnekleme alanlarının tüm zamanlarda aktif hastalık göstermedikleri de bilinmektedir. Bu nedenle örnekleme bölgelerini bağımsız olarak değerlendirmenin daha sağlıklı olabileceği savunulmaktadır (58).

Az miktarda ve değişken bir hacme sahip olmasından dolayı analize imkan verecek bir hacim sağlayabilmek adına, günümüze kadar pek çok farklı DOS örnekleme yöntemi tanımlanmaktadır. Bunlar içinde en az travmatik, kolay ve hızlı bir yöntem olması sebebi ile filtre kağıdı ile toplama yöntemi tercih edilmiştir. Analiz için yeterli sıvının elde edilebilmesi için de oluk içi yöntem tercih edilmiştir (109).

DOS ile ilgili önceki çalışmalarda, standart sıvı hacmi toplamak amacıyla kapiller tüpler kullanılmış ancak bunun DOS analizi için fizyolojik bir yaklaşım olmadığı belirtilmiştir (109). Referans olarak alınan çalışmaların çoğunda yaygın olarak standart kağıt şeritler kullanılmıştır (48, 49, 81, 98, 100, 146, 229, 277).

DOS örneklerinin toplanma süresi oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; toplama süresi 30 sn'nin üzerine çıktığında DOS içeriği, interstisyel sıvı içeriğinden ziyade serum içeriğine benzemektedir (64). Bu nedenle çalışmamızda filtre kağıtlar cep içerisinde 30 sn bekletilmiştir.

Çalışmamızda, toplanan DOS miktarını belirlemek için tartma yöntemi kullanılmıştır. Kağıt şeritlerin tartılması işleminde; çok küçük hacimler için hassas bir tartı aygıtı gerekmektedir. Hacmin belirlenmesi sırasındaki gecikmeden doğacak buharlaşma ile toplanan miktarda oluşacak kayıp, sıvı hacmini değiştirebilmektedir. Üzerinde DOS veya serum bulunan bir kağıt şerit, kapalı bir tüp içinde tartıya konmazsa, ölçüm değerinde azalma izlenmektedir. Periotron aygıtı ile yapılan değerlendirmede, mevcut DOS hacmi elektronik olarak ve daha hassas biçimde belirlenebilmektedir. Bu teknik hızlıdır ancak, cihazın en önemli sınırlamaları arasında 1.0 mikrolitreden fazla hacimleri belirleyememesi sayılabilir. Bu hacimsel kısıtlama önemli bir sorundur çünkü iltihabi alanlarda çoğunlukla bu miktarın daha üzerinde DOS bulunmakta ve çalışmaların büyük bir çoğunluğu da bu alanlarda gerçekleştirilmektedir (109).

Kağıt şeritlerdeki DOS hacminin geri elde edilmesi de önemli bir noktadır ve geri elde edilen DOS yüzdesinin bilinmesi önemlidir. Çalışmalar arasındaki farklılıkların bir nedeni de bu geri elde etme farklılıkları ile ilişkilendirilmektedir. Toplanan DOS miktarının kağıt şeritlerden ayrıştırılması işleminde, % 100'e varan oranda geri kazanım sağladığı bildirildiğinden (109) santrifüj yöntemi tercih edilmiştir.

Önceden ağırlıklarını ölçtüğümüz standart filtre kağıtlara sırasıyla 0,1 µl, 0,2 µl,...1µl ye kadar PBS çözeltisi emdirilmiş ve hassas terazide tartılarak ağırlık değişimleri kaydedilmiştir. İşlem her bir değer için üç kez tekrarlanmış ve elde edilen değerlerin ortalaması alınmıştır. Sonuçta; ağırlık ve hacim eşleşmesi oluşturan, 'correlation coefficient' diye bilinen lineer regresyon değeri $R= 0,9755$ olan (%95'e yakın lineer) bir eğri elde edilmiştir. Bu eğriden elde edilen formülüzasyon ($y = 0,0013x - 0,0014$) ile gr cinsinden olan DOS miktarı µl'ye çevrilmiştir. Elde edilen bu hacim (µl) değeri sulandırma miktarı olan 0,12 ile çarpılarak total miktar (pg/30 sn) hesaplanmıştır. Total miktarın DOS hacmine bölünmesi suretiyle de sitokinlerin DOS konsantrasyonları (pg/µl) hesaplanmıştır.

Çalışmaların bir kısmında total miktar veri sunumu (98, 100, 146), bazılarında konsantrasyon veri sunumu (48, 49,84, 229, 277), bazılarında ise her iki veri sunum modeli birlikte kullanılmıştır (79, 81, 154, 276, 305).

Nakashima ve ark.(193), Lamster ve ark. (159); DOS içeriğindeki enzim ve sitokinlerin konsantrasyon değerlerine kıyasla total miktarlarının hastalık aktivitesi ile daha yakından ilişkili olacağını savunmuşlardır. Haerian ve ark., aslında total aktivite ile konsantrasyon ölçü birimlerinin aynı doğrultuda olduğunu ancak konsantrasyon veri sunum modelinin DOS gibi hacmi sürekli değişken olan eksüda karakterli bir sıvının değerlendirilmesinde yeterli bir tutarlılık gösteremeyeceğini ve DOS hacmindeki artışın, içeriğinin konsantrasyonunda göreceli bir azalma yaratacağı riskini bildirmişlerdir (118).

Kamma ve ark., çalışmamızda da olduğu gibi sağlıklı bölgelerden de DOS örneklerinin toplanacağı durumlarda, total miktar veri sunum modelinin kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir (145).

DOS içeriğindeki bileşenlerin özellikleri üzerine total miktar ya da konsantrasyon veri sunum modellerinin etkisini değerlendirmenin de gerekli olduğu önerilmekte ve dolayısıyla, hem total aktivite hem de konsantrasyon veri sunum modelinin birlikte kullanımının yerinde olacağı ileri sürülmektedir (109).

Bu nedenle çalışmamızda da, sitokinlerin DOS düzeylerini ifade etmek için hem total miktar, hem de konsantrasyon veri sunum modeli birlikte kullanılmıştır.

5.1.4. Biyokimyasal Değerlendirme Yönteminin Tartışması

Biyolojik sıvılarda ve kültür örneklerinde bulunan çözülebilir moleküllerin (analitlerin) tespitinde; ELISA, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), RPA (ribonuclease protection assay) gibi çeşitli biyokimyasal değerlendirme yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak bunların herbirinde tekniğe özgü sınırlamalar mevcuttur. Örneğin, PCR’da hücre içi proteinler tespit edilemezken, RPA’da bunun yanında tekniğin uzun vakit alması gibi ilave bir sıkıntı mevcuttur. ELISA’nın ise hassas, spesifik ve protein tespiti yapabilen bir yöntem olmasına karşın, çalışma zamanının uzunluğu ve her bir örnekle tek bir analitin değerlendirilmesine imkan vermesi gibi bir sınırlaması bulunmaktadır. Tüm bu kısıtlamaları ortadan kaldırabilmek için ‘Multiplex Particle-Based Flow Cytometric’ değerlendirme yöntemleri geliştirilmiştir (287).

Vignali D., biyokimyasal değerlendirme yöntemlerini karşılaştırdığı çalışmasında; ideal bir değerlendirme yönteminin sahip olması gereken özellikleri maddeler halinde belirtmiştir. Bir değerlendirme yönteminin; özgün olması, yüksek hassasiyetinin olması, güvenilir sonuç veriyor olması, kolay uygulanabilir bir yöntem olması, çoklu değerlendirmeye imkan sağlaması, düşük maliyetli ve çok vakit almayan bir yöntem olması gibi özellikleri taşıması durumunda ideal kabul edilebileceğini vurgulamaktadır (287).

Hastalıkların teşhis ve takibinde biyolojik moleküllerin doğru ölçülmesi son derece önemlidir. Multipleks boncuk array teknolojisi olarak bilinen Luminex (xMAP/multi analyte profiling beads) teknolojisi aynı anda birçok molekülün ölçümünü çok küçük miktarlardaki örneklerde yapabildiği bir teknolojidir. Serum, plazma, göz yaşı, vitreus sıvısı gibi vücut sıvıları ve hücre süpernatantlarından alınan çok küçük örneklerde sitokin seviyesi kısa zamanda ölçülebilmektedir (61, 144). Bu sistemde; flow sitometri, mikrosferler (renkli kodlanmış boncuklar), laser, dijital ileti işlemcisi kullanılmaktadır. 5,6 µ polistren mikrosferler, kırmızı ve infrared floroforlar ile farklı konsantrasyonlarda internal olarak boyanır ve kodlanır. Her sitokin için antikor, boncuklara kovalent olarak bağlanır. Sitokin konsantrasyonu, biotinile edilmiş sitokin spesifik antikor ve streptavidin-fikoeritrin kompleksi sonucu ortaya çıkan oranj floresansın ölçümü ile belirlenir. 96 çukurcuklu plate kullanılır ve her çukurcukta 100 moleküle yakın ölçüm yapılabilir (ELISA da ise antikorla kaplanmış kuyucukta tek bir analit değerlendirilebilmektedir). Boncuklar tek sıra halinde detektörün önünden geçerken, kırmızı laser ışını internal kırmızı ve infrared boyayı uyarır ve hangi molekül olduğunu saptar, yeşil laser ışını ise oranj rengi aktive eder ve konsantrasyonu saptar. Çalışmalarda; sitokin multipleks assaylerin ELISA ile benzer doğruluk, duyarlılık ve tekrarlanabilirlikte sonuçlar verdiği belirtilmektedir (139, 144).

Birçok firma Luminex platformuna uyum sağlayan sitokin kiti üretmektedir. LINCO Research, Inc. (St.Charles MO, USA), Bio- Rad Laboratuvarları, Procarta, Inc. (Hercules CA, USA), R&D Systems, Inc. (Minneapolis MN, USA), Biosource International, Inc. (Camarillo CA, USA) ve Invitrogen Inc. (Camarillo CA, USA) bu firmalardandır (61).

Uygulamasının pratik olması, ölçüm hassasiyetinin yüksek olması ve az miktarda (25-50 µl gibi küçük bir miktar yeterli olabilmekte) tek bir örnekle birçok

biyokimyasal parametereye bakılmasına imkan vermesi ve bu bağlamda sağladığı ekonomik kazanç gibi sebeplerden ötürü (266, 287) çalışmamızda bireylerden elde edilen örneklerin biyokimyasal analizi için Luminex (xMAP/multi analyte profiling beads) teknolojisi kullanılmıştır. Ancak bazı çalışmalar, plakaların kaplandığı her bir ayrı analit için ayrı sayıda var olan antikolar arasında oluşabilecek muhtemel bir reaksiyonun bu teknolojinin hassasiyetini etkileyebileceğini düşünmektedir (9).

Tıbbi ve genetik bilimlerde son yıllarda oldukça geniş bir kullanım alanı bulan Luminex teknolojisi, dişhekimi alanındaki çalışmalarda da özellikle tükürük ve DOS örneklerinin değerlendirilmesinde kullanılmaya başlanmıştır.

Rescala ve ark.'nın (2010), KP'li ve GAP'li bireylerin immünolojik ve mikrobiyolojik profillerini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, Luminex yöntemi kullanılarak IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-8, IFN-g ve elastaz aktivitesi değerlendirilmiştir. Bu yöntem ile, IL-1 β , IL-8 ve elastaz aktivitesi tüm örneklerde saptanırken, IL-4 tüm örneklerin %88'inde, IL-2 ve IFN-g ise örneklerin ancak %57'sinde saptanabilmiştir. (231).

Offenbacher ve ark.'nın (2010) deneysel gingivitis çalışmasında sitokin düzeylerindeki değişim, Luminex cihazında multiplex sitokin kitleri kullanılarak değerlendirilmiştir. İncelenen sitokinlerin (IL-1 α , IL-1 β , IL-1ra, IL-6 ve TNF- α) her biri için saptanabilirlik oranı %90'nın üzerinde bulunmuştur (199.). Bu veri, yöntemin sahip olduğu oldukça yüksek değerlendirme hassasiyetinin bir göstergesidir.

Thunell ve ark. (2010), multiplex kitlerin kullanımı ile çoklu sitokin analizini aynı anda yapmayı hedefleyerek periodontal başlangıç tedavisi sonrası DOS sitokinlerindeki azalmayı değerlendirmişlerdir. 6 ileri düzey generalize kronik periodontitisli hastadan başlangıçta ve tedaviden sonraki 6-8. haftada aldıkları tek bir DOS örneği ile 22 farklı sitokini analiz etmişlerdir. 22 sitokinden sadece 6 tanesi (IL-5, IL-10, IL-12 p70, IL-13, IL-15 ve TNF- α) örneklerde saptanamamış ancak diğer 16 tanesi yüksek oranda tespit edilebilmiştir. Bu çalışma, tek bir DOS örneği ile bu kadar geniş bir panelde mediatör analizi yapan ender çalışmalardan biri olmakla beraber gelecekteki DOS çalışmaları için yöntemin uygunluğunu destekleyen ve öneren bir çalışmadır (266).

Teles ve ark. (2009) ise, periodontal sağlıklı ve kronik periodontitisli bireyleri değerlendirdikleri kesitsel çalışmalarında (cross-sectional), tükürük örneklerinde 10

farklı sitokinlerin tespiti için Luminex yöntemini kullanmışlardır. Sitokinlerin tümü, değişen oranlarda da olsa örneklerde saptanabilmiştir. En yüksek saptanma oranı %90'ın üzerinde bir oranla IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α ve GM-CSF'e ait iken, IL-10 %33 oranla en düşük saptanma oranına sahip molekül olmuştur (265).

Teles diğeri bir çalışmasında (2010), 25 periodontal sağlıklı ve 31 generalize agresif periodontitisli bireyden topladığı DOS örneklerinde 8 farklı sitokinlerin bir tek örnekle tespiti için yine multiplex sitokin panelini kullanmıştır (264).

Garcia ve ark.'nın çalışmasında da (2008), Luminex yöntemi ile oral karsinomlu ve sağlıklı bireylerin tükürük IL-1 β ve IL-8 analizleri yapılmıştır. Luminex ile ELISA yöntemini karşılaştırdıklarında; her iki yöntemin de yüksek oranlarda birbirleri ile uyumlu sonuçlar bildirdiğini ve incelenen moleküllerin tespitinde multiplex değerlendirmenin en az single-plex değerlendirme kadar hassas olduğu yorumunu getirmişlerdir. Ancak, antikorlar arası çapraz reaksiyon olma ihtimalinin Luminex teknolojisinin dezavantajı olabileceği ve bu nedenle aynı örnekte değerlendirilecek molekül sayısının artmasının, ölçümün hassasiyetinde azalma yaratabileceği vurgulanmıştır (9).

Çalışmamızda incelenen sitokinlerin TNF- α dışında hepsi (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 ve IL-16), tüm örneklerde tespit edilebilmiştir. Bu oldukça yüksek bir değerlendirme hassasiyetidir. Ancak TNF- α 'nın saptanabilirlik oranı %38 (100 örnekten sadece 38'inde tespit edilmesi ile) olarak belirlenmiştir. Ancak daha önceki çalışmalarda da (ELISA yöntemi kullanılarak yapılmış olsa da), TNF- α 'nın saptanabilirlik oranı diğer moleküllere göre daha düşük bulunmuştur. Erdemir ve ark. tüm örneklerin %40'ında (81), Yavuzylmaz ve ark. ise %50'sinde TNF- α tespiti yapmışlardır (300). Bu gibi moleküllerin tespiti için hassaslaştırılmış kitlerin kullanımı ve örneklerin dilüsyon oranının azaltılması önerilebilir.

Bu yöntemin; patogenezinde çok sayıda molekül ve mediatörün rol oynadığı düşünülen periodontal hastalıklara ait özellikle DOS gibi sınırlı hacimde elde edilebilen örneklerle yapılacak çalışmalar için, yüksek hassasiyette olması, tekrarlanabilirliği ve çoklu değerlendirmeye imkan tanıyarak daha kısa zamanda değerlendirebilme yapabilmesi gibi avantajları ile diğer tekniklere göre daha avantajlı olduğunu düşünmekteyiz.

5.2. BULGULARIN TARTIŞMASI

5.2.1. Klinik Bulguların Tartışması

5.2.1.1. Plak İndeksi Bulgularının Tartışması

Çalışmamızda, kronik periodontitisli bireylerin tüm ağız plak indeksi ortalamaları, sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur.

Benzer şekilde sigara içen bireylerin tüm ağız plak indeksi ortalamaları da sigara içmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmamız bu konuda; Demirkaya (69), Mete (185), Preber, Kant ve Bergström (225) ve Bergström (35) gibi araştırmacıların bulgularıyla uyum göstermekte, Haber (117), Axelsson (15), Bergström (34), Machuca (172) ve Haffajee'nin (119) çalışmalarının bulgularıyla uyum göstermemektedir. Erdemir ve ark.'nın çalışmasında da sigara içen bireylerde sigara kullanımının tüm zamanlarda plak birikimini arttırdığı vurgulanmıştır (81).

Bu sonuçlardan farklı olarak Boström ve ark., cerrahi perodontal tedavi uyguladıkları sigara içen ve içmeyen bireyler arasında klinik parametreleri değerlendirdiklerinde Pİ skorları bakımından bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir (46).

Çalışmamızda sigara içen bireylerdeki yüksek Pİ değerlerinin, sigara kullanımının çevresel değişikliklere sebep olmasına ve epitelyal yüzeye bakteri adherensini arttırmasına bağlı olabileceği düşünülebilir.

5.2.1.2. Gingival İndeks Bulgularının Tartışması

Çalışmamızda, kronik periodontitisli grubun bireylerinin tüm ağız gingival indeks ortalaması, sağlıklı grubun bireylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur. Kronik periodontitisli grup içinde ise, sigara içmeyenlerin Gİ değerleri sigara içenlerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu noktada dişeti iltihabının, sigara içmeyen periodontitisli bireylerde belirgin şiddette görüldüğü, sigara içen periodontitisli bireylerde ise baskılandığı söylenebilir. Çok sayıda çalışmada sigara kullanımının, mevcut MDP'a yanıt olarak oluşan dişeti iltihabını baskıladığı vurgulanmıştır (46, 49, 55, 119, 143). Bizim de çalışmamızda elde edilen bulgular literatürle uyum göstermektedir.

Demirkaya çalışmasında; aynı ağız bakımına sahip bireylerde, sigara içenlerin içmeyenlere göre daha düşük seviyede dişeti iltihabı sergilediğini bildirmiştir. Çalışmacı, ağız hijyeni kötüleştikçe gingivitis belirtilerinin, sigara içenlerde içmeyenlere göre daha hafif düzeyde seyrettiğini vurgulamıştır (69).

Sigara kullanımının periodontal klinik parametreler üzerine etkisini araştıran cross-sectional çalışmalar da bizim çalışmamızdaki bulgularla uyumlu gösterecek şekilde, sigara içenlerle karşılaştırıldığında içmeyenlerde Gİ skorlarının daha yüksek olduğunu bildirmektedir (15, 35, 83).

Dişeti iltihabının sigara içenlerde baskılanma mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Sigaranın içindeki nikotin insan derisinde vazokonstrüksiyona neden olmaktadır. Fakat nikotinin dişeti kan dolaşımına etkisini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesi (16, 178, 183, 215), sigaranın periodonsiyuma olan baskılayıcı etkisinin sadece vazokonstrüktif etkisinden dolayı değil, aynı zamanda vasküler, dinamik ve hücrel metabolizmaya olan uzun süreli kronik etkisinden dolayı da olabileceğini düşündürmektedir (16, 29, 183).

5.2.1.3. Sondalanabilir Cep Derinliği Bulgularının Tartışması

Çalışmamızda tüm ağız sondalanabilir cep derinliği ortalaması, kronik periodontitisli grupta sağlıklı gruptan, sigara içen grupta sigara içmeyen gruptan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur. Kronik periodontitisli grup içinde ise, sigara içen bireylerin tüm ağız SCD ortalaması içmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmamızın bu bulguları daha önceki çalışmalar ile uyumludur (27, 30, 33, 83, 116, 172, 255, 285, 306). Ancak Boström'ün çalışmasında; Gİ dışındaki diğer tüm klinik parametrelerin sigara içme durumundan etkilenmediği rapor edilmiştir (49).

Kronik periodontitisli bireylerin SCD değerleri, sığ (1-3mm), orta (5-6mm) ve derin (≥ 7 mm) olarak alt gruplara ayrılarak incelendiğinde sigara içmeyen bireylerde; orta SCD yüzdesinin sigara içenlerden daha fazla, derin SCD yüzdesinin sigara içenlerden daha az bulunmasına karşın bu farklar istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmemektedir. Bu bulgular, SCD alt gruplarındaki eşik değerler farklı olsa da, literatür ile uyumludur (298).

Sigara içen bireylerde SCD ve KAK'nda artış nedeninin, sigara kullanımına bağlı olarak daha fazla mikrobiyal dental plak retansiyonu ve daha kötü ağız hijyeni olabileceği savunulmuştur (137, 225, 306). Ancak homojen gruplar üzerinde yapılan araştırmalarda, sigaranın periodonsiyuma olan zararlı etkisinin sadece plak miktarı ve kötü oral hijyenden kaynaklanmadığı bunun yanında sigaranın direkt doku yıkım etkisinin de olabileceği savunulmuştur (33, 35, 38, 55, 119, 165.).

5.2.1.4. Sondalamada Kanama Bulgularının Tartışması

Çalışmamızda kronik periodontitisli grubun bireylerinin tüm ağız sondalamada kanama ortalaması, sağlıklı grubun bireylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur. Sigara içen ve içmeyen bireyler kıyaslandığında, sigara içen periodontitisli bireylerin tüm ağız sondalamada kanama ortalaması sigara içmeyen periodontitisli bireylerden daha düşük bulunmuştur ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlılık arz etmemektedir. Literatürde sigaranın dişeti kanamasına etkisini inceleyen çalışmalarda sigara içen grupta içmeyen gruba göre anlamlı düzeyde daha fazla kanama meydana geldiğini belirten (15, 224, 298) ve bunun aksine iki grup arasında anlamlı farklılıklar olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (153, 285, 286, 303).

Plak indeksi ve sondalamada kanama arasında ilişki olduğunu, plak indeksinin artmasıyla kanamanın arttığını bildiren birçok çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızda ki sonucun nedenini, plak miktarının sigara içen grupta fazla olması ve buna bağlı olarak kanamanın da artmasıyla ilişkilendirebiliriz. Van Winkelhoff, Krall, Van der Weijden ve Calsina'nın yaptıkları çalışmalarda, sigara içen ve içmeyen gruplar arasında dişeti kanaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştır (55, 153, 285, 286). Bu sonuçlar, bizim çalışmamızın bulgularıyla uyumludur.

Yapılan çalışmalar, nikotinin vazokonstriktif özelliğinden dolayı dişeti kan akışında bir bozulma meydana getirdiğini belirtmektedir. Ancak yine de sigaranın akut ve kronik etkilerinin farklı olmasından dolayı çalışma sonuçları arasında uyumsuzluklara rastlanması olasıdır. Sigaranın bırakılmasını takiben sondalamada kanama değerlerinde artışın görülmesi de, sigara içindeki nikotinin dişetinde oluşturduğu vazokonstriktif etkiyi ortaya koymaktadır (192).

Nikotinin dişeti kan akışı üzerine etkisi değerlendirildiğinde; kan akışını azalttığı (178), arttırdığı (16), ya da değiştirmedini (183) saptayan çalışmalar bulunmaktadır.

Çalışmalardaki sonuçların birbirinden farklı olması çalışmacıların parametre olarak farklı indeksler (örneğin *dişeti oluğu kanama indeksi* ya da *dişeti kanama indeksi* gibi) kullanması ile açıklanabilir. Ya da bu farklılığın sebebi, çalışmaların başlangıcında plak miktarının eşitlenip eşitlenmemesi de olabilir.

5.2.1.5. Klinik Ataşman Düzeyi Bulgularının Tartışması

Çalışmamızda kronik periodontitisli grubun tüm ağız klinik ataşman kaybı ortalaması, sağlıklı grubunkinden fazla ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır. Sigara içen periodontitisli bireylerin tüm ağız klinik ataşman kaybı ortalaması, sigara içmeyen periodontitisli bireylerden daha yüksek bulunsa da bu fark istatistiksel olarak bir anlamlılık taşımamaktadır.

Bireylerde klinik ataşman kaybı için farklı risk faktörleri pek çok çalışmada incelenmiş ve sigara yaştan sonra istatistiksel olarak en anlamlı risk faktörü olarak bildirilmiştir (110). 20-49 yaş arası bireylerin ele alındığı bir çalışmada, sigara içenlerdeki ortalama 1- 1.9 mm arası KAK göreceli oranı (odds ratio; OR) 2.29 iken, ≥ 3 mm KAK göreceli oranının 18 bulunması, sigaranın özellikle ileri derecede klinik ataşman kaybı etyolojisinde etkin olduğunu düşündürmüştür (132) .

Literatürde sigara kullanımı ile periodontal hastalık ilişkisini inceleyen çalışmaların çoğunda, sigara içenlerde klinik ataşman kaybı ortalamasının içmeyenlerden fazla olduğu vurgulanarak, sigara kullanımı ile klinik ataşman kaybı arasında bir doğru orantı varlığından bahsedilmektedir (15, 119, 171, 185, 234, 244). Bu çalışmalar bizim çalışmamızın bulgularıyla uyum göstermektedir.

5.2.2. Biyokimyasal Bulguların Tartışması

5.2.2.1. DOS Interlökin (IL) Düzeylerinin Tartışması

Vücuttaki hiçbir bölgede nonkeratinize epitel sert doku ile temasta olmadığından, dişeti birleşim epiteli benzersiz bir doku olarak tanımlanmaktadır. Dentogingival bölgedeki dişeti birleşim epiteli, periodonsiyumun ve dolayısıyla tüm vücudun, ağız boşluğundaki çeşitli bakterilere karşı korunmasını sağlamaktadır. DOS da, birleşim epitelinin yapısının korunmasında ve periodonsiyumun antimikrobiyal savunmasında önemli bir rol oynamaktadır (281).

DOS kompozisyonu, bakteriyel plağa karşı oluşan konağın cevap tipini ve yoğunluğunu yansıtır. Periodontal hastalık gelişiminin büyük oranda konak cevabına dayanıyor olması nedeni ile DOS içeriğinin belirlenmesinin bir bireyin sahip olduğu dişsel veya bölgesel klinik ataşman ve alveoler kemik kaybı riskinin, periodontal hastalık gelişme riskinin değerlendirilmesinde iyi bir yöntem olabileceği belirtilmiştir (64, 68, 108, 109, 160). DOS içeriğindeki mediatörlerin (örneğin IL'lerin) tespiti ve değerlendirilmesi yapılarak bireydeki periodontal durumun daha objektif olarak yansıtılacağı düşüncesinden hareketle, çalışma kapsamına alınan bireylerin DOS'larında IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-16 ve TNF- α gibi sitokinlerin değerlendirilmesi yapılmıştır.

Çalışmamızda gruplar arası sitokin düzeyleri, periodontal hastalık ve sigara içme durumuna göre değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda kronik periodontitisli grubun DOS hacim (μ l) düzeyleri, sağlıklı gruptan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu sonuç literatür ile uyumludur (57, 125, 263., 277, 305). Periodontal enflamasyon artışı ile DOS miktarının (hacminin) arttığı bilindiğinden (205), bu sonuç beklenen bir durumdur.

Ancak sigara içme durumuna göre, bireylerin DOS hacim (μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Yine de; sigara içen kronik periodontitisli grup ile periodontal sağlıklı grup arasındaki hacim farkının, sigara içmeyen kronik periodontitisli grup ile periodontal sağlıklı grup arasındaki hacim farkından daha fazla olması, sigara içen sağlıklı grubun en düşük DOS hacmine sahip olduğunu göstererek literatürle uyumlu bir şekilde (58,87,182) sigara kullanımının periodontal dokuda ani etki ile DOS akış hızında ve miktarında bir azalma meydana getirdiğini destekler niteliktedir.

Çalışmamıza referans oluşturabilecek, sigara ve periodontal sağlık ile ilgili yapılan DOS çalışmalarının bazıları sonuçları açısından bizim verilerimizle uyumlu, bazıları ise farklıdır. DOS'ta sitokin tayini ile ilgili çalışmalarda, sonuçlar üzerine etki ederek farklılık yaratan en önemli faktörlerden birinin, örnek toplama zamanı ve örnekleme metodu olduğu bildirilmektedir. (229).

IL-1 β , Pivotal proenflamatuar sitokin rolü üstlendiği belirtilen IL-1'in (201), 3 alt grubundan biri olan IL-1 β 'nın DOS düzeyinin periodontitis varlığı ve şiddeti ile yakından ve pozitif yönde ilişkili olduğu bildirilmektedir (135, 161). Çalışmamızda da bununla uyumlu olarak kronik periodontitisli grubun DOS IL-1 β total miktar (pg/30 sn)

ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, sağlıklı gruptan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur.

Ancak Yücel ve ark.'nın sonuçlarına göre, KP'li bireylerin dişeti oluk sıvılarındaki IL-1 β total miktar düzeyi sağlıklı ve gingivitisli bireylere göre anlamlı oranda daha yüksek iken, konsantrasyon düzeyi açısından iki grup arasında önemli bir fark tespit edilememiştir (305).

Literatürde çok sayıda çalışma çalışmamızla benzer şekilde; hastalıklı bölgelerden elde edilen DOS örneklerindeki IL-1 β düzeyinin, sağlıklı bölge örneklerine göre artmış olduğunu rapor etmektedir (79, 91, 103, 128, 228, 307).

Rescala (2010), KP'li ve GAP'lı hastalardan oluşan her iki periodontitis grubunda da DOS IL-1 β seviyesinin, sığ ceplerle kıyaslandığında hastalığın daha ileri olduğu derin ceplerde anlamlı oranda daha yüksek olduğunu ifade etmiştir (231). Bu veri çalışmamızın bulguları ile uyumlu olarak; DOS IL-1 β düzeyinin sadece hastalığın varlığından değil aynı zamanda şiddetinden de etkilendiğini göstermektedir.

Rawlinson ve ark.'nın 2003 yılı çalışmasında ise; daha önceki yapılmış çalışmalara ve aynı araştırmacının 2000 yılı çalışmasının (228) sonuçlarına zıt olarak, hastalıklı bölgelerdeki DOS IL-1 β konsantrasyonunun sağlıklı bölgelere kıyasla daha düşük olduğu rapor edilmiştir (229).

Figueredo ve arkadaşlarının çalışmasında, DOS'ta ELISA yöntemi ile IL-1 β konsantrasyonunu değerlendirilmiş ve bulgularımızla uyumlu olarak, periodontitisli bireylerde bu mediatörün seviyesinin arttığı belirtilmiştir. Ancak buna karşın, sığ ve derin cepler arasında fark olmadığı bulgulanmıştır. Bu durumun, IL-1 β konsantrasyonunun bölgeye değil hastaya özel olduğunu gösteren bir veri olduğu yorumu getirilmiştir (84).

Preiss ve Meyle, 19 periodontitisli hastada ve 14 periodontal sağlıklı bireyde DOS'ta ELISA ile IL-1 β konsantrasyonunu değerlendirmişler ve hem sağlıklı hem de periodontitisli bireylerde IL-1 β molekülünü saptamışlardır (226). Bizim bulgularımızla uyumlu olarak, sağlıklı bireylerle kıyaslandığında periodontitisli bireylerde IL-1 β seviyesinin arttığı rapor edilmiştir. Periodontal sağlıklı bireylerdeki IL-1 β seviyesinin ise kemik rezorpsiyonu için yeterli olmayacak kadar düşük düzeyde olduğu öne

sürülmüştür. Bu çalışmada, hastalığın bölgesel değişkenliğine rağmen oluşması ve gelişmesinde bireysel immün yanıtın daha önemli olduğu vurgulanmıştır.

Shapira ve arkadaşları, 12 lokalize juvenil periodontitisli, 16 ileri kronik periodontitisli ve 14 periodontal sağlıklı bireyde mononükleer hücrelerdeki PGE2, IL-1 β , TNF- α ve IL-6 seviyelerini değerlendirmişlerdir. PGE2, IL-1 β ve IL-6 seviyeleri RIA, TNF- α seviyesi ELISA yöntemi ile saptanmıştır. Lokalize juvenil periodontitisli hastalarda, ileri kronik periodontitisli hastalara ve periodontal sağlıklı bireylere oranla TNF- α sekresyonunun fazla olduğunu ve ileri kronik periodontitis hastalarında IL-1 β üretiminin baskılandığını saptamışlardır. Bunun sebebinin PGE2 seviyesindeki artışın IL-1 reseptörlerinin salgılanmasını sağlayarak, sinerjik olarak IL-1 β aktivitesini azaltması olduğu düşünülmüştür (247). Kronik periodontitisli gruptaki baskılanmış IL-1 β düzeyine dair sonuçlar, çalışmamızın bulguları ile örtüşmemektedir.

Lee ve arkadaşları, tekrarlayan periodontitisli 10 hastadan topladıkları DOS örneklerinde; IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6 ve TNF- α düzeylerini ELISA ile değerlendirmişlerdir. Örnekler, başlangıç ve 3. ayda hem aktif (KAK>2mm), hem de aktif olmayan (KAK<2mm) bölgelerden toplanmıştır. Hem başlangıç hem de 3. aydaki sitokin düzeyleri incelendiğinde, aktif bölgelerdeki IL-2 ve IL-6 düzeylerinin inaktif bölgelerden daha fazla olduğu, aynı şekilde IL-1 β 'nin da tüm zamanlarda, aktif bölgelerde önemli oranda daha yüksek miktarda tespit edildiği bildirilmiştir. Aktif bölgelerdeki kemik yıkımı ile, DOS'taki artmış IL-1 β ve IL-2 seviyesi arasında da korelasyon olduğu rapor edilmiştir. Lee ve ark.nın bu çalışmasında, tekrarlayan periodontitisli bireylerin inaktif bölgelerinde ise, TNF- α seviyesinin arttığı belirtilmiştir. TNF, enflamasyonun erken dönemlerinde görüldüğünden bu bulgular TNF- α 'nın, enflamasyonun erken dönemde saptanmasının faydalı olabileceğini göstermektedir. TNF'nin, tedavi edilmediği takdirde önce gingivitis gelişecek ve daha sonra periodontitis görülebilecek bölgelerde bulunabileceği düşünülmektedir (161).

Sigara içme durumuna göre değerlendirme yapıldığında (I. ve II. grup arasında, III. ve IV. grup arasında, I+III ile II+ IV arası değerlendirmelerde), bireylerin DOS IL-1 β total miktar (pg/30 sn)ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuç; DOS IL-1 β düzeyinin sigara içme durumundan çok, periodontal sağlık ya da hastalık düzeyinden etkilendiğini bize düşündürmektedir.

Ancak araştırmacılar, nikotinin süperoksit ve IL-1 β 'nin üretimini baskılayarak monosit ve nötrofillerin savunma fonksiyonunu engellediğini bildirmektedir. Sigara içen bireylerde oral nötrofillerin fonksiyonu % 50 oranında azalmaktadır. Nikotinin, gingival fibroblastların büyümesini, kollajen ve fibronektinin üretimini engellediği ve kollajen yıkımını teşvik ettiği invitro çalışmalarda saptanmıştır (224.).

Bu noktada bulgularımızdan farklı olarak, IL-1 β 'nin sigara içen bireylerde daha düşük seviyelerde tespiti, beklenen bir durumdur.

Çalışmamızla uyumlu olarak DOS IL-1 β düzeyinin sigara içme durumundan etkilenmediğini ancak, periodontal sağlık durumu bozulduğunda sitokinin DOS seviyesinde artış olduğunu rapor eden çalışmalar (49, 98, 100) olduğu gibi, farklı sonuçlar rapor eden çalışmalar da vardır. Bu alışmalar; sigaranın DOS IL-1 β düzeyi üzerine istatistiksel olarak anlamlı seviyede etkisinin varolduğunu ve sigara içen bireylerde DOS IL-1 β düzeyinin içmeyenlere oranla daha düşük olduğunu bildiren çalışmalardır (146, 229, 271).

Çalışmamızda IL-1 β 'nin klinik parametreler ile arasındaki ilişki, sigara içen ve içmeyen gruplarda kendi aralarında, periodontal sağlıklı ve hastalıklı gruplarda kendi aralarında değerlendirilmiştir.

Sonuçlara baktığımızda; kronik periodontitisli (III+IV) ve periodontal sağlıklı bireylerde (I+II) DOS IL-1 β total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeylerinin Pİ, Gİ, SCD, SK ve KAD gibi klinik parametrelerin hiç biri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkide bulunmadığı tespit edilmiştir.

Gonzales ve arkadaşlarının, 12 periodontal sağlıklı bireyde gerçekleştirdikleri çalışmada; 18 gün boyunca oral hijyen prosedürleri uygulanmamış ve DOS'ta ELISA yöntemi ile belirlenen IL-1 β 'nin konsantrasyonun da zamana bağlı artış olduğu görölmüştür. Periodontal sağlıklı durumun hastalık yönünde kötüleşmesi ile ilgili sitokinin seviyesinde oluşan artışın bu sitokinin periodontal hastalık patogenezinde düşünölen proenflamatuar karakteri ile uyumlu bulunmuştur (103). Çalışmamızın bulguları ile benzer şekilde, klinik parametreler ile IL-1 β düzeyi arasında korelasyon olmaması, PGE₂'nin IL-1 β 'yi inaktive etmesine bağlanmıştır.

Preiss ve Meyle'nin çalışmasında, IL-1 β 'nin akut enflamasyon görölen bölgelerde daha yüksek konsantrasyonda olduğu rapor edilmiştir. DOS IL-1 β düzeyi ile

SCD ve KAK arasında zayıf bir korelasyon belirlenmiş, fakat bu parametrelerin erken periodontal yıkım göstergeleri olduğu ve akut enflamasyonu yansıtmadıkları yorumu yapılmıştır (226).

DOS IL-1 β seviyesi ile klinik periodontal parametreler arasındaki ilişkiye baktığımızda, çelişkili sonuçlar rapor edilmektedir. SCD ile DOS IL-1 β seviyesi arasında pozitif yönde bir ilişki varlığını bildiren çalışmaların (79, 80, 100) yanında, bulgularımızla uyumlu bir şekilde herhangi bir ilişkinin saptanamadığı raporlar da vardır (103, 176).

Wilton ve arkadaşları, daha önceden erişkin (kronik) periodontitis hikayesi bulunan 37 hastada DOS'ta IL-1 β seviyesini ELISA yöntemi ile değerlendirmişler ve örnek alınan bölgelerin %68.9'unda IL-1 β tespit etmişlerdir. Çalışmada, bulgularımızla uyumlu olarak DOS IL-1 β düzeyi ile Pİ, Gİ ve SCD ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. Bu sonuçların, önceden periodontal hastalık hikayesi olan bölgelerde IL-1 β seviyesinde artışın göstergesi olduğu belirtilmiştir (293).

Wilton ve ark.'nın, 19 kronik periodontitisli hastada DOS'taki IL-1 β konsantrasyonunu ELISA yöntemi ile değerlendirdikleri başka bir çalışmada ise, bu sitokinin DOS düzeyi ile DOS hacmi, enflamasyonun şiddeti ve SCD arasında korelasyon olmadığı belirtilmiştir (294). Bu bulgular Wilton ve arkadaşlarının bir önceki çalışması (293) ve Masada ve arkadaşlarının çalışması (176) tarafından da desteklenmektedir.

Mogi ve arkadaşları ise, periodontal hastalığı olan bireylerde DOS'ta IL-1 β 'nın seviyesinin arttığını ve SCD ve sondlamada kanama ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (188). Çalışmada, sitokin düzeyi ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiye ait bulgular çalışmamızla uyumlu olmakla beraber, klinik parametrelerle sitokin düzeyi arasındaki ilişki, bulgularımızla uyum göstermemektedir.

Yavuzylmaz ve ark. ise, periodontitisli 10 hastada DOS'ta IL-1 β ve TNF- α seviyelerini ELISA yöntemi ile değerlendirmişlerdir. Tüm DOS örneklerinde IL-1 β saptanırken, sadece yarısında TNF- α saptanmıştır. IL-1 β seviyesinin, SCD ile korelasyonunun var olduğu görülmüştür. Her iki sitokinin de sondalamada kanama ile pozitif korelasyon gösterdiği ancak, IL-1 β 'nın daha baskın bir ilişki içinde olduğu belirtilmiştir. Çalışma farklı bir periodontitis grubunda yapılmış olsa da periodontal sağlığın kaybedildiği durumlarda, DOS'ta IL-1 β seviyesindeki artışın ve indekslerle

korelasyonunun diğerk enflamatuar sitokinlere kıyasla daha ön planda olduğu vurgulanmıştır (301).

Çalışmamızın bulgularından farklı olarak KAD ile DOS IL-1 β seviyesi arasında pozitif korelasyon varlığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (79, 80, 100, 304).

Literatürde Pİ ile DOS IL-1 β seviyesi arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmesine rağmen (93), negatif korelasyonun olabileceği de gösterilmiştir (252). Bununla birlikte çalışmamızla uyumlu olarak Pİ ile DOS IL-1 β seviyesi arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (103, 176, 293).

Bizim bulgularımızdan farklı olarak, Gİ ile DOS IL-1 β düzeyi arasında bir ilişki (pozitif yönde) var olduğunu bildiren çalışmalar (276) da bulunmaktadır.

DOS sitokin düzeyleri ve klinik periodontal parametreler arasındaki ilişki ile ilgili çok farklı sonuçların ortaya çıkmasında çeşitli faktörler rol oynayabilmektedir. Hasta ve bölge seçimi, kullanılan örnekleme yöntemi, klinik değerlendirmenin zamanlaması, periodontal tedavi (yapıldı ise) protokolündeki ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesindeki olası farklılıklar bu faktörler arasında yer almaktadır.

Sigara içme durumuna göre değerlendirildiğinde ise hem sigara içen (grup II+IV) hem de içmeyen (grup I+III) bireylerde, DOS IL-1 β total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri ile SCD arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Aynı şekilde Gİ ile DOS IL-1 β total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında, hem sigara içen hem de içmeyen bireylerde pozitif yönde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki varlığı tespit edilmiştir.

Sigara içen ve içmeyen bireyler arasında sondalamada kanama varlığı bulunan bireylerin DOS IL-1 β total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri, sondalamada kanama görülmeyen bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur.

KAD ile DOS IL-1 β total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında da hem sigara içen hem de içmeyen grupta pozitif yönde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki varlığı tespit edilmiştir.

Periodontal sağlık ya da hastalık durumunun değerlendirilmesinde kullandığımız ve çoğunun artışı, periodontal sağlıktan hastalığa geğişi simgeleyen bu klinik ölçütlerle DOS IL-1 β düzeyi arasındaki pozitif ve anlamlı bir korelasyon olması, bu sitokinin periodontal hastalıkta artan, enflamatuar bir sitokin olduğunun güçlü bir kanıtı olarak yorumlanabilir. Çalışmamızda da; her iki grupta hem periodontal sağlıklı hem de hastalıklı bireyler bulunacak şekilde sigara içen ve içmeyenler düzeyinde bireyler sınıflandığında, DOS IL-1 β düzeyi ile klinik parametrelerin her biri arasında ileri düzeyde anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişi tespit edilmiştir.

Tüm bu veriler değerlendirildiğinde DOS IL-1 β düzeyinin sigara içme durumundan çok, periodontal sağlık ya da hastalık varlığından ve şiddetinden etkilendiğini düşünmekteyiz.

Elde ettiğimiz verilerde sigara içme durumuna göre, bireylerin IL-1 β total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamış olsa da ($p>0.05$), literatürde sigaranın içerdiği ürünlerin, enflamatuar sitokinlerin yıkıcı etkisini arttırabileceği, IL-1 α gibi IL-1 β 'nin salınımına engel olacak sitokinin salınımı deprese ederek IL-1 β 'nin seviyesinde artışa sebep olacağı belirtilmektedir (239). Periodontal hastalık patogenezinde önemli bir sinyal moleköl olan bu sitokinin, sigara ile arasındaki ilişiye yönelik ilave çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

TNF- α , Kemik yıkımının stimölasyonu, kemik yapımının inhibisyonu gibi pek çok görevde IL-1 β ile benzer iş gören bu molekölün kemiğin rezorptif aktivitelерinde de IL-1 β ile sinerji oluşturduğu bilinmektedir. Kemik üzerine etkisi IL-1 β 'ya göre daha az baskın olsa da, IL-1 β 'nin makrofajlardan salınımı TNF- α tarafından indüklenmektedir (76, 106). Ancak aralarındaki sinerjiye, benzer mediatör etkilere sahip olmalarına ve benzer uyarana cevap olarak aynı tip hücrelerden sentezlenmelerine rağmen bu iki sitokinin beklenmedik bir şekilde, sigaraya verdikleri yanıtın farklı olduğu bildirilmiştir (41,49).

Çalışmamızda, kronik periodontitisli grubun (III+IV) TNF- α total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri sağlıklı gruptan (I+II) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.01$). Bu sonuç; Lee ve ark.'nın (161) sonuçları ile benzer olduğundan onların yorumunu destekler nitelikte, bu hassas

molekölün periodontal hastalığın ilerlediği durumlarda DOS'ta azalarak, kendisinin erken bir enflamatuvar markır olduğunu bize gösterdiğini düşünmekteyiz.

Ancak Kurtiş'in çalışmasında sonuçlar bizim sonuçlarımız ile farklılık göstermektedir. Kurtiş ve arkadaşları; 25 kronik periodontitisli, 20 agresif periodontitisli ve 20 sağlıklı bireyde ELISA yöntemi ile DOS MCP-1 ve TNF- α düzeylerini değerlendirmişlerdir. Kronik ve agresif periodontitisli bireyler arasında, her iki sitokin de total miktar ve konsantrasyon düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Kronik periodontitisli grup ile sağlıklı kontrol grubu kıyaslandığında; TNF- α total miktar ve konsantrasyon düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olarak KP'li gupta daha fazla bulunmuştur. Tüm klinik parametreler (SCD, Pİ, Gİ, KAD) ile TNF- α total miktarı arasında ileri düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu ancak konsantrasyon düzeyi ile böyle bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir (154).

Salvi ve arkadaşları ise, terminal dentisyondaki 8 şiddetli erişkin periodontitis ve 8 erken yerleşen periodontitis hastasının DOS, dişeti biyopsileri, serum ve monosit kültürlerinde geniş çaplı bir sitokin analizi yapmışlardır. ELISA yöntemi kullanarak değerlendirdikleri havuz oluşturulmuş DOS örneklerinde; PGE2, IL-1 β ve IL-2 seviyelerini en yüksek düzeyde, TNF- α ve IFN- γ seviyelerini orta düzeyde ve IL-4 ile IL-6 seviyelerini ise en düşük seviyede olarak belirlemişlerdir. Daha ileri yaşlarda ve orta düzeyde şiddetli erişkin periodontitisli hastalardan oluşan 21 kişilik kontrol grubu ile kıyaslandığında IL-1 β , TNF- α ve PGE2 seviyelerinin daha erken yaşlardaki (terminal dentisyondaki) periodontal hastalıklı diğer gruplarda arttığı görülmüştür. Sonuç olarak çalışmacılar, açık ve net bir şekilde monositik aktivasyonun proenflamatuvar mediatörlerin (IL-1 β , PGE2 gibi) asıl kaynağını oluşturduğu ve DOS sitokin analizine göre periodontal hastalıklarda; Th1 cevabın (IL-2, IFN- γ) ve Th2 cevabın (IL-4, IL-6) sitokinlerinin sekresyonlarında artış olduğu yorumunu belirtmişlerdir. Çalışmada diğer çalışmalarla uyumlu olarak, periodontal hastalık varlığında birbirleri ile var olan sinerjiye rağmen DOS IL-1 β düzeyi, TNF- α 'ya göre daha baskın bulunmuştur (241). Bu yönüyle çalışmanın sonuçları bizim bulgularımız ile uyumludur.

Shapira ve arkadaşları ise, kronik periodontitisli ve periodontal sağlıklı bireyler arasında DOS TNF- α düzeyi açısından anlamlı bir fark olmadığını, anlam oluşturacak

farklılığın bu iki grup ile lokalize jüvenil periodontitis grubu arasında olduğunu belirtmişlerdir (247).

Sigara içme durumuna göre değerlendirildiğinde; sigara içen (II+IV) ve içmeyen (I+III) bireyler arasında TNF- α total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ancak ileri düzeyde anlamlı farklılık sigara içen sağlıklı bireyler (grup II) ile sigara içen KP'li bireyler (grup IV) arasında; II>IV olarak saptanmıştır. Sigara içmeyen bireyler (grup I ve grup III) arasında böyle bir farka rastlanmamıştır. Sigara içen sağlıklı grubun (grup II) DOS TNF- α total miktar (pg/30 sn) düzeyi de sağlıklı sigara içmeyen gruptan (grup I) ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur.

Boström'ün çalışmasında (1999); çeşitli derecelerde periodontitisi bulunan bireylerin DOS'larında ölçülen TNF- α düzeyi sigara içenlerde, içmeyenlere göre anlamlı oranda daha yüksek bulunmuş ve bu durumun mononükleer kan hücrelerinin enflamatuvar sitokin havuzunu kontrol ettiğini gösteren önemli bir işaret olduğu yorumu getirilmiştir (48). Bu sonuçlar çalışmacının daha önceki bulguları ile uyumludur (46, 47).

Erdemir'in çalışmasında ise (2004), sigaranın periodontitisli bireylerde DOS TNF- α total miktar ve konsantrasyonu üzerine etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca hastaların % 40'ında TNF- α saptanamamıştır (81). Yavuzylmazın da çalışmasında, ancak tüm örneklerinin yarısında TNF- α tespiti yapılabilmektedir (301). Hassas bir molekül olmasından dolayı, bu sitokinin tespitinde saptanabilirliği arttırmak için sensitive kitlerin kullanımının daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

Ancak bizim çalışmamızda bu sonuçlardan farklı olarak, sigara içmeyen periodontitisli bireylerin (III. grup) DOS TNF- α total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri sigara içen periodontitisli bireylerden (IV. grup) anlamlı oranda ($p<0.01$) yüksek bulunmuştur. Sigaranın immün yanıt olumsuz etkilerinden biri de, DOS'taki PMNL hücreleri üzerine etkisidir. Walsh ve ark.'nın çalışmasında, sigara içen bireylerin DOS içindeki canlı PMNL sayısının sigara içmeyen bireylerinkinden daha az olduğu bildirilmiştir (288). Bir üretim kaynağı da bu hücreler olan TNF- α 'nın, sigara içen periodontitisli grupta sigara içmeyen periodontitisli gruba kıyasla daha düşük düzeyde olmasının nedeni bu bilgi ile açıklanabilir.

Rossomando ve arkadaşları (1990), 21 periodontitisli hastada DOS'ta TNF- α 'yı ELISA tekniği ile değerlendirmişlerdir. Örnek alınan 162 bölgeden 34'ünde yani % 21'inde TNF- α tespit edilmiştir. TNF- α ve Pİ ve SCD arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. Buna karşın, gingival inflamasyon dolayısıyla Gİ ve TNF- α arasında negatif korelasyon saptanmıştır. En yüksek TNF- α değerlerinin bazıları gingival indeksi 0 olan bölgelerden elde edilmiştir. Rossomando ayrıca, TNF- α 'nın özellikle sığ ceplerde bulunduğunu vurgulayarak; klinik olarak hastalık tespit edilmeden önce bu sitokin bu bölgelerde bulunmasını, periodontal hastalık için uygun bir indikatör olabileceği anlamına geldiğine dikkat çekmiştir (236).

Evren Ülker'in tez çalışmasında da, gingivitisli çocuklarda DOS'taki TNF- α konsantrasyonu ile örneklenen bölgenin gingival indeksi arasında negatif korelasyon ($p<0.05$) varlığı rapor edilmiştir (283).

Klinik parametreler ile sitokin düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında ise çalışmamızda; bu iki çalışmadan farklı olarak, kronik periodontitisli bireylerin (III+IV) gingival indeks (Gİ) ile, TNF- α total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında pozitif yönde (% 33.9 ve % 34.7) ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.01$). Periodontal sağlıklı bireylerde (I+II) ise böyle bir ilişki varlığı söz konusu değildir.

Lee ve ark'nın çalışmasında da, TNF- α 'nın tekrarlayan periodontitisli bireylerde SK'nın negatif ve Gİ skorlarının düşük olduğu 'inaktif' bölgelerde aktif bölgelere göre daha yüksek düzeyde olması bulgularımız ile uyumlu bulunmamıştır (161) .

Çalışmamızda periodontitisli ve sağlıklı gruplar kıyaslandığında (I+II ve II+IV) TNF- α düzeyinin diğer klinik parametreler (SCD, SK, KAD) ile arasında bir korelasyon olmadığı görülmüştür.

Yavuzylmaz ve ark., bizden farklı olarak, sitokin DOS düzeyi ile sondalamada kanama varlığı arasında pozitif bir korelasyon bildirmiştir (301).

Ancak sigara içen (II+IV) ve içmeyen (I+III) gruplar olarak klinik parametreler ile DOS sitokin düzeyi ilişkisine bakıldığında ise sigara içen bireylerde; Gİ ile TNF- α total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında negatif yönde (%50.4, %49.7) ve ileri düzeyde anlamlı ($p<0.01$) bir ilişki bulunmuştur. Bunun yanında, sondalamada kanama varlığı görülen bireylerin sitokin düzeyi, görülmeyenlerden anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Sigara içmeyen bireylerde ise bir ilişki varlığı

saptanamamıştır. Sigaranın, dişeti dokusu kan dolaşımı üzerine daha önce de bahsedilen olumsuz etkileri ve TNF- α 'nın iltihabın erken dönemlerinde aktif bir mediatör olma özelliği düşünüldüğünde bu beklenen bir durumdur.

Aynı şekilde sigara içen bireylerde; SCD ve KAD düzeyi ile DOS TNF- α total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında negatif yönde ve sigara içmeyen bireylerde var olmayan, ileri düzeyde anlamlı bir ilişki belirlenmiştir. Her ne kadar sigara içme durumu göz önüne alınmayan bir çalışma olmuş olsa da Rossomando'nun çalışmasında; bu sitokinin en yüksek değerlerine sığ ceplerde ulaştığını söylediği bilgisi ile bulgularımız bu yönde uyumlu görünmektedir (236).

Erdemir ise çalışmasında bizim bulgularımızdan farklı yönde; sigara içen ve içmeyen bireylerde, klinik parametrelerin tümü ile bu sitokininin DOS düzeyi arasında bir korelasyon olmadığını bildirmiştir (81).

Tüm bu verilerden çıkarılabilecek güçlü bir yargı ile; DOS TNF- α düzeyinin periodontal hastalık varlığı ve şiddetinden etkilenmekte olduğunu ve hastalık varlığı ile DOS içerisindeki seviyesinin azaldığını söyleyebiliriz.

Ayrıca; periodontal sağlıklı sigara içen bireylerde bu sitokinin anlamlı artışlar gösterdiğini ancak, periodontal hastalıkla birlikte bu ilişkinin tersine döndüğünü yani periodontal dokuların enflamasyonu ile beraber, sigaranın bu sitokin üzerindeki etkisinin de değiştiğini düşünmekteyiz.

IL-2, T ve B lenfositleri ile NK hücrelerinin proliferasyon ve diferansiyasyonunu stimüle eden bu molekül aynı zamanda T hücreleri üzerine düzenleyici etkisi ile de immün yanıtı inhibe eder. Çünkü T hücre kolonlarının genişlemesine ve NK hücrelerinde sitotoksik aktivite artışına neden olur (1).

Th1 tipi sitokin olarak bilindiğinden dolayı, Th1 yanıtın baskın olduğu periodontitis gibi enflamatuvar durumlarda *IL-2* düzeyinin artması beklenen bir durumdur (93, 241).

Bu bilgi ile uyum gösterecek yönde, Lee'nin çalışmasında (161) ve Salvi'nin çalışmasında (241), Th1 yanıtın önemli bir molekülü olan *IL-2*'nin DOS miktarı, periodontal hastalıklı bölgelerde ve özellikle aktif hastalık bölgelerinde yüksek düzeyde tespit edilmiştir.

Rescala ve ark.'nın çalışmasında da (2010), gingivitisli kontrol grubu ile kıyaslandığında KP'li ve AgP'li bireylerin DOS IL-2 düzeyinin daha yüksek olduğu ve periodontal yıkımı olan bireylerde de derin bölgelerde, sıg bölgelere göre IL-2 düzeyinin anlamlı oranda yüksek olduğu bildirilmiştir (231).

Çalışmamızda ise belirtilen çalışmalardan farklı olarak, IL-2'nin total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/μl) düzeyi kronik periodontitisli (grup III+IV) bireylerde, sağlıklı bireylerden (grup I+II) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşük bulunmuştur.

Pilon ve ark. (1991), periodontitisli bireylerin DOS IL-2 düzeyini inceledikleri çalışmalarında bulgularımıza uyum gösterecek şekilde, hastalıklı bölge örneklerinde ölçülen IL-2 düzeyinin, sağlıklı bölge örneklerine göre daha düşük düzeyde olduğunu bildirmişlerdir (221).

Sigara içme durumuna göre değerlendirildiğinde ise; sigara içen (II+IV) bireyler ile içmeyen bireyler (I+III) arasında IL-2'nin DOS total miktar ve konsantrasyon düzeyi açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Ancak Ouyang ve ark.'nın çalışmasında (2000), sigara tüketiminin sitokin üretimindeki dengelerin değişmesine neden olacağı ve sigara dumanının IL-1β, IL-2, TNF-α ve IFN-γ gibi sitokinler için potent inhibitörler içerdiği rapor edilmiştir. (204). Bu çalışmanın sonucuna göre sigara içen ve içmeyen bireylerde DOS IL-2 seviyesinin farklı ve içenlerde daha düşük düzeyde olması beklenen bir durumdur.

Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise; IL-2 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/μl) düzeyi sağlıklı grupta (grup I ve II), sigara içenlerde içmeyenlerden ileri düzeyde anlamlı yüksek (II>I) bulunmuştur. Hastalıklı gruplar arasında (grup III ve IV) ise anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Sigara içen bireyler kendi aralarında kıyaslandığında (grup II ve grup IV) ise, sigara içen sağlıklı bireylerin (grup II) DOS IL-2 total miktar ve konsantrasyonu sigara içen hastalıklı bireylerden (grup IV) ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur (II>IV). Sigara içmeyen bireyler (grup I ve III) arasında ise total miktar açısından böyle bir farklılık bulunmazken, konsantrasyon düzeyi olarak sigara içmeyen sağlıklı bireylerin DOS IL-2 düzeyi, sigara içmeyen hastalıklı bireylerden yüksektir (I>III).

Klinik parametreler ile DOS IL-2 düzeyi kıyaslandığında ise; kronik periodontitisli bireylerde (grup III+IV) SCD ile DOS IL-2 total miktarı (pg/30 sn) arasında pozitif yönde ve %29.5 düzeyinde, KAD ile pozitif yönde ve %26.6 düzeyinde, Gİ ile IL-2 total miktarı (pg/30 sn) ve konsantrasyonu (pg/ µl) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p<0.05). Sağlıklı bireylerde (grup I+II) ise böyle bir ilişki varlığı sözkonusu değildir.

Periodontal hastalık varlığında, IL-2 düzeyinin klinik parametrelerle anlamlı ve pozitif yönde ilişkisi daha önceki çalışmalarla da uyum göstermektedir (161, 231, 241).

Sigara içen bireylerde (grup II ve IV), DOS IL-2 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/µl) düzeyi ile Gİ, SCD ve KAD arasında negatif yönde ve ileri düzeyde anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p<0.01). Sondalamada kanama varlığındaki IL-2 total miktar ve konsantrasyon düzeyi ise yokluğundaki düzeye göre ileri düzeyde anlamlı düşük bulunmuştur. Bu negatif ilişki varlığı; sigaranın IL-2 üzerine etkisinin, hastalığın gelişmediği periodontal sağlık durumunda varolduğu yorumumuzu destekler niteliktedir.

Sigara içmeyen bireylerde (grup I ve III) ise, DOS IL-2 total miktar ve konsantrasyonu ile SCD, KAD, Gİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (p>0.05). Ancak sigara içmeyen bireylerin SK varlığında IL-2 konsantrasyon düzeyleri sondalamada kanama görülmeyen bireylerden anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur.

Sondalamada kanama varlığı periodontal sağlık durumunun bozulduğunun bir göstergesidir. SK varlığında IL-2 düzeyinin azalması, bulgularımızdaki sağlıklı ve hastalıklı gruplar arasındaki farkın sağlıklı olma durumu ile pozitif ilişkili olmasından dolayı beklenen bir durumdur.

Bu sonuçlara göre; IL-2'nin DOS düzeyinin, periodontal sağlık durumundan ileri düzeyde etkilenerek periodontal hastalık varlığında azaldığını ancak sigara içme durumu ile bu düzeyde güçlü bir ilişkisinin olmadığını söylememiz mümkündür.

Ancak ayrıntılı değerlendirmelere bakıldığında; sigaranın, periodontal hastalık varlığında DOS IL-2 seviyesi üzerine etkili olduğu ve enflamasyonun şiddeti ile etkinin daha da belirginleştiği yorumu akla gelmektedir.

IL-6, enflamasyon, konak savunması, doku hasarı ile ilişkili birçok hümmoral ve hücrenel immün etkileri olan multifonksiyonel bir sitokindir. IL-1, TNF- α , bakteriyel ürünler ve viral enfeksiyonlar gibi enflamatuar uyarılara cevap olarak, monositler, fibroblastlar, vasküler endotel hücreleri, aktif T hücreleri ve B hücreleri gibi birçok hücreden salınan pleotropik etkili bir moleküldür (296).

Çalışmamızda; IL-6'nın DOS total miktarı (pg/30 sn) kronik periodontitisli (III+IV) grupta, sağlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0.05$) düşük, konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi ise ileri düzeyde anlamlı ($p<0.01$) düşük bulunmuştur.

Bu sonuç, Salvi'nin çalışması (241) ile uyumlu olduğu gibi, IL-6'yı Th1 sınıfında gören ve periodontal hastalığı Th2 yanıtın baskın olduğu bir hastalık olarak tanımlayan tüm diğer çalışmalarla uyumludur.

Ancak periodontal hastalığın gelişmesi ile beraber, enflame dişeti dokusunda veya dişeti oluk sıvısında artmış IL-6 düzeyi rapor edilmektedir (74, 136, 163, 300).

Bulgularımızdan farklı olarak, periodontal hastalık varlığında özellikle aktif hastalık bölgelerinde DOS IL-6 seviyesinin anlamlı düzeyde arttığını rapor eden çalışmalar olduğu gibi (92, 100, 161, 179, 230), periodontal sağlık durumundaki IL-6 düzeyi ile kıyaslandığında aradaki farkın anlamlı olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (51).

Mc Gee'nin çalışmasında (1998); periodontal hastalıkların patogeneğinde IL-1 β konsantrasyonunun hastalıkta erken evrede arttığı, IL-1 β 'nin bazı hücrelerden IL-6 ekspresyonunu tetiklediği ve IL-6 konsantrasyonunun da hastalığın ilerlemesiyle arttığı belirtilmiştir. IL-6 üretimindeki artışın, periodontal hastalığın ilerlemesini etkilediği gibi bir kısır döngü de belirtilerek bunun sonucunda fibroblastlardaki kollonejenaz sentezi ile osteoklast aktivasyonundaki artışla beraber anlamlı oranda doku hasarı meydana getirdiği ileri sürülmüştür (179).

Bozkurt ve ark.; romatoid artritli ve erişkin periodontitisli hastalarda yapmış oldukları çalışmada DOS IL-6 düzeyini değerlendirmişlerdir. Erişkin periodontitis grubundaki ortalama DOS IL-6 seviyeleri kontrol grubundakinden daha yüksek olsa da, gruplar arasında kayda değer bir farklılık gözlenmemiştir. Bu bulgular, enflamatuar mediatörlerin lokal olarak üretilmelerinin bölgeden bölgeye ve kişiden kişiye farklılık gösterdiği ve periodontitis hastalarındaki enflamatuar mediatör seviyelerinin lokal

bakteriyel kompozisyon gibi multiple faktörler tarafından etkilenebileceği görüşünü desteklemektedir. Çalışmada ayrıca DOS IL-6 seviyeleriyle klinik periodontal bulguların karşılaştırılması hedeflenmiştir. SK, Gİ, Pİ, SCD ve KAD değerlerinin ortalamaları, kontrol grubuna nazaran erişkin periodontitis grubunda daha yüksek bulunmuştur (51).

Geivelis ve ark. (1993), DOS IL-6 düzeyi ile periodontal klinik parametreler arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada; 5 katılımcının DOS örneklerini başlangıç, 3. ve 6. aylarda toplamışlardır. Kanama indeksi ve cep derinliği ile IL-6 arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ancak plak indeksi ile IL-6 arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır. İlk karşılaşmadan sonra 6. aya kadar geçen süreçte beş katılımcıdan ikisinde, yani 80 bölgenin 6'sında en az 2 mm SCD'de artış görülmüştür. Artan cep derinliği ile IL-6 miktarının da arttığı ve diğer bölgelere göre anlamlı derece fazla olduğu tespit edilmiştir. Denek sayısının az olmasına rağmen bu çalışmanın sonuçları IL-6'nın periodontal hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir (92).

Reinhard ve ark., hızlı ataşman kaybı gözlenen refraktör periodontitisli ve bu gruba göre ataşman kaybının daha az olduğu erişkin periodontitisli hastalardan elde edilen DOS örneklerinde; IL-1 β ve IL-6 düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada; her iki periodontitis grubunda da IL-1 β seviyeleri açısından bir fark olmadığı ancak IL-6 seviyesinin refraktör periodontitisli hastaların DOS'larında daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Çalışma ile periodontitiste görülen spesifik enflamatuar mediatör salınımında, konak genel durumu üzerinde lokal ve sistemik bir çok faktörün etkili olduğu ve IL-6'nın periodontal hastalık şiddeti ile IL-1 β 'ya göre daha yakından ilişkisi olduğu sonucuna varılmıştır (230).

Sigara içme durumuna göre değerlendirildiğinde ise; sigara içen (II+IV) bireyler ile içmeyen bireyler (I+III) arasında IL-6'nın hem total miktar hem de konsantrasyon düzeyi açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Bulgularımızla uyumlu olarak, DOS IL-6 düzeyinin sigara kullanımından etkilenmediğini bildiren çalışmalar olduğu (48, 81) gibi, sigaranın DOS IL-6 üzerine anlamlı düzeyde etkisinin olduğunu ve sigara kullanımı ile sitokinin DOS seviyesinde artış olduğunu bildiren çalışmalar da (100, 146) bulunmaktadır.

Diğer bir çok enflamatuar sistemik hastalıkta sigara kullanımının, TNF- α ile beraber IL-6 üretimini baskıladığı bildirilmiştir (21). Bu noktadan hareketle, lokal etki

yaratarak sigaranın DOS IL-6 seviyesine de etkili olması beklenirken bulgularımız bu düşünceyle uyumsuz yöndedir.

Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde; IL-6 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi sağlıklı bireyler arasında (grup I ve II), sigara içenlerde içmeyenlerden ileri düzeyde anlamlı yüksek (II>I), hastalıklı bireyler arasında (grup III ve IV) ise sigara içmeyenlerde içenlerden ileri düzeyde anlamlı yüksek (III>IV) bulunmuştur. Sigara içen bireyler kendi aralarında kıyaslandığında, sigara içen sağlıklı bireylerin (grup II) DOS IL-6 total miktar ve konsantrasyonu sigara içen hastalıklı bireylerden (grup IV) ileri düzeyde anlamlı yüksek (II>IV) bulunmuştur. Sigara içmeyen bireyler (grup I ve III) arasında ise hem total miktar hem de konsantrasyon düzeyi açısından herhangi anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Kamma ve ark.'nın çalışmasında da en yüksek IL-6 değerine bizim bulgumuzla benzer şekilde sigara içen periodontal sağlıklı bireylerde ulaşılmıştır (146). Ancak çalışmacı DOS IL-6 düzeyinin sigaradan, periodontal sağlıklı bireyler lehine artacak şekilde etkilendiğini rapor etmiştir.

Klinik parametreler ile DOS IL-6 düzeyi kıyaslandığında ise; kronik periodontitisli bireylerde ve periodontal sağlıklı bireylerde SCD, KAD, SK varlığı ile DOS IL-6 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Sağlıklı bireylerde Gİ ile sitokin total miktar ve konsantrasyon düzeyi arasında bir ilişki bulunamamış olmasına rağmen KP'li bireylerde, Gİ ile IL-6 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi arasında pozitif yönde ve %27.2 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$).

Bizim sonuçlarımızdan farklı olarak çalışmalarda, KP'li bireylerde DOS IL-6 seviyesinin SK, SCD ve KAD ile anlamlı ve doğru orantılı bir ilişkide olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmalar bu kez bizim bulgumuzla uyumlu şekilde, bu anlamlı ve doğru orantılı ilişkinin Gİ ile DOS IL-6 düzeyi arasında da var olduğunu bildirmişlerdir (51, 96 100).

Sigara içen bireylerde (grup II ve IV), DOS IL-6 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi ile Gİ, SCD, KAD arasında negatif yönde ve ileri düzeyde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.01$). Sondalamada kanama varlığındaki IL-6 total miktar ve konsantrasyon düzeyi ise yokluğundaki düzeye göre ileri düzeyde anlamlı düşük bulunmuştur.

Sigara içmeyen bireylerde (grup I ve III) ise, DOS IL-6 total miktar ve konsantrasyonu ile SCD, SK, KAD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p>0.05$). Ancak Gİ ile IL-6 total miktarı arasında pozitif yönde ve anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

Tüm bu sonuçlara göre IL-6'nın DOS düzeyinin; periodontal sağlık durumundan etkilendiği ve periodontal hastalıkla beraber azaldığı ancak sigaranın bariz bir etkisinin olmadığı yargısına varılmaktadır.

Bunun yanında, ayrıntılı veriler yorumlandığında; periodontal sağlıklı bireylerde sigara kullanımının DOS IL-6 seviyesini etkilediği ve arttırdığı, ancak ortama iltihabın eklendiği durumlarda yani hastalığın gelişmesi halinde bu etkinin maskelendiği düşüncesi akla gelmektedir.

IL-8, lökositler için potent kemotaktik faktör olarak bilinen bu sitokin, çok çeşitli hücre grubu tarafından (PMNL, keratinositler, monosit ve makrofajlar) üretilen ve kemokin ailesine ait bir moleküldür. Periodontal hastalık patogeneğinde oldukça önemli yeri olan nötrofillerin kemotaksis ve migrasyonunu yöneten sinyal molekül olduğu bilinmektedir (40, 93).

Çalışmamızda; IL-8'in total miktar ($\text{pg}/30 \text{ sn}$) ve konsantrasyon ($\text{pg}/\mu\text{l}$) düzeyi kronik periodontitisli (grup III+IV) bireylerde, sağlıklı bireylerden (grup I+II) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ($p<0.01$) yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızla uyumlu olarak IL-8 ile yapılmış diğer çalışmalarda da; periodontal hastalıklı bireylerde sağlıklı ve gingivitisli bireylere göre, aktif hastalıklı bölgelerde ise stabil ve pasif bölgelere göre DOS IL-8 düzeyinin arttığı bildirilmektedir (91, 98,100, 177, 263, 276).

Tsai ve ark.; periodontitisli grup ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında DOS IL-8 konsantrasyonunda önemli bir fark görülmediği fakat total IL-8 miktarının kontrol grubunda önemli oranda düşük bulunduğu belirtilmiştir. Çalışmacılar, IL-8'in IL-1 β ile beraber periodontal hastalığın şiddetinde rol oynadığını belirtmişlerdir (276). Daha önce de bahsedildiği üzere IL-1 β 'nin (TNF ile beraber) IL-8 üretimini stimüle ettiği ve periodontal hastalık şiddetini arttırdığına deyinilmiştir.

Rescala ve ark.'nın çalışmasında ise, ileri yıkım olan periodontal hastalıklı bireyler ile sağlıklı olmayan ancak periodontal yıkımın henüz oluşmadığı gingivitisli

kontrol grubu arasında ve periodontitisli bireylerin derin ve sığ cepleri arasında DOS IL-8 düzeyi açısından anlamlı bir farkın olmadığı belirtilmiştir (231). Bu çalışmanın farklı sonucunu; kontrol grubu olarak kıyaslanan grubun, periodontal sağlıklı bireyler yerine enflamasyonun başladığı gingivitisli bireylerden oluşmasına bağlamaktayız. Çünkü periodontal dokularda bakteriyel bir irritasyon başladığı anda, ortama çekilecek nötrofillere yönelik enflamataur sinyal olarak ilk uyarılan mediatörlerden biri IL-8'dir. Bu nedenle gingivitisli bireylerde de bu sitokinin artmış konsantrasyonda olması beklenen bir durumdur. Ancak bazen çalışmacılar sağlıklı bölgelerden elde edilen DOS örneklerinde IL-8'in yüksek sayılabilecek oranda tespit edilmesini, bu sitokinin saptanabilirlik oranının yüksek olması ile ilişkili olabileceğini savunmaktadırlar (240).

Çalışmamızın bulguları ile ters yönde sonuçlar ortaya çıkaran çalışmalara baktığımızda ise; Chung ve ark., klinik parametreler ile DOS IL-8 aktivitesi arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında; sağlıklı bireylerle kıyaslandığında periodontitisli bireylerin daha az DOS IL-8 konsantrasyonuna sahip olduklarını belirtmişlerdir. Artmış sondalama derinliğine ve sondlamada daha fazla kanamaya sahip bölgelerde ise, daha düşük düzeyde IL-8 konsantrasyonu tespit edilmiştir (59). Bu durumda, Jin ve ark.'nın çalışması ile uyumlu olarak IL-8 aktivitesi ile PMNL birikimi arasında ters bir ilişki olabileceği ileri sürülmektedir (141). Bu sonuçlar Tonetti ve ark.'nın 1993 yılında IL-8 transkriptlerinin sağlıklı bireylerden elde edilen dişeti dokularında daha fazla olduğunu gösterdikleri çalışmalarının sonuçları ile benzerdir (270). Bu çalışmalardan çıkan sonuç bizden farklı olarak; DOS IL-8'in periodontal hastalık durumu ve şiddeti ile negatif korelasyonlu olduğu yönündedir.

Özmeriç ve ark.'da (1998) çalışmalarında bu belirtilen çalışmalarla paralel ancak bizim bulgularımıza zıt yönde; periodontal yıkımın olduğu durumda, periodontal sağlık durumuna kıyasla azalmış DOS IL-8 seviyesinin varlığını rapor etmişlerdir (206).

Sigara içme durumuna göre değerlendirildiğinde ise; sigara içen (II+IV) bireylerin IL-8 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/μl) düzeyi, sigara içmeyen (I+III) bireylerden ileri düzeyde anlamlı düşük bulunmuştur.

Bu sonuçlar, sigaranın IL-8 üretimini baskıladığını ve aralarında negatif bir korelasyon oluştuğunu bildiren Fredriksson ve ark.'nın yorumu ile uyumludur (87). Ancak bazı çalışmalar, sigaranın sitokinler üzerine etkisinin Fredriksson'ın bu in-vitro

çalışmasında netleştirilemeyecek kadar karmaşık olduğunu ve daha detaylı ve dikkatli klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmektedir (146).

DOS IL-8 düzeyi ile sigara arasındaki ilişkiye yönelik yapılan klinik çalışmalardan bazıları sigara ile IL-8 düzeyi arasında anlamlı seviyede ve pozitif bir ilişki varlığından söz ederken (98, 100), bir kısmı da bizim sonuçlarımızı destekler nitelikte net bir şekilde varolan bu ilişkinin negatif yönde olduğunu bildirmektedir (146).

Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise; IL-8 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/μl) düzeyi, sağlıklı bireylerde ve hastalıklı bireylerde; sigara içmeyenlerde içenlerden (I>II) ve (III>IV), sigara içenlerde ve içmeyenlerde; hastalıklılarda sağlıklılardan (IV>II) ve (III>I) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Kamma ve ark.'da çalışmalarında; sigara içen ve içmeyen, periodontal hastalıklı ve sağlıklı olarak bireyleri değerlendirdiklerinde bizimle benzer yönde; en yüksek DOS IL-8 düzeyinin sigara içmeyen periodontal sağlıklı bireylerde olduğunu rapor etmişlerdir (146).

Klinik parametreler ile DOS IL-8 düzeyi kıyaslandığında; kronik periodontitisli bireylerde ve periodontal sağlıklı bireylerde Gİ, SCD, KAD ve SK varlığı ile DOS IL-8 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/μl) düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Bizden farklı olarak Tsai çalışmasında, IL-8 konsantrasyonu ile SCD, KAD ve Gİ arasında negatif bir korelasyon, IL-8'in total miktarı ile SCD ve KAD arasında zayıf fakat pozitif bir korelasyon bildirmiştir (276).

Klinik parametrelerle DOS sitokin düzeyi ilişkisi sigara içme durumuna göre değerlendirildiğinde ise; sigara içmeyen bireylerde DOS IL-8 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/μl) düzeyi ile Gİ, SCD, KAD ve SK varlığı arasında pozitif yönde ve ileri düzeyde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ancak sigara içen bireylerde, IL-8 total miktarı ile Gİ ve SK varlığı arasında pozitif yönde ve anlamlı bir ilişki varken, bu parametreler ile konsantrasyon düzeyine ilişkin bir korelasyon kurulamamıştır. Yine bu bireylerde, SCD ve KAD ile IL-8 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/μl) düzeyi arasında pozitif yönde ve güçlü bir ilişki varlığı bulunmuştur.

Tüm bu veriler değerlendirildiğinde; DOS IL-8 düzeyininin hem periodontal sağlık hem de sigara içme durumundan etkilendiğini ancak periodontal hastalık varlığı ve şiddeti ile pozitif, sigara içme durumu ile negatif bir korelasyonunun var olduğunu söylememiz mümkündür. IL-8'in DOS düzeyi ile periodontal sağlık durumu arasında var olan güçlü ilişkiye; sigaranın iltihabi süreci maskeleyesinden dolayı, aynı düzeyde sigara ile arasında rastlamak söz konusu değildir.

IL-12, Th1 yanıtın oluşmasında anahtar rol oynadığı bilinen bu sitokin ve Th1 yanıtla ilişkili diğer pek çok molekül ile IL-12 arasındaki ilişki, periodontal hastalıklarda ve aktif multiple skleroz (MS), romatoid artrit, psöriazis gibi diğer sistemik enflamatuar hastalıklarda önemli rol oynamaktadır (93, 95, 274).

Bu bilgi doğrultusunda IL-12 DOS düzeyinin, Th1 tipi yanıtın baskın olduğu enflamatuar bir hastalık olan periodontal hastalık durumunda artması beklenmektedir.

Çalışmamızda ise beklenen bu durumdan farklı olarak; kronik periodontitisli (grup III+IV) ve sağlıklı (grup I+II) bireyler arasında IL-12'nin total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/μl) düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Ancak periodontal hastalık oluşumu ile beraber DOS IL-12 düzeyinin arttığını ve KP'li bireylerde gingivitisli ve periodontal sağlıklı bireylere göre daha yüksek seviyelerde tespit edildiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (277, 305).

Tsai ve ark. (2005) çalışmalarında, DOS IL-12 total miktarının KP'li bireylerde gingivitisli ve periodontal sağlıklı bireylere göre anlamlı oranda fazla olduğunu ancak konsantrasyon düzeyinin sağlıklı bireylerde daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmacılar bu molekülün, enflamatuar periodontal hastalıkların patogenezi ile ilişkili olabileceğini ve patogeneze çalışmalarında üzerinde durulması gereken bir sitokin olduğunu vurgulamışlardır (277).

Yücel ve ark. ise çalışmalarında, DOS IL-12 total miktarının KP'li grupta fazla olduğunu ancak konsantrasyon düzeyi açısından çalışmamızla uyumlu olacak şekilde gruplar arası fark olmadığını bildirmişlerdir (305).

Periodontal enflamasyonla beraber DOS miktarının arttığı bilinmektedir (58). Bu durum; bu çalışmalarda peridontal sağlıklı bireylerde, periodontal hastalıklı

bireylerle kıyaslandığında artmış ya da değişmemiş IL-12 konsantrasyonunun nedeni gibi görülebilir. Diğer bir deyişle; sağlıkta daha az miktardaki DOS içerisinde ölçülen sitokin, hastalıkla beraber DOS'un da artması ile aynı paralellikte artamaz ise bu durumda sitokinin üretimi ve total miktar seviyesi artsa bile, göreceli olarak konsantrasyonu hastalıkta daha azmış ya da değişmemiş gibi algılanmaktadır.

Orozco ve ark. ise çalışmalarında, 10 kronik periodontitisli ve 10 gingivitisli bireyden aldıkları DOS ve serum örneklerinde IL-1 β , IL-12 ve IL-18 düzeyini değerlendirmişler ve DOS'da çok az miktarda IL-12 tespiti yapabilmişlerdir. Ancak enflamasyonun (hastalığın) şiddeti arttıkça, DOS IL-12 konsantrasyonunun azaldığını rapor ederek diğer çalışmalardan farklı bir sonuç bildirmişlerdir (203).

Sigara içme durumuna göre değerlendirildiğinde ise; sigara içen (II+IV) ve içmeyen (I+III) bireyler arasında IL-12 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri açısından yine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

DOS IL-12 düzeyi ve sigara içme durumunu değerlendiren çalışma sayısı çok azdır. Konu ile ilgili Tsai'nin bir çalışmasında da bulgularımızla uyumlu olarak, sigara ile DOS IL-12 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı, sadece DOS-12 düzeyinin hastalık ya da sağlık durumundan etkilendiği rapor edilmiştir (277).

Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise; IL-12 total miktar (pg/30 sn) düzeyi sağlıklı bireylerde sigara içende içmeyenden daha yüksek (II>I), hastalıkta sigara içmeyende içenden daha yüksek (III>IV), sigara içme durumunda sağlıklıda daha yüksek (II>IV), sigara içmeme durumunda hastalıklıda daha yüksek düzeyde (III>I) bulunmuştur.

IL-12 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi açısından sigara içmeyen grupta sağlıklı ve hastalıklı bireyler arasında (grup I ve III) ve hastalıklı grupta sigara içen ve içmeyen bireyler arasında (grup III ve IV) anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak sağlıklı sigara içen bireylerdeki (grup II), IL-12 konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi hem sağlıklı sigara içmeyen (grup I), hem de hastalıklı sigara içen (grup IV) bireylerden anlamlı düzeyde daha yüksek olarak saptanmıştır.

Klinik parametrelerle DOS IL-12 düzeyi karşılaştırıldığında; kronik periodontitisli bireyler ile sağlıklı bireylerde Gİ, SCD, KAD ve SK varlığı ile DOS IL-

12'nin total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Sigara içme durumuna göre değerlendirildiğinde sigara içen bireylerde; DOS IL-12 konsantrasyon düzeyi ile SCD ve KAD arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu ancak sitokinin total miktarı ile herhangi bir ilişki olmadığı bulunmuştur. Gİ ve SK varlığı ile sitokin düzeyi ilişkisine bakıldığında ise, sigara içenlerin DOS IL-12 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri ile aralarında negatif ve anlamlı bir ilişki varlığı tespit edilmiştir.

Sigara içmeyen bireylerde ise, DOS IL-12 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyleri ile SCD ve KAD arasında pozitif yönde ve anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Gİ ile herhangi bir ilişki tespit edilemezken, SK varlığı ile IL-12 total miktarı arasında pozitif yönde ve anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.

Yücel'in çalışmasında çalışmamızla uyumlu yönde, klinik parametreler ile DOS IL-12 düzeyi arasında bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir (305).

Tsai'nin çalışmasında ise klinik parametreler ile DOS IL-12 düzeyi karşılaştırıldığında; hastalıklı ve sağlıklı bölgeler arasında Gİ, SCD, KAD ve DOS hacmi açısından istatistiksel düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Ancak kronik periodontitisli bireylerde SCD, KAD ve DOS hacmi üzerine sigaranın bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (277).

Çalışmamızın verilerine göre; IL-12 ile periodontal sağlık ve sigara ilişkisine dair kesin bir yargıya varmak pek mümkün görünmemektedir.

Ancak sigaranın bu sitokin üzerinde yarattığı herhangi bir etki varsa bunun; periodontal hastalık durumunda daha aza indiği, belli bir doku hasarı oluşmadan yani periodontitis gelişmeden evvel daha baskın olduğu (sitokin düzeyinin gruplar arası farklılığının büyüklüğüne bakıldığında) ve hastalık gelişimi ile beraber, sigara gibi çevresel bir faktörün yarattığı etkinin maskelenerek hastalığın oluşturduğu etkinin gerisinde kaldığı gibi bir yorum akla gelmektedir.

IL-16, hem CD4+ molekülü hem de onun reseptörü gibi davranarak, geniş bir spektrumda proenflamatuar ve antienflamatuar biyolojik aktiviteleri olan bir sitokindir.

Monositleri, proenflamatuar sitokinlerin (IL-1, IL-6 gibi) salınımı için stimüle ettiği bilinmektedir (1).

IL-16'ya, periodontoloji çalışmalarında daha geniş kapsamıyla diş hekimliği çalışmalarında çok ender olarak rastlanmaktadır. Daha ziyade tıbbi ve genetik çalışmalarda karşımıza çıkan bu molekülün DOS düzeyinin değerlendirildiği ve sigara ile ilişkisine bakılan sadece tek bir çalışma, Tsai ve ark. (277), bulunabilmiştir.

Genellikle göğüs hastalıklarında yapılan araştırmalarda sigara ve IL-16 ilişkisi çalışılan bir konudur. Allerjik astımlılarda tükürükte, bronşial hastalıklarda bronş mukozalarında IL-16 düzeyinin, enfalamatuar durumun şiddeti ve sigara stimülasyonu ile arttığı bildirilmiştir (155).

Çalışmamızda ise; kronik periodontitis gibi enflamatuar süreçli yerel bir hastalıkta (KP'li bireylerde) DOS IL-16 düzeyinde bir artış tespit edilmiş olsa da, sağlıklı bireyler ile kıyaslandığında iki grup arasında sitokinin hem total miktarı hem de konsantrasyon düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Periodontal hastalıklı ve sağlıklı bölgelerdeki DOS sitokin profilinin araştırıldığı kapsamlı bir çalışmada IL-16'nın, sağlıklı bölgelere kıyasla periodontal hastalıklı bölgelerde anlamlı düzeyde artışı olan 16 sitokinden biri olduğu bildirilmiştir (240).

Sigara içme durumuna göre değerlendirildiğinde ise; sigara içen (II+IV) bireylerin IL-16 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/ μ l) düzeyi, sigara içmeyen (I+III) bireylerden ileri düzeyde anlamlı düşük bulunmuştur.

Tsai ve ark.'nın (2005) çalışması bizden farklı olarak IL-16'nın DOS düzeyi ile sigara kullanımı arasında pozitif bir ilişki kurmuş olsa da bu çalışma, sigaranın DOS IL-16 düzeyine etki ettiğini bildirdiğinden bizim için önemli bir veridir.

Sözü edilen çalışmada, periodontal hastalıkta IL-12 ve IL-16'nın sigara ve alkol alışkanlığı ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. 19'u periodontal hastalıklı 6'sı sağlıklı bireyden 105 DOS örneği alınmış ve bireyler sigara ve alkol kullanımlarına göre alt gruplara ayrılmıştır. Sigara ve alkol kullanan bireyler kullanmayanlarla kıyaslandığında, DOS IL-16 total miktar ve konsantrasyonunun KP'li bölgelerde önemli oranda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışma; bu iki sitokinin periodontal hastalık patogenezi ile ilişkilendirilebileceğini ancak özellikle IL-16'nın sigara kullanan bireylerde hastalık şiddeti ile bağlantılı olabileceğini bildirmektedir (277).

Çalışmamızda ise gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde; IL-16 total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/μl) düzeyleri sigara içmeyen periodontitisli bireylerde (III), sigara içen periodontitisli (IV) bireylerden ve sigara içmeyen sağlıklı bireylerden (I) ileri düzeyde anlamlı daha yüksektir. Ancak böyle bir fark sağlıklı bireyler (I ve II. grup) arasında bulunmamıştır. Sigara içen bireylere bakıldığında ise, total miktar olarak fark bulunamazken, IL-16 konsantrasyon düzeyi sigara içen sağlıklı bireylerde (II), sigara içen hastalıklı bireylerden (IV) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Klinik parametrelerle DOS IL-16 düzeyi karşılaştırıldığında; kronik periodontitisli bireyler ile sağlıklı bireylerde SCD, KAD ve SK varlığı ile DOS IL-16'nın total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/μl) düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak Gİ ile DOS IL-16 düzeyi arasında periodontitisli bireylerde anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir.

Bu ilişkilere sigara içme durumuna göre bakıldığında sigara içen bireylerde; sitokin total miktar ve konsantrasyonu ile SCD, KAD ve SK varlığı arasında herhangi bir ilişkinin olmadığı tespit edilmiştir. Ancak Gİ ile IL-16 total miktarı arasında ilişki bulunamasa da konsantrasyonu ile negatif yönde ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Sigara içmeyen bireylerde ise, IL-16'nın total miktar (pg/30 sn) ve konsantrasyon (pg/μl) düzeyleri ile Gİ arasında pozitif yönde ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Sitokin konsantrasyon düzeyi ile SCD, KAD ve SK varlığı arasında herhangi bir ilişki tespit edilememiştir ancak total miktarı ile SCD ve SK varlığı arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki var olduğu görülmüştür.

Tsai'nin çalışmasında, klinik parametreler ile DOS IL-16 düzeyi karşılaştırıldığında; hastalıklı ve sağlıklı bölgeler arasında Gİ, SCD, KAD ve DOS hacmi açısından istatistiksel düzeyde anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (277).

Bu sonuçlara göre, IL-16'nın DOS düzeyinin periodontal sağlık durumundan etkilenmediği ancak sigara içme durumundan etkilendiği ve sigara ile DOS düzeyinin azaldığı yargısına varılabilmektedir.

Bunun yanında, sigara içme durumundan etkilenme düzeyinin periodontal sağlık durumu bozulduğunda daha belirgin olduğu yorumu da grupların detaylı incelemesi yapıldığında akla gelmektedir.

DOS ile ilgili çalışmaların sonuçlarındaki farklılıklar, enflamatuvar medyatörlerin salınımının bölgeden bölgeye ve kişiden kişiye değiştiği ve periodontal hastalıklarda enflamatuvar medyatör salınımının lokal bakteri kompozisyonu gibi birçok faktörden etkilendiği fikrini desteklemektedir (176).

5.2.2.2. Serum Interlökin (IL) Düzeylerinin Tartışması

Periodontal enflamasyon ve sistemik durum (sağlık) arasındaki ilişki, son yıllarda üzerinde odaklanılan bir konu olmuştur. Hastalıklı periodontal dokulardan yoğun miktarda salınan enflamatuvar sitokinlerin, serum sitokin havuzuna yön vererek sistemik sağlık durumunu değiştirdiği düşünülmektedir. Bu hipotezi destekleyen ex-vivo ve klinik çalışmalar mevcuttur (74, 217, 258).

Salvi ve ark.'nın çalışmasında da, terminal dentisyondaki ileri düzey periodontal hastalığı bulunan bireylerin periferik kan monositlerinde aktivite artışı ve kanlarında biyokemikal değişiklikler gözlemlendiği rapor edilmiştir. Bu sonuçtan yola çıkarak araştırmacı; enfeksiyonun klinik olarak semptomları varolmasa da periodontitisli bireylerin sistemik olarak 'hasta' bireyler olarak düşünülebileceğini belirtmiştir (241).

Biz de bu düşünceden hareketle, çalışmamıza katılan bireylerin kan örneklerini toplamaya ve DOS düzeyini incelediğimiz proenflamatuvar sitokinlerin serum düzeylerini de incelemeye karar verdik. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulguların bir kısmını literatür ile uyumlu bulurken, bazı bulgularımızın literatürdeki çalışmaların sonuçlarından farklı olduğunu gördük. İncelediğimiz sitokinlerden bazılarının (IL-16 gibi..) ise, konumuz kapsamında daha önce serum düzeyleri çalışılmadığından onlara ait literatür desteği oluşturulamamıştır.

Gorska ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada; kronik periodontitisli hastalarda hastalık seyrinde önemli olan (IL-1 β , IL-2, IFN- γ , TNF- α , IL-4 ve IL-10) sitokinler arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere 25 kronik periodontitisli ve 25 kontrol hastasının iltihabi dişeti dokusu ve serum örneklerini incelemişlerdir. Periodontitisli hastalar sağlıklı bireylerle kıyaslandığında hem serum hemde dişeti örneklerinde daha yüksek konsantrasyonlarda IL-1 β , IL-2, IFN- γ , TNF- α sahip olduklarını göstermişlerdir. Serumdaki farklı olarak dişeti örneklerinde IL-1 β hem hastalıklı hemde sağlıklı bireylerin tamamında tespit edilmiştir. Ancak konsantrasyon olarak kıyaslandığında IL-1 β 'nın, hastalıklı dokuda yaklaşık 9 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (105).

Bodet ve ark., sistemik ve periodontal olarak sağlıklı ve sigara içmeyen 6 bireyden aldıkları periferik kan örneklerini ex-vivo olarak *P. gingivalis* ile muamele etmişler ve enfekte kan kültürlerinde oluşan yanıt için, sitokin profilini incelemişlerdir. IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, TNF- α , IFN- γ , IFN- γ -inducible protein 10 (IP-10), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), Regulated on Activation Normal T cell Expressed and Secreted (RANTES) ve prostaglandin E₂ (PGE₂) gibi moleküllerin bakteriyel sitümlasyonla zamana bağlı seviye değişimleri incelenmiştir. Konumuz ile ilgili sitokinlerden; IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α ELISA yöntemi ile, IL-2 ve IL-12 ise Luminex multiplex teknolojisi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bakteri dozuna bağlı olarak IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α seviyelerinde ileri düzeyde anlamlı artış tespit edilmiş ancak en farklı sonuç IL-8 seviyesindeki değişimde gözlenmiştir. Salgılanan TNF- α düzeyi ile IL-1 β ve IL-6 arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu belirtilmiş ancak en güçlü korelasyonun IL-6 ile IL-8 arasında var olduğu vurgulanmıştır. (43).

Çalışmamızda bireylerden alınan serum örnekleri incelendiğinde de; bu literatürle uyumlu olarak (43), kronik periodontitisli grubun serum IL-1 β düzeyleri sağlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p < 0.05$) bulunmuştur.

Sağlıklı grupta; sigara içen bireylerin serum IL-1 β düzeyinin literatürle uyumlu olarak (238), sigara içmeyen bireylerden ileri düzeyde anlamlı yüksek ($p < 0.01$) olduğu tespit edilmiş, ancak sigaranın oluşturduğu bu anlamlı farklılığın hastalıklı sigara içen ve içmeyen bireyler arasında olmadığı görülmüştür.

Sonuçta; serum IL-1 β düzeyi, periodontal hastalık gibi yerel bir iltihabi durumdan etkilenmektedir ve hastalık varlığında genel dolaşımdaki seviyesi artmaktadır. Ancak sigara ile arasında böyle bir ilişkiden söz etmek mümkün görünmemektedir.

Ryder ve ark.'nın (2002), sigaranın periferik kan mononükleer hücrelerinden IL-1 β , TNF- α ve TGF- β salınımı üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada ise; 8 sigara içmeyen sağlıklı, 8 sigara içen sağlıklı bireyden kan örneği alınmıştır. Alınan kan örnekleri in-vitro olarak sigara dumanına maruz bırakılmıştır. Netice olarak; her iki grubun IL-1 β ve TNF- α düzeylerinde sigara dumanına maruz bırakılma süresiyle orantılı şekilde istatistiksel düzeyde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Başlangıç IL-1 β seviyesi içen grupta içmeyen gruba kıyaslandığında %90 daha yüksek olmasına karşın zamana bağlı

olarak (1., 2. ve 5. dakikalarda) iki grubun IL değerlerinin arasındaki farkın azaldığı görülmüştür. Pro-enflamatuar karakterli bu interlökinlerin sigara dumanına maruz bırakılma durumu ile beraber salınımlarının artması, sigaranın periodontal hastalık patogenezinde önemli bir rol oynadığını düşündürür niteliktedir (239).

Çalışmamızda; sağlıklı gruba kıyasla kronik periodontitisli grupta, serum IL-12 p40 düzeyi istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek ($p < 0.01$) bulunmuştur. Sigara içen ve içmeyen sağlıklı bireyler arasında ve, sigara içen sağlıklı ve periodontal hastalıklı bireyler arasında bir farklılık gözlenmezken, sigara içmeyen sağlıklı bireylerin serum IL-12 p40 düzeyleri sigara içmeyen kronik periodontitisli bireylerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşük bulunmuştur.

Buradan; dolaşımdaki IL-12 düzeyinin kronik periodontitis gibi yerel bir iltihabın gelişmesinden etkilenecek şekilde arttığı ancak, sigara içme durumunun sitokin dolaşımdaki düzeyi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı yargısına varılmaktadır.

Bizim bulgularımız ile uyumlu olarak Orozco'nun çalışmasında da; gingivitisli bireylerden alınan serum örnekleri ile kıyaslandığında, KP'li bireylerin serumlarındaki IL-12p40 düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda araştırmacı; incelediği diğer sitokinlerin DOS'a göre serumda tespitinin çok düşük düzeyde olduğunu, ancak IL-12'nin (hem p40 hem de p70'inin) periodontitisli bireylerden alınan DOS örneklerine göre serumda daha yüksek düzeyde tespit edilebildiğini vurgulamıştır (203).

Torres de Heens çalışmasında (2009), 11 sigara içen, 18 sigara içmeyen periodontitisli bireyden topladığı venöz kan örneklerinde IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 ve IL-12 p40 değerlendirmesi yaparak; sigaranın *ex-vivo* kan kültüründe proenflamatuar sitokin salınımı üzerine etkisini ve Th1/Th2 (IL-12/IL-10) profilini incelemiştir. Sigaranın, IL-12 üretimini baskıladığı ve IL-12/IL-10 oranında azalma yaratarak Th1 ve Th2 dengesinde Th2 yönüne kayan bir değişim yarattığını bildirmiştir. Bu durumda sürekli bir poliklonal B hücre hücre aktivasyonu ve beraberinde daha az koruyucu antikor üretimi ile daha ciddi ve ilerleyici bir hastalık tablosu oluşacağı belirtilerek sigara içen bireylerdeki hastalık durumunun neden daha ağır seyrettiği açıklanmaktadır (272).

Sistemik bir immünmodülatör sayılan IL-16 gibi bir molekülün, serum düzeyleri açısından, kronik periodontitisli ve sağlıklı bireyler arasında ve, sigara içen ve içmeyen bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Ancak sigara içen sağlıklı bireylerin serum IL-16 düzeyleri sigara içen hastalıklı bireylerden anlamlı düzeyde yüksek bulunsa da bu durum herhangi bir yargıya vardırılacak bir önem arz etmemektedir.

IL-16'nın dolaşımdaki düzeyinin gerek periodontal hastalık gerekse sigara içme durumundan etkilenmediği düşünülmektedir.

Kronik periodontitisli ve sağlıklı bireyler arasında ve, sigara içen ve içmeyen bireyler arasında serum IL-6 düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. **Bu durum bize dolaşımdaki IL-6 seviyesinin periodontal durum ve sigaradan etkilenmediğini göstermektedir.**

Ancak hastalıklı grupta sigara içen bireylerin serum IL-6 düzeyi içmeyen bireylerden daha düşük, sigara içen grupta ise hastalıklı bireylerin serum IL-6 düzeyi sağlıklı bireylerden anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. **Bu durumu destekleyecek yeterli veri olmasa da ve yüksek oranda raslantısal bir durum olsa da; periodontal enfeksiyon ile beraber sigaranın serum IL-6 düzeyininin azalmasında sinerjik etki yarattıkları akla gelmesi muhtemel bir yargıdır.**

Çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak literatürde, periodontal hastalık varlığında serum IL-6 düzeyinin arttığını rapor eden çalışmalar bulunmaktadır. (74, 248, 258)

Yamazaki ve ark.'nın 2005 yılında Japon popülasyonunda 45 katılımcı (24 KP'li, 21 periodontal sağlıklı) ile yaptıkları çalışmada, periodontal enfeksiyon varlığının sistemik proenflamatuar sitokin ve C-RP düzeyleri üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışmacılar , periodontal enfeksiyon varlığında ve enfeksiyonun tedavisinden sonra serum IL-6, TNF- α ve CRP düzeylerindeki değişimleri incelediklerinde, IL-6 ve TNF- α 'nın başlangıç ve tedavi sonrası değerleri arasında fark olmadığı gibi, hastalıklı grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında da istatistiksel olarak bir fark olmadığını tespit etmişlerdir. Ancak C-RP düzeyininin tedavi ile azaldığı rapor edilmiştir (299). İlgili sitokinlerimize ait bu çalışmanın bulguları, bizim sonuçlarımız ile uyumludur.

Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde; periodontal enfeksiyon ve sigara içme durumu açısından, serum IL-8 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

Bu verilere göre, serum IL-8 düzeyinin periodontal sağlık durumu ve sigaradan etkilenmediği yargısına varmak mümkündür.

Gainet ve ark. ise (1998), hızlı ilerleyen periodontitisli olgularda plazma IL-8 düzeyinin arttığını rapor etmiştir. Ancak bu çalışmada bireylerin sigara içme durumu konusunda bir bilgi yer almamaktadır (89).

Fredriksson ve Bergström (2002) sigara içmenin etkilerini konu aldıkları pilot çalışmalarında; periodontitiste TNF- α ve IL-8 (periferel nötrofiller kaynaklı) seviyeleri ile akut faz proteinlerini değerlendirmişlerdir. 15 KP'li ve 15 sağlıklı birey daha sonra sigara içme durumlarına göre alt gruplara ayrılmak üzere değerlendirilme kapsamına alınmıştır.. EDTA'lı tüplere alınan ven kanlarındaki IL-8 ve TNF- α düzeyleri ELISA yöntemi ile değerlendirilmiştir. TNF- α düzeyi, sigara içen bireylerde içmeyen bireylere göre daha düşük seviyede iken, sigara içmeyen bireyler arasında ise hastalıklı grupta, sağlıklı kontrol grubuna göre çok daha düşük seviyelerde tespit edilmiştir. Periodontal hastalıklı (KP'li) grupta sigara içen ve içmeyen bireyler kıyaslandığında, periferel nötrofillerden IL-8 salınımının hassasiyetinde sigara içme ile bir azalma olduğu gözlenmiştir. Bu iki sitokin ve enflamasyonun diğer değişkenlerinin (CRP, IgG, nötrofil oranı vb..) periodontal hastalıktan çok sigara içme durumundan etkilendiği sonucuna varılmıştır (87).

Çalışmamızın serum TNF- α düzeyleri değerlendirildiğinde, gruplar arasında periodontal hastalık ve sigara içme durumu açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Ancak sağlıklı grupta sigara içen bireylerin serum TNF- α düzeyleri sigara içmeyen bireylerden, sigara içmeyen grupta ise hastalıklı bireylerin serum TNF- α düzeyleri sağlıklı bireylerden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Buradan serum TNF- α düzeyinin periodontal sağlık durumu ve sigaradan etkilenmediği yargısına varmak mümkündür.

TNF- α , sigara etkisi yönünden incelendiğinde sonuçlar rastlantısal bulunmakla beraber, literatürle uyumlu değildir (87).

Periodontal sağlıklı ve hastalıklı gruplar arasında çalışmamızın serum TNF- α düzeyleri arasında anlamlı bir farkın olmaması, literatürde Ikezawa ve ark.'nın ve

Duarte ve ark.'nın çalışmaları ile uyumlu bulunurken (75, 132), Gorska'nın çalışması (105) ile uyumlu bulunmamıştır.

IL-2 molekülünün toplanan serum örneklerindeki düzeyi, saptanabilen sınırlar dahilinde olmadığından bu molekülün serum değerlendirmesi yapılamamıştır.

2005 yılına ait bir çalışmada ise, doğal bağışıklık sisteminin önemli bir molekülü olan Lectin'in plazma düzeyinin, periodontitis ve sigara değişkenlerinin oluşturduğu 4 farklı alt grupta belirlenmesi ile periodontitis patogenezi için bilgi elde edilmesi amaçlanmıştır. Periodontal açıdan sağlıklı ve hastalıklı gruplar arasında fark saptanamamıştır. Sigara içen grupta plazma Lectin seviyesinin en yüksek düzeyde olduğu ve sigara içenlerde ileri düzey periodontitis görülme oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu ilişkiye ait altta yatan mekanizma anlaşılamamıştır ancak araştırmacılar, periodontitis gibi enflamatuar bir sürecin yaşandığı bir hastalığın patogenezi için sigaranın oluşturduğu lokal ve sistemik farklılığın hesaba katılarak çalışmaların planlanmasını önermişlerdir (174). Bu çalışmanın önemi, çalışmamızdaki çıkış noktamızı desteklemesi yönüyledir.

İncelenen çalışmaların sonuçları arasındaki farklılığın; çalışma gruplarının belirlenen özelliklerinden, örnekleme metodundaki (süre, saklama koşulları vb) olası modifikasyonlardan, örneklene materyalin cinsinden ve kullanılan klinik ve biyokimyasal değerlendirme yöntemlerinin farklılığından oluşabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bulguları da muhtemel sebeplerden ötürü literatürdeki çoğu çalışma ile uyumlu bazıları ile uyumsuz olsa da, bu çalışma ile; gerek gereç ve yöntemi (kullanılan teknoloji), gerekse sonuçları açısından konusunun araştırıldığı saha için bir literatür desteği oluşturduğumuz inancındayız.

6. SONUÇLAR

Kronik periodontitisli bireylerde sigara kullanımının proenflamatuar konak yanıtı üzerine etkilerini incelemek için klinik indekslerin uygulanması ve DOS ve serumdaki IL-1 β , IL-12 p40, IL-16, IL-2, IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeylerinin belirlenmesi, dolayısıyla periodontal sağlık, hastalık ve sigara içme durumuna göre değişimlerinin incelenmesi aşağıdaki sonuçları vermiştir:

1. Sigaranın sağlıklı bireylerde ağız hijyenini olumsuz etkilediği, hastalıklı bireylerde ise hastalığın şiddetini arttırdığı,
2. Periodontal hastalıkla birlikte DOS hacminin arttığı ancak, sigara kullanımının istatistiksel bir fark yaratmadığı,
3. IL-1 β 'nin DOS düzeyinin sigara içme durumundan çok, periodontal sağlık ya da hastalık varlığından ve şiddetinden etkilendiği, serum düzeyinin de periodontal hastalık gibi yerel bir iltihabi durumdan etkilendiği ve genel dolaşımdaki seviyesinin hastalık varlığında arttığı ancak sigara ile böyle net bir ilişkisinin olmadığı,
4. DOS TNF- α düzeyinin periodontal hastalık varlığı ve şiddetinden etkilendiği ve hastalık varlığı ile DOS seviyesinin azaldığı ancak sigara içme durumu ile bu düzeyde güçlü bir ilişkisinin olmadığı, serum TNF- α düzeyinin ise periodontal sağlık durumu ve sigaradan etkilenmediği,
5. IL-2'nin DOS düzeyinin, periodontal sağlık durumundan ileri düzeyde etkilenecek periodontal hastalık varlığında azaldığı ancak sigara içme durumu ile bu düzeyde güçlü bir ilişkisinin olmadığı,
6. IL-6'nın DOS düzeyinin periodontal sağlık durumundan etkilendiği ve periodontal hastalıkla beraber azaldığı ancak sigaranın bariz bir etkisinin olmadığı, dolaşımdaki IL-6 seviyesinin periodontal durum ve sigaradan etkilenmediği,
7. DOS IL-8 düzeyininin hem periodontal sağlık hem de sigara içme durumundan etkilendiği ancak periodontal hastalık varlığı ve şiddeti ile pozitif, sigara içme durumu ile negatif bir korelasyonunun var olduğu, ayrıca sitokinin DOS düzeyi ile periodontal sağlık durumu arasında var

olan güçlü ilişkinin; sigaranın iltihabi süreci maskeleyesinden dolayı, aynı düzeyde sigara ile arasında var olmadığı, serum düzeyinin ise periodontal sağlık durumu ve sigaradan etkilenmediği,

8. DOS IL-12 düzeyi ile periodontal sağlık ve sigara arasında bir ilişki kurulamamıştır. Serumdaki IL-12 düzeyinin kronik periodontitis gibi yerel bir iltihabın gelişmesinden etkilenerek arttığı ancak, sigara içme durumunun sitokin dolaşımdaki düzeyi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı,

9. IL-16'nın DOS düzeyinin periodontal sağlık durumundan etkilenmediği ancak sigara içme durumundan etkilendiği ve sigara ile DOS düzeyinin azaldığı, dolaşımdaki düzeyinin gerek periodontal hastalık gerekse sigara içme durumundan etkilenmediği yargılarına varılmıştır.

Yeterli veri desteği oluşturulmasa da;

1. Periodontal sağlıklı sigara içen bireylerde, DOS içeriğindeki TNF- α seviyesinin anlamlı artışlar gösterdiği ancak; periodontal hastalıkla birlikte bu ilişkinin tersine döndüğü yani periodontal dokuların enflamasyonu ile beraber, sigaranın bu sitokin üzerindeki etkisinin de değiştiği,
2. Sigaranın, periodontal hastalık varlığında DOS IL-2 seviyesi üzerine etkili olduğu ve enflamasyonun şiddeti ile etkinin daha da belirginleştiği,
3. Periodontal sağlıklı bireylerde, sigara kullanımının DOS IL-6 seviyesini etkilediği ve arttırdığı, ancak ortama iltihabın eklendiği durumlarda yani hastalığın gelişmesi halinde bu etkinin maskelendiği ve ayrıca periodontal enfeksiyon ile beraber sigaranın serum IL-6 düzeyinin azalmasında sinerjik etki yarattıkları,
4. Sigaranın DOS IL-12 seviyesi üzerinde yarattığı herhangi bir etki varsa bunun; periodontal hastalık durumunda daha aza indiği ve belli bir doku hasarı oluşmadan yani periodontitis gelişmeden evvel daha baskın olduğu; hastalık gelişimi ile beraber, sigara gibi çevresel bir

faktörün yarattığı etkinin maskelenerek hastalığın oluşturduğu etkinin gerisinde kaldığı,

5. DOS IL-16 düzeyinin, periodontal hastalıkta sigara içme durumundan daha belirgin düzeyde etkilendiği,

alt gruplar bazında bulgular değerlendirildiğinde elde edilen diğer sonuçlardır.

İleride yapılacak daha kapsamlı çalışmaların; daha geniş bir çalışma grubunu içine alacak, hastalık aktivitesini ölçmeye imkan sağlayacak (doku kültürü çalışmaları; kültürde B ve T lenfosit vb. hücrelerin sayımı gibi), aynı zamanda nikotin etkisini daha kontrollü değerlendirebilecek (serum kotinin analizi ile nikotin dozunun belirlenmesi vb.) ve sistemik tablonun takibini daha detaylandırarak (tam kan sayımı vb.) şekilde planlanması önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Abbas AK, Lichtman A, Pillai S. *Cellular And Molecular Immunology*. W.B. Saunders Company 6th Edition, Philadelphia, 2007.
2. Albandar JM, Brunella JA, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *J Periodontol* 1999; **70**: 13-29.
3. Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol* 2000; **71**: 1874-1881.
4. Alexander DCC, Martin JC, King PJ, Powell JR, Caves J, Coher ME. Interleukin-1 beta, prostaglandin E, immunoglobulin G subclasses in gingival crevicular fluid in patients undergoing periodontal therapy: *J Periodontol* 1996; **67**: 755-762.
5. Amarante ES, Leknes KN, Skavland J, Lie T. Coronally positioned flap procedures with or without a bioabsorbable membrane in the treatment of human gingival recession. *J Periodontol* 2000; **71**: 989-998.
6. Amato R, Caton J, Polson A, Espeland M. Interproximal gingival inflammation related to the conversion of a bleeding to nonbleeding state. *J. Periodontol* 1986; **57**: 63-68.
7. Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF. Impact of smoking on the clinical microbiological parameters of adult patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; **32**: 973-983.
8. Arbes SJ Jr, Agustsdottir H, Slade GD. Environmental tobacco smoke and periodontal disease in the United States. *Am J Public Health* 2001; **91**: 253-257.
9. Arellano Garcia ME, Hu S, Wang J, Henson B, Zhou H, Chia D, Wong DT. Multiplexed immunobead-based assay for detection of oral cancer protein biomarkers in saliva. *Oral Dis* 2008; **14**: 705-712.

10. Armitage GC. Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis. *Periodontol 2000* 2004; **34**: 109-119.
11. Armitage RC. Periodontal disease: diagnosis. *Ann Periodontol* 1996; **1**: 37-45.
12. Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves DT. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *Journal of Immunology* 1998; **160**: 403- 409.
13. Ataoglu T, Gürsel M. *Periodontoloji kitabı*. III. Baskı Konya, 1999.
14. Attstrom R, Egelberg J. Emigration of blood neutrophils and monocytes into the gingival crevices. *J Periodontal Res* 1970; **5**: 48-55.
15. Axelsson P, Paulander J, Lindhe J. Relationship between smoking and dental status in 35- 50-65-75-year-old individuals. *J Clin Periodontol* 1998; **25**: 297-305.
16. Baab DA, Oberg PA. The effect of cigarette smoking on gingival blood flow in humans. *J Clin Periodontol* 1987; **14**(7):418-424.
17. Bain CA. Implant installation in the smoking patient. *Periodontol 2000* 2003; **33**: 185–193.
18. Bain CA. Smoking and implant failure – benefits of a smoking cessation protocol. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996; **11**: 756–759.
19. Baljoon M, Natto S, Bergstrom J. Long-term effect of smoking on vertical periodontal bone loss. *J Clin Periodontol* 2005; **32**: 789–797.
20. Baljoon M, Natto S, Bergstrom J. The association of smoking with vertical periodontal bone loss. *J Periodontol* 2004; **75**: 844–848.
21. Barbour SE, Nakashima K, Zhang JB, Tangada S, Hahn CL, Scheinkein HA, Tew JG. Tobacco and smoking: enviromental factors that modify the host response(immune system) and have an impact on periodontal health. *Crit Rev Oral Biol Med* 1997; **8**(4): 437-460.
22. Barış İ. Tütün kullanımının tarihçesi. <http://www.toraks.org.tr/sub/sigarasiz>. 2004. Ref Type: Electronic Citation.

23. Bartold PM, Narayanan AS. Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. *Periodontology 2000* 2006; **40**: 29-49.
24. Bartold PM. Periodontal tissues in health and disease: introduction. *Periodontology 2000* 2006; **40**: 7-10.
25. Bascones A, Gamonal J, Gomez M, Silva A, Gonzalez MA. New knowledge of the pathogenesis of periodontal disease. *Quintessence Int* 2004; **35**: 706-716.
26. Bascones A, Noronha S, Gomez M, Mota P, Gonzalez Moles MA, Dorrego MV. Tissue destruction in periodontitis: bacteria or cytokines fault? *Quintessence Int* 2005; **36**: 299-306.
27. Beck JD, Koch GG, Zambon JJ, Genco RJ, Tudor GE. Evaluation of oral bacteria as risk indicators for periodontitis in older adults. *J Periodontol* 1992; **63**: 93-99.
28. Berglundh T, Liljenberg B, Lindhe J. Some cytokine profiles of T-helper cells in lesions of advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; **29**: 705-709.
29. Bergstrom J, Bostrom L. Tobacco smoking and periodontal hemorrhagic responsiveness. *J Clin Periodontol* 2001; **28**(7): 680-685
30. Bergstrom J, Eliasson S, Dock J. A 10 year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *J Clin Periodontol* 2000; **71**(8): 1338-1347.
31. Bergstrom J, Eliasson S, Dock J. Exposure to tobacco smoking and periodontal health. *J Clin Periodontol* 2000; **27**(1): 61-68.
32. Bergstrom J, Eliasson S, Preber H. Cigarette smoking and periodontal bone loss. *J Periodontol* 1991; **62**(4): 242-246.
33. Bergstrom J, Eliasson S. Noxious effect of cigarette smoking on periodontal health. *J Periodontal Res* 1987; **22**(6): 513-517.
34. Bergstrom J, Preber H. The influence of cigarette smoking on the development of experimental gingivitis. *J Periodontal Res* 1986; **21**: 668-676.
35. Bergstrom J. Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. *Community Dent Oral Epidemiol* 1989; **17**(5): 245-247.

36. Bergstrom J. Influence of tobacco smoking on periodontal bone height. Long term observations and a hypothesis. *J Clin Periodontol* 2004; **31**(4): 260-266.
37. Bergstrom J. Oral hygiene compliance and gingivitis expression in cigarette smokers. *Scand J Dent Res* 1990; **98**(6): 497-503.
38. Bergstrom J. Tobacco smoking and risk for periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2003; **30**(2): 107-113.
39. Bernaards CM, Twisk JWR, Snel J, Mechelen WV, Kemper HCG. Is calculating pack years retrospectively a valid method to estimate life time tobacco smoking: a comparison between prospectively calculated pack years and retrospectively calculated pack years. *Addiction* 2001; **96**: 1653-1662.
40. Bickel M. The role of interleukin-8 in inflammation and mechanisms of regulation. *J Periodontol* 1993; **64**: 456-460.
41. Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontal Res* 1993; **28**(6 Pt2): 500-510.
42. Boch, JA, Wara-aswapati N, Auron PE. Interleukin-1 signal transduction-current concepts and relevance to periodontitis. *J Dent Res* 2001; **80**: 400-407.
43. Bodet C, Chandad F, Grenier D. Porphyromonas gingivalis-induced inflammatory mediator profile in an ex vivo human whole blood model. *Clin Exp Immunol* 2006; **143**(1): 50-57
44. Borrell LN, Papapanou PN. Analytical epidemiology of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; **32**(Suppl 6): 132– 158.
45. Boström L, Bergström J, Dahlen G, Linder LE. Smoking and subgingival microflora in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2001; **28**: 212-219.
46. Boström L, Linder LE, Bergstrom J. Influence of smoking on the outcome of periodontal surgery. A 5-year follow-up. *J Clin Periodontol* 1998; **25**(3): 194-201.
47. Boström L, Linder LE, Bergström J. Clinical expression of TNF-a in smoking associated periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1998; **25**: 767-773.

48. Boström L, Linder LE, Bergström J. Smoking and crevicular fluid levels of IL-6 and TNF- α in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1999; **26**: 352-357.
49. Boström L, Linder LE, Bergström J. Smoking and GCF levels of IL-1 β and IL-1ra in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2000; **27**: 250-255.
50. Bowers GM, Schallhorn RG, McClain PK, Morrison GM, Morgan R, Reynolds MA. Factors influencing the outcome of regenerative therapy in mandibular Class II furcations: part I. *J Periodontol* 2003; **74**: 1255–1268.
51. Bozkurt FY, Berker E, Akkus S, Bulut S. Relationship between interleukin-6 levels in gingival crevicular fluid and periodontal status in patients with rheumatoid arthritis and adult periodontitis. *J Periodontol* 2000; **71**: 1756- 1760.
52. Brown LJ, Löe H. Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontology 2000* 1993; **2**: 57-71.
53. Bulkacz J, Carranza FA. Defense mechanisms of gingiva. In: *Clinical Periodontology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2002; 254-262.
54. Caffesse RG. Resective procedures. In: *Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics*. The American Academy of Periodontology, Chicago, 1989; **IV**:1-21.
55. Calsina G, Ramón JM, Echeverría JJ. Effects of smoking on periodontal tissues. *J Clin Periodontol* 2002; **29**(8): 771-776.
56. Carranza FA, Bernard GW. The tooth-supporting structures. In: *Carranza's Clinical periodontology* 9th edition. W.B. Saunders Company, 2002; 36-57
57. Carranza FA. Clinical diagnosis. In: *Carranza's Clinical Periodontology*. 9th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2002; 432-453.
58. Champagne CM, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal disease. *Periodontol 2000* 2003; **31**: 167-180.
59. Chung RM, Grbic JT, Lamster IB. Interleukin-8 and beta glucuronidase in gingival crevicular fluid. *J. Clin. Periodontol* 1997; **24**: 146-152.

60. Cimasoni G. Crevicular fluid updated. In: *Monographs in Oral Science*. Karger, Basel. 1993; **12**: 1-121.
61. Company information. Luminex®200TM Total System. www.luminexcorp.com
62. Cortellini P, Paolo G, Prato P, Tonetti MS. Long-term stability of clinical attachment following guided tissue regeneration and conventional therapy. *J Clin Periodontol* 1996; **23**: 106–111.
63. Cortellini P, Tonetti MS. Long-term tooth survival following regenerative treatment of intrabony defects. *J Periodontol* 2004; **75**: 672–678.
64. Curtis MA, Griffiths GS, Price SJ, Coulthurst SK, Johnson NW. The total protein concentration of gingival crevicular fluid. Variation with sampling time and gingival inflammation. *J Clin Periodontol* 1988; **15**(10): 628-632.
65. Dabak S. Sigara ve Sağlık. İçinde: *Sigaranın Bilimsel Yüzü* 2004. Logos Yayıncılık, İstanbul.
66. Darby IB, Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. Microbial comparison of smoker and non-smoker adult and earlyonset periodontitis patients by polymerase chain reaction. *J Clin Periodontol* 2000; **27**: 417–424.
67. Darveau RP, Tanner A, Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol 2000* 1997; **14**: 12-32.
68. Delima AJ, Van Dyke TE. Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontol 2000* 2003; **31**: 55-76.
69. Demirkaya C. Sigara içen ve içmeyen bireylerin radyografik alveol kemiği yüksekliğinin ve cerrahi olmayan periodontal tedaviye verdikleri yanıtın karşılaştırması. (Doktora Tezi) İstanbul-1997.
70. Dietrich T, Bernimoulin JP, Glynn RJ. The effect of cigarette smoking on gingival bleeding. *J Periodontol* 2004; **75**: 16–22.
71. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996; **15**: 2095-2147.

72. Dinarello CA. Interleukin-1. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1997; **8**: 253-265.
73. Dinarello CA. Proinflammatory Cytokines *Chest* 2000; **118**: 503-508.
74. Dongari-Bagtzoglou AI, Ebersole JL. Increased presence of IL-6 and IL-8 secreting fibroblast subpopulations in adult periodontitis. *J Periodontol* 1998; **69**: 899-910.
75. Duarte PM, da Rocha M, Sampaio E, Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Bastos MF, Favari M. Serum levels of cytokines in subjects with generalized chronic and aggressive periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy: a pilot study. *J Periodontol* 2010; **81**(7): 1056-1063.
76. Ebersole JL, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontology 2000* 2000; **23**: 19-49.
77. Ebersole JL. Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodonto. 2000* 2003; **31**: 135-166.
78. Eggert FM, McLeod MH, Flowerdew G. Effects of smoking and treatment status on periodontal bacteria: evidence that smoking influences control of periodontal bacteria at the mucosal surface of the gingival crevice. *J Periodontol* 2001; **72**: 1210–1220.
79. Engebretson SP, Grbic JT, Singer R, Lamster IB: GCF IL-1 β profiles in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2002; **29**: 48-53.
80. Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti RS, Grbic JT, Lamster IB. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1beta and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol* 2004; **75**: 1203–1208.
81. Erdemir EO, Duran I, Haliloglu S. Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF- α in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2004; **31**: 99-104.

82. Erley KJ, Swiec GD, Herold R, Bisch FC, Peacock ME. Gingival recession treatment with connective tissue grafts in smokers and non-smokers. *J Periodontol* 2006; **77**: 1148–1155.
83. Feldman RS, Bravacos JS, Rose CL. Association between smoking different tobacco products and periodontal disease indexes. *J Periodontol* 1983; **54**(8): 481-487.
84. Figueredo CM, Ribeiro MS, Fischer RG, Gustafsson A. Increased interleukin-1beta concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *J Periodontol* 1999; **70**: 1457-1463.
85. Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol* 1999; **41**: 32-38.
86. Fleszar TJ, Knowles JW, Morrison EC, Burgett FG, Nissle RR, Remford SP. Tooth mobility and periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1980; **7**: 495-505.
87. Fredriksson M, Bergström K, Asman B. IL-8 and TNF- α from peripheral neutrophils and acute-phase proteins in periodontitis. Effect of cigarette smoking: a pilot study. *J Clin Periodontol* 2002; **29**: 123-128.
88. Frohlich M, Sund M, Lowel H, et al. Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men. *Eur Heart J* 2003; **24**: 1365-1372.
89. Gagnet J, Chollet-Martin S, Brion M, Hakim J, Gougerot-Pocidal MA, Elbim C. Interleukin-8 production by polymorphonuclear neutrophils in patients with rapidly progressive periodontitis: an amplifying loop of polymorphonuclear neutrophil activation. *Lab Invest* 1998; **78**(6): 755-762.
90. Gamal AY, Bayomy MM. Effect of cigarette smoking on human PDL fibroblasts attachment to periodontally involved root surfaces in vitro. *J Clin Periodontol* 2002; **29**: 763–770.
91. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1 β , IL-8, and -10 and rantes in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol* 2000; **71**: 1535-1545.

92. Geivelis M, Turner DW, Pederson ED, Lamberts BL. Measurements of interleukin-6 in gingival crevicular fluid from patients with destructive periodontal disease. *J Periodontol* 1993; **64**: 980-983.
93. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology 2000* 1997; **14**: 112-143.
94. Gemmell E, Seymour GJ. Cytokine profiles of cells extracted from humans with periodontal diseases. *J Dent Res* 1998; **77**: 16-26.
95. Gemmell E, Seymour GJ. Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontology 2000* 2004; **35**: 21-41.
96. Genco RJ, Mashima PA, Krygier G, Ellison SA. Antibody-mediated effects on the periodontium. *J Periodontol* 1974; **45**: 330-333.
97. Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts. *J Periodontol* 1992; **63**: 338-355.
98. Giannopoulou C, Cappuyns I, Mombelli A. Effect of smoking on crevicular fluid cytokine profile during experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 2003; **30**: 996-1002.
99. Giannopoulou C, Geinoz A, Cimasoni G. Effects of nicotine on periodontal ligament fibroblasts in vitro. *J Clin Periodontol* 1999; **26**: 49-55.
100. Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol* 2003; **30**: 145-153.
101. Gibbons RJ, Houe JV. On the formation of dental plaques. *J Periodontol* 1973; **44**: 347-360.
102. Gilbert GH, Shelton BJ, Fisher MA. Forty-eight-month periodontal attachment loss incidence in a populationbased cohort study: role of baseline status, incident tooth loss, and specific behavioral factors. *J Periodontol* 2005; **76**: 1161-1170.

103. Gonzales JR, Herrmann JM, Boedeker RH, Francz PI, Biesalski H, Meyle J. Concentration of interleukin-1beta and neutrophil elastase activity in gingival crevicular fluid during experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 2001; **28**: 544- 549.
104. Goodson JM. Gingival crevice fluid flow *Periodontol 2000* 2003; **31**: 43-54.
105. Gorska R, Gregorek H, Kowasky J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madalinski K, Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2003; **30**: 1046-1052.
106. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2003; **74**: 391-401.
107. Greenstein G, Caton J, Polson AM. Histologic characteristics associated with bleeding after probing and visual signs of inflammation. *J Periodontol* 1981; **52**: 420-425.
108. Griffiths GS, Sterne JAC, Wilton JMA, Eaton KA, Johnson NW. Associations between volume and flow rate of gingival crevicular fluid and clinical assessments of gingival inflammation in a population of British male adolescents. *J Clin Periodontol* 1992; **19**: 464-470.
109. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000* 2003; **31**: 32-42.
110. Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R, Zambon JJ, Hausmann E. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* 1995; **66**(1): 23-29.
111. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994; **65**3: 260-267
112. Grossi SG. Effect of tobacco smoking and alcohol use on periodontal diseases. In: *Periodontics Medicine, Surgery and Implant*. Elsevier Mosby 2004, **34**: 868-880.

113. Gunsolley JC, Quinn SM, Tew J, Gooss CM, Brooks CN, Schenkein HA. The effect of smoking on individuals with minimal periodontal destruction. *J Periodontol* 1998; **69**; 165–170.
114. Günes H. Sitokinlerin hücre döngüsü üzerinde etkileri. *J of Biology* 1999; **23**: 283-292.
115. Haake KS, Newman MG, Nisengard RJ, Sanz M. Periodontal Microbiology. In: *Carranza's Clinical Periodontology* 9th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2003; 96-112.
116. Haber J, Kent RL. Cigarette smoking in a periodontal practice. *J Periodontol* 1992; **63**(2): 100-106.
117. Haber J, Wattles J, Crowley M, Mandell R, Joshipura K, Kent RL. Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *J Periodontol* 1993; **64**1: 16-23.
118. Haerian A, Adonogianaki E, Mooney J, Docherty J.P, Kinane DF. Gingival crevicular stromelysin, collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases levels in healthy and diseased sites. *J Clin Periodontol* 1995; **22**: 505-509.
119. Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to attachment level profiles. *J Clin Periodontol* 2001; **28**(4): 283–295.
120. Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol* 2001; **28**(5): 377-388.
121. Haffajee AD, Uzel NG, Arguello EI, Torresyap G, Guerrero DM, Socransky SS. Clinical and microbiological changes associated with the use of combined antimicrobial therapies to treat “refractory” periodontitis. *J Clin Periodontol* 2004; **31**: 869–877
122. Hanioka T, Tanaka M, Ojima M, Takaya K, Matsumori Y, Shizukuishi S. Oxygen sufficiency in the gingiva of smokers and non-smokers with periodontal disease. *J Periodontol* 2000; **71**(12): 1846-1851.

123. Harris RJ, Miller R, Miller LH, Harris C. Complications with surgical procedures utilizing connective tissue grafts: a follow-up of 500 consecutively treated cases. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2005; **25**: 449–459.
124. Harris RJ. The connective tissue with partial thickness double pedicle graft: the results of 100 consecutively treated defects. *J Periodontol* 1994; **65**: 448–461.
125. Hatipoğlu H., Yamalık N, Berbereoğlu A, Eratalay K. Impact of the distinct sampling area on volumetric features of gingival crevicular fluid. *J of Periodontology* 2007; **78**: 705-715.
126. Henemyre CL, Scales DK, Hokett SD, Cuenin MF, Peacock ME, Parker MH, Brewer PD, Chuang AH. Nicotine stimulates osteoclast resorption in a porcine marrow cell model. *J Periodontol* 2003; **74**: 1440–1446.
127. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin-6. *Immunology Today* 1990; **11**: 443-449.
128. Holmlund A, Hänström L, Lerner UH. Bone resorbing activity and cytokine levels in gingival crevicular fluid before and after treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2004; **31**: 475-482.
129. Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Amanuma R, Yamazaki K. Balance of inflammatory response in stable gingivitis and progressive periodontitis lesions. *Clin Expl Immunol* 2006; **144**: 35-40.
130. Hou LT, Liu CM, Liu BY, Lin SJ, Liao CS, Rossomundo EF. Interleukin-1 β , clinical parameters and matched cellular histopathological changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients. *J Periodont Res* 2003; **38**: 247-254.
131. Hyman JJ, Reid BC. Epidemiologic risk factors for periodontal attachment loss among adults in the United States. *J Clin Periodontol* 2003; **30**: 230–237.
132. Ikezawa I, Tai H, Shimada Y, Komatsu Y, Galicia JC, Yoshie H. Imbalance between soluble tumour necrosis factor receptors type 1 and 2 in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; **32**: 1047-1054.

133. Imboden JB. T Lymphocytes & Natural Killer Cells. In: *Medical Immunology*. 9th ed. Appleton& Lange, California, 1997; 130-145.
134. International Union of Immunological Societies. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. *Clin Exp Immunol* 2007; **118**(Suppl 1): 1-28.
135. Ishihara Y, Nishihara T, Kuroyagani T. Gingival crevicular IL-1 and IL-1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites. *J Periodont Res* 1997; **32**: 524-529.
136. Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, Akatsu T, Abe E, Nakamura Y, Yamaguchi A, Yoshiki Y, Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T, Suda T. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol* 1990; **145**: 3297-3303.
137. Ismail AI, Burt BA, Eklund SA. Epidemiologic patterns of smoking and periodontal disease in the United States. *J Am Dent Assoc* 1983; **106**(5): 617-621.
138. Itoiz ME, Carranza FA. The gingiva. In: *Carranza's Clinical Periodontology* 9th edition. W.B. Saunders Company; Philadelphia 2002; 16-35.
139. Jager W et al. Prerequisites for cytokine measurements in clinical trials with multiplex immunoassays. *BMC Immunology* 2009; **10**: 1-11.
140. James D, Beck and Samuel J, Arbes Jr. Epidemiology of gingival and periodontal diseases. In: *Carranza's Clinical Periodontology*. 9th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2003; 74-94.
141. Jin L, Söder B, Corbet EF. Interleukin-8 and granulocyte elastase in gingival crevicular fluid in relation to periodontopathogens in untreated adult periodontitis. *J Periodontol* 2000; **71**(6): 929-939.
142. Johnson GK, Guthmiller JM. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontol 2000* 2007; **44**: 178-194.
143. Johnson GK, Hill M. Cigarette smoking and periodontal patient. *J Periodontol* 2004; **75**(2): 196-209.

144. Kahn SS. Multiplex bead array assays for detection of soluble cytokines: comparisons of sensitivity and quantitative values among kits from multiple manufacturers. *Cytometry Part B. Clinical Cytometry* 2004; **61B**: 35-39.
145. Kamma J, Mombelli A, Tsinidou K, Vasdekis V, Giannopoulou C. Cytokines in gingival crevicular fluid of adolescents and young adults. *Oral Microbiol Immunol* 2009; **24**: 7-10.
146. Kamma JJ, Giannopoulou C, Vasdekis VGS, Mombelli A. Cytokine profile in gingival crevicular fluid of aggressive periodontitis: influence of smoking and stress. *J Clin Periodontol* 2004; **31**: 894-902.
147. Kılıçturgay K. İmmünoloji kitabı. Nobel&Güneş Kitabevi, İstanbul, 2003.
148. Kinane DF, Chestnutt IG. Smoking and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; **11**(3): 356-365.
149. Kinane DF, Podmore M, Murray MC, Hodge PJ, Ebersole J. Etiopathogenesis of periodontitis in children and adolescents. *Periodontol 2000* 2001; **26**: 54-91.
150. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000* 2001; **25**: 8-20.
151. Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, Wilson TG Jr, Higginbottom FL, Duff GW. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997; **24**: 72-77.
152. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000* 1997; **14**: 33-53.
153. Krall EA, Dawson-Hughes B, Garvey AJ, Garcia RI. Smoking, smoking cessation, and tooth loss. *J Dent Res* 1997; **76**(10): 1653-1659.
154. Kurtis B, Tuter G, Serdar M, Akdemir P, Uygur C, Firatli E et al. Gingival crevicular fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor-alpha in patients with chronic and aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2005; **76**: 1849-1855.

155. Laan M, Qvarfordt I, Riise GC, Andersson BA, Larsson S, Lindén A. Increased levels of interleukin-16 in the airways of tobacco smokers: relationship with peripheral blood T lymphocytes. *Thorax* 1999; **54**(10): 911-916.
156. Laberge S, Pinsonneault S, Ernst P, Olivenstein R, Ghaffar O, Center DM. Phenotype of IL-16-producing cells in bronchial mucosa: evidence of the human eosinophil and mast cell as cellular source of IL-16 in asthma. *In Arch Allergy Immunol* 1999; **119**: 120-125.
157. Labriola A, Needleman I, Moles DR. Systematic review of the effect of smoking on nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000* 2005; **37**: 124–137.
158. Lambert PM, Morris HF, Ochi S. The influence of smoking on 3-year clinical success of osseointegrated dental implants. *Ann Periodontol* 2000; **5**: 79–89.
159. Lamster IB, Oshrain RL, Gordon JM. Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: considerations in data reporting based on analysis of individual crevicular sites. *J Clin Periodontol* 1986; **13**: 799-804.
160. Lamster IB. Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. *Ann Periodontol* 1997; **2**(1):123-37.
161. Lee HJ, Kang IK, Chung CP, Choi SM. The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol* 1995; **22**: 885-890.
162. Liew FY. T (H)1 and T (H)2 cells: a historical perspective. *Nature reviews. Immunology* 2002; **2**: 55-60.
163. Lin SJ, Chen YL, Kuo MYB, Li CL, Lu HK. Measurement of gp 130 cytokines-Oncostatin M and IL-6 in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis. *Cytokine* 2005; **30**: 160-167.
164. Lindemann RA, Economou JS, Rothermel H. Production of interleukin-1 and tumor nekrosis factor by human peripheral monocytes activated by periodontal bacteria and extracted lypopolysaccharides. *Journal of Dental Research* 1998; **67**: 1131-1135.

165. Linden GJ, Mullally BH. Cigarette smoking and periodontal destruction in young adults. *J Periodontol* 1994; **65**(7): 718-723.
166. Listgarten MA. Periodontal probing: What does it mean? *J Clin Periodontol* 1980; **7**: 165-176.
167. Listgarten MA. Pathogenesis of Periodontitis. *J Clin Periodontol* 1986; **13**: 418-425.
168. Löe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol* 1986; **13**: 431-445.
169. Löe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalance and severity. *Acta Odontologica Scandinavica* 1963; **22**: 121-131.
170. Löe H. The gingival index and the retention index systems. *J Periodontol* 1967; **38**(6): 610-616.
171. Machtei EE, Dunford R, Hausmann E, Grossi SG, Powell J, Cummins D, Zambom JJ, Genco RJ. Longitudinal study of prognostic factors in established periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1997; **24**(2):102-109.
172. Machuca G, Rosales I, Lacalle JR, Machuca C, Bullon P. Effect of cigarette smoking on periodontal status of healthy young adults. *J Periodontol* 2000; **71**(1): 73-78.
173. Macphée T, Cowley G. Classification of periodontal disease. In: *Essentials of periodontology and periodontics*. Blackwell scientific publications. 1981;127-134.
174. Maffei G, Brouwer N, Dolman KM, van der Velden U, Roos D, Loos BG. Plasma levels of mannan-binding lectin in relation to periodontitis and smoking. *J Periodontol*. 2005; **76**(11): 1881-1889.
175. Martinez-Canut P, Lorca A, Magán R. Smoking and periodontal disease severity. *J Clin Periodontol* 1995; **22**(10): 743-749.
176. Masada MP, Persson R, Kenney JS, Lee SW, Page RC, Allison AC. Measurement of interleukin-1 β and IL-1 α in gingival crevicular fluid: Implications for the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodont Res* 1990; **25**: 156-163.

177. Mathur A, Michalowicz B, Castillo M, Aeppli D. Interleukin-1 alpha, interleukin-8, interferon-alpha levels in gingival crevicular fluid. *J Periodont Res* 1996; **31**: 489-495.
178. Mavropoulos A, Aars H, Brodin P. Hyperaemic response to cigarette smoking in healthy gingiva. *J Clin Periodontol* 2003; **30**(3): 214-221.
179. Mc Gee JM, Tucci MA, Edmundson TP, Serio CL, Johnson RB. The relationship between concentrations of proinflammatory cytokines within gingiva and the adjacent sulcular depth. *J Periodontol* 1998; **69**: 865-871.
180. McCulloch CA. Origins and functions of cells essential for periodontal repair: the role of fibroblasts in tissue homeostasis. *Oral Dis* 1995; **1**(4): 271-278.
181. McFarlene CG, Meikle M. Interleukin- 2, interleukin-2 receptor and interleukin-4 levels are elevated in the sera of patients with periodontal disease. *Journal of Periodontal Research* 1991; **26**: 402-408.
182. McLaughlin WS, Lovat FM, Macgregor IDM, Kelly PJ. The immediate effects of smoking on gingival fluid flow. *J Clin Periodontol* 1993; **20**: 448-451.
183. Meekin TN, Wilson RF, Scott DA, Ide M, Palmer R M. Laser Doppler flowmeter measurement of relative gingival and forehead skin blood flow in light and heavy smokers during and after smoking. *J Clin Periodontol* 2000; **27**(4): 236-242.
184. Meisel P, Schwahn C, Gesch D, Bernhardt O, John U, Kocher T. Dose-effect relation of smoking and the interleukin- 1 gene polymorphism in periodontal disease. *J Periodontol* 2004; **75**: 236-242.
185. Mete Z. Sigara içen ve içmeyen bireylerin cerrahi periodontal tedaviye verdikleri yanıtın karşılaştırmalı incelenmesi. (Doktora Tezi). İstanbul-2000.
186. Miyasaki KT, Nisengard RJ, Haake SK. Immunity and inflammation: Basic concepts. In: *Carranza's Clinical periodontology* 9th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2002; 113-131.
187. Miyasaki KT. The neutrophil: mechanisms of controlling periodontal bacteria. *J Periodontol* 1991; **62**: 761-774.

188. Mogi M, Otogoto J, Ota N, Inagaki H, Minami M, Kojima K. Interleukin 1 beta, interleukin 6, beta 2-microglobulin, and transforming growth factor-alpha in gingival crevicular fluid from human periodontal disease. *Arch Oral Biol* 1999; **44**: 535-539.
189. Morozumi T, Kubota T, Sato T, Okuda K, Yoshie H. Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 2004; **31**: 267-272.
190. Mullally BH, Breen B, Linden GJ. Smoking and patterns of bone loss in early-onset periodontitis. *J Periodontol* 1999; **70**: 394-401.
191. Nagy RJ, Novak JM: Chronic Periodontitis. In: *Carranza's Clinical Periodontology* 9th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2003; 398-402.
192. Nair P, Sutherland G, Palmer RM, Wilson RF, Scott DA. Gingival bleeding on probing increases after quitting smoking. *J Clin Periodontol* 2003; **30**: 435-437.
193. Nakashima K, Demeurisse C, Cimasoni G. The recovery efficiency of various materials for sampling enzymes and polymorphonuclear leukocytes from gingival crevices. *J Clin Periodontol* 1994; **21**: 479-483.
194. Neely AL, Holford TR, Loe H, Anerud A, Boysen H. The natural history of periodontal disease in man. Risk factors for progression of attachment loss in individuals receiving no oral health care. *J Periodontol* 2001; **72**: 1006-1015.
195. Novak KF, Novak JN. Risk assesment. In: *Carranza's Clinical Periodontology* 9th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2002; 469-474.
196. Novak MJ. Classification Diseases and Conditions Affecting the Periodontium. In: *Carranza's Clinical Periodontology* 9th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2003; 64-73.
197. Oates TW, Graves DT, Cochran DL. Clinical, radiographic and biochemical assessment of IL-1/TNF-alpha antagonist inhibition of bone loss in experimental periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 2002; **29**: 137-143.

198. Otake H, Koizumi F, Hatakeyama S, Furuta I, Nakagawa H. Production of cytokines belonging to the gingival fibroblasts stimulated with IL-1 β in culture. *Exp Mol Pathol* 1993; **58**: 14-24.
199. Offenbacher S, Barros S, Mendoza L, Mauriello S, Preisser J, Moss K, de Jager M, Aspiras M. Changes in gingival crevicular fluid inflammatory mediator levels during the induction and resolution of experimental gingivitis in humans. *J Clin Periodontol* 2010; **37**(4): 324-333.
200. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; **11**: 821-878.
201. Okada H, Murkami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 1998; **9**: 248-266.
202. Okutan S. Sigara içen ve içmeyen bireylerde cerrahi işlem sırasında tetrasiklin HCl ile kök yüzeyi demineralizasyonunun iyileşme üzerine klinik etkilerinin karşılaştırılması olarak incelenmesi. (Doktora Tezi) İstanbul-2004.
203. Orozco A, Gemmell E, Bickel M, Seymour GJ. Interleukin-1beta, interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 2006; **21**(4): 256-260.
204. Ouyang Y, Virasch N, Hao P, Aubrey MT, Mukerjee N, Biere BE, Freed BM. Suppression of human IL-1 β , IL-2, IFN- γ and TNF- α production by cigarette smoke extracts. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000; **106**: 280-287.
205. Ozmeric N. Advances in periodontal disease markers. *Clinica Chimica Acta* 2004; **343**:1-16.
206. Ozmeriç N, Bal B, Baloş K, Berker E, Bulut S The correlation of gingival crevicular fluid interleukin-8 levels and periodontal status in localized juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1998; **69**(11): 1299-1304.
207. Pabst MJ, Pabst KM, Collier JA, Coleman TC, Lemons- Prince ML, Godat MS, Waring MB, Babu JP. Inhibition of neutrophil and monocyte defensive functions by nicotine. *J Periodontol* 1995; **66**: 1047-1055.

208. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000* 1997; **14**: 9-11.
209. Page RC, Schroeder HE. In: *Periodontitis in man and other animals. A comparative review*. Karger, 1982.
210. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A Summary of Current Work. *Lab Invest* 1976; **33**: 235-249.
211. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: Inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 1998; **3**(1): 108-120.
212. Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res* 1991 May; **26**(3 Pt 2): 230-242.
213. Palcanis KG. Surgical pocket therapy. In: *Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics*. The American Academy of Periodontology, Chicago 1996; 589-617.
214. Palmer R, Soory M. Modifying factors: Diabets, Puberty, Pregnancy and the Menopause and Tobacco Smoking. In: *Clinical Periodontology and Implant Dentistry 4 th Edition*. Blackwell Publishing Company, 2006; 179-197.
215. Palmer RM, Matthews JP, Wilson RF. Non-surgical periodontal treatment with and without adjunctive metranidazole in smokers an non-smokers. *J Clin Periodontol* 1999; **26**(3): 158-163.
216. Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors – tobacco smoking. *J Clin Periodontol* 2005; **32**: 180–195.
217. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008; **35**: 277-229.
218. Perez-Stable EJ, Marin G, Marin BV, Benowitz NL. Misclassification of smoking status by self-reported cigarette consumption. *Am Rev Respir Dis* 1992; **145**(1): 53-57.
219. Persson L, Bergstrom J, Ito H, Gustafsson A. Tobacco smoking and neutrophil activity in patients with periodontal disease. *J Periodontol* 2001; **72**: 90–95.

220. Persson L, Bergström J, Gustafsson A, Åsman B. Tobacco smoking and gingival neutrophil activity in young adults. *J Clin Periodontol* 1999; **26**: 9-13.
221. Pilon M, Williams-Miller C, COx DS. Interleukin-2 levels in gingival crevicular fluid in periodontitis. *J Dent Res* 1991; 70:550.
222. Pöllänen MT, Salonen JI, Uitto VJ. Structure and function of the tooth-epithelial interface in health and disease. *Periodontol. 2000* 2003; **31**: 12-31.
223. Preber H, Bergstrom J, Linder LE. Occurrence of periopathogens in smoker and non-smoker patients. *J Clin Periodontol* 1992; **19**: 667-671.
224. Preber H, Bergström J. Occurrence of gingival bleeding in smoker and non-smoker patients. *Acta Odontol Scand* 1985; **43**(5): 315-320.
225. Preber H, Kant T, Bergström J. Cigarette smoking, oral hygiene and periodontal health in Swedish army conscripts. *J Clin Periodontol.* 1980; **7**(2): 106-113.
226. Preiss DS, Meyle J. Interleukin-1 beta concentration of gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 1994; **65**: 423-428.
227. Rasmussen L, Hanstrom L and Lerner UH. Characterization of bone resorbing activity in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2000; **27**; 41-52.
228. Rawlinson A, Dalati MHN, Rahman S, Walsh TF, Fairclough AL. Interleukin-1 β and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 2000; **27**: 738-743.
229. Rawlinson A, Grummitt JM, Walsh TF, Douglas CWI. Interleukin 1 and receptor antagonist levels in gingival crevicular fluid in heavy smokers versus non-smokers. *J Clin Periodontol* 2003; **30**: 42-48.
230. Reinhard RA, Masada MP, Kaldahl WB, DuBois LM, Kornman KS, Choi J, Kalkwarf KL, Allison AC. Gingival crevicular fluid IL-1 and IL-6 levels in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol* 1993; **20**: 225-231.

231. Rescala B, Rosalem W Jr, Teles RP, Fischer RG, Haffajee AD, Socransky SS, Gustafsson A, Figueredo CM. Immunologic and microbiologic profiles of chronic and aggressive periodontitis subjects. *J Periodontol* 2010; **81**(9):1308-1316.
232. Ries WR, Seeds MC, Key LL. Interleukin-2 stimulates osteoclastic activity. increased acid production and radioactive calcium release. *J Periodontal Res* 1989; **4**: 242–246.
233. Rivera-Hidalgo F. Smoking and periodontal disease. A review of the literature. *J Periodontol* 1986; **57**(10): 617-624.
234. Rivera-Hidalgo F. Smoking and periodontal disease. *Periodontology 2000* 2003; **32**: 50-58.
235. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. 4 th edititon. St. Louis: Mosby, 1998.
236. Rossomando EF, Kennedy JE, Hadjimichael J. Tumour necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Archives of Oral Biology* 1990; **35**: 431- 434.
237. Ryder M. The influence of smoking on host response in periodontal infections. *Periodontol 2000* 2007; **43**: 267–277.
238. Ryder MI, Fujitaki R, Lebus S, Mahboub M, Faia B, Muhaimin D, Hamada M, Hyun W. Alterations of neutrophil L-selection and CD18 expression by tobacco smoke: implications for periodontal diseases. *J Periodontal Res* 1998; **33**: 359–368.
239. Ryder MI, Saghizadeh M, Ding Y, Nguyen N, Soskolne A. Effects of tobacco smoke on the secretion of Interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α and transforming growth factor- β from peripheral blood mononuclear cells. *Oral Microbiol Immunol* 2002; **17**: 331-333.
240. Sakai A, Ohshima M, Sugano N, Otsuka K, Ito K. Profiling the cytokines in gingival crevicular fluid using a cytokine antibody array. *J Periodontol* 2006; **77**(5): 856-864.

241. Salvi GE, Brown CE, Fujihashi K, Kiyono H, Smith FW, Beck JD, Offenbacher S. Inflammatory mediators of the terminal dentition in adult and early onset periodontitis. *J Periodont Res* 1998; **33**: 212-225.
242. Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000* 1997; **14**: 173-201.
243. Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, Souza AP, Brito RB, Line SR. Investigation of an IL-2 polymorphism in patients with different levels of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; **29**: 587-591.
244. Schenkein HA, Gunsolley JC, Koertge TE, Schenkein JG, Tew JG. Smoking and its effects on early-onset periodontitis. *J Am Dent Assoc* 1995; **126**: 1107-1113.
245. Sela MN, Kohavi D, Krausz E, Steinberg D, Rosen G. Enzymatic degradation of collagen guided tissue regeneration membranes by periodontal bacteria. *Clinical Oral Implants Research* 2003; **14**: 263-268.
246. Seymour GJ, Gemmell E. Cytokines in periodontal disease: where to from here? *Acta Odontol Scand* 2001; **59**: 167-173.
247. Shapira L, Soskolne WA, Sela MN, Offenbacher S, Barak V. The secretion of PGE2, IL-1 beta, IL-6, and TNF alpha by adherent mononuclear cells from early onset periodontitis patients. *J Periodontol* 1994; **65**: 139-146.
248. Shaqman M, Ioannidou E, Burleson J, Hull D, Dongari-Bagtzoglou A. Periodontitis and Inflammatory Markers in Transplant Recipients. *J Periodontol* 2010; **22**: 666-672.
249. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal conditions. *Acta Odontologica Scandinavica* 1964; **22**: 121-131.
250. Silva CO, Sallum AW, de Lima AF, Tatakis DN. Coronally positioned flap for root coverage: poorer outcomes in smokers. *J Periodontol* 2006; **77**: 81-87.
251. Smith QT, Geeagan SJ. Repeated measurement of gingival crevicular fluid parameters at different sites. *J Clin Periodontol* 1991; **18**: 171-176.

252. Stashenko P, Jandinski JJ, Fujiyoshi P, Rynar J, Socransky SS. Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *J Periodontol* 1991; **62**: 504–509.
253. Sterett JD. The osteoclast in periodontitis. *J Clin Periodontol* 1986; **13**: 258-269.
254. Stewart JE, Cristenson PD, Maeder LA, Palmer MA. Reliability of filter-strip sampling of gingival crevicular fluid for volume determination using the periotron. *J Periodontol Res* 1993; **28**: 227-230.
255. Stoltenberg JL, Osborn JB, Pihlstrom BL, Herzberg MC, Aepli DM, Wolff LF, Fischer GE. Association between cigarette smoking, bacterial pathogens, and periodontal status. *J Periodontol* 1993; **64**(12): 1225-1230.
256. Su H. ATS statement-cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **154**: 1579-1580.
257. Syrjala AM, Ylostalo P, Niskanen MC, Knuuttila ML. Role of smoking and HbA1c level in periodontitis among insulin-dependent diabetic patients. *J Clin Periodontol* 2003; **30**: 871–875.
258. Takahashi K, Takashiba S, Nagai A, et al. Assessment of interleukin-6 in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol* 1994; **65**: 147-153.
259. Takashiba S, Naruishi K, Murayama Y. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. *J Periodontol* 2003; **74**: 103-110.
260. Takigawa M, Takashiba S, Myokai F, Takahashi K, Arai H, Kurihara H, Murayama Y. Cytokine-dependent synergistic regulation of Interleukin-8 production from human gingival fibroblasts. *J Periodontol* 1994; **65**: 1002-1007.
261. Tanner AC, Kent R Jr, Van Dyke T, Sonis ST, Murray LA. Clinical and other risk indicators for early periodontitis in adults. *J Periodontol* 2005; **76**: 573–581.
262. Tatakis DN. Interleukin-1 and bone metabolism: A review. *J Periodontol* 1993; **64**: 416-431.
263. Teles R, Sakellari D, Teles F, Konstantinidis A, Kent R, Socransky S, Haffajee A. Relationships among gingival crevicular fluid biomarkers, clinical parameters of periodontal disease, and the subgingival microbiota *J Periodontol* 2010; **81**(1): 89-98.

264. Teles RP, Gursky LC, Favari M, Rosa EA, Teles FR, Feres M, Socransky SS, Haffajee AD. Relationships between subgingival microbiota and GCF biomarkers in generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2010; **37** (4):313-323.
265. Teles RP, Likhari V, Socransky SS, Haffajee AD. Salivary cytokine levels in subjects with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: a cross-sectional study. *J Periodontal Res* 2009; **44**(3): 411-417.
266. Thunell DH, Tymkiw KD, Johnson GK, Joly S, Burnell KK, Cavanaugh JE, Brogden KA, Guthmiller JM. A multiplex immunoassay demonstrate reductions in gingival crevicular fluid cytokines following initial periodontal therapy. *J Periodont Res* 2010; **45**: 148-152.
267. Timmerman MF, van der Weijden GA. Risk factors for periodontitis. *Int J Dent Hyg* 2006; **4**: 2-7.
268. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol* 2000; **715**: 743-751.
269. Tomasi C, Wennstrom JL. Locally delivered doxycycline improves the healing following non-surgical periodontal therapy in smokers. *J Clin Periodontol* 2004; **31**: 589-595.
270. Tonetti MS, Freiburghaus K, Lang NP, Bickel M. Detection of IL-8 and matrix metalloproteinase transcripts in healthy and diseased gingival biopsies by RNA/PCR. *J Periodont Res* 1993; **28**: 511-513.
271. Torres de Heens GL, Kikkert R, Aarden LA, van der Velden U, Loos BG. Effects of smoking on the ex vivo cytokine production in periodontitis. *J Periodont Res* 2009; **44**: 28-34.
272. Torres de Heens GL, van der Velden U, Loos BG. Cigarette smoking enhances T cell activation and a Th2 immune response; an aspect of the pathophysiology in periodontal disease. *Cytokine* 2009; **47**: 157-161.
273. Torrungruang K, Nisapakultorn K, Sutdhibhisal S, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Vanichjakvong O, Prapakamol S, Premsirinirund T, Pusiri T, Jaratkulangkoon O,

- Kusump S, Rajatanavin R. The effect of cigarette smoking on the severity of periodontal disease among older Thai adults. *J Periodontol* 2005; **76**: 566–572.
274. Trinchieri G. IL-12 and the Regulation of Innate Resistance and Adaptive Immunity. *Nature Reviews. Immunology* 2003; **3**: 133-146.
275. Trombelli L, Scabbia A. Healing response of gingival recession defects following guided tissue regeneration procedures in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1997; **24**: 529–533.
276. Tsai CC, Ho YP, Chen CC. Levels of interleukin-1 and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. *J Periodontol* 1995; **66**: 852-859.
277. Tsai IS, Tsai CC, Ho YP, Ho KY, Wu YM, Hung CC. Interleukin -12 and interleukin -16 in periodontal disease. *Cytokine* 2005; **31** (1): 34-40.
278. Tsao YP, Neiva R, Al-Shammari K, Oh TJ, Wang HL. Factors influencing treatment outcomes in mandibular Class II furcation defects. *J Periodontol* 2006; **77**: 641– 646.
279. Türkiye Yeşilay Cemiyeti. <http://www.yesilay.org.tr/haberler.asp>. 2007.
280. Uitto VJ, Overall CM, McCulloch C. Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. *Periodontol 2000* 2003; **31**: 77-104.
281. Uitto VJ. Gingival crevice fluid-an introduction. *Periodontol 2000* 2003; **31**: 9-11.
282. Umeda M, Chen C, Bakker I, Contreras A, Morrison JL, Slots J. Risk indicators for harboring periodontal pathogens. *J Periodontol* 1998; **69**: 1111–1118.
283. Ülker E. Sağlıklı ve Periodontal Hastalığı Olan Çocuklarda Tükürükte ve Dişeti Oluğu sıvısında Sistatin C, İnterlökin-1 Betave Tümör Nekrozis Faktör-Alfa Düzeylerinin değerlendirilmesi. (Doktora Tezi) Ankara-2007.
284. Van der Velden U. Probing force and the relationship of the probe tip to the periodontal tissues. *J Clin Periodontol* 1979; **6**: 106-114.

285. Van der Weijden GA, de Slegte C, Timmerman MF, Van der Velden U. Periodontitis in smokers and non-smokers: intra-oral distribution of pockets. *J Clin Periodontol* 2001; **28**(10): 955-960.
286. Van Winkelhoff AJ, Bosch-Tijhof CJ, Winkel EG, van der Reijden WA. Smoking effects the subgingival microflora in periodontitis. *J Periodontol* 2001; **72**: 666-671.
287. Vignali DA. Multiplexed particle-based flow cytometric assays. *Journal of Immunological Methods* 2000; **243**: 243-255.
288. Walsh TF, Rawlinson A, Dell'Atti M, Nicoletti G. Neutrophil vitality in periodontitis sites of smokers and non-smokers. *J Periodont Res* 1999; **78**: 1049-1115.
289. WHO. Why is tobacco a public health priority? <http://www.who.int/tobacco>. 2004. Ref Type: Electronic Citation
290. Williams DM, Hughes FJ, Odell EW, Farthing PM. *Pathology of Periodontal Disease*, Oxford University Press Inc. 1-150, 1995.
291. Williams RC. Periodontal disease. *New Eng J Med* 1990; **32**: 373-376.
292. Wilson M, Reddi K, Henderson B. Cytokine-inducing components of periodontopathogenic bacteria. *J Periodontal Res* 1996; **31**: 393-407.
293. Wilton JM, Bampton JL, Griffiths GS, Curtis MA, Life JS, Johnson NW et al. Interleukin-1 beta (IL-1 beta) levels in gingival crevicular fluid from adults with previous evidence of destructive periodontitis. A cross sectional study. *J Clin Periodontol* 1992; **19**: 53-57.
294. Wilton JM, Bampton JL, Hurst TJ, Caves J, Powell JR. Interleukin-1 beta and IgG subclass concentrations in gingival crevicular fluid from patients with adult periodontitis. *Arch Oral Biol* 1993; **38**: 55-60.
295. Winkel EG, Van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, Van der Velden U, Van der Weijden GA. Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 2001; **28**: 296-305.

296. Wong GG, Witek-Giannotti JS, Temple PA. Stimulation of murine hemopoietic colony formation by human IL-6. *J Immunol* 1998; **140**: 3040-3044.
297. Yamamoto Y, Nishida N, Tanaka M, Hayashi N, Matsuse R, Nakayama K, Morimoto K, Shizukuishi S. Association between passive and active smoking evaluated by salivary cotinine and periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; **32**: 1041–1046.
298. Yaman D. Sigara içme ve periodontal hastalık arasındaki ilişkinin serum kotinin seviyesine göre incelenmesi. (Doktora Tezi) İstanbul-2004.
299. Yamazaki K, Honda T, Oda T, Ueki-Maruyama K, Nakajima T, Yoshie H, Seymour GJ. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *J Periodontal Res* 2005; **40**(1): 53-58.
300. Yamazaki K, Nakajima T, Gemmell E, Polak B, Seymour GJ, Hara K. IL-4 and IL-6-producing cells in human periodontal disease tissue. *J Oral Pathol Med* 1994; **23**: 347-353.
301. Yavuzyılmaz E, Yamalık N, Bulut S, Özen S, Ersoy F, Saatçi Ü. The gingival crevicular fluid interleukin-1 and tumor necrosis factor- α levels in patients with rapidly progressive periodontitis. *Australian Dental Journal* 1995; **40**: 46-49.
302. Yildiz D. Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects. *Toxicon* 2004; **43**(6): 619-632.
303. Yoshihiro S, Toshiyuki S, Yutaka K, Isao K, Michiaki K, Mitsua L, Yoshihisa Y. The Influence of current and former smoking on gingival bleeding: The Hisayama Study. *J Periodontol* 2006; **77**: 1430-1435.
304. Yoshinari N, Kawase H, Mitani A, Ito M, Sugiishi S and Matsuoka M. Effects of scaling and root planing on the amounts of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist and the mRNA expression of interleukin-1 in gingival crevicular fluid and gingival tissues. *J Periodontol Res* 2004; **39**: 158-67.
305. Yücel ÖÖ, Berker E, Gariboglu S, Otlu H. Interleukin-11, interleukin-1 β , interleukin-12 and the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 2008; **35**: 365-370.

306. Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *J Periodontol* 1996; **67**: 1050–1054.
307. Zhong Y, Slade GD, Beck JD, Offenbacher S. Gingival crevicular fluid interleukin-1beta, prostaglandin E2 and periodontal status in a community population. *J Clin Periodontol* 2007; **34**(4): 285-293.

FORMLAR

Form 1 Doktora Araştırma Formu

İ.Ü. DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA ARAŞTIRMA FORMU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hasan Meriç / Prof. Dr. Korkud Demirel Doktora Öğrencisi: Emre Canturk Ural

HASTA ADI-SOYADI:	
GRUP NO:	
ÖLÇÜM NO:	TARİH:

PLAK İNDEKSİ

	7	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5	6	7	
V																
P																
L																
V																
	7	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5	6	7	

GİNGİVAL İNDEKSİ

	7	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5	6	7	
V																
P																
L																
V																
	7	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5	6	7	

SONDALANABİLİR CEP DERİNLİĞİ ve SONDALAMADA KANAMA

	7	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5	6	7	
V																
P																
L																
V																
	7	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5	6	7	

KLİNİK ATAŞMAN DÜZEYİ

	7	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5	6	7	
V																
P																
L																
V																
	7	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5	6	7	

ETİK KURUL KARARI

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Emre	Soyadı	Cantürk Ural
Doğ. Yeri	Bursa	Doğ. Tar.	21. 08. 1980
Uyruğu	T.C	TC Kim No	20449914980
Email	emre.canturk@gmail.com	Tel	0532 703 97 82

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2004
Lisans		
Lise	Bursa Erkek Lisesi	1998

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	İyi	İyi	76.398	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	76.200	75.570	73.639
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office Uygulamaları	İyi derecede