



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOĞİ ANABİLİM DALI

**SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN KRONİK PERİODONTİTİS
HASTALARINDA CERRAHİ PERİODONTAL TEDAVİ
ÖNCESİ VE SONRASI VE-CADHERİN VE VEGF
SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Samira KARIMLI

**Samsun
Ekim-2017**



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN KRONİK PERİODONTİTİS
HASTALARINDA CERRAHİ PERİODONTAL TEDAVİ
ÖNCESİ VE SONRASI VE-CADHERİN VE VEGF
SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Samira KARIMLI

Prof.Dr. Umut SAKALLIOĞLU

**Samsun
Ekim-2017**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Samira KARIMLI tarafından Prof.Dr. Umut SAKALLIOĞLU danışmanlığında hazırlanan “Sigara içen ve içmeyen kronik periodontitis hastalarında cerrahi periodontal tedavi öncesi ve sonrası VE-cadherin ve VEGF seviyelerinin araştırılması” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 26/10/2017 tarihinde yapılan sınav ile Periodontoloji Anabilim Dalında UZMANLIK Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof.Dr. Umut SAKALLIOĞLU.....
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı

Üye: Doç.Dr. Müge LÜTFİOĞLU.....
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı

Üye: Doç.Dr. İnanç Cengiz.....
Bülent Ecevit Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı

ONAY

Bu tez, Periodontoloji Anabilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.... / /.....

Prof.Dr. Selim ARICI
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda desteğini gördüğüm, bana iyi hekim olma yolunu gösteren ve mesleğimi akılcı şekilde icra etmem için bilgi ve deneyimini paylaşan, üzerimde çok büyük katkıları bulunan ve çok sevdiğim değerli hocam Prof.Dr. Umur SAKALLIOĞLU'na,

Uzmanlık tezime olan katkılarından dolayı Yrd.Doç.Dr.Ahmet AYDOĞDU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca bütün bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, ilgi ve yardımlarını benden esirgemeyen sayın hocam Prof.Dr. Elif Eser SAKALLIOĞLU'na ve tüm Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Çalıştığım yıllar içerisinde her zaman yanımda olan, birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım Periodontoloji Anabilim Dalı asistan arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca benim için hiçbir emek ve fedakarlıktan kaçınmayan, bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim canım aileme,

Her zaman olduğu gibi tez çalışmam esnasında da benden sevgi ve desteğini esirgemeyen biricik eşim Dt. Namig KHUDİYEV'e,

Sonsuz teşekkürler...

Bu çalışma, PYO.DIS.1904.17.006 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN KRONİK PERİODONTİTİS HASTALARINDA CERRAHİ PERİODONTAL TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI VE-CADHERİN VE VEGF SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Bu çalışmanın amacı sigaranın periodontal hastalıkların tedavi sürecine etkilerini daha detaylı araştırmak adına, sigara içen ve içmeyen kronik periodontitisli bireylerde cerrahi periodontal tedavi öncesi ve sonrası dişeti oluğu sıvısı (DOS) VE-cadherin ve VEGF düzeylerinin tespiti ve bunların kıyaslanmasıdır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya sistemik sağlıklı 15 sigara içen ve 15 sigara içmeyen kronik periodontitis teşhisi konmuş erkek hasta dahil edildi. Cerrahi periodontal tedavi öncesinde sondlama cep derinliği (SCD), klinik ataçman seviyesi (KAS), plak indeksi (PI), gingival indeks (GI) skorları kaydedildi ve başlangıç DOS örneklemeleri yapıldı. Hastaların belirlenen bölgelerine Modifiye Widman flep ameliyatı uygulandı. Tedaviden sonra klinik periodontal ölçümler ve DOS örneklemeleri tekrarlandı. VE-cadherin ve VEGF düzeyleri ELISA yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: Yapılan istatistiksel analizler sonucu tüm tedavi gruplarında, 45.gün sonunda tüm klinik parametrelerde ve 30. Gün sonunda tüm biyokimyasal parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü ($p<0.05$). Gruplar arasında tüm klinik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. VE-cadherin düzeyi 30. Gün dışında sigara içen hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu. 0.gün ve 7. gün total VEGF düzeyleri dışında, sigara içen ve içmeyen bireylerde VEGF düzeyinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde; cerrahi periodontal tedavi sonrası klinik ve biyokimyasal parametrelerde iyileşmeye bağlı olarak azalma görüldüğü ve sigaranın DOS'da VE-cadherin düzeyini arttırdığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Cerrahi periodontal tedavi; VEGF; VE-cadherin; DOS; sigara;periodontitis

Samira Karımlı, Uzmanlık Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi-Samsun, Ekim-2017

ABSTRACT

RESEARCHING THE LEVEL OF VE-CADHERIN AND VEGF IN SMOKING AND NON SMOKING CHRONIC PERIODONTITIS PATIENTS BEFORE AND AFTER SURGICAL PERIODONTAL THERAPY

Aim: The aim of this study is to determine and compare the levels of VE-cadherin and VEGF in gingival crevicular fluid (GCF) before and after surgical periodontal treatment in smoking and non-smoking chronic periodontitis patients in order to investigate the impact of smoking on periodontal disease treatment.

Materials and Methods: Fifteen smoker (group 1) and 15 non-smoker (group 2) systemically healthy male patients with chronic periodontitis were included in the study. Prior to surgical periodontal treatment probing depth, clinical attachment level, plaque and gingival index scores, and baseline gingival crevicular fluid (GCF) levels were recorded. Following Modified-Widman flap surgery, these parameters were re-recorded at days 30 and 45. GCF levels of VE-cadherin and VEGF in the groups were determined by ELISA and used as the study parameters.

Results: Data revealed decreases in all the clinical and biochemical parameters of all the groups at days 30 and 45 ($p < 0.05$). VE-cadherin levels, except the 30th day, were higher in group 1 ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference in the VEGF levels between groups 1 and 2 except for the days 0 and 7 ($p < 0.05$).

Conclusion: This study suggests that smoking may increase the VE-cadherin levels in GCF following periodontal surgery, and thus, may reflect the mechanism of smoking and vasculature interaction during periodontal surgical therapy.

Keywords: Surgical periodontal therapy; VEGF; VE-cadherin; GCF; smoking; periodontitis

Samira Karımlı, Master Thesis
Ondokuz Mayıs Üniversitesi-Samsun, October-2017

SİMGELER VE KISALTMALAR

DOS	: Dişeti oluşu sıvısı
ELISA	: Enzime bağlı immünosorban yöntem
Gİ	: Gingival indeks
KAK	: Klinik Ataşman Kaybı
MWF	: Modifiye Widman Flep
IFN-γ	: İnterferon gama
IL	: İnterlökin
KAS	: Klinik ataşman seviyesi
TGF-α	: Transforme Edici Büyüme Faktörü-alfa
MMP	: Matriks metalloproteinaz
KYD	: Kök Yüzeyi Düzleştirme
PBS	: Fosfatla tamponlanmış serum
PGE-2	: Prostaglandin E-2
TLR	: “Toll-Like” Reseptör
PI	: Plak indeks
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
PDL	: Periodontal Ligament
SCD	: Sondalanabilir cep derinliği
SK	: Sondalamada kanama
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
TGF-β	: Tümör büyüme faktörü beta
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
VE-cadherin	: Vasküler endotelyal cadherin
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Periodontal Hastalık	4
2.1.1. Kronik Periodontitis	5
2.1.2.Kronik Periodontitisin Patogenezi.....	6
2.1.3. Kronik Periodontitisin Tedavisi	12
2.1.4. Kronik Periodontitiste Risk Değerlendirmesi	16
2.2. Sigara.....	18
2.2.1. Sigara ve Periodontal Hastalıklar	19
2.2.2.Sigara ve Periodontal Tedavi Yanıtı.....	20
2.3.VE-cadherin	22
2.4. VEGF	24
2.5. Dişeti Oluğu Sıvısı.....	26
3.MATERYAL VE METOT	28
3.1. Hasta Populasyonu	28
3.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	28
3.3. Faz 2 PT ve Çalışma Verilerinin Toplanması	29
3.4. Çalışma Parametreleri ve Değerlendirilmesi	30
3.5. DOS Örneklerinin Toplanması	30
3.6. Biyokimyasal Analiz.....	31
3.7. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR	33
4.1. Klinik Bulgular.....	33
4.1.1. Pİ.....	33

4.1.2.Gİ.....	34
4.1.3. CD.....	35
4.1.4. KAS	37
4.2. Biyokimyasal Bulgular	38
4.2.1. DOS hacimleri	38
4.2.2 Ve-Cadherin düzeyleri.....	39
4.2.3 VEGF düzeyleri	42
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
KAYNAKLAR	58
ÖZGEÇMİŞ	72

1. GİRİŞ

Kronik periodontitis; dişeti iltihabı ile başlayan, diş destek dokularında enflamasyona neden olarak ataşman ve kemik kaybına yol açan kronik enfeksiyöz bir hastalıktır. Diğer periodontitis tiplerine göre daha sık görülen kronik periodontitis genellikle yavaş ilerleyen bir hastalık olmasına rağmen, sistemik ve çevresel faktörlerin konak savunma mekanizmasını tetiklemesiyle şiddetlenebilir (Flemming, 1999; Newman ve ark., 2002). Kronik periodontitisin gelişimi ve ilerlemesinde *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia* ve *P. gingivalis* ana periodontopatojenler olarak bilinse de; *P. intermedia*, *C. rectus*, *P. micros*, *F. nucleatum*, *E. nodatum*, *S. intermedius* ve spiroket gibi türler de periodontitis ile ilişkili bulunmuştur (Slots ve Rams, 1991; Socransky ve Haffajee, 1992).

Periodontal hastalıkların başlaması ve gelişiminde primer olarak mikrobiyal dental plak ve bakteriyel etkenler rol oynamasına rağmen, hastalığın şiddeti ve kontrolü stres, yaş, sigara kullanımı, sistemik hastalıklar ve genetik faktörler gibi birçok faktörden etkilenmektedir (Lindhe, 2003).

Sigara, periodontitisin başlamasında ve ilerlemesinde major bir risk faktörü olarak değerlendirilir. Sigara içen bireylerde periodontitis görülme riskinin arttığı ve periodontal yıkımın sigara ile daha da şiddetlendiği görülmüştür (Grossi ve ark., 1995; Haber ve ark., 1993; Martinez-Canut ve ark., 1995). Sigaranın periodontal hastalıkla ilişkisini inceleyen çalışmalarda, sigara içen kişilerde içmeyenlere göre daha fazla ataşman ve kemik kaybı görülmesine rağmen, gerek klinik enflamatuvar belirtilerde gerekse plak miktarında bir azalma görülebileceği veya herhangi bir değişiklik tespit edilemeyeceği bilinmektedir (Johnson ve Hill, 2004).

Sigaranın tüm periodontal tedavi formlarına olumsuz etkisinin olduğu, ayrıca tedaviye yanıt vermeyen periodontitis hastalarının %90'nı sigara içen bireylerin oluşturduğu; sigara içen ve içmeyenler kıyaslandığında iyileşmenin sigara içenlerde daha zayıf bulunduğu bildirilmiştir (Magnusson ve Walker, 1996). Elde edilen bulgular içilen sigara miktarı ile zayıf periodontal tedavi sonuçları arasında pozitif bir korelasyon kurulmasını sağlamış ve periodontal tedavi sonrası sigara içen bireylerde içmeyenlere göre daha az ataşman kazancı ve daha fazla sondlamada kanama değerleri görülmüştür (Stein ve ark., 2004; Labriola ve ark., 2005).

Yeni kan damarlarının oluşum süreci anjiyogenezis, kronik enflamatuvar hastalık gelişiminde önemli bir süreçtir (Güneri ve ark., 2004). Anjiyogenezis, pro-enflamatuvar hücreleri lezyona taşımak için yeni kan damarları sağlayarak ve hastalıklı dokulara oksijen ve besinleri sağlayarak enflamasyonun şiddetine katkıda bulunur (Johnson ve ark., 1999). Periodonsiyumda damarlanmayı bozan önemli etkenlerden birinin sigara kullanımı olduğu bilinmektedir (Bergström ve ark., 1988).

Periodontal tedavi uygulamaları ile kan damarlarının intakt yapısının bozulması sonucu kan damar dışına sızar ve sistemik veya lokal bir engelleyici etken olmadığında trombosit çökmesi ile hemen pıhtı oluşur. Pıhtı, büyüme faktörleri ve sitokinler için depo görevi, hücre göçü için geçici bir matriks görevi görmektedir. Yara bölgesine enflamatuvar hücrelerin gelmesini takiben epitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve ardından da anjiyogenezis meydana gelir. Granülasyon dokusu yaralanmadan 4 gün sonra başlar ve içinde yeni kan damarları bulundurmaktadır. Anjiyogenezisin kompleks bir süreç olduğu ve kapasitesini yara matriksinden sağladığı kesin olarak bilinmektedir. Anjiyogeneziste yer alan fibroblastlar ve endotelial hücreler, kapiller gerileme ile karakterize tam bir olgunlaşma sağlandığında programlanmış hücre ölümü ile yok olmaktadır (Aukhil, 2000).

VE-Cadherin, endotel hücreleri arasındaki kavşakta yer alan endotele özgü bir adezyon molekülüdür (Vestweber, 2008). Ayrıca, homeostatik denge için kritik olan anjiyogenez sürecinde etkin bir role sahiptir. Bu nedenle, enflamatuvar hastalıkların patobiyolojisinde önemli bir markır olabilir (Villasante ve ark., 2008; Schulte ve ark., 2011; Yakovlev ve ark., 2011; Sakallıoğlu ve ark., 2015). VE-cadherini düzenleyen birçok mekanizma vardır. Fosforilasyon yoluyla VE-cadherin aktivitesinin düzenlenmesi, protein ve m-RNA seviyesinde adherens noktalarına angaje olabilecek VE-cadherin miktarının kontrol edilmesi bu mekanizmalara dahildir. VE-cadherin çok önemli bir sinyal molekülüdür. VE-cadherin aracılığıyla gerçekleşen sinyalleme, büyüme faktörü reseptörlerinin, hücre içi habercilerin ve gen transkripsiyonunu düzenleyen proteinlerin aktivitesini değiştirerek endotel hücrelerini etkiler (Harris ve Nelson, 2010).

VEGF, güçlü anjiyojenik etkilere sahip 45-kd homodimerik bir glikoproteindir (Keck ve ark., 1989; Leung ve ark., 1989). Bu sitokinin ortamda bulunması anjiyogenezin başlaması için yeterlidir (Tiong ve Freedman, 2004). VEGF, anjiyogenik sitokin ve vazoaaktif enflamasyon düzenlemesi için kritik öneme sahiptir ve böylece periodontal

hastalığı da içeren enflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı söylenebilir (Johnson ve ark.,1999; Sakallıoğlu ve ark., 2007; Pradeep ve ark., 2011). Bunun dışında, adherens bağlantıların parçalanmasında da etkilidir. Endoteldeki VE-cadherin-catenin kompleksinin ayrılmasını indükler ve vasküler geçirgenliği değiştirmek için adherens bağlantı kompleksinin destabilize olmasına neden olur (Harhaj ve ark., 2006; Barbieri ve Weksler, 2007; Barbieri ve ark., 2008; Dejana ve ark., 2008; Pannekoek ve ark., 2011).

VE-cadherin, sigara kullanan periodontitis olmayan hastalarda sigara kullanmayan periodontitis olmayan hastalara göre artmış olarak bulunmuş ve sigara içen veya içmeyen periodontitis hastalarında benzer seviyelerde bulunmuştur. VEGF'nin ise hem sigara içen hem de sigara içmeyenlerin periodontitisli bölgelerinde yüksek seviyelerde tespit edilmiştir (Sakallıoğlu ve ark., 2015).

Çalışmamızda; sigaranın periodontal hastalıkların tedavi sürecine etkilerini daha detaylı araştırmak adına, sigara içen ve içmeyen periodontal hastalıklı bireylerde cerrahi periodontal tedavi (faz 2 periodontal tedavi) öncesi ve sonrası DOS VE-cadherin ve VEGF düzeylerinin tespiti ve birbirleri ile karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalık

Periodontal hastalık, primer olarak dental plaktaki bakteriler ve ürünleri sonucu oluşan, erişkinler arasında çok sık görülen kronik enflamatuvar bir hastalıktır (Loesche ve Grossman, 2001). Kronik periodontal hastalıkların primer etkeni olan plaktaki patojen bakteriler ve ürettiği toksinler, öncelikle dişeti olmak üzere tüm periodontal dokularını korumak ve patojen bakterilerin yayılmasını kısıtlamak amacıyla konak savunmasını uyarır. Bu sürecin bir parçası olarak bazı doku yıkımları meydana gelir ve hastalığın ilerlemesi halinde klinik ataşman kaybı, sondalama derinliğinde artış ve alveolar kemik yıkımı ortaya çıkar (Kinane ve Attström, 2005; Ryan, 2005).

Periodontal hastalıkları sınıflamak için günümüzde kabuledilen sınıflama, Amerikan Periodontoloji Akademisi'nin 1999 yılında yapmış olduğu çalıştayda öngörülen sınıflamadır. Bu sınıflamaya göre periodontal hastalıklar aşağıdaki şekilde sınıflandırılır:

1. Gingival Hastalıklar
 2. Kronik Periodontitis
 3. Agresif Periodontitis
 4. Sistemik Hastalıklara Bağlı Olarak Ortaya Çıkan Periodontitis
 5. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
 6. Periodonsiyum Apseleri
 7. Endodontik Lezyonlarla Kombine Periodontal Hastalıklar
 8. Gelişimsel ve Kazanılmış Deformiteler/Durumlar
- (Armitage, 1999).

Gingivitis, dişeti kenarında mikrobiyal dental plak birikimi sonucu ortaya çıkan; dişin destek dokularında kayıp meydana gelmeden iltihabın dişeti dokusuyla sınırlı olduğu, geri dönebilen, local ve enflamatuvar bir hastalıktır (Zitzmann ve Berglung, 2008; Kinane, 2001). Periodontitis, bakteri ve ürünlerine cevap olarak gelişen, diş destekleyen alveolar kemik ve bağ dokusu ataşmanında geri dönüşümü olmayan yıkımlarla seyreden multifaktöriyel bir hastalıktır (Cobb ve ark., 2009).

Yapılan çalışmalar her periodontitisten önce gingivitisin başladığını, ancak her gingivitisin periodontitise dönüşmediğini ortaya koymuştur (Tatakis ve Kumar, 2005).

2.1.1. Kronik Periodontitis(KP)

Periodontitis genel olarak üç gruba ayrılır:

- 1.Kronik Periodontitis
- 2.Agresif Periodontitis
- 3.Sistemik hastalıklara bağlı ortaya çıkan Periodontitis

(The American Academy of Periodontology, 1999).

Periodontitis tiplerinden en sık görüleni kronik periodontitis, dişeti iltihabı ile başlayıp ilerleyen dönemlerde ataşman kaybı ve alveoler kemik yıkımına neden olan kronik enflamatuvar bir hastalıktır (Flemming, 1999). Tedavi olmamış kronik periodontitisli hastalarda karakteristik klinik bulgular genellikle aşağıdaki şekildedir:

- Supragingival ve subgingival plak ve diştaşı
- Dişetinde ödem, kızarıklık ve pürüklü yapının kaybolması
- Dişeti marjini hasarı
- Periodontal cep oluşumu
- Sondlamada kanama
- Alveoler kemik kaybı
- Mobilitede artış
- Diş pozisyonunda değişiklik
- Diş kaybı

(Lang ve ark., 2009).

KP genellikle yavaş ilerleyen bir hastalık olmasına rağmen, sistemik ve çevresel faktörlerin konak savunma mekanizmasını tetiklemeyle periodontal yıkım şiddetlenebilir (Newman ve ark., 2002). KP ağızda etkilenen her bölgede eşit şekilde ilerlemez. Bazı bölgeler uzun süre pasif kalırken bazı bölgelerde hızlı yıkım gözlenir (Lindhe ve ark., 1989a). Genelde daha çok plak biriken veya plak-kontrol yöntemleriyle erişilmesi zor olan bölgelerde ve daha sık interpoksimal bölgelerde hızlı yıkım gözlenir (Lang ve ark., 2009; Lindhe ve ark., 1989b). Genellikle ağrısız olmasına rağmen, hastada dişeti çekilmesine bağlı olarak kök yüzeylerinde sıcak ve soğuğa karşı hassasiyet gelişebilir (Highfield, 2009).

KP ağızda etkilenen dokuların miktarına göre iki gruba ayrılır. Ağızda mevcut yüzeylerin %30'undan azında ataşman ve kemikkaybı varsa lokalize kronik periodontitis,

%30'undan çoğunda ataşman ve kemikkaybı varsa generalize kronik periodontitis adlanır. Hastalığın şiddetini değerlendirmek açısından üç gruba ayrılmıştır:

1.Hafif KP: 1-2 mm klinik ataşman kaybı (KAK)

2.Orta KP: 3-4mm KAK

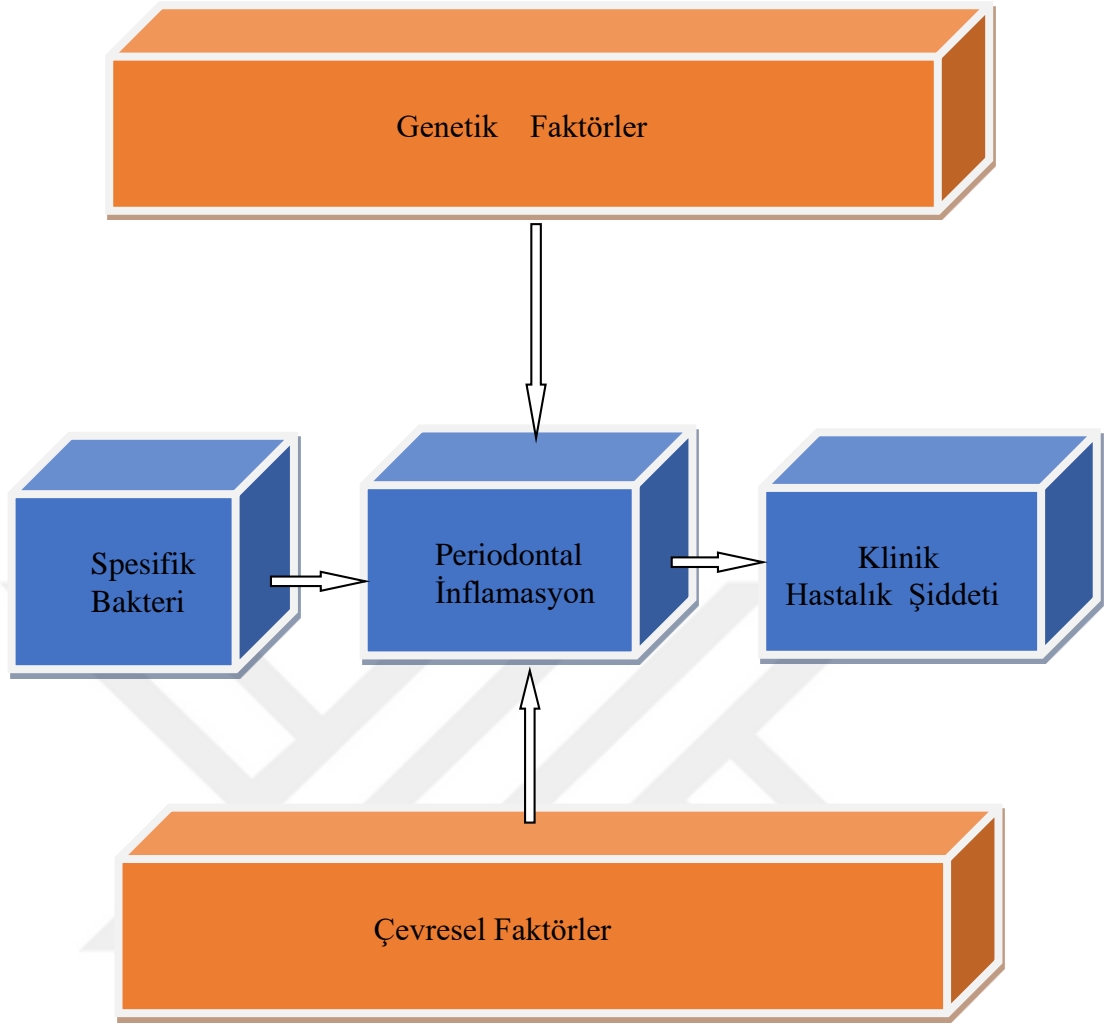
3.Şiddetli KP: 5mm ve daha fazla KAK

(Novak ve Novak, 2006; Wolf ve ark., 2007).

KP şiddeti ve prevalansı, yaş ilerledikçe artar ve hem erkekler hem kadınlar eşit şekilde etkilenir (Lang ve ark., 2009). Hastalığın prevalansı plak, diştaşı ve çevresel faktörlerle direkt ilişkilidir. Yapılan çalışmalar toplumun %80- 90'ında geçirilmiş ya da aktif periodontitisin belirtileri olan KAK ve/veya radyografik alveolar kemik kaybı görüldüğü, ancak %7-15'inin şiddetli ve yaygın periodontitisten etkilendiği bildirilmektedir (Løe ve ark., 1986; Hugoson ve Laurell, 2000).

2.1.2 KP Patogenezisi

Periodontal hastalık, subgingival biyofilmle konağın enflamatuvar ve immün sistemi arasındaki kompleks etkileşim sonucu ortaya çıkar (Flemming, 1999)(Şekil 1). Hastalıklı bölgelerden alınan plağın mikroskobik incelemesinde, yüksek düzeyde anaerobik (%90) ve gram negatif (%75) bakteri türlerine rastlanılmıştır (Slots, 1977; 1979). (Tablo 1). Bakterilerin yanı sıra Cytomegalovirus ve Epstein-Barr gibi virüslerin de periodontitis gelişiminde rol oyadığı ortaya çıkarılmıştır (Slots ve ark., 2003).



Şekil 1. Periodontal enflamasyonun oluşumu (Kornman, 2001'den uyarlanmıştır).

Virülans faktörleri bakterilerin birikiminde, konak dokularına girişinde ve hasar oluşturmasında çok önemli rol oynar. Plaktaki mikroorganizmaların birbirleriyle sinerjik, antagonist ve kommensal etkileşimleri bakteri virülansını artırarak antimikrobiyal ajanlar ve konak savunma yanıtlarına karşı direnç oluşturur (Kornman ve Page, 1977; Newman ve ark., 2002).

Tablo 1. İleri periodontitisle ilişkili bakteriyel türler (Tanner, 1991'den uyarlanmıştır .

Sağlıklı bireylerde gözlenen bakteriyel türler	
Gram-pozitif rodlar	Gram-pozitif koklar
Actinomyces israeli Rothia dentocariosa Actinomyces naeslundii Actinomyces gerencseriae Actinomyces odontolicus	Streptokokus mitis Streptokokus sanguis Streptokokus oralis Streptokokus gordonii Peptostreptokokus micros
Gram-negatif rodlar	
Seletonas sputigena Provetella intermedia Capnocytophaga gingivalis Fusobacterium nucleatum	

Tablo 1. (devam) İleri periodontitisle ilişkili bakteriyel türler (Tanner, 1991'den uyarlanmıştır)

İleri periodontitisle ilişkili bakteriyel türler	
Gram- pozitif rodlar	Gram-pozitif koklar
Eubacterium brachy Eubacterium nodatum Eubacterium timidum Propionibacter acnes Lactobasillus minutus	Peptostreptokokus micros Peptostreptokokus anaerobius Peptostreptokokus acnes
Gram-negatif rodlar	Gram-negatif spiroketler
Porphyromonas gingivalis Provetella intermedia Provetella denticola Provetella oralis Bacteroides forsythus Actinobacillus actinomycetemcomitans Eikenella corrodens Campylobacter recta Fusobacterium nucleatum Fusobacterium alocis Selenomonas alocis	Borrelia vincenti Trepenoma denticola Treponema macrodentium Trepenoma oralis Trepenoma socaranskii

Bakteriyel hücre komponentleri, lökosit ve diğer periodontal dokulardaki hücrelerden salgılanan “Toll-like” reseptörleri (TLR) stimüle ederek pro-enflamatuvar mediyatörlerin salınımına yol açarlar (Garlet, 2010; Buduneli ve ark., 2010). Gram (-) bakterilerin hücre membranında yer alan lipopolisakkaritler TLR4’ü aktive ederek doğal immüniteyi başlatabilirler. Gram (-) bakterilerin hücre membran proteinleri TLR-2’yi, flagellaları ise TLR-5’i aktive etme özelliğine sahiptir (Akira ve ark. 2006). TLR sistemi, enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattını yönetir ve aynı zamanda adaptif immün cevaplara karşı ikincili uyarı sağlar (Buduneli ve ark., 2010). TLR sisteminin aktivasyonu intersellüler sinyal mekanizmasını harekete geçirir ve transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu gerçekleşir (Gelani ve ark., 2009). Monosit ve endotelial hücreler, TLR4’e bağlı yollarla aktive edilerek, interlökin-1 (IL-1), tümör nekrozis factor- α (TNF- α), prostaglandin E2 (PG-E2) ve interlökin-6 (IL-6) gibi enflamatuvar mediyatörlerin sentezlenmesine sebep olur (Bascones-Martinez ve ark., 2009). Bu moleküller, platelet aktivasyon faktörü (PAF), prostaglandin, bradikinin ve histamin gibi lokal vazküler reaksiyonu düzenleyen ikincil enflamatuvar mediyatörlerin salınımını sağlarlar. Sitokinlerin salınımını takiben, önce nötrofiller daha sonra monositler ve lenfositler kan damarlarından çıkarak iltihabi hücre infiltratını oluştururlar. Aktifleşen hücrelerden salınan matriks metalloproteinazlar(MMP), kollajen ve bağ dokusu ekstrasellüler matriksinin yıkımına ve periodontal cep oluşumuna neden olurlar. Periodontal lezyon ilerledikçe konak hücreleri olan fibroblast, epitel, endotel hücreleri de doku yıkımına neden olan sitokinlerin ve enzimlerin sekresyonuna başlarlar (Page, 1998).Enflamasyon ilerledikçe kemiğe ulaşır. Bu süreçte, osteoklast ve mononükleer fagositler artarak kemik yıkımı ve kemik yüksekliğinde azalmaya neden olurlar (Belibasakis ve Bostancı, 2012). Akut enflamatuvar cevabın başlamasını takiben, T ve B lenfositler doku infiltratı içinde yoğunlaşmaya başlar. Antijen ve yoğun sitokin varlığında bu hücreler çoğalarak CD4+ ve CD8+ T hücrelerini oluştururlar ve B hücreleri de antikor sentezleyen plazma hücrelerine dönüşürler (Kornman ve ark., 1997).

Periodontitisin gelişme aşamalarının histolojik ve immünohistolojik olarak incelenmesi, sadece hastalık patogenezinin anlaşılmasında değil, aynı zamanda hastalığın tedavi seçeneklerini belirlemede de çok önemli bir rol oynamaktadır (Smith ve ark., 2010). Araştırmalar sonucu periodontitisin histolojik olarak 4 safhada geliştiği ortaya çıkmıştır:

1. Başlangıç lezyonu
2. Erken lezyon
3. Yerleşmiş lezyon
4. İlerlemiş lezyon

1. Başlangıç Lezyonu: Mikroskopik olarak belirgin bir iltihaplanma olmayan bölgede plak birikimini takiben 2-4 gün içinde akut enflamatuvar cevap şeklinde oluşur. Başlangıç lezyonu, klinik olarak sağlıklı dişeti dokularındaki histolojik tabloya uygun gelse de, gingival dokularda vasküler dilatasyon ve polimorfonükleer lökositler (PMNL)'in birleim epiteli ve dişeti oluşuna göçü ile karakterizedir. Vasküler dilatasyonla birlikte damarlarda hidrostatik basınç artar ve vasküler permeabilitede artış ortaya çıkar ki, bu da dişeti oluşu sıvısının (DOS) akışını artırır (Page ve Schroeder, 1981; Greenstein, 1984). Bu aşamada epitel hücre değişimleri ve kollajen yıkımı da görülebilmektedir. Konak savunma sisteminin durumuna göre başlangıç lezyonu ya kronik iltihabi lezyona dönüşür ya da dokular normal durumuna geri döner (Miyasaki ve ark., 2002).

2. Erken Lezyon: Plak birikimi başladıktan yaklaşık olarak 4-7 gün içinde ortaya çıkar ve sondlamada kanama, gingival eritem gibi gingivitisin erken klinik bulguları ile karakterizedir. Bu aşamada, %75 T hücrelerinden oluşan lenfositler baskın olup, makrofaj ve plazma hücreleri de görülür. Erken lezyonda birleşim epitelinin bazal hücreleri, bakteri ve ürünlerine karşı bozulmamış bir bariyer sağlamak için poliferasyona başlar (Carranza, 2015). Bu aşamada infiltrasyon gingival bağ dokusunun yaklaşık % 15'ini kaplar ve bölgedeki kollajen yıkımı ile birlikte alan % 60-70'e ulaşır (Kinane, 2001). Marjinal dişetini destekleyen fibril ağında diğer bölgelere göre daha fazla kayıp görülür (Page ve Schroeder, 1976). Gingival dokulardaki ödemin sonucu olarak, diş eti hafifçe şiş gibi görünebilir ve bu nedenle diş eti sulkusu biraz derinleşir. Bu aşamada, fibroblastlarda dejenerasyon, epiteliyal "rete-peg" oluşumu ve birleşim epitelinin koronal kısmında kayıplar görülür (Lindhe ve ark., 2008).

3. Yerleşmiş Lezyon: Klinisyenlerin "kronik gingivitis" olarak da adlandırdığı bu lezyon plak birikiminin başlangıcından 2-3 hafta sonra, erken lezyonun ilerlemesi sonucu ortaya çıkar. Yerleşmiş lezyonda enflamatuvar hücre infiltrasyonun içeriği değişir, plazma hücreleri ve B lenfositleri daha baskın hale gelir. B lenfositler spesifik antijenlerle temasa geçerek, toplam hücrelerin %10-30'nu oluşturan antikor sentezinden sorumlu plazma hücrelerine dönüşürler (Page ve Schroeder, 1982). Sulkuler ve birleşim

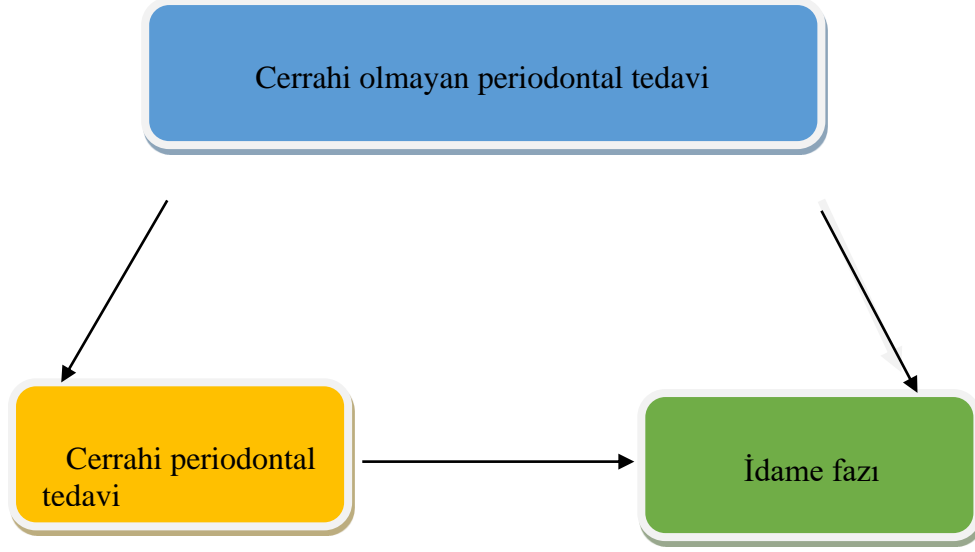
epitelinin bağ dokusunun içine doğru profilersasyonu ile birlikte kollajen yıkımı da devam eder. Gingival sulkus derinleşir ve birleşim epitelinin koronal kısmı cep epiteline dönüşür. Cep epiteli diş yüzeyine sıkı olarak bağlı değildir ve yoğun lökosit infiltrasyonu mevcuttur (Page ve Schroeder, 1982). Yerleşmiş lezyonda kemik yıkımı gözlenmez ve etkili plak kontrolü yeniden sağlanırsa, bu enflamatuvar değişiklikler tamamen geri dönebilir. Yerleşik lezyon kendiliğinden iyileşebilir, uzun süre stabil kalabilir veya alveolar kemiğin yıkılması ve marjinal gingival dokuların değişimiyle ilerlemiş lezyon olarak da adlandırılan periodontitise dönüşebilmektedir (AAP, 1999).

4. İlerlemiş Lezyon: Bu lezyonda gingivitisden periodontitise geçiş görülür. Cep epitelinde ve periodontal cepde nötrofiller, bağ dokusunda plazma hücreleri baskındır (Page ve Schroeder,1981). İlerlemiş lezyonda, periodontal cep oluşumu, ülserasyon, süpürasyon, periodontal ataşman ve alveoler kemik kaybı, dişlerde mobilite, yer değiştirme ve en son diş kaybı görülür. İlerlemiş lezyon yerleşmiş lezyonla aynı bulgulara sahiptir ancak, kök yüzeyine komşu bağ dokusu ataşmanının yıkımı ve epitelyal ataşmanın apikale migrasyonu da ilerlemiş lezyona eşlik eder. Bu lezyonda cep epiteli bağdokusunun derinliklerine doğru uzanır ve bazı bölgelerde ülseredir.

Gingivitisin periodontitise dönüştüğü bu aşamada T hücrelerinin yerini B hücreleri alır.İlerlemiş lezyonda plazma hücreleri baskındır ve makrofajlar ile lenfositlerin yaptığı yoğun enflamatuvar hücre infiltratının formasyonu başlamıştır (Page ve Schroeder,1981).

2.1.3. KP Tedavisi

Periodontal tedavi genel hatlarıyla plak kontrolünün sağlanması, diş yüzeyi temizliği (DYT) ve kök yüzey düzleştirmesini (KYD) içeren başlangıç periodontal tedaviyi (cerrahi olmayan periodontal tedavi), gerek görülürse cerrahi tedaviyi ve hastaların değişik perodlarda kontrollere çağırıldığı destekleyici tedaviyi (idame fazı) içerir (Caffesse ve ark., 1995; American Academy of Periodontology, 1998; Cohen, 2003) (Şekil 2).



Şekil 2. Periodontal tedavi basamakları (Cohen, 2003'ten uyarlanmıştır).

Oral hijyen uygulamaları ve supragingival plak kontrolü, gingivitis tedavisinde çok etkilidir, daha gelişmiş periodontal lezyonlarsa bu önlemlerden sınırlı ölçüde yararlanmaktadır. Subgingival plak birikimi sonucu derinleşen cepler genellikle profesyonel müdahale gerektirir. Subgingival enstrümantasyonun amacı subgingival mikrobiyal plağı ve diş taşını elimine etmek ve bakterilerin yeniden kolonizasyonunu zorlaştırmak amacıyla daha pürüzsüz bir kök yüzeyi oluşturmaktır (Lang, 2000). Subgingival enstrümantasyonun dişeti sağlığı üzerindeki yararlı etkileri yapılan çalışmalar sonucu kanıtlanmıştır (Cercek ve ark., 1983). Klinik çalışmalar, subgingival DYT'nin, sondlamada cep derinliğini azalttığını ve periodontal ataşman seviyesini koruduğunu göstermiştir (Rateitschak, 1964; Alexander, 1969; Hughes ve Caffesse, 1978; Jones ve O'Leary, 1987).

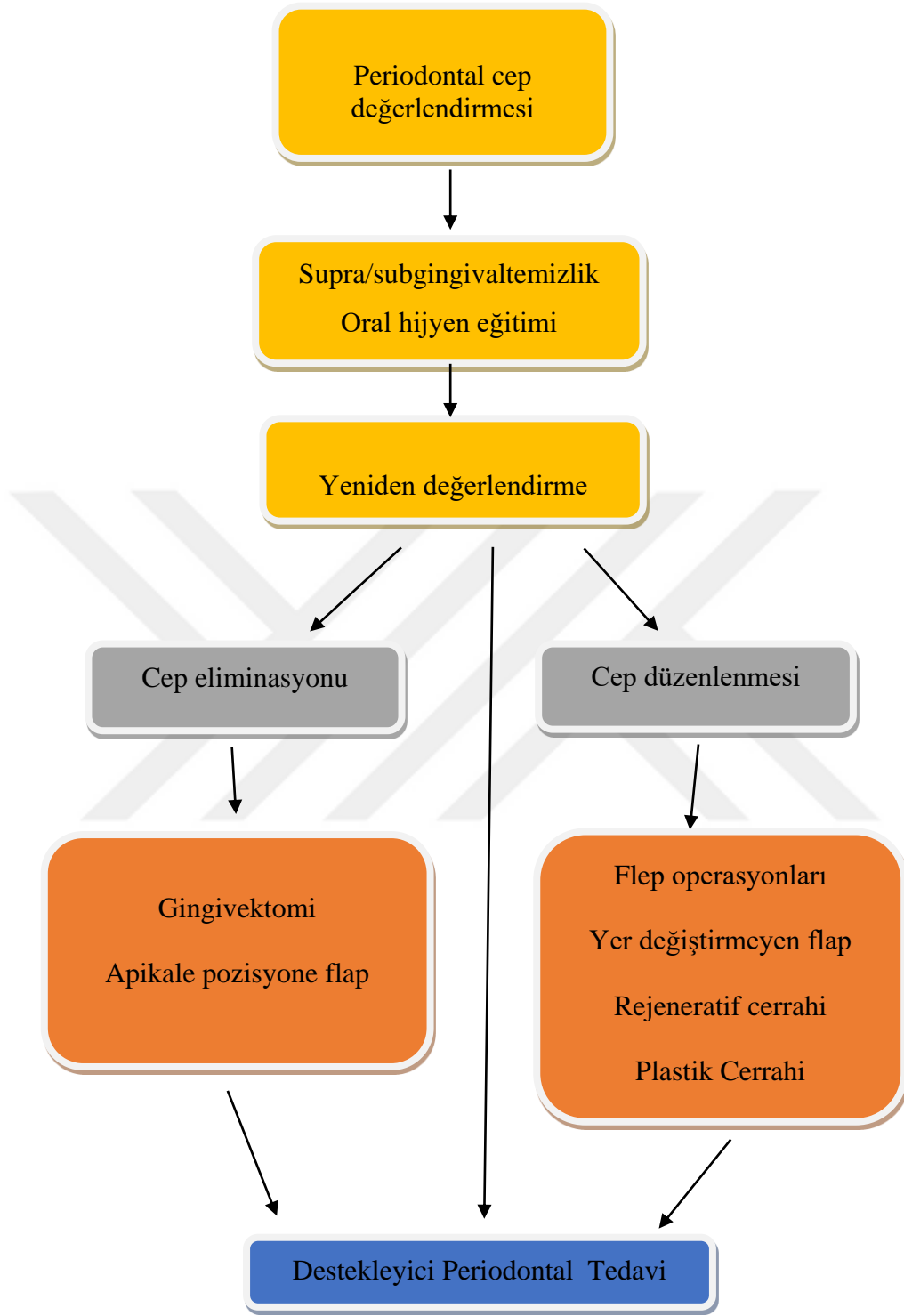
DYT ve KYD işlemleri temel periodontal tedavi yöntemleri olmasına rağmen, kök sementinin bilerek ortadan kaldırılması tartışılır bir konudur. Pürüzlü diş yüzeyleri plak oluşumunu artırır ve bu, subgingival alanda çok önemli bir faktördür (Waerhaug, 1956). Bakteriyel endotoksinlerle kontamine olmuş kök sementi eliminasyonunun, kök yüzeyi düzleştirme işlemi sırasında gerekli olduğu bazı araştırmacılar tarafından savunulmuştur (Aleo ve ark., 1974; Jones ve O'Leary, 1987). Ancak, son zamanlarda yapılan çalışmalar, kök yüzeyi düzleştirme sırasında sementin kasıtlı olarak alınmasının gereksiz olduğunu, optimal supragingival plak kontrolünün ardından subgingival plağın

elimine edilmesinin başarılı periodontal tedavi için en önemli faktör olduğunu ortaya koymuştur (Mombelli ve ark.,1995;Nyman ve ark., 1986; Nyman ve ark., 1988). Öte yandan, kök yüzeyi düzleştirilmesi plak ve diş taşlarının tamamen uzaklaştırma olasılığını artıracaktır (Lang, 2000).

Yapılan çalışmalar plağın ortadan kaldırılmasının inflamasyonun çözülmesine neden olduğunu ve yıkım sürecinin ilerlemesini önlediğini göstermiştir (Knowles ve ark., 1979; Lindhe ve Nyman, 1984; Cobb, 1996; Van der Weijden ve Timmerman, 2002; Müller ve Heinecke, 2004). Subgingival debridman için farklı tedavi yöntemleri mevcut olsa da, küretler yardımıyla el enstrümantasyonu halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra sonik ve ultrasonik cihazlar, türlü cihazlar ve lazer enstrümantasyonu da günümüzde kullanılmaktadır. Sonik ve ultrasonik aletler cep derinliğinin azalması, sondlamada kanama, ve ataşman kazancına ilişkin olarak el debridmanına benzer klinik etkiler göstermektedir (Christgau ve ark., 2006). Subgingival debridman için kullanılan aletler, biyofilm tabakasını etkili şekilde elimine etmeli ve minimal diş kaybıyla kök yüzeyinden bakteriyel birikintileri uzaklaştırmalıdır (Obeid ve Bercy, 2005; Wennströmve ark., 2005).

Sondlama derinliğinin azalması ve klinik ataşman kazancı DYT ve KYD takiben 1-3 ay içinde ortaya çıkar ancak, periodonsiyumun iyileşmesi ve maturasyonu 9-12 ay boyunca sürer. Bu nedenle, periodonsiyumun DYT ve KYD'e verdiği cevabın değerlendirilmesitedaviden en az 4 hafta sonra yapılmalıdır (Cobb, 2002).

Cep derinliğinin çok olduğu, kök anatomisinin uygun olmadığı ve büyük miktarda diştaşının varlığı durumlarında cerrahi olmayan periodontal tedaviyi takiben kök yüzeyi tamamıyla temizlenemiyebilmektedir (Johnson ve ark., 2002). Bu sorunlar cebin yumuşak doku duvarı rezeke edilerek veya pozisyonu değiştirilerek, kök yüzeyinin görünürlüğünü ve erişilebilirliğini arttırmak suretiyle çözülebilir (Takei ve ark., 1985). Son zamanlarda yapılan meta-analizler, orta ve derin periodontal ceplerde cerrahi olmayan tedavinin etkinliğini göstermiştir (Kim, 2007). Derin periodontal ceplerde flep teknikleri, sondlama derinliğinde azalmaya ve klinik ataşman kazancında artışa neden olur (Kim, 2007).



şekil 3. Periodontal tedavi protokolleri (Claffey ve Polyzois, 2008).

Periodontal tedavinin başarısı, diş yüzeyindeki diş taşı, plak ve hastalıklı sementin tamamen ortadan kaldırılmasına bağlıdır (Eberhard ve ark., 2008). Derin periodontal defektlerin olduğu vakalarda biyofilm tabakasını uzaklaştırmak ve cep derinliğini azaltmakta cerrahi olmayan tedaviler yetersiz sonuç verebilir. Bu durumda kontamine olan kök yüzeyini değerlendirmek için cerrahi teknikler tercih edilir (Armitage ve ark.,2010). Ancak,bazı vakalarda sadece cerrahi teknikler etkili olmayabilir; tedavi seçiminde her hasta ve her safha bağımsızca değerlendirilmelidir (Nevins ve ark., 1998). Cerrahi periodontal tedavinin amacı, cep duvarındaki patolojik değişiklikleri ortadan kaldırmak, kolay temizlenebilir hale getirmek ve mümkünse periodontal rejenerasyonu stimüle etmektir (Şekil 3). Cep eliminasyonu ve düzenlemesi için kullanılan yöntemler arasında en sık başvurulanı Açık Flep Debdirmanı (AFD) işlemleridir. AFD kullanılarak: (i) kök yüzeyine erişilebilirlik artırılır ve bu şekilde tüm iritanların kolayca ortadan kaldırılması mümkün olur, (ii) cep derinliğini azaltılır ve hastanın plak kontrolünü rahatça yapabilmesi sağlanır ve (iii) hem yumuşak hem de sert dokuları yeniden şekillendirilir. AFD olarak Periodontoloji pratiğinde en çok kullanılan flep tekniklerinden biri, Modifiye Widman flep (MWF) tekniğidir.

2.1.4 KP’de Risk Değerlendirmesi

Periodontal hastalıklarda risk değerlendirmesini yapabilmek için bazı kavramların tanımını da iyi bilmek gerekir (Tablo 2). Risk, bir bireyin verilen belli bir zaman aralığında belirli bir hastalığa yakalanma olasılığıdır. Hastalığın gelişme riski bireyden bireye göre değişebilir (Haffajee ve ark., 1994). Periodontal hastalık için risk faktörü epidemiyolojik olarak bir kanıt istinad eden, kişisel davranış veya yaşam biçimi, çevresel bir etki veya kalıtsal bir özelliğin sağlık ile ilgili bir durumla ilişkisi olarak tanımlanabilir (Haffajee ve ark., 1994). Risk faktörünün varlığında hastalığın ortaya çıkma ihtimali direkt olarak artar, yokluğunda ise bu olasılık azalır. Risk faktörleri hastalığın “sebepl zinciri” nin bir parçasıdır. Hastalık ortaya çıkmışsa, risk faktörünün ortadan kaldırılması iyileşmeyi sağlamayabilir (Timmerman ve Weijden, 2006).

Periodontal hastalıklar için en iyi tanımlanmış risk faktörleri arasında sigara kullanımı, diabet, patojen bakteriler ve mikrobiyal diş eklentileri öncelikli örnekler olarak verilebilir (Page ve Beck, 1997). Risk faktörleri, ilgili hastalığı olan hastaların uzun dönem takip çalışmaları yoluyla tanımlanır. Bazı risk faktörleri modifiye edilebilir,

bazıları ise kolayca modifiye edilemez. Modifiye edilemeyen risk faktörleri genellikle “determinant” veya “altyapı karakteristiği” olarak adlandırılır. Risk determinantlarından genetik faktörler, cinsiyet, sosyo-ekonomik durum, yaş ve stres örnek olarak gösterilebilir (Page ve Beck, 1997). Bir risk faktörü longitudinal çalışmalar sonucu tanımlanırken, “risk indikatörü” vaka-kontrol çalışmaları veya kesitsel çalışmalar ile kanıtlanır. Ayrıca, risk indikatörleri, longitudinal çalışmalarda her zaman risk faktörleri olarak da doğrulanamaz (Beck, 1994). Periodontal hastalıkta risk indikatörleri olarak günümüzde osteoporoz, AIDS, dişhekimine gitmeme gibi bazı durumlar/patolojik durumlar gösterilebilmektedir (Papapanou, 1998). “Risk belirleyicisi” terimi ise, hastalığın gelecekteki seyrini tahmin etmek için kullanılan risk faktörünü tanımlamak için kullanılır. Periodontal hastalık için gösterilebilecek en önemli risk belirleyicileri arasındasondamada kanama ve geçirilmiş periodontal hastalık hikayesi sayılabilir (Papapanou, 1998).

Tablo 2. Periodontal hastalıkta risk değerlendirmesi (Page ve Beck, 1997’ten uyarlanmıştır).

Risk faktörleri	Risk belirleyicileri	Risk Indikatörleri	Risk İşaretleri
Sigara	Genetik faktörler	Osteoporoz	Periodontal hastalık hikayesi
Patojenik bakteriler	Cinsiyet	Diş hekimi ziyareti sıklığının az olması	Sondalama sonrası kanama
Diş yüzeyindeki mikrobiyal birikintiler	Sosyo-ekonomik durum	HIV/AIDS	
Diyabet	Stres		
	Yaş		

2.2. Sigara

Dünya genelinde 15 yaş ve üzeri nüfusun % 13'ünün yani, yaklaşık 1 milyar erkek ve 300 milyon kadın olmakla birlikte toplamda 1.3 milyardan fazla kişinin sigara kullanıcısı olduğu bilinmektedir. Sigara içenlerin % 80'inden fazlası düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. Küresel olarak 30 yaş ve üstü erkeklerde 5 ölümden 1'i, 30 yaş ve üstü kadınlardaysa 20 ölümden 1'i sigara içmeye bağlı olarak görülmektedir (Doll ve ark., 1994).

Sigara tütünü, gaz ve partikül halinde binlerce zararlı kimyasal madde içerir. Gaz fazı, benzopiren ve dimetilnitrozamin gibi 60'dan fazla kanserojen madde de dahil olmak üzere karbon monoksit, amonyak, formaldehit, hidrojen siyanür ve diğer birçok toksik ve iritan bileşikleri içerir. Partikül fazı, nikotin, "katran" (birçok toksik kimyasaldan oluşur), benzen ve benzopirini içerir. Katran dumanla tenefüs edilir. Nikotin, tütün yaprağı içinde bulunan ve sigara yakıldığında buharlaşan bir alkaloiddir. Nikotin, akciğerlerde hızla emilir ve 10 ila 19 saniye içinde beyine ulaşır. Bu maddekan basıncının yükselmesine, kalp ve solunum hızında artışa ve periferik vazokonstriksiyona neden olur (Pilotti, 1979).

Sitotoksik bir madde olan nikotin ve ana metaboliti kotinin, dişeti oluşu sıvısında (DOS), tükürükte ve serumda bulunur. DOS nikotin konsantrasyonun plazma konsantrasyonuna göre 300 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Benowitz ve Jacob, 1984). Nikotin fibroblastlara bağlanarak kollajen sentezi ve protein sekresyonu için gerekli olan hücre metabolizmasını olumsuz yönde etkilemektedir (Gamal ve Bayomy, 2002). Sigaradaki 1-3 mg nikotin, asetilkolin salınımına etki ederek kaslarda kontraksiyona neden olur. Sempatik ve parasempatik otonom nodlar üzerinde etki ile noradrenalin ve surrenal katekolaminlerin salgılanmasını artırır (Aykut, 2000).

Sigara, vücudun hemen hemen bütün organlarına zararlıdır ve yaşam kalitesini düşüren birçok hastalık ile ilişkilendirilmiştir (Jarvis ve ark., 1988). Yapılan çalışmalarda sigara kullanımının başta akciğer kanseri olmak üzere ağız, gırtlak, özofagus, pankreas, mesane, uterus ve serviks kanserlerini içeren geniş bir hastalık grubuyla ilişkili net bir şekilde ortaya konmuştur (Kuper ve ark., 2002). Akut nikotin zehirlenmesi (intoksikasyonu) bulantı, kusma, fenalık hissi, karın ağrısı, baş ağrısı, diyare, duyu bozuklukları konvülsiyonlar ve mental konfüzyona sebep olur. Ayrıca sigaranın spontan düşük, premature doğum, retroplasenter hematoma riskini arttırdığı da yapılan

araştırmalarda gösterilmiştir (Aykut, 2000). Yapılan araştırmalar sonucu sigara içen bireylerde oral squamoz hücreli karsinom hastalığının görülme oranı içmeyen bireylere göre beş kat fazla bulunmuştur (Erley ve ark., 2006).

2.2.1. Sigara ve Periodontal Hastalıklar

Sigara son 10-15 yıl içinde sigara, yıkıcı periodontal hastalık için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (Bergström, 2006).

Sigara içen ve içmeyenler arasında yapılan bir çalışmada 19-30 yaş grubu sigara içenlerde 3.9, 31-40 yaş grubu sigara içenlerde ise 2.8 kat daha fazla periodontitis riski olduğu gösterilmiştir (Haber ve ark., 1993). Sigarayı bırakan bireylerin periodontal doku sağlığının, hiç içmeyenlere göre daha kötü ve içen bireylere göre ise daha iyi olduğu görülmüştür. Daha çok sigaranın bırakıldığı ilk hafta sürecinde, dişeti iltihabının kötüleşmesiyle birlikte firalamada kanamaların arttığı gözlemlenmiştir. Bir yıl sonra ise dişetin anatomik yapı ve konturuna uygun olarak daha keratinize bir hale dönüşebileceği ortaya çıkmıştır (Haffajee ve Socransky 2001). Sigara kullanımının, doza bağımlı olarak periodontitisi etkilediği, günde 10'u aşkın sigara tüketiminin sigara içmeyenler ve eski sigara içenlere kıyasla hastalığın ilerlemesini büyük lde artırdığı tespit edilmiştir (Tonetti, 1998).

Sigaranın konak cevabını iki yolla etkilediği düşünülmektedir (şekil 3). Bunlardan ilki sağlıklı periodontal dokularda yıkıma neden olarak ve diğeri ise enfeksiyon nötralizasyonunda normal konak cevabını bozarak gerçekleşmektedir (Graswinckel ve ark., 2004)(şekil 3). Tütün komponentlerinin, periodontal yıkımda rol oynayan sitokin ve mediatörlerin üretimini etkilediği tespit edilmiştir (Boström ve ark., 1998)(şekil 3). Yapılan alışmalar sonucu sigara içen kişilerde içmeyenlere göre daha fazla ataşman ve kemik kaybı görülmesine rağmen, klinik inflamasyon belirtilerinde azalma görülmüş, plak miktarında ise bir değişiklik bulunmamıştır (Johnson ve Hill, 2004). Sigara kullanımının enflamasyon gelişen bölgelerde DOS akışı miktarını azalttığı görülmüştür. Sigaranın istiharat DOS akış hızının daha da düşmesine neden olsa da sigara içme evresinde DOS akış hızının kısa bir süreliğine artışına sebep olduğu tespit edilmiştir (Persson ve ark., 1999). Sigara içenlerde periodontitisin klinik görüntüsü marjinal gingivada kızarıklık ve demle beraber incelmiş, yuvarlaklaşmış, fibrotik marjinal gingiva olarak tarif edilmiştir (Haber ve ark., 1994). Bunun dışında, sigara kullanımının

tükrük içeriğindeki kalsiyum ve fosfor oranını arttırarak mineralizasyon sürecinde etkili olabileceğini ve diş yüzeylerinde değişikliğe neden olarak plak ve diştaşı birikimini arttırabileceğini de iddia edilmiştir (Mandel, 1974).

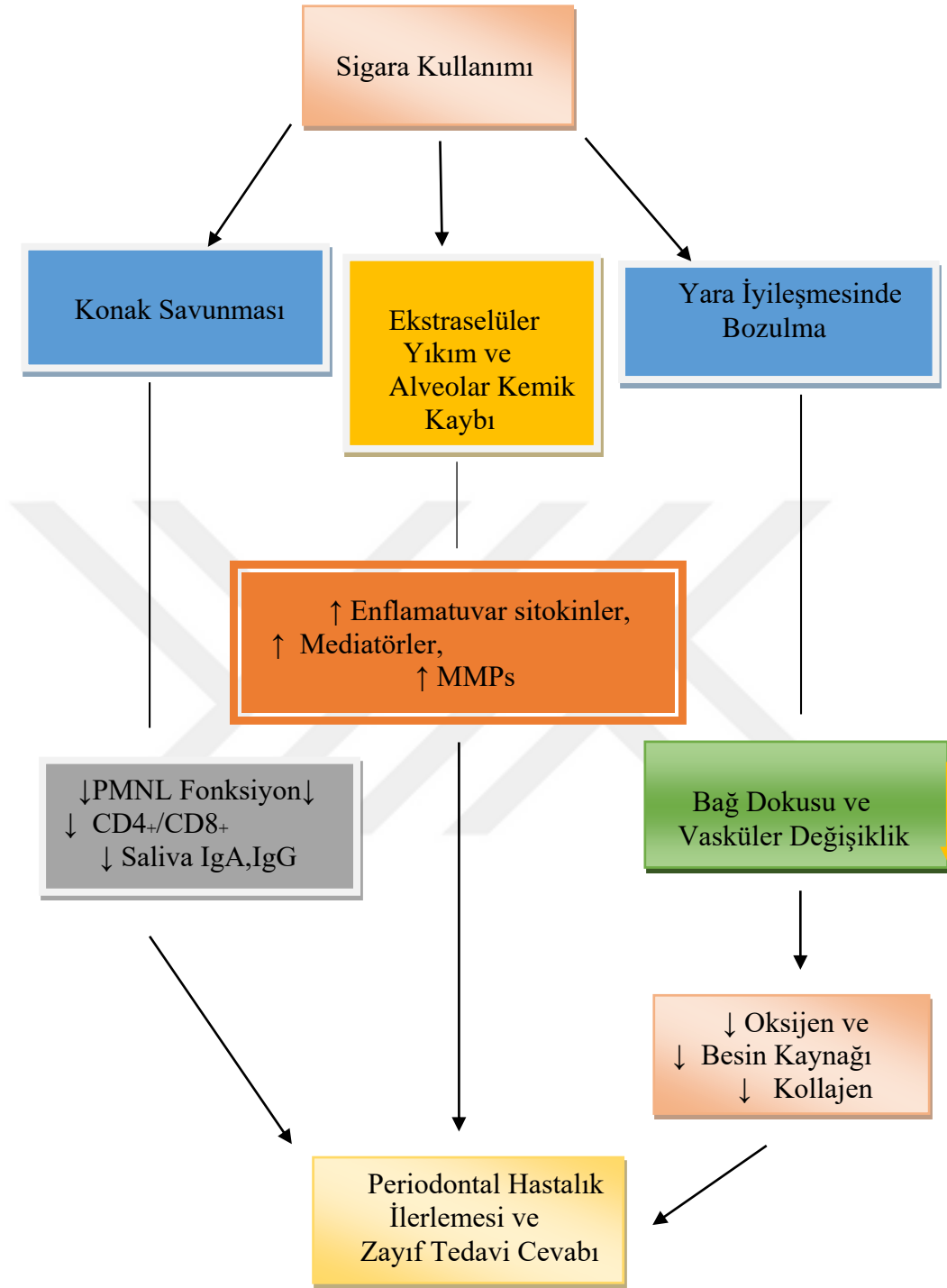
Sigara kullanımı, kemik mineral yapısını da olumsuz etkiler. Hiç sigara içmemiş olan bireylerle sigara içenler arasında yapılan karşılaştırmada sigara içen bireylerde kemik mineral içeriğinin azaldığı tespit edilmiştir (Bergström ve ark., 1991).

Yapılan çalışmalar sigara içen bireylerde vertikal kemik defektlerinin diğer defektlere göre daha fazla görüldüğünü ortaya koymuştur (Baljoon ve ark., 2005).

Sigara ilişkili periodontal yıkımın patogenezi, mikrobiyal floradaki değişim ile birlikte bozulmuş lokal konak cevabı ile ilişkilendirilmektedir (Kinane ve ark., 2000; Rivera-Hildago F, 2003) (Şekil 3). Sigara ve tütün ürünleri, periodontopatojen koloniler ile birlikte subgingival ekolojiyi direkt olarak etkilemektedirler. Bu patojenlerden en sık bulunan beş tanesinden (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *E.corrodens*, *F. nucleatum*) herhangi birinin varlığında sigara içimi periodontitis için güçlü bir risk faktörü olmaktadır. Yine, *T. denticola*'nın periodontal ceplerde varlığı tespit edilmiştir (Mızrak ve Kaya, 2005).

2.2.2. Sigara ve Periodontal Tedavi Yanıtı

Sigara, çeşitli periodontal tedavi sonuçlarını olumsuz yönde etkilemiştir (Ah Mkb ve ark., 1997; Bostrom ve ark., 1998). Sigaranın tüm periodontal tedavi formlarına olumsuz etkisinin olduğu, ayrıca tedaviye yanıt vermeyen periodontitis hastalarının %90'nı sigara içen bireylerin oluşturduğu gözlemlenmiştir (Magnusson ve Walker, 1996). Elde edilen bulgular içilen sigara miktarı ile zayıf periodontal tedavi sonuçları arasında pozitif korelasyon kurulmasını sağlamıştır (Kadalh ve ark., 1998; Stein ve ark., 2004). Araştırmalar sonucu, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası sigara içen bireylerde içmeyenlere göre daha az ataşman kazancı ve sondlamada kanama değerlerinde daha az iyileşme görülmüştür (Labriola ve ark., 2005). Ayrıca sigara, cerrahi periodontal tedavi, furkasyon problemlerinin tedavisi ve rejeneratif tedavilerin başarı sonucunu da kötü etkilemektedir (Kaldahl ve ark., 1996).



Şekil 4. Sigaranın periodontal dokulara etkisi (Sham ve ark., 2003'ten uyarlanmıştır).

Periodontal tedavi sonrası ataşman epiteli yaklaşık 7 gün sonra ortaya çıkmaya başlar. Enflamatuvar hücre miktarında ve DOS akışında yavaş yavaş azalmalar gözlenir. Bağ dokusunun onarımı sonucu kızarıklık ve şişme gibi enflamasyonun klinik bulguları

azalır. Doku büzülmesinin sonucu olarak 1-2 mm çekilme sıklıkla görülür (Cobb, 1996). Hastalık süreci boyunca ve tedaviye yanıt olarak verilen enflamasyon cevabı nedeniyle bağ dokusu lifleri bozulmakta ve parçalanmaktadır. Bağ dokusu liflerin tamiri için yaklaşık 4 günlük bir period gerekmektedir. Periodontal tedavi uygulamaları sırasındakan damarlarının yaralanması sonucu kan damar dışına sızar. Damar dışına sızan kan trombosit çökmesi ile pıhtı oluşturmaktadır. Pıhtı büyüme faktörleri ve sitokinler için depo görevi, hücre göçü için geçici bir matriks görevi görmektedir. Yara bölgesine enflamatuvar hücrelerin gelmesini takiben epitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu ardından da anjiyogenezis meydana gelir. Granülasyon dokusu yaralanmadan 4 gün sonra başlar ve içinde yeni kan damarları bulundurmaktadır. Anjiyogenezisin kompleks bir süreç olduğu ve kapasitesini yara matriksinden sağladığı kesin olarak bilinmektedir. Anjiyogeneziste yer alan fibroblastlar ve endotelial hücreler kapiller gerileme ile karakterize tam bir olgunlaşma sağlandığında programlanmış hücre ölümü ile yok olmaktadır (Aukhil, 2000).

2.3. VE-cadherin

Endotelial hücreler kan ile vücudun geri kalan kısmı arasındaki bariyerdir. Bu özelleşmiş hücreler, kan ile doku arasındaki çözünen maddelerin ve sıvıların değişimini düzenler, lökositlerin çevredokuya girişini kontrol ederler. Endotelium aynı zamanda kan damarlarının gelişip büyümesini sağlayan anjiogenez için de alan oluşturur. Tüm bu işlevler için endotel hücrelerinin kendi aralarında ve komşu hücrelerle adezyonunu doğru bir şekilde düzenleyebilmesi önemlidir. Endotelial disfonksiyon genellikle endotel hücre tabakasının geçirgenliğinin bozulması sonucu oluşmakta ve çoğu zaman ateroskleroz, diyabet, hipertansiyon, inflamasyon, tümör metastazı gibi patolojik durum ve hastalıklarda görülmektedir (Weis ve Cheresh, 2005; Dejana ve ark., 2009).

Endotelial hücrelerin ana görevlerinden biri taşıma keseciklerinden oluşan özelleşmiş hücreler arası sistemler ve hücre-hücre arası kontaklar ile sıvıların, çözülmüş maddelerin, makromoleküllerin ve savunma hücrelerinin damarlardan çevre dokuya taşınmasını düzenlemektir (Dejana ve ark., 2008; Harris ve Nelson, 2010). Hücre-hücre arası kontaklar özelleşmiş adhezyon kompleksleri ile sağlanan sıkı bağlantı ve adherens bağlantılardır (Villasante ve ark., 2008). Bariyer fonksiyonunun bozulmaması için endotelial hücre tabakasının bütünlüğü muhafaza edilmelidir. Ayrıca, kan damarlarının

büyüme ve gelişiminin engellenmemesi ve lökositlerin geçişininin sağlaması için bu tabaka yeterince esnek olmalıdır. Endotelial transmembran bileşeni olan VE-cadherin endotel hücrelerinin adezyon özelliklerinin ana düzenleyicisidir.

VE-cadherin, spesifik özellikleri ile enflamatuvar olayların başlangıcı, ilerlemesi ve onarımı için olmazsa olmaz bir moleküldür. Ayrıca, homeostatik denge için kritik olan anjiogenez sürecinde etkin bir role sahiptir. Bu nedenle, enflamatuvar hastalıkların patobiyolojisinde önemli bir markır olabilir (Villasante ve ark., 2008; Schulte ve ark., 2011; Yakovlev ve ark., 2011; Sakallıoğlu ve ark., 2015). VE-cadherin, hücre dinamikleri ve hücre döngüsünü kontrol eden hücre içi sinyal yollarında da doğrudan veya dolaylı olarak rol alır.

VE-cadherini düzenleyen birçok mekanizma vardır. Fosforilasyon yoluyla VE-cadherin aktivitesinin düzenlenmesi, protein ve mRNA seviyesinde adherens noktalarına angaje olabilecek VE-cadherin miktarının kontrol edilmesi bu mekanizmalara dahildir.

Adezyon özelliklerine ek olarak VE-cadherin önemli bir sinyal molekülüdür. VE-cadherin aracılığıyla gerçekleşen sinyalleme, büyüme faktörü reseptörlerinin, hücre içi habercilerin ve gen transkripsiyonunu düzenleyen proteinlerin aktivitesini değiştirerek endotel hücrelerini etkiler (Harris ve Nelson, 2010). VE-cadherin, kültürlenmiş endotel hücrelerinde hücre büyümesini engelleyen antiproliferatif etkilere sahiptir (Caveda ve ark., 1996). Bunun için endotel hücrelerinin devamlılığını sağlayan proteinin aynı bölümündeki VE-cadherinin C terminalinde son 82 amino asidin var olması gerekir (Carmeliet ve ark., 1999).

Sigara; kanser, kardiyovasküler hastalıklar gibi enflamatuvar patolojik durumların ilerlemesinde rol oynar ve insan ömrünü kısaltır. Sigaranın bu hastalıkları teşvik mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Endotel disfonksiyonuyla ilgili yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar, sigara dumanının endotelin fonksiyonu ve yapısını, makromolekül geçirgenliğinde artışı, lipoprotein birikimini, aterogenez ve anjiyogenezdeki önemli olayları ve endotel hasarını etkilediğini ortaya koymuştur (Barbieri ve ark., 2008). Endotelial membran proteini VE-cadherin vasküler bütünlük için gerekli olan en önemli adeziv proteindir. VE-cadherin, “armadillo” ailesinin üyeleri β ve γ -catenin vasıtasıyla aktin sitoskeletonuna bağlıdır (Breviario ve ark., 1995). VE-cadherin ve β -catenin fonksiyonları, hücre iskelet dinamikleri ve protein fosforilasyon olayları tarafından kontrol edilir. VE-cadherin tirozin fosforilasyonunun (p-Tyr)

artmasına, VE-cadherin/ β -catenin bağlanmasının bozulmasına ve bunun sonucunda da gen transkripsiyonunun modüle ettiği β -catenin nükleer translokasyonuna neden olur (Barbieri ve ark., 2008).

VE-cadherin içeren endotel adherens kavşakları, VEGF sinyalleme zincirinin ilerlemesinin hedefidir; tirozin fosforilasyonu, hücre-hücre temaslarının gevşemesinde ve bu yüzden de trans-endotelial permabilitenin değiştirilmesinde büyük rol oynamaktadır (Esser ve ark., 1998).

Çeşitli kanıtlar, PTEN'nin (kromozomda silinmiş fosfataz ve tensin homologunun) dolaylı olarak β -catenin ile etkileşime girerek hücrelerarası bileşimin ve vasküler geçirgenliğin düzenlenmesine katıldığını göstermektedir (Kotelevets ve ark., 2005; Vogelmann ve ark., 2005). PTEN, fosfoinositid ikinci sinyal yolunun defosforilasyonu ile PI3-kinazı inhibe eder. PTEN'in aktivitesi, oksidasyon ve fosforilasyon yolu ile negatif olarak düzenlenir. Yapılan çalışmalar sigaranın endotel geçirgenliğe ve VE-cadherin/ β -catenin kompleksine sitokinlerin etkisini arttırdığını göstermiştir (Barbieri ve ark., 2007). Sigaranın sitokinlere etkisi PTEN aktivitesinin bastırılması yoluyla olur ki bu da p-Tyr ve endotelde VE-cadherin/ β -catenin kompleksinin ayrışmasına sebep olur (Barbieri ve ark., 2008).

VE-cadherin, sigara kullanan periodontitis olmayan hastalarda sigara kullanmayan periodontitis olmayan hastalara göre artmış olarak bulunmuş ve sigara içen veya içmeyen periodontitis hastalarında benzer seviyelerde olduğu gösterilmiştir (Sakallıoğlu ve ark., 2015).

2.4. VEGF

Yeni kan damarlarının oluşum süreci anjiyogenezis, periodontitis de dahil olmak üzere tümör büyümesi, diyabetik retinopati ve kronik inflamasyon gibi çeşitli bozuklukların patogenezinin ayrılmaz bileşenidir (Polverini, 1995). Periodontal damar ağı, periodontal hastalığın ilerlemesi sürecinde derinden etkilenir (Ünlü ve ark., 2003). Anjiyogenezis kronik enflamatuvar hastalık gelişiminde önemli bir süreçtir (Güneri ve ark., 2004). Anjiyogenezis endotelial hücre dallanmasını, selektif vasküler bazal membrane oluşumun, ekstraselüler matriksin yıkılmasını ve endotelial hücre migrasyonunu içeren karışık bir süreç olarak belirtilmektedir (Folkman ve Shing, 1992).

Anjiyogenezis, proenflamatuvar hücreleri lezyona taşımak için yeni kan damarları sağlaması ve enflame dokulara oksijen ve besinleri sağlaması yoluyla enflamasyonun şiddetine katkıda bulunur. Ek olarak, yeni kan damarlarının şekillenmesi ile artan endotelial yüzeyler, sitokinler, adhezyon molekülleri ve enflamasyon için gerekli diğer faktörlerin üretiminde potansiyel substratları artırır (Johnson ve ark., 1999). Anjiyogenezis ile oluşan yeni damarlar çok fazla geçirgen ve kırılğan olup, düzensiz bir şekilde genişlemektedir. Yeni kılcal damarların ortaya çıkmasından yaklaşık olarak 48 saat sonra maturasyonun başladığı ve gereksiz bazı damarların oluşumunun durduğu tespit edilmiştir (Folkman and Haudenschild, 1980). Çok sayıda sitokin ve büyüme faktörü anjiyogenezisin düzenlenmesine katılır (Ünlü ve ark.,2003).

Vasküler geçirgenlik faktörü olarak da bilinen VEGF, güçlü anjiyojenik etkilere sahip 45-kd homodimerik bir glikoproteindir (Keck ve ark., 1989; Leung ve ark., 1989). Bu sitokinin ortamda bulunması anjiyogenezin başlaması için yeterlidir (Tiong ve Freedman, 2004). VEGF anjiogenik sitokin ve vazoaktif enflamasyon düzenlemesi için kritiktir ve böylece periodontal hastalığı da içeren enflamatuvar hastalıkların patogenezinde rol oynar (Johnson ve ark.,1999; Sakallıoğlu ve ark., 2007; Pradeep ve ark., 2011). VEGF endotel hücre proliferasyonunu, proteolitik enzim sekresyonunu, kemotaksisi ve hücre migrasyonunu başlatır. Bunun aksine, Ve-cadherinin etkilediği hücrelerde migrasyonun ve permeabilitenin önemli ölçüde azadığı görüldüğü için VEGF'nin hücre-hücre temas proteinlerini modüle ederek etkilerine aracılık edebileceği düşünülmektedir (Pradeep ve ark 2011;Breviario ve ark., 1995; Navarro ve ark.,1995; Caveda ve ark., 1996).

Endoteldeki VE-cadherin/catenin kompleksinin ayrılmasının indüklemesi ile VEGF ilişkili adherens bağlantılar parçalanır (Esser ve ark.,1998). Bu süreç hem endotelial disfonksiyon ve artmış vasküler permeabilite hem de periodontal dokularda patolojik değişiklikler sırasında kritik sonuçlar oluşturabilir (Harhaj ve ark., 2006; Barbieri ve Weksler, 2007; Barbieri ve ark., 2008; Dejana ve ark., 2008). Sakallıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonuçlarına göre, hem sigara içenlerde hem de içmeyenlerde periodontitis bölgelerinde periodontitis olmayan bölgelere göre VEGF seviyeleri yüksektir (Sakallıoğlu ve ark., 2015).

VEGF bir vasküler ağ geliştirerek, enflamatuvar sürecin boyutunu arttırarak ve periodontal dokuların yıkımı ile oluşan boşlukların anjiyogenezisini indükleyerek

periodontal enflamasyonu düzenler (Johnson ve ark., 1999; Sakallıoğlu ve ark., 2007; Pradeep ve ark., 2011). VEGF ayrıca adherens bağlantıların parçalanmasında etkilidir, endoteldeki VE-cadherin-catenin kompleksinin ayrılmasını indükler ve vasküler geçirgenliği değiştirmek için adherens bağlantı kompleksinin destabilize olmasına neden olur (Harhaj ve ark., 2006; Barbieri ve Weksler, 2007; Barbieri ve ark., 2008; Dejana ve ark., 2008; Pannekoek ve ark., 2011). VEGF ayrıca, endotelial hücre kültüründe VE-cadherin konsantrasyonunda önemli değişimler ve aktin fiberlerde artmış kapiller hiperpermeabilitesine neden olan değişimler ortaya koyar (Villasante ve ark., 2008).

Cerrahi yara sıvısının araştırılması sonucu VEGF üretiminin ve VEGF aracılı anjiyogenik aktivitenin erken hipoksik yarada yükselip, neovaskülarizasyon tamamlandıktan ve yara perfüzyonu restore edildikten sonra düştüğü görülmüştür (Nissen ve ark., 1998). VEGF, diğer anjiyogenik faktörlerle birlikte ağızdaki yara sıvılarında da bulunmuştur (Cooke ve ark., 2006; Sakai ve ark., 2006).

2.5. DOS

DOS, periodontal cebin veya sulkusun ekolojisini belirleyen, gingival marjinden ve gingival oluktan toplanabilen enflamatuvar bir eksudadır. Subgingival mikroorganizmaların büyüme seviyesini belirler ve periodontal hastalık aktivitesi için bir markırdır. Periodontitis varlığında DOS akış hızının artması enflamatuvar durumun değerlendirilmesinde önemlidir (Goodson, 2003). Hergün ağız boşluğuna yaklaşık olarak 0,5-2.4 ml DOS akışı gerçekteşir (Griffith, 2003).

DOS, periodontal enflamasyon durumunda serum, doku yıkım ürünleri, enflamatuvar mediyatörler ve mikrobiyal dental plağa karşı oluşan antikorlar içerir (şekil 5). Hücresel bileşenin % 70-80'ini nötrofil, % 10-20'sini monosit ve makrofajlar, % 5'ini mast hücreleri ve % 5'ini lenfositler oluşurmaktadır (Gupta, 2012). DOS'un içeriğinde bulunan nötrofiller, bağlantı epiteli ve periodonsiyumun savunma sisteminde önemli rol oynar. Yine, dişeti oluğunu yıkayarak temizler ve antibiyotikleri ve bazı antibakteriyel maddeleri dişeti oluğuna taşımak gibi önemli bir fonksiyonu vardır (Griffiths, 2003) (şekil 5). Araştırmalar, periodontal enflamasyonun yanısıra hamilelik, ovülasyon, kontraseptif ajan kullanımı gibi durumların da DOS hacmini arttırdığını ortaya koymuştur (Borden ve ark., 1977).

DOS toplamak için gingival yıkama, kapiller tüp, mikropipetler ve filtre kağıt yöntemleri kullanılmaktadır. Periodontal dokulardan toplanan DOS'un mikrolitre boyutlarındaki küçük hacimleri bile dokuların durumunu değerlendiren spesifik ve sensitif araştırmalarda kullanılabilir (Uitto, 2003). Filtre kağıt ile DOS toplama metodu sıklıkla kullanılan, invaziv olmayan ve hızlı bir yöntemdir. Bu yöntem kendi içinde intrasulkuler ve ekstrasulkuler olmakla iki gruba ayrılır. İntrasulkuler yöntemlerde irritasyon ekstrasulkuler yöntemeye göre daha fazladır. Kağıt şeritlerin dişeti cebine yerleştirilmesi sırasında epitel zarar görebildiği için, şeritlerin oluk girişine yerleştirilerek örnek alınması tavsiye edilir (Alfano, 1974).

Enzimler	Lizozim, MMP-8, MMP-2, MMP-9, MMP-13, Nötral Proteinaz, Dipeptidilpeptidaz, Alkalın fosfataz, Aspartat aminotransferaz, Miyeloperoksidaz, Kreatin kinaz, Laktat dehidrojenaz, Elastaz, β -Glukuronidaz, Katepsin G,D,B, Plazminojen, Gingipain, Süperoksit dismutaz, Gluthation peroksidaz
Proteinler	Laktoferrin, Sistatinler, Neopterin, β -NAH, TIMP, Osteopontin, Kalprotektin, Hyaluronik asit, Kondroitin sülfat, Endotelin, Proteoglikan, Trombomodilin, Transferin, CRP, alfa-2 makroglobilin, α -1 antitripsin, Osteokalsin, Osteonektin, Hyolüronan, Fibronektin, ICTP, α -1-EPI, NTx, E-selektin, nörokinin_A, MRP-8, Kalsitonin, Albumin.
İmmüoglobulinler	IgA, IgG, IgM, IgE
Sitokinler ve Diğerleri	PAF, Lökotrien B4, Tromboksan B2, Hidroksiprolin, Lipoksin A, Keratin, Substans P, PGE2, Glukoz, ICAM-1, Metilglioksal, Laktik asit, Propiyonik asit, Butirik asit, Filloquinin, Volatile sülfür bileşikleri, Glutasyon, Hidroksisilpridinolin.

Şekil 5. Periodontal hastalığın teşhisinde DOS'ta bulunan markırlar (Özmeriç, 2004' ten uyarlanmıştır).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hasta Popülasyonu

Çalışmamıza, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun, O.M.Ü. KA.E.K. 2016/05 karar numaralı ve 25.02.2016 tarihli onayı alınarak başlandı(Ek 1). Hasta onam formları(Ek 2), Etik Kurul onayına uygun şekilde okutulup imzalatıldıktan sonra çalışmaya dahil edilecek bireyler seçildi. Hasta popülasyonu, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniğine başvuran erkek hastalardan oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 35-55 yaş grubu ve generalize KP olunması,
- Faz1 periodontal tedavinin tamamlanmış olması,
- Herhangi bir sistemik hastalık olmaması ve/veya sürekli ilaç kullanma zorunluluğu olmaması,
- Son 5 ya da daha fazla yıldır günde ≥ 10 adet sigara kullanma alışkanlığı olması veson 5 ya da daha fazla yıldır hiç sigara kullanmamış kişiler olması şeklinde belirlendi.

3.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Yukarıda belirlenen kriterler doğrultusunda çalışma grupları oluşturulurken KP teşhisi, klinik ve radyolojik periodontal muayene parametreleri ve verileri kullanılarak yapıldı.

Klinik Muayene:

Bireylerden muayene günü teşhis amacıyla plak indeksi (Pİ) (Silness ve Løe, 1964), gingival indeks (Gİ) (Løe ve Silness, 1963), sondalamada kanama (SK) (Joss ve ark., 1994), sondalanabilir cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman seviyesi(KAS) ölçümleri yapıldı. Tüm klinik ölçümler aynı araştırmacı tarafından dişlerin mezio-bukkal/labial, mid-bukkal/labial, disto-bukkal/labial, mezio-palatinal/lingual, mid-palatinal/lingual, disto-palatinal/lingual yüzeylerinden alındı. SK, SCD ve KAS değerleri çapı 0.45 mm olan, standart kuvvet (15 g) uygulayan ve 0.1 mm hassasiyetle elektronik ölçüm yapan otomatik periodontal sonda Florida Probe (Florida Probe®-version FP 32/7.2.2, Florida Probe Corporation, Gainesville, A.B.D.) kullanılarak, Pİ ve Gİ değerleri ise William's Sondası (Hu-Friedy Corporation, Chicago, IL, A.B.D.) kullanılarak

kaydedildi. Pİ, Gİ, SCD ve KAS değerleri için önce her dişin altı bölgesindeki en yüksek değer alınarak o dişin skoru, daha sonra da her dişin skoru ayrı ayrı toplanıp ağızdaki diş sayısına bölünerek her bireyin tüm ağız ortalama değerleri elde edildi. SK da her dişte altı bölgede dişeti oluşunun sondalanmasından 15 saniye sonra kanama var (+) veya kanama yok (-) şeklinde belirtildi. Her bir dişin altı bölgesinin en az bir bölgesinde sondalamada kanama var ise o dişin SK skoru (+), hiçbir bölgesinde sondalamada kanama oluşmamış ise o dişin SK skoru (-) olarak kabul edildi. Tüm ağız SK skoru (kanamalı bölge sayısı/sondalanmış bölge sayısı) x 100 formülü ile yüzde (%) olarak hesaplandı (Joss ve ark., 1994).

Radyolojik Muayene:

Muayene günü klinik periodontal parametrelerin yanısıra tüm hastalardan alveolar kemik kaybının (KK) belirlenmesi için tüm bireylerden rutin panoramik radyograflar alındı. Radyograflar üzerindeki vertikal/horizontal KK yine aynı araştırmacı tarafından değerlendirilerek generalize KP teşhisinde kullanıldı.

Generalize KP teşhisi koyabilmek için tüm dişlerin % 30 veya daha fazlasında SCD ve KAS ölçümü ≥ 5 mm olan ve aynı zamanda KK gözlenen hastalar belirlendi. En az 4 farklı diş bölgesinde SCD ≥ 5 mm kriterini taşıyan hastalar çalışma gruplarına dahil edildi.

Yukarıda tarif edilen tanı kriterleri ve hastaların sigara içme statüleri dikkate alınarak çalışma grupları aşağıdaki şekilde belirlendi:

Grup 1: Sigara içen generalize KP hastaları

Grup 2: Sigara içmeyen generalize KP hastaları

3.3. Faz 2 Periodontal Tedavi ve Çalışma Verilerinin Toplanması

Faz 1 tedaviden 4 hafta sonra yapılan değerlendirmelerde hala ≥ 5 mm SCD/KAS değerleri olan generalize KP hastalarına faz 2 tedavi endikasyonu koyularak çalışma gruplarına dahil edildi ve çalışma verileri en derin değerleri gösteren 2 bölgeden alındı. Cerrahi uygulamanın yapıldığı gün aynı zamanda tedavi sürecinin 0. günü olarak belirlendi. Cerrahi periodontal işlemden hemen önce Pİ, Gİ, SK, SCD, ve KAS değerleri ölçüldü ve bir gün sonra aynı bölgelerden DOS örnekleri toplanarak cerrahi işlemlere (faz 2) geçildi.

Periodontal cerrahi işlemler her iki bölgede de aynı seansta gerçekleştirildi. Cerrahi sırasında gruplarda tespit edilen bölgelere Modifiye Widman tekniğiyle AFD uygulandı ve bölgeler süturlamayı takiben periodontal sargı ile kapatıldı. Postoperatif olarak gerekli bakım tavsiyeleri yanında hastaların 1 hafta boyunca analjezik (550 mg, 2×1) ve klorheksidin glukonat (% 0.12, 3×1) kullanımı sağlandı. Operasyondan 7 gün sonra dikişler alındı ve aynı gün cerrahi tedavinin 7.günü olarak belirlendi.Tedavinin 7.gününde, daha önce belirlenen ve 0. günde DOS alınan 2 bölgeden tekrar DOS örnekleri toplandı. Operasyondan 30 gün sonrası faz 2tedavinin 30.günü olarak belirlendi ve bu periyotta da tedavinin 0. gününde DOS alınan 2 bölgeden tekrar DOS örnekleri alındı.Faz 2 tedavinin 45.gününde ise klinik veriler tekrar alınarak tedavi sonrası değerler olarak kaydedildi.

3.4. Çalışma Parametreleri ve Değerlendirilmesi

Faz 2 tedavi öncesi ve sonrası 45.günde toplanan klinik veriler (Pİ, Gİ, SK, SCD, ve KAS), Faz 2 tedavi öncesi ve sonrası 7. ve 30. günlerde toplanan DOS örnekleri hacimleri ve yine DOS örneklerindeki VE-Cadherin ve VEGF düzeyleri çalışma parametreleri olarak kullanıldı. Bu parametrelerle grup içi ve gruplararası değerlendirmeler/karşılaştırmalar yapıldı.

3.5. DOS Örneklerinin Toplanması

DOS örnekleri, kalitatif ve kantitatif değişiklikleri elimine etmek amacıyla klinik parametrelerin alındığı günden bir sonraki gün alındı. Toplama işlemi boyutları ve emiciliği standart olan, 2x14 mm ebatında kağıt şeritlerle ((Periopaper®, Ora Flow Inc., Amityville, NY, A.B.D.) ile sabah saatlerinde yapıldı. Sigara içen hasta grubunda(grup 1) DOS toplama işleminin sigara kullanmadan yapılmasına dikkat edildi. DOS örneği alınmadan önce;

- İlgili bölge pamuk rulo tamponlarla izole edildi,
- Tükrük kontaminasyonu engellendi,
- Eğer varsa supragingival plak steril bir alet yardımıyla dişetine temas ettirmeksizin uzaklaştırıldı,
- İlgili bölge hava spreyi yardımıyla kurutuldu.

Mekanik irritasyon oluşmaması için kağıt şeritler dişeti oluşuna standart olarak 1mm'ye kadar sokuldu ve bu pozisyonda 30 saniye beklendikten sonra sulkustan çıkarıldı. Bu işlem sırasında kanla kontamine olan kağıt şeritler kullanılmadı.

Kontaminasyona maruz kalmış bölgede aynı işlem tekrarlandı. DOS hacimleri, elektriksel kapasitans değişimleri ile kağıt şeritteki DOS miktarını belirleyen, hızlı ve hassas bir tekniğe sahip olan ve önceden kalibre edilmiş Periotron 8000 (Periotron® 8000, Pro Flow Inc., Amityville, NY, A.B.D.) cihazı ile ölçüldü ve standart steril ependorf (Eppendorf AG, Hamburg, Almanya) tüplere konuldu. DOS örnekleri, biyokimyasal analiz yapılına dek Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda -80°C'de saklandı.

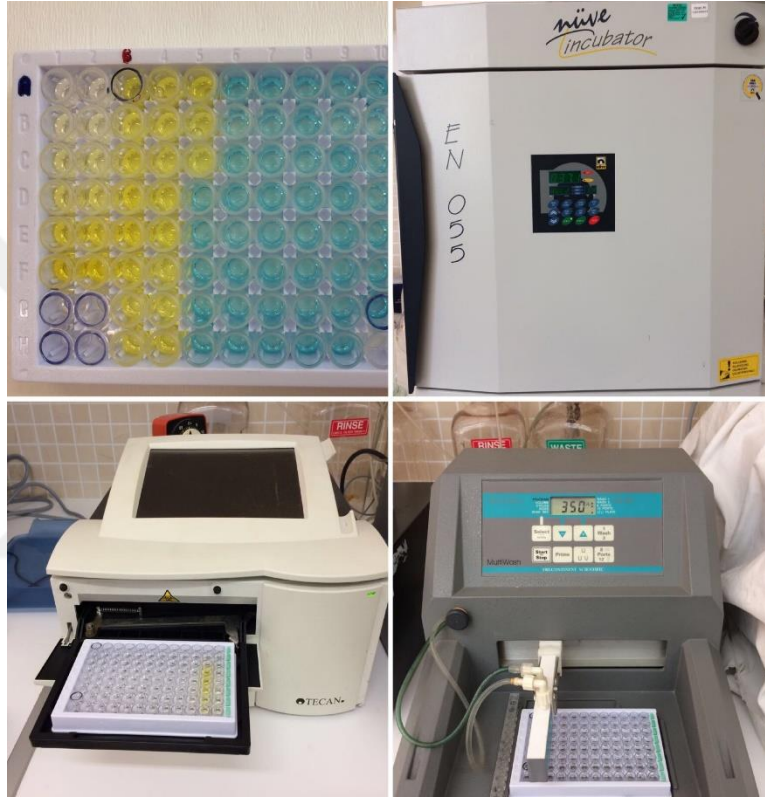
3.6. Biyokimyasal Analiz

DOS örnekleri 10000 xg'de 10 dakika santrifuj edildi ve elde edilen süpernatantlar çalışma için ayrıldı. Bu şekilde elde edilen süpernatantlar vortex yardımıyla iyice karıştırıldı ve çalışma gününe kadar -80 °C de saklandı. Biyokimyasal analiz işlemleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında tek bir araştırmacı tarafından gerçekleştirildi. Tüm çalışma çözeltileri taze olarak hazırlandı ve kullanmadan önce oda ısısında (25⁰C) bekletildi.

DOS VE-cadherinve VEGF konsantrasyonları ticari olarak piyasada bulunan Human VE-cadherinve VEGF ELISA kitleri (Sun-Red Bio Company, Cat Nos. 201-12-0081/Ve-cadherin ve 201-1-0273/VEGF, Shanghai,China) kullanılarak“double-antibody sandwich method enzim immunoassay” yöntemi ile çalışıldı (Şekil 6). Her iki biyomolekülün standartları kullanılarak seri dilüsyon yöntemiyle 5'er adet standardı (Ve-cadherin için: S1-24 ng/mL, S2-12 ng/mL, S3-6 ng/mL, S4-3 ng/mL, ve S5-1.5 ng/mL; VEGF için: S1-3200 ng/L, S2-1600 ng/L, S3-800 ng/L, S4- 400 ng/L, ve S5-200 ng/L) hazırlandı. ELISA plateleri üzerinde blank, standartlar ve örnekler için kuyucuklar belirlendi. Blank kuyucuğuna Chromogen A, Chromogen B ve “stop-solüsyonu” dışında herhangi bir şey eklenmedi ve standartlara örnekler ile aynı prosedür uygulandı. Her iki biyomolekülün ELISA plateleri üzerindeki her bir kuyucuğa standartlardan (S1-S5) 50'er µL ve her bir örnekten 40 µL + 10 µL VE-cadherin veya VEGF pipetlendi.Daha sonra standartlar ve örneklere 50 µL Streptavidin-Horse Radish peroksidaz eklenerek 37⁰C'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında plate otomatik yıkayıcı yardımıyla 5 kez 350 µL yıkama solüsyonu ile yıkandı.Tüm kuyucuklara 50 µL Chromogen A ve 50 µL Chromogen B ilave edilerek 37⁰C'de10 dakika inkübasyona bırakıldı. Sonrasında 50 µL “stop-solüsyonu” pipetlenerek reaksiyon durduruldu.

Çalışma sonunda, TECAN marka “micro-plate reader” kullanılarak 450 nm dalga boyunda VE-cadherin ve VEGF absorbansları okundu.

Numune VE-cadherin ve VEGF konsantrasyonları, standart değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğriye göre hesaplandı ve elde edilen konsantrasyonlar VE-cadherin için ng/mL, VEGF için ng/L olarak ifade edildi. Ortalama “inter-assay” CV $<12\%$ ve “intra-assay” CV ise $<10\%$ idi. Yüksek konsantrasyonlu örnekler ise iki kez çalışılarak doğrulandı.



Şekil 6. DOS örneklerinde ELISA yöntemi ile VE-cadherin ve VEGF analizi

3.7. İstatistiksel Analiz

Bu çalışma için 95% güç, 5% tip 1 hata, ortak Standart Sapma=0,76 ve maksimum fark 1.9 ile herbir gruba alınması gereken en az hasta sayısı 5 olarak belirlendi.

Elde edilen verilerin analizi International Business Machines Corporation-Statistical Package for the Social Sciences (IBM-SPSS) ticari istatistik programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı *Kolmogorov Smirnov* testi kullanılarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza generalize KP teşhisi konmuş 35-55 yaş arası sistemik sağlıklı, 15 sigara içen (grup 1) ve 15 sigara içmeyen (grup 2) olmak üzere toplam 30 erkek hasta dahil edildi.

4.1. Klinik bulgular

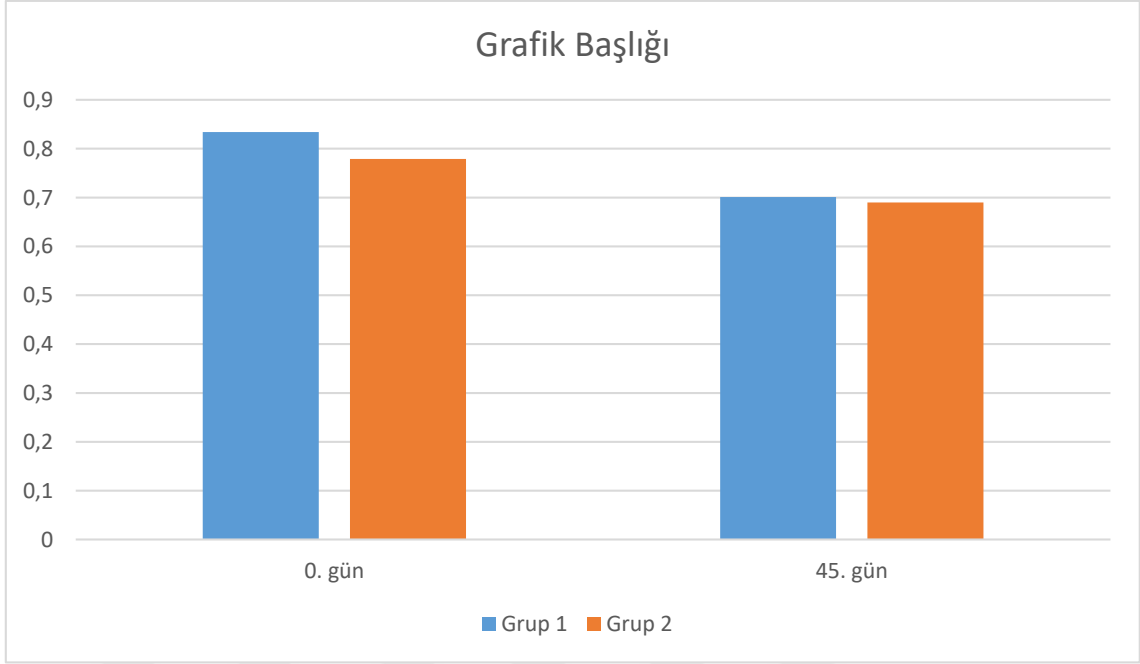
4.1.1. Pİ

Her 2 gruba ait tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası (45. gün) tüm ağız ortalama Pİ değerleri, grup içi değişimleri ve gruplararası kıyaslamaları Tablo 3.'de verilmiştir. Grup 1'de 0. ve 45. gün Pİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ve 45. günde daha düşük olduğu bulundu ($p=0.002$). Grup 2'de 0. ve 45. gün Pİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ve 45. günde daha düşük olduğu bulundu ($p<0.001$). Her iki grubun fark ortalamaları karşılaştırıldığında, 0. gün ortalama Pİ değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.318$). Benzer şekilde, 45. gün ortalama Pİ değerlerinde de gruplararası istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.851$).

Tablo 3. Pİ değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	0. gün	45. gün	t değeri	p**
Grup 1	0.834 ± 0,137	0.701 ± 0.175	t= 3.904	0.002
Grup 2	0.779 ± 0.158	0.690 ± 0.158	t= 5.795	< 0.001
p*	0.318	0.851		

*Bağımsız örnekler t testi, **Eşli örnekler t testi



Şekil 7. Grup ve zamanlara göre Pİ için ortalama değer grafiği

4.1.2. Gİ

Her 2 gruba ait tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası (45. gün) tüm ağız ortalama Gİ değerleri, grup içi değişimleri ve gruplararası kıyaslamaları Tablo 4.'de verildi.

Sigara içen periodontitis grubunda 0.ve 45.gün ortalama Gİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p= 0.175$). 0.günde ortalama değer $0,583 \pm 0,11$ iken 45.gün ortalama değer $0,542 \pm 0,129$ olarak elde edildi.

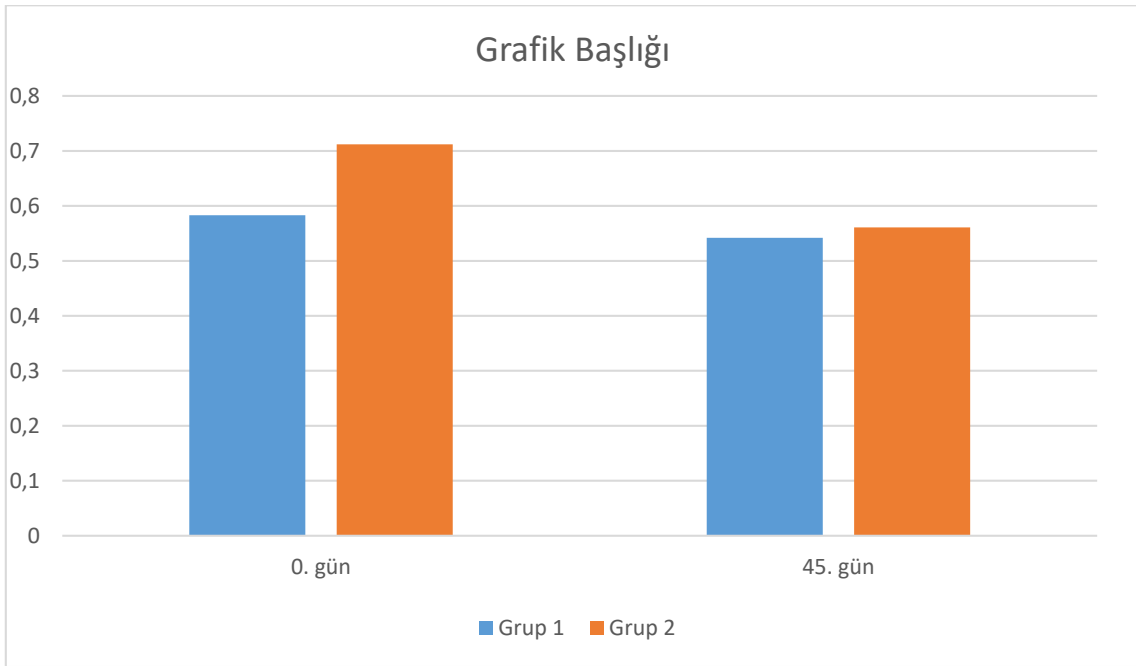
Sigara içmeyen periodontitis grubunda 0.ve 45. Gün ortalama Gİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0,001$). 0.günde ortalama değer $0,712 \pm 0,224$ iken 45. Gün ortalama değer $0,561 \pm 0,219$ olarak elde edildi. 45.gün ortalama değer 0.güne göre daha düşük görüldü.

Her iki grubun fark ortalamaları karşılaştırıldığında 0.gün ortalama Gİ değerlerinde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,058$).

Tablo 4. Pİ değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	0. Gün	45.gün	t değeri	p**
Grup 1	0,583 ± 0,11	0,542 ± 0,129	t= 1,428	0,175
Grup 2	0,712 ± 0,224	0,561 ± 0,219	t= 6,013	<0,001
p*	0,058	0,774		

*Bağımsız örnekler t testi, **Eşli örnekler t testi



Şekil 8. Grup ve zamanlara göre Gİ için ortalama değer grafiği

4.1.3. CD

Her 2 gruba ait tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası 45.gün tüm ağız ortalama CD değerleri, grup içi değişimleri ve gruplararası kıyaslamaları Tablo 5.'de verildi.

Sigara içen periodontitis grubunda 0.ve 45.gün ortalama CD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi($p < 0,001$). 0.günde ortalama değer $3,454 \pm 0,366$ mm iken 45.gün ortalama değer $2,841 \pm 0,118$ mm olarak elde edildi. 45.gün ortalama değeri 0.güne göre daha düşük görüldü.

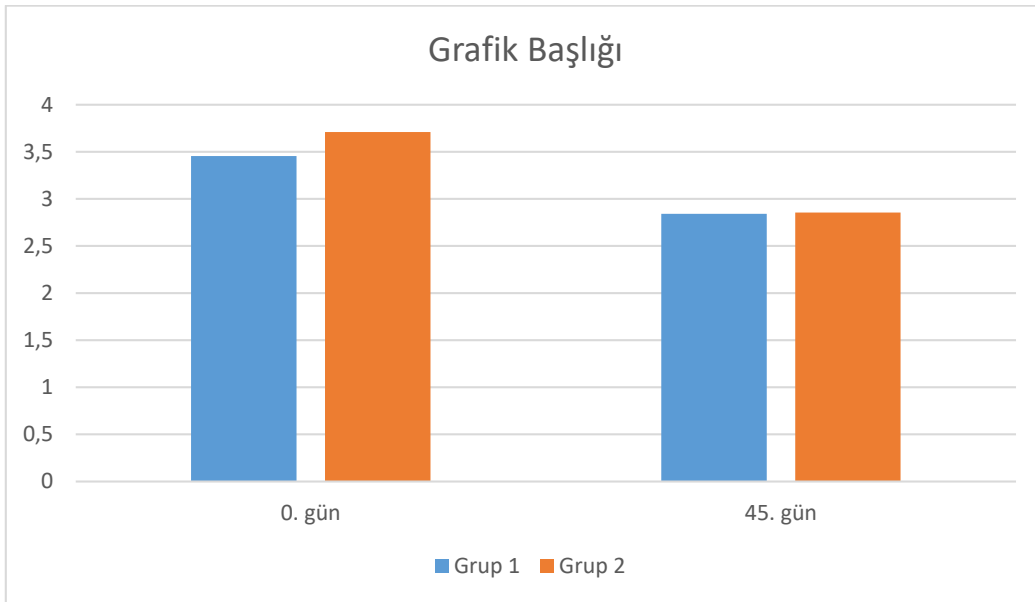
Sigara içmeyen periodontitis grubunda 0.ve 45.gün ortalama CD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi($p < 0,001$). 0.günde ortalama değer $3,710 \pm 0,405$ mm iken 45.gün ortalama değer $2,854 \pm 0,126$ mm olarak elde edildi. 45.gün ortalama değer 0.güne göre daha düşük görüldü.

Her iki grubun fark ortalamaları karşılaştırıldığında 0.gün ortalama CD değerlerinde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,079$). Benzer şekilde 45.gün ortalama CD değerlerinde de gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p= 0,773$).

Tablo 5. CD değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	0. Gün (mm)	45.gün (mm)	t değeri	p**
Grup 1	$3,454 \pm 0,366$	$2,841 \pm 0,118$	$t= 7,193$	$<0,001$
Grup 2	$3,710 \pm 0,405$	$2,854 \pm 0,126$	$t= 9,680$	$<0,001$
p*	0,079	0,773		

*Bağımsız örnekler t testi, **Eşli örnekler t testi



Şekil 9 . Grup ve zamanlara göre CD için ortalama değer grafiği

4.1.4. KAS

Her 2 gruba ait tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası 45.gün tüm ağız ortalama KAS değerleri, grup içi değişimleri ve gruplararası kıyaslamaları Tablo 6.'da verildi.

Sigara içen periodontitis grubunda 0.ve 45.gün ortalama KAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0,001$). 0.günde ortalama değer $3,950 \pm 0,476$ mm iken 45.gün ortalama değer $3,196 \pm 0,215$ mm olarak elde edildi. 45.gün ortalama değeri 0.güne göre daha düşük görüldü.

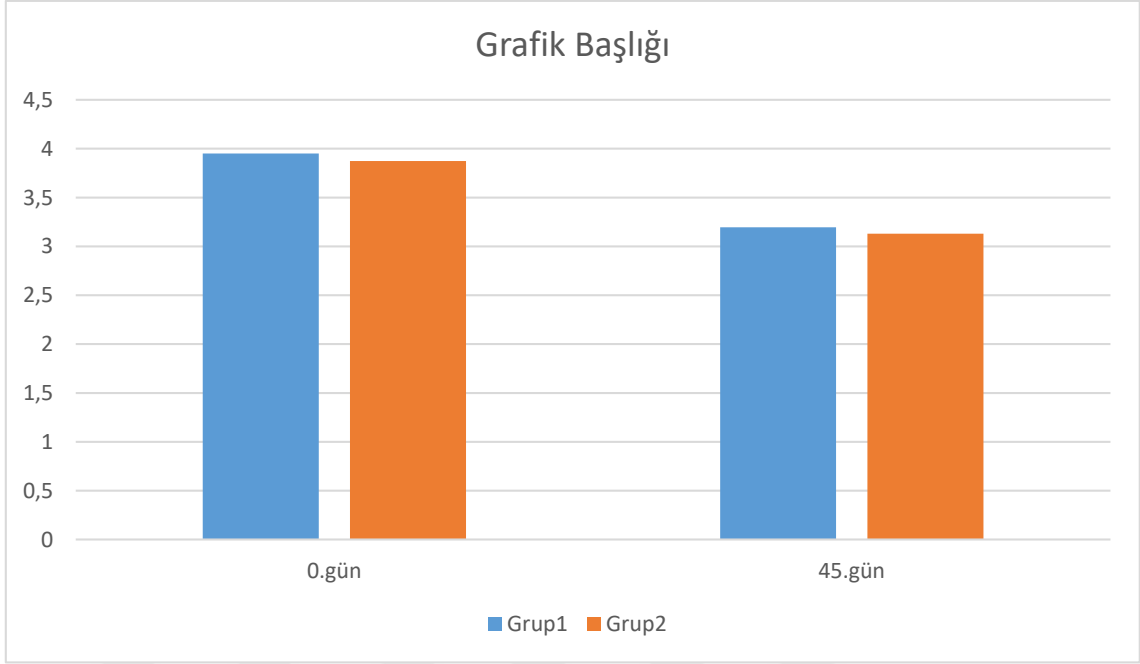
Sigara içmeyen periodontitis grubunda 0.ve 45.gün ortalama KAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0,001$). 0.günde ortalama değer $3,873 \pm 0,237$ mm iken 45.gün ortalama değer $3,130 \pm 0,188$ mm olarak elde edildi. 45.gün ortalama değer 0.günden daha düşük görüldü.

Her iki grubun fark ortalamaları karşılaştırıldığında 0.gün ortalama KAS değerlerinde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p = 0,577$). Benzer şekilde 45.gün ortalama KAS değerlerinde de gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p = 0,383$).

Tablo 6. KAS değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	0. Gün (mm)	45.gün (mm)	t değeri	p
Grup 1	$3,950 \pm 0,476$	$3,196 \pm 0,215$	t= 8,731	<0,001
Grup 2	$3,873 \pm 0,237$	$3,130 \pm 0,188$	t= 15,428	<0,001
p*	0,577	0,383		

*Bağımsız örnekler t testi, **Eşli örnekler t testi



Şekil 10. Grup ve zamanlara göre KAS için ortalama değer grafiği

4.2. Biyokimyasal Bulgular

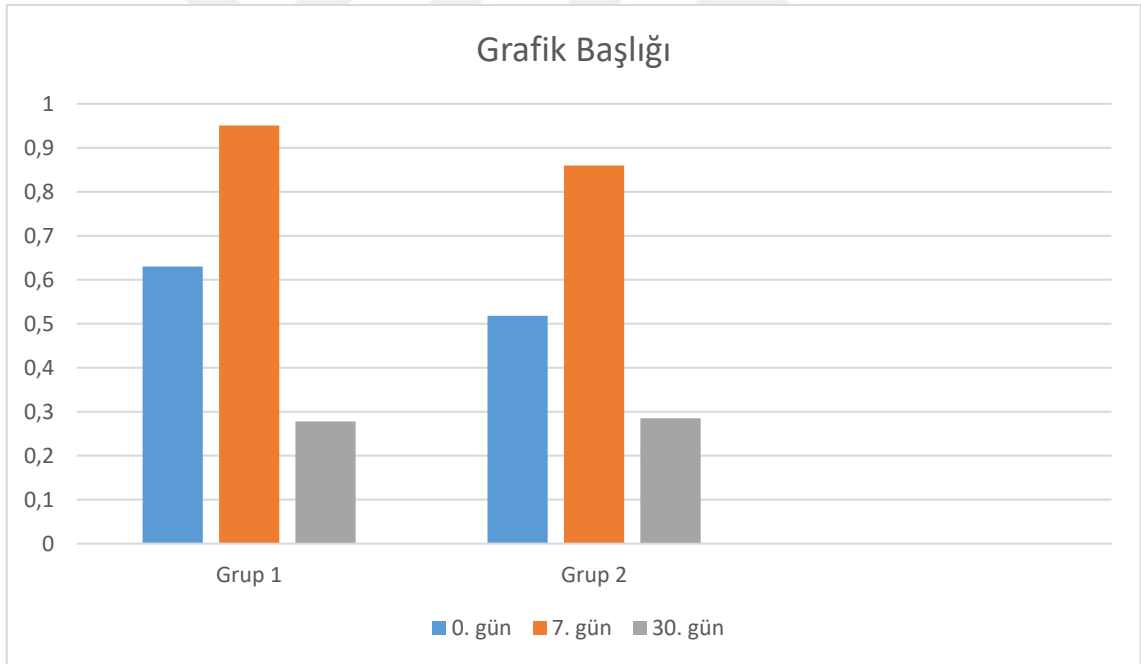
4.2.1. DOS hacimleri

Her 2 gruba ait tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası (7. ve 30. günler) ortalama DOS hacimlerinin, grup içi değişimleri ve gruplararası kıyaslamaları Tablo 7’de verilmiştir. Grup 1’de DOS değerleri zamanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0.001$) ve 0. günde 0.630 ± 0.099 ml 7. günde 0.951 ± 0.178 ml, 30. günde de 0.278 ± 0.056 ml olarak ölçüldü. Grup 2’de DOS değerleri zamanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0.001$) ve 0. günde 0.518 ± 0.117 ml, 7. günde 0.860 ± 0.203 ml, 30. günde de 0.285 ± 0.067 ml olarak ölçüldü. Her iki grup arasındaki farklar karşılaştırıldığında, 0. gündeki değerler istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p = 0.009$) ve grup 1 ortalaması grup 2’dekinden daha yüksek bulundu.

Tablo 7. DOS hacimlerinin karşılaştırılması

Gruplar	0. gün ml	7. gün ml	30.gün ml	f değeri	p**
Grup 1	0.630 ± 0.099	0.951 ± 0.178	0.278 ± 0.056	f= 148.566	<0.001
Grup 2	0.518 ± 0.117	0.860 ± 0.203	0.285 ± 0.067	f= 95.142	<0.001
p*	0.009	0.202	0.769		

*Bağımsız örnekler t testi, **Eşli örnekler t testi



Şekil 11. Grup ve zamanlara göre DOS hacimleri grafiği

4.2.2. Ve-Cadherin düzeyleri

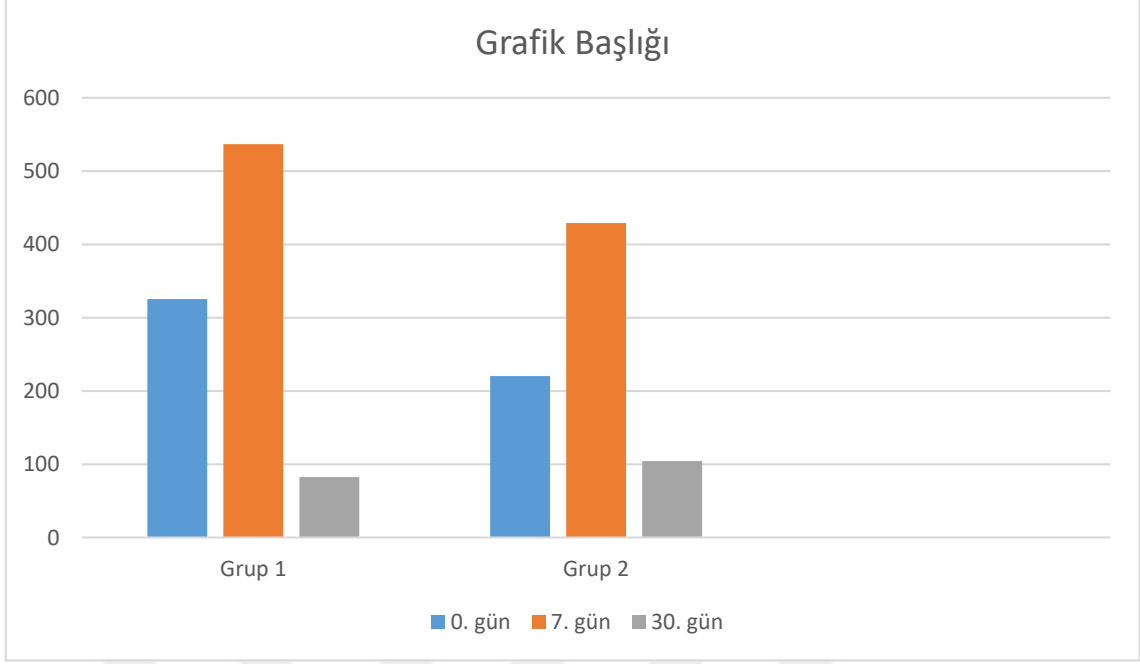
Her 2 gruba ait tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası 7. gün ve 30.gün total VE-cadherin miktarları, grup içi değişimleri ve gruplararası kıyaslamaları Tablo 18.'da verilmiştir. Grup 1 içinde ortalama total VE-cadherin değerleri zamanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0.001$) ve 0. günde 325.473 ± 21.259

pg , 7. günde 536.810 ± 96.69 pg 30. günde de 82.619 ± 11.830 pg olarak belirlendi. Grup 2 içinde ortalama total VE-cadherin değerleri zamanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0.001$) ve 0. günde 220.365 ± 36.489 pg, 7. günde 429.176 ± 82.899 pg, 30. günde de 104.314 ± 17.593 pg olarak ölçüldü. Her iki grup arasındaki farklar karşılaştırıldığında, 0. gün ortalama değerleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0.001$) ve grup 1’de grup 2’den daha yüksek olduğu görüldü. Benzer şekilde 7. gün ve 30. gün ortalama değerleri de gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (p değerleri sırasıyla $=0.003$ ve < 0.001) ve grup 1’de 7. günde daha yüksek iken grup 2’de 30. günde daha yüksek olduğu görüldü.

Tablo 8. Total VE-cadherin değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	0. gün pg	7. gün pg	30. gün pg	f değeri	p**
Grup 1	325.473 ± 21.259	536.810 ± 96.69	82.619 ± 11.830	f= 237.758	<0.001
Grup 2	220.365 ± 36.489	429.176 ± 82.899	104.314 ± 17.593	f= 186.931	<0.001
p*	<0.001	0.003	<0.001		

**Bağımsız örnekler t testi, **Eşli örnekler t testi*



Şekil 12. Grup ve zamanlara göre Total VE-cadherin hacimleri grafiği

Her 2 gruba ait tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası 7.gün ve 30.gün ortalama VE-cadherin konsantrasyon değerleri, grup içi değişimleri ve gruplararası kıyaslamaları Tablo 9.'de verildi.

Sigara içen grup içinde ortalama VE-cadherin konsantrasyon değerleri zamanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0,001$). 0.günde ortalama değer $526,656 \pm 71,01$ pg/ml iken 7.günde $584,149 \pm 159,899$ pg/ml ve 30.günde de $305,265 \pm 64,072$ pg/ml olarak elde edildi. 30.gün ortalama değeri diğer zamanlardan daha düşük elde edildi. 0.gün ve 7.gün ortalama değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı

Sigara içmeyen grup içinde ortalama VE-cadherin konsantrasyon değerleri zamanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p = 0,037$). 0.günde ortalama değer $443,745 \pm 112,45$ pg/ml iken 7.günde $526,025 \pm 156,72$ pg/ml ve 30.günde de $386,117 \pm 124,344$ pg/ml olarak elde edildi. 7.gün ve 30.gün ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ve 7.günde en yüksek ortalama değer elde edildi. 0.gün ortalama değeri ise diğer zamanlardan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

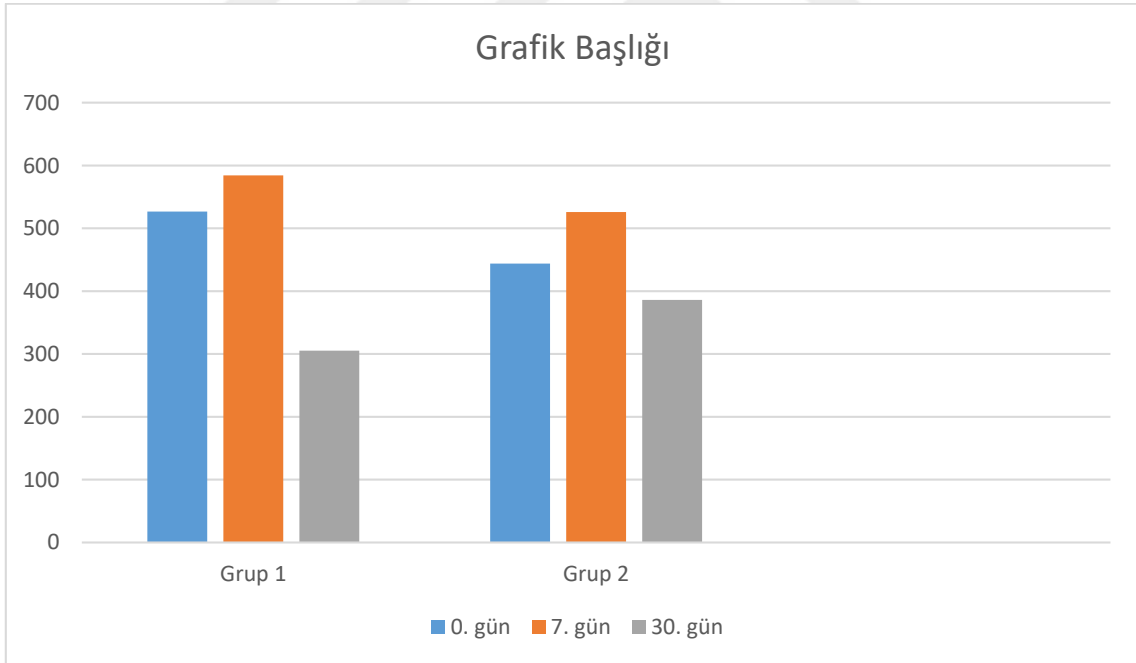
Her iki grubun fark ortalamaları karşılaştırıldığında 0.gün ortalama değerleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p = 0,023$). Sigara içen grupta

ortalama değer daha yüksek elde edildi. 7.gün ortalama değerleri ise gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,323$). 30.gün ortalama değerleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,033$). 30.günde sigara içmeyen grupta ortalama değer daha yüksek elde edildi.

Tablo 9. VE-cadherin konsantrasyon değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	0. Gün pg/ml	7.gün pg/ml	30.Gün pg/ml	f değeri	p**
Grup 1	526,656 ± 71,01	584,149 ± 159,899	305,265 ± 64,072	F= 31,095	<0,001
Grup 2	443,745 ± 112,45	526,025 ± 156,72	386,117 ± 124,344	F= 4,801	0,037
p*	0,023	0,323	0,033		

*Bağımsız rnekler t testi, **Eşli rnekler t testi



şekil 13. Grup ve zamanlara göre VE-cadherin konsantrasyon hacimleri grafiği

4.2.3. VEGF düzeyleri

Her 2 gruba ait tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası 7.gün ve 30.gün ortalama Total VEGF değerleri, grup içi değişimleri ve gruplararası kıyaslamaları Tablo 10.'de verildi.

Sigara içen grup içinde ortalama Total VEGF değerleri zamanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,001$). 0.günde ortalama değer $126,797 \pm 13,703$ pg iken 7.günde $244,534 \pm 22,941$ pg ve 30.günde de $50,081 \pm 6,344$ pg olarak elde edildi. Tüm zamanlarda elde edilen ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. En yüksek ortalama değer $244,534 \pm 22,941$ pg olarak 7.günde elde edildi ve en düşük ortalama değer de $50,081 \pm 6,344$ pg olarak 30.günde elde edildi.

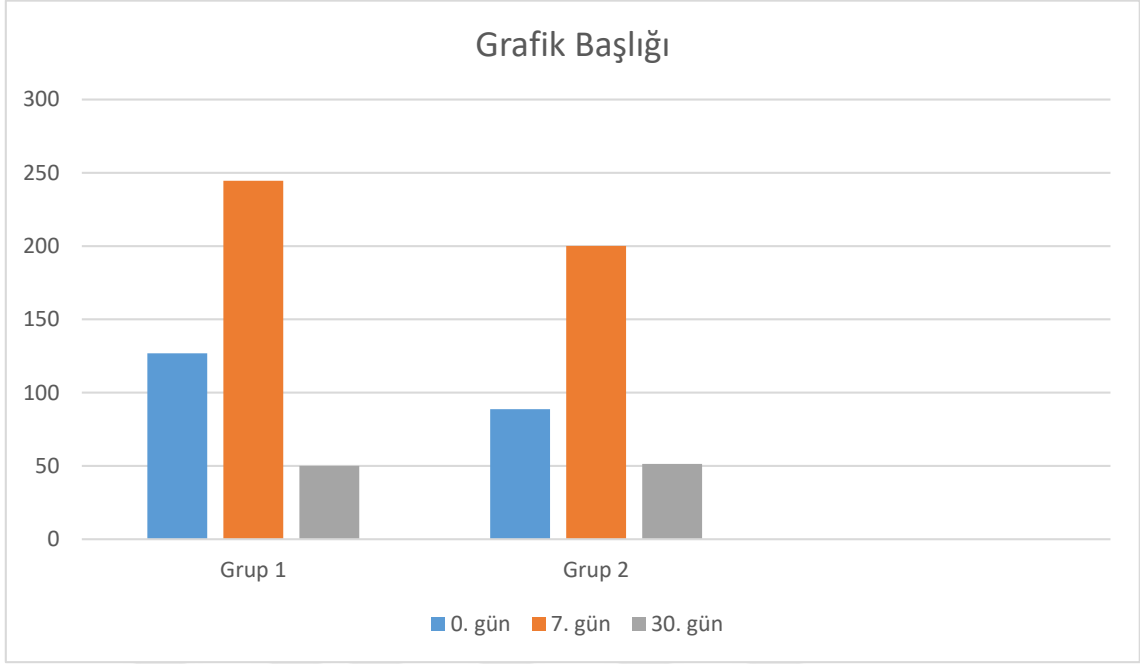
Sigara içmeyen grup içinde ortalama Total VEGF değerleri zamanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,001$). 0.günde ortalama değer $88,681 \pm 9,737$ pg iken 7.günde $200,112 \pm 14,58$ pg ve 30.günde de $51,433 \pm 5,627$ pg olarak elde edildi. Tüm zamanlarda elde edilen ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. En yüksek ortalama değer $200,112 \pm 14,58$ ile 7.günde elde edildi ve en düşük ortalama değer de $51,433 \pm 5,627$ ile 30.günde elde edildi.

Her iki grubun fark ortalamaları karşılaştırıldığında 0.gündeki ortalama değerler gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,001$). Sigara içen grubunda ortalama değer sigara içmeyenlere göre daha yüksek elde edildi. Benzer şekilde 7.gün ortalama değerleri de gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,001$). Sigara içen grupta ortalama değer daha yüksek elde edildi. 30.gün ortalama değerlerinde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,542$).

Tablo 10. Total VEGF değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	0. Gün pg	7.gün pg	30.Gün pg	f değeri	p**
Grup 1	$126,797 \pm 13,703$	$244,534 \pm 22,941$	$50,081 \pm 6,344$	F= 547,978	<0,001
Grup 2	$88,681 \pm 9,737$	$200,112 \pm 14,58$	$51,433 \pm 5,627$	F= 666,136	<0,001
p*	<0,001	<0,001	0,542		

*Bağımsız örnekler t testi, **Eşli örnekler t testi



Şekil 14. Grup ve zamanlara göre Total VEGF hacimleri grafiği

Her 2 gruba ait tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası 7.gün ve 30.gün ortalama VEGF konsantrasyon değerleri, grup içi değişimleri ve gruplararası kıyaslamaları Tablo 11.'da verildi.

Sigara içen grup içinde ortalama VEGF konsantrasyon değerleri zamanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,001$). 0.günde ortalama değer $206,307 \pm 43,113$ pg/ml iken 7.günde $265,034 \pm 55,558$ pg/ml ve 30.günde de $187,735 \pm 45,868$ pg/ml olarak elde edildi.7.gün elde edilen ortalama değer hem 0.gün hem de 30.günde elde edilen ortalama değerden daha yüksek elde edildi. 0.gün ve 30.gün ortalama değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

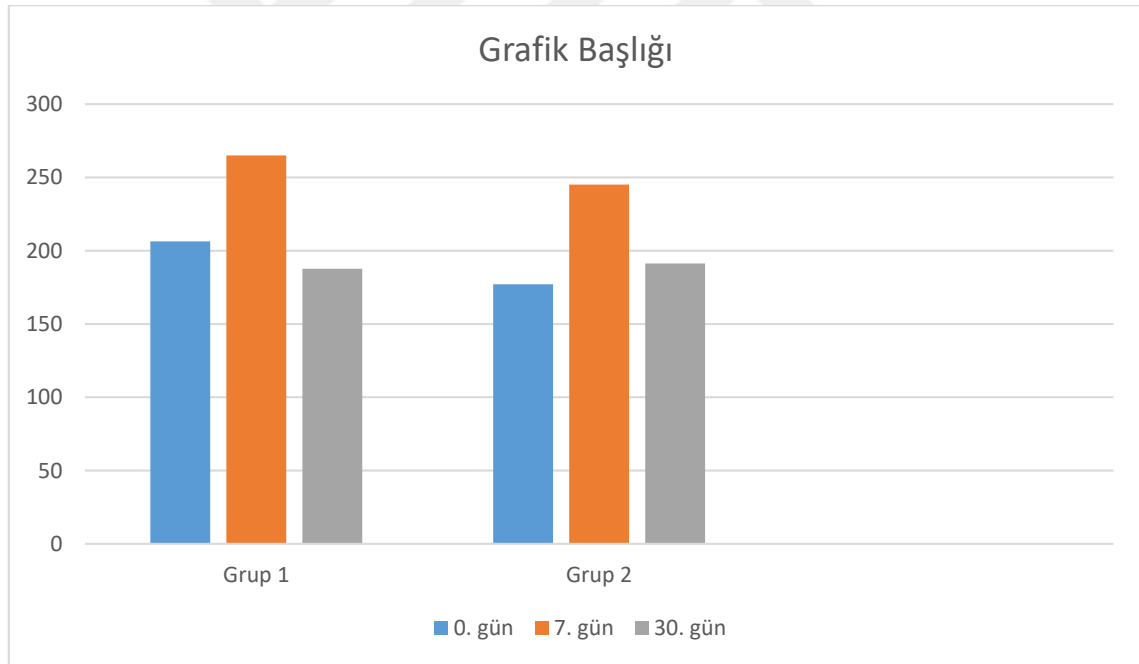
Sigara içmeyen grup içinde ortalama VEGF konsantrasyon değerleri zamanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,002$). 0.günde ortalama değer $177,137 \pm 36,035$ pg/ml iken 7.günde $245,106 \pm 59,161$ pg/ml ve 30.günde de $191,28 \pm 52,721$ pg/ml olarak elde edildi. 0.gün ortalama değeri ile 7.gün ortalama değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ve 7.gün ortalama değeri daha yüksek bulundu. 30.gün ortalama değeri ile 0.gün ve 7.gün ortalama değeri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Her iki grubun fark ortalamaları karşılaştırıldığında 0.gündeki ortalama değerler gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,054$). Benzer şekilde 7.gün ve 30.gün ortalama değerleri de gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p değerleri sırasıyla 0,350 ve 0,846)

Tablo 11. VEGF konsantrasyon değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	0. Gün pg/ml	7.gün pg/ml	30.Gün pg/ml	f değeri	p**
Grup 1	206,307 ± 43,113	265,034 ± 55,558	187,735 ± 45,868	F= 9,673	0,001
Grup 2	177,137 ± 36,035	245,106 ± 59,161	191,28 ± 52,721	F= 8,119	0,002
p*	0,054	0,350	0,846		

*Bağımsız örnekler t testi, **Eşli örnekler t testi



Şekil 15. Grup ve zamanlara göre VEGF konsantrasyon hacimleri grafiği

5. TARTIŞMA

Günümüzde periodontitisin primer olarak dental plaktaki bakteriler ve ürünleri tarafından başlatılan, kronik, enflamatuvar bir hastalık olduğu bilinmektedir (Loesche ve Grossman, 2001; Schenkein, 2006). Periodontitis tiplerinden en sık görüleni kronik periodontitis, genellikle yavaş ilerleyen hastalık olmasına rağmen, sistemik ve çevresel faktörlerin konak savunma mekanizmasını tetiklemesiyle şiddetlenebilir (Flemming, 1999; Newman ve ark., 2002). Kronik periodontitis tedavi edilmediği takdirde hastalığın ilerlemesi sonucu klinik ataşman kaybı, sondalama derinliğinde artış ve kemik yıkımı ortaya çıkar (Kinane ve Attström, 2005; Ryan, 2005; Fleming, 1999; Greenstein, 2000).

Sigara kullanımını araştıran çalışmalarda sigaranın, periodontitis için majör risk faktörü olduğu belirtilmiştir (Bergström, 1989; Haber ve ark., 1993; Van der Weijden ve ark., 2001; Bergstrom, 2003; Trombelli ve ark., 2003; Zhang ve ark., 2010; Radvar ve ark., 2011). Çalışmalar, sigara içenlerde içmeyenlere oranla periodontal hastalık görülme olasılığının daha fazla olduğunu ve periodontal hasarın içilen sigara sayısı ile orantılı olarak arttığını göstermiştir (Scabbia ve ark., 2001; Mahanonda ve ark., 2009). Sigaranın konak cevabını iki yolla etkilediği düşünülmektedir, bunlardan ilki sağlıklı periodontal dokularda yıkıma neden olarak ve diğeri ise enfeksiyon nötralizasyonunda normal konak cevabını bozarak gerçekleşmektedir (Graswinckel ve ark., 2004). Yapılan çalışmalar sonucu sigara içen kişilerde içmeyenlere göre daha fazla ataşman ve kemik kaybı görülmesine rağmen, klinik inflamasyon belirtilerinde azalma görülmüş, plak miktarında ise bir değişiklik bulunmamıştır (Johnson ve Hill, 2004). Sigara kullanımının enflamasyon gelişen bölgelerde DOS akışı miktarını azalttığı görülmüştür. Sigaranın istiharat DOS akış hızının daha da düşmesine neden olsa da sigara içme evresinde DOS akış hızının kısa bir süreliğine artışına sebep olduğu tespit edilmiştir (Persson ve ark., 1999).

Başlangıç periodontal tedavi, kemik cerrahisi, flep operasyonu gibi işlemlerde sigara içenlerde içmeyenlere göre daha az klinik ataşman kazancı sağlandığı gözlenmiştir (Scabbia ve ark 2001).

Sigara kullanımının yara iyileşmesi üzerine negatif etkileri olduğu tespit edilmiştir (Siana ve ark., 1989; Jensen ve ark., 1991; Ahn ve ark., 2008). Sigaranın fagositozu azalttığı, marjinyasyon ve diyapedezi geciktirdiği, lökositlerin ven ve arterlerin

endoteline tutunmasını engellediği gözlenmiştir (MacFarlane ve ark., 1992). Oral cerrahide, sigara içenlerde rutin oral cerrahi ve implant cerrahisi işlemlerinde iyileşmede gecikmeler rapor edilmiştir (Levin ve Schwartz-Arad 2005; Balaji, 2008).

Sigaranın bırakıldığı ilk haftalarda, diş fırçalama sırasında kanamanın artış gösterdiği ve sigarayı bıraktıktan sonra, kemik ve ataşman kaybı hızının da yavaşladığı gözlenmiştir (Underner ve ark 2009, Delima ve ark 2010).

Sigarayı bırakan bireylerin periodontal doku sağlığının, hiç içmeyenlere göre kötü ve içen bireylere göre daha iyi olduğu görülmüştür. Daha çok sigaranın bırakıldığı ilk hafta sürecinde, dişeti iltihabının kötüleşmesiyle birlikte fırçalama kanamalarının arttığı gözlemlenmiştir. Bir yıl sonra ise dişetin anatomik yapı ve konturuna uygun olarak daha keratinize bir hale dönüşebileceği ortaya çıkmıştır (Haffajee ve Socransky 2001). Sigarayı bırakmanın alveolar kemik üzerine olumlu etkisi olduğu ve sigarayı bırakmanın mineralize dokulara yararlı etkisi olduğu gözlemlenmiştir. Sigarayı bıraktıktan 2 ay sonra sigaranın kemiğin üzerine olumsuz etkisinin geri dönebileceği savunulmaktadır (Cesar-Neto ve ark 2006). Bir günde tüketilen sigara miktarı ile periodontitis gelişme ihtimali arasında doz yanıt ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Günde 9 veya daha az sigara içen hastalarda periodontitis görülme olasılığı 2.8 iken; günde 31 veya daha fazla sigara içenlerde periodontitis görülme olasılığı yaklaşık 6 kat daha fazla bulunmuştur (Papapanou, 1998). Ramon ve arkadaşlarının 240 hasta üzerinde yaptığı çalışmada günde 1-10, 11-30 ve 30'dan daha fazla sigara içenlerin içmeyenlere kıyasla sırasıyla 2.3, 4 ve 12 kat daha fazla periodontitise yakalanma ihtimali olduğu belirtilmiştir (2002). Sigara dozunun hem periodontitise yakalanma hem de periodontal iyileşmeyi etkilediği yönündeki literatürlere dayanarak çalışmamıza günde en az 10 sigara içen hastalar katılmıştır.

Bu çalışmada hastalık grubu olarak KP seçilmiştir. KP, hastalık şiddeti ve ilerlemesi açısından bireyler arasında homojen ve stabil bir enflamasyon gösterir ve toplumda diğer periodontal hastalık gruplarına göre daha sık rastlanır ve lokal, sistemik ve çevresel faktörler ile hastalığın seyri ilişkilidir (Labriola ve ark 2005, Kinane ve ark 2006). Bu bilgilerden hareketle, hem en önemli lokal faktör olan mikrobiyal dental plağın, hem de en önemli çevresel risk faktörü olan sigaranın etkisini klinik ve biyokimyasal parametreler açısından değerlendirebilmek için çalışmamızda KP grubu incelenmiştir.

Sistemik hastalıkların periodontal dokuların enflamasyonunu, iyileşmesini, damarlanmasını değiştirdiği için sistemik olarak sağlıklı hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Hormonal değişiklikleri de engellemek amacıyla çalışmamıza kadın hastalar dahil edilmemiştir.

Periodontitis teşhisi için klinik uygulamada konvansiyonel sondalar ile cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi ölçümü yapılmaktadır. Bir çok çalışmada konvansiyonel sondalar ile değişik seanslarda yapılan ölçümlerin %90'ında 1mm farkla tekrarlanabildiği gösterilmiştir. Çalışmalarda tekrarlanabilir ölçümler yapabilmek için sabit güç uygulayan elektronik sondalar kullanılmıştır. Elektronik sondaların sabit güç uygulaması, bilgileri bilgisayar ortamında saklaması, konvansiyonel sondalara göre daha hassas ölçüm yapabilmesi avantajları olarak gösterilmiştir. Böylece daha küçük değişimlerin ölçümü yapılabilmektedir (Greenstein, 1997; Armitage, 1996). Tedavi edilmemiş kronik periodontitis hastalarının 0.2 mm doğruluğa sahip otomatik bir sonda kullanılarak 6 ay süre ile takip edilen çalışmada ataşman seviyesinde değişikliğin meydana geldiğini belirtmek için 0.4 mm lik eşik değer kullanıldığı takdirde hastalık bölgelerinde ataşman kaybı ilerlemesi 6 aylık dönemde %29 olmuştur. Manuel sonda ile elde edilebilecek kadar büyük bir eşik kullanıldığında ise bölgelerin ataşman kaybı artışı yalnızca %2 olarak bulunmuştur (Jeffcoat ve Reddy, 1991). Otomatik sondaların bu avantajlarına ve hassas ölçümlerine dayanarak çalışmamızda çapı 0.45 mm olan, standart kuvvet (15 g) uygulayan ve 0,1 mm hassasiyetle elektronik ölçüm yapan otomatik periodontal sonda Florida Probe (Florida Probe®, version FP 32/7.2.2, Florida Probe Corporation, Gainesville, USA) kullanılmıştır.

Sigara içen ve içmeyen hastalarda proenflamatuvar sitokinlerin değerlendirildiği bir araştırmada periodontitis grubuna dahil edilecek bölgeler için cep derinliğinin 4 mm ve 4 mm den daha fazla olduğu yerler değerlendirilmiştir (Boström ve ark., 1999). Çalışmamızda literatürle de uyumlu olarak DOS toplama bölgeleri için cep derinliğinin 5 mm ve daha fazla olduğu dış bölgeleri seçilmiştir.

Son yıllarda, değişik periodontal tedavi yöntemlerinin periodontal hastalığın çeşitli belirtileri, ilerlemesinin durdurulması ve periodontal dokunun olası tamiri üzerine olan uzun ve kısa süreli etkilerini gösteren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (Lindhe, 1983; Smart ve ark., 1990). Bu çalışmaların çoğu cerrahi olmayan yaklaşımın subgingival bakteriyel eklentilerin uzaklaştırılmasında cerrahi teknikler kadar etkin olduğunu

önermektedirler (Lindhe ve Nyman, 1985; Pihlstrom ve ark.,1981). Ancak, Mousques ve arkadaşları tek bir seanslık detarraj ve kök düzeltilmesi sonrası subgingival mikrofloranın kompozisyonununun 42 gün süreyle değiştiğini, sonrasında spiroket oranının başlangıç seviyesine döndüğünü gözlemiştir. Slots ve arkadaşları subgingival alanın benzer şekilde spiroketler ve hareketli çomaklarca hızla rekolonize edildiğini göstermişlerdir.Sonuçta derin periodontal ceplerdeki bakterilerin sadece deterraj ve kök düzeltmesiyle uzaklaştırılması imkansız görünmektedir (Eaton ve ark., 1985; Listgarten ve ark., 1978; Magnusson ve ark.,1984).

Literatürde kronik periodontitisin şiddetinin ve tedavi yöntemlerinin etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılan en önemli klinik parametreler SCD, KAS, SK, Gİ ve Pİ'dir.Çalışmamızda bu indeksler kullanılarak klinik bulgular değerlendirildi.Birçok çalışmada, KP hastalarında uygulanan cerrahisiz periodontal tedaviden sonra SCD, KAS, SK, Gİ ve Pİ'de belirgin azalma elde edilmiştir (Haffajee ve ark 2001, Apatzidou ve ark 2004, Mongardini ve ark 2014, Sağlam ve ark 2014). Bizim çalışmamızda periodontal tedavi sonrası sigara içen ve içmeyen tüm hasta gruplarında, SCD, KAS, SK, Gİ ve Pİ'de istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu. Bu bakımdan çalışmamızın sonuçları, diğer çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

Araştırmamızda, MDP miktarının ve ağız hijyeni seviyesinin tespiti için Sillness-Löe Pİ kullanıldı.Grup içi değerlendirmede her iki tedavi grubunda da tedavi sonrası 6.haftada Pİ ortalamalarında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ve 6. hafta ortalama değeri 0.güne göre daha düşük görüldü. Bu bakımdan bulgularımız, KP hastalarında uygulanan cerrahisiz periodontal tedaviden sonra Pİ'de belirgin azalma saptayan Haffajee ve ark (2001), Apatzidou ve ark (2004), Mongardini ve ark (2014), Sağlam ve ark' nın (2014) ve cerrahi periodontal tedaviyi takiben azalma saptayan Rosenberg ve ark'nın bulgularıyla uyumludur.

Gruplar arası karşılaştırmada ise sigara içen bireylerle, içmeyenler arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık tespit edilemedi.

Literatürde sigaranın MDP birikimi üzerine etkileri ile ilgili farklı sonuçlar vardır.Daha önceki çalışmalarda sigaranın MDP birikimine direkt etkisinin olduğu ve sigara içenlerde görülen ileri periodontal yıkımın bu bireylerde ağız hijyeninin tam sağlanamaması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Linden ve Mullally, 1994; MacGregor ve ark., 1985; Zambon ve ark., 1996). Sonraki çalışmalarda ise genellikle

sigaranın mdp birikimine direkt etkisinin olmadığı belirtilmektedir (Chen ve ark., 2001; Hughes ve ark., 2006; Mete, 2000; Salvi ve ark., 2005; Yaman, 2004). Bu durum sigara içenlerde görülen periodontal yıkımın mdp miktarından bağımsız olduğunu düşündürmektedir (Calsina ve ark., 2002; Haffajee ve Socransky ,2001; Mete, 2000; Yaman, 2004). Boström ve ark (1998), cerrahi perodontal tedavi uyguladıkları sigara içen ve içmeyen bireyler arasında klinik parametreleri değerlendirdiklerinde Pİ skorları bakımından bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda Pİ bulguları değerlendirildiğinde, sigaranın periodontal dokulara mdp miktarından bağımsız olarak etki gösterdiğini belirten bu çalışmalarla uyumludur.

Pİ ile ilgili bulgularımız sigaranın MDP birikimi üzerine direkt bir etkisinin olmadığını, tüm hastaların araştırma süresi boyunca ideal ağız hijyen seviyesini sağladıklarını ve böylece tedavi sonrası her iki grupta da anlamlı azalmalar olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada dişeti iltihabının klinik olarak değerlendirilmesinde Gİ kullanılmıştır. Bir diğer ifadeyle Gİ, hem renk değişikliğini hem de dişeti kanamasını göstermesi bakımından çift komponentli bir parametredir. Bu indeks ile dişeti kanaması ve renk değişikliğine bağlı olarak iltihabın derecesi görülebilmektedir.

Grup içi değerlendirmede sigara içmeyen tedavi grubunda tedavi sonrası 6.haftada Gİ ortalamalarında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ve 6. hafta ortalama değeri 0.güne göre daha düşük görüldü.Kronik periodontitis hastalarına uygulanan periodontal tedavinin ardından Gİ değerlerinde azalma olduğu bir çok çalışmada ortaya konulmuştur (Apatzidou ve Kinane, 2004; Badersten ve ark., 1984; Lindhe ve ark., 1984). Bu bakımdan bulgularımız, yapılan bu çalışmalarla uyumludur.

Gruplar arası karşılaştırmada ise sigara içen bireylerle, içmeyenler arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık tespit edilemedi.

Sigara içen KP ve sigara içmeyen KP olan bireylerde Gİ karşılaştırıldığında sigara içmeyenlerde Gİ' nin yüksek olduğu savunulurken (Boström ve ark 1998), bazı araştırmacılar ise fark olmadığını savunmaktadırlar (Persson ve ark 2001, Demirer ve ark 2007 Boström ve ark 1999, Özçaka 2010). Mevcut çalışmada sigara içen ve içmeyen bireyler arasında Gİ açısından fark gözlenmemiştir. Bu farklı sonuçların nedeni değişik

klirik indekslerin kullanılması veya grupların benzer ağız bakımına sahip olmaması olabilir.

Periodontitiste enflamasyonla ilişkili olarak yumuşak doku ödemi ve diş destek dokularının yıkımına bağılı olarak meydana gelen ataşman kaybı periodontal cep oluşumuyla sonuçlanır. Dişeti kenarı ve cep tabanı arasındaki mesafeyi ifade eden CD, enflamasyonun ilerlemesi ve kemik yıkımının şiddetlenmesine bağılı olarak artarken, tedavi sonrasında enflamasyonun eliminasyonuna bağılı olarak dişeti dokusunda meydana gelen büzülme, bunun sonucunda dişeti kenarının apikale doğru yer değıştirmesi ve sağılanan ataşman kazancı ile azalma gösterir. Çalışmamızda CD indeksinin değılendirilmesinde her iki grupta grup içi değılendirilmede başlangıç verilerine göre, 6.haftada elde edilen CD verileri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu.Bu bakımdan çalışmamızın sonuçları, diğıer çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

Gruplar arası karşılaştırmada ise sigara içen bireylerle, içmeyenler arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık tespit edilemedi. Boström'ün çalışmasında; Gİ dışındaki diğıer tüm klinik parametrelerin sigara içme durumundan etkilenmediğı rapor edilmiştir. Çalışmamızın CD bulguları Boström'ün yapmış olduğı çalışması ile uyumludur.

Çalışmamızda KAS indeksinin değılendirilmesinde her iki grupta grup içi değılendirilmede başlangıç verilerine göre, 6.haftada elde edilen KAS verileri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu.Gruplar arası karşılaştırmada ise 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.

Literatürde sigara kullanımı ile periodontal hastalık ilişkisini inceleyen çalışmaların çoğunda, sigara içenlerde klinik ataşman kaybı ortalamasının içmeyenlerden fazla olduğı vurgulanarak, sigara kullanımı ile klinik ataşman kaybı arasında bir doğru orantı varlığından bahsedilmektedir (Axelsson ve ark., 1998; Haffajee ve Socransky, 2001; Machtei ve ark., 1997; Mete, 2000; Rivera-Hidalgo, 2003; Schenkein ve ark., 1995).Bu çalışmalar bizim çalışmamızın bulgularıyla uyum göstermektedir.

Dişeti oluşu sıvısı (DOS) periodontal cebin veya sulkusun ekolojisini belirleyen, gingival marjinden ve gingival oluktan toplanabilen enflamatuvar bir eksudadır.Dişeti

oluğu sıvısı, subgingival mikroorganizmaların büyüme seviyesini belirler ve periodontal hastalık aktivitesi için bir markıdır. Periodontitis varlığında DOS akış hızının artması enflamatuvar durumun değerlendirilmesinde önemlidir (Goodson, 2003).

Moruzami (2004) sigara için 16 hastanın sigarayı bıraktıkları andan itibaren 1., 2., 4. ve 8. hafta DOS hacmi ve kanlanması değerlendirildiğinde, 1. haftada anlamlı bir yükselme kaydedilmiştir. Sigarayı bırakan grupta 1. haftada anlamlı bir artış gözlenmiştir, sigara için grupta başlangıca göre düşük olmasına rağmen 1. haftada daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Mevcut çalışmanın sonuçları Moruzami'nin (2004) yaptığı çalışma ile uyumludur.

Mevcut çalışmada 30.gün ve 1.haftada DOS hacmi açısından gruplar arasında fark yokken 0.gün sigara için grupta DOS hacminin daha yüksek olduğu gözlenmektedir. Bazı çalışmalarda ise (Hedin ve ark 1981, Persson ve ark 1999, Meekin ve ark 2000, Fredriksson ve ark 2002, Champagne ve ark 2003) sigara içenlerde DOS hacmi daha az bulunmuştur. Periodontal tedavi ile DOS hacminin azaldığı gözlenmektedir. Bu araştırmanın daha uzun dönem takibi yapılsaydı diğer araştırmalardaki gibi sigara içenlerde DOS hacmi daha az bulunabilirdi.

Çalışmamıza benzer şekilde yapılan bir araştırmada sigara için ve içmeyen hastalara uygulanan başlangıç tedavisi sonrası 1.Ayda DOS örnekleri toplanmış ve hacim değerlendirilmesi yapılmıştır. Hem sigara için hem de içmeyen grupta DOS hacmi tedavi sonrası anlamlı şekilde düşmüştür (Xu ve ark., 2003).

VEGF bir multifonksiyonel anjiyogenik mediatör olup, mikrovasküler permeability artırır, endotelial hücre proliferasyonunu stimüle eder, proteolitik enzim salgılanmasını uyarır ve endotelial hücrelerin, monositlerin ve osteoblastların migrasyonunu artırır. VEGF vasküler ağ geliştirerek, enflamatuvar sürecin boyutunu arttırarak ve periodontal dokuların yıkımı ile oluşan boşlukların anjiogenezisini indükleyerek periodontal enflamasyonu düzenler (Johnson ve ark., 1999; Sakallıoğlu ve ark., 2007; Pradeep ve ark., 2011).

Cerrahi yara sıvısının araştırılması sonucu VEGF üretiminin ve VEGF aracılı anjiyogenik aktivitenin erken hipoksik yarada yükselip, neovaskularizasyon tamamlandıktan ve yara perfüzyonu restore edildikten sonra düştüğü görülmüştür (Nissen ve ark., 1998).

Sakallıoğlu ve arkadaşlarının periodontitis ve sigaranın VEGF salınımıyla ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada hem sigara içenlerde hem de içmeyenlerde periodontitis bölgelerinde periodontitis olmayan bölgelere göre VEGF seviyeleri yüksek bulunmuştur (Sakallıoğlu ve ark., 2015). Bu sonuçlar VEGF'nin periodontal inflamasyon sürecinde yükseldiği ve VEGF'nin periodontal enflamasyonun düzenlenmesiyle ilgili olabileceğine bağlanmıştır.

Booth ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada DOS içerisinde sağlıklı ve hastalıklı bölgelerde VEGF miktarı değerlendirilmiştir. Bu araştırmanın sonucunda VEGF miktarı sağlıklı bölgede hastalıklı bölgeye göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur (Booth ve ark., 1998).

Lee ve ark. insan PDL kök hücrelerinde VEGF'nin etkisini değerlendirmek amacıyla çalışma yapmışlardır. Bu amaçla hücre kültürü çalışmasında insan 3. molar dişinden PDL kök hücre elde etmişlerdir ve kemik iliği kök hücrelerini de pozitif kontrol olarak kullanmışlardır. Bu çalışmada aynı zamanda FBF-2'nin etkisini de incelemişlerdir. Araştırmacılar çalışmanın sonucunda FBF-2'nin PDL kök hücre proliferasyonunu artırdığı, VEGF'nin ise PDL kök hücreleri ile kemik iliği kök hücreleri üzerinde sert dokuda odonto/osteojenik diferansiyasyonu sağladığı belirtilmiştir (Lee ve ark., 2012).

Çetinkaya ve ark. periodontal hastalığın iyileşme ve yıkım safhalarında VEGF salınımını değerlendirmek amacıyla ratlar üzerinde araştırma yapmışlardır. Yapılan bu çalışmada VEGF salınımı periodontal hastalığın iyileşme safhasında istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur, ancak yıkım safhasındaki artış ise istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Aynı zamanda iyileşme safhasında VEGF ile damarlanma arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar VEGF ile periodontal dokuların iyileşmesi esnasındaki vaskülarizasyon arasında ilişki olabileceğine bağlanmıştır (etinkaya ve ark., 2007).

Sakoda ve ark. emdogain (EMD) üzerinde yaptıkları çalışmada, EMD'nin insan gingival fibroblastlarında VEGF salınımını TGF-β1 ve FBF-2 aracılığıyla artırdığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada araştırmacılar EMD ile indüklenmiş VEGF üretiminin insan gingival fibroblastlarında anjiogenezisi artırarak periodontal yara iyileşmesini geliştirebileceğini belirtmişlerdir (Sakoda ve ark., 2012).

Deckers ve ark. VEGF'nin osteoblast differansiyasyonu üzerine etkilerini anlamak amacıyla yaptıkları çalışmada, VEGF'nin endotelyal hücreleri ve osteoklast

hücrelerini etkileyerek ve osteoblast diferansiyasyonunu sağlayarak kemik remodeling düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını belirtmişlerdir (Deckers ve ark., 2000).

Pradeep ve arkadaşlarının serum ve DOS VEGF'sinin periodontal olarak sağlıklı, hasta ve tedavi sonrası bireylerde değerlendirmesinin yapıldığı çalışmada, VEGF miktarı periodontitisli grupta en yüksek, sağlıklı grupta en düşük bulunmuştur. Bu çalışma serum ve DOS VEGF salınımının hastalığın şiddeti ile uygun olarak arttığı ve periodontal hastalığın tedavisinden sonra belirgin olarak azaldığı sonucuna bağlanmıştır (Pradeep ve ark., 2011).

Kaval ve ark. sigara ve DOS markırlarının koronale pozisyone flep hastalarında araştırıldığı bir çalışmada, sigara içen ve içmeyen grup arasında VEGF konsantrasyonu açısından fark bulamamıştır (Kaval ve ark., 2014).

Çalışmamızda VEGF'nin kullanılması yukarıda belirttiğimiz periodontal yara iyileşmesi üzerine olumlu etkiye sahip olmasındandır. Çalışmamızda DOS VEGF seviyesinin değerlendirilmesi için hem total miktar hem de konsantrasyon kullanılmıştır. Total miktar aktif hastalığın belirlenmesi, konsantrasyon ise patogenezin anlaşılması için değerlendirilmesi uygun parametreler olarak belirtilmektedir (Lamster ve ark., 1986; Chapple ve ark., 1999; Brock ve ark., 2004). Çalışmamızda Total VEGF için hem sigara içen hem de sigara içmeyen grupta en yüksek ortalama değer 7. günde ve en düşük ortalama değer de 30. günde elde edilmiştir. Bu bakımdan çalışmamız VEGF miktarının sağlıklı bölgede hastalıklı bölgeye göre daha yüksek düzeyde bulunduğu çalışmalarla uyumludur (Booth ve ark., 1998; Pradeep ve ark., 2011; Sakallıoğlu ve ark., 2015)

En yüksek total VEGF düzeyinin bulunduğu 7. Günü değerlendiren literatürde herhangi bir çalışma yoktur fakat 7. Günde yüksek total VEGF bulunmasının nedeni, bu belirtecin hem enflamasyon hem iyileşme sürecinde damar yapımına katkı sağlaması rolü olduğu için olabileceğini düşünmekteyiz. Periodontal tedavi sonrası 7. günde epitel dokunun iyileştiğini ancak bağ dokunun iyileşme sürecinin devam ettiği bilgileriyle total VEGF düzeyinin en yüksek bulunması tahmin edilebilir bir sonuçtur.

Gruplararası karşılaştırmada ise 0. günde ve 7. günde sigara içen grupta ortalama değer daha yüksek elde edilmiştir. 30.gün ortalama değerleri gruplara göre farklılık göstermemektedir (p=0,542). Sigara kullanan ve kullanmayan periodontitis ve periodontitis olmayan bölgelerden toplanan DOS örneklerinin değerlendirildiği bir çalışmada DOS total VEGF düzeyleri periodontitis olan bölgelerde sigara kullanan ve

kullanmayan hastalarda benzer bulunmuştur (Sakallıoğlu ve ark., 2015). Çalışmamızda 30. Günde generalize kronik periodontitis hastalarında sigara içen ve içmeyen gruplarda fark bulunmaması bu çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda patogenezin daha iyi anlaşılabilmesi için total VEGF düzeylerinin yanı sıra VEGF konsantrasyon düzeyleri de değerlendirilmiştir. VEGF konsantrasyon değerlerinde ise hem sigara içen hem de sigara içmeyen grupta 7. gün elde edilen ortalama değer hem 0.gün hem de 30.günde elde edilen ortalama değerden daha yüksek elde edilmiştir. Tedavi sonrası 30.günde DOS VEGF konsantrasyonu tedavi öncesine göre düşük bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi. Bu bakımdan çalışmamız VEGF miktarının sağlıklı bölgede hastalıklı bölgeye göre daha yüksek düzeyde bulunduğu çalışmalarla uyumludur (Booth ve ark., 1998; Pradeep ve ark., 2011; Sakallıoğlu ve ark., 2015). İstatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemesinin nedeni ise literatürde tedavi sonrası daha geç dönemlerde değerlendirme yapılması olabilir.

7. gün değerinin en yüksek bulunması total VEGF seviyesinde de tartıştığımız gibi bu belirtecin iyileşme sürecinde de katkı sağladığı bilindiğinden beklenen bir bulgudur.

Gruplararası karşılaştırmada ise 0.gün ve benzer şekilde 7.gün ve 30.gün ortalama VEGF konsantrasyon değerleri gruplara göre farklılık göstermedi. Sigara içen ve içmeyen hastalarda periodontitis ve periodontitis olmayan bölgelerden alınan DOS örneklerinde VEGF konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı literatürde gruplar arası VEGF konsantrasyon düzeylerinde farklılık bulunamamıştır (Sakallıoğlu ve ark., 2015). Bu çalışmamızı destekleyen bir bulgudur.

Endoteliyal transmembran bileşeni olan VE-cadherin endotel hücrelerinin adezyon özelliklerinin ana düzenleyicisidir. VE-cadherin, spesifik özellikleri ile enflamatuvar olayların başlangıcı, ilerlemesi ve onarımı için olmazsa olmaz bir moleküldür. Ayrıca, homeostatik denge için kritik olan anjiogenez sürecinde etkin bir role sahiptir. Bu nedenle, enflamatuvar hastalıkların patobiyolojisinde önemli bir markır bilinmektedir (Villasante ve ark., 2008). Bu bilgilere göre iyileşme gösteren dokularda VE-cadherinin düşmesi beklenen bir bulgudur. 0. Gün ile 7. Gün karşılaştırıldığında sigara içmeyen hastalarda hem total VE-cadherin hem de VE-cadherin konsantrasyonu düzeyi anlamlı bir şekilde 7. Günde yüksek elde edilmiştir. Aynı günlerde sigara içen

grupta total VE-cadherin seviyesi ise 7. Günde artmış olarak bulundu. VE-cadherin konsantrasyonunda ise anlamlı bir fark izlenemedi.

Çalışmamızda sigara kullanan ve kullanmayan hastalardan 0. günde alınan DOS örneklerinin analizinde total VE-cadherin düzeyi ve VE-cadherin konsantrasyonu ve 7. gün total VE-cadherin düzeyi gruplara göre farklılık göstermiştir.7. gün VE-cadherin konsantrasyonu ise gruplara göre farklılık göstermemiştir. Hem total VE-cadherin düzeyi hem de VE-cadherin konsantrasyonu sigara içen hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Sakallıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içen ve içmeyen periodontitis hastalarından alınan DOS örneklerinde total VE-cadherin ve VE-cadherin konsantrasyon miktarları karşılaştırılmış; sigara içen ve içmeyen hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ancak çalışmamızla uyumlu olarak sigara kullanımının DOS sıvısında VE-cadherin düzeyini arttırdığı sonucuna varmışlar.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sigara içen ve içmeyen kronik periodontitis hastalarında cerrahi periodontal tedavi öncesi ve sonrası VE-cadherin ve VEGF seviyelerini araştırdığımız çalışmamızın sonuçlarına göre;

1. Cerrahi periodontal tedavi sonrası klinik parametreler periodontal iyileşmeye bağlı olarak azalmaktadır.
2. Sigara içen ve içmeyen kronik periodontitisli hastalarda, gingival indeks, plak indeksi, sondalanabilir cep derinliği ve klinik ataşman düzeyi açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu sonuç, sigaranın dişeti iltihabının klinik bulgularını baskıladığının göstergesi olarak yorumlanabilir.
3. DOS VEGF düzeyleri periodontal durumdan etkilenmektedir ve kronik periodontitisin cerrahi tedavi sonrası iyileşmeye bağlı olarak anlamlı düzeyde azalmıştır.
4. DOS VE-cadherin düzeyleri periodontal durumdan etkilenmektedir ve kronik periodontitisin cerrahi tedavi sonrası iyileşmeye bağlı olarak anlamlı düzeyde azalmıştır.
5. DOS VE-cadherin düzeyleri sigara içen hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- American Academy of Periodontology. The pathogenesis of periodontal diseases. *J Periodontol* 1999;70:457-470.
- Adcock JE, Spence D. Unusual wound healing following removal of donor tissue for soft tissue graft. *J Periodontol* 1984;55(10):589-591.
- Ah B, Michele K, Johnson G. K, Kaldahl W. B, Patil K. D, Kalkwart K. L. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1994;21(2):91-97.
- Ahn C, Mulligan P, Salcido RS. Smoking-the bane of wound healing: biomedical interventions and social influences. *Adv Skin Wound Care* 2008;21(5):227-236.
- Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity *Cell*. 2006;124(4):783-801.
- Aleo JJ, Renzis FA, Farber PA, Warboncoeur AP. The presence and biologic activity of cementumbound endotoxins. *J Periodontol* 1974;45(9):672-675.
- Alexander AG. The effect of subgingival scaling on gingival inflammation. *J Periodontol* 1969;40(12):717-720.
- Alfano MC. The origin of gingival fluid. *J Theor Biol* 1974;47(1):127-136.
- American Academy of Periodontology. Supportive periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1998;6(9):502-506
- Apatzidou DA, Kinane DF. Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. *J Clin Periodontol* 2004;31(2):132-140.
- Armitage GC, Cullinan MP, Seymour GJ. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis: introduction. *Periodontol* 2000;53(1):7-11.
- Armitage GC. Development of classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4(1):1-6
- Armitage GC. Periodontal diseases: diagnosis. *Ann Periodontol* 1996;1(1):37-215.
- Aukhil I. Biology of wound healing. *Periodontol* 2000, 2000;22(1):44-5
- Axelsson P, Paulartder J, Lindhe J. Relationship between smoking and dental status in 35-, 50-, 65-, and 75-year-old individuals. *J Clin Periodontol* 1998;25(4):297-305.
- Axelsson G, Rylander R. Diet as risk for lung cancer: a Swedish case-control study. *Nutr Cancer* 2002;44(2):145-151.
- Aykut A. Sigaranın sistemik etkileri. *Diş Hek Klin Derg* 2000;13: 163-6.
- Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 1984; 11(1); 63-76.
- Balaji SM. Tobacco smoking and surgical healing of oral tissues: A review. *Indian J Dent Res* 2008;19(4):344-348.

- Baljoon M, Suzan N, Bergström J. Long-term effect of smoking on vertical periodontal bone loss. *J Clin Periodontol* 2005;32(7):789-797.
- Barbieri SS, Tremoli E, Weksler BB. Tobacco smoke cooperates with interleukin-1 β to alter B-catenin trafficking in vascular endothelium resulting in increased permeability and induction of cyclooxygenase-2 expression in vitro and in vivo. *J Thromb Haemost* 2007;OT-046.
- Barbieri SS, Weksler BB. Tobacco smoke cooperates with interleukin-1 β to alter β -catenin trafficking in vascular endothelium resulting in increased permeability and induction of cyclooxygenase-2 expression in vitro and in vivo. *FASEB J* 2007;21(8):1831-1843.
- Barbieri S. S, Ruggiero L, Tremoli E, Weksler B. B. Suppressing PTEN activity by tobacco smoke plus interleukin-1 β modulates dissociation of VE-cadherin/ β -catenin complexes in endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(4):732-738.
- Bascones MA, Munoz-Corcuera M, Noronha S, Mota P, Bascones-Ilundain, Campo-Trapero J.: Host defence mechanisms against bacterial aggression in periodontal disease: Basic mechanisms. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14(12):680-685
- Becker W, Becker BE. Periodontal regeneration: a contemporary re-evaluation. *Periodontol* 2000 1999;19(1):104-114.
- Belibasakis GN, Nagihan B. The Rankl-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol* 2012;39(3): 239-248.
- Benowitz NL. Daily intake of nicotine during cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35(4): 499-504
- Bergstrom J. Tobacco smoking and risk for periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2003; 30(2):107-113.
- Bergstrom J. Cigarette smoking as a risk factor in chronic periodontal disease. *Community Dent Oral Epidemiol* 1989;17(5):245-7.
- Bergstrom J, Lena P, Hans P. Influence of cigarette smoking on vascular reaction during experimental gingivitis. *Eur J Oral Sci* 1988;96(1):34-39.
- Bergström J, Sören E, Hans P. Cigarette smoking and periodontal bone loss. *J Periodontol* 1991;62(4):242-246.
- Bergström, J Periodontitis and smoking: an evidence-based appraisal. *J Evidence Based Dent Pract* 2006;6(1):33-41.
- Bernhard D, Moser C, Backovic A, Wick G. Cigarette smoke—an aging accelerator? . *Exp Gerontol* 2007;42:160 -165.
- Booth V, Young S, Cruchley A, Taichman NS, Paleolog E. Vascular endothelial growth factor in human periodontal disease. *J Periodontol Res* 1998;33(8): 491-499.

- Borden SM, Golub LM, Kleinberg I. The effect of age and sex on the relationship between crevicular fluid flow and gingival inflammation in humans. *J Periodont Res* 1977;12(3):160-165.
- Bostrom L, Linder LE, Bergstrom J. Influence of smoking on the outcome of periodontal surgery. A 5-year followup. *J Clin Periodontol* 1998;25(3):194-201.
- Boström L, Linder LE, Bergström J. Clinical expression of TNF-alpha in smoking-associated periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1998;25(10):767-73.
- Boström L, Linder LE, Bergström J. Smoking and cervicular fluid levels of IL-6 and TNF-alpha in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1999;26 (6):352-7.
- 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(4):250-255.
- Boström L, Linder LE, Bergström J. Influence of smoking on the outcome of periodontal surgery. *J Clin Periodontol* 1998;25(3):194-201.
- Boström L, Linder LE, Bergström J. Smoking and crevicular fluid levels of IL-6 and TNF-a in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1999;26(6):352-357.

- Breviario F, Caveda L, Corada M, Martin-Padura I, Navarro P, Golay J, Introna M, Gulino D, Lampugnani MG, Dejana E. Functional properties of human vascular endothelial cadherin (7B4/cadherin-5), an endothelium-specific cadherin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(8):1229–1239
- Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple ILC. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol* 2004;31(7):515-521.
- Buduneli N, Özçaka Ö, Nalbantsoy A. Salivary and plasma levels of Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 in chronic periodontitis. *J Periodontol* 2011;82(6):878-884.
- Caffesse RG, Mota LF, Morrison EC. (The rationale for periodontal therapy. *Periodontol* 2000 1995;9(1):7–13.
- Calsina G, Ramon JM, Echeverria JJ. Effects of smoking on periodontal tissues. *J Clin Periodontol* 2002;29(8):771-776.
- Carmeliet P, Lampugnani MG., Moons L, Breviario F, Compernelle V, Bono F, Zanetti A. Targeted deficiency or cytosolic truncation of the VE-cadherin gene in mice impairs VEGF-mediated endothelial survival and angiogenesis. *Cell* 1999;98(2):147-157.
- Carranza F, Newman M, Takei H, Klokkevold P . Carranza's *Clin Periodontol*. 12th edition, Elsevier Saunders Co, St Louis: 2014:371.
- Caveda L, Martin-Padura I, Navarro P, Breviario F, Corada M, Gulino D, Lampugnani MG, Dejana E. Inhibition of cultured cell growth by vascular endothelial cadherin (cadherin-5/VE-cadherin). *J Clin Invest*. 1996;98(4):886–893.
- Cercek JF, Kiger RD, Garrett S, Egelberg J. Relative effects of plaque control and instrumentation on the clinical parameters of human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1983;15:163–169.
- César-Neto JB, Duarte PM, De Oliveira MCG, Casati MZ, Tambeli CH, Parada CA, Nociti FH. Smoking modulates interferon- γ expression in the gingival tissue of patients with chronic periodontitis. *Europ J Oral Sci* 2006;114(5):403-408.
- Cetinkaya BO, Keles GC, Ayas B, Sakallioglu EE, Acikgoz G. The expression of vascular endothelial growth factor in a rat model at destruction and healing stages of periodontal disease. *J Periodontol* 2007;78(6): 1129-1135.
- Chapple ILC, Garner I, Saxby MS, Moscrop H , Matthews JB. Prediction and diagnosis of attachment loss by enhanced chemiluminescent assay of crevicular fluid alkaline phosphatase levels. *J Clin Periodontol* 1999;26(3):190-198.
- Christgau M, Manner T, Beuer S, Hiller A, Schmalz G, Periodontal healing after non-surgical therapy with a modified sonic scaler : a controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2006;33(10):749-758
- Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy : an evidence-based perspective of scaling and root planning. *J Clin Periodontol* 2002;29(2):6-16,

- Cobb CM, Williams KB, Gerkovitch MM. Is the prevalence of periodontitis in the USA in decline? *Periodontol 2000* 2009;50(1): 13-24.
- Cobb CM. Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Ann Periodontol* 1996;1,443–490.
- Cohen RE. Position paper: periodontal maintenance. *J Periodontol* 2003;74(9):1395-1401.
- Consensus Report for Periodontal Diseases: pathogenesis and microbial factors. *Ann Periodontol* 1996;1(1): 926-932.
- Cooke JW, Sarment DP, Whitesman LA, Miller SE, Jin Q, Lynch SE. Effect of rhPDGF-BB delivery on mediators of periodontal wound repair. *Tissue Eng* 2006;12(6):1441-1450
- Deckers MM, Karperien M, Van Der Bent C, Yamashita T, Papapoulos SE, Lowik CW. Expression of vascular endothelial growth factors and their receptors during osteoblast differentiation. *Endocrinol* 2000;14(5):1667-1674.
- Dejana E, Orsenigo F, Lampugnani MG. The role of adherens junctions and VE-cadherin in the control of vascular permeability. *J Cell Sci* 2008;121(13):2115–2122.
- Dejana E, Tournier-Lasserre E, Weinstein BM: The control of vascular integrity by endothelial cell junctions: molecular basis and pathological implications. *Dev Cell* 2009;16(2):209-221.
- Delima SL. Response of subgingival bacteria to smoking cessation. *J Clin Microbiol* 2010;48(2):344-2349.
- Gelani V, Fernandes AP, Gasparoto TH, Garlet TP, Cestari TM, Lima HR, Ramos ES, Souza Malaspina TS, Santos CF, Garlet GP, Da Silva JS, Campanelli AP. The role of toll-like receptor 2 in the recognition of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *J Periodontol* 2009;80(12):2010-2019
- Eaton KA, Kieser JB, Davies RM. The removal of root surface deposits. *J Clin Periodontol* 1985;12(2):141-152.
- Esser S, Lampugnani MG, Corada M, Dejana E, Risau W. Vascular endothelial growth factor induces VE-cadherin tyrosine phosphorylation in endothelial cells. *J Cell Sci* 1998;111(13):1853–1865.
- Flemming TF. Periodontitis. *Ann Periodontol* 1999;4: 32-38.
- Folkman J, Christian H. Angiogenesis in vitro. *Nature* 1980;288(5791):551-556.
- 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(8):763-770.
- Garlet GP. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a reappraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J. Dent. Res.* 2010;89(12):1349–1363.
- Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. *Periodontol 2000* 2003;31(1):43-54

- Greenstein G. The role of bleeding upon probing in the diagnosis of periodontal disease. A literature review. *J Periodontol* 1984;55(12):684-688.
- Greenstein G. Contemporary interpretation of probing depth assessments: diagnostic and therapeutic implications. A literature review. *J Periodontol* 1997;68(12):1194-1205.
- Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000 2003;31(1):32-42.
- Grossi SG, Genco RJ, Machtet EE, Ho AW, Koch G, Dunford R, Hausmann E. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* 1995;66(1):23-29.
- Guneri P, Unlü F, Yeşilbek B. Vascular endothelial growth factor in gingival tissues and crevicular fluids of diabetic and healthy periodontal patients. *J Periodontol* 2004;75(1):91-97.
- Gupta G. Gingival crevicular fluid as a periodontal diagnostic indicator-I: Host derived enzymes and tissue breakdown products. *J Med Life* 2012;5(4):390.
- Haber J, Wattles J, Crowley M, Mandell R. Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *J Periodontol* 1993;64(1):6-23.
- Haber J. Smoking is a major risk factor for periodontitis. *Curr Opin Periodontol* 1994;1:12-18.
- Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to attachment level profiles. *J Clin Periodontol* 2001;28(4):283-295.
- Harhaj NS, Felinski EA, Wolpert EB, Sundstrom JM, Gardner TW, Antonetti DA . VEGF activation of protein kinase C stimulates occludin phosphorylation and contributes to endothelial permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(11): 5106-5115.
- Harris ES, Nelson WJ. VE-cadherin: at the front, center, and sides of endothelial cell organization and function. *Curr Opin Cell Biol* 2010;22(5):651-658.
- Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Aust Dent J* 2009;54:11-26.
- Hughes FJ, Syed M, Koshy B, Bostanci N, McKay IJ, Curtis MA, Marcenes W, Croucher RE. Prognostic factors in the treatment of generalized aggressive periodontitis: II. Effects of smoking on initial outcome. *J Clin Periodontol* 2006;33(9):671-676
- Hughes TP, Caffesse RG. Gingival changes following scaling, root planing and oral hygiene: a biometric evaluation. *J Periodontol* 1978;49(5):245-252
- Hugoson A, Laurell L. Prospective longitudinal study on periodontal bone height changes in Swedish population. *J Clin Periodontol* 2000;27(9):665-674.
- Jeffcoat MK, Page R, Reddy M, Wannawisute A, Waite P, Palcanis K, Basch C. Use of digital radiography to demonstrate the potential of naproxen as an adjunct in the treatment of rapidly progressive periodontitis." *J Periodont Res* 1991;26(5):415-421.

- Jensen JA, Goodson WH, Hopf HW, Hunt TK. Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Arch Surg* 1991;126(9):1131–1134.
- Johnson Serio FG, Dai X. Vascular endothelial growth factors and progression of periodontal diseases. *J Periodontol* 1999;70(8):848–852.
- JohnsonRB, Georgia K, Margaret H. "Cigarette smoking and the periodontal patient." *J Periodontol* 2004;75(2):196-209.
- Johnson LR, Stoller NH, Polson A, Harrold CQ, Ryder M, Garrett S. The effects of subgingival calculus on the clinical outcomes of locally-delivered controlled-release doxycycline compared to scaling and root planing." *J Clin Periodontol* 2002;29(2):87-91.
- Jones WA, O'Leary TJ. The effectiveness of in vivo rootplaning in removing bacterial endotoxins from the roots of periodontally involved teeth. *J Periodontol* 1987;49:337–343.
- Kaldahl, Wayne B. Levels of cigarette consumption and response to periodontal therapy." *J Periodontol* 1996;67(7):675-681.
- Kaval B, Renaud DE, Scott DA, Buduneli N. The role of smoking and gingival crevicular fluid markers on coronally advanced flap outcomes. *J Periodontol* 2014;85(3):395-405..
- Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, et al. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Sci* 1989;246:1309–12.
- Kim TS. Nonsurgical and surgical periodontal therapy in single-rooted teeth. *Clin Oral Invest* 2007;11(4):391-399.
- Kinane DF, Attström R. Advances in the pathogenesis of periodontitis. Group B consensus report of the fifth European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol* 2005;32(6):130-131.
- Kinane DF, Chestnutt IG. Smoking and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000;11(3):356-365.
- Kinane DF, Peterson M, Stathopoulou PG. Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontol* 2000 2006;40(1):107-19.
- Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000 2001;25(1):8-20.
- Kinane DF, Lindhe J, Trombelli L. "Chronic periodontitis." *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 5th ed. Oxford: Blackwell Munksgaard Publishing 2003: 420-427.
- Knowles JW, Burgett FG, Nissle RR, Shick RA, Morrison EC, Ramfjord SP. Results of periodontal treatment related to pocket depth and attachment level. *J Periodontol* 1979;50(5):225–233.
- Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol* 2000. 1997;14(1):33-53.

- Kotelevets L, Van Hengel J, Bruyneel E, Mareel M, Van Roy F, Chastre E. Implication of the MAGI-1b/PTEN signalosome in stabilization of adherens junctions and suppression of invasiveness. *Faseb J*. 2005;19(1):115–117.
- Kuper H, Paolo B, H-O A. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *J Intern Med* 2002;252(3):206-224.
- Labriola A, Needleman I, Moles DR. Systematic review of the effect of smoking on nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000*, 2005;37(1):124-37.
- Lamster IB, Richard LO, Jeffrey MG. Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: considerations in data reporting based on analysis of individual crevicular sites. *J Clin Periodontol* 1986;13(8):799-804.
- Lang NP. Focus on intrabony defects--conservative therapy. *Periodontol 2000* 2000;22(1): 51-58.
- Lang NP, Schatzle MA, Loe H: Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2009;36(S 10):3-8
- Lee JH, Um S, Jang JH, Seo BM. Effects of VEGF and FGF-2 on proliferation and differentiation of human periodontal ligament stem cells. *Cell Tissue Res* 2012;348(3):475–484.
- Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascularendothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Sci*1989;246(4935):1306–9.
- Levin L, Schwartz-Arad D. The effect of cigarette smoking on dental implants and related surgery. *Implant Dent* 2005;14(4):357–361.
- Linden GJ, Mullally BH. Cigarette smoking and periodontal destruction in young adults. *J Periodontol*1994;65(7):718-72
- Lindhe J, Lang NP, Karring T. *Textbook of clinical periodontology and implant dentistry*. 5th ed, UK, Blackwell Publishing Ltd. 2008.
- Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky SS, Haffajee AD. Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1984;11(7); 448-45
- Lindhe J, Okamoto H, Yoneyama T. Longitudinal changes in periodontal disease in untreated subjects. *J Clin Periodontol* 1989a;16(10):662-670
- Lindhe J, Okamoto H, Yoneyama T. Periodontal loser sites in untreated adult subjects. *J Clin Periodontol* 1989b;16(10):671-678
- Lindhe J, Nyman S. Long-term maintenance of patients treated for advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1984;11(8):505.
- Lindhe J, Sture N. Scaling and granulation tissue removal in periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1985;12(5):374-388.
- Lindhe J. *Textbook of clinical periodontology*. WB Saunders Company, 1983.

- Listgarten MA, Lindhe J, Hellden L. Effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1978;5(4):246-271.
- Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(4):727-752.
- 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,
- Macfarlane GD, Hetzberg MC, Wolff L, Hardie NA. Refractory periodontitis associated with abnormal PMN leukocyte phagocytosis and cigarette smoking. *J Periodontol* 1992;63(11):908-913.
- MacGregor IDM, Edgar WM, Greenwood AR. Effects of cigarette smoking on the rate of plaque formation. *J Clin Periodontol* 1985;12(1):35-41.
- 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
- Magnusson I, Walker CB. Refractory periodontitis or recurrence of disease. *J Clin Periodontol* 1996;23(3):289-92.
- Magnusson I, Lindhe J, Yoneyama T, Liljenberg B. Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *J Clin Periodontol* 1984;11(3):193-207.
- Mahanonda R, Sa-Ard-Iam N, Eksomtramate M, Rerkyen P, Phairat B, Schaecher KE, Pichyangkul S. Cigarette smoke extract modulates human β -defensin-2 and interleukin-8 expression in human gingival epithelial cells. *J Periodont Res* 2009;44(4):557-564.
- Mandel ID. Biochemical aspects of calculus formation. *J Periodontal Res* 1974;9(4): 10-17.
- Martinez CP, Amparo L, Rafael M. Smoking and periodontal disease severity. *J Clin Periodontol* 1995;22(10):743-749.
- Mete Z. Sigara içen ve içmeyen bireylerin cerrahi periodontal tedaviye verdikleri yanıtın karşılaştırmalı incelenmesi. (Doktora Tezi). İstanbul-2000.
- Mızrak T, Filiz AK. Sigara kullanımının periodontal dokular üzerine olan etkisi. *Dicle Tıp Derg* 32 2005: 102-107.
- 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.
- Mombelli A, Nyman S, Brägger U, Wennström J, Lang NP. Clinical and microbiological changes associated with an altered subgingival environment induced by periodontal pocket elimination. *J Clin Periodontol* 1995;22(10): 780-787.

- Mongardini C, Tanna GL, Pilloni A, Light-activated disinfection using a light-emitting diode lamp in the red spectrum: clinical and microbiological short-term findings on periodontitis patients in maintenance. A randomized controlled split-mouth clinical trial. *Lasers Med Sci* 2014;29:1-8.
- Mu"ller HP, Heinecke A. Clinicaleffects of scaling and root planing in adultsinfected with *Actinobacillus actinomycetem-comitans*. *Clin Oral Invest* 2004;8(2):63–69.
- Nevins M, Mellonig JT, Cappetta EG. *Periodontal Therapy*. 1 ed, Quintessence Publishing Co: 1998;101-116.
- Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Carranza's Clinical Periodontology*. 9.Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Co;2002.
- Nissen NN, Polverini PJ, Koch AE, Volin MV, Gamelli RL, DiPietro LA. Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *Am J Pathol* 1998;152(6):1445-1452.
- Novak MJ, Novak KF. Chronic periodontitis. In: NewmanMG, Takei HH, Klockkevold PR, Carranza FA (eds), *Carranza's ClinicalPeriodontology*. 10 th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia. 2006:p.:494-499
- Nyman S, Sarhed G, Ericsson I, Gottlow J, Karring T. Therole of "diseased" root cementum for healing followingtreatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1986;21(5): 496–503.
- Nyman S, Westfelt E, Sarhed G, Karring T. Role of "dis-eased" root cementum in healing following treatment ofperiodontal disease. A clinical study. *J Clin Periodontol* 1988;15(7):464–468.
- Obeid P, Bercy P. Loss of toothsubstance during root planing with variousperiodontal instruments: an in vitro study.*Clin Oral Invest* 2005;9(2) 118–123.
- Ozçaka O, Nalbantsoy A, Köse T, Buduneli N. Plasma osteoprotegerin levels are decreased in smoker chronic periodontitis patients. *Aust Dent J*, 2010;55 (4):405-410
- Ozmeric, Nurdan. "Advances in periodontal disease markers." *Clinica Chimica Acta* 2004;43(1):16.
- Page RC, Schroeder HE. Current status of the host response in chronic marginal periodontitis. *J Periodontol* 1981;52(9):477-491.
- Page RC, Schroeder HE. In: *Periodontitis in man and other animals. A comparative review*. Karger, 1982.
- Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A Summary of Current Work. *Lab Invest* 1976;34(3):235-249.
- Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Annals of periodontology*. *AmAcad Periodontol* 1998;3(1):108-120

- Pannekoek WJ, van Dijk JJ, Chan OY . Epac1 and PDZ-GEF cooperate in Rap1 mediated endothelial junction control. *Cell Signal* 2011;23(12):2056–2064.
- Papapanou PN. Risk assessments in the diagnosis and treatment of periodontal diseases. *J Dent Educ* 1998;62(10):822-839.
- Persson L, Bergström J, Gustafsson A, Asman B. Tobacco smoking and gingival neutrophil activity in young adults. *J Clin Periodontol* 1999;26(1):9-13.
- Pihlstrom BL, Cesar OC, Richard BM. A randomized four-year study of periodontal therapy. *J Periodontol* 1981;52(5):227-242.
- Polverini PJ. The pathophysiology of angiogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med* 1995;41(6):230–47.
- Pradeep AR, Prapulla DV, Sharma A, Sujatha PB . Gingival crevicular fluid and serum vascular endothelial growth factor: their relationship in periodontal health, disease and after treatment. *Cytokine* 2011;54(2): 200–204.
- Radvar M, Darby I, Polster A, Arashi M, Moeintaghavi A, Sohrabi K. Pattern of cigarette smoking effect on periodontal pocketing and attachment loss: a retrospective study, 2011;9:291-5.
- Ramón JM, José-Javier E. Effects of smoking on periodontal tissues. *J Clin Periodontol* 2002;29(8):771-776.
- Rateitschak KH. The therapeutic effect of local treatment on periodontal disease assessed upon evaluation of different diagnostic criteria. I. Changes in gingival inflammation. *J Periodontol* 1964;35(2):155–159.
- Rivera-Hidalgo F. Smoking and periodontal disease. *Periodontol 2000* 2003;32(1): 50-58.
- Ryan ME. Nonsurgical Approaches for the Treatment of Periodontal Diseases. *Dent Clin N Am*, 2005;49(3): 611-636,.
- Sağlam M, Kantarci A, Dundar N, Hakki S. Clinical and biochemical effects of diode laser as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial. *Lasers Med Sci*, 2014;29(1):37-46.
- 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.
- Sakallıoğlu EE, Aliyev E, Lütfoğlu M, Yavuz U, Açıkgöz G . Vascular endothelial growth factor (VEGF) levels of gingiva and gingival crevicular fluid in diabetic and systemically healthy periodontitis patients. *Clin Oral Invest* 2007;11(2):115–120.
- Sakallıoğlu EE, Sakallıoğlu U, Lütfoğlu M, Pamuk F, Kantarcı A. Vascular endothelial cadherin and vascular endothelial growth factor in periodontitis and smoking. *Oral Dis* 2015;21(2):263–269.
- Sakoda K, Nakajima Y, Noguchi K. Enamel matrix derivative induces production of vascular endothelial cell growth factor in human gingival fibroblasts. *Europ J Oral Sci* 2012;120(6):513-519.

- Salvi GE, Ramseier CA, Kandylaki M, Sigrist L, Awedowa E, Lang NP. Experimental gingivitis in cigarette smokers. A clinical and microbiological study. *J Clin Periodontol* 2005;32(5):441-447.
- Scabbia A. Cigarette smoking negatively affects healing response following flap debridement surgery. *J Periodontol* 2001;72(1):43-49.
- Schenkein HA, Gunsolley JC, Koertge TE, Schenkein JG, Tew JG. Smoking and its effects on early-onset periodontitis. *J Am Dent Assoc* 1995;126(8):1107-1113.
- Schulte D, Kuppers V, Dartsch N. Stabilizing the VE-cadherin-catenin complex blocks leukocyte extravasation and vascular permeability. *EMBO J* 2011;30(20): 4157-4170
- Sham ASK, Cheung LK, Jin LJ, Corbet, EF. The effects of tobacco use on oral health. *Hong Kong Med J* 2003
- Siana JE, Rex S, Gottrup F. The effect of cigarette smoking on wound healing. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1989;23(3):207-209.
- Slots J, Kamma JJ, Sugar C. The herpesvirus-*Porphyromonas gingivalis*-periodontitis axis. *J Periodontal Res* 2003;38(3):318-323.
- Slots J. Subgingival mikroflora and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1979;6(5): 351- 382.
- Slots J. The Predominant cultivable mikroflora of advanced periodontitis. *Scand J Dent Res* 1977;85(2):114-121.
- Slots J, Thomas ER. New views on periodontal microbiota in special patient categories. *J Clin Periodontol*1991;18(6):411-420.
- Smart GJ. The assessment of ultrasonic root surface debridement by determination of residual endotoxin levels. *J Clin Periodontol* 1990;17(3):174-178.
- Smith M, Seymour GJ, Cullinan MP. Histopathological features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000* 2010;53(1): 45-54.
- Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol*1992;63(4):322-331.
- Stein SH, Green BE, Scarbez M: Augmented transforming growth factor β 1 in gingival crevicular fluid of smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2004;75(12):1619-1626.
- Tanner A. Microbial succession in the development of perodontal disease. *Periodont Dis Path Host Im Respons* 1991; 13-25.
- Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am.* 2005;49(3):491-516.
- The American Academy of Periodontology. The pathogenesis of periodontal diseases. *J Periodontol.* 1999;70:457-470

- Timmerman MF, Weijden GA. Risk factors for periodontitis. *Intern J Dent Hyg* 2006;4(1):2-7.
- Tiong A, Freedman SB. Gene therapy for cardiovascular disease: the potential of VEGF. *Curr Opin Mol Ther* 2004;6(2):151-9.
- Tonetti, Maurizio S. Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Ann Periodontol* 1998;3(1):88-101.
- Trombelli L, Cho K-S, Kim C-K, Scapoli S, Scabbia A. Impaired healing response of periodontal furcation defects following flap debridement surgery in smokers. A controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2003;30(1):81-7.
- Uitto V. Gingival crevice fluid—an introduction. *Periodontology* 2000 2003; 31(1): 9-11.
- Underner M. Effects of smoking on periodontal disease. *Revue des maladies respiratoires* 2009;26(10):1057-1073.
- Unlu F, Guneri PG, Hekimgil M, Yesilbek B, Boyacioglu H. Expression of vascular endothelial growth factor in human periodontal tissues: comparison of healthy and diabetic patients. *J Periodontol* 2003;74:181–7.
- 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;28:955-60.
- Van der Weijden GA, Timmerman MF. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002;29(s3):55–71.
- Vestweber D. VE-cadherin. *Arterio Thromb Vas Biol* 2008;28(2):223-232.
- Villasante A, Pacheco A, Pau E, Ruiz A, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. Soluble vascular endothelial-cadherin levels correlate with clinical and biological aspects of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2008;23(3):662–667
- Vogelmann R, Nguyen-Tat MD, Giehl K, Adler G, Wedlich D, Menke A. TGF β -induced downregulation of E-cadherin-based cell-cell adhesion depends on PI3-kinase and PTEN. *J Cell Sci.* 2005;118(20):4901– 4912.
- Waerhaug J. Effect of rough surfaces upon gingival tissues. *J Dent Res* 1956;35(2):323–325.
- Weis SM, Cheresch DA: Pathophysiological consequences of VEGF-induced vascular permeability. *Nature* 2005;437:497-504.
- Wennström JL, Tomasi C, Bertelle A, Dellasega E. Full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant scaling and root planing as an initial approach in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005;32(8):851–859.
- Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH. (2007).
- Yakovlev S, Gao Y, Cao C. Interaction of fibrin with VE-cadherin and anti-inflammatory effect of fibrin-derived fragments. *J Thromb Haemost* 2011;9(9):1847–1855.

- Yaman D. Sigara içme ve periodontal hastalık arasındaki ilişkinin serum kotinin seviyesine göre incelenmesi. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. K Demirel).2004
- Zhang W, Song F, Windsor LJ. Effects of tobacco and *P. gingivalis* on gingival fibroblasts. *J Dent Res* 2010;89(5):527-31.
- Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol* 2008;35(8):286-291.
- Lang, Niklaus P., Marc A. Schätzle, and Harald Löe. "Gingivitis as a risk factor in periodontal disease." *Journal of Clinical Periodontology* 36.s10 (2009): 3-8.
- Takei HH, Han TJ. Flap technique for periodontal bone implants: papilla preservation technique. *J Periodontol*1985;56:204
- Eberhard, J., Jepsen, S., Jervøe-Storm, P. M., Needleman, I., & Worthington, H. V. (2008). Full-mouth disinfection for the treatment of adult chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 1.
- Haffajee, A. D., & Socransky, S. S. (1994). Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 5(1), 78-111.
- Page, R. C., & Beck, J. D. (1997). Risk assessment for periodontal diseases. *International dental journal*, 47(2), 61-87.
- Papapanou, P. N. (1998). Risk assessments in the diagnosis and treatment of periodontal diseases. *Journal of dental education*, 62(10), 822-839.
- Doll, R., Peto, R., Wheatley, K., Gray, R., & Sutherland, I. (1994). Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Bmj*, 309(6959), 901-911.
- Pilotti, A. (1979). Biosynthesis and mammalian metabolism of nicotine. *Acta physiologica Scandinavica. Supplementum*, 479, 13-17.
- Jarvis, M. J., Russell, M. A., Benowitz, N. L., & Feyerabend, C. O. L. I. N. (1988). Elimination of cotinine from body fluids: implications for noninvasive measurement of tobacco smoke exposure. *American journal of public health*, 78(6), 696-698.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı:Samira KARIMLI

Doğum Yeri:Azerbeycan

Doğum Tarihi:21.04.1991

Medeni Hali: Evli

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

296 numaralı okul

Azerbeycan Tıp Üniversitesi/ 2013

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, 2017
(Uzmanlık)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, 2017
(Uzmanlık)

İletişim Bilgileri:

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Atakum, Samsun, Türkiye

E-posta:samirekerimli91@hotmail.com

