



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN PERİODONTİTİSLİ VEYA
PERİODONTAL AÇIDAN SAĞLIKLI BİREYLERDE ICAM-1,
VCAM-1 ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÇİĞDEM YILMAZ ŞAŞTIM
UZMANLIK TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
PROF. DR. BAŞAK DOĞAN

2016-İSTANBUL

TEZ ONAYI

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

TUTANAK

Fakültemiz Periodontoloji Anabilim Dalı Uzmanlık öğrencisi Çiğdem Yılmaz Şaşım'ın 12.04.16 tarih ve saat 10:00'da yapılan tez savunma sınavı 75... dakika sürmüş ve adı geçen adayın tezini, Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği Hükümlerine göre **KABUL** / **RED** / **DÜZELTME** olduğuna **oybirliği** / **oyçokluğu** ile karar verilmiştir.

ÜYE
Prof. Dr. (Danışman)
Basak Doğan
Y. 97

ÜYE
Prof. Dr.
Leyla Kuru
L. 97

ÜYE
Prof. Dr.
H. Erhan Dinler
H. 97

ANABİLİM DALI BASKANI

Prof. Dr. Leyla Kuru
L. 97

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlamasından yazımına kadar hiçbir aşamada etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Çiğdem Yılmaz Şaştım



I. TEŞEKKÜR

Danışmanım olduğu andan itibaren manevi desteğini her daim hissettiren, güçlükler karşısında ayakta durmamı ve hayata daha farklı bir bakış açısıyla bakmamı sağlayan, bana kendimi tanıma fırsatı verip, farkında olmadığım özelliklerimi açığa çıkaran, öğrencisi olduğum için büyük mutluluk duyduğum çok sevgili hocam Prof.Dr. Başak Doğan'a,

Benim için danışman hocamdan farkı olmayan, zor günlerimde her zaman yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini her daim bizimle paylaşan ve hepimize karşı daima adaletli olan, hem akademik hem de aile hayatını örnek aldığım değerli hocam sayın Prof.Dr. Leyla Kuru'ya,

Birlikte çok fazla zaman geçiremediğim fakat bu zaman zarfında kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam sayın Prof.Dr.Bahar Kuru'ya,

Tezimin deney aşamasında yardımcı olan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam sayın Doç. Dr. Ulvi Kahraman Gürsoy'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca teorik ve pratik her konuda desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, ihtiyacım olduğunda daima yanımda olan değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Kemal Naci Köse'ye, Yrd. Doç. Dr. Hatice Selin Yıldırım'a ve Yrd. Doç. Dr. Ömer Birkan Ağralı'ya,

Tanıştığım andan itibaren çok iyi anlaştığım ve her konuda desteğini hissettiğim, canım arkadaşım Yrd. Doç. Dr. Hafize Öztürk Özener'e,

Eğitim sürecinin güzel ve zorlu günlerini birlikte paylaştığım sevgili arkadaşlarım Yrd. Doç. Dr. Sinem Yıldız Çiftlikli, Yrd. Doç. Dr. Süleyman Emre Meşeli, Dr. Dilek Mamaklıoğlu, Dr. Melis Bal, Uzm. Dt. Sinem Demir Kodalak, Dr. Eser Elemek, Dt. Atacan Yavuz, Dt. Yaprak Kırbaş, Dt. Volkan Eren, Dt. Evren Özen, Dt. Gamze Çetinkaya, Dt. Rasoul Bootorabi, Dt. Mustafa Boğaçhan İlhan ve bölümdeki tüm çalışma arkadaşlarıma ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım Periodontoloji Anabilim Dalı personeline,

Beni bu yaşa getiren, koşulsuz seven, hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, en iyi arkadaşım, fedakar annem Safiye Yılmaz'a, benimle her zaman gurur duyan, daima arkamda olan canım babam Gürsel Yılmaz'a, canım kardeşlerim Didem ve Anulcan Yılmaz'a ve her anımda yanımda olan, hep destek olan eşimin sevgili ailesine,

Hayattaki en büyük şansım, bütün güçlükleri birlikte aştığım, beni bu süreçte her zaman destekleyen canım eşim Hakan Şaştım'a ve tarif edemediğim sevgileriyle beni motive eden biricik yavrularım Asel Meryem ve Elsa Zeynep Şaştım'a,

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

II. İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
I. TEŞEKKÜR	iii
II. İÇİNDEKİLER	iv
III. KISALTMALAR VE SİMGELER	vii
IV. TABLOLAR LİSTESİ	ix
V. ŞEKİLLER LİSTESİ	x
VI. RESİMLER LİSTESİ	xi
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	3
3. GİRİŞ ve AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Periodonsiyum	7
4.2. Periodontal Hastalıklar	7
4.2.1. Kronik periodontitis	8
4.2.1.1. Kronik periodontitisin dağılımı ve şiddeti	9
4.2.1.2. Kronik periodontitis etyolojisi ve patogenezi	9
4.2.1.3. Kronik periodontitis için risk faktörleri	11
4.3. Sigara	12
4.3.1. Sigara ve periodontal hastalık	13
4.3.2. Sigaranın periodontal dokulara etkisi	14
4.3.3. Sigara ve konak yanıtı	15
4.4. Adezyon Molekülleri	18
4.4.1. İntegrinler	19
4.4.2. Selektinler	21
4.4.2.1. L-Selektin (CD62L)	21
4.4.2.2. P-Selektin (CD62P)	22
4.4.2.3. E-Selektin (CD62E)	22
4.4.3. İmmünglobulin süper ailesi	23
4.4.3.1. Trombosit endotelial hücre adezyon molekülü	23

4.4.3.2. LFA-2 (CD2)	23
4.4.3.3. LFA-3 (CD58)	24
4.4.3.4. Hücreler arası adezyon molekülü	24
4.4.3.4.1. ICAM-1 (CD54)	24
4.4.3.4.2. ICAM-2 (CD102)	26
4.4.3.4.3. ICAM-3 (CD50)	27
4.4.3.5. VCAM-1	28
4.5. Adezyon Moleküllerinin Periodontitis Patogenezindeki Rolü	29
4.6. Tükürük	31
4.7. Adezyon Moleküllerinin Sigara ve Periodontal Hastalıklar ile Olan İlişkisi	32
5. GEREÇ ve YÖNTEM	36
5.1. Çalışma Gücünün Hesaplanması	36
5.2. Hasta Seçimi	36
5.3. Çalışma Grupları	37
5.4. Çalışma planı	37
5.5. Klinik İndeks ve Ölçümler	38
5.5.1. Plak indeks	38
5.5.2. Gingival indeks	39
5.5.3. Sondalama derinliği	40
5.5.4. Sondalamada kanama	40
5.5.5. Klinik ataşman seviyesi	40
5.6. Tükürük Örneklerinin Elde Edilmesi	40
5.7. Serum Örneklerinin Elde Edilmesi	40
5.8. Biyokimyasal İşlemler	41
5.9. Serum ve Tükürük ICAM-1, VCAM-1 Seviyelerinin Belirlenmesi	44
5.10. İstatistiksel Değerlendirme	46
6. BULGULAR	47
6.1. Demografik Veriler	47
6.2. Klinik Veriler	47
6.3. Biyokimyasal Veriler	55
6.3.1. Gruplara ait biyokimyasal parametreler	55
6.3.2. Tükürükteki ICAM-1 seviyesi	55

6.3.3.	Tükürükteki VCAM-1 seviyesi	61
6.3.4.	Serumdaki ICAM-1 seviyesi	61
6.3.5.	Serumdaki VCAM-1 seviyesi	61
6.3.6.	Biyokimyasal parametrelerin sadece sigara içip içmeme durumuna göre değerlendirilmesi	61
6.3.7.	Biyokimyasal parametrelerin sadece periodontal duruma göre değerlendirilmesi	64
6.3.8.	Biyokimyasal ve klinik parametreler arasındaki korelasyonlar	64
7.	TARTIŞMA ve SONUÇ	68
8.	KAYNAKLAR	84
9.	EKLER	106
10.	ÖZGEÇMİŞ	117

III. KISALTMALAR ve SİMGELER

Ag.P.: Agresif periodontitis

C: Karboksil

D.O.S.: Dişeti oluğu sıvısı

ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay

G.İ.: Gingival indeks

H.A.M.: Hücre adezyon molekülü

ICAM-1: *Intercellular adhesion molecule-1*

Ig: İmmünglobülin

IFN- γ : Gama interferon

IL: İnterlökin

IL-1 β : İnterlökin-1 β

K.A.S.:Klinik ataşman seviyesi

K.P.: Kronik periodontitis

K.P.Sg.(+): Sigara içen kronik periodontitisli

K.P.Sg(-): Sigara içmeyen kronik periodontitisli

S.Sg(+): Sigara içen sağlıklı

S.Sg(-): Sigara içmeyen sağlıklı

LDF: Laser doppler flowmetre

L.P.S.: Lipopolisakkarit

LFA: Lenfosit fonksiyon ilişkili antijen

M.D.P.: Mikrobiyal dental plak

ml: Mililitre

μ l: Mikrolitre

mm: Milimetre

M.M.P.: Matriks metalloproteinaz

N: Adet

Ort±SS: Aritmetik ortalama±Standart sapma

p: *Probability*-Olasılık

pg: Pikogram

P.İ.: Plak indeks

PGE₂: Prostaglandin E₂

S.: Periodontal açıdan sağlıklı

S.D.: Sondalama derinliği

S.K.: Sondalamada kanama

SPSS: Statistical package for social sciences

VCAM-1: *Vascular adhesion molecule-1*

VLA: *Very late activation antigen*

%: Yüzde

°C: Santigrad derece

IV. TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 4.1. Hücre adezyon molekülleri	19
Tablo 6.1. Çalışma Gruplarının demografik verileri	48
Tablo 6.2. Çalışma gruplarına ait klinik parametreler	53
Tablo 6.3. Klinik parametrelerin periodontal duruma göre değerlendirilmesi	58
Tablo 6.4. Klinik parametrelerin sigara içme durumuna göre değerlendirilmesi	59
Tablo 6.5. Çalışma gruplarına ait biyokimyasal parametreler	60
Tablo 6.6. Biyokimyasal parametrelerin sigara içme durumuna göre değerlendirilmesi	65
Tablo 6.7. Biyokimyasal parametrelerin periodontal duruma göre değerlendirilmesi	66
Tablo 6.8. Biyokimyasal ve klinik parametreler arasındaki korelasyonlar	67

V. ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 4.1. Periodontitis patogenezi	11
Şekil 4.2. Sigara kullanımının periodontal dokular üzerine etkileri	15
Şekil 4.2. ICAM-1'in yapısı	25
Şekil 4.3. ICAM-2'in yapısı	27
Şekil 4.4. ICAM-3'in yapısı	27
Şekil 4.5. VCAM-1'in yapısı	28
Şekil 5.1. Çalışma planı	38
Şekil 5.2. Bio-Plex <i>sandwich immunoassay</i> tekniği	44
Şekil 5.3. Standartların hazırlanması	45
Şekil 6.1. Klinik verilerin gruplar arası ikili karşılaştırmaları	54
Şekil 6.2. S.K. (%) ortalamalarının gruplar arası ikili karşılaştırmaları	56
Şekil 6.3. K.P.'li gruplar arasındaki ≥ 4 mm S.D. ve K.A.S. bölge sayılarının (%) karşılaştırması	57
Şekil 6.4. Tükürükteki ortalama ICAM-1 ve VCAM-1 seviyelerinin karşılaştırmaları	62
Şekil 6.5. Serumdaki ortalama ICAM-1 ve VCAM-1 seviyelerinin karşılaştırmaları	63

VI. RESİMLER LİSTESİ	Sayfa No
Resim 4.1. ICAM-1'in üç boyutlu görüntüsü	24
Resim 4.2. VCAM-1'in üç boyutlu görüntüsü	28
Resim 5.1. Tükürük toplama kabı	41
Resim 5.2. Tükürüğün <i>Eppendorf</i> tüpüne aktarılması	41
Resim 5.3. Kan alma işlemi	41
Resim 5.4. Vakumlu tüp	41
Resim 5.5. Santrifüj cihazı	42
Resim 5.6. Serumun tüpten ayrılması	42
Resim 5.7. Serumun <i>Eppendorf</i> tüpüne aktarılması	42
Resim 5.8. Bio-plex Pro™ deney kiti	43
Resim 5.9. Luminex cihazı	43
Resim 6.1. K.P.Sg.(-) grubuna ait bir hastanın ağız içi klinik görüntüsü ve panoramik radyografisi	49
Resim 6.2. K.P.Sg.(+) grubuna ait bir hastanın ağız içi klinik görüntüsü ve panoramik radyografisi	50
Resim 6.1. S.Sg.(-) grubuna ait bir bireyin ağız içi klinik görüntüsü ve panoramik radyografisi	51
Resim 6.1. S.Sg.(+) grubuna ait bir bireyin ağız içi klinik görüntüsü ve panoramik radyografisi	52

1. ÖZET

Sigara İçen ve İçmeyen Periodontitisli veya Periodontal Açıdan Sağlıklı Bireylerde ICAM-1, VCAM-1 Adezyon Moleküllerinin Değerlendirilmesi

Uzmanlık Öğrencisi: Çiğdem Yılmaz Şaştım

Danışman: Prof. Dr. Başak Doğan

Anabilim Dalı: Periodontoloji Anabilim Dalı

Amaç: Hücre adezyon molekülleri; hücrelerin birbirlerine, ekstraselüler matrikse ve endotelial hücrelere bağlanmasını sağlayan moleküllerdir. Bu çalışmanın amacı, sigara içen ve içmeyen kronik periodontitisli (K.P.) ve periodontal açıdan sağlıklı bireylerde serum ve tükürükteki *Intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1 ve *Vascular adhesion molecule-1* (VCAM-1) seviyeleri ve bunların birbirleri ile olan ilişkilerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 80 kişi dahil edildi ve bu kişiler KP'li sigara içmeyen hastalar {K.P.Sg.(-)}, KP'li sigara içen hastalar {K.P.Sg.(+)}, periodontal açıdan sağlıklı sigara içmeyen bireyler {S.Sg.(-)} ve periodontal açıdan sağlıklı sigara içen bireyler {S.Sg.(+)} olarak dört gruba ayrıldı. Sistemik ve dental anamnez sonrasında klinik periodontal ölçümler {plak indeks (P.İ.), gingival indeks (G.İ.), sondalamada kanama (S.K.), sondalama derinliği (S.D.) ve klinik ataşman seviyesi (K.A.S.)} yapıldı. Bir hafta sonrasında tükürük ve serum örnekleri toplandı ve Luminex®-xMAP™ tekniği kullanılarak tükürük ve serum ICAM-1 ve VCAM-1 seviyeleri değerlendirildi.

Bulgular: K.P.Sg.(+) ve K.P.Sg.(-)'li gruplar ile S.Sg.(-) ve S.Sg.(+)'li gruplar arasında periodontal klinik değerler açısından bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Serum VCAM-1 seviyeleri sağlıklı bireylerde K.P.'lilerden daha yüksek bulunurken ($p=0.002$), sigara içme durumu önemsiz tükürük ICAM-1 ve VCAM-1 seviyeleri K.P.'lilerde sağlıklı bireylerden istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.001$). Tükürük ICAM-1, sigara içmeyen K.P.'lilerde en yüksek seviyede idi ve tükürük VCAM-1 sigara içmeyen K.P.'lilerde sigara içen

sağlıklı bireylerde daha yüksekti ($p<0.008$). Serum ICAM-1 seviyesi, sigara içenlerde içmeyenler ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulundu ($p<0.001$).

Sonuçlar: Çalışmamızın sonuçlarına göre; tükürük ICAM-1, VCAM-1 ve serum VCAM-1 periodontal durum, serum ICAM-1 ise sigara içme durumu ile ilişkili moleküller olabilir.

Anahtar sözcükler: ICAM-1, VCAM-1, periodontitis, sigara, tükürük, serum



2. SUMMARY

Evaluation of ICAM-1, VCAM-1 adhesion molecules in smoker or non-smoker periodontitis and periodontally healthy subjects.

Phd Student: Çiğdem Yılmaz Şaştım

Supervisor: Prof. Dr. Başak Doğan

Department: Periodontology Department

Aim: Cell adhesion molecules are proteins involved in the binding of cells to each other, extracellular matrix and endothelial cells. The aim was to evaluate serum and saliva levels of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular adhesion molecule-1 (VCAM-1) in non-smoker (NS) or smoker (S) patients with chronic periodontitis (CP) and healthy (H) subjects.

Material and Methods: : The study included 80 subjects who were divided into four groups; non smoker patients with chronic periodontitis (NS-CP), smoker patients with chronic periodontitis (S-CP), non-smoker periodontally healthy individuals (NS-H) and smoker periodontally healthy individuals (S-H). Unstimulated whole saliva and serum samples together with full-mouth periodontal recordings [plaque index (PI), bleeding on probing (BOP%), gingival index (GI), probing depth (PD), and clinical attachment level (CAL)] were collected from subjects after one week. Salivary and serum ICAM-1 and VCAM-1 concentrations were analyzed using the Luminex[®]-xMAP[™] technique.

Results: No difference in PI, GI, PD, BOP% and CAL scores were found between NS-CP and S-CP groups or NS-PH and S-PH groups. Regardless of smoking status, salivary ICAM-1 and VCAM-1 levels were significantly elevated in subjects with CP as compared to H ($p<0.001$ and $p=0.001$), whereas in serum, higher VCAM-1 level was found in subjects with PH than CP ($p=0.002$). In saliva, the concentration of ICAM-1 was highest in NS-CP and that of VCAM-1 higher in NS-CP than in S-H subjects ($p<0.008$). Significantly elevated serum ICAM-1 level was found in smokers as compared to non-smokers ($p<0.001$).

Conclusions: Our results indicate that salivary ICAM-1 and VCAM-1 and serum VCAM-1 are related to periodontal status but serum ICAM-1 only to smoking status.

Key words: ICAM-1, VCAM-1, periodontitis, smoking, saliva, serum



3. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik periodontitis (K.P.), patojen bakteriler ve konak immün yanıt arasındaki kompleks etkileşim sonucu ortaya çıkan, dişler ve periodonsiyumu etkileyerek ataşman ve kemik kaybına yol açan multifaktöriyel bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Flemming, 1999). Daha çok erişkinlerde gözlenen bir hastalıktır. Periodontal hastalıkların başlaması ve ilerlemesinde primer olarak mikrobiyal dental plak (M.D.P.) rol oynasa da sigara, sistemik hastalıklar, genetik gibi birçok faktörden etkilendiği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Kinane ve ark., 2006; Labriola ve ark., 2005; Lindhe, 2003). Periodontal hastalık açısından en önemli çevresel risk faktörü olarak sigara kullanımı gösterilmiştir (Bergstrom, 2003; Bergstrom, 2004; BergstromvePreber, 1994; Darby ve ark., 2005; Guntsch ve ark., 2006).

Sigaranın hem lokal hem de sistemik yolla periodontal dokuları etkilediği rapor edilmiştir (Ah ve ark., 1994; Darby ve ark., 2005). Sigara içen ve içmeyen periodontal hastalığa sahip bireylerin, çoğunlukla benzer mikrofloraya sahip olmaları, sigaranın etkisinin daha çok konak yanıtı üzerine olduğunu düşündürmüştür. Sigaranın periodontal dokulara olumsuz etkileri, vasküler değişiklikler, azalmış immünglobulin üretimi, azalmış nötrofil fonksiyonu, azalmış lenfosit proliferasyonu, periodontopatojenlerin artması, mekanik tedavi ile patojenlerin eliminasyonunda güçlük, sitokinler üzerine olan etkileri olarak özetlenebilir (JohnsonveHill, 2004).

Adezyon molekülleri; hücre yüzeyinde yapısal olarak var olan, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşiminde rol alan membrana bağlı protein yapıda moleküllerdir (BarlowveHuntley, 2000; Ergüler ve ark., 2002). Hücre adezyon moleküllerinin en önemli fonksiyonları; hücre-hücre bağlantısı, hücre hareketi (lökosit göçü) ve hücreler arası haberleşme şeklinde sıralanabilir. Adezyon molekülleri, yapısal ve fonksiyonel özelliklerine göre üç gruba ayrılırlar. Bunlar: integrinler, selektinler ve immünglobulin (Ig) süper ailesi'dir (CrawfordveWatanabe, 1994; Koundouros ve ark., 1996). *Intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) ve *Vascular adhesion molecule-1* (VCAM-1) immünglobulin süper ailesi üyesi adezyon molekülleridir

(CrawfordveWatanable, 1994; Güç, 2004; Koundouros ve ark., 1996; Sensoy, 2009).

Periodontal ve diğer dokuların enflamasyonunda lökositlerin damar dışına çıkışı ve hücre-hücre etkileşimine birçok adezyon molekülünün rol oynadığı bilinmektedir (KinaneveLindhe, 1998). Yapılan çalışmalar, sigara içen ve içmeyen bireylerde ICAM-1'i periodontal hastalık için potansiyel bir belirteç olarak kabul etmiştir (Hannigan ve ark., 2004; Schenkein ve ark., 2007). Koundouros ve ark. yaptıkları çalışmada, sigara içen ve içmeyen bireylerde adezyon moleküllerini değerlendirmiş ve ICAM-1 seviyesini sigara içen periodontitisi olmayan bireylerde, VCAM-1 seviyesini ise sigara içmeyen periodontitisi hastalarda en yüksek olarak bulmuşlardır (Koundouros ve ark., 1996). Sigara içen ve içmeyen agresif periodontitisi (Ag.P.), kronik periodontitisi (K.P.) ve periodontal açıdan sağlıklı bireylerde serum adezyon moleküllerine bakılmış ve ICAM-1'in sigara içen agresif periodontitisli hastalarda en yüksek olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, VCAM-1'in ise sigara içen (K.P.) ve (Ag.P.)'li hastalarda içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla olduğu bulunmuştur (Schenkein ve ark., 2007).

Yapılan çalışmalarda, ICAM-1 ve VCAM-1 seviyelerine sadece serum ve dişeti oluğu sıvısında (D.O.S.) bakıldığı ve sigara içen ve içmeyen periodontitisi ve periodontal sağlıklı bireylerde seviyelerinin farklılık gösterdiği görülmektedir. Ayrıca bu adezyon moleküllerinin periodontal hastalık üzerine olan etkisinin tam olarak netlik kazanmadığı görülmektedir. Bütün bu bilgiler ışığında çalışmamızda, sigara içen ve içmeyen periodontitisi ve periodontal açıdan sağlıklı bireylerde serum ve tükürükteki ICAM-1 ve VCAM-1 seviyeleri ve bunların birbirleri ile olan ilişkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Periodonsiyum

Periodonsiyum dişi çevreleyen ve destekleyen dişeti, sement, periodontal ligament, alveol kemiği olmak üzere dört ana gruptan oluşan bir ünedir (SocranskyveHaffajee, 1997). Dişin, estetik ve fonksiyonel özelliklerini sağlıklı bir şekilde yerine getirebilmesi için bu dört komponentin bütünlüğünün bozulmaması önemlidir. Periodonsiyumu oluşturan bu dokular yapısal ve biyokimyasal içerik olarak birbirinden farklıdır fakat periodontal dokulardan birinde meydana gelecek patolojik değişiklik diğer dokuları da etkilemektedir (BartoldveNarayanan, 2006).

4.2. Periodontal Hastalıklar

Periodontal dokular, ağız ortamıyla sürekli etkileşim halindedir. Diş yüzeylerinin temizlenmesinden çok kısa süre sonra tükürük glikoproteinlerinin diş yüzeyine yapışmasıyla pelikül tabakası oluşur. Pelikül tabakasına, mikroorganizmalar tutunarak kolonize olurlar ve M.D.P.'yi oluşturmaya başlarlar. Moleküler düzeyde meydana gelen etkileşimler sonucunda ikincil kolonize olan mikroorganizmaların M.D.P. yapısına katılmasıyla kompleks bir biyofilm yapısı meydana gelir (Loe ve ark., 1965; Theilade ve ark., 1966).

Sağlıklı periodontal dokularda konak ve ağız florası arasında bir denge mevcuttur fakat bu dengenin bozulduğu durumda periodontal hastalıktan artık söz edilebilir (Slack ve ark., 2009; SocranskyveHaffajee, 1992). Periodontal hastalıkta enflamatuvar yanıtı başlatan mikroorganizmalardır fakat tek başına yeterli değildir (NishiharaveKoseki, 2004; Wilson ve ark., 1996). Mikroorganizmalar hastalık oluşumunda esas rolü oynarlar; genetik, lokal ve sistemik konak faktörleri, sigara gibi diğer faktörler ise hastalığın meydana gelmesi ve şiddetlenmesinde uygun ortamı hazırlarlar. Patojen mikroorganizmaların toksinlerinin ve metabolik ürünlerinin konak enflamatuvar yanıtı uyarması sonucunda ilk savunma hücreleri olan nötrofiller ile enflamatuvar yanıt başlar ve diğer savunma hücrelerinin ve proenflamatuvar sitokinlerin artışıyla bu süreç devam eder (Schenkein, 2006).

Periodontal hastalıklar, periodontal cep oluşumu, alveol kemiği rezorpsiyonu ve dişi destekleyen diğer dokuların yıkımı ile karakterize enflamatuvar hastalıklardır (2000; Offenbacher, 1996). M.D.P. birikimindeki miktara bağlı olarak; enflamasyonun sadece dişetinde görülmesi sonucunda gingivitis tablosu gözlenir (LoeveHolm-Pedersen, 1965). Ağız hijyeni ve devamlılığı sağlanır ise gingivitis geri dönüşümlü bir tablodur. Ancak periodontal yıkımın epitel ve bağ dokusu ataşmanına ulaşması sonucunda periodontal ligament lifleri ve alveol kemiğinin de etkilenmesiyle periodontitis tablosu meydana gelir. Yapılan çalışmalarda periodontitisin, multimikrobiyal, kronik enflamatuvar ve enfeksiyöz karakterde bir hastalık olduğu belirtilmiştir (PageveSchroeder, 1976; Slots, 2002). Amerikan Periodontoloji Akademisi'nin (A.P.A.) 1999 yılında düzenlediği Periodontal Hastalık ve Durumların Sınıflandırılması Uluslararası Dünya Çalıştay'ında periodontitis 3 sınıfa ayrılmıştır (Armitage, 1999):

- K.P.
- Ag.P.
- Sistemik hastalıklar ile birlikte görülen periodontitis

4.2.1. Kronik Periodontitis

Günümüzde en sık görülen periodontal hastalık olarak kabul edilen K.P., M.D.P. ve diğer etkenlere bağlı olarak dişetinde enflamasyon ile başlayan, ataşman ve kemik kaybı ile ilerleyen kronik iltihabi bir periodontal hastalıktır (2000; Flemming, 1999). Doku yıkım miktarı lokal faktörler ile doğru orantılıdır. K.P., çoğunlukla yetişkinlerde görülmekle birlikte, yaşa bağımlı olmadan, M.D.P.'nin birikimine bağlı olarak çocuklarda ve gençlerde de karşımıza çıkabilmektedir (Lindhe ve ark., 1999).

K.P'nin başlıca klinik özellikleri; supra/subgingival M.D.P. ve diştaşı varlığı, enflamasyona bağlı olarak meydana gelen dişeti rengi ve kıvamında değişiklik, *stipling*lerin kaybolması, spontan ve/veya sondalamada kanama (S.K.), periodontal cep oluşumu, cep epitelinde ülserasyon, ataşman ve kemik kaybı olarak sıralanabilir. Bu belirtilere dişeti büyümesi ve/veya dişeti çekilmesi, kök ve furkasyon alanlarının

açığa çıkması, diş mobilitesinde artış ve migrasyon eşlik edebilmektedir (Flemming, 1999; NovakveNovak, 2006).

Periodontitisin en önemli klinik belirtilerinden olan periodontal cep, dişeti oluşunun enflamasyon nedeniyle patolojik olarak derinleşmesi sonucunda ortaya çıkar (NovakveNovak, 2006), bu derinleşme bağlantı epitelinin apikale doğru yer değiştirmesi sonucu oluşur ve bu da sondalama derinliğinin (S.D.) artmasına, periodontal dokuların kaybına ve bunun sonucunda diş kaybına yol açar. Eğer ataşman kaybına dişeti çekilmesi de eşlik eder ise periodontal cep oluşumundan söz edilmeyebilir (Kinane ve ark., 2003; NovakveNovak, 2006).

4.2.1.1. Kronik Periodontitisin Dağılımı ve Şiddeti

K.P.'yi, etkilenen diş tipi ve sayısına göre değerlendirmek mümkün değildir, tüm dişleri etkileyebildiği gibi birkaç diş ile de sınırlı kalabilir. K.P., etkilediği bölgeye göre lokalize veya generalize olmak üzere iki alt gruba ayrılır. K.P.'nin etkilediği alan tüm ağzın <%30 ise lokalize kronik periodontitis, >%30 ise generalize kronik periodontitis olarak adlandırılmaktadır (Nagy, 2003). K.P.'nin hem lokalize hem de generalize formu, klinik ataşman kaybı (K.A.K.) miktarına göre üç alt gruba ayrılmaktadır. Bunlar; hafif şiddetli, orta şiddetli ve şiddetli K.P. formudur. K.A.K., 1-2 mm olduğunda hafif şiddetli, 3-4 mm olduğunda orta şiddetli ve ≥ 5 mm olduğunda ise şiddetli K.P. olarak adlandırılır (Armitage, 1999; NovakveNovak, 2006).

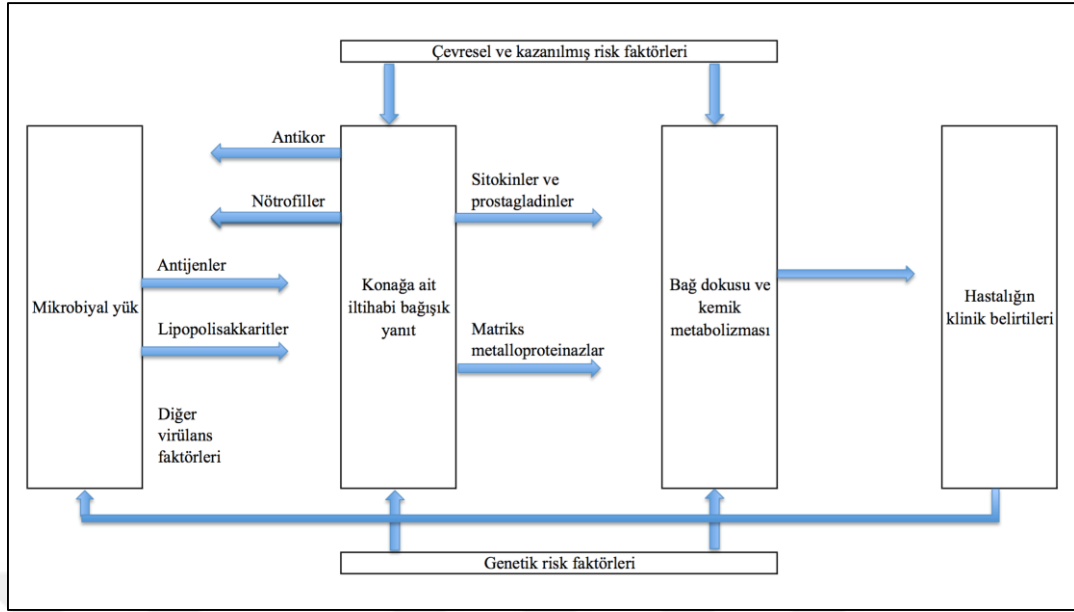
4.2.1.2. Kronik Periodontitis Etiyolojisi ve Patogenezi

Periodontal hastalıklar, periodontopatojen bakteriler ve bu bakterilere karşı oluşan konak yanıtı arasında gelişen kompleks ilişkiler sonucunda ortaya çıkan enflamatuvar hastalıklardır (Ishikawa, 2007; Kinane ve ark., 2006; Schenkein, 2006). Dental plakta bulunan en önemli periodontopatojenler şu şekilde sıralanabilir: *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*), *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Camphylobacter rectus*, *Treponema denticola*, *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium nucleatum* ve *Eikenella corrodens* ve *Eubacterium* türleridir

(Offenbacher ve ark., 1985) (Morikawa ve ark., 2008).

Periodontal enflamasyon, mikroorganizmaların oluşturduğu biyofilm tabakasına karşı oluşan bir cevaptır. Mikroorganizmaların, lipopolisakkaridleri (L.P.S.) ve diğer virulans faktörleri, konak yanıtını uyarır ve iltihabi süreci başlatır. Bakteriler tarafından ortama salınan bu ürünler, interlökin-1 (IL-1), prostaglandin E₂ (PGE₂), matriks metalloproteinazlar (M.M.P.) gibi proenflamatuvar sitokinlerin sentezlenmesine neden olur. Proenflamatuvar uyarı ve lokal enflamasyona bağlı olarak subepitelyal damar geçirgenliğinde artış meydana gelir. Ayrıca ortamda yoğun miktarda lökosit adezyon molekül ekspresyonu gerçekleşir. Bu adezyon moleküllerinin yardımı ile damar dışına çıkan nötrofiller bağlantı epitelini ve bağ dokusunu geçerek dişeti oluğundaki mikroorganizmalara ulaşır ve fagositoza başlar. Bunun yanında enflamasyon alanına ilave lökositler ve monositler göç eder ve aktive olan makrofajlar tarafından interlökin 1-beta (IL-1 β), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), interlökin-12 (IL-12) gibi immun ve enflamatuvar cevaba ait sitokinler salınır (Horton ve ark., 1974; Kornman ve ark., 1997; MathurveMichalowicz, 1997). Lökositlerin ortadan kalkması enflamatuvar olay sonunda ortaya çıkan ideal sonuçtur. Ancak nötrofillerin ortamdaki uzaklaştırılmaması durumunda makrofajlar ve dendritik hücreler bakteri antijenlerini kazanılmış bağışıklık sistemine sunar. Bunun sonucunda immün cevabın T ve B lenfositleri görülmeye başlar. T lenfositleri hücresel, B lenfositler ise humoral bağışıklıktan sorumludur (KinaneveLappin, 2002; Offenbacher ve ark., 1993). Bu basamaklar periodontal hastalık patogenezinde birbiriyle ilişkili ve devamlı olarak gerçekleşmektedir (PageveKornman, 1997) (Şekil 4.1).

Diğer enflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi periodontal hastalık oluşabilmesi için de mikroorganizmalara ve hastalığa yatkın bir konak yanıtına ihtiyaç vardır fakat farklı olarak, enfeksiyona neden olan bakteriler iyileşme ile tamamen ortamdaki uzaklaştırılmamaktadır; bu durum da periodontal hastalık oluşumunda ve tedavi sonrası iyileşme yanıtlarında, çevresel ve genetik risk faktörlerinin önemini ortaya koymaktadır (Christersson ve ark., 1991; Salvi ve ark., 1997).



Şekil 4.1. Periodontitis patogenezi (PageveKornman, 1997)

4.2.1.3. Kronik Periodontitis için Risk faktörleri

Epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre, toplumun bir bölümünde periodontitis var iken geride kalan büyük bölümünde periodontitisin olmaması, periodontal hastalığa yatkınlığı belirleyen risk faktörlerinin varlığını akla getirmiştir (BrownveLoe, 1993; Kinane ve ark., 2006; Labriola ve ark., 2005).

Lokal ve çevresel faktörler hastalığı modifiye etmekle birlikte, bireyin plak kontrolünü güçleştirebilir ve periodontal doku yıkımına daha yatkın hale getirebilirler. Periodontal hastalığa yatkınlığı arttıran bu risk faktörlerinin tanınmasıyla birlikte spesifik risk faktörleri üzerine yapılan çalışmalar da artmıştır (Beck, 1994; Beck ve ark., 1995; Grossi ve ark., 1995; Grossi ve ark., 1994).

Risk faktörü; bireyin davranışlarının ve yaşam tarzının, çevresel ve genetik özelliklerinin bir hastalığın başlaması, seyri ve konağın bu hastalığa verdiği cevap üzerine olan etkisi olarak tanımlanmıştır. (Salvi ve ark., 1997). Risk faktörleri, genellikle değiştirilebilir durumlardır ve risk faktörünün varlığı, hastalığın ortaya çıkma ihtimalini arttırmaktadır. Eğer bu faktör ortadan kaldırılırsa hastalığın ortaya

çıkma ihtimali de azalmaktadır. Ancak periodontitis gibi multifaktöriyel hastalıklarda risk faktörünün ortadan kaldırılması her zaman iyileşmeyi sağlayamaz. Bir hastalığın oluşumunda rol oynayan risk faktörlerini ortaya çıkarmak için uzun süreli çalışmalar gerekmektedir. K.P.'nin risk faktörleriyle ilgili yapılan çalışmalarda; primer olarak M.D.P. ve bunun yanında sistemik, genetik, çevresel ve davranışsal faktörler olarak karşımıza çıkmıştır (BergstromveEliasson, 1987; Bergstrom ve ark., 1991; Grossi ve ark., 1995; HaberveKent, 1992; TomarveAsma, 2000). Çevresel risk faktörü olarak en çok karşımıza çıkan sigara olmuştur. Sigaranın periodontal hastalığa olan etkisi, kesitsel ve uzun dönem çalışmalarda incelenmiştir (BergstromveEliasson, 1987; Bergstrom ve ark., 1991; Grossi ve ark., 1995; HaberveKent, 1992; TomarveAsma, 2000). Bu çalışmalar, diğer risk faktörleri eşitlendikten sonra, sigaranın periodontal hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur.

4.3. Sigara

Yapılan çalışmalarda sigaranın 4000'den fazla gaz veya partiküler şekilde toksik, mutajenik ve karsinojenik madde içerdiği bildirilmiştir (GencoveBorgnakke, 2013; Wei ve ark., 2005). Bu maddelerden bazıları; hidrojen siyanür, azotoksitler, amonyak, katekol, formik asit gibi zehirler; arsenik, krom, nikel, benzopiren, nitrosaminaz, kadmiyum, formaldehit, asetaldehit gibi kanserojen maddelerdir. Her sigara içilişinde ortalama 20-30 ml karbonmonoksit ve 2-3 mg nikotinin inhale edildiği rapor edilmiştir (GencoveBorgnakke, 2013; Wei ve ark., 2005).

Sigara kullanımı, Türkiye'de de diğer bazı ülkelerde olduğu gibi önemli sağlık problemlerindedir. Türkiye sigara tüketiminde Avrupa ülkeleri arasında üçüncü, dünya ülkeleri arasında onuncu sırada yer almaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu 2008 araştırma sonuçlarına göre, Türkiye genelinde 15 ve üstü yaştaki bireylerin %31,3'ünün her gün veya ara sıra tütün ve tütün ürünlerini kullanmakta olduğu gösterilmiştir (TÜİK). Bu sonuca göre erkekler %47,9, kadınlar ise %15,2 oranla tütün ve tütün ürünleri kullanmaktadır. Kentsel bölgelerde, tütün ve tütün ürünü kullananların oranı %33 iken, kırsal bölgelerde %27,2'dir (TÜİK). Sigara kullanımının en yoğun olduğu yaş aralığı, %40,3 ile 25-34 yaş grubunda olmuştur.

Sigaranın diğerk hastalık ve durumlar ile olan ilişkisine bakıldığında, akciğerk kanseri ile arasındaki ilk kesin ilişki Doll ve ark. (Doll ve ark., 2004) tarafından yapılan çalışmayla ortaya konmuştur. Bu araştırmada 35 000 civarında erkek doktor takip edilmiş, sigara içen doktorlar arasında akciğerk kanserine yakalanma riski ve akciğerk kanseri nedeniyle ölüm oranının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda sigaranın, birçok hastalık ile ilişkili olduğu ve bunların içinde periodontitisin de yer aldığı bildirilmiştir (JohnsonveGuthmiller, 2007; MallampalliveGuntupalli, 2006; Winn, 2001). Hamilelik esnasında sigara kullanımının bebeği olumsuz etkilediği belirten bir çalışmada, sigaranın zararlı bileşenlerinin plasenta yoluyla direkt fetusa geçtiği ve fetusta yüksek oranda kotinin birikimine neden olduğu, bunun sonucunda da fetusun astım ve solunum yolu hastalıklarına yakalanma riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (SheaveSteiner, 2008). Sigaranın diyabet ile olan ilişkisini araştıran bir çalışmada, nikotine bağlı olarak insülin salınımının ve etkisinin azaldığı ve buna bağlı olarak insülin direncinin ortaya çıkabileceği açıklanmıştır (Willi ve ark., 2007).

4.3.1. Sigara ve Periodontal Hastalık

Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile birlikte sigaranın, periodontal hastalık ile olan ilişkisi artık inkar edilemeyecek bir gerçektir (BergstromvePreber, 1994; Palmer ve ark., 2005). Kesitsel ve uzun takipli çalışmaların sonuçlarına göre, klinik ataşman ve alveol kemiği kaybı sigara kullanımı ile birlikte artmaktadır (Baljoon ve ark., 2005; Bergstrom, 2003; Bergstrom, 2004; Calsina ve ark., 2002; Haytural ve ark., 2015). Yapılan diğerk çalışmalara göre sigara içmeyenlerde daha çok S.K. görülürken, sigara içenlerde ataşman kaybı ve cep derinliği daha fazla olduğu bulunmuştur (Chen ve ark., 2001; Gomes ve ark., 2006; HaffajeeveSocransky, 2001; JanssonveLavstedt, 2002; Pejicic ve ark., 2007). Birçok çalışmanın meta analizine göre sigara içen bireylerin periodontitise yakalanma risklerinin sigara içmeyenlere oranla 2,82 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (Papapanou, 1996). Yaş, ırk ve eğitim düzeylerinde standardizasyonunun yapıldığı klinik çalışmalarda ise sigara içenlerde içmeyenlere oranla periodontitis görülme olasılığının 3-4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Mahanonda ve ark., 2009; Scabbia ve ark., 2001). Yapılan diğerk bir çalışmada 18 yaş üzeri bireylerde periodontal ölçümler yapılmış, sigara kullanım süreleri ve

miktarları sorgulanmış; buna göre sigarayı bırakan bireylerde, sigara kullanmamış bireylere göre 1.68 kat daha fazla, 31 adet ve üzerinde sigara kullananlarda periodontitis görülme olasılığının 6 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (TomarveAsma, 2000).

4.3.2. Sigaranın periodontal dokulara etkisi

Sigara bileşenleri içerisinde periodontal hastalıklar ile ilişkisi en çok incelenen sigara bileşeni nikotin olmuştur. Sigara içen bireylerin dokularında yüksek oranda nikotin birikimi olduğu ve D.O.S.'daki nikotin miktarının, plazmadan anlamlı bir şekilde yüksek olduğu belirtilmiştir (BenowitzveJacob, 1984; Ryder ve ark., 1998). Sigara içme esnasında ortalama 1 mg nikotin absorbe edilmekte, sistemik dolaşıma katılmaktadır ve 2 dk içerisinde kandaki en yüksek seviyeye ulaşmaktadır (Hukkanen ve ark., 2005).

Nikotin, vazokonstrüktif etkisini adrenal bezlerden epinefrin salınmasına yol açarak göstermektedir. Bu etkiye bağlı olarak gingival kan akımının azaldığı, bırakıldığı takdirde 3-5 gün sonra gingival kan akımının arttığı rapor edilmiştir (BaabveOberg, 1987; Mavropoulous ve ark., 2003).

Baab ve Öberg, (BaabveOberg, 1987) 6 kadın ve 6 erkek hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında *Laser Doppler Flowmeter* (LDF) kullanmışlar ve dişetindeki kan akım hızının sigara içme esnasında %25 oranında azaldığını ve 5 dk içerisinde başlangıç değerine ulaştığını bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada sigara içen ve nadiren sigara içen grup arasında dişeti kan akımındaki değişimin benzer olduğu bulunmuştur (Meekin ve ark., 2000).

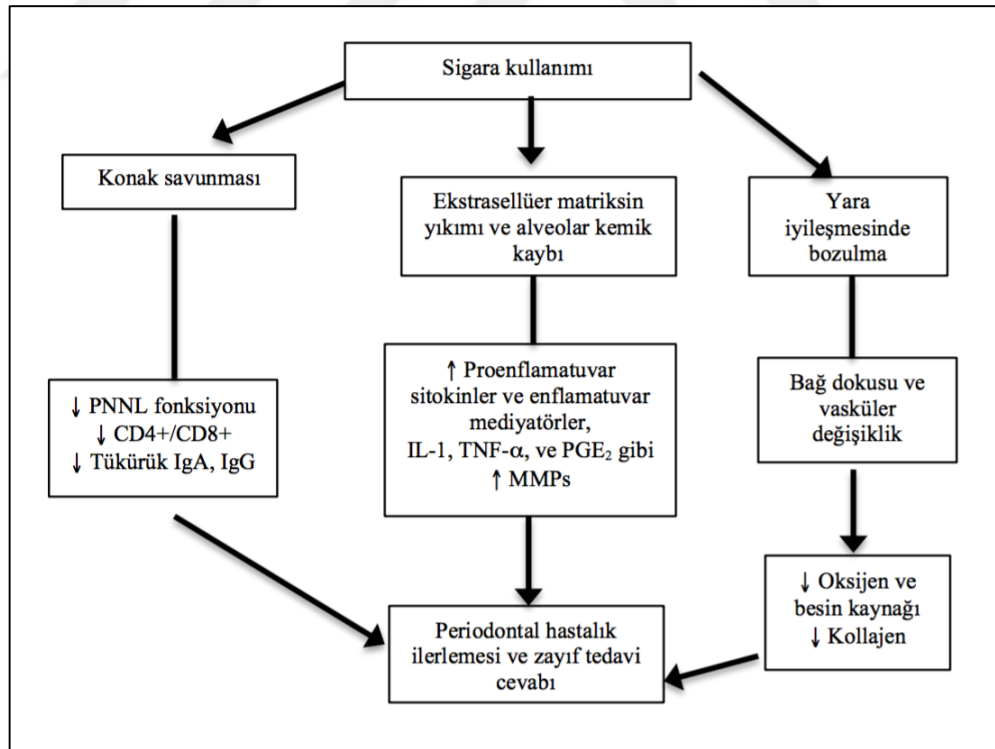
Sigaranın damarlanma üzerine olan etkilerinin araştırıldığı histolojik bir çalışmada küçük kan damarlarının oranının büyüklere göre daha fazla olduğu saptanmıştır (Mirbod ve ark., 2001). Sönmez ve ark. (Sonmez ve ark., 2003) çalışmalarında, dişetinde damarlanma yoğunluğu bakımından bir farklılık bulamamışlardır. Daha geniş kapsamlı bir çalışmada, enflamasyonlu dişeti dokusunda bulunan damar sayısının sigara içmeyenlerde daha fazla olduğu, buna ek olarak ICAM-1 sentezleyen damar sayısının enflamasyonun olmadığı bölgelerde

sigara içmeyenlerde, daha fazla olduğu bildirilmiştir. Sigara içenlerde ise damarlanmadaki azalmaya bağlı olarak endotelde görülen ICAM-1 sekresyonundaki azalmanın nötrofil migrasyonunu olumsuz etkileyebileceği belirtilmiştir (Rezavandi ve ark., 2002).

Nikotine maruz kalan gingival fibroblast hücrelerinde kollajenaz üretiminin arttığı ve kollejen üretiminin azaldığı ortaya konulmuştur (TiptonveDabbous, 1995). Yapılan çalışmalarda, bakteri kaynaklı lipopolisakkaritlerin nikotin ile birleştiği zaman enflamatuvar sitokinlerin indüklendiği rapor edilmiştir (Ryder ve ark., 1998; Seri ve ark., 1999).

4.3.3. Sigara ve konak yanıtı

Sigara, periodonsiyum üzerindeki olumsuz etkilerini mikrobiyal ve konak yanıt faktörlerini değiştirerek göstermektedir. Sigaranın periodontal dokular üzerine olan etkileri Şekil 4.2’de özetlenmiştir (Sham ve ark., 2003).



Şekil 4.2. Sigara kullanımının periodontal dokular üzerine etkileri (Sham ve ark., 2003)

Bilindiği gibi, polimorfonükleer lökositler (PMNL) akut enflamasyonda

bakteriyel invazyona karşı rol oynayan savunma mekanizmasının en önemli hücrelerindedir. Nikotine maruz kalan nötrofillerin birçok fonksiyonunun bozulduğu belirtilmiştir. Sigara içenlerde, PMNL'lerin kemotaksis özelliğinin baskılandığı, antikor seviyelerinin de sigara içmeyenlere göre daha düşük seviyede olduğu gösterilmiştir (Persson ve ark., 2001). Mariggio ve ark. (2001) tarafından yapılan çalışmada sigara içen periodontitisli bireylerin D.O.S.'unda yüksek oranda PMNL apoptozisi saptanmıştır (Mariggio ve ark., 2001). İmirzalıoğlu ve ark. (2005) sigara içen bireylerde tükürükte PMNL apoptozisinin sağlıklılara oranla arttığını rapor etmişlerdir (İmirzalıoğlu ve ark., 2005). Sigaranın konak yanıtına etkilerinden diğeri ise nötrofil migrasyonu üzerine olan negatif etkisidir. Sigara kullananlarda, PMNL migrasyonunun daha az olduğu gösterilmiştir (EichelveShahrik, 1969).

Yapılan çalışmalarda sigara bileşenlerinin, nötrofillerin kemotaksisini inhibe ettiği veya azalttığı belirtilmiştir (BridgesveHsieh, 1986; Kenny, 1977; Seow ve ark., 1994). Başka bir çalışmada ise nikotinin PMNL migrasyonunu etkilemediği, antimikrobiyal özelliği inhibe ettiği bildirilmiştir (Sasagawa ve ark., 1985).

Sigaranın pro-enflamatuvar sitokinler üzerine de etkileri mevcuttur. Sigara içen bireylerde enflamasyon durumunda açığa çıkan TNF- α ve IL-8 seviyesinin sigara içmeyenlere göre daha fazla olduğu saptanmıştır (Iho ve ark., 2003). Sigara içen ve içmeyen 41 periodontitisli hastanın dahil edildiği bir çalışmada D.O.S. IL-6 ve TNF- α düzeylerine bakılmış fakat gruplar arası anlamlı fark bulunamamıştır (Erdemir ve ark., 2004). Sigaranın ve stresin D.O.S. sitokinleri üzerine etkilerinin incelendiği çalışmada IL-1, IL-6 ve IL-8'in yıkım ile doğru orantılı olarak seyrettiği ancak IL-4'ün ters orantılı olduğu belirtilmiştir (Giannopoulou ve ark., 2003). Başka bir çalışmada uzun süre sigaraya maruz kalan bireylerde IL-37 seviyesinin düşük olduğu ve buna bağlı olarak periodontitis oluşma riskinin arttığı belirtilmiştir (Takeuchi ve ark., 2012). IL-1 β ve İnterlökin-1 reseptör antagonisti'nin (IL-1ra) sigara ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada, anlamlı bir sonuca varılamamıştır (Bostrom ve ark., 2000). Petropoulos ve ark. (Petropoulos ve ark., 2004) sigara içen K.P'li hastalarda D.O.S. IL-1 α konsantrasyonlarının azaldığını ifade etmişlerdir. Başka bir çalışmada ise D.O.S. IL-1ra seviyesinin sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (Rawlinson ve ark., 2003). Aktif ve pasif içicilerin

kıyaslandığı bir çalışmada tükürükteki IL-1 β seviyesinin pasif içicilerde sigara içmeyenlere oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir (Nishida ve ark., 2006).

Sigaranın PGE₂ ve IL-1 β gibi kemik rezorpsiyonu ile ilişkili sitokinlerin salınımını artırarak periodontal hastalığa olan yatkınlığı arttırdığı rapor edilmiştir (Payne ve ark., 1996). Zhang ve ark. (Zhang ve ark., 2011; Zhang ve ark., 2010) yaptıkları çalışmalarda, sigaranın M.M.P. ve M.M.P. inhibitörü arasındaki dengeyi bozarak kollajende yıkıma neden olduğunu belirtmişlerdir. Güncel bir çalışmada sigara içen ve içmeyen periodontitisli ve sağlıklı bireylerde M.M.P.-8 mRNA ekspresyonuna bakılmış sigara içen K.P.'lilerde içmeyen K.P.'lilerden anlamlı bir şekilde yüksek çıkmıştır (Visvanathan ve ark., 2014). Kemik yıkım ve yapım olayları ile ilişkili osteokalsin ve tip-I kollajen çapraz bağlı telopeptit (I.C.T.P.)'in tükürükte incelendiği bir çalışmada osteokalsin sigara içen periodontitislilerde, I.C.T.P. ise sigara içmeyen periodontitislilerde yüksek bulunmuştur (Ozcaka ve ark., 2011). Benzer moleküllerin bakıldığı başka bir çalışmada sigaranın tükürükteki osteokalsin seviyesini baskıladığı, fakat I.C.T.P. seviyelerinin sigara içme durumundan etkilenmediği bulunmuştur (Gurlek ve ark., 2009).

Sigaranın Ig'ler üzerine olan etkisinin incelendiği bir çalışmada, tedavi öncesi ve sonrasında *A. actinomycetemcomitans*'lara karşı oluşan IgG antikor seviyelerinin sigara içenlerde anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır (Apatzidou ve ark., 2005). Diğer bir çalışmada, tükürükteki IgA, IgG ve IgM seviyeleri periodontal duruma göre değerlendirilmiş ve sigara içenlerde bu Ig'lerin seviyeleri düşük çıkmıştır (Giuca ve ark., 2014).

Sakallıoğlu ve ark. tarafından (Sakallioğlu ve ark., 2015) yapılan çalışmada, sigara içen ve içmeyen periodontitisli ve sağlıklı bireylerde, bir adezyon molekülü olan vasküler adezyon kaderin (VE-kaderin) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) incelenmiş ve sigaranın D.O.S.'ta VE-kaderin düzeyinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Diğer bir çalışmada ise yine bir adezyon molekülü olan CD44 incelenmiş ve malign ve enflamatuvar hastalıklarda sigara içme durumunun CD44 molekülünü etkileyebileceği belirtilmiştir (Scott ve ark., 2000). Palmer ve ark. (2002) tarafından yapılan çalışmada, sigaranın bırakılmasını takiben plazma ICAM-1

ve CD44 konsantrasyonlarının 4 hafta içerisinde hızlı bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir (Palmer ve ark., 2002).

4.4. Adezyon Molekülleri

Biyolojik yapılarda hücre birlikteliğini sağlayan moleküller ‘Hücre Adezyon Molekülleri’ (H.A.M.) olarak adlandırılır. Hücrelerin birbirlerine ve ekstraselüler matriks komponentlerine adezyonu, bir organizmanın tüm yaşam sürecinde, tüm doku ve organların oluşum, devam ve yeniden şekillenmesinde oldukça önemlidir. Hücre adezyon molekülleri, hormonlar ve sitokinler gibi çok hücreli organizmanın oluşumu ve işlevini düzenler. Bu işlevlerini, hücre-hücre ve hücre matriks adezyonu, yabancı antijen ve patojenlere karşı konakçı savunmasında görev olarak gerçekleştirmektedir (Ergüler ve ark., 2002; Sensoy, 2009).

Lökositlerin dolaşımı terkedip enflamasyon alanına göç edebilmesi için önce endotel hücrelerine ve sonrasında ekstraselüler matriks komponentlerine bağlanması gerekmektedir. Bu bağlanma olayları, lökositlerin yüzeylerinde bulunan veya diğer hücre yüzeylerindeki ekstraselüler matriks proteinleriyle etkileşen H.A.M.’lar yoluyla gerçekleşmektedir. Bu H.A.M.’lar, yalnızca antijen sunumu, lökositlerin aktivasyonu, lökositlerin enflamasyon alanına göç etmesi, hedef hücrenin eritilmesi gibi hücre-hücre etkileşimlerini gerektiren immün ve enflamatuvar olaylarda değil, embriyogenez, yara iyileşmesi ve metastaz oluşumu gibi birçok biyolojik olayda da rol oynamaktadırlar (ErdemveAlper, 1997; Ergüler ve ark., 2002; Terekeci, 2008).

H.A.M.’lar aşağıdaki gibi üç ana gruba ayrılmaktadır: İntegrinler, selektinler, immunglobulin süper ailesi (Albelda ve ark., 1994; CarlosveHarlan, 1994; CrawfordveWatanabe, 1994; GrangerveKubes, 1994; Kasprzak ve ark., 2013; Palmer ve ark., 2002; Penberthy ve ark., 1997; van Buul ve ark., 2007).

H.A.M.’lar, farklı işlevlere sahip kompleks proteinlerdir. Ekstraselüler matriks veya diğer hücreler üzerindeki bir ya da daha fazla ligand ile heterofilik bağlanma yoluyla etkileşime geçerler. Hücre zarını boydan boya geçen (dışarıdan içeriye veya içeriden dışarıya) sinyal olaylarına katılmaktadırlar. Sitokinler tarafından düzenlenirler. Sekresyonları ve/veya aktiviteleri enflamatuvar lezyon bölgelerinde

lokalizedir (CrawfordveWatanabe, 1994). H.A.M.'ların bilinen isimleri dışında alternatif isimleri de mevcuttur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hücre adezyon molekülleri (CrawfordveWatanabe, 1994)

Metin içinde kullanılan isimler	Alternatif isimler
L-Selektin	LAM-1, LECAM-1, gp90 ^{meI} , LEU-8,TQ1,Ly22, DREG.56,LHR
E-Selektin	ELAM-1, LECAM-2
P-Selektin	CD62, PADGEM, GMP-140, LECAM-3
VCAM-1	INCAM-110
ICAM-1	CD54
$\alpha 1\beta 2$	LFA-1, $\alpha 1\beta 2$, CD11a/CD18
$\alpha 2\beta 2$	Mac-1, Mo-1, CR3, $\alpha m\beta 2$, CD11b/CD18
$\alpha 3\beta 2$	P150,95, CR4, $\alpha x\beta 2$, CD11c/CD18

4.4.1. İntegrinler

İntegrinler, bir hücrenin diğer bir hücreye bağlanmasını sağlayan moleküllerdir. İntegrinler transmembran adezyon molekülleridir. Birbirlerine nonkovalent olarak bağlanmaktadır ve heterodimerik α ve β zincirlerinden oluşmaktadır. Birbirinden farklı, 14 adet α ve 8 adet β zincirinin değişik kombinasyonu ile 20 adet integrin oluşmuştur. Molekülün fonksiyonel aktivitesini gerçekleştirmesi için her iki alt ünite de gereklidir, ancak bağlanma özelliğinin β alt ünitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (CarlosveHarlan, 1994; CrawfordveWatanabe, 1994; Güç, 2004; Sensoy, 2009; Terekeci, 2008).

İntegrinler hücre matriksine dıştan bağlanarak heterofilik transmembran yüzey özelliklerini göstermektedirler ve bu sayede ekstraselüler ve intraselüler matriks arasında ilişkiyi, hücrelerin ekstraselüler matrikse tutunmasını ve ekstraselüler matriksten hücreye bilgi akışını sağlamaktadırlar. Hücre dışı sinyaller aracılığı ile haberleşmeyi sağlayan integrinler, dolaşımdaki lökositlerin damar endoteline tutunup bağlanmalarından sonra, enflamatuvar alana göç etmelerinde rol alırlar

(CrawfordveWatanabe, 1994; Güç, 2004). Bunların dışında, embriyolojik gelişim, yara iyileşmesi gibi birçok fizyolojik olayda da hücre-hücre ve hücre-matriks adezyonuna aracılık etmektedirler. İntegrinler, VEGF ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi bazı büyüme faktörlerinin reseptörü olarak da görev yapmaktadırlar (CarlosveHarlan, 1994; Sensoy, 2009).

İntegrinler yapılarında bulundurdıkları β alt ünitelerine göre; β -1, β -2 ve β -3 integrinler olarak isimlendirilmektedirler (CarlosveHarlan, 1994; CrawfordveWatanabe, 1994) (Sensoy, 2009). Bu alt üniteler içerisinde en geniş gruba sahip β -1 integrinler'dir. Aktive olmuş T-lenfositlerinin yüzeyinde 2-4 hafta içerisinde ortaya çıktıklarından dolayı *Very Late Activation Antigen* (VLA) olarak da adlandırılmışlardır. Fibronektin, laminin, kollajen gibi ekstraselüler matriks proteinlerine bağlandıklarından dolayı, yara iyileşmesinde görev almaktadırlar. T-lenfositlerin migrasyonunda, ekstraselüler matriks proteinlerine tutunmada görev almaktadırlar. β -1 grubundan sadece VLA-4, ekstraselüler matriks proteinleri dışında, başka bir adezyon molekülüne (VCAM-1) bağlanarak, lenfositlerin yapışmasında rol oynamaktadırlar. Yani β -1'in ligandı endotel hücresi üzerinde yer alan VCAM-1'dir. β -1 integrinler, mevcut görevlerinin dışında, çeşitli virüslerin ve bakterilerin memeli hücrelerine girmelerini de sağlamaktadırlar (CrawfordveWatanabe, 1994; Güç, 2004).

β -2 integrinler; α 1 β 2 (Lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen-1, LFA-1), α 2 β 2 (makrofaj antijen-1: Mac-1) ve α 3 β 2 (P150/95) olarak üç alt gruba ayrılmaktadır. β -2 integrinler, genellikle lökositler üzerinde yer aldıklarından, lökosit integrinleri olarak da bilinmektedirler. LFA-1, immünglobulin süper ailesinden ICAM-1 molekülleri ile birleşme özelliği vardır yani ICAM-1 ligandır. Böylece lökositlerin enflamasyon alanına göçünde, sitotoksik T lenfositlerinin hedef hücreleri öldürmesinde önem taşımaktadırlar. Mac-1, granülosit ve nötrofil yüzeyinde, P150/95 ise doku makrofajlarında bulunmaktadır. Mac-1 ve p150/95, kompleman reseptörleri olarak da çalışmaktadırlar. CD-18, β -2 integrinlerin ortak zinciridir ve genetik olarak eksik oldukları durumda hayatı tehdit edici bir rahatsızlık olan lökosit adezyon eksikliği görülmektedir (CrawfordveWatanabe, 1994).

β -3 integrinleri genellikle trombositlerde bulunmaktadır ve trombosit agregasyonunda rol oynamaktadırlar genetik olarak eksik olduklarında Glanzman trombastenisi gelişmektedir (CarlosveHarlan, 1994; CrawfordveWatanabe, 1994; Sensoy, 2009).

4.4.2. Selektinler

Selektinler; endotel hücresi ve lökositlerin yüzeyinde yer almaktadırlar ve transmembran özelliğinde glikoproteinlerdir. Diğer adezyon moleküllerin sadece protein yapılarına bağlanabilirken selektinler karbonhidratlara da bağlanabilmektedirler (CrawfordveWatanabe, 1994; Terekeci, 2008).

Selektinler, lökositlerin erken dönemde enflamasyon alanına göç etmesinde, damar endoteline yapışmasında ve yuvarlanma hareketi yapmasında görev almaktadırlar. Yuvarlanma hareketinden sonra meydana gelen sitokin artışı L-selektinlerin uzaklaşmasına ve yerine daha kuvvetli bağlanmaya neden olan integrinlerin gelmesine neden olmaktadır (Sensoy, 2009; Terekeci, 2008) .

Selektinler buldukları hücreye göre; Lökosit için L-Selektin, Endotel için E-Selektin ve trombosit için P-Selektin olarak adlandırılmaktadırlar (CarlosveHarlan, 1994; CrawfordveWatanabe, 1994; Sensoy, 2009).

4.4.2.1. L- Selektin (CD62L)

Selektin ailesinin tanımlanan ilk üyesi L-Selektin'dir. Lökositlerde yer alır ve endotel hücresinde yer alan ligandı ile etkileşime geçer. Nötrofillerin enflamasyon bölgesine göçünde gerekli olan yuvarlanma hareketinde görev almaktadır. L-selektin, hücre aktivasyonundan sonra membran üzerinde en hızlı bir şekilde ortaya çıkan selektin molekülüdür (Sensoy, 2009; Terekeci, 2008).

L-Selektin, glikozile hücre adezyon molekülü-1 (GlyCAM-1), mukozal adressin hücre adezyon molekülü-1 (MAdCAM-1), CD34 olmak üzere üç çeşit liganda bağlanmaktadır. Bu ligandlara bağlanarak lenfositlerin, periferik lenf bezlerine ve mukozal lenfoid dokulara göçüne yardımcı olmaktadır (Mousa, 2004; Terekeci, 2008).

4.4.2.2. P- Selektin (CD62P)

P-Selektinler, trombositler ve endotel hücreleri üzerinde yer almaktadırlar ve lökositlerin endotele tutunmasında görev almaktadırlar. P-selektin, trombin, histamin, bradikinin gibi enflamatuvar mediyatörler tarafından hücrenin uyarılması sonucunda ortaya çıkarlar. Lökositler, trombositler ve endotel hücreleri arasındaki adezyona aracılık ederler. Bu adezyon, lökosit yuvarlanma hareketi, lökositin, enflamasyon alanına göçü, trombüslerin bulunduğu alana fagositoz hücrelerinin hareketi ve T hücrelerinin ortama gelmesi gibi olaylar için gerekmektedir (Bonfanti ve ark., 1989; CrawfordveWatanabe, 1994; Güç, 2004; McEver ve ark., 1989; Sensoy, 2009).

4.4.2.3. E-Selektin (CD62E)

E-Selektin, aktive olmuş endotel hücreleri yüzeyinde bulunmaktadır. Bakteri L.P.S.'lerinin neden olduğu IL-1, TNF- α gibi sitokinlerin artışı ile 1-4 saat içinde endotel yüzeyinde ortaya çıkmaktadırlar ve 24 saat içinde başlangıç değerlerine ulaşmaktadırlar. Kronik enflamasyon alanlarında E-Selektin salınımı mevcuttur, akut enflamasyon alanlarında ise geçici olarak ortaya çıkmaktadırlar ve lökositlerin endotel hücrelerine yapışmasında görev almaktadırlar (Mulvihill ve ark., 2002; Terekeci, 2008).

Üç selektin de lökositlerin endotele yapışma olaylarında ve yuvarlanma hareketinde görev almaktadır fakat L-selektin hareket halindeki hücrelerin yakalanmasında, E-Selektin yuvarlanmada, P-selektin ise iki olayda da etkindir (FrenetteveWagner, 1996).

4.4.3. İmmünglobulin Süper Ailesi

Molekül çeşitliliği bakımından çok zengin olan bu moleküller, yapısal olarak bir sitoplazmik kuyruk ve transmembran kısmından oluşmakta ve Ig'lere benzemektedirler. Homofilik ve heterofilik olarak etkileşirler ve disülfid bağlar ile birbirlerine bağlanırlar. Bu aileye ait moleküller; enflamasyon, hemostaz, morfojeniz ve immünite gibi olaylarda önemli rol oynarlar (CarlosveHarlan, 1994; Sensoy, 2009; Terekeci, 2008).

Genel olarak literatürlere bakıldığında Ig süper ailesinin üyeleri, buldukları hücre çeşidine göre, trombosit endotelial hücre adezyon molekülü, hücreler arası adezyon molekülü, vasküler hücre adezyon molekülü olmak üzere üç ana gruba ayrılmaktadır. Bunların dışında bu aileye ait yeni moleküllerde bulunmaya devam etmektedir (Albelda ve ark., 1994; CarlosveHarlan, 1994; CrawfordveWatanabe, 1994; Ergüler ve ark., 2002; Güç, 2004; Sensoy, 2009).

4.4.3.1. Trombosit endotelial hücre adezyon molekülü

PECAM (*Platelet endothelial cell adhesion molecule*; PECAM, endoCAM, CD31), 711 aminoasit uzunluğunda ve 130 kDa ağırlığında bir moleküldür. Ig benzeri altı adet domain içerir. Özellikle monositler, trombositler, nötrofiller, B hücreleri ve endotel hücreleri tarafından sentezlenmektedirler. Homofilik ve heterofilik bağlanma göstermektedirler. PECAM, β -1 ve β -2 integrinlerin ICAM-1 ve VCAM-1 molekülleri ile birleşmesini sağlayarak, nötrofillerin endotelden transmigrasyonuna yardımcı olmaktadır (Ergüler ve ark., 2002; Sensoy, 2009; Terekeci, 2008).

4.4.3.2. LFA-2 (CD2)

CD2; tüm lenfositlerde, timositlerde ve NK hücrelerinde bulunmaktadır. LFA-3 ile etkileşim içindedir. LFA-3'e bağlanarak T hücrenin aktivasyonuna ve hedef hücreye bağlanmasına yardımcı olmaktadır (Horstman ve ark., 2004; Sensoy, 2009).

4.4.3.3. LFA-3 (CD58)

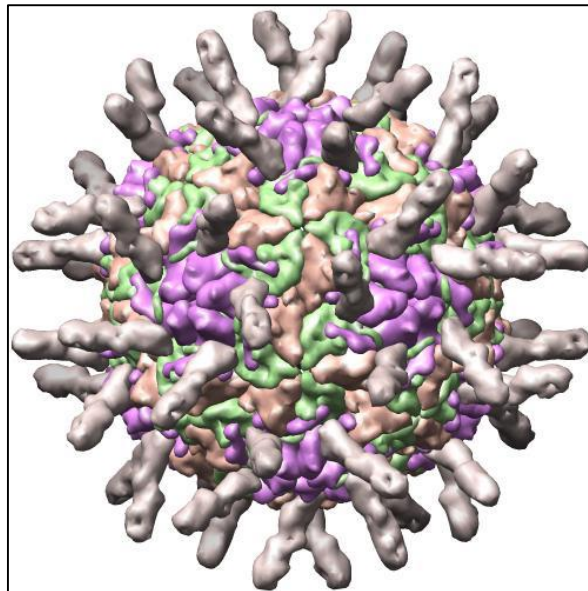
İki adet Ig benzeri domeyin içermektedir. LFA-2'ye bağlanarak T hücrenin antijen sunan hücreler ile olan ilişkisine yardımcı olmakta böylece T hücre aracılı fagositoz işleminde görev almaktadır (Sensoy, 2009).

4.4.3.4. Hücreler arası adezyon molekülü

ICAM; endotel hücreleri, lenfositler, monositler ve granüositlerden sentezlenmektedir. Lökositlerin adezyonunda, transmigrasyonunda ve enflamatuvar hücrelerin aktivasyonunda önemli rol oynamaktadırlar. Yapı ve görevleri bakımından üç alt gruba ayrılmaktadırlar (CarlosveHarlan, 1994; CrawfordveWatanable, 1994), (Sensoy, 2009; Shyu ve ark., 1997).

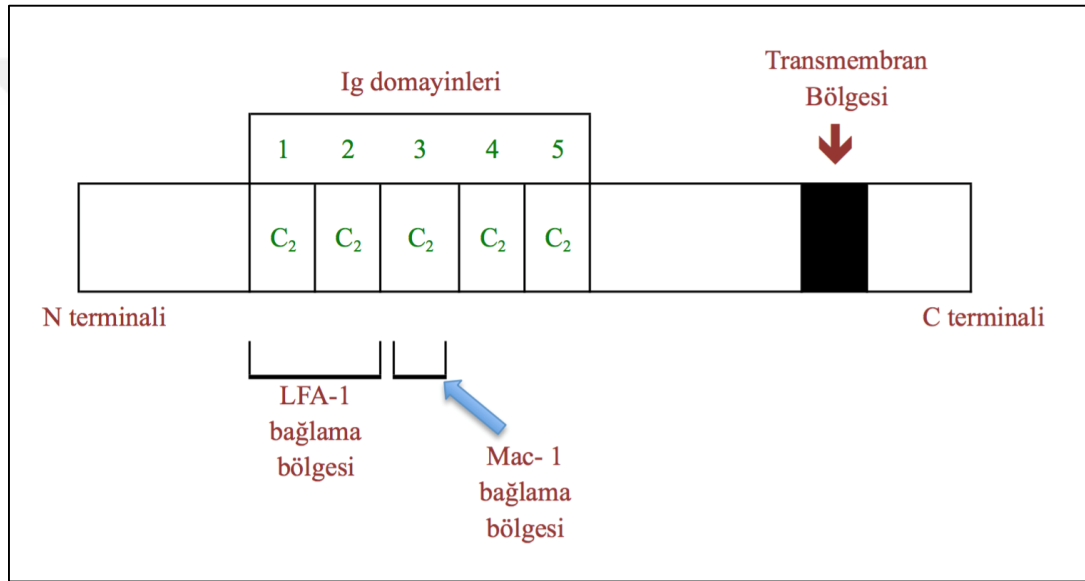
4.4.3.4.1. ICAM-1 (CD54)

ICAM-1, 19 kromozomu üzerinde yer alan, tek kopyalı bir gendir. ICAM-1, ilk olarak zayıf periferik kan lökositleri üzerinde sentezlenen lenfosit aktivasyon belirteci olarak tanımlanıp (Rothlein, 1986), 1991 yılında, immunoblotting yöntemi kullanılarak serumda tespit edilmiştir (Seth ve ark., 1991). Molekülün üç boyutlu görüntüsü, Resim 4.1'de verilmiştir.



Resim 4.1. ICAM-1'in üç boyutlu görüntüsü

Bilinen en önemli adezyon molekülleri arasında yer alan ICAM-1'in bir amino (NH₂) terminal ucu, bir de karboksil (C) terminal ucu bulunmaktadır (Şekil 4.2). Moleküler araştırmalar ICAM-1'in 55 kD büyüklüğünde, 5 adet hücre dışı Ig benzeri domayin içeren çekirdek proteinine sahip olduğunu göstermiştir (Simmons ve ark., 1988; Staunton ve ark., 1988). ICAM-1'in yaklaşık olarak 18.7 nm uzunluğunda kıvrılmış çubuk şeklinde olduğu belirtilmiştir (CarlosveHarlan, 1994; CrawfordveWatanabe, 1994; Kirchhausen ve ark., 1993; Staunton ve ark., 1990).



Şekil 4.2. ICAM-1'in yapısı (Ergüler ve ark., 2002)

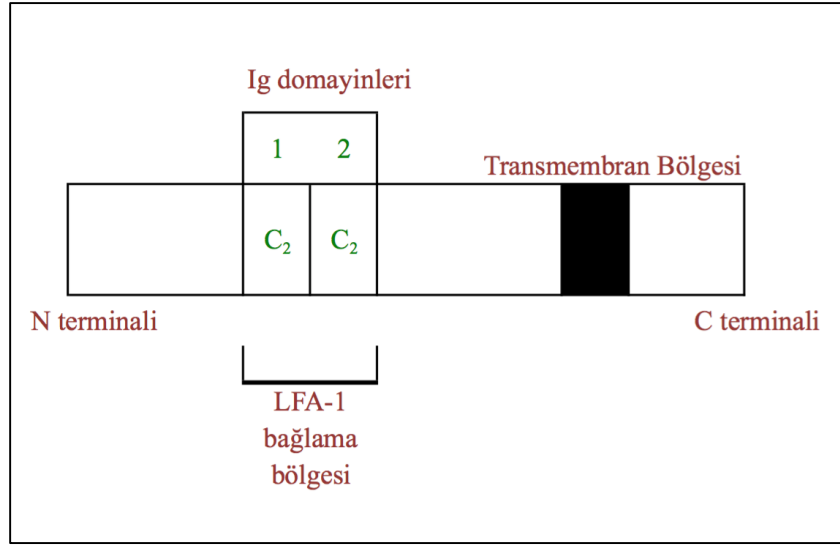
Önceki çalışmalarda elektron mikroskopla bakılan çözünmüş ICAM-1 (sICAM-1) molekülünün esas noktasının hücre dışı bölgenin 2. ve 3. domayinleri arasında olduğu belirtilmiştir (Staunton ve ark., 1990). Bununla birlikte yapılan bir çalışmada, esas nokta 3. ve 4. domayinler arasında gösterilmiştir (Kirchhausen ve ark., 1993), Lökositlerde LFA-1 için primer bağlanma bölgesi ICAM-1'in NH₂ terminal ucundaki ilk iki domayinde lokalize olarak (Staunton ve ark., 1990), Mac-1 için bağlanma bölgesi ise 3. Ig benzeri domayinde lokalize olarak belirtilmiştir (CarlosveHarlan, 1994; Diamond ve ark., 1991).

ICAM-1, vasküler endotel üzerinde, timusa ait epitelyal hücrelerde,

fibroblastlarda, lenfoid doku üzerindeki merkezi dentritik hücreleri ve makrofajlarında, tonsilla mukozasındaki epitelyal hücrelerde ve Langerhans hücrelerinde sentezlenmektedir (De Panfilis ve ark., 1990; Dustin ve ark., 1986). ICAM-1 lenfositler, endotel hücreleri ve monositlerde normalde çok fazla miktarda bulunmazken, IL-1 β , IFN- γ ve TNF- α gibi para-enflamatuvar sitokinlerin ve LPS'lerin uyarısıyla hücre yüzeyindeki miktarları artmaktadır. Sekresyonları, 2-4 saatte başlar 24 saat içerisinde maksimum seviyeye ulaşır ve 72 saat kadar devam eder (DeethsveMescher, 1999; Dustin ve ark., 1986; Pober ve ark., 1986; Swerlick ve ark., 1992). ICAM-1, β 2 integrin alt grubuna ait LFA-1 ve Mac-1'in bağlandığı ligandır ve eozinofiller, T lenfositler ve nötrofillerin göçünde önemli role sahiptirler (CrockardveBoylan, 1998). Eğer monoklonal antikorlar ile ICAM-1 engellenecek olur ise, bu hücrelerin endotele yapışamadığı ve enflamasyon bölgesine göç edemediği belirtilmiştir (CrockardveBoylan, 1998). ICAM-1, antijen sunan hücreler ve T hücreleri arasındaki ilişkilerde sinyal mekanizması olarak görev yapmaktadır. Bu sebepten dolayı ICAM-1'in karşıt ligandı LFA-1 ile olan ilişkisinin artrit, nefrit ve pnömoni gibi birçok enflamatuvar hastalıkta önemli olduğu belirtilmiştir (CarlosveHarlan, 1994; Ergüler ve ark., 2002; Tanaka ve ark., 2001).

4.4.3.4.2. ICAM-2 (CD102)

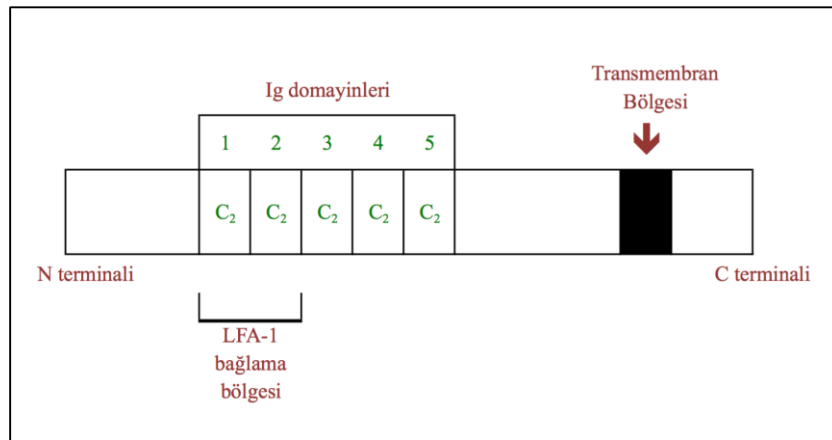
ICAM-2, 17 kromozomu üzerinde yer alan tek kopyalı bir gen olarak belirtilmiştir. Endotel hücrelerinde ICAM-1'e nazaran daha fazla sentezlenmektedir (Hogg ve ark., 1991). Moleküler klonlama, ICAM-2'nin 46 kD büyüklüğünde kor proteini olduğunu göstermiştir (Staunton ve ark., 1989). ICAM-2 de, ICAM-1 gibi bir amino, bir de karboksil ucuna sahiptir ve karboksil ucu üzerinde transmembran bölgesi mevcuttur. Yanlızca 2 adet Ig benzeri domayine sahiptir ve 2 domeyin bölgesi de LFA-1 bağlanma bölgesini oluşturmaktadır (Şekil 4.3). ICAM-2'nin Mac-1 bağlanma bölgesi bulunmamaktadır (CarlosveHarlan, 1994; Ergüler ve ark., 2002; Staunton ve ark., 1989).



Şekil 4.3. ICAM-2'nin yapısı (Ergüler ve ark., 2002)

4.4.3.4.3. ICAM-3 (CD50)

ICAM-3, 87 kDa ağırlığında kor proteinine sahip bir moleküldür (CrawfordveWatanable, 1994). Yapısal olarak ICAM-1 molekülüne çok fazla benzemektedir, bu molekül de 5 adet Ig benzeri domain içermektedir. Fakat 3. Ig domeyininde Mac-1 bağlanma bölgesi yer almamaktadır. (Şekil 4.4). LFA-1 ve α D β 2, ICAM-3'ün ligandı olarak bilinmektedir. Uyarılmamış periferel kan lenfositleri, monositler ve PMNL'ler tarafından sentezlenmekte, dinlenmekte olan veya uyarılmış endotel hücreleri üzerinde sentezlenmemektedir. İmmün cevabın başlangıç aşamasında yer aldığı düşünülmektedir (CrawfordveWatanable, 1994).

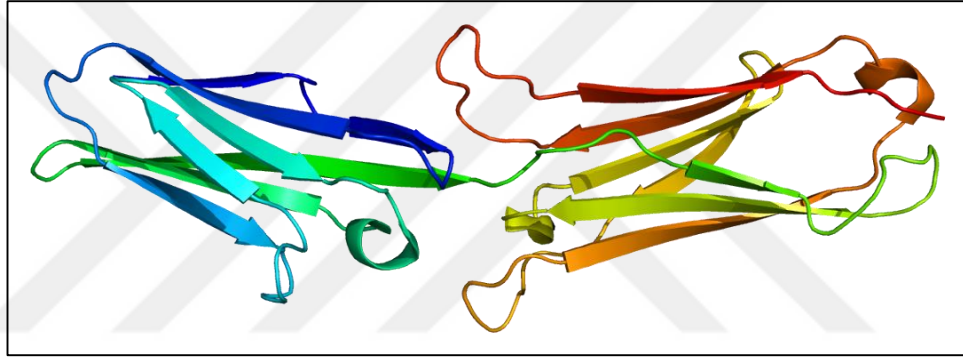


Şekil 4.4. ICAM-3'nin yapısı (Ergüler ve ark., 2002)

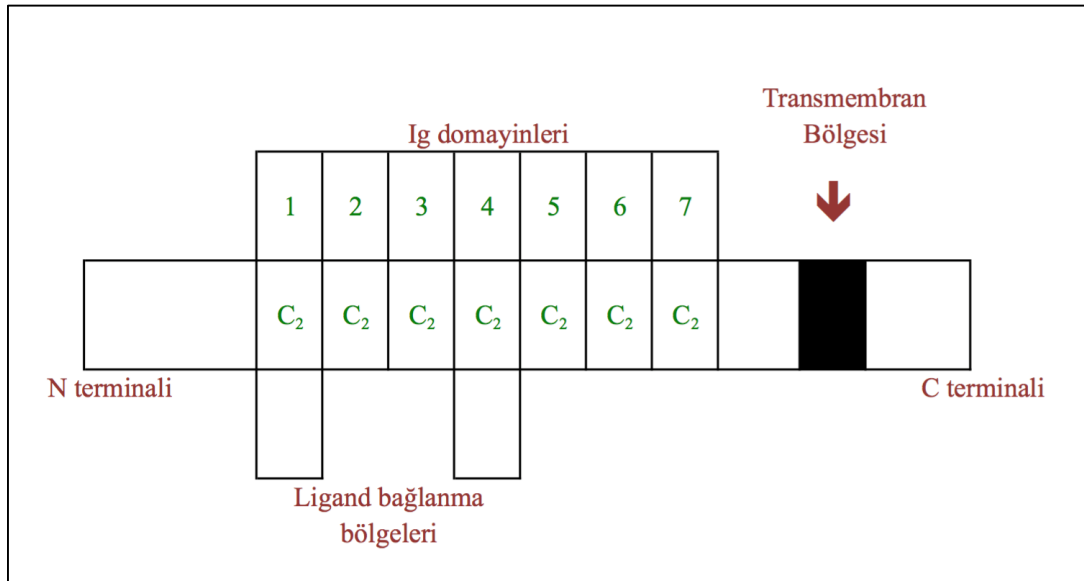
4.4.3.5. VCAM-1

Molekülün genel görüntüsü Resim 4.2’de gösterilmiştir. VCAM-1 ilk olarak 6 domeyinli olarak rapor edilmiştir. Daha sonra endotel hücreleri tarafından sentezlenen dominant formu olan 7 domayinli şekli tespit edilmiştir (Şekil 4.5). İki form arasındaki fark; 6 domeyinli formda tek ligand bağlanma bölgesi 1. Ig domeyindir, 7 domeyinli formun ise 1. ve 4. Ig domeyindir (CarlosveHarlan, 1994; Osborn ve ark., 1989; Osborn ve ark., 1992).

Ligandı, β integrin ailesinden VLA-4 tür ve VCAM-1/VLA-4 yolu, çeşitli allerjik ve enflamatuvar hastalıkların patojenesinde anahtar rol oynamaktadır.



Resim 4.2. VCAM-1’in üç boyutlu görüntüsü



Şekil 4.5. VCAM-1’in yapısı (Ergüler ve ark., 2002)

T hücrelerinin çoğalması, büyümesi, farklılaşması ve tanınmasında VLA-4'ün büyük bir rolü olduğu gösterilmiştir (Ergüler ve ark., 2002; Foster, 1996; Karaoz ve ark., 1996).

VCAM-1; nötrofiller hariç tüm lökositlerde, aktif endotel hücrelerinde, doku makrofajlarında, dendritik hücrelerde ve kemik iliği fibroblastlarında bulunur. T lenfositlerin, monositlerin ve eozinofillerin endotel hücrelerine adezyonunda görev almaktadır. IL-1, IL-4 ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin uyarmasıyla 2 saatte sentezlenir, 6 saatte maksimuma erişir ve 48 ve 72. saatlerde azalmaya başlar (Carlos ve ark., 1990; Masinovsky ve ark., 1990; Wellicome ve ark., 1990). IFN- γ da VCAM-1 sentezine neden olur. VCAM-1 ekspresyonunun, kronik enflamasyon alanlarında belirgin olduğu belirtilmiştir (Foster, 1996) (Ergüler ve ark., 2002; Schmid-Schonbein, 2006).

4.5. Adezyon Moleküllerinin Periodontitis Patogenezindeki Rolü

Periodontal hastalık, bağlantı epitelinin yapısının bozulduğu durumlarda ortaya çıkmaktadır. Daha önceleri, bağlantı epitelinin pasif bir örtüden ibaret olduğu düşünülmekteydi, fakat günümüzde hem enfeksiyona karşı fiziksel bir bariyer sağladığı hem de doğal konak savunmasında aktif rol oynadığı düşünülmektedir (BosshardtveLang, 2005; SchroederveListgarten, 2003). Bağlantı epiteli, diş yüzeyine bağlantı sağlamanın yanında konağın mikroorganizmalar ile olan etkileşiminde anahtar rol oynamaktadır (Darveau ve ark., 1997). Bağlantı epiteli hücreleri, bakteri ve bakteri ürünlerine karşı birçok molekül sentezlemektedir (Moughal ve ark., 1992). Sağlıklı, enflamasyonun olmadığı durumlarda bile bağlantı epiteline bitişik küçük kan damarlarının bir bölümünde PMNL'lerin dişeti oluşuna doğru göçünü yönlendiren VCAM-1, ECAM-1, ICAM-1 ve LFA-3 gibi adezyon moleküllerinin açığa çıktığı belirtilmiştir (Del Castillo ve ark., 1996; Moughal ve ark., 1992). Sağlıklı dişetinde bu adezyon molekülleri hazır olarak bulunabilir ya da bakteri ürünlerinin düşük seviyedeki uyarısına bağlı olarak üretilebilir. Bu durum, mikrobiyal atağa karşı normal konak savunmasında lökositlerin küçük kan damarlarından, dişeti oluşuna doğru olan sürekli hareketinin bir göstergesidir. Epitel hücreleri tarafından üretilen; IL-8, IL-1 α , IL-1 β , ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinler, nötrofil ve endotel hücreleri üzerindeki adezyon moleküllerini aktive

ederek lökositlerin dişeti oluğuna olan göçüne yardımcı olmaktadır (Bickel, 1993; Tonetti ve ark., 1998).

Enflamasyonun temel olayı, lökositlerin kandan dokular içerisine olan hareketidir. Enflamatuvar olayın başlangıcında, endotel hücreleri bakteri kaynaklı ve dokudaki hücrelerden gelen lokal enflamatuvar uyarılara cevap verir. Aktive olan hücrelerden açığa çıkan IL1 β , TNF- α , histamin, C5 α , ve lökotrien b4 (LTB4) gibi proenflamatuvar mediyatörlerin ve bakteri kaynaklı virülans faktörlerinin uyarısı ile endotel hücrelerinin yüzeyinde P-selektin, E-selektin, ICAM-1, ICAM-2 gibi adezyon molekülleri, IL-8 ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi kemokinler açığa çıkar. Endotel hücrelerinin yüzeyinde açığa çıkan tüm bu moleküller lökositin damar dışına çıkışında rol oynamaktadırlar (Gaboury ve ark., 1995; Huber ve ark., 1991).

Lökositlerin enfeksiyon bölgesindeki endotel hücrelerine ilk tutunması lökosit yüzeyindeki adezyon glikoproteinleri ile endotel hücrelerinin yüzeyinde açığa çıkan adezyon moleküllerinin etkileşimi ile gerçekleşir. Yuvarlanma hareketini ilk olarak hücre yüzeyinde hazır halde bulunan L-selektin yönlendirir. Enflamasyon arttıkça iki yeni selektin molekülü yuvarlanmada rol oynar. Enflamatuvar mediyatörlerin uyarısı sonucu erken evrede P-selektin daha sonra da E-selektin açığa çıkar (Huber ve ark., 1991).

Selektinler aracılığı ile lökositlerin endotele ilk bağlanmasından sonra, endotel hücrelerinin adezyon molekülleri lökositlerin yüzeyinde bulunan integrinler ile etkileşime geçer ve sıkı bağlanma gerçekleşir. Bakteri ürünleri ile IL1- β , TNF- α ve IFN- γ gibi sitokinler bu moleküllerin açığa çıkışını artırır. Endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan proteoglikanlara bağlı bulunan IL-8 ve diğer kemokinler, yuvarlanan lökositlerin yüzeyinde bulunan LFA-1 integrin reseptörünün artmasına neden olur ve bu durum lökositin adeziv özelliklerini artırır (Huber ve ark., 1991). LFA-1, endotel yüzeyinde açığa çıkan ICAM-2' ye bağlanır. Endotelin uzun süreli teması, LFA-1 için etkin bir ligand olan ICAM-1' in artışına neden olur, lökosit ICAM-1'e sıkıca tutunur ve yuvarlanması sonlanır (Elner ve ark., 1991).

Transendotelial migrasyonun integrin safhası seçicilik özelliği göstermektedir.

Bu olayın seçiciliği endotel hücreleri üzerinde bulunan VCAM-1 gibi spesifik adezyon moleküllerinin açığa çıkışına bağlıdır. ICAM-1 molekülünün spesifikliği daha azdır, çünkü bu molekülün tamamlayıcı reseptörü olan β 2 integrinler (LFA-1, Mac-1, P150/95) tüm lökositlerin yüzeyinde açığa çıkmaktadır. VCAM-1, mononükleer lökositler için daha spesifik bir moleküldür. Kronik enflamatuvar lökositler (monosit ve lenfositler), nötrofillerde bulunmayan integrinlere sahiptir. Bunlarda biri olan VLA-4 endotelde bulunan VCAM-1'e bağlanır. Endotel, VCAM-1'i uzun süren enflamasyonlardan sonra açığa çıkarır (Carlos ve ark., 1990).

Endotel hücresi yüzeyindeki PECAM'ın, lökositlerin yüzeyindeki PECAM'a bağlanması, lökositlere yol gösterir. Endotel kendi PECAM'ını serbest bıraktığında, lökosit hızla ve kolayca endotel hücreleri arasından dışarı çıkar ve diapedez denen olayla bağ dokusu içerisine girer (Berlin ve ark., 1993). Lökosit, endoteli geçtikten sonra bölgede açığa çıkan bakteri ya da konak kaynaklı kemotaktik faktörlerin etkisi ile bakterilerin bulunduğu yere doğru hücre göçü gerçekleşir ve akut enflamasyonun hücresel olaylarında son adım olan yabancı maddelerin ve ölü dokuların ortadan kaldırıldığı fagositoz aşaması gerçekleşir (GencoveSlots, 1984).

4.6. Tükürük

Tükürük, ağız sağlığının devamı için aktif role sahip, sistemik dolaşımda yer alan bir sıvıdır (Proctor, 2016). DNA, RNA, proteinler, metabolitler ve mikrobiyata dahil birçok biyomoleküller içermektedir (Zhang ve ark., 2016). Tükürük içeriğinin %95-99,4'ü su olmak üzere çeşitli mineraller, elektrolitler, hormonlar, enzimler, ve Ig'lerden oluştuğu rapor edilmiştir (Alkan, 2014; Araz, 2013; KorteveKinney, 2016). Bu moleküler bileşenlerin tükürükteki değişimleri, hastalık tespiti ve risk değerlendirmesi için kullanılabilir (Zhang ve ark., 2016). Tükürük; son yirmi yılda periodontitis, çürük riski, hepatit C ve HIV gibi enfeksiyöz hastalıkların teşhisinde ve tedavi edici moleküllerin belirlenmesinde kullanılmaktadır (Haytaç, 2014; Ramseier ve ark., 2009).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, tükürük kaynaklı biyobelirteçlerin periodontal hastalıkların teşhisinde önemli bir yere sahip olduğu bildirilmiştir (Galloway ve ark., 2016). Tükürük, toplanabilmesi kolay bir sıvı olduğu için çocuklar, yaşlı bireyler ve

koopere olamayan hastalarda da bazı biyobelirteçlerin araştırılmasında avantaj sağlamaktadır (GhallabveShaker, 2010; Ramseier ve ark., 2009). Ayrıca yapılan bir diğer çalışmada, tükürüğün periodontal yıkım için risk grubunda olan bireylerin tanımlanmasında birçok avantaj sağlayabileceği belirtilmiştir (GhallabveShaker, 2010).

Tükürük içeriğinin, teşhis amaçlı kullanılmasının bazı dezavantajları mevcuttur. Özellikle tükürük üretiminin 24 saat boyunca değişkenlik göstermesi, potansiyel biyobelirteçlerin konsantrasyonlarının değişmesine yol açabilmektedir. Ayrıca tükürük toplama metodu ve tükürüğün stimülasyon derecesi de tükürüğün içeriğini etkileyebilmektedir (Haytaç, 2014). Tükürüğün uyarılmamış olarak toplanması basit ve en çok kullanılan yöntemdir. Uyarılmamış tükürüğün, uyarılmış tükürüğe göre hastanın sistemik durumunu daha güvenilir düzeyde yansıttığı belirtilmiştir (Munro ve ark., 2006).

4.7. Adezyon Moleküllerinin Sigara ve Periodontal Hastalıklar ile Olan İlişkisi

Periodontal ve diğer dokuların enflamasyonunda lökositlerin damar dışına çıkışı ve hücre-hücre etkileşimine birkaç adezyon molekülü ailesinin aracılık ettiği bilinmektedir (Kuru ve ark., 2005). ICAM-1, fibroblast ve dişeti epitel hücrelerini de içeren birçok hücre tarafından sentezlenen, süper immünglobulin ailesi üyesidir (Crawford, 1992; Kirby ve ark., 1999). ICAM-1 sekresyonu, enflame gingival bölgelerde lökosit aktivasyonunda anahtar rol oynayan IL-1 β , TNF- α ve INF- γ ile düzenlenmektedir (Dustin ve ark., 1986; Hayashi ve ark., 1994; Shi-Wen ve ark., 1994; Takahashi ve ark., 1994).

İnsan serum ve diğer vücut sıvılarında çözünür halde dolaşan birçok sayıda adezyon molekülü tespit edilmiştir. Bu adezyon moleküllerinin, dişeti oluşu ve periodontal cep içerisindeki hücreler ve bakteriler arasındaki ilişkileri etkileyebileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte periodontal hastalığın farklı formları ve aşamalarında gingival dokulardaki adezyon moleküllerinin sekresyonları hakkında çok az bilgi bulunduğu tespit edilmiştir (CrawfordveWatanable, 1994). Adezyon moleküllerinin, romatoid artrit gibi enflamatuvar hastalıklar için önemli olduğu fakat periodontal hastalığındaki rolleri ile ilgili az bilgi olduğu belirtilmiştir

(Littler ve ark., 1997). Kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynayan dolaşımdaki adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin), endotelial disfonksiyon için potansiyel bir belirteç olabileceği gösterilmiştir (DeGraba ve ark., 1998; Libby, 2002; Pearson ve ark., 2003). ICAM-1'in suda çözünür formu (sICAM-1) ilk olarak normal insan serumu ve lökosit adezyon defektli hastalardan alınan serumda tanımlanmıştır (Kasprzak ve ark., 2013; Rothlein ve ark., 1991). Bu formun serebrosipinal sıvı ve D.O.S.'da da tespit edilebileceği belirtilmiştir (Hannigan ve ark., 2004; Mole ve ark., 1998; van de Stolpevevan der Saag, 1996).

Yapılan çalışmalar , periodontal cerrahi, dıştaşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemlerinin D.O.S.'daki total ICAM-1 seviyelerini azalttığını göstermiştir (Hannigan ve ark., 2004; Kuru ve ark., 2005). Yapılan bir çalışmada, 35 periodontitisli hastada 3 farklı periodontal cerrahi tedavi uygulanarak D.O.S toplanmış ve tedavi sonrası 2., 4., 6. ve 12. haftalarda sICAM-1 ve LFA-3 bakılmış ve molekül seviyeleri cerrahi sonrası kısa süreli artış, sonrasında ise azalma göstermiştir. Sonuç olarak, periodontal yara iyileşmesini takip etmek için yararlı bir belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır (Kuru ve ark., 2005). Başka bir çalışmada ise kronik periodontitisli hastalarda D.O.S.'da tedavi sonrası ICAM-1 ve VCAM-1 seviyelerine bakılmış, VCAM-1 seviyesi, periodontal açıdan sağlıklı ve hastalıklı bölgeler arasında anlamlı fark göstermiş, ICAM-1 ise tedavi sonrasında anlamlı azalma göstermiştir (Hannigan ve ark., 2004). Diğer bir çalışmada periodontitisli hastalarda D.O.S. ICAM-1 seviyeleri ile plak ve enflamasyon durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Mole ve ark., 1998).

Birçok çalışmada adezyon molekülleri diğer enflamatuvar sitokinler ile birlikte araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada 30 şiddetli periodontitis hastasına 6 haftalık periodontal tedavi uygulanmış, tedavi öncesi ve sonrasında diğer enflamatuvar sitokinler ile birlikte serumda ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin adezyon moleküllerine bakılmıştır. Tedavi sonrasında VCAM-1 seviyesinde anlamlı azalma gözlenirken, E-selektin ve ICAM-1 ancak tedavi sonrası 4. haftada anlamlı azalma göstermiştir. Tedavi sonrasında sistemik enflamasyonda azalma olmasına rağmen cevaplar arasında tutarsızlık gözlenmiştir. Bu nedenle daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır (Behle ve ark., 2009). Diğer bir çalışmada, 13'ü iyi,

12'si kötü kontrollü tip 2 diyabetli olan K.P. hastası ve 15 sistemik olarak sağlıklı K.P.'li hastada periodontal tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. ve 3. ay serum örneklerinde enflamatuvar sitokinler ile birlikte ICAM-1 değerlendirilmiştir. İyi kontrollülerde serum ICAM-1 seviyeleri, başlangıca göre 1. ayda anlamlı azalma, 3. ayda ise artış göstermiştir. Kötü kontrollülerde 3. ayda 1. aya kıyasla anlamlı artış olmuştur (Kardesler ve ark., 2010). Benzer bir çalışmada 80 hasta periodontal hastalık ve kardiyovasküler hastalık varlığına göre 4 gruba ayrılmış, serumda kardiyovasküler hastalık ile ilişkili enflamatuvar belirteçler ile ICAM-1 ve VCAM-1 araştırılmıştır. Serum ICAM-1 seviyeleri açısından 4 grup arasında fark bulunamamış fakat VCAM-1 periodontal durum önemli olmaksızın kardiyovasküler hastalığı olanlarda tamamen sağlıklılar ile sadece periodontitisliler kıyaslandığında anlamlı bir şekilde yüksek çıkmıştır (Glurich ve ark., 2002). Başka bir çalışmada, 22 K.P. ve 22 gingivitis veya başlangıç seviyesinde gingiviti olan hastalardan mikrobiyolojik ve serum örnekleri toplanmıştır. K.P.'li hastalarda serum ICAM-1 seviyeleri anlamlı bir şekilde yüksek çıkmıştır. VCAM-1 seviyelerinde ise anlamlı bir değişiklik olmamıştır (Ramirez ve ark., 2014). Güncel bir çalışmada, 15 hastaya dondurulmuş kurutulmuş kemik grefti uygulanmış ve tedavi sonrası 6. ve 9. ayda D.O.S.'da IL-17, IL-18 ve ICAM-1 seviyelerine bakılmış, tedavi sonrasında D.O.S. hacmi etkilendiği halde sitokin seviyelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (Erdemir ve ark., 2015). Diğer çalışmalardan farklı olarak planlanan bir çalışmada, 8 kişi deneysel gingivitis grubuna alınmış başlangıçtan 21 gün sonra ve gingivitisin ortadan kalkmaya başlamasından 14 gün sonra D.O.S., tükürük ve plazma örnekleri toplanmış ve birçok enflamatuvar sitokin ile birlikte ICAM-1'e bakılmıştır. D.O.S. ve tükürük ICAM-1 seviyeleri çok düşük çıkmış veya tespit edilememiş ancak plazma ICAM-1 seviyesi her iki dönemde de anlamlı değişiklikler göstermiştir (Leishman ve ark., 2013).

Sigaranın çözünmüş, spesifik adezyon moleküllerinin ve özellikle de serumda çözünmüş sICAM-1 moleküllerinin serbest halde dolaşması ve salgılanmaları üzerine çok büyük bir etkiye sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Palmer ve ark., 2002; Scott ve ark., 2000). Bununla birlikte adezyon moleküllerinin sistemik seviyelerinin periodonsiyum üzerindeki etkilerinin net olmadığı belirtilmiştir (Pischon ve ark., 2007). Aynı çalışmada, sigara içen ve içmeyen agresif periodontitis

hastalarında periodontal tedavi sonrası serumda adezyon moleküllerine bakılmış ICAM-1 ve VCAM-1 seviyelerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken E-Selektin seviyesinde azalma anlamlı olarak tespit edilmiştir (Pischon ve ark., 2007). Yapılan çalışmalarda, sICAM-1 sigara içen ve içmeyen bireylerde periodontal hastalık için potansiyel bir belirteç olarak kabul edilmiştir (Hannigan ve ark., 2004; Schenkein ve ark., 2007). Koundouros ve ark.'nın (Koundouros ve ark., 1996) yaptığı çalışmada, sigara içen ve içmeyen bireylerde serumda adezyon moleküllerine bakılmış, sICAM-1 seviyesi sigara içen periodontitisi olmayanlarda, sVCAM-1 seviyesi ise sigara içmeyen periodontitisli hastalarda en yüksek çıkmıştır. Bir diğer çalışmada tükürükte başka bir adezyon molekülü olan sCD44'e bakılmış, sigara içen ve içmeyen bireylerdeki periodontal yıkım için bir belirteç olarak düşünülebileceği açıklanmıştır (GhallabveShaker, 2010). Sigara içen ve içmeyen Ag.P., K.P.'li ve periodontal sağlıklı bireylerde adezyon moleküllerinin serumda bakıldığı bir çalışmada, ICAM-1'in sigara içen agresif periodontitislilerde en fazla olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, VCAM-1'in ise sigara içen K.P. ve Ag.P.'li hastalarda sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla olduğu bulunmuştur (Schenkein ve ark., 2007). Fraser ve ark.'nın (Fraser ve ark., 2001) yaptığı çalışmada sICAM-1 molekülüne serumda ve D.O.S.'da bakılmış, sigara içenlerde D.O.S.'daki seviyesi daha az bulunmuştur. Bunun nedeni olarak sigara içenlerde dolaşımdaki sICAM-1 akışının, sigaranın damarlar üzerine olan vazokonstriktif etkisinden etkilenebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Yapılan çalışmalarda, ICAM-1 ve VCAM-1 seviyelerine serum ve/veya D.O.S.'da bakıldığı ve sigara içen ve içmeyen periodontitisli ve periodontal açıdan sağlıklı bireylerde seviyelerinin çok çeşitlilik gösterdiğini görmekteyiz. Bütün bu bilgiler ışığında çalışmamızda, sigara içen veya içmeyen periodontitisli veya periodontal yönden sağlıklı bireylerde serum ve tükürükteki ICAM-1 ve VCAM-1 seviyelerini ve birbirleriyle olan ilişkilerini değerlendirmeyi hedefledik.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Çalışma Gücünün Hesaplanması

Benzer hasta grubu ve dizaynına sahip Koundouros ve ark.'nın (Koundouros ve ark., 1996) yaptığı çalışma baz alınarak serum ICAM-1 konsantrasyon farkı 84,5 ng/ml, standart sapma 95,2 ng/ml ve 0,05 α değeri alınarak yapılan güç analizinde %80'lik güç için her grupta bulunması gereken hasta sayısı 20 olarak belirlendi ve toplam 80 hasta dahil edildi.

5.2. Hasta Seçimi

Bu çalışmada yer alan bireyler, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na çeşitli nedenler ile başvuran hastalardan oluştu. Araştırmaya dahil edilen bireylerde;

- Gönüllü olması,
- Sistemik olarak sağlıklı olması
- Son 3 ayda antibiyotik ve periodontal dokuları etkileyen herhangi bir ilaç kullanmamış olması,
- Son 6 ayda periodontal tedavi görmemiş olması,
- Hamilelik ve laktasyon döneminde olmaması,
- K.P'li grupta yer alan hastalarda, ≥ 1 interproksimal bölgede S.D.'nin ≥ 5 mm (aynı dişte olmamalı) ve ≥ 2 interproksimal bölgede K.A.S.'nin ≥ 6 mm (aynı dişte olmamalı) olması (PageveEke, 2007),
 - Sağlıklı grupta yer alan bireylerde, S.D. ve K.A.S.'nin ≤ 3 mm , S.K.'nin ≤ 10 olması (Haytural ve ark., 2015),
 - Sigara içen hastaların en az son 5 yıldır günde ≥ 10 adet sigara içiyor olması (Buduneli ve ark., 2005),
 - Sigara içmeyen hastaların hayatında hiç sigara içmemiş olması ya da en son 1 yıl önce sigarayı bırakmış olması (van der Weijden ve ark., 2001) şartları arandı.

Araştırma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunuldu ve 05.12.2014 tarih ve 09.2014.0298 numaralı protokol kodu ile onaylandı (Ek 1).

5.3. Çalışma Grupları

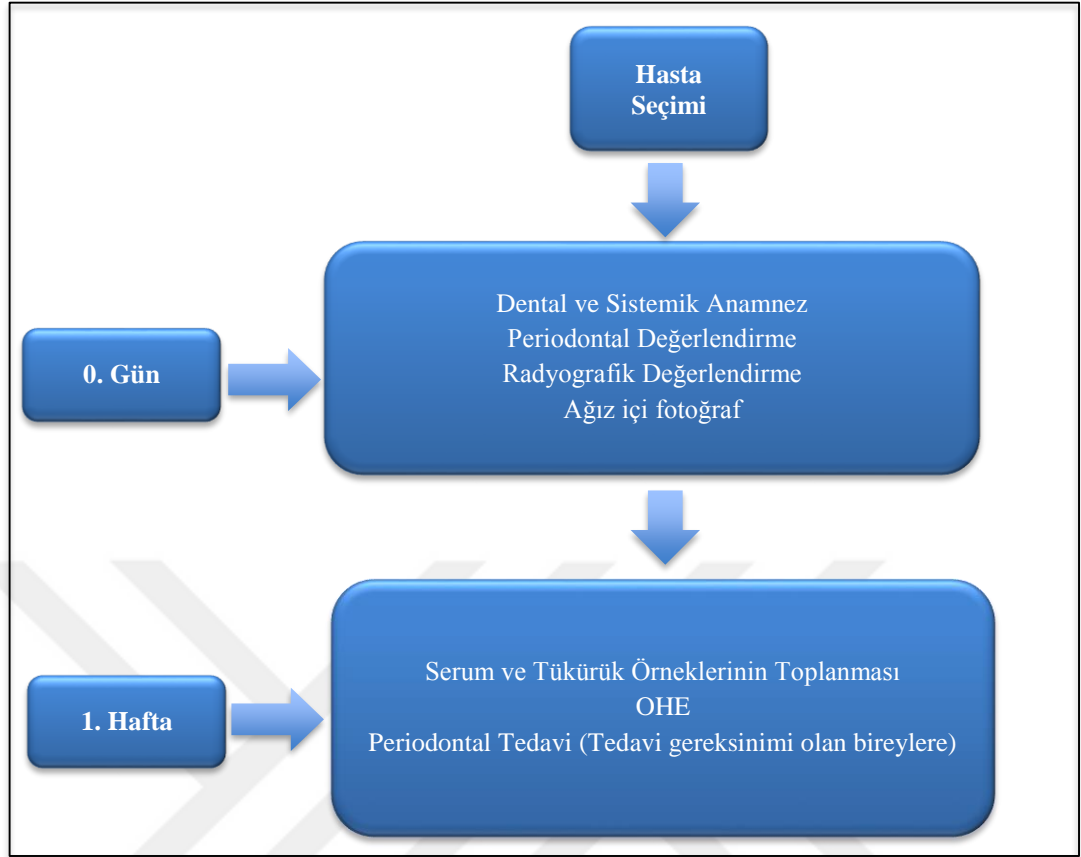
Çalışma modeli gereğince bireyler dört gruba ayrıldı ve her gruba 20 kişi dahil edildi. Gruplar aşağıdaki gibi sınıflandırıldı:

- KP'li sigara içmeyen hastalar {K.P.Sg.(-)}
- KP'li sigara içen hastalar {K.P.Sg.(+)}
- Periodontal açıdan sağlıklı sigara içmeyen bireyler {S.Sg.(-)}
- Periodontal açıdan sağlıklı sigara içen bireyler {S.Sg.(+)}

5.4. Çalışma Planı

Araştırmanın çalışma planı Şekil 5.1'de özetlenmiştir. Seçim kriterlerine uygunluk gösteren hastalara çalışma hakkında bilgi verildi, sonrasında bilgilendirilmiş onam formları (Ek 2) okutuldu ve araştırmaya katılmayı kabul eden bireylere gönüllü olur formları imzalatıldı (Ek 3). Daha sonra detaylı olarak sistemik ve dental anamnezler alındı. Anamnez formu (Ek 4) soruların sözlü olarak sorulması yoluyla dolduruldu. Onam formu ve anamnez formu doldurulduktan sonra ağız içi fotoğraflar alındı, periodontal ölçüm kartları (Ek 5) dolduruldu, 1 hafta sonrasında hastalardan kan ve tükürük örnekleri alındı.

Araştırma kapsamındaki bu değerlendirmeler tamamlandıktan sonra hastalara Periodontoloji Anabilim Dalı kliniğinde diş fırçası ve diş ipi/arayüz fırçası kullanımını içeren ağız hijyeni eğitimi verildi. Periodontal hastalığa sahip bireylere gerekli periodontal tedavi işlemleri uygulandı.



Şekil 5.1. Çalışma planı

5.5. Klinik İndeks ve Ölçümler

Hastaların klinik ölçümleri, tek bir hekim (ÇYŞ) tarafından yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce araştırma kapsamında yapılan ölçümlerin standardizasyonunu sağlamak için araştırmacı kendi içinde kalibre edildi. Kalibrasyon için 4 hastadan 24 saat içinde 2 kez S.D. ve K.A.S. ölçümleri alındı ve ölçümler karşılaştırıldı. İlk ölçüm ile ikinci ölçümün %83 uyumlu olduğu tespit edildi. Ölçümler, ağız aynası ve 0.5 mm çapında, 15 mm boyunda periodontal sond¹ kullanılarak yapıldı. Hastanın ağızındaki mevcut dişler ölçüm kartlarında belirtildi. Bütün klinik ölçümler 20 yaş dişleri haricinde tüm dişlerin 6 noktasından (mesiobukkal, midbukkal, distobukkal, mesiolingual, midlingual, distolingual) yapıldı.

5.5.1. Plak İndeks

¹ University of North Carolina PCPUNC15, Hu-Friedy Ins. Co., ABD

Dişler pamuk tamponlarla izole edilip hava ile kurutulduktan sonra M.D.P. birikimi periodontal sond ve çıplak göz ile Silness ve Løe (SilnessveLøe, 1964) tarafından geliştirilen plak indeksi (P.İ.) kullanılarak yapıldı. Bu inceleme sonucunda her yüzey için 0-3 arasında P.İ. değerleri elde edildi:

0: Diş yüzeyinde gingival alanda plak yoktur.

1: Gözle görülebilen plak yok ama dişeti oluğu girişi boyunca bir sond gezdirildiğinde sondun ucunda plak varlığı gözlenir.

2: Diş yüzeyinde gingival alanda gözle görülebilen ince veya orta kalınlıkta plak varlığı mevcuttur.

3: Diş yüzeyinde gingival alanda ve interdental bölgede gözle görülebilen kalın plak tabakası ve diştaşı mevcuttur.

Tüm ağızdan elde edilen değerlerin toplamı değerlendirilen toplam bölge sayısına bölünerek ortalama P.İ. değeri hesaplandı.

5.5.2. Gingival İndeks

Dişetin renk, ödem, kıvam ve periodontal sondun dişeti oluğunun yumuşak doku duvarı boyunca gezdirilmesi sonucu kanama durumuna göre 0-3 arasında, Løe ve Silness (LøeveSilness, 1963) tarafından geliştirilen gingival indeksi (G.İ.) ile değerlendirildi:

0: Sağlıklı dişeti

1: Hafif iltihap: Hafif renk değişikliği, hafif ödem varlığı, sondalamada kanama yoktur.

2: Orta derecede iltihap: Kırmızılık, ödem ve parlaklık, sondalamada kanama mevcuttur.

3: Şiddetli iltihap: Belirgin kırmızılık, ödem ve parlaklık, ülserasyonlar, sondalamada kanama ve kendiliğinden kanamaya eğilim mevcuttur.

Tüm ağızdan elde edilen değerlerin toplamı değerlendirilen toplam bölge sayısına bölünerek ortalama G.İ. değeri hesaplandı.

5.5.3. Sondalama derinliği

Periodontal sonda cebin tabanına kadar yerleştirilip, cep tabanı ile serbest dişeti kenarı arasındaki mesafe ölçülerek belirlendi. Tüm ağızın sondalama derinlikleri toplamının ölçümlerin yapıldığı toplam bölge sayısına bölünmesi ile ağızın ortalama S.D. hesaplandı.

5.5.4. Sondalamada Kanama

Periodontal cebin sondalanmasından sonra cep içerisinde meydana gelen kanamanın varlığına ve yokluğuna göre (+) veya (-) sondalamada kanama (S.K.) değerleri verildi (Lang ve ark., 1986). Var olarak kaydedilen bölgelerin sayısı tüm ağızda değerlendirilen bölgelerin sayısına oranlanarak S.K. yüzdesi hesaplandı.

5.5.5. Klinik ataşman seviyesi

Klinik ataşman seviyesi (K.A.S.), mine-sement sınırından cep tabanına kadar olan mesafe ölçülerek belirlendi. Tüm ağızın K.A.S. toplamının ölçümlerin yapıldığı toplam bölge sayısına bölünmesi ile ağızın ortalama K.A.S. hesaplandı.

5.6. Tükürük Örneklerinin Elde Edilmesi

Tükürük örnekleri sabah saatlerinde toplandı. Hastalardan örnek toplama öncesinde sigara içmemeleri ve birşey yiyip içmemeleri istendi. Tükürük örnekleri toplanırken hastanın tükürüğünü yaklaşık 5 dakika öncesinden itibaren ağız boşluğunda biriktirmesi ve başını öne eğerek yaklaşık 2,0-5,0 ml tükürüğün doğrudan ve yavaş bir şekilde tek kullanımlık steril kaba (Resim 5.1) aktarılması istendi. Toplanan bu örnekler mikropipet yardımıyla steril polipropilen tüplere¹ aktarıldı (Resim 5.2). Daha sonra örnekler analiz gününe kadar kadar -80°C 'de muhafaza edildi.

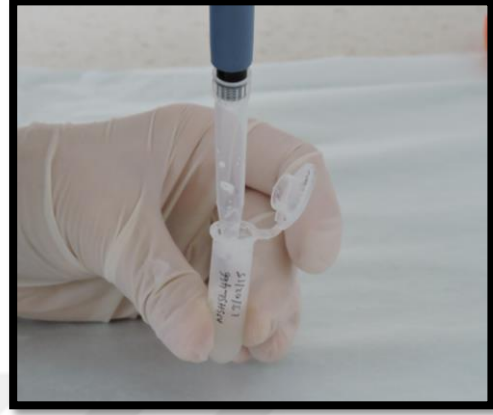
¹ Eppendorf safe lock tubes 1.5 ml, Hamburg, Almanya

5.7. Serum Örneklerinin Elde Edilmesi

Kan örnekleri, hastaların sağ veya sol antekubital bölgelerinden vakumlu

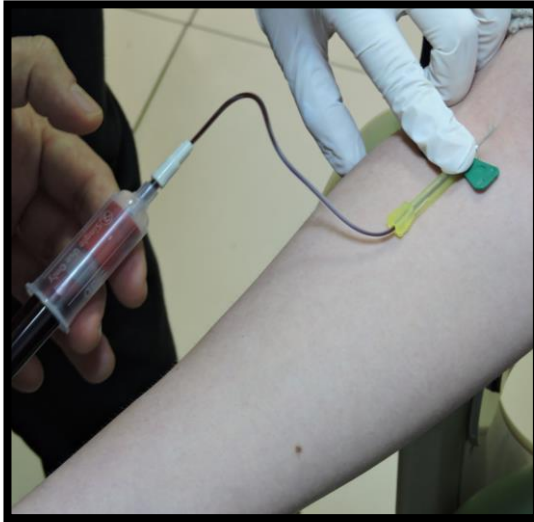


Resim 5.1. Tükürük toplama kabı



Resim 5.2. Tükürüğün *Eppendorf* tüpüne aktarılması

kelebek set¹ (Resim 5.3) yardımıyla, 10,5 ml'lik boş vakumlu tüplere² (Resim 5.4) alındı ve 4000 rpm'de 14 dk santrifüj edildi (Resim 5.5) daha sonra ayrılan serum (Resim 5.6), mikropipet yardımıyla *Eppendorf* tüplere boşaltıldı (Resim 5.7) ve analiz gününe kadar -80°C' de muhafaza edildi.



Resim 5.3. Kan alma işlemi



Resim 5.4. Vakumlu tüp

¹ BD Vacutainer Safety-Lok blood Collection Set., USA

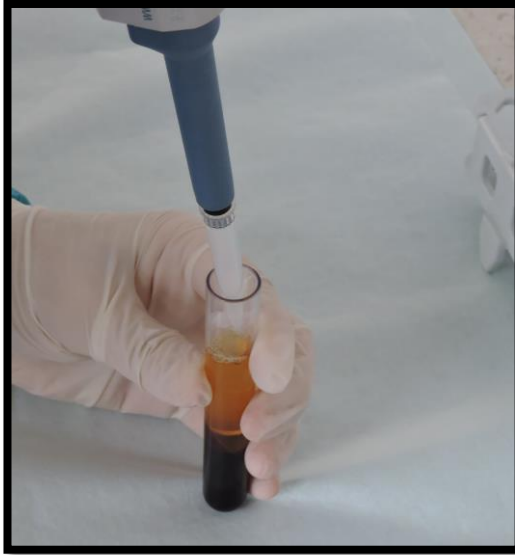
² VACUETTE® TUBE 10.5 ml Z Urine No Additive., USA

5.8. Biyokimyasal İşlemler

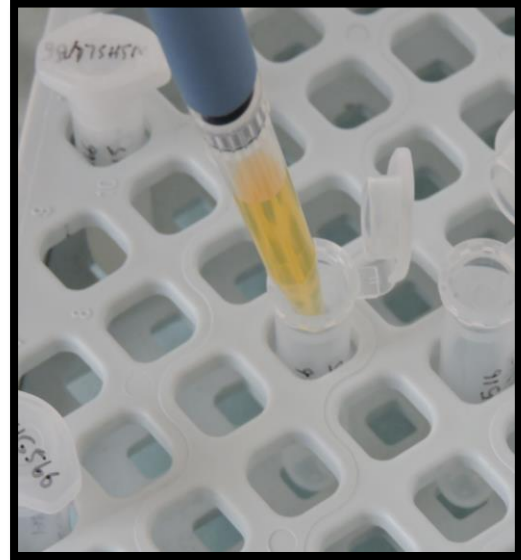
Tüm örnekler toplandıktan sonra kuru buz içinde hızlı kurye ile Finlandiya



Resim 5.5. Santrifüj cihazı



Resim 5.6. Serumun tüpten ayrılması



Resim 5.7. Serumun *Eppendorf* tüpüne aktarılması

Turku Üniversitesi periodontoloji Anabilim Dalı'na yollandı. Örneklerdeki adezyon moleküllerine, Bio-Plex Pro™ kitleri¹ (Resim 5.8) kullanılarak Luminex^{X-map} tekniği ile bakıldı (Resim 5.9).



Resim 5.8. Bio-Plex Pro™ deney kiti



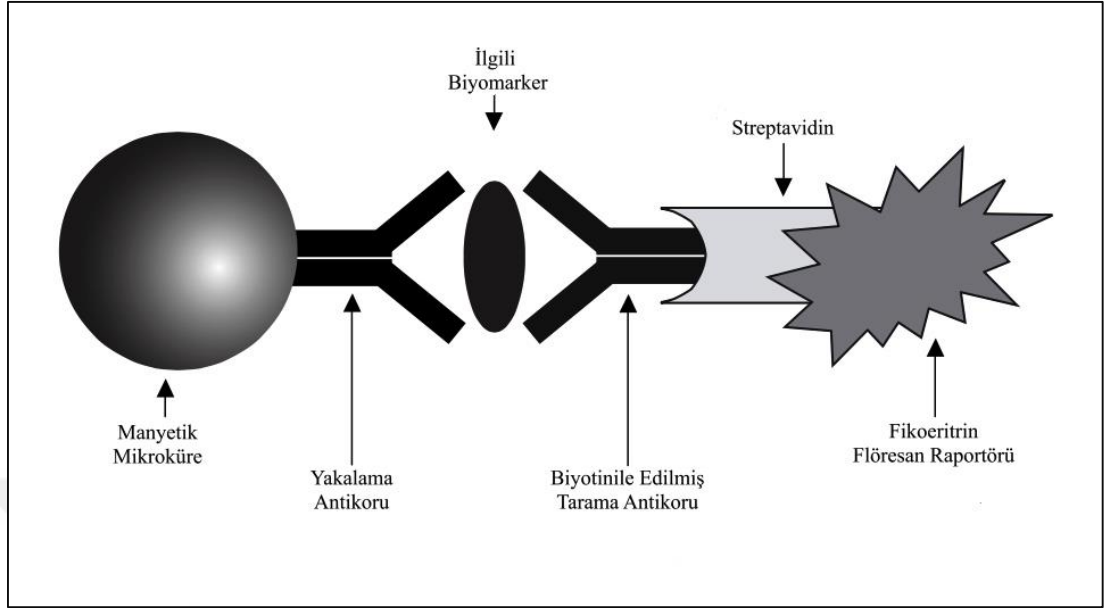
Resim 5.9. Luminex cihazı

Luminex² teknolojisinden kısaca bahsedecek olursak, aynı kitte birden fazla parametrenin analizinin yapılmasına olanak sağlayan lazer teknolojisine sahip bir sistemdir. Bio-Plex Pro™ deneyleri, esas olarak manyetik mikroküre (boncuk)'leri kullanan *immunoassay* tekniğidir (Şekil 5.2). Genel olarak, *sandwich* ELISA tekniğine benzemektedir. Bulmayı hedeflenen belirteçlere yönlendirilen antikorlar boncuklara kovalent olarak bağlanır. Bu bağlanmış mikroküreler ile belirteci içeren örnek reaksiyona girer. Bir dizi yıkama işlemi gerçekleştirilir ve bunun sonucunda bağlanmamış moleküller çıkar. Bir sandviç kompleksi oluşturmak için biyotinitle edilmiş tarama antikorunu eklenir. Son olarak streptavidin-fikoeritrin (SA-PE) konjugatı eklenir. Fikoeritrin, floresan göstergesi olarak görev yapar. Mikroküre tarafından test örneğinden bir analit yakalandığında, floresan boya ile etiketli raportör molekül her bir mikroküre üzerinde reaksiyonu tamamlamak için devreye girmektedir. Sonrasında mikroküreler büyük bir hızla, kendilerine emdirilmiş olan boya tanımlayabilen, bir lazerin önünden geçerler. İkinci bir lazer ise raportör molekül üzerindeki floresans boyayı tanımlar. Son olarak yüksek hızlı dijital sinyal işlemciler tarafından her bir mikroküre tanımlanır ve floresan raportör sinyalleri sayesinde sonuç kantitatif olarak ölçülür ve çıkan sonuçlar, cihaza bağlı bir

¹ Bio-Plex Pro™ Human Cytokine Group II 2-plex Assay, Bio-Rad Laboratories, California , ABD

² Luminex® 200™ , Bio-Rad Laboratories, California , USA

bilgisayara gönderilir.

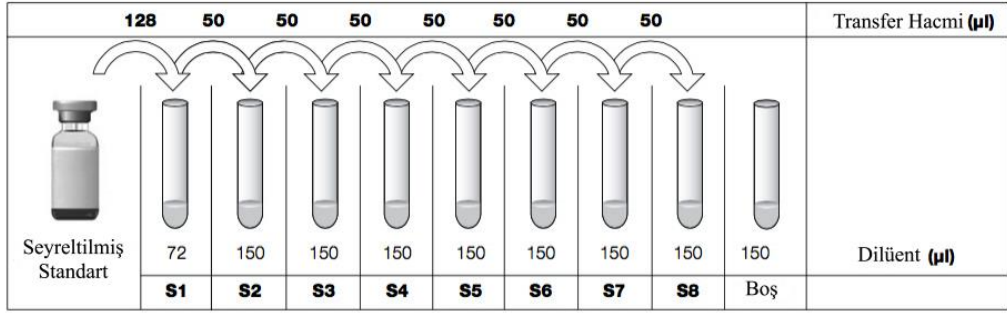


Şekil 5.2. Bio-Plex sandwich immunoassay tekniği

5.9. Serum ve tükürük ICAM-1, VCAM-1 seviyelerinin belirlenmesi

Deneyde ICAM-1 ve VCAM-1 molekülleri için tek bir kit kullanıldı, aynı anda aynı örnekten bakıldı. Başlangıç olarak liyofilize olan serum ve tükürük için kullanılacak standart hazırlandı, serum için 500 µl standart dilüent, tükürük için 500 µl Bio-Plex örnek dilüenti kullanılarak standart sulandırıldı. Elde edilen standart, 5 saniye vortekslendikten sonra 30 dk oda sıcaklığında inkübe edildi. Daha sonra standart dilüsyon işlemi için 9 adet 1,5 ml'lik polipropilen tüp S1'den S8'e kadar ve 1 tanesi boş olmak üzere hazırlandı. Her tüpe spesifik hacimde standart dilüent eklendi (Şekil 5.3). Herhangi bir hacim eksiltme işlemi yapılmadan önce elde edilmiş standart 5 saniye nazıkçe vortexlendi. Sonra 72 µl standart dilüent içeren S1 tüpüne 128 µl standart eklendi ve 5 saniye orta hızda vortekslendi. Daha sonra yeni bir pipet ucu ile S1'den S2'ye 50 µl transfer edildi ve vortekslendi. Bu işleme S2'den S8'e kadar şekil 5.3'teki gibi devam edildi. Elde edilen bu standart ve dilüe standartlar hemen kullanıldı. Örnekler, çözünmesi için deneye başlamadan önce oda sıcaklığında tutuldu ve çözülen örnekler buz içinde tutuldu. Daha sonra ICAM-1 ve VCAM-1 için örnek dilüsyonu işlemine geçildi. İlk dilüsyonda 10 µl örnek ve 30 µl Bio-Plex örnek dilüenti, ikinci dilüsyonda 5 µl ilk dilüsyondan, 120 µl Bio-Plex

standart dilüentinden kullanıldı.



Şekil 5.3. Standartların hazırlanması

Deneyde kullanılacak bileşenler elde edildikten sonra deneye geçildi. Bütün bileşenler oda sıcaklığına getirildi. Kullanılan pipetlerin dikkatlice kalibrasyonları yapıldı, kabarcık oluşumundan kaçınıldı ve her transferde farklı pipet ucu kullanıldı. Deney inkübasyonları bir çalkalayıcı üzerinde 850 ± 50 rpm'de karanlıkta gerçekleştirildi. Her bir kuyucuk içerisine 50 µl olmak üzere plakanın tüm kuyucuklarına manyetik boncuklar pipetlendi ve plaka 2 kez 100 µl yıkama tamponu kullanılarak yıkandı. Daha sonra örnekler, standartlar tüm kuyucuklara 50 µl olarak pipetlendi. Plak çalkalayıcısı üzerinde 850 rpm'de oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. Ardından yıkama işlemi 3 kez tekrar edildi. Her bir kuyuya 25 µl olmak üzere tespit edici ilave edildi ve plak çalkalayıcısı üzerinde 850 rpm'de oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. Yıkama işlemi 3 kez tekrar edildi. Sonra her bir kuyucuğa 50 µl olmak üzere SA-PE eklendi ve plak aliminyum folyo ile sarıldı, çalkalayıcı üzerinde 850 rpm'de oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi ve yıkama işlemi 3 kez tekrar edildi. Plakanın okunması için her bir kuyucuğa 125 µl deney tamponu eklendi ve boncukların tekrar süspansiyonu için plak çalkalayıcısı üzerinde 850 rpm'de oda sıcaklığında 30 saniye inkübe edildi ve son olarak okuma işlemi için Luminex (Bio-Plex sistemi) cihazına yüklendi. Cihaz okuması bittikten sonra her örneğe ait molekül değerleri ng/ml cinsinden alındı.

5.10. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20 paket programı¹ kullanıldı. Klinik ve laboratuvar verilerin sunulmasında ve değerlendirilmesinde ortalama, standart sapma, minimum, maksimum gibi tanımlayıcı istatistik kullanıldı. Demografik verilerin karşılaştırılmasında *Kruskal-Wallis* testi ve Ki-kare testi kullanıldı. Klinik ve biyokimyasal parametreler açısından dört grubun çoklu karşılaştırılmasında *Kruskal-Wallis* testi kullanıldı, anlamlılık tespit edilen parametrelerin ikili karşılaştırılmasında *Bonferroni* düzeltmesiyle birlikte *Mann-Whitney U* testi uygulandı. Çoklu karşılaştırmaların sonuçlarını değerlendirirken istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi. İkili karşılaştırmalarda her grup birbiriyle karşılaştırıldığından dolayı p değeri 6'ya bölündü ($0,05/6=0,008$). *Mann-Whitney U* testinin p değeri $< 0,008$ düzeyinde istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi. Dağılıma *Kolmogorov Smirnov* testi ile bakıldı, dağılımın normal olduğu durumda *Student T* test, normal olmadığı durumda ise Mann Whitney U testi uygulandı. Klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlara, *Pearson* korelasyon testi kullanılarak bakıldı.

¹ IBM SPSS Statistic for Windows, version 20.0, IBM Inc., ABD

6. BULGULAR

6.1. Demografik Veriler

Bu çalışmaya yaşları 21 ile 62 arasında değişen 37'si kadın, 43'ü erkek olmak üzere 80 kişi dahil edildi. Çalışmaya katılan bireylerin demografik verilerine ilişkin dağılımlar Tablo 6.1'de gösterilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması, K.P.Sg.(+)'li grupta $41,75 \pm 6,66$, K.P.Sg.(-)'lide $45,60 \pm 8,48$, S.Sg.(+)'lide $23,65 \pm 1,63$, S.Sg.(-)'lide ise $22,15 \pm 0,99$ olarak belirlendi. K.P.Sg.(-) grubun %45'i, K.P.Sg.(+)'li grubun %25'i, S.Sg.(+)'li grubun %35'i, S.Sg.(-)'li grubun ise %80'inin kadın olduğu tespit edildi. Gruplararası yaş ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0,001$).

Sigara kullanımı ile ilgili olarak; K.P.Sg.(+)'li grubun %25'inin 5-10 yıl, %55'inin 11-20 yıl ve %20'sinin ise 20 yıldan daha uzun süredir sigara kullandığı, S.Sg.(+)'li grubun ise tamamının 5-10 yıl arasında sigara kullandığı tespit edildi. Yine K.P.Sg.(+)'li grubun %20'sinin günde 10-15 adet, %50'sinin 16-20 adet, %20'sinin 21-30 adet ve %10'unun ise 31-40 adet, S.Sg.(+)'li grubun ise %40'nın günde 10-15 adet, %60'nın ise 16-20 adet sigara kullandığı görüldü.

6.2. Klinik Veriler

Çalışma gruplarına ait temsili birer hastanın ağız içi klinik görünümleri ve panoramik radyografileri sırasıyla Resim 6.1, 6.2, 6.3 ve 6.4'te görülmektedir. Tüm ağız ortalama P.İ., G.İ., S.D., K.A.S., S.D. ≥ 4 mm bölge yüzdesi ve K.A.S. ≥ 4 mm bölge yüzdesi değerlerinin gruplararası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 6.2).

Gruplara ait ikili karşılaştırmalar incelendiğinde, P.İ., G.İ., S.D. ve K.A.S. ortalamaları açısından K.P.Sg.(+)'li ve K.P.Sg.(-)'li gruplar, S.Sg.(+)'li ve S.Sg.(-)'li gruplara kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi ($p < 0,008$). Sigara içen ve içmeyen K.P.'li gruplar ile sigara içen ve içmeyen sağlıklı bireyler arasında ise istatistiksel olarak bir farklılık görülmedi ($p > 0,008$) (Şekil 6.1).

Tablo 6.1. Çalışma gruplarının demografik verileri

Demografik Veriler	K.P.Sg.(-)	K.P.Sg.(+)	S.Sg.(-)	S.Sg.(+)	<i>p</i>	Tüm Hastalar
Kadın N(%)	9(45)	5(25)	16(80)	7(35)		37(46,3)
Erkek N(%)	11(55)	15(75)	4(20)	13(65)		43(53,8)
Yaş (Ort±SS)	45,60±8,48	41,75±6,66	22,15±0,99	23,65±1,63	0,000*	33,29±11,84
Sigara kullanım Süresi						
5-10 yıl	-	5(%25)	-	20 (%100)		25(%62,5)
11-20 yıl	-	11(%55)	-	0	0,000**	11(%27,5)
>20 yıl	-	4(%20)	-	0		4(%10)
Sigara Kullanım Sıklığı						
10-15 adet	-	4(%20)	-	8(%40)		12(%30)
16-20 adet	-	10(%50)	-	12(%60)	0,057	22(%55)
21-30 adet	-	4(%20)	-	0		4(%10)
31-40 adet	-	2(%10)	-	0		2(%5)

Kruskal Wallis testi*, $p<0,05$. *Ki-kare testi*, $p<0,05$, K.P.Sg.(-): Kronik periodontitisli sigara içmeyen hastalar, K.P.Sg.(+): Kronik periodontitisli sigara içen hastalar, S.Sg.(-): Periodontal açıdan sağlıklı sigara içmeyen bireyler, S.Sg.(+): Periodontal açıdan sağlıklı sigara içen bireyler, Ort.: Aritmetik ortalama, SS.: Standart sapma.



Resim 6.1. K.P.Sg.(-) gruba bir hastanın ait ağız içi klinik görüntüsü ve panoramik radyografisi



Resim 6.2. K.P.Sg.(+) gruba ait bir hastanın ağız içi klinik görüntüsü ve panoramik radyografisi



Resim 6.3. S.Sg.(-) gruba ait bir bireyin ağız içi klinik görüntüsü ve panoramik radyografisi

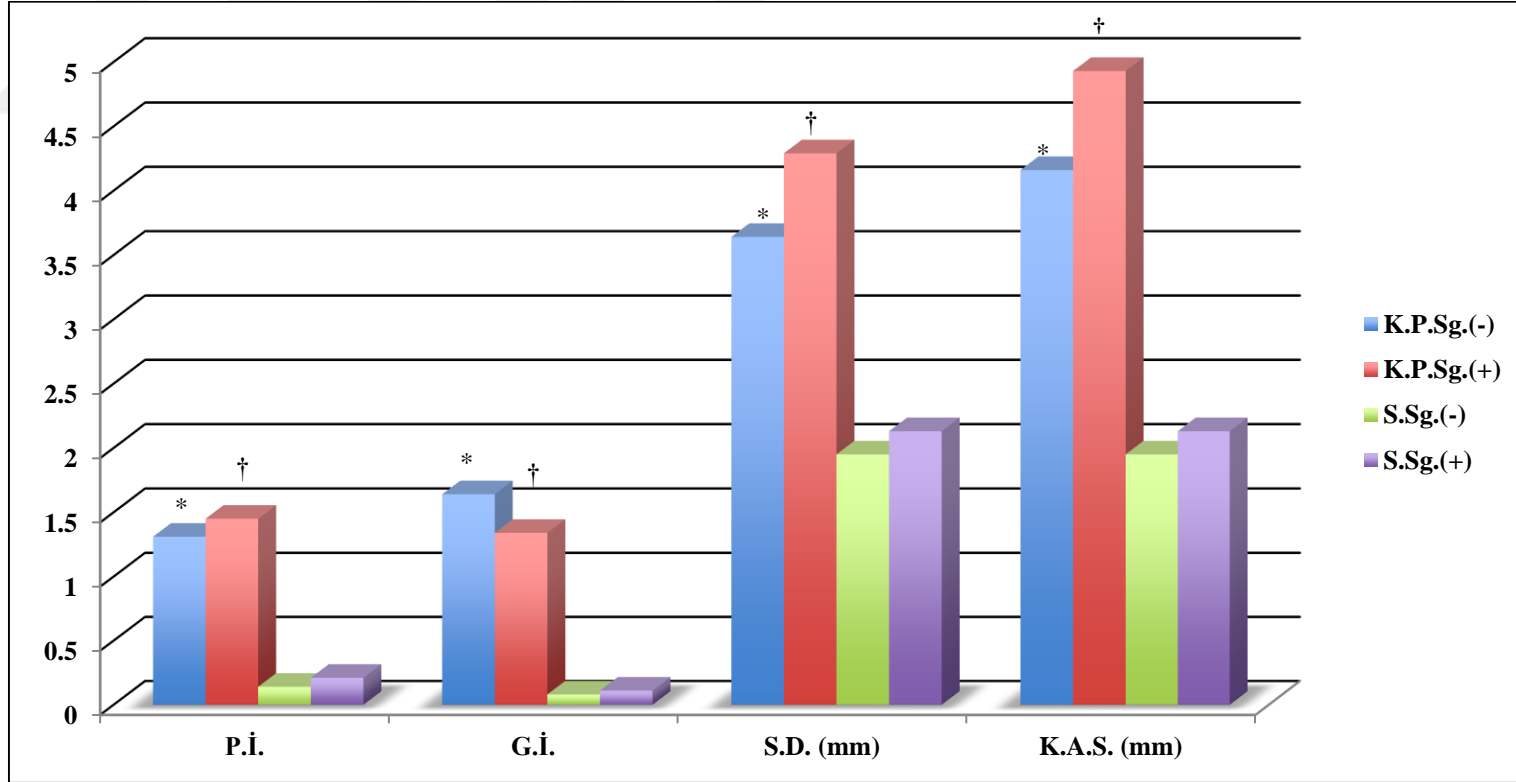


Resim 6.4. S.Sg.(+) gruba ait bir bireyin ağız içi klinik görüntüsü ve panoramik radyografisi

Tablo 6.2. Çalışma gruplarına ait klinik parametreler

Klinik Parametreler	K.P.Sg.(-) N=20 (Ort±SS)	K.P.Sg.(+) N=20 (Ort±SS)	S.Sg.(-) N=20 (Ort±SS)	S.Sg.(+) N=20 (Ort±SS)	p*	Tüm Hastalar
P.İ.	1,31±0,38	1,45±0,59	0,15±0,74	0,21±0,2	0,000	0,78±0,71
G.İ.	1,64±0,3	1,34±0,44	0,84±0,69	0,11±0,08	0,000	0,79±0,76
S.K. (%)	80,78±20,27	75,37±5,45	1,68±0,91	3,56±1,43	0,000	40,35±40,03
S.D. (mm)	3,64±0,87	4,29±1,08	1,95±0,19	2,13±0,39	0,000	3±1,22
S.D.≥4mm bölge yüzdesi	28,51±7,53	78,08±11,13	0	0	0,000	25,99±32,42
K.A.S. (mm)	4,15±1,05	4,93±1,41	1,95±0,19	2,13±0,39	0,000	3,29±1,57
K.A.S.≥4mm bölge yüzdesi	33,82±8,54	83,16±15,32	0	0	0,000	29,24±35,33

**Kruskal Wallis testi*, $p<0,05$, K.P.Sg.(-): Kronik periodontitisli sigara içmeyen hastalar, K.P.Sg.(+): Kronik periodontitisli sigara içen hastalar, S.Sg.(-): Periodontal açıdan sağlıklı sigara içmeyen bireyler, S.Sg.(+): Periodontal açıdan sağlıklı sigara içen bireyler, Ort.: Aritmetik ortalama, SS.: Standart sapma



Şekil 6.1. Klinik verilerin gruplar arası ikili karşılaştırmaları (*Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi, $p < 0,008$*).
 *S.Sg.(+) ve S.Sg.(-) gruplarından anlamlı şekilde yüksek ($p < 0,008$). †S.Sg.(+) ve S.Sg.(-) gruplarından anlamlı şekilde yüksek ($p < 0,008$).

S.K. (%) ortalamaları, diğer klinik parametrelerde olduğu gibi K.P.'lilerde istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p<0,008$). S.K. (%) değeri açısından, sigara içen ve içmeyen K.P.'liler arasında bir farklılık görülmezken ($p>0,008$), sigara içen sağlıklı bireylerde daha yüksek tespit edildi ($p<0,008$) (Şekil 6.2).

S.D. \geq 4mm bölge sayısı (%) ve K.A.S. \geq 4mm bölge sayısı (%) ortalamaları; K.P.Sg.(+)'li grupta, K.P.Sg.(-)'li gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p<0,008$) (Şekil 6.3).

Bireyler sadece periodontal durumlarına göre değerlendirildiğinde, tüm klinik parametrelerin ortalama değerleri, K.P.'li grupta sağlıklı gruba göre anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 6.3).

Klinik parametreler, sadece sigara içip içmeme durumuna göre değerlendirildiğinde, K.A.S. \geq 4mm bölge sayısı (%) ortalamaları hariç gruplar arasında herhangi bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). K.A.S. \geq 4mm bölge sayısı (%) ortalamaları ise sigara içenlerde istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 6.4).

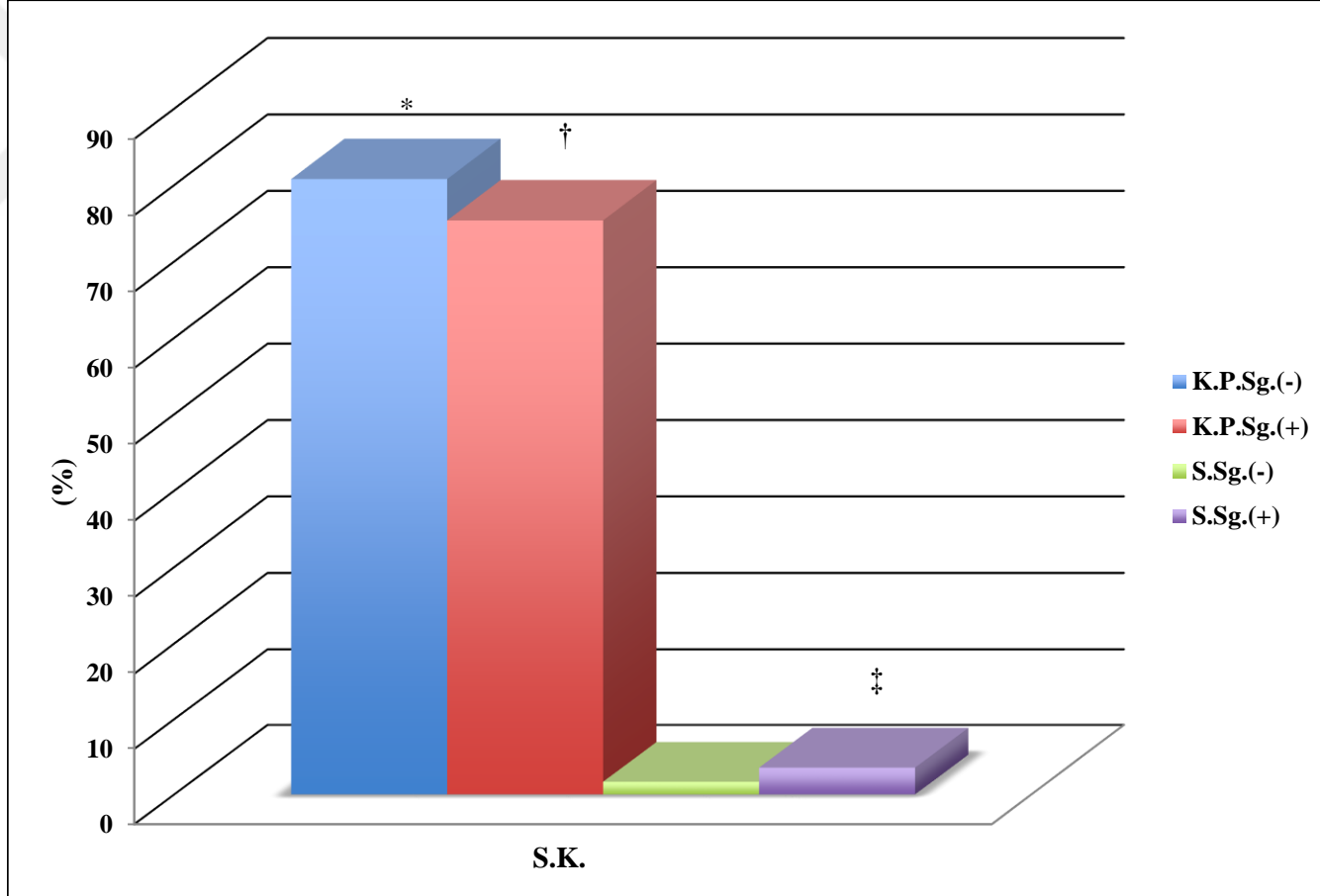
6.3. Biyokimyasal Veriler

6.3.1. Gruplara ait biyokimyasal parametreler

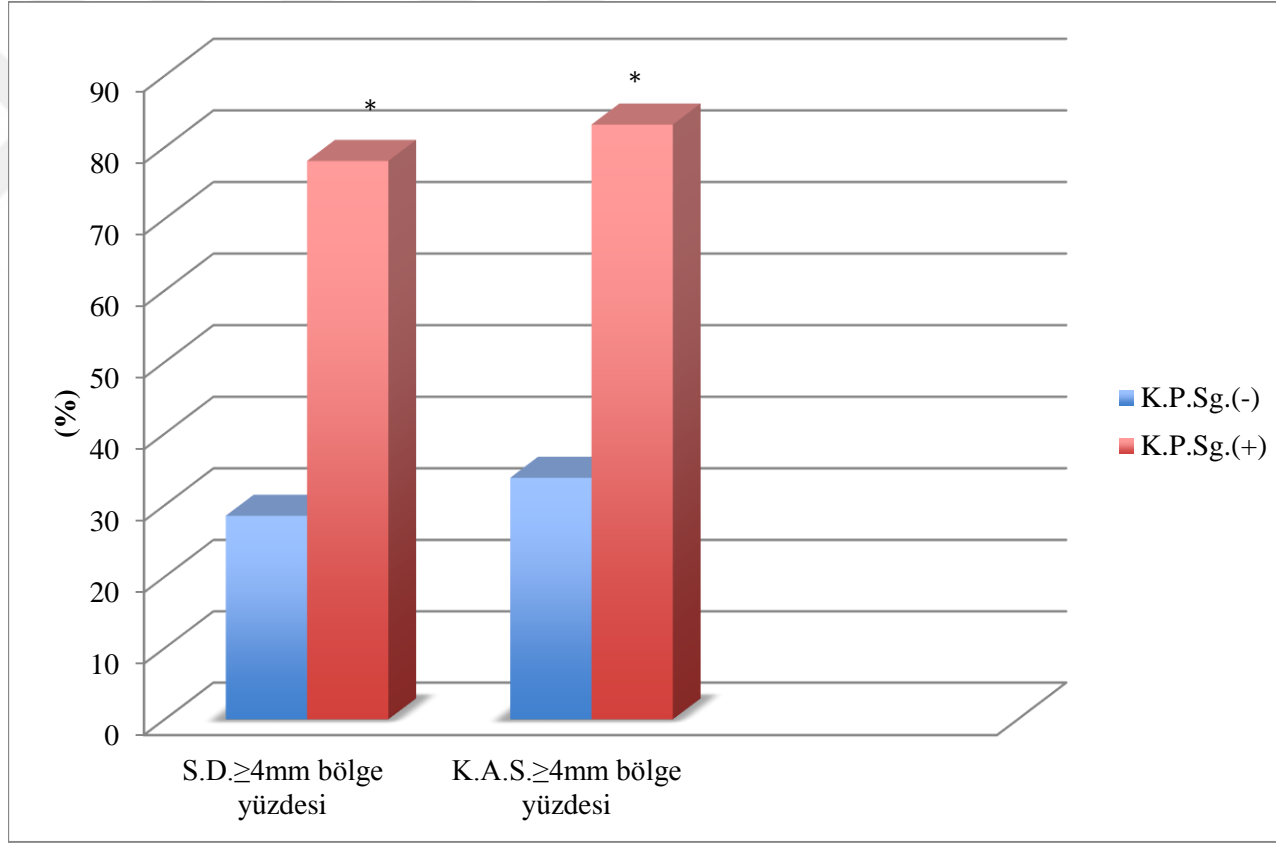
Gruplara ait tükürük ICAM-1, tükürük VCAM-1, serum ICAM-1 ve serum VCAM-1 seviyeleri Tablo 6.5'de gösterilmiştir. Sadece K.P.Sg.(+)'li grupta bir kişiye ait tükürük örneğinde ICAM-1, S.Sg.(-)'li grupta ise iki kişiye ait hem serum hem de tükürük örneklerinde ICAM-1 ve VCAM-1 tespit edilemedi.

6.3.2. Tükürükteki ICAM-1 seviyeleri

Tükürük ICAM-1 düzeyleri açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,000$). Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda,



Şekil 6.2. S.K. (%) ortalamasının gruplar arası ikili karşılaştırmaları (*Bonferroni* düzeltilmeli *Mann-Whitney U* testi, $p < 0,008$). *S.Sg.(+) ve S.Sg.(-) gruplarından anlamlı şekilde yüksek ($p < 0,008$). † S.Sg.(+) ve S.Sg.(-) gruplarından anlamlı şekilde yüksek ($p < 0,008$). ‡S.Sg.(-) gruptan anlamlı şekilde yüksek ($p < 0,008$).



Şekil 6.3. K.P.'li gruplar arasındaki 4 mm ve üzeri S.D. ve K.A.S. yüzdelерinin karşılaştırması (Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi, $p < 0,008$). *K.P.Sg.(-) gruptan anlamlı bir şekilde yüksek ($p < 0,008$).

Tablo 6.3. Klinik parametrelerin periodontal duruma göre değerlendirilmesi

Klinik Parametreler	K.P.'li N=40 (Ort±SS)	Sağlıklı N=40 (Ort±SS)	<i>p</i>*
P.İ.	1,38±0,49	0,17±0,15	0,000
G.İ.	1,49±0,4	0,10±0,79	0,000
S.K. (%)	78,07±18	2,62±1,52	0,000
S.D. (mm)	3,96±1,02	2,04±0,31	0,000
S.D.≥4mm bölge yüzdesi	52,66±26,78	0	0,000
K.A.S. (mm)	4,54±1,29	2,04±0,31	0,000
K.A.S.≥4mm bölge yüzdesi	58,49±27,83	0	0,000

* *Mann-Whitney U* testi, $p<0,05$, K.P.'li: Kronik periodontitisli hastalar, Sağlıklı: Periodontal açıdan sağlıklı bireyler, Ort.: Aritmetik ortalama, SS.: Standart sapma

Tablo 6.4. Klinik parametrelerin sigara içme durumuna göre değerlendirilmesi

Klinik Parametreler	S.g.(+) N=40 (Ort±SS)	S.g.(-) N=40 (Ort±SS)	p*
P.İ.	0,83±0,76	0,73±0,65	0,53
G.İ.	0,73±0,7	0,86±0,82	0,42
S.K. (%)	39,47±37,94	41,23±42,48	0,85
S.D. (mm)	3,21±1,35	2,79±1,06	0,13
S.D.≥4mm bölge yüzdesi	38,04±40,27	14,25±15,36	0,058
K.A.S. (mm)	3,53±1,74	3,06±1,34	0,16
K.A.S.≥4mm bölge yüzdesi	41,58±43,45	16,91±18,13	0,04

*Student t testi, $p<0,05$, Sg(+): Sigara içen bireyler, Sg(-): Sigara içmeyen bireyler, Ort.: Aritmetik ortalama, SS.: Standart sapma

Tablo 6.5. Çalışma gruplarına ait biyokimyasal parametreler

Biyokimyasal parametreler	K.P.Sg.(-) (Ort±SS) (Medyan) (N)	K.P.Sg.(+) (Ort±SS) (Medyan) (N)	S.Sg.(-) (Ort±SS) (Medyan) (N)	S.Sg.(+) (Ort±SS) (Medyan) (N)	<i>p</i> *	Tüm Hastalar
Tükürük ICAM-1 (ng/ml)	9,02±3,65 (8,66) (20)	5,65±2,27 (6,01) (19)	2,25±1,47 (1753,16) (18)	2,83±2,25 (2,08) (20)	0,000	5,01±3,71 (4,29) (77)
Tükürük VCAM-1 (ng/ml)	0,52±0,58 (0,30) (20)	0,53±0,63 (0,29) (20)	0,22±0,22 (0,10) (18)	0,19±0,18 (0,18) (20)	0,011	0,37±0,47 (0,25) (78)
Serum ICAM-1 (ng/ml)	116,95±39,79 (110,71) (20)	161,37±49,63 (154,90) (20)	116,12±30,26 (110,63) (18)	137,81±55,02 (124,88) (20)	0,004	133,49±47,91 (124,03) (78)
Serum VCAM-1 (ng/ml)	139,98±48,43 (128,08) (20)	174,54±57,76 (154,90) (20)	194,86±43,16 (198,36) (18)	189,05±75,14 (190,57) (20)	0,003	174,09±60,57 (165,16) (78)

**Kruskal Wallis testi*, $p < 0,05$, Ort.: Aritmetik ortalama, SS.: Standart sapma, K.P.Sg.(-): Kronik periodontitisli sigara içmeyen hastalar, K.P.Sg.(+): Kronik periodontitisli sigara içen hastalar, S.Sg.(-): Periodontal açıdan sağlıklı sigara içmeyen bireyler, S.Sg.(+): Periodontal açıdan sağlıklı sigara içen bireyler

K.P.Sg.(-) grubun tükürük ICAM-1 seviyesi, K.P.Sg.(+), S.Sg.(-) ve S.Sg.(+) gruplarından istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,000$, $p=0,000$). Bununla birlikte, K.P.Sg.(+) gruba ait ortalama tükürük ICAM-1 seviyeleri, S.Sg.(-) ve S.Sg.(+) gruplarına göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,001$). S.Sg.(+) ve S.Sg.(-) gruplarında ise tükürük ICAM-1 ortalamaları benzer bulundu ($p=0,675$) (Şekil 6.4).

6.3.3. Tükürükteki VCAM-1 seviyeleri

Tükürük VCAM-1 seviyeleri değerlendirildiğinde dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,011$). İkili karşılaştırmalarda, sadece K.P.Sg.(-) grubunun, S.Sg.(+) grubundan anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulundu ($p=0,007$). Diğer gruplar ise ikili karşılaştırmalarda benzer bulgular gösterdi ($p>0,008$) (Şekil 6.4).

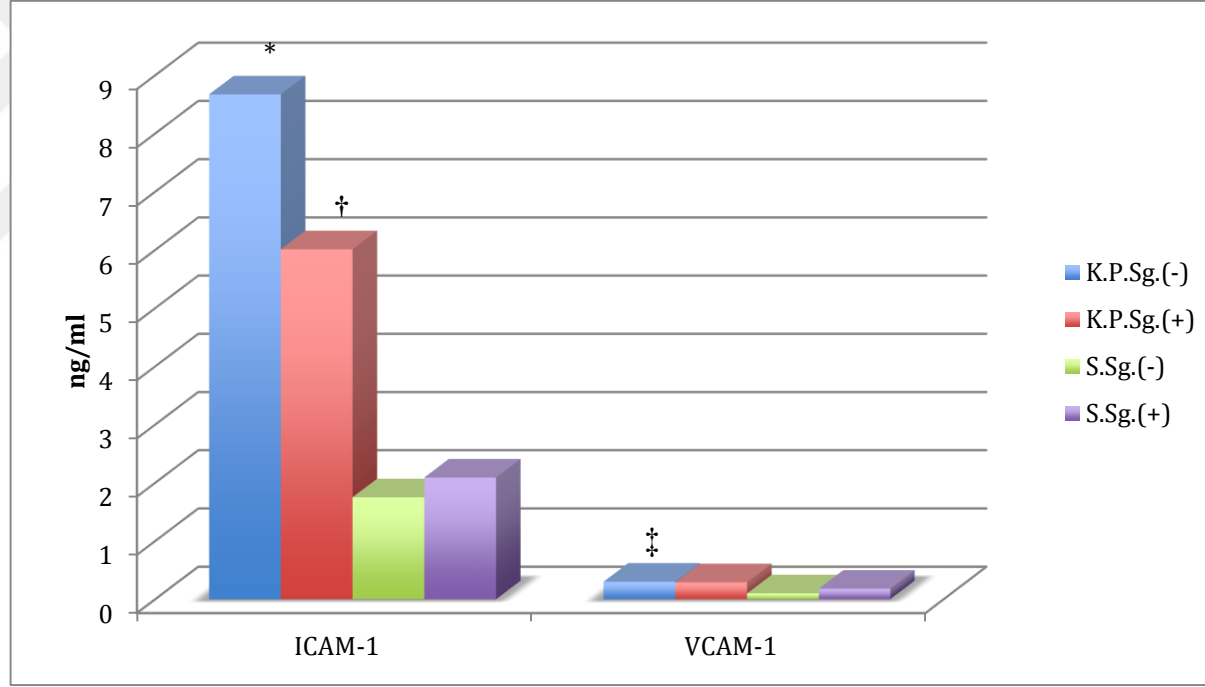
6.3.4. Serumdaki ICAM-1 seviyeleri

Gruplar arası serum ICAM-1 seviyeleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,004$). İkili karşılaştırmalarda; K.P.Sg.(+) grubun sadece K.P.Sg.(-) ile S.Sg.(-) gruplarından anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,002$). Diğer ikili karşılaştırmalar, gruplar arasında benzer sonuçlar ortaya koydu ($p>0,008$) (Şekil 6.5).

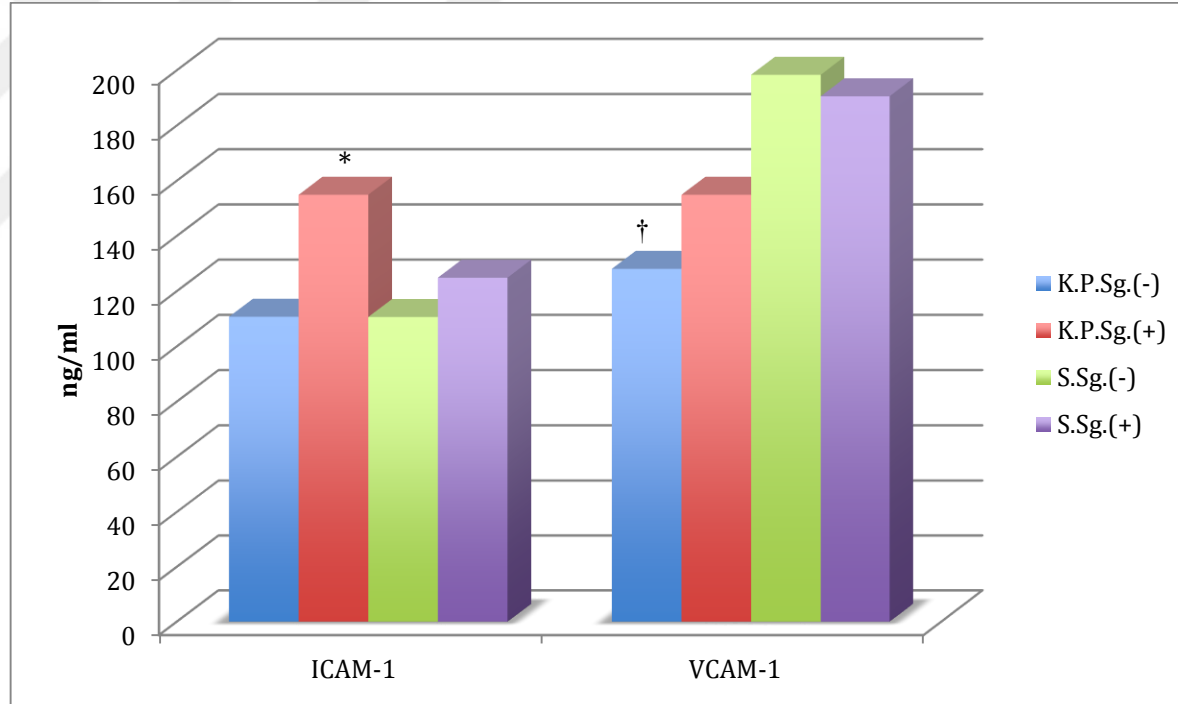
6.3.5. Serumdaki VCAM-1 seviyeleri

Serum VCAM-1 seviyelerinin gruplar arası karşılaştırmasında, istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p=0,003$). İkili karşılaştırmalarda, S.Sg.(+) ve S.Sg.(-) grupları, K.P.Sg.(-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,006$, $p=0,000$). Buna karşın diğer grupların ikili karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,008$) (Şekil 6.5).

6.3.6. Biyokimyasal parametrelerin sadece sigara içip içmeme durumuna göre değerlendirilmesi



Şekil 6.4. Tükürükteki ortalama ICAM-1 ve VCAM-1 seviyelerinin karşılaştırmaları (*Bonferroni* düzeltilmeli *Mann-Whitney U* testi, $p < 0,008$). *Diğer grupların hepsinden anlamlı şekilde yüksek ($p < 0,008$). †S.Sg.(+) ve S.Sg.(-) gruplarından anlamlı şekilde yüksek ($p < 0,008$). ‡S.Sg.(+) gruptan anlamlı şekilde yüksek ($p < 0,008$).



Şekil 6.5. Serumdaki ortalama ICAM-1 ve VCAM-1 seviyelerinin karşılaştırmaları (Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi, $p < 0,008$). *K.P.Sg.(-) ve S.Sg.(-) gruplardan anlamlı şekilde yüksek ($p < 0,008$). †S.Sg.(+), S.Sg.(-) gruplarından anlamlı şekilde düşük ($p < 0,008$).

Biyokimyasal parametrelerin, sigara içme durumuna göre değerlendirilmesi Tablo 6.6'de gösterilmektedir. Tüm bireyler, sigara içenler ve içmeyenler olarak gruplandırılıp karşılaştırıldığında, tükürük ICAM-1 ve VCAM-1 ile serum VCAM-1 seviyelerinin istatistiksel olarak benzer olduğu görüldü ($p>0,05$). Ancak ortalama serum ICAM-1 seviyesi, sigara içenlerde içmeyenlere göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p=0,001$).

6.3.7. Biyokimyasal parametrelerin sadece periodontal duruma göre değerlendirilmesi

Tüm bireyler, periodontal durumlarına göre gruplandırılıp karşılaştırıldığında K.P.'lilerde, tükürük ICAM-1 ve VCAM-1 seviyelerinin, sağlıklılarından istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,001$). Buna karşın serum VCAM-1, sağlıklılarda, K.P.'lilerden istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p=0,002$) (Tablo 6.7).

6.3.8. Biyokimyasal ve klinik periodontal parametreler arasındaki korelasyonlar

Biyokimyasal ve klinik parametreler arasındaki korelasyonlar Tablo 6.8'de gösterilmiştir. Tükürük ICAM-1 ve VCAM-1, hem birbirleri ile hem de tüm klinik parametreler ile kuvvetli pozitif korelasyon gösterdi ($p<0,001$). Tükürük VCAM-1'in bunlara ek olarak serum ICAM-1 ile de pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi ($p<0,05$). Serum ICAM-1 ve VCAM-1, birbirleri ile kuvvetli pozitif korelasyon gösterdi ($p<0,001$). Serum ICAM-1, G.İ. ve S.K. (%) hariç tüm klinik parametreler ile pozitif korelasyon gösterirken, serum VCAM-1, sadece G.İ. ve S.K. (%) ile negatif korelasyon gösterdi ($p<0,05$).

Klinik parametrelerin birbirleriyle olan korelasyonlarına bakıldığında, tüm periodontal parametrelerin kendi aralarında pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi ($p<0,001$).

Tablo 6.6. Biyokimyasal parametrelerin sigara içme durumuna göre değerlendirilmesi

Biyokimyasal parametreler	Sg.(+) Ort±SS (Medyan) (N)	Sg.(-) Ort±SS (Medyan) (N)	<i>P</i> *	<i>P</i> **
Tükürük ICAM-1 (ng/ml)	4,21±2,65 (4,24) (39)	5,82±4,43 (4,92) (38)		0,055
Tükürük VCAM-1 (ng/ml)	0,36±0,49 (0,25) (40)	0,38±0,47 (0,28) (38)		0,895
Serum ICAM-1 (ng/ml)	149,59±53,07 (138,57) (40)	116,56±35,13 (110,63) (38)	0,001*	
Serum VCAM-1 (ng/ml)	181,79±66,56 (170,97) (40)	165,97±53,21 (159,15) (38)		0,251

* *Mann-Whitney U* testi, $p < 0,05$, ** *Student t* testi, $p < 0,05$, Sg.(+): Sigara içen bireyler, Sg.(-): Sigara içmeyen bireyler, Ort.: Aritmetik ortalama, SS.: Standart sapma,

Tablo 6.7. Biyokimyasal parametrelerin periodontal duruma göre değerlendirilmesi

Biyokimyasal parametreler	K.P.'li Ort±SS (Medyan) (N)	Sağlıklı Ort±SS (Medyan) (N)	<i>p</i> *	<i>p</i> **
Tükürük ICAM-1 (ng/ml)	7,38±2,47 (6,56) (39)	2,56±1,92 (1,79) (38)	0,000*	
Tükürük VCAM-1 (ng/ml)	0,52±0,60 (0,29) (40)	0,21±0,19 (0,11) (38)	0,001*	
Serum ICAM-1 (ng/ml)	139,16±49,77 (127,64) (40)	127,54±45,77 (120,04) (38)		0,287
Serum VCAM-1 (ng/ml)	157,26±55,45 (149,27) (40)	191,80±61,35 (191,36) (38)	0,002*	

* *Mann-Whitney U* testi, $p < 0,05$, ** *Student t* testi, $p < 0,05$, K.P.'li: Kronik periodontitisli hastalar, Sağlıklı: Periodontal açıdan sağlıklı bireyler, Ort.: Aritmetik ortalama, SS.: Standart sapma

Tablo 6.8. Biyokimyasal ve klinik parametreler arasındaki korelasyonlar

	Tükürük ICAM-1(ng/ml)	Tükürük VCAM-1(ng/ml)	Serum ICAM-1(ng/ml)	Serum VCAM-1(ng/ml)	P.İ.	G.İ.	S.K. (%)	S.D. (mm)	S.D.≥4mm bölge yüzdesi	K.A.S. (mm)	K.A.S.≥4mm bölge yüzdesi
Tükürük ICAM-1(ng/ml)	1										
Tükürük VCAM-1(ng/ml)	0,572**	1									
Serum ICAM-1(ng/ml)	0,061	0,252*	1								
Serum VCAM-1(ng/ml)	-0,182	0,163	0,523**	1							
P.İ.	0,641**	0,453**	0,254*	-0,092	1						
G.İ.	0,720**	0,368**	0,073	- 0,228*	0,898**	1					
S.K. (%)	0,699**	0,404**	0,126	- 0,243*	0,873**	0,955**	1				
S.D. (mm)	0,554**	0,267*	0,344**	-0,096	0,807**	0,760**	0,771**	1			
S.D.≥4mm bölge yüzdesi	0,372**	0,278*	0,299**	-0,12	0,781**	0,709**	0,756**	0,778**	1		
K.A.S. (mm)	0,570**	0,343**	0,331**	-0,058	0,829**	0,782**	0,776**	0,971**	0,928**	1	
K.A.S.≥4mm bölge yüzdesi	0,382**	0,303**	0,299**	-0,12	0,771**	0,711**	0,769**	0,790**	0,990**	0,801**	1

Pearson korelasyon testi, * $p<0,05$, ** $p<0,001$

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Periodontal hastalıklar, patojen mikroorganizmalar ve konak immün yanıt arasındaki kompleks etkileşim sonucu ortaya çıkan enflamatuvar hastalıklardır (Offenbacher, 1996). Periodontitis; periodontal cep oluşumu, alveol kemiği rezorpsiyonu ve dişi destekleyen yapıları etkileyen yıkıcı, enflamatuvar süreç ile karakterize periodontal hastalıktır (Williams, 1990). Periodontal hastalık oluşumunda primer etyolojik faktör, MDP olmasına rağmen tek başına yeterli değildir. Periodontal hastalıkların başlaması, ilerlemesi ve şiddetlenmesinde rol oynayan risk faktörleri ile ilgili yapılmış geniş epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar mevcuttur (Awuti ve ark., 2012; Bandyopadhyay ve ark., 2010; Dandona ve ark., 2004; GencoveBorgnakke, 2013; HaffajeeveSocransky, 2001). Bu çalışmalara göre; hastalığın gelişmesi ve ilerlemesinde çevresel (sigara, cinsiyet, alkol), sistemik (obezite, metabolik sendrom, diyabet vb. hastalıklar) ve genetik faktörlerin de etkisi vardır (GencoveBorgnakke, 2013; SalviveLang, 2005).

Sigara; kanser, kardiyovasküler hastalıklar, solunum sistemi hastalıkları gibi birçok hastalığa neden olabilmektedir (JohnsonveGuthmiller, 2007; MallampalliveGuntupalli, 2006). Ayrıca yapılan çalışmalarda; sigaranın diyabet, tiroid bozuklukları, deri hastalıkları ve gastrointestinal hastalıkların yanı sıra ağız kanserleri, mukozal lezyonlar ve periodontal hastalıklar ile olan güçlü ilişkisi gösterilmiştir (JohnsonveGuthmiller, 2007; MallampalliveGuntupalli, 2006; Winn, 2001). Nociti ve ark., (Nociti ve ark., 2015) yaptıkları çalışmalarında sigaranın periodontitis için başlıca önlenbilir çevresel risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (Nociti ve ark., 2015). Son zamanlarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, sigaranın periodontal hastalık üzerine olan immün enflamatuvar etkisine odaklanmıştır. Bununla birlikte sigaranın periodontitis gelişmesi ve ilerlemesinde etkili olan hücresel ve moleküler mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır (GencoveBorgnakke, 2013; JohnsonveGuthmiller, 2007; Nociti ve ark., 2015).

Periodontal hastalıkların ilerlemesi ve patogeneğinde en önemli risk faktörü olan sigaranın, şiddetli kemik ve ataşman kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bergstrom, 1989; BergstromveEliasson, 1987; BergstromvePreber, 1994; Grossi ve ark., 1994). Yapılan çalışmalarda, sigara içen bireylerde içme miktarına bağlı olarak ataşman ve kemik kaybının içmeyenlere oranla 2-8 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (Baljoon ve ark., 2005; Grossi ve ark., 1995; JohnsonveGuthmiller, 2007). Sigara, immün sistemin çeşitli bileşenleri üzerine negatif etkileri olan 4000'den fazla sitotoksik ve karsinojenik toksin içermektedir (Barbour ve ark., 1997; GencoveBorgnakke, 2013; SoporiveKozak, 1998). Ayrıca, lokal ve sistemik yollarla periodontal hastalık patogenezi ve gelişiminde rol almaktadır (Apatzidou ve ark., 2005; Barbour ve ark., 1997). Sistemik etkisini, PMNL'lerin fagositoz ve kemotaksis fonksiyonlarını bozarak, proenflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak ve periodontal patojenlere karşı oluşan antikor üretimini azaltarak göstermektedir (Guntsch ve ark., 2006; Tangada, 1997). Lokal olarak ise; damarlarda vazokonstrüksiyon, kan akımında azalma, osteoklast aktivitesinde artış, kollajen sentezinde azalma ve kollajenaz üretiminde artışa neden olmaktadır (Barbour ve ark., 1997; Fredriksson ve ark., 1999; Guntsch ve ark., 2006).

Adezyon molekülleri, hücre içi sinyal molekülleridir. Hücre-hücre ve hücre-matriks adezyonunu teşvik eden çok yaygın bir fizyolojik rol üstlenmektedirler (ScottvePalmer, 2002). Lenfositler (B hücreleri ve T hücreleri), sekonder lenfoid dokular ile kan dolaşımı arasında, lökositler ise (nötrofil ve monosit gibi diğer beyaz kan hücreleri) lokal enflamasyon bölgeleri ile sistemik dolaşım arasında hareket ederek immün yanıtın en önemli basamaklarını oluşturmaktadırlar (ScottvePalmer, 2002). İnsan serum ve diğer vücut sıvılarında çözülmüş halde dolaşan birçok adezyon molekülü tespit edilmiştir (CrawfordveWatanable, 1994). Bu adezyon molekülleri ve ligandları enflamatuvar ve immün reaksiyonlarda önemli rol oynamaktadırlar (Hannigan ve ark., 2004). Koundouros ve ark. (Koundouros ve ark., 1996) tarafından yapılan bir çalışmada sigaranın, vasküler cevabı ve nötrofil migrasyonunu etkileyerek enflamasyon belirtilerinde azalmaya neden olduğu belirtilmiştir. Bunun nedeni olarak da; artan düzeylerdeki çözülmüş adezyon moleküllerinin, lökositlerin adezyonu üzerine olan etkisi gösterilmiştir. Bu çalışmada

serum sICAM-1, periodontal durumdan bağımsız olarak sigara içenlerde daha yüksek tespit edilmiştir (Koundouros ve ark., 1996). Bu sonuç, yapılan birçok çalışma ile teyit edilmiştir (Blann ve ark., 1998; Blann ve ark., 1997; Scott ve ark., 2000; Wallen ve ark., 1999). Rumella ve ark. (Rumalla ve ark., 1997) yaptıkları bir çalışmada, sigara içen bireylerin akciğer lavaj sıvılarında 10 kat daha fazla ICAM-1 düzeyi tespit etmişlerdir. Diğer bir çalışmada sigaranın, çeşitli hastalıklı dokularda adezyon moleküllerinin sekresyonunda değişikliğe neden olduğu ve sigaranın bırakılmasından sonra dört hafta içinde bu adezyon moleküllerinin konsantrasyonlarında hızlı bir azalma olduğu belirtilmiştir (Palmer ve ark., 2002). Yapılan çalışmalarda, adezyon moleküllerinin tüm enflamatuvar hastalıklar için önemli olduğu fakat periodontal hastalıktaki rolleri hakkında sınırlı bilgi olduğu görülmüştür (GhallabveShaker, 2010; Palmer ve ark., 2002). Bu bilgilere dayanarak çalışmamızda, sigara içen ve içmeyen periodontitisli ve periodontal açıdan sağlıklı bireylerde serum ve tükürükteki ICAM-1 ve VCAM-1 seviyelerini tespit etmeyi hedefledik.

Periodontitisin klinik tanısı için belirlenen kriterler, çalışmanın tekrarlanabilirliği, araştırma bulgularının ve deneylerin standardizasyonu için gereklidir (Machtei ve ark., 1992). Literatürler incelendiğinde farklı periodontitis kriterlerinin kullanıldığı veya herhangi bir standart kriterin olmadığı görüldü (Bergstrom ve ark., 2000; Erdemir ve ark., 2004; GhallabveShaker, 2010; Gurlek ve ark., 2009; Ozcaka ve ark., 2011). Kriterler arasındaki bu farklılık, çalışmalarda elde edilen sonuçların birbirleriyle karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır (PageveEke, 2007). Bu sonuca dayanarak 2007 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri-Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından yapılan ortak çalıştayda, orta ve şiddetli periodontitis kriterleri belirlenmiştir (PageveEke, 2007). Bu çalışma 2012 yılında geliştirilmiş ve hafif periodontitis kriteri de eklenmiştir (Eke ve ark., 2012). Çalışmamızda, bu çalıştay tarafından belirlenen, şiddetli periodontitis kriteri kullanıldı.

Araştırmaya 20 sigara içen, 20 sigara içmeyen K.P.'li ve 20 sigara içen, 20 sigara içmeyen sağlıklı olmak üzere 80 birey dahil edildi. Gruplara dahil edilecek

birey sayısını tespit etmek amacıyla, Koundouros ve ark.'nın (Koundouros ve ark., 1996) yaptıkları çalışma sonuçları kullanılarak yapılan güç analizinde, molekül konsantrasyon farkı 84,5 ng/ml, standart sapma 95,2 ng/ml ve 0,05 α değerleri kullanıldı. Çalışma gücünün %80 olması için her gruba dahil edilecek birey sayısı 20 olarak bulundu.

Sistemik hastalıklar, kullanılan ilaçlar, laktasyon ve hamilelik gibi durumlar konak yanıtını değiştirebileceğinden dolayı (Armitage, 1999) çalışmamıza dahil edilen gruplar sistemik olarak sağlıklı bireylerden oluşturuldu.

Periodontal hastalığın şiddeti ile günlük içilen sigara miktarı ve içilen yıl arasındaki ilişki yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Grossi ve ark., 1994; HaberveKent, 1992). Sigara içme durumu; bireye sorularak veya biyokimyasal analizler ile yapılmaktadır. Sigara kullanımının biyokimyasal olarak analizi, sigaranın sistemik bir metaboliti olan kotinin tayini ile yapılmaktadır. Kotinin, hem günlük sigara kullanımını hem de uzun süre ile maruz kalınmış sigara miktarını tespit etmeye yardımcı olmaktadır (McGuire ve ark., 1989). Literatürde sigaranın periodontal hastalıklar ve periodontal tedaviler üzerindeki etkilerini inceleyen araştırmaların çoğunda, sigara içenler grubuna en az 5 senedir günde 10 adet ve üzerinde sigara içtiğini beyan eden bireyler dahil edilmiştir (Gumus ve ark., 2014; Gurlek ve ark., 2009; Haytural ve ark., 2015; Ozcaka ve ark., 2011). Çalışmamızda sigara içenler grubuna, literatürlerdeki genel yaklaşımı destekler nitelikte en az 5 senedir günde 10 adet ve üzerinde sigara içtiğini beyan eden bireyler dahil edildi.

Çalışmamızda, hastaların periodontal durumlarını tespit etmek amacıyla P.İ., G.İ., S.D., S.K. ve K.A.S. ölçümleri uygulandı. P.İ., diş yüzeyindeki plak miktarına bağlı olarak hastaların ağız hijyen seviyelerini tespit etmek amacıyla uygulandı (SilnessveLoe, 1964). G.İ., dişetin renk, kıvam ve kanama açısından değerlendirilmesini sağlamaktadır (LoeveSilness, 1963). Bu nedenle G.İ., enflamasyonun derecesini belirlemek amacıyla çalışmamızda kullanıldı. Kanamanın (%) olarak ifade edildiği S.K., periodontal cep içerisindeki enflamasyon durumu hakkında bilgi vermektedir. S.D., o andaki periodontal hastalık varlığının ve

şiddetinin belirlenmesinde kullanılan bir parametredir, K.A.S. ise geçmişte meydana gelmiş olan periodontal yıkımın derecesinin belirlenmesinde daha fazla bilgi vermektedir. Machtei ve ark (Machtei ve ark., 1992). yaptıkları çalışmada, bu iki parametrenin bir arada kullanılmasının daha güvenilir sonuçlar elde etmeye yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir. Page ve Eke (PageveEke, 2007) tarafından yapılan çalışmada, K.A.S.'nin S.D.'den daha kesin sonuç verdiği ve periodontal hastalığın şiddeti ve ilerlemesi için altın standart olduğu belirtilmiştir. Ancak K.A.S.'nin tek başına kullanımının yanlış sonuçlara neden olabileceği açıklanmış ve bu duruma örnek olarak da periodontal olarak sağlıklı bölgelere enflamatuvar olmayan dişeti çekilmelerinin eşlik edebileceği gösterilmiştir (PageveEke, 2007).

Bu çalışmada, biyolojik materyal olarak serum ve tükürük kullanıldı. Serum, periodontal patojenlere karşı üretilen, dolaşımdaki enflamatuvar uyaran ve tepki hakkında bilgi vermektedir. K.P.'li hastalarda dolaşımdaki sitokin düzeylerinin artışı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Buduneli ve ark., 2011; Gumus ve ark., 2014). ICAM-1 ve VCAM-1 moleküllerinin periodontal hastalıklar ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda genellikle biyolojik örnek olarak serum kullanılmıştır (Behle ve ark., 2009; Koundouros ve ark., 1996; Ramirez ve ark., 2014; Schenkein ve ark., 2007). Yapılan bu çalışmalarda her iki molekül de serum da tespit edilebilmiştir (Behle ve ark., 2009; Koundouros ve ark., 1996; Ramirez ve ark., 2014; Schenkein ve ark., 2007).

Periodontitis ile ilgili sitokinlerin araştırıldığı geçmişte yapılmış çalışmalarda genellikle serum ve D.O.S örnekleri kullanılmıştır. Günümüzde ise bunlara alternatif olarak biyolojik materyal olarak tükürük kullanılmaktadır (Jaedicke ve ark., 2016). Tükürük, çok sayıda hücre (epitelyal hücreler, nötrofiller, bakteriler gibi) ve hücre olmayan (glikoproteinler, peptitler, RNA, DNA, elektrolitler, lipitler, steroid, hormonlar ve diğer küçük moleküller) bileşenler içermektedir (Jaedicke ve ark., 2016). Tükürük, ağız sağlığının korunması için birçok önemli fonksiyonları gerçekleştirmektedir (Proctor, 2016). Tükürüğün tanı aracı olarak büyük bir potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir. Sistemik hastalıkların teşhisinin yanı sıra, ağız bölgesindeki hastalıkların teşhisinde de önemli bir materyaldir (Galloway ve ark., 2016). Tükürük, ağızdaki lokal patolojik değişiklikleri D.O.S'a benzer olarak

yansıtılabilmektedir (Jaedicke ve ark., 2016). D.O.S. ile kıyaslandığında birçok avantajları vardır. Tükürük, düşük maliyet ile invaziv olmadan kolaylıkla toplanabilen benzersiz bir biyolojik sıvıdır (HassonaveScully, 2016). Çalışmamızda bireylerin periodontal durumunu daha iyi yansıtacağından dolayı uyarılmış tükürük yerine uyarılmamış tükürük kullanıldı. Yapılan çalışmalarda da daha çok uyarılmamış tükürüğün kullanıldığını görmekteyiz (Gursoy ve ark., 2015; Recker ve ark., 2015; Varghese ve ark., 2015). Kronik böbrek hastalığı olan bireylerde tükürükte ICAM-1'in değerlendirildiği bir çalışmada uyarılmış tükürükte sitokin seviyelerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Thorman ve ark., 2010). Yapılan diğer bir çalışmada Sjögren sendromu olan bireylerde uyarılmış tükürükte VCAM-1 tespit edilememiştir (Cuida ve ark., 1997).

Biyolojik sıvılardaki çözünebilen moleküllerin tespit edilmesinde *ELISA*, Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) vb. teknikler kullanılmaktadır (Vignali, 2000). Fakat bu yöntemlerin bazı dezavantajları mevcuttur. Örnek olarak; *ELISA* ile bir örnekten tek bir molekül bakılabilmektedir, PCR'de ise doğal proteinler tespit edilememektedir (Vignali, 2000). Bu olumsuzlukların üstesinden gelebilmek için *Multiplex bead* sistemleri üretilmiştir (Vignali, 2000). Çalışmamızda da bir *Multiplex bead* sistemi olan Luminex®-xMAP™ tekniği kullanıldı. Luminex teknolojisi, aynı kuyucukta birden fazla molekülün analizine olanak sağlayan bir sistemdir. Bu durumun avantajı, *ELISA* ile kıyaslandığında daha ucuza mal olması ve daha az zamana ihtiyaç duyulmasıdır. Ayrıca çok düşük miktardaki örnek ile yüksek hassasiyette veri elde edilmesini sağlayabilmesidir (Thorman ve ark., 2010). İki yöntemin kıyaslandığı bir çalışmada, *ELISA* ve Luminex®-xMAP™ teknolojisi ile elde edilen sonuçlar arasında farklılık bulunmamıştır. Aynı çalışmada, tükürükteki proteinlerin analizi için Luminex®-xMAP™ teknolojisinin güvenilir bir yöntem olduğu ortaya konmuştur (Arellano-Garcia ve ark., 2008).

Çalışmamızda sigara içen veya içmeyen K.P.'li hastalarda P.İ. açısından bir farklılık olmadığı görüldü ($p>0,008$). Sigara ve periodontal hastalık ile ilgili yapılan çalışmaları incelediğimizde ağız hijyeninin sigara içenlerde daha kötü ve plak miktarının sigara içenlerde içmeyenlere nazaran daha fazla olduğunu bildiren çalışmaları görmekteyiz (ErdemirveBergstrom, 2006; Pindborg, 1949; Preber ve ark.,

1980; Sheiham, 1971). Birçok çalışmada ise çalışmamız ile benzer olarak sigaranın P.İ. değerlerine etki etmediği tespit edilmiştir (Axelsson ve ark., 1998; Bergstrom, 1989; Bergstrom ve ark., 2000; HaberveKent, 1992; HaffajeeveSocransky, 2001; Haytural ve ark., 2015; Kaur ve ark., 2014; PreberveBergstrom, 1986). Örneğin Preber ve ark. (PreberveBergstrom, 1986) tarafından yapılan 369 K.P.'li hastanın dahil edildiği çalışmada, sigara içen ve içmeyen K.P.'lilerde ortalama P.İ. yaklaşık olarak 1,5 bulunmuştur. Bunun nedeni olarak, çalışmaya dahil edilen hastaların benzer ağız hijyen alışkanlıklarının olması gösterilmiştir. Feldman ve ark. (Feldman ve ark., 1983) ise 862 kişiyi dahil ettikleri çalışmalarında diğer araştırmalardan farklı olarak, P.İ.'yi sigara içenlerde içmeyenlerden daha düşük tespit etmişlerdir. Bu durumu ise çalışma öncesinde bireylerin ağız hijyen alışkanlıklarını bilmedikleri şeklinde açıklamışlardır. Bunun yanında; plak kıvamı, yapışkanlığı, bileşim ve tükürük özellikleri gibi diğer faktörlerin de etkili olabileceği belirtilmiştir. Haffajee ve ark. 20-86 yaşları arasında 289 K.P.'li hastayı dahil ettikleri çalışmalarında P.İ. değerlerini var/yok şeklinde (%) olarak hesaplamışlar ve sigara içen ve içmeyenler arasında çalışmamızla benzer olarak bir farklılık bulamamışlardır. Bütün bu bilgiler ışığında sigaranın P.İ. üzerine olan etkisinin değişkenlik gösterdiğini görmekteyiz. Bu değişkenliğin, kişilerin farklı oral hijyen düzeylerine sahip olmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

G.İ. değerlerine baktığımızda plak ile benzer olarak sigara içen ve içmeyenler K.P.'li bireyler arasında farklılık tespit edilmedi ($p>0,008$). Literatürler incelendiğinde G.İ. açısından, çalışmamız ile paralel olarak bazı çalışmalarda sigara içen ve içmeyen K.P.'liler arasında fark bulunmazken (Bergstrom, 1989; ErdemirveBergstrom, 2006; Feldman ve ark., 1983; HaffajeeveSocransky, 2001), bazılarında sigara içen K.P.'lilerde G.İ. değerleri, sigara içmeyenlere göre daha düşük tespit edilmiştir (Axelsson ve ark., 1998; Haytural ve ark., 2015; PreberveBergstrom, 1986). Stoltenberg ve ark. (Stoltenberg ve ark., 1993) tarafından yapılan 1090 kişinin dahil edildiği epidemiyolojik bir çalışmada, çalışmamız ile benzer olarak sigara içme durumu G.İ. değerlerinde farklılık yaratmamıştır. Preber ve Bergström, (PreberveBergstrom, 1986) yaptıkları çalışmalarında ise P.İ. değerlerinde farklılık bulmamalarına rağmen gingival enflamasyon belirtilerinin

sigara içenlerde daha az olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada enflamasyonun, hem objektif olarak G.İ. skorlarına bakılarak hem de bireylerin kendi ifadelerine dayanılarak değerlendirildiği belirtilmiştir. Farklı bir çalışmada Bergström ve Floderus-Myrhed (BergstromveFloderus-Myrhed, 1983) dişeti enflamasyonunun, sigara içenlerde içmeyenlere göre, yüksek miktarda içenlerin düşük miktarda içenlere göre daha düşük seviyelerde olduğunu göstermişlerdir. Literatürde sigara içenlerde gingival kan akımındaki değişikliklerin değerlendirildiği çalışma sonuçlarının birbirleriyle çelişkili olduğu görülmüştür. Sigaranın damarlar üzerine olan etkisine ilk olarak 1947 yılında Pindborg (Pindborg, 1947) tarafından bakılmıştır. Pindborg, sigaranın kan damarları üzerine vazokonstriktif etkisi olduğunu belirtmiştir. Bu etki sonucunda kan akımının ve eritrosit miktarının azaldığını buna bağlı olarak da oksijen seviyesinin yetersiz kaldığını bildirmiştir (Pindborg, 1947). Rezevandi ve ark., (Rezevandi ve ark., 2002) sigara içmeyen bireylerde enflamasyonlu dokularda damar sayısının içenlere nazaran daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda sigaranın gingival kan akımı üzerine etkisi olmadığı veya tam tersi bir etkisi olduğu belirtilmiştir. Meekin ve ark., (Meekin ve ark., 2000) LDF kullanarak yaptıkları çalışmalarında sigara içenler ve içmeyenler arasında kan akımı açısından farklılık bulamamışlardır. Başka bir çalışmada Sönmez ve ark., (Sonmez ve ark., 2003) 74 K.P.'li hastada damar yoğunluklarına bakmışlardır. Sigara içenler ve içmeyenler arasında farklılık bulamamışlardır. Mevcut çalışmamızın G.İ. bulguları, bu araştırma sonuçlarını destekler niteliktedir.

Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen K.P.'li gruplar arasında S.K. (%) ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,008$). Literatürde bu açıdan çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalar bizim bulgularımızla paralel olarak sigaranın, S.K.(%) ortalamalarına etki etmediğini göstermişken (Bergstrom ve ark., 2000; Buduneli ve ark., 2008; ErdemirveBergstrom, 2006; Haytural ve ark., 2015), bazı çalışmalarda ise sigara içen bireylerde S.K. (%)'nin daha fazla (Axelsson ve ark., 1998) veya az olduğu (Bostrom ve ark., 2001; Bostrom ve ark., 2000; HaffajeeveSocransky, 2001) bulgulanmıştır. Bergström ve ark.'ları (Bergstrom ve ark., 2000) 257 profesyonel müzisyenden oluşan çalışmalarında, sigara içenler ve içmeyenler arasında S.K. (%) değerlerinin benzer olduğunu tespit etmişlerdir. Bu benzerliğin nedeni olarak da popülasyonu oluşturan bireylerin ağız hijyeni ve

farkındalık konusunda yüksek standartta ve benzer durumda olması, ayrıca ekonomik açıdan homojen olması gösterilmiştir. Dietrich ve ark. tarafından 2004 yılında yapılan çalışmada günde 10 adet üzerinde sigara içen bireylerde sağlıklı alanlardaki S.K. miktarının %50 oranında azaldığı rapor edilmiştir (Dietrich ve ark., 2004). Başka bir çalışmada Nair ve ark., 27 bireyi sigarayı bırakmaları sonrasında 4-6 hafta takip etmişlerdir. Bu sürede plak miktarı değişmemesine rağmen S.K. (%) değerlerinin 2 kat arttığı tespit edilmiştir (Nair ve ark., 2003).

Çalışmamızda K.P.'li gruplarda sigara içme durumunun ortalama S.D. değerlerine etki etmediği görüldü. Sigara kullanımının periodontal hastalık üzerine olan etkisinin değerlendirildiği araştırmaların çoğunda çalışmamızın bulgularıyla uyumlu olarak, sigara içenler ve içmeyenler arasında ortalama S.D. açısından farklılık olmadığı saptanmıştır (Bostrom ve ark., 2001; Bostrom ve ark., 2000; Haytural ve ark., 2015; Machtei ve ark., 1997; PreberveBergstrom, 1986). Preber ve ark. (PreberveBergstrom, 1986) çalışmalarında ortalama S.D. değerlerinin sigara içme durumundan etkilenmediğini rapor etmişlerdir. Ancak maksiller palatinal bölgede S.D. değerlerinin sigara içenlerde daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu durumun, sigaranın lokal etkisinden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir (PreberveBergstrom, 1986). Başka bir çalışmada Boström ve ark. 40 K.P.'li hastada ortalama S.D. değerlerinin, sigara içenler ve içmeyenler arasında benzer olduğunu bulmuşlardır. Bu benzerliğin seçim kriterlerinden dolayı olduğu belirtilmiştir (Bostrom ve ark., 2000). Bazı çalışmalarda ise ortalama S.D., sigara içen K.P.'lilerde daha yüksek tespit edilmiştir (Buduneli ve ark., 2008; ErdemirveBergstrom, 2006; Feldman ve ark., 1983; HaffajeeveSocransky, 2001; Sheiham, 1971). Feldman ve ark.'nın (Feldman ve ark., 1983) farklı tütün ürünlerinin periodontal hastalık ile olan ilişkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, S.D. açısından sigara içen ve içmeyenler arasında farklılık bulmalarına rağmen, pipo içenler ile sigara içmeyenler arasında farklılık bulamamışlardır.

S.D. ortalamaları hesaplanırken hem sağlıklı hem de hastalıklı bölgeler dahil edilmektedir. Buna bağlı olarak çalışmalar arasında ortalama S.D. değerleri açısından farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum göz önüne alınarak; çalışmamızda ortalama S.D.'ye ilave olarak, $S.D. \geq 4mm$ olan bölge yüzdeleri hesaplandı. Bu

değerlendirmenin sonucuna göre; sigara içen K.P.'lilerin, S.D.≥4mm olan bölge yüzdelerinin daha fazla olduğu tespit edildi. Bu yönüyle çalışmamızın bulguları geçmişte yapılmış olan çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir (Bergstrom, 1989; Bergstrom ve ark., 2000; Bostrom ve ark., 2001; Bostrom ve ark., 2000). Ayrıca sigaranın periodontal hastalıklar için bir risk faktörü olduğu görüşünü destekler niteliktedir.

Ortalama K.A.S. değerleri açısından bulgularımız, ortalama S.D. ile benzer olarak K.P.'li gruplarda benzerlik gösterdi. Bu yönüyle, benzer hasta gruplarının kullanıldığı Haytural ve ark.'larının (Haytural ve ark., 2015) yaptıkları çalışma ile paralellik göstermektedir. Çalışmamızda, K.P.'li bireylerin seçimi aşamasında en az 2 veya daha fazla dişte K.A.S.'sinin 6 mm ve üzeri olması koşulu arandı. Ortalamalardaki benzerliğin nedeni olarak bu durum gösterilebilir. Çünkü çalışmamızda sigara içen veya içmeyen her iki grup da şiddetli K.P.'li hastalardan oluşturuldu. Ancak S.D.'de olduğu gibi K.A.S.≥4mm olan bölge yüzdelerini karşılaştırdığımızda, sigara içen K.P.'lilerde istatistiksel olarak daha yüksek değerler saptandı ($p<0,008$) ve bu açıdan değerlendirildiğinde de, literatürdeki çalışmalarla uyum gösterdiği görüldü (Axelsson ve ark., 1998; ErdemirveBergstrom, 2006; HaffajeeveSocransky, 2001; Machtei ve ark., 1997).

Çalışmamıza dahil edilen sağlıklı bireyleri sigara içen ve içmeyenler olarak karşılaştırdığımızda P.İ., G.İ., S.D., ve K.A.S. değerleri açısından farklılık bulunmadı ($p>0,008$). S.K. (%) ortalaması da, sigara içenlerde daha yüksek tespit edildi ($p<0,008$). Literatürde periodontal açıdan sağlıklı bireylerin, sigara içme durumuna göre periodontal parametreler ile karşılaştırıldığı çalışmaların sayısı çok sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda genellikle K.P.'li bireylerin kullanıldığı görülmüştür (Bostrom ve ark., 2001; Buduneli ve ark., 2011; ErdemirveBergstrom, 2006; HaffajeeveSocransky, 2001; Rawlinson ve ark., 2003). Bu nedenle sağlıklı bireyler açısından klinik bulgularımız, benzer çalışma gruplarına sahip Haytural ve ark. (Haytural ve ark., 2015) tarafından yapılmış çalışma ile kıyaslanmıştır. Yapılan bu çalışmada G.İ. ve S.K. (%)'da farklılık bulunmamış, diğer klinik parametreler (P.İ., S.D. ve K.A.S.) sigara içen sağlıklılarda daha yüksek tespit edilmiştir (Haytural ve ark., 2015). Çalışmamıza dahil edilen sağlıklı bireyler, genel olarak fakültede çalışan

diş hekimlerinden oluştuğu için özellikle G.İ., P.İ. ve S.K. bulguları minimum düzeydeydi. Bulgularımızdaki benzerliğin bu nedenden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Periodontal ve diğer dokuların enflamasyonunda, lökositlerin hücre-hücre etkileşimini ve damar dışına çıkışını düzenleyen, çok sayıda adezyon molekülünün görev aldığı bilinmektedir (Kuru ve ark., 2005). Yapılan çalışmalar sigaranın, dolaşımında yer alan çözünmüş adezyon moleküllerinin ortama salınması ve ekspresyonlarında önemli etkiye sahip olduğunu kanıtlamıştır (Palmer ve ark., 2002; Scott ve ark., 2000). Literatürleri incelediğimizde ICAM-1 ve/veya VCAM-1'in periodontitis ve sigara ile olan ilişkisinin incelendiği çalışmaların genellikle serum ve/veya DOS ile yapıldığını görmekteyiz (Fraser ve ark., 2001; Glurich ve ark., 2002; Mole ve ark., 1998; Ramirez ve ark., 2014; Schenkein ve ark., 2007). Tükürükte yapılmış bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada ise 8 birey üzerinde deneysel gingivitis oluşturularak tükürükte diğer enflamatuvar sitokinler ile birlikte tükürükte ICAM-1 araştırılmış fakat tespit edilemeyecek kadar düşük düzeyde bulunmuştur (Leishman ve ark., 2013). Bütün bu bilgiler ışığında çalışmamız, adezyon moleküllerinden ICAM-1 ve VCAM-1'in sigara ve periodontitis ile ilişkisinin seruma ek olarak tükürükte araştırıldığı ilk çalışma özelliğindedir.

Enflamasyon, infeksiyon ve kanser gibi durumlarda; artmış ICAM-1 seviyelerinin, bu patolojik durumların teşhisi ve değerlendirmesi için yararlı bir parametre olabileceği belirtilmiştir (Littler ve ark., 1997). Yapılan çalışmada ICAM-1 gibi proteinlerin tükürükteki seviyelerinin lokal enflamatuvar aktiviteyi yansıtmada daha fazla yardımcı olacağı açıklanmıştır (Cuida ve ark., 1997). Çalışmamızın bulgularına göre, tükürük ICAM-1, sigara içmeyen K.P.'lilerde sigara içenlerden daha yüksek miktarda tespit edildi ($p < 0,008$). Bununla birlikte, S.Sg.(+) ve S.Sg.(-) lilerde bir farklılık bulunamadı ($p > 0,008$). Grupları sadece sigara içme durumuna göre karşılaştırdığımızda sigara içenler ve içmeyenler arasında farklılık bulunmazken ($p > 0,05$), sigaradan bağımsız olarak K.P. ve sağlıklı gruplar karşılaştırıldığında K.P.'lilerde tükürük ICAM-1 istatistiksel olarak daha yüksek düzeylerde tespit edildi ($p < 0,05$). Çalışmamız ile benzer olarak tükürük ile yapılmış bir araştırma mevcut olmadığı için, çalışmamızın sonuçlarını birebir karşılaştırmamız

mümkün olmamıştır. Bu nedenle çalışmamız, periodontal hastalık hakkında daha lokal olarak bilgi veren bir biyolojik materyal olan D.O.S. ile yapılan çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Fraser ve ark.'ları (Fraser ve ark., 2001) tarafından yapılan bir çalışmada sigara içen ve içmeyen K.P.'li hastalar dahil edilmiş ve D.O.S. ICAM-1 konsantrasyonu bizim çalışmamız ile benzer olarak sigara içen K.P.'lilerde daha düşük saptanmıştır. Bu durumun nedeni olarak, sigaranın damarlar üzerine olan vazokonstriktif etkisi sonucu D.O.S. miktarının azalması gösterilmiştir. Elde edilen bilgiler ışığında, tükürük ICAM-1'in periodontal durumdan etkilendiği fakat sigara içme durumundan etkilenmediği sonucuna varılabilir. Çünkü beklenen de enflamatuvar bir hastalık olan periodontal hastalık durumunda adezyon molekül miktarının artışıdır.

VCAM-1, enflamatuvar durumlarda postkapiller venüllerin endotel hücrelerinde salgılanan bir moleküldür (Koundouros ve ark., 1996). Çalışmamızda tükürük VCAM-1 seviyesine baktığımızda, hem K.P.'li hem de sağlıklı gruplar açısından sigara içenler ve içmeyenler arasında farklılık olmadığını görmekteyiz ($p>0,05$). Bununla birlikte, sadece periodontal duruma göre değerlendirdiğimizde K.P.'lilerde sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Çalışmamızı karşılaştırabileceğimiz tükürük ile yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamıştır. Hannigan ve ark. (Hannigan ve ark., 2004) tarafından yapılan bir çalışmada 29 K.P.'li, 22 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrasında D.O.S. ICAM-1 ve VCAM-1 seviyeleri değerlendirilmiştir. Tedavi öncesinde D.O.S. VCAM-1 seviyesi, K.P.'lilerde daha yüksek bulunmuştur. Bu yönüyle sonuçlar çalışmamız ile uyum göstermektedir.

Serumda yapılan birçok çalışmada, ICAM-1 düzeylerinin sigara içenlerde artış gösterdiği tespit edilmiştir (Keaney ve ark., 2004; Lain ve ark., 2006; Palmer ve ark., 2002). Ayrıca yapılan çalışmalarda ICAM-1'in sigara içen ve içmeyenlerde periodontitis teşhisi için potansiyel bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (Hannigan ve ark., 2004; Schenkein ve ark., 2007). Çalışmamızı serum ICAM-1 seviyesi açısından değerlendirdiğimizde, gruplar arasında en yüksek değerlerin K.P.Sg.(+)'li grupta olduğu görüldü ($p<0,008$). Gruplar periodontal durum dikkate alınmadan sadece sigara içme durumuna göre incelendiğinde serum ICAM-1 düzeyleri sigara içenlerde

daha yüksek saptandı ($p<0,05$). İlave olarak, hastalar sadece periodontal durumları dikkate alınarak gruplanıp karşılaştırıldığında ise K.P.'li ve sağlıklı gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Bu açıdan çalışmamızın bulguları, benzer dizayna ve hasta gruplarına sahip 32 kişinin dahil edildiği Koundouros ve ark.'larının (Koundouros ve ark., 1996) yaptıkları çalışma ile uyum göstermektedir. Fraser ve ark.'ları (Fraser ve ark., 2001) tarafından yapılan başka bir çalışmada da, sigara içen K.P.'lilerde içmeyenlere göre daha yüksek serum ICAM-1 seviyesi tespit edilmiştir. Çalışmamızla benzer olarak Schenkein ve ark.'ları (Schenkein ve ark., 2007) da, K.P.'li ve sağlıklı gruplar arasında serum ICAM-1 seviyeleri açısından farklılık bulamamışlardır. Ramirez ve ark.'ları (Ramirez ve ark., 2014) tarafından yapılan çalışmada ise K.P.'li gruplar ile kontrol gruplar arasında kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili biyomarkırlar ile birlikte serum ICAM-1 düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışmamızdan farklı olarak serum ICAM-1, K.P.'lilerde anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edilmiştir (Ramirez ve ark., 2014). Bu çalışmada kullandıkları kriter nedeniyle K.P.'li grubu oluşturan bireylerin S.D. 5mm ve üzeri olan bölge sayıları bizim çalışmamızdan daha fazla sayıdadır. Serum ICAM-1 seviyelerindeki farklılığın bu nedenden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Mevcut çalışmamızda serum VCAM-1 düzeyleri, sadece periodontal durum dikkate alınarak değerlendirildiğinde, Sağlıklı grupta K.P.'li gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi ($p<0,05$). K.P.Sg.(+), K.P.Sg.(-) ve S.Sg.(+), S.Sg.(-) gruplar kendi aralarında kıyaslandığında bir farklılık bulunmadı ($p>0,008$). Sadece sigara içme durumuna göre değerlendirildiğinde de anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,05$). Koundouros ve ark. (Koundouros ve ark., 1996) tarafından yapılan çalışmada da, bizim çalışmamızla benzer olarak sigara içen ve içmeyen K.P.'li gruplar arasında bir farklılık tespit edilmemiştir. Glurich ve ark., (Glurich ve ark., 2002) kardiyovasküler hastalık ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, serum VCAM-1 seviyesi açısından K.P.'li ve sağlıklı gruplar arasında farklılık bulamamışlardır. Bir başka çalışmada Ramirez ve ark. da, (Ramirez ve ark., 2014) K.P.'li ve kontrol grupları arasında serum VCAM-1 seviyeleri açısından farklılık tespit edememişlerdir. Bu çalışmada kullanılan kontrol grubu; sağlıklı, gingivitisli ve başlangıç aşamasında olan K.P.'li bireylerden oluşmaktadır. Bizim çalışmamızda ise K.P.'li gruplar ile sadece sağlıklı gruplar

karşılaştırılmıştır. Çalışmamız ile olan farklılığa bu durumun neden olabileceğini düşünmekteyiz. Schenkein ve ark. (Schenkein ve ark., 2007) tarafından yapılan çalışmada ise sigara içen K.P.'lilerde sigara içen sağlıklı bireylerden daha yüksek serum VCAM-1 düzeyleri saptanmıştır. Aynı çalışma sigara içmeyenlerde K.P.'li ve sağlıklı gruplar arasında farklılık bulamamıştır. Çalışmalar arasındaki serum VCAM-1 seviyelerindeki değişkenliğe, irksal ve/veya cinsiyete bağlı farklılıkların da neden olabileceği belirtilmiştir (Schenkein ve ark., 2007). Bu konuda Miller ve ark.'nın (Miller ve ark., 2003) yaptığı çalışma referans olarak gösterilmiştir. Miller ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada, İngilterede yaşayan Afrikalı ırkta serum ICAM-1 ve VCAM-1 seviyeleri beyazlardan daha düşük seviyede bulunmuştur (Miller ve ark., 2003). Sigara içenler ve içmeyenler arasında serum VCAM-1 düzeyi açısından fark olmaması yönüyle çalışmamızı destekleyen farklı alanlarda yapılmış çalışmalar da mevcuttur (Mizia-Stec ve ark., 2004; Palmer ve ark., 2002). Elde ettiğimiz bilgilere dayanarak, serum VCAM-1 seviyelerinin çalışmalar arasında değişkenlik gösterdiğini görmekteyiz. Bu değişkenliğin çalışmalarda kullanılan hastaların K.P. şiddetinin farklı derecelerde olması veya farklı hasta gruplarının kullanılmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Adezyon moleküllerinin periodontal hastalık ile olan ilişkisinin değerlendirildiği iki çalışma (BeckveOffenbacher, 2002; Mole ve ark., 1998) hariç, biyokimyasal ve klinik parametrelerin birbirleriyle olan ilişkileri diğer çalışmalarda çalışılmamıştır (Fraser ve ark., 2001; Glurich ve ark., 2002; Hannigan ve ark., 2004; Koundouros ve ark., 1996; Ramirez ve ark., 2014; Schenkein ve ark., 2007). Çalışmamızda tükürük ICAM-1 seviyesi ile tükürük VCAM-1 seviyesi arasında pozitif ilişki bulundu. Ayrıca bu moleküller ile klinik parametreler arasında da pozitif ilişki tespit edildi. Benzer olarak Mole ve ark. da (Mole ve ark., 1998) D.O.S.'ta ICAM-1'in, P.İ. ve G.İ. ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. Dolayısıyla enflamasyona bağlı olarak klinik parametreler yükseldikçe bu moleküllerin seviyesi de anlamlı düzeyde artmaktadır. Bu bulguların, tükürük ICAM-1 ve VCAM-1'in periodontal durum ile olan ilişkisini desteklediğini düşünmekteyiz.

Serum ICAM-1, biyokimyasal parametrelerden tükürük VCAM-1 ve serum VCAM-1 ile pozitif korelasyon gösterdi. Klinik parametrelerden ise G.İ. ve S.K.

haricinde diğerk parametreler ile pozitif ilişki gösterdi. Beck ve ark., (BeckveOffenbacher, 2002) sistemik biyomarkırlar ile periodontal hastalığın şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında D.O.S. ve serum ICAM-1 ile S.D., K.A.S. ve S.K. değerleri arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda serum VCAM-1 ise sadece serum ICAM-1 ile pozitif korelasyon gösterdi. Klinik parametreler ile ise negatif korelasyon gösterdi. Doğal olarak serum VCAM-1 düzeyi arttıkça klinik parametrelerin azaldığı tespit edildi.

Sonuç olarak,

Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen K.P. ve sağlıklı bireyler arasında ortalama klinik parametre değerleri açısından farklılık tespit edilmedi.

Sigara içen K.P.'lilerde 4mm ve üzeri S.D. ve K.A.S. yüzdeleri, sigara içmeyen K.P.'lilere göre daha yüksek tespit edildi. Bu sonuç, sigaranın periodontal hastalık için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda tükürük ICAM-1 ve VCAM-1 sigaradan bağımsız olarak K.P.'li bireylerde daha yüksek tespit edildi. Bu sonuca dayanarak, tükürük ICAM-1 ve VCAM-1 seviyelerinin, sigara içme durumundan etkilenmediği fakat periodontal durumdan etkilendiğini ortaya koymaktadır.

Serum ICAM-1 seviyesi, birçok literatürün de desteklediği gibi sigara içenlerde anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi. Dolayısıyla serum ICAM-1'in sigara içme durumundan etkilendiği fakat periodontal durum ile ilişkide olmadığı gösterildi.

Serum VCAM-1 sonuçları yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda sağlıklı bireylerde daha yüksek tespit edildi. Bu sonuç beklentimizin dışında olmuştur. Bu sonuca dayanarak çalışmamızda tükürük sonuçlarının, periodontal hastalık ile olan ilişkiyi bize daha doğru yansıttığı görüşündeyiz.

Luminex®-xMAP™ teknolojisini kullanmanın, örnek miktarının düşük seviyede olduğu durumlarda yüksek hassasiyette değerlendirme yapabilmeye imkan verdiği, ayrıca tek bir kit ile birçok moleköl değerlendirme imkanı verdiği için zaman ve maliyet açısından da avantaj sağladığını düşünmekteyiz.

Adezyon moleküllerinin periodontal hastalık patogenezindeki rolünü ve sigaranın konak yanıtına etkilerini değerlendirmek üzere; serum, tükürük ve D.O.S.'un üçünün birarada değerlendirildiği ve farklı periodontal durumların da yer aldığı ileriki çalışmaların yararlı olabileceği görüşündeyiz.



KAYNAKLAR

- Parameter on chronic periodontitis with slight to moderate loss of periodontal support. American Academy of Periodontology. *J Periodontol* 2000;71:853-855.
- Ah MK, Johnson GK, Kaldahl WB, Patil KD, Kalkwarf KL. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *Journal of clinical periodontology* 1994;21:91-97.
- Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J* 1994;8:504-512.
- Alkan E, Dikilitaş, A. Tükürük, Kan ve Ürünleri, Dişeti Oluğu Sıvısı ve Peri-implant Oluğu Sıvısı Toplama Yöntemleri ve Standardizasyon. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences* 2014;5:13-20.
- Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF. Impact of smoking on the clinical, microbiological and immunological parameters of adult patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005;32:973-983.
- Araz M, Güven, Y., Aktören, O. The role of salivary biomarkers in early diagnostics *journal of Istanbul University Faculty of Dentistry* 2013;47:73-80.
- Arellano-Garcia ME, Hu S, Wang J, et al. Multiplexed immunobead-based assay for detection of oral cancer protein biomarkers in saliva. *Oral Dis* 2008;14:705-712.
- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1-6.
- Awuti G, Younusi K, Li L, Upur H, Ren J. Epidemiological survey on the prevalence of periodontitis and diabetes mellitus in Uyghur adults from rural Hotan area in Xinjiang. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:758921.
- Axelsson P, Paulander J, Lindhe J. Relationship between smoking and dental status in 35-, 50-, 65-, and 75-year-old individuals. *J Clin Periodontol* 1998;25:297-305.
- Baab DA, Oberg PA. The effect of cigarette smoking on gingival blood flow in humans. *J Clin Periodontol* 1987;14:418-424.

- Baab DA, Oberg PA. The effect of cigarette smoking on gingival blood flow in humans. *Journal of clinical periodontology* 1987;14:418-424.
- Baljoon M, Natto S, Bergstrom J. Long-term effect of smoking on vertical periodontal bone loss. *J Clin Periodontol* 2005;32:789-797.
- Bandyopadhyay D, Marlow NM, Fernandes JK, Leite RS. Periodontal disease progression and glycaemic control among Gullah African Americans with type-2 diabetes. *J Clin Periodontol* 2010;37:501-509.
- Barbour SE, Nakashima K, Zhang JB, et al. Tobacco and smoking: environmental factors that modify the host response (immune system) and have an impact on periodontal health. *Crit Rev Oral Biol Med* 1997;8:437-460.
- Barlow JZ, Huntley GW. Developmentally regulated expression of Thy-1 in structures of the mouse sensory-motor system. *The Journal of comparative neurology* 2000;421:215-233.
- Bartold PM, Narayanan AS. Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. *Periodontology 2000* 2006;40:29-49.
- Beck JD. Methods of assessing risk for periodontitis and developing multifactorial models. *The Journal of periodontology* 1994;65:468-478.
- Beck JD, Koch GG, Offenbacher S. Incidence of attachment loss over 3 years in older adults--new and progressing lesions. *Community dentistry and oral epidemiology* 1995;23:291-296.
- Beck JD, Offenbacher S. Relationships among clinical measures of periodontal disease and their associations with systemic markers. *Ann Periodontol* 2002;7:79-89.
- Behle JH, Sedaghatfar MH, Demmer RT, et al. Heterogeneity of systemic inflammatory responses to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2009;36:287-294.
- Benowitz NL, Jacob P, 3rd. Daily intake of nicotine during cigarette smoking. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1984;35:499-504.
- Bergstrom J. Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. *Community Dent Oral Epidemiol* 1989;17:245-247.
- Bergstrom J. Tobacco smoking and risk for periodontal disease. *Journal of clinical periodontology* 2003;30:107-113.

- Bergstrom J. Influence of tobacco smoking on periodontal bone height. Long-term observations and a hypothesis. *Journal of clinical periodontology* 2004;31:260-266.
- Bergstrom J, Eliasson S. Noxious effect of cigarette smoking on periodontal health. *J Periodontal Res* 1987;22:513-517.
- Bergstrom J, Eliasson S, Dock J. Exposure to tobacco smoking and periodontal health. *J Clin Periodontol* 2000;27:61-68.
- Bergstrom J, Eliasson S, Preber H. Cigarette smoking and periodontal bone loss. *The Journal of periodontology* 1991;62:242-246.
- Bergstrom J, Floderus-Myrhed B. Co-twin control study of the relationship between smoking and some periodontal disease factors. *Community Dent Oral Epidemiol* 1983;11:113-116.
- Bergstrom J, Preber H. Tobacco use as a risk factor. *J Periodontol* 1994;65:545-550.
- Berlin C, Berg EL, Briskin MJ, et al. Alpha 4 beta 7 integrin mediates lymphocyte binding to the mucosal vascular addressin MAdCAM-1. *Cell* 1993;74:185-195.
- Bickel M. The role of interleukin-8 in inflammation and mechanisms of regulation. *The Journal of periodontology* 1993;64:456-460.
- Blann AD, Kirkpatrick U, Devine C, Naser S, McCollum CN. The influence of acute smoking on leucocytes, platelets and the endothelium. *Atherosclerosis* 1998;141:133-139.
- Blann AD, Steele C, McCollum CN. The influence of smoking on soluble adhesion molecules and endothelial cell markers. *Thromb Res* 1997;85:433-438.
- Bonfanti R, Furie BC, Furie B, Wagner DD. PADGEM (GMP140) is a component of Weibel-Palade bodies of human endothelial cells. *Blood* 1989;73:1109-1112.
- Bosshardt DD, Lang NP. The junctional epithelium: from health to disease. *J Dent Res* 2005;84:9-20.
- Bostrom L, Bergstrom J, Dahlen G, Linder LE. Smoking and subgingival microflora in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2001;28:212-219.
- Bostrom L, Linder LE, Bergstrom J. Smoking and GCF levels of IL-1beta and IL-1ra in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2000;27:250-255.

- Bridges RB, Hsieh L. Effects of cigarette smoke fractions on the chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes. *J Leukoc Biol* 1986;40:73-85.
- Brown LJ, Loe H. Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontology 2000* 1993;2:57-71.
- Buduneli N, Biyikoglu B, Sherrabeh S, Lappin DF. Saliva concentrations of RANKL and osteoprotegerin in smoker versus non-smoker chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2008;35:846-852.
- Buduneli N, Buduneli E, Kardesler L, Lappin D, Kinane DF. Plasminogen activator system in smokers and non-smokers with and without periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2005;32:417-424.
- Buduneli N, Ozcaka O, Nalbantsoy A. Salivary and plasma levels of Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 in chronic periodontitis. *J Periodontol* 2011;82:878-884.
- Calsina G, Ramon JM, Echeverria JJ. Effects of smoking on periodontal tissues. *Journal of clinical periodontology* 2002;29:771-776.
- Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994;84:2068-2101.
- Carlos TM, Schwartz BR, Kovach NL, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 mediates lymphocyte adherence to cytokine-activated cultured human endothelial cells. *Blood* 1990;76:965-970.
- Chen X, Wolff L, Aepli D, et al. Cigarette smoking, salivary/gingival crevicular fluid cotinine and periodontal status. A 10-year longitudinal study. *J Clin Periodontol* 2001;28:331-339.
- Christersson LA, Zambon JJ, Genco RJ. Dental bacterial plaques. Nature and role in periodontal disease. *Journal of clinical periodontology* 1991;18:441-446.
- Crawford JM. Distribution of ICAM-1, LFA-3 and HLA-DR in healthy and diseased gingival tissues. *J Periodontal Res* 1992;27:291-298.
- Crawford JM, Watanabe K. Cell adhesion molecules in inflammation and immunity: relevance to periodontal diseases. *Crit Rev Oral Biol Med* 1994;5:91-123.
- Crawford JM, Watanabe K. Cell adhesion molecules in inflammation and immunity. *Crit Rev Oral Biol Med* 1994;5:91-123.

- Crockard AD, Boylan MT. Corticosteroids effects on neutrophil adhesion molecules. *Int J Clin Lab Res* 1998;28.
- Cuida M, Halse AK, Johannessen AC, Tynning T, Jonsson R. Indicators of salivary gland inflammation in primary Sjogren's syndrome. *Eur J Oral Sci* 1997;105:228-233.
- Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004;25:4-7.
- Darby IB, Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. Clinical and microbiological effect of scaling and root planing in smoker and non-smoker chronic and aggressive periodontitis patients. *Journal of clinical periodontology* 2005;32:200-206.
- Darveau RP, Tanner A, Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontology 2000* 1997;14:12-32.
- De Panfilis G, Manara GC, Ferrari C, Torresani C. Adhesion molecules on the plasma membrane of epidermal cells. II. The intercellular adhesion molecule-1 is constitutively present on the cell surface of human resting Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 1990;94:317-321.
- Deeths MJ, Mescher MF. ICAM-1 and B7-1 provide similar but distinct costimulation for CD8+T cells, while CD4+ T cells are poorly costimulated by ICAM-1. *Eur J Immunol* 1999;29:45-53.
- DeGraba TJ, Siren AL, Penix L. Increased endothelial expression of intercellular adhesion molecule-1 in symptomatic versus asymptomatic human carotid atherosclerotic plaque. *Stroke* 1998;29:1405-1410.
- Del Castillo LF, Schlegel Gomez R, Pelka M, Hornstein OP, Johannessen AC, von den Driesch P. Immunohistochemical localization of very late activation integrins in healthy and diseased human gingiva. *Journal of periodontal research* 1996;31:36-42.
- Diamond MS, Staunton DE, Marlin SD, Springer TA. Binding of the integrin Mac-1 (CD11b/CD18) to the third immunoglobulin-like domain of ICAM-1 (CD54) and its regulation by glycosylation. *Cell* 1991;65:961-971.
- Dietrich T, Bernimoulin JP, Glynn RJ. The effect of cigarette smoking on gingival bleeding. *J Periodontol* 2004;75:16-22.

- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
- Dustin ML, Rothlein R, Bhan AK, Dinarello CA, Springer TA. Induction by IL 1 and interferon-gamma: tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *J Immunol* 1986;137:245-254.
- Dustin ML, Rothlein R, Bhan AK, Dinarello CA, Springer TA. Induction by IL-1 and Interferon - γ : Tissue distribution, biochemistry and function of a natural adherence molecule(ICAM-1) *J Immunol* 1986;137:245-254.
- Eichel B, Shahrik HA. Tobacco smoke toxicity: loss of human oral leukocyte function and fluid-cell metabolism. *Science* 1969;166:1424-1428.
- Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol* 2012;83:1449-1454.
- Elnor VM, Elnor SG, Pavilack MA, Todd RF, 3rd, Yue BY, Huber AR. Intercellular adhesion molecule-1 in human corneal endothelium. Modulation and function. *The American journal of pathology* 1991;138:525-536.
- Erdem F, Alper D. Adhezyon molekülleri. *T Klin J Med Sci* 1997;17.
- Erdemir EO, Bergstrom J. Relationship between smoking and folic acid, vitamin B12 and some haematological variables in patients with chronic periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2006;33:878-884.
- Erdemir EO, Duran I, Haliloglu S. Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF-alpha in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2004;31:99-104.
- Erdemir EO, Hendek MK, Keceli HG, Apan TZ. Crevicular fluid levels of interleukin-8, interleukin-17 and soluble intercellular adhesion molecule-1 after regenerative periodontal therapy. *Eur J Dent* 2015;9:60-65.
- Ergüler G, Demir N, Demir R. Adezyon moleküllerinin yapısal özellikleri ve fonksiyonları. *T Klin J Med Sci* 2002;22.
- Feldman RS, Bravacos JS, Rose CL. Association between smoking different tobacco products and periodontal disease indexes. *J Periodontol* 1983;54:481-487.
- Flemming TF. Periodontitis. *Ann Periodontol* 1999;4:32-38.

- Foster CA. VCAM-1/alpha 4-integrin adhesion pathway: therapeutic target for allergic inflammatory disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:S270-277.
- Fraser HS, Palmer RM, Wilson RF, Coward PY, Scott DA. Elevated systemic concentrations of soluble ICAM-1 (sICAM) are not reflected in the gingival crevicular fluid of smokers with periodontitis. *J Dent Res* 2001;80:1643-1647.
- Fredriksson MI, Figueredo CM, Gustafsson A, Bergstrom KG, Asman BE. Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins. *J Periodontol* 1999;70:1355-1360.
- Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules--Part II: Blood vessels and blood cells. *N Engl J Med* 1996;335:43-45.
- Gaboury JP, Johnston B, Niu XF, Kubes P. Mechanisms underlying acute mast cell-induced leukocyte rolling and adhesion in vivo. *J Immunol* 1995;154:804-813.
- Galloway JW, Keijser BJ, Williams DM. Saliva in studies of epidemiology of human disease: the UK Biobank project. *Periodontol 2000* 2016;70:184-195.
- Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000* 2013;62:59-94.
- Genco RJ, Slots J. Host responses in periodontal diseases. *J Dent Res* 1984;63:441-451.
- Ghallab N, Shaker O. Salivary-soluble CD44 levels in smokers and non-smokers with chronic periodontitis: a pilot study. *J Periodontol* 2010;81:710-717.
- Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *Journal of clinical periodontology* 2003;30:145-153.
- Giuca MR, Pasini M, Tecco S, Giuca G, Marzo G. Levels of salivary immunoglobulins and periodontal evaluation in smoking patients. *BMC Immunol* 2014;15:5.
- Glurich I, Grossi S, Albini B, et al. Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:425-432.

- Gomes SC, Piccinin FB, Oppermann RV, et al. Periodontal status in smokers and never-smokers: clinical findings and real-time polymerase chain reaction quantification of putative periodontal pathogens. *J Periodontol* 2006;77:1483-1490.
- Granger DN, Kubes P. The microcirculation and inflammation: modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion. *J Leukoc Biol* 1994;55:662-675.
- Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, et al. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* 1995;66:23-29.
- Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994;65:260-267.
- Gumus P, Nizam N, Lappin DF, Buduneli N. Saliva and serum levels of B-cell activating factors and tumor necrosis factor-alpha in patients with periodontitis. *J Periodontol* 2014;85:270-280.
- Guntsch A, Erler M, Preshaw PM, Sigusch BW, Klinger G, Glockmann E. Effect of smoking on crevicular polymorphonuclear neutrophil function in periodontally healthy subjects. *J Periodontol Res* 2006;41:184-188.
- Gurlek O, Lappin DF, Buduneli N. Effects of smoking on salivary C-telopeptide pyridinoline cross-links of type I collagen and osteocalcin levels. *Arch Oral Biol* 2009;54:1099-1104.
- Gursoy UK, Yildiz Ciftlikli S, Kononen E, Gursoy M, Dogan B. Salivary interleukin-17 and tumor necrosis factor-alpha in relation to periodontitis and glycemic status in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes* 2015;7:681-688.
- Güç D. Adezyon molekülleri. *ANKEM Derg* 2004;18:158-163.
- Haber J, Kent RL. Cigarette smoking in a periodontal practice. *J Periodontol* 1992;63:100-106.
- Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to attachment level profiles. *J Clin Periodontol* 2001;28:283-295.
- Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to attachment level profiles. *J Clin Periodontol* 2001;28:283-295.
- Hannigan E, O'Connell DP, Hannigan A, Buckley LA. Soluble cell adhesion molecules in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. *J Periodontol* 2004;75:546-550.

- Hassona Y, Scully C. Salivary changes in oral mucosal diseases. *Periodontol 2000* 2016;70:111-127.
- Hayashi J, Saito I, Ishikawa I, Miyasaka N. Effects of cytokines and periodontopathic bacteria on the leukocyte function-associated antigen 1/intercellular adhesion molecule 1 pathway in gingival fibroblasts in adult periodontitis. *Infect Immun* 1994;62:5205-5212.
- Haytaç C, Özçelik, O. Tükürük, Kan ve Ürünleri, Dişeti Oluğu Sıvısı ve Peri-implant Oluğu Sıvısı: Teşhis ve Tedavideki Önemi. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences* 2014;5:9-12.
- Haytural O, Yaman D, Ural EC, Kantarci A, Demirel K. Impact of periodontitis on chemokines in smokers. *Clin Oral Investig* 2015;19:979-986.
- Hogg N, Bates PA, Harvey J. Structure and function of intercellular adhesion molecule-1. *Chem Immunol* 1991;50:98-115.
- Horstman LL, Jy W, Jimenez JJ, Ahn YS. Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction. *Front Biosci* 2004;9:1118-1135.
- Horton JE, Oppenheim JJ, Mergenhagen SE. A role for cell-mediated immunity in the pathogenesis of periodontal disease. *The Journal of periodontology* 1974;45:351-360.
- Huber AR, Kunkel SL, Todd RF, 3rd, Weiss SJ. Regulation of transendothelial neutrophil migration by endogenous interleukin-8. *Science* 1991;254:99-102.
- Hukkanen J, Jacob P, 3rd, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev* 2005;57:79-115.
- Iho S, Tanaka Y, Takauji R, et al. Nicotine induces human neutrophils to produce IL-8 through the generation of peroxynitrite and subsequent activation of NF-kappaB. *Journal of leukocyte biology* 2003;74:942-951.
- Ishikawa I. Host responses in periodontal diseases: a preview. *Periodontology 2000* 2007;43:9-13.
- İmirzalıoğlu P, Uçkan S, Alaaddinoğlu EE, Haberal A, Uçkan D. Cigarette smoking and apoptosis. *J Periodontol* 2005;76:737-739.
- Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2016;70:164-183.

- Jansson L, Lavstedt S. Influence of smoking on marginal bone loss and tooth loss--a prospective study over 20 years. *J Clin Periodontol* 2002;29:750-756.
- Johnson GK, Guthmiller JM. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontol 2000* 2007;44:178-194.
- Johnson GK, Hill M. Cigarette smoking and the periodontal patient. *J Periodontol* 2004;75:196-209.
- Karaoz E, Ilgaz C, Erdogan D, Dagdeviren A. The expression of VLA integrins in the human thymus. *Ann Anat* 1996;178:33-40.
- Kardesler L, Buduneli N, Cetinkalp S, Kinane DF. Adipokines and inflammatory mediators after initial periodontal treatment in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontol* 2010;81:24-33.
- Kasprzak A, Surdacka A, Tomczak M, Konkol M. Role of high endothelial postcapillary venules and selected adhesion molecules in periodontal diseases: a review. *J Periodontal Res* 2013;48:1-21.
- Kaur S, Narayanswamy S, Ramesh AV. Comparative evaluation of salivary soluble CD44 levels in periodontal health and disease. *J Indian Soc Periodontol* 2014;18:734-738.
- Keaney JF, Jr., Massaro JM, Larson MG, et al. Heritability and correlates of intercellular adhesion molecule-1 in the Framingham Offspring Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:168-173.
- Kenny E, Krall, JH., Saxe, SR. . The effect of cigarette smoke on human oral polymorphonuclear leukocytes. . *J Periodontal Res* 1977;12:227-234.
- Kinane DF, Lappin DF. Immune processes in periodontal disease: a review. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* 2002;7:62-71.
- Kinane DF, Lindhe J. Pathogenesis of Periodontitis. In: *Lindhe J, ed Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 3rd edition Copenhagen: Munksgaard* 1998:189-225.
- Kinane DF, Lindhe J, Trombelli L. Chronic Periodontitis. In: *Clinical Periodontology and Implant Dentistry Eds: Lindhe J KT, Lang NP, 5th ed, Blackwell Munksgaard Publishing, Oxford, 2003;p:420-427.*
- Kinane DF, Peterson M, Stathopoulou PG. Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2006;40:107-119.

- Kirby AC, Griffiths G, Gokbuget A, Newman HN, Porter SR, Olsen I. Localized adhesion molecule expression and circulating LFA-3 levels in adult and early onset forms of periodontitis. *J Clin Periodontol* 1999;26:793-801.
- Kirchhausen T, Staunton DE, Springer TA. Location of the domains of ICAM-1 by immunolabeling and single-molecule electron microscopy. *J Leukoc Biol* 1993;53:342-346.
- Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000* 1997;14:33-53.
- Korte DL, Kinney J. Personalized medicine: an update of salivary biomarkers for periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2016;70:26-37.
- Koundouros E, Odell E, Coward P, Wilson RF, Palmer RM. Soluble adhesion molecules in smokers and non-smokers, with and without periodontitis. *J Periodont Res* 1996;31:596-599.
- Kuru L, Kirby AC, Griffiths GS, Petrie A, Olsen I. Changes in soluble adhesion molecules in gingival crevicular fluid following periodontal surgery. *J Periodontol* 2005;76:526-533.
- Labriola A, Needleman I, Moles DR. Systematic review of the effect of smoking on nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000* 2005;37:124-137.
- Lain KY, Luppi P, McGonigal S, Roberts JM, DeLoia JA. Intracellular adhesion molecule concentrations in women who smoke during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:588-594.
- Lang NP, Joss A, Orsanic T, Gusberti FA, Siegrist BE. Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *J Clin Periodontol* 1986;13:590-596.
- Leishman SJ, Seymour GJ, Ford PJ. Local and systemic inflammatory responses to experimentally induced gingivitis. *Dis Markers* 2013;35:543-549.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-874.
- Lindhe J. Clinical Periodontology and Implant Dentistry. Denmark: Balckwell Munksgaard Publishing Company 2003:188-192.
- Lindhe J, Ranney R, Lamster I, et al. Consensus Report: Chronic Periodontitis. *Ann Periodontol* 1999;4:38.

- Littler AJ, Buckley CD, Wordsworth P, Collins I, Martinson J, Simmons DL. A distinct profile of six soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, E-Selectin and P-Selectin) in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36:164-169.
- Littler AJ, Buckley CD, Wordsworth P, Collins I, Martinson J, Simmons DL. A distinct profile of six soluble adhesion molecules (ICAM-1, ICAM-3, VCAM-1, E-selectin, L-selectin and P-selectin) in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36:164-169.
- Loe H, Holm-Pedersen P. Absence and Presence of Fluid from Normal and Inflamed Gingivae. *Periodontics* 1965;3:171-177.
- Loe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand* 1963;21:533-551.
- Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental Gingivitis in Man. *J Periodontol* 1965;36:177-187.
- Machtei EE, Christersson LA, Grossi SG, Dunford R, Zambon JJ, Genco RJ. Clinical criteria for the definition of "established periodontitis". *J Periodontol* 1992;63:206-214.
- Machtei EE, Dunford R, Hausmann E, et al. Longitudinal study of prognostic factors in established periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1997;24:102-109.
- Mahanonda R, Sa-Ard-Iam N, Eksomtramate M, Rerkyen P, Phairat B, Schaecher K. Cigarette smoke extract modulates human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human gingival epithelial cells. *J Periodontol Res* 2009;44:557-564.
- Mallampalli A, Guntupalli KK. Smoking and systemic disease. *Clin Occup Environ Med* 2006;5:173-192, x.
- Mariggio MA, Guida L, Laforgia A, Santacroce R, Curci E, Monte-murro Pea. Nicotine effects on polymorphonuclear cell apoptosis and lipopolysaccharide-induced monocyte functions. A possible role in periodontal disease? . *Journal of periodontal research* 2001;36:32-39.
- Masinovsky B, Urdal D, Gallatin WM. IL-4 acts synergistically with IL-1 beta to promote lymphocyte adhesion to microvascular endothelium by induction of vascular cell adhesion molecule-1. *J Immunol* 1990;145:2886-2895.

- Mathur A, Michalowicz BS. Cell-mediated immune system regulation in periodontal diseases. *Crit Rev Oral Biol Med* 1997;8:76-89.
- Mavropoulous A, Aars H, Brodin P. Hyperaemic response to cigarette smoking in healthy gingiva. *J Clin Periodontol* 2003;30:214-221.
- McEver RP, Beckstead JH, Moore KL, Marshall-Carlson L, Bainton DF. GMP-140, a platelet alpha-granule membrane protein, is also synthesized by vascular endothelial cells and is localized in Weibel-Palade bodies. *J Clin Invest* 1989;84:92-99.
- McGuire JR, McQuade MJ, Rossmann JA, et al. Cotinine in saliva and gingival crevicular fluid of smokers with periodontal disease. *J Periodontol* 1989;60:176-181.
- Meekin TN, Wilson RF, Scott DA, Ide M, Palmer RM. Laser Doppler flowmeter measurement of relative gingival and forehead skin blood flow in light and heavy smokers during and after smoking. *J Clin Periodontol* 2000;27:236-242.
- Miller MA, Sagnella GA, Kerry SM, Strazzullo P, Cook DG, Cappuccio FP. Ethnic differences in circulating soluble adhesion molecules: the Wandsworth Heart and Stroke Study. *Clin Sci (Lond)* 2003;104:591-598.
- Mirbod SM, Ahing SI, Pruthi VK. Immunohistochemical study of vestibular gingival blood vessel density and internal circumference in smokers and non-smokers. *The Journal of periodontology* 2001;72:1318-1323.
- Mizia-Stec K, Zahorska-Markiewicz B, Gasior Z. Cigarette smoking and inflammatory indices in coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2004;93:169-174.
- Mole N, Kennel-de March A, Martin G, Miller N, Bene MC, Faure GC. High levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in crevicular fluid of periodontitis patients with plaque. *J Clin Periodontol* 1998;25:754-758.
- Morikawa M, Chiba T, Tomii N, et al. Comparative analysis of putative periodontopathic bacteria by multiplex polymerase chain reaction. *J Periodontal Res* 2008;43:268-274.
- Moughal NA, Adonogianaki E, Thornhill MH, Kinane DF. Endothelial cell leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) and intercellular adhesion

- molecule-1 (ICAM-1) expression in gingival tissue during health and experimentally-induced gingivitis. *Journal of periodontal research* 1992;27:623-630.
- Mousa SA. Cell adhesion molecules: potential therapeutic and diagnostic implications. *Methods Mol Med* 2004;93:157-174.
- Mulvihill NT, Foley JB, Crean P, Walsh M. Prediction of cardiovascular risk using soluble cell adhesion molecules. *Eur Heart J* 2002;23:1569-1574.
- Munro CL, Grap MJ, Jablonski R, Boyle A. Oral health measurement in nursing research: state of the science. *Biol Res Nurs* 2006;8:35-42.
- Nagy RJ, Novak, M.J. Chronic periodontitis. In: Neng, Takei HH, Carranza FA (eds) *Clinical Periodontology 9 Ed WB Saunders, Philadelphia* 2003:398-402.
- Nair P, Sutherland G, Palmer RM, Wilson RF, Scott DA. Gingival bleeding on probing increases after quitting smoking. *J Clin Periodontol* 2003;30:435-437.
- Nishida N, Yamamoto Y, Tanaka M, et al. Association between passive smoking and salivary markers related to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2006;33:717-723.
- Nishihara T, Koseki T. Microbial etiology of periodontitis. *Periodontol 2000* 2004;36:14-26.
- Nociti FH, Jr., Casati MZ, Duarte PM. Current perspective of the impact of smoking on the progression and treatment of periodontitis. *Periodontol 2000* 2015;67:187-210.
- Novak M, Novak KF. Chronic Periodontitis. In: *Carranza's Clinical Periodontology Eds: Newman M, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA WB Saunders Co, Philadelphia* 2006;p:494-499.
- Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996;1:821-878.
- Offenbacher S, Collins JG, Arnold RR. New clinical diagnostic strategies based on pathogenesis of disease. *Journal of periodontal research* 1993;28:523-535.
- Offenbacher S, Odle B, van Dyke T. The microbial morphotypes associated with periodontal health and adult periodontitis: composition and distribution. *J Clin Periodontol* 1985;12:736-749.

- Osborn L, Hession C, Tizard R, et al. Direct expression cloning of vascular cell adhesion molecule 1, a cytokine-induced endothelial protein that binds to lymphocytes. *Cell* 1989;59:1203-1211.
- Osborn L, Vassallo C, Benjamin CD. Activated endothelium binds lymphocytes through a novel binding site in the alternately spliced domain of vascular cell adhesion molecule-1. *J Exp Med* 1992;176:99-107.
- Ozcaka O, Nalbantsoy A, Buduneli N. Salivary osteocalcin levels are decreased in smoker chronic periodontitis patients. *Oral Dis* 2011;17:200-205.
- Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol* 2007;78:1387-1399.
- Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000* 1997;14:9-11.
- Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest* 1976;34:235-249.
- Palmer RM, Stapleton JA, Sutherland G, Coward PY, Wilson RF, Scott DA. Effect of nicotine replacement and quitting smoking on circulating adhesion molecule profiles (sICAM-1, sCD44v5, sCD44v6). *Eur J Clin Invest* 2002;32:852-857.
- Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors--tobacco smoking. *J Clin Periodontol* 2005;32 Suppl 6:180-195.
- Papapanou PN. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol* 1996;1:1-36.
- Payne JB, Johnson GK, Reinhardt RA, Dyer JK, Maze CA, Dunning DG. Nicotine effects on PGE2 and IL-1 beta release by LPS-treated human monocytes. *J Periodontal Res* 1996;31:99-104.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: . A statement healthcare professionals from the Centers for disease Control and Prevention and the American Heart Association *Circulation* 2003;107:499-511.
- Pejcic A, Obradovic R, ., Kesic L, Kojovic D. Smoking and periodontal disease a review. *Medicine and Biology* 2007;14:53-59.

- Penberthy TW, Jiang Y, Graves DT. Leukocyte adhesion molecules. *Crit Rev Oral Biol Med* 1997;8:380-388.
- Persson L, Bergström J, Ito H, Gustafsson A. Tobacco smoking and neutrophil activity in patients with periodontal disease. *J Periodontol* 2001;72:90-95.
- Petropoulos G, McKay IJ, Hughes FJ. The association between neutrophil numbers and interleukin-1alpha concentrations in gingival crevicular fluid of smokers and non-smokers with periodontal disease. *Journal of clinical periodontology* 2004;31:390-395.
- Pindborg JJ. Tobacco and gingivitis: statistical examination of the significance of tobacco in the development of ulceromembranous gingivitis and in the formation of calculus. *J Dent Res* 1947;26:261-264.
- Pindborg JJ. Tobacco and gingivitis; correlation between consumption of tobacco, ulceromembranous gingivitis and calculus. *J Dent Res* 1949;28:460-463.
- Pischon N, Hagewald S, Kunze M, et al. Influence of periodontal therapy on the regulation of soluble cell adhesion molecule expression in aggressive periodontitis patients. *J Periodontol* 2007;78:683-690.
- Pober JS, Gimbrone MA, Jr., Lapierre LA, et al. Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin 1, tumor necrosis factor, and immune interferon. *J Immunol* 1986;137:1893-1896.
- Preber H, Bergstrom J. Cigarette smoking in patients referred for periodontal treatment. *Scand J Dent Res* 1986;94:102-108.
- Preber H, Kant T, Bergstrom J. Cigarette smoking, oral hygiene and periodontal health in Swedish army conscripts. *J Clin Periodontol* 1980;7:106-113.
- Proctor GB. The physiology of salivary secretion. *Periodontol 2000* 2016;70:11-25.
- Ramirez JH, Parra B, Gutierrez S, et al. Biomarkers of cardiovascular disease are increased in untreated chronic periodontitis: a case control study. *Aust Dent J* 2014;59:29-36.
- Ramseier CA, Kinney JS, Herr AE, et al. Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease. *J Periodontol* 2009;80:436-446.

- Rawlinson A, Grummitt JM, Walsh TF, Ian Douglas CW. Interleukin 1 and receptor antagonist levels in gingival crevicular fluid in heavy smokers versus non-smokers. *J Clin Periodontol* 2003;30:42-48.
- Recker EN, Brogden KA, Avila-Ortiz G, et al. Novel biomarkers of periodontitis and/or obesity in saliva-An exploratory analysis. *Arch Oral Biol* 2015;60:1503-1509.
- Rezavandi K, Palmer RM, Odell EW, Scott DA, Wilson RF. Expression of ICAM-1 and E-selectin in gingival tissues of smokers and non-smokers with periodontitis. *J Oral Pathol Med* 2002;31:59-64.
- Rothlein R, Dustin, SD., Marlin, T.A. A Human Intercellular Adhesion Molecule (ICAM-1) Distinct from LFA-1. *J Immunol* 1986;137:1270-1274.
- Rothlein R, Mainolfi EA, Czajkowski M, Marlin SD. A form of circulating ICAM-1 in human serum. *J Immunol* 1991;147:3788-3793.
- Rumalla A, Herndon B, Pyszczyński D, Suvarna P. Does pulmonary airway inflammation relate to intercellular adhesion molecule (ICAM-1) in bronchoalveolar lavage specimens? A pilot study. *Mo Med* 1997;94:186-189.
- Ryder MI, Fujitaki R, Lebus S, Mahboub M, Faia B, Muhaimin D. Alterations of neutrophil L- selection and CD18 expression by tobacco smoke: implications for periodontal diseases. *J Periodont Res* 1998;33:359-368.
- Ryder MI, Fujitaki R, Lebus S, et al. Alterations of neutrophil L-selectin and CD18 expression by tobacco smoke: implications for periodontal diseases. *Journal of periodontal research* 1998;33:359-368.
- Sakallioğlu EE, Sakallioğlu U, Lutfioglu M, Pamuk F, Kantarci A. Vascular endothelial cadherin and vascular endothelial growth factor in periodontitis and smoking. *Oral Dis* 2015;21:263-269.
- Salvi GE, Lang NP. Host response modulation in the management of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 2005;32 Suppl 6:108-129.
- Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000* 1997;14:173-201.
- Sasagawa S, Suzuki K, Sakatani T, Fujikura T. Effects of nicotine on the functions of human polymorphonuclear leukocytes in vitro. *J Leukoc Biol* 1985;37:493-502.

- Scabbia A, Cho KS, Sigurdsson TJ, Kim CK, Trombelli L. Cigarette smoking negatively affects healing response following flap debridement surgery. *J Periodontol* 2001;72:43-49.
- Schenkein HA. Host responses in maintaining periodontal health and determining periodontal disease. *Periodontol 2000* 2006;40:77-93.
- Schenkein HA, Best AM, Brooks CN, et al. Anti-cardiolipin and increased serum adhesion molecule levels in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2007;78:459-466.
- Schmid-Schonbein GW. Analysis of inflammation. *Annu Rev Biomed Eng* 2006;8:93-131.
- Schroeder HE, Listgarten MA. The junctional epithelium: from strength to defense. *J Dent Res* 2003;82:158-161.
- Scott DA, Palmer RM. The influence of tobacco smoking on adhesion molecule profiles. *Tob Induc Dis* 2002;1:7-25.
- Scott DA, Stapleton JA, Palmer RM, et al. Plasma concentrations of reputed tumor-associated soluble CD44 isoforms (v5 and v6) in smokers are dose related and decline on smoking cessation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:1211-1214.
- Scott DA, Todd DH, Coward PY, et al. The acute influence of tobacco smoking on adhesion molecule expression on monocytes and neutrophils and on circulating adhesion molecule levels in vivo. *Addict Biol* 2000;5:195-205.
- Sensoy E, Oznurlu, Y. Hücre adezyon molekülleri . *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg* 2009;1:57-68.
- Seow WK, Thong YH, Nelson RD, MacFarlane GD, Herzberg MC. Nicotine-induced release of elastase and eicosanoids by human neutrophils. *Inflammation* 1994;18:119-127.
- Seri M, Dalessandro A, Seri S. The effect of cigarette smoking on vitamin C and vitamin E levels of gingival crevicular fluid. . *Boll Soc Ital Biol Sper* 1999;75:21-25.
- Seth R, Raymond FD, Makgoba MW. Circulating ICAM-1 isoforms: diagnostic prospects for inflammatory and immune disorders. *Lancet* 1991;338:83-84.

- Sham AS, Cheung LK, Jin LJ, Corbet EF. The effects of tobacco use on oral health. *Hong Kong Med J* 2003;9:271-277.
- Shea AK, Steiner M. Cigarette smoking during pregnancy. *Nicotine Tob Res* 2008;10:267-278.
- Sheiham A. Periodontal disease and oral cleanliness in tobacco smokers. *J Periodontol* 1971;42:259-263.
- Shi-Wen X, Panesar M, Vancheeswaran R, et al. Expression and shedding of intercellular adhesion molecule 1 and lymphocyte function-associated antigen 3 by normal and scleroderma fibroblasts. Effects of interferon-gamma, tumor necrosis factor alpha, and estrogen. *Arthritis Rheum* 1994;37:1689-1697.
- Shyu KG, Chang H, Lin CC. Serum levels of intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol* 1997;244:90-93.
- Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy. Ii. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand* 1964;22:121-135.
- Simmons D, Makgoba MW, Seed B. ICAM, an adhesion ligand of LFA-1, is homologous to the neural cell adhesion molecule NCAM. *Nature* 1988;331:624-627.
- Slack E, Hapfelmeier S, Stecher B, et al. Innate and adaptive immunity cooperate flexibly to maintain host-microbiota mutualism. *Science* 2009;325:617-620.
- Slots J. The search for effective, safe and affordable periodontal therapy. *Periodontol* 2000 2002;28:9-11.
- Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol* 1992;63:322-331.
- Socransky SS, Haffajee AD. The nature of periodontal diseases. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* 1997;2:3-10.
- Sonmez S, Canda T, Ozkara E, Ak D. Quantitative evaluation of the vasculature and fibronectin localization in gingival connective tissue of smokers and non-smokers. *J Periodontol* 2003;74:822-830.
- Sopori ML, Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J Neuroimmunol* 1998;83:148-156.


- Staunton DE, Dustin ML, Erickson HP, Springer TA. The arrangement of the immunoglobulin-like domains of ICAM-1 and the binding sites for LFA-1 and rhinovirus. *Cell* 1990;61:243-254.
- Staunton DE, Dustin ML, Springer TA. Functional cloning of ICAM-2, a cell adhesion ligand for LFA-1 homologous to ICAM-1. *Nature* 1989;339:61-64.
- Staunton DE, Marlin SD, Stratowa C, Dustin ML, Springer TA. Primary structure of ICAM-1 demonstrates interaction between members of the immunoglobulin and integrin supergene families. *Cell* 1988;52:925-933.
- Stoltenberg JL, Osborn JB, Pihlstrom BL, et al. Association between cigarette smoking, bacterial pathogens, and periodontal status. *J Periodontol* 1993;64:1225-1230.
- Swerlick RA, Lee KH, Li LJ, Sepp NT, Caughman SW, Lawley TJ. Regulation of vascular cell adhesion molecule 1 on human dermal microvascular endothelial cells. *J Immunol* 1992;149:698-705.
- Takahashi K, Takigawa M, Takashiba S, et al. Role of cytokine in the induction of adhesion molecules on cultured human gingival fibroblasts. *J Periodontol* 1994;65:230-235.
- Takeuchi Y, Nagasawa T, Katagiri S, et al. Salivary levels of antibacterial peptide (LL-37/hCAP-18) and cotinine in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2012;83:766-772.
- Tanaka S, Sakata Y, Morimoto K, et al. Influence of naturel and synthetic compounds on cell surface expression of cell adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1., 67-69. *Planta Med* 2001.
- Tangada S, Califano, JV., Nakashima, K., Quinn, SM., Zhang, JB., Gunsolley, JC., Schenkein, TA., Tew, JG. . The effect of smoking on serum IgG2 reactive with *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in early- onset periodontitis patients. *J Periodontol* 1997;68:842-850.
- Terekeci H, Sahan, B., Top, C. Hücre adezyon molekülleri. *Nobel Med* 2008;4:4-10.
- Theilade E, Wright WH, Jensen SB, Loe H. Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J Periodontal Res* 1966;1:1-13.

- Thorman R, Lundahl J, Yucel-Lindberg T, Hylander B. Inflammatory cytokines in saliva: early signs of metabolic disorders in chronic kidney disease. A controlled cross-sectional study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:597-604.
- Tipton DA, Dabbous MK. Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol* 1995;66:1056-1064.
- Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *The Journal of periodontology* 2000;71:743-751.
- Tonetti MS, Imboden MA, Lang NP. Neutrophil migration into the gingival sulcus is associated with transepithelial gradients of interleukin-8 and ICAM-1. *The Journal of periodontology* 1998;69:1139-1147.
- TÜİK. 2008 Küresel Yetişkin Tütün Araştırması. *Türkiye İstatistik Kurumu*;Erişim 30.04.2009 <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=4044>.
- van Buul JD, Kanters E, Hordijk PL. Endothelial signaling by Ig-like cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1870-1876.
- van de Stolpe A, van der Saag PT. Intercellular adhesion molecule-1. *J Mol Med (Berl)* 1996;74:13-33.
- 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;28:955-960.
- Varghese M, Hegde S, Kashyap R, Maiya AK. Quantitative Assessment of Calcium Profile in Whole Saliva From Smokers and Non-Smokers with Chronic Generalized Periodontitis. *J Clin Diagn Res* 2015;9:ZC54-57.
- Vignali DA. Multiplexed particle-based flow cytometric assays. *J Immunol Methods* 2000;243:243-255.
- Visvanathan R, Mahendra J, N A, Pandisuba, Chalini. Effect of smoking on periodontal health. *J Clin Diagn Res* 2014;8:ZC46-49.
- Wallen NH, Held C, Rehnqvist N, Hjemdahl P. Elevated serum intercellular adhesion molecule-1 and vascular adhesion molecule-1 among patients with

- stable angina pectoris who suffer cardiovascular death or non-fatal myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20:1039-1043.
- Wei XM, Kim HS, Kumar RK, et al. Effects of cigarette smoke on degranulation and NO production by mast cells and epithelial cells. *Respir Res* 2005;6:108.
- Wellicome SM, Thornhill MH, Pitzalis C, et al. A monoclonal antibody that detects a novel antigen on endothelial cells that is induced by tumor necrosis factor, IL-1, or lipopolysaccharide. *J Immunol* 1990;144:2558-2565.
- Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:2654-2664.
- Williams RC. Periodontal disease. *N Engl J Med* 1990;322:373-382.
- Wilson M, Reddi K, Henderson B. Cytokine-inducing components of periodontopathogenic bacteria. *J Periodontal Res* 1996;31:393-407.
- Winn DM. Tobacco use and oral disease. *J Dent Educ* 2001;65:306-312.
- Zhang W, Fang M, Song F, Windsor LJ. Effects of cigarette smoke condensate and nicotine on human gingival fibroblast mediated collagen degradation. *J Periodontol* 2011;82:1071-1079.
- Zhang W, Song F, Windsor LJ. Effects of tobacco and *P. gingivalis* on gingival fibroblasts. *J Dent Res* 2010;89:527-531.
- Zhang Y, Sun J, Lin CC, Abemayor E, Wang MB, Wong DT. The emerging landscape of salivary diagnostics. *Periodontol 2000* 2016;70:38-52.

9. EKLER

Ek-1



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2014.0298	70737436-050.06.04-
	PROJE ADI	Sigara içen ve içmeyen periodontitisli veya periodontal açıdan sağlıklı bireylerde ICAM-1 , VCAM-1 adezyon moleküllerinin değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof.Dr. Başak DOĞAN	

KARAR BİLGİLERİ	Tarih <u>05-12-2014</u> Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılmalar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek projenin yenilenmesi gerekmektedir.
-----------------	---

ÜYELER						
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeligi	Onaylanan Proje ile İlişkisi		Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var	Yok	Evet Hayır	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var	Yok	Evet Hayır	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet Hayır	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet Hayır	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr. Atilla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet Hayır	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var	Yok	Evet Hayır	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	Evet Hayır	<i>[Signature]</i>
Doç.Dr. Elif AYDINER KARAKOC	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet Hayır	<i>[Signature]</i>
Doç.Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet Hayır	<i>[Signature]</i>
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	Evet Hayır	<i>[Signature]</i>
Doç.Dr. Tolga GÜVEN	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet Hayır	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet Hayır	<i>[Signature]</i>
Yrd.Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var	Yok	Evet Hayır	<i>[Signature]</i>
Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet Hayır	<i>[Signature]</i>
Av. Ümit ERDEM	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var	Yok	Evet Hayır	

Ek-2

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Günümüzde en sık görülen periodontal hastalık olarak kabul edilen kronik periodontitis (KP), mikrobiyal dental plak (MDP) ve diğer lokal etkenlere bağlı olarak dişetinde iltihap ile başlayan, dişeti çekilmesi ve kemik erimesi ile ilerleyen kronik iltihabi bir periodontal hastalıktır. Yapılan çalışmalar sigaranın, periodontal hastalığın oluşmasında ve ilerlemesinde başlıca risk faktörü olduğunu göstermiştir. Adezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM-1 vb.), hücrelerin dokulara yönelmelerinde, birbirlerini tanımalarında, embriyojeniz, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve enflamasyon gibi olayların düzenlenmesinde görev alırlar. Bu adezyon moleküllerinin miktarı, periodontal hastalıklar ve diğer iltihabi hastalıklarda kanda ve dişeti oluşu gibi vücut sıvılarında artmaktadır. Ayrıca sigara içenlerde de bu moleküllerin artış gösterdiği bulunmuştur.

Planladığımız “SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN PERİODONTİTİSLİ VEYA PERİODONTAL AÇIDAN SAĞLIKLI BİREYLERDE ICAM-1, VCAM-1 ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli çalışmamızda,

Kronik periodontitisli veya periodontal açıdan sağlıklı sigara içen ve içmeyen hastalarda; dişeti oluşu, tükürük ve serumda ICAM-1(hücreler arası adezyon molekülü) ve VCAM-1(vasküler adezyon molekülü) moleküllerinin seviyelerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmeyi amaçladık.

Yapılacak İşlemler

- Klinik ölçümlerin yapılması
- Ağız içi fotoğrafların çekilmesi
- Dişeti oluşu, tükürük ve serum örneklerinin toplanması

*Tedavi gereksinimi olan hastaların periodontal tedavilerinin yapılması (çalışma dışı)

Bu araştırmada, Sizden ağız içi plak miktarı, dişetinizde mevcut kanamanın siddeti ve diş ile dişeti arasındaki cep derinliği ölçümleri yapılacak. Bu işlemler sırasında ucunda mm ölçüm yapabilen periodontal sond kullanılacak ve ölçümler sırasında sondun hafif basıncını hissedebilirsiniz. Ayrıca dişe ait dişeti oluğu bölgesinde (dişetiniz ile diş arasındaki boşluk) yer alan sıvıyı ince kağıt şeritler yardımıyla toplayacağız. Bu işlem sırasında ilgili bölgeyi pamukla tükürükten uzak tutmaya çalışacağız. Ağızınızı uzun süre açık tutmaktan biraz yorulabilirsiniz ancak herhangi bir acı hissetmiyeceksiniz. Tükürük toplarken ağızınızda tükürüğünüzü toplayıp bir kerede elinizdeki cam huni yardımı ile plastik tüpe tükürmeniz istenecektir. Sizden ayrıca bir tüp (5 ml) kan alınacak. Bu kan alınma esnasında acı hissedebilirsiniz, küçük çapta enfeksiyon ve cilt altı kanama veya morluk da oluşabilir. Çalışma 13 ay sürecektir

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

- Alınan örneklerin sadece bu çalışmada kullanılmasına izin vermekteyim.**
- Alınan örneklerin ilerki çalışmalarda da kullanılmasına izin vermekteyim.**

Gönüllü Hakları, Sorumlulukları ve Gizlilik

Araştırmada tamamiyle kendi isteğiniz doğrultusunda yer almaktasınız. Eğer isterseniz bu çalışmada yer almayabilirsiniz veya herhangi bir aşamada sebep göstermeksizin çalışmadan isteğiniz doğrultusunda ayrılabilirsiniz.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içinde adınız ve tıbbi kayıtlarınız gizli tutulacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız etik kurula, yoklama yapanlara, araştırmacılara ve Sağlık Bakanlığı'na istek olduğu takdirde verilecektir. Bu olur formunu imzalayarak yukarıda adı geçen kurum ve kişilerin söz konusu çalışma verilerine erişebilmelerini ve bu çalışmayla ilgili daha ileri araştırmalar yapılabileceğini (çalışmadan ayrılırsanız

dahi) kabul ediyorsunuz. Bu süreçte açığa çıkan bilgiler gizli kalacaktır. Çalışma verileri yurtiçinde ve yurtdışında rapor, yayın veya tebliğ olarak yayınlanabilir, ancak adınız ve kişisel bilgileriniz hiçbir şekilde açıklanmayacak ve çalışmayla ilgili veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır. İzin vermemeniz halinde alınan örnekler sadece bu çalışma için kullanılacaktır.

Bu çalışmaya katılarak, çalışmadan ayrılırsanız dahi herhangi bir verinin kullanımını sınırlamamayı kabul ediyorsunuz. Kişisel verilerinizin dünyadaki tüm Sağlık Bakanlıklarına aktarılabilceğini biliyor ve kabul ediyorsunuz. İlgili ve koruma yasalarınca tanınan haklarınız etkilenmeyecektir.

Herhangi bir sorunuz olduğunda lütfen bize danışınız.

Prof. Dr. BAŞAK DOĞAN:

Tel: 0 212 231 91 20 (Dahili:514)

Dt. ÇİĞDEM YILMAZ ŞAŞTIM:

Tel: 0 212 231 91 20 (Dahili:531)

Ek-3

GÖNÜLLÜ OLURU

Çalışmanın İsmi:

SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN PERİODONTİTİSLİ VEYA PERİODONTAL AÇIDAN SAĞLIKLI BİREYLERDE ICAM-1, VCAM-1 ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (veya bu metin bana okundu). Bunlar hakkında bana yazılı veya sözlü açıklamalar yapıldı bu form ile ilgili soru soracak zaman ve fırsatım oldu ve tüm sorularım cevaplandı. Bu formun tümünü ve tanımlanan riskleri okudum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum. Tıbbi tarihçemi de içeren, kendim hakkında verdiğim her türlü bilginin doğruluğunu da teyit ediyorum.

Sayın Dt. Çiğdem Yılmaz Şaşım tarafından Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımını sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dt. Çiğdem Yılmaz şaştım'ı 0212 231 9120 – 531 nolu telefondan, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi Periodontoloji Anabilim Dalı – Güzelbahçe Büyükçiftlik Sok. No:6 34365 şişli/İstanbul adresinden arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm ağıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğının bir kopyası bana verilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-Soyadı:

İmzası

Tarih:

Adresi:

Tel:

Açıklama

Yapan

Araştırcının

Adı-Soyadı:

İmzası

Tarih:

Adresi:

Tel:

Rıza Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık

İmzası

Eden Kuruluş Görevlisinin Adı-Soyadı:

Tarih:

Adresi:

Tel:

Ek-4

M.Ü. DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ PERIODONTOLOJİ A.D. HASTA KARTI

SEANS BAŞLANGICLARI:

Tarih : Tarih : Tarih :
Box İmzası : Box İmzası : Box İmzası :

Tarih : Tarih : İşlendi imzası :
Box İmzası : Box İmzası : (Sekreter)

HASTA BİLGİLERİ:

Adı, Soyadı : Meslek :
Yaş, Cinsiyet : Protokol no :
Tel (Cep) : Gönderen :
Adres :

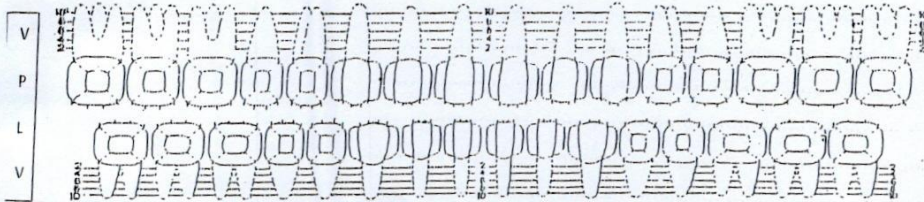
TEDAVİ EDEN HEKİM: Adı, Soyadı : Sınıfı :

DENTAL ANAMNEZ:

Ağrı : Tek taraflı çiğneme (sağ/sol) :
Kanama : Tırnak yeme :
Dişetinde ödem/hiperplazi : Sigara kullanımı / günde :
Dişeti çekilmesi : Daha önce diştaşı temizliği yapıldı mı? :
Ağız kokusu : (ne zaman, nerede)
Dişlerde yer değiştirme / sallantı : Daha önce dişeti tedavisi yapıldı mı? :
Diş sıkma / gıcırdatma : (ne zaman, nerede)
Ağızdan solunum : Diş fırçalama sıklığı / şekli :

SİSTEMİK ANAMNEZ:

Hastanede yatmış mı, neden? : Kalp-damar hastalıkları :
Sarılık : Sindirim sist. hastalıkları :
Tüberküloz / AIDS : Karaciğer hastalığı :
Aleşli romatizma : Böbrek hastalığı :
Diabet : Solunum sist. hastalığı :
Hipertansiyon : Kan hastalığı, anemi :
Hormonal hastalıklar : Kanama zamanı :
Sürekli kullanılan ilaç : Pıhtılaşma zamanı :
Ailedeki genel hastalıklar : Alerji sorunu var mı? :
Ailedeki dişeti hastalıkları : (gıda, penisilin, anestezik madde, ağrı kesici)



Ekal. Diş



Çekinti
Gerekli Diş



Alevent
Tolajrı



Eman



Çömük



Cep Ok (numeri
000)



Diş Hareketliliği
(0 - I - II - III)

HASTANIN SIKAYETİ:

Tarih
Tedavi Öncesi

PLAK İNDEKS

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

GİNGİVAL İNDEKS

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Tedavi Sonrası

PLAK İNDEKS

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

GİNGİVAL İNDEKS

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Tarih

PERİODONTAL TEDAVİ PLANI:

İMZA

.....

.....
.....
.....

Cerrahi TP	Endodontik TP	Konservatif TP	Protetik TP	Ortodontik TP
+	+	+	+	+

Periodontal hastalık hakkında bilgi Hasta ağızında hijyen eğitimi

Diş fırçası:

Diş ipi:

Araçlar fırçası:

Tarih

Her seans başlangıcında ağız hijyeni (AH) deperle-türmenizi yazınız (+,)

Seans imzası

Box imzası

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Bitim imzası

Ek-5

**M.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D. Uzmanlık
Araştırma Formu**

Uzmanlık Öğrencisi: Dt. Çiğdem Yılmaz Şaştım

Danışman: Prof. Dr. Başak Doğan

Hasta Adı Soyadı-D.Tarihi:

Hasta Kodu:

Periodontal Durum:

Tarih:

Ölçüm Dönemi:

TC No:

Plak İndeks

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Gingival İndeks

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Sondalamada Kanama

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Klinik Ataşman Seviyesi

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Sondalama Derinliği

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

10. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	ÇİĞDEM	Soyadı	YILMAZ ŞAŞTIM
Doğum Yeri	GÖLKÖY/ORDU	Doğum Tarihi	01.05.1985
Uyruğu	TC	TC Kimlik No	60742248474
E-mail	cigdem.sastim@marmara.edu.tr	Tel	05558193378

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	-	
Lisans	İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi / İstanbul	2008
Lise	Neşet Yalçın Anadolu Lisesi / Kocaeli	2003

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araş.Gör.	Marmara Üni. Dişhekimliği Fak. Periodontoloji AD	2012-
2.	Diş Hekimi	Yüzyıl Tıp Merkezi	2009-2011

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	Orta	İyi

- Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	57,5							

Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MICROSOFT OFFICE PROGRAMLARI	Çok İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin