

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**PERİODONTAL HASTALIKLI BİREYLERDE SİGARA İÇME
DURUMLARI İLE SERUM FOLİK ASİT - VİTAMİN B12
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Gülşah SOYASLAN

UZMANLIK TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. İsmail MARAKOĞLU

KONYA-2017

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**PERİODONTAL HASTALIKLI BİREYLERDE SİGARA İÇME
DURUMLARI İLE SERUM FOLİK ASİT - VİTAMİN B12
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Gülşah SOYASLAN

UZMANLIK TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. İsmail MARAKOĞLU

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 16102024 nolu proje ile desteklenmiştir.

KONYA-2017

ÖNSÖZ

Bana olan destek ve güvenlerini her zaman hissettiğim, maddi ve manevi hiçbir desteği benden esirgemeyen, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip aileme ve her ihtiyacım olduğunda yardımına koşan canım kardeşim Hülya Nur Şakrak'a,

Tez çalışmam boyunca bilgi, tecrübe ve klinik deneyimlerinden yararlandığım, her konuda desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. İsmail Marakoğlu'na,

Engin klinik ve hayat tecrübesi ile uzmanlık eğitimim boyunca sabrını, yardımını, deneyimlerini ve desteğini esirgemeyen, eğitim sürem boyunca özellikle cerrahi alanlarda gelişmemde büyük emeği olan ve bana sürekli yol gösteren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Sema Sezgin Hakkı'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince üzerimde emeği geçen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Tamer Ataoğlu, Sayın Prof. Dr. Mihtikar Gürsel ve Sayın Prof. Dr. Nilgün Özlem Alptekin'e,

Tez konumun belirlenme aşamasında ve tez sürecimde bana yardımcı olan Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Kamile Marakoğlu'na,

Tezimin laboratuvar incelemelerinde ve tez sürecimde bana yardımcı olan Selçuk Üniversitesi Biyokimya Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Hüsamettin Vatansev'e,

Tezimin laboratuvar aşamasında büyük emeği geçen değerli Hafize Tan'a,

Uzmanlık eğitimim süresince sevgilerini ve desteklerini hep hissettiğim başta Safiye Güdük, Ata Nisa Kanyılmaz, Gülşah Tatar ve Elif İnönü olmak üzere halen birlikte çalıştığımız ve mezun olmuş tüm asistan arkadaşlarıma,

Bölümdeki tüm çalışanlara,

Tez projemizi desteklediği için Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne,

Bütün zorlukları birlikte aştığım, hiçbir koşulda sevgisini benden esirgemeyen, özellikle uzmanlık eğitimim süresince sonsuz sabır gösteren ve en önemlisi her durumda yanımda olduğunu hissettiğim canım eşim Sertaç Soyaslan'a,

Teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
1 GİRİŞ	1
1.1 Periodontal Dokular ve Periodontal Hastalık.....	1
1.1.1 Sağlıklı Dişeti.....	2
1.1.2 Gingivitis.....	2
1.1.3 Kronik Periodontitis	3
1.2 Periodontal Hastalık Patogenezi	4
1.3 Sigara ve Periodontal Hastalık	8
1.4 Folik Asit.....	10
1.4.1 Genel Özellikler	10
1.4.2 Folat Metabolizması.....	11
1.4.3 Folik Asit Fonksiyonları	13
1.4.4 Folat Eksikliği	14
1.4.5 Folik Asidin Periodontal ve Oral Dokularla İlişkisi	15
1.5 Vitamin B12 (Kobalamin).....	16
1.5.1 Genel Özellikleri	16
1.5.2 Vitamin B12 Metabolizması	17
1.5.3 Vitamin B12 (Kobalamin) Fonksiyonları	18
1.5.4 Kobalaminin Periodontal ve Oral Dokularla İlişkisi.....	19
2 GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
2.1 Çalışma Grupları	21
2.2 Klinik Periodontal Değerlendirme	23
2.2.1 Sondlama Cep Derinliği	23
2.2.2 Klinik Ataşman Seviyesi.....	24
2.2.3 Plak İndeksi (Silness ve Løe 1964).....	24
2.2.4 Gingival İndeks (Løe ve Silness 1963).....	24
2.2.5 Sondlamada Kanama Yüzdesi.....	25
2.3 İstatistiksel Analizler.....	25
3 BULGULAR.....	27
3.1 Hastaların Demografik Özelliklere İlişkin Bulgular	27
3.2 Klinik Parametrelere İlişkin Bulgular	28
3.3 Serum Vitamin Düzeylerine İlişkin Bulgular	36
3.4 Hemogram Düzeylerine İlişkin Bulgular	39
3.5 Fagerstrom/Paket Yıl Değerlerine İlişkin Bulgular	43

3.6	Klinik Parametreler ile Serum Vitamin Düzeyleri ve Hemogram Düzeyleri Arasındaki İlişkiye Ait Bulgular	44
3.7	Sigara Kullanım Durumuna İlişkin Bulgular	46
3.8	Sigara İçen Gruplar ile Sağlıklı Grup Arasındaki İlişkiye Ait Bulgular	47
3.9	Peridontal Hastalık Durumunun Serum Vitamin ve Hemogram Düzeylerine Etkisine İlişkin Bulgular	49
4	TARTIŞMA	52
5	SONUÇ ve ÖNERİLER	61
6	KAYNAKLAR	62
7	EKLER.....	67
7.1	EK A: Etik Kurul Onayı.....	67
8	ÖZGEÇMİŞ.....	69



SİMGELER VE KISALTMALAR

1Q	1.Çeyreklik
3Q	3.Çeyreklik
5-MTHF	5-Metiltetrahidrofolat
BMI	Body Mass Index: Vücut Kitle İndeksi
CO	Karbonmonoksit
DHFR	Dihidrofolat Redüktaz
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DOS	Dişeti Oluğu Sıvısı
EPH	Ekolojik Plak Hipotezi
G	Gingivitis Grubu
g	Gram
GI	Gingival İndeks
Gr(-)	Gram-Negatif
Gr(+)	Gram-Pozitif
H4PteGlu1	Monoglutamil Tetrahidrofolat
HC	Haptokorrine
Hcy	Homosistein
HGB	Hemoglobin
HIV	Human Immunodeficiency Virus / İnsan immün Yetmezlik Virüsü
IF	İntrinsik Faktör
IgG2	İmmünglobülin G2
IL-1	İnterlökin 1
IL-1 β	İnterlökin 1 Beta
IL-6	İnterlökin 6
KAS	Klinik Ataşman Seviyesi
kDa	Kilodalton
KoA	Koenzim A
KP	Kronik Periodontitis Grubu
KPH	Keystone-Pathogen Hypothesis / Anahtar-Patojen Plak Hipotezi
LPS	Lipopolisakkarit
Max	Maksimum
MCV	Ortalama Alyuvar Hacmi

Med	Medyan
MetSyn	Metiyonin Sentaz
μg	Micro Gram
mg	Miligram
Min	Minimum
ml	Mililitre
mm	Milimetre
MMP	Matriks Metalloproteinaz
n	Örnekleme Hacmi
ng	Nanogram
NSPH	Non-Spesifik Plak Hipotezi
Ort	Ortalama
p	Kruskal Wallis Testi Sonucu Elde Edilen Anlamlılık Değeri
pg	Pico Gram
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
pH	"Power Of Hydrogen" (Hidrojenin Gücü)
Pİ	Plak İndeksi
PMNL	Polimorfonükleer Lökosit
ppm	Parts Per Million: Milyonda Bir Birim
RNA	Ribonükleik Asit
S	Sağlıklı Kontrol Grubu
SCD	Sondlama Cep Derinliği
SG	Sigara İçen Gingivitis Grubu
SKY	Sondlamada Kanama Yüzdesi
SKP	Sigara İçen Kronik Periodontitis Grubu
SPH	Spesifik Plak Hipotezi
SS	Standart Sapma
TCB	Transkobalamin
TNF α	Tümör Nekroz Faktör-Alfa
WBC	Beyaz Kan Hücresi Sayısı

ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTAL HASTALIKLI BİREYLERDE SİGARA İÇME DURUMLARI İLE SERUM FOLİK ASİT - VİTAMİN B12 DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gülşah SOYASLAN, Periodontoloji Anabilim Dalı

UZMANLIK TEZİ / KONYA-2017

Bu çalışmada periodontal hastalıklı bireylerde sigara içme durumları ile serum folik asit - vitamin B12 düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 18-65 yaş arası sistemik olarak sağlıklı 125 birey dahil edildi. Bireyler beş gruba ayrıldı: 25 sağlıklı birey (S), 25 gingivitisli birey (G), 26 sigara içen gingivitisli birey (SG), 25 kronik periodontitisli birey (KP), 24 sigara içen kronik periodontitisli birey (SKP). Hastaların tüm ağız sondlama cep derinliği, klinik ataşman seviyesi, plak, gingival ve sondlamada kanama indeksleri kaydedildi. Periferik kan örneklerinden vitamin B12, folik asit ve bazı hematolojik değerler (WBC, MCV, HGB) belirlendi.

WBC ve HGB ortalama değerlerinin sigara içenlerde içmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. Serum vitamin B12 seviyesi ve sondlamada kanama yüzdesi arasında negatif korelasyon belirlendi. WBC ve klinik parametrelerden SCD, Pİ, Gİ ve SKY arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. Serum folik asit seviyesi ile KAS arasında negatif yönlü zayıf anlamlı ilişki belirlendi. Bununla birlikte, serum folik asit düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Sigaranın serum vitamin B12 ve folik asit seviyelerine etkisinin olmadığı gözlemlendi. Serum vitamin B12 seviyesinin yetişkinlerde dişeti kanamasıyla ilişkili olabileceği belirlendi. Periodontal hastalığın sistemik enflamatuvar yanıt oluşturabileceği gözlemlendi. Bu bulguların potansiyel mekanizmalarını anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sigara, Folik asit, Vitamin B12, Gingivitis, Kronik Periodontitis

SUMMARY

T.C.

REPUBLIC of TURKEY

SELÇUK UNIVERSITY

FACULTY OF DENTISTRY

EVALUATION OF RELATIONSHIP BETWEEN SMOKING STATUS AND SERUM FOLIC ACID-VITAMIN B12 LEVELS WITH PERIODONTAL DISEASE

Gülşah SOYASLAN, Department of Periodontology

THESIS / KONYA-2017

The aim of this study was to assess the relationship between cigarette smoking status and serum folic acid-vitamin B12 levels and some hematological variables with periodontal disease.

The study included 125 subjects and they were between ages of 18 and 65 and systemically healthy. Participants were divided into five groups: 25 healthy subjects (S), 25 subjects with gingivitis (G), 26 smokers with gingivitis (SG) and 25 subjects with chronic periodontitis (KP), 24 smokers with chronic periodontitis (SKP). Periodontal examination, including whole mouth probing depth, clinical attachment level, plaque index, gingival index and bleeding on probing index scores was performed. Vitamin B12, folic acid and hematological variables (WBC, MCV, and HGB) were determined from peripheral blood samples.

WBC and HGB means were significantly higher in smokers than nonsmokers. Negative correlation between serum vitamin B12 level and BOP was found. Positive correlation was observed between WBC and PB, PI, GI, BOP values. There was a weak negative correlation between serum folic acid level and CAL. However there was no significant difference in serum folic acid levels between the groups.

It was observed that cigarette had no effect on serum vitamin B12 and folic acid levels. It has been determined that serum vitamin B12 levels may be associated with gum bleeding in adults. It has been observed that periodontal disease may produce a systemic inflammatory response. Further studies are needed to understand the potential mechanisms of these findings.

Key words: Smoking, Folic acid, Vitamin B12, Gingivitis, Chronic Periodontitis

1 GİRİŞ

1.1 Periodontal Dokular ve Periodontal Hastalık

Dişeti, sement, periodontal ligament ve alveol kemiğin oluşturduğu diş destekleyen yapı bütününe periodonsiyum denir (Armitage 1999). Periodontal hastalıklar, periodontal patojen bakteriler ve konak immün cevabı arasındaki kompleks etkileşim sonucu oluşan, doku yıkımı ve kaybına sebep olan multifaktöriyel enfeksiyöz hastalıklardır (Chapple 1997).

Periodontal hastalık, basit bir dişeti iltihabı ile başlayıp bütünüyle periodonsiyuma yayılabilir. 1999 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından düzenlenen sınıflandırma ana başlıklarıyla şu şekildedir (Armitage 1999):

1. Gingival hastalıklar
 - A. Dental plakla ilişkili gingival hastalıklar
 - a) Sadece dental plakla ilişkili gingivitis
 - b) Sistemik faktörlerle ilişkili gingival hastalıklar
 - c) İlaç kullanımıyla ilişkili gingival hastalıklar
 - d) Malnutrisyonla ilişkili gingival hastalıklar
 - Askorbik asit eksikliğine bağlı gingivitis
 - Diğerleri
 - B. Plağa bağlı olmayan gingival lezyonlar
2. Kronik periodontitis
 - Lokalize kronik periodontitis
 - Generalize kronik periodontitis
3. Agresif periodontitis
4. Sistemik hastalık belirtisi olan periodontitis
5. Nekrotizan periodontal hastalıklar
6. Periodonsiyum apseleri
7. Endodontik lezyonlarla birlikte oluşan periodontitis
8. Gelişimsel veya edinilmiş deformiteler ve koşullar

İnsanlarda görülen en yaygın periodontal hastalıklar, gingivitis ve kronik periodontitistir (Kirkwood ve ark 2007).

1.1.1 Sağlıklı Dişeti

Sağlıklı dişeti mercan pembesi renğinde olup sıkı yoğunluk ile karakterizedir. Üzerinde portakal kabuğu görünümünü andıran, *stippling* denilen pütürlü bir yapı mevcuttur. Sağlıklı dişeti kanamaz ve kenar sonlanımı bıçak sırtı formundadır (Kinane 2001).

1.1.2 Gingivitis

Gingivitis sık görülen, dişeti ile sınırlı, dişetin geri dönüşümlü klinik enflamasyonudur. Dişlerde ataşman ve kemik kaybı yoktur, birleşim epitelinin seviyesi değişmez (Genco ve ark 1990). Plağa bağlı gingivitiste primer etiyolojik faktör ve enflamatuvar olayları başlatan mikrobiyal dental plakdır. Diğer lokal ve sistemik faktörler, plak birikimini arttırarak, plağın uzaklaştırılmasını engelleyerek veya konağın plağa karşı olan defans mekanizma duyarlılığını arttırarak etki gösterir (Hinrichs ve Novak 2012).

Gingivitisin başlıca klinik iltihabi bulguları, açık pembeden kırmızı ve mora doğru renk değişimi, ödem sebebiyle şekil değişikliği, dişeti oluşu sıvısı (DOS) miktarında artış ve sondlamada kanamadır (Offenbacher 1996). Önemli bir klinik belirti olan renk değişikliğinin sebebi vaskülarizasyonda artış veya epitelin keratinizasyonundaki azalmadır. Önce serbest dişetinde gözlenen renk değişimi zamanla yapışık dişetine yayılır. Sağlıklı dişetindeki *stippling* denilen pürtüklü yapı ve mat görüntü gingivitiste parlak düz bir yüzeye dönüşür. Sağlıkta bıçak sırtı gibi sonlanan dişeti kenarları gingivitiste kalınlaşır (Brown ve Loe 1993).

Gingivitise sebep olan mikroorganizmalara bakıldığında gram pozitif (Gr(+)) fakültatif ve gram negatif (Gr(-)) anaerobik bakteriler benzer oranlarda gözlenmektedir. Gr(+) bakteriler *S.sanguis*, *S.mitis*, *A.viscosus*, *A.naeshundi* ve *P.micros*; Gr(-) bakteriler ise *F.nucleatum*, *P.intermedia*, *V.parvula*, haemaphilus ve campylobacter türleridir (Slots 1979).

Histopatolojik olarak dişeti hastalığı başlangıç, erken, yerleşmiş gingival lezyonlar ve ilerlemiş periodontal lezyon olarak dört safhaya ayrılır (Page ve Schroeder 1976). Günümüzde başlangıç lezyonu hastalığın bir safhası olarak görülmemekte, daha çok dokunun mevcut plağa karşı fizyolojik konak cevabı olarak

kabul görmektedir. Çoğunlukla Gr(+) aerob bakteriler, çok az plak ve sığ sulkus varlığı, normal birleşim epiteli, subepitelyal alandaki damar pleksusunda az sayıda polimorfonükleer lökosit (PMNL), az miktarda DOS izlenir. Erken lezyon, artmış plak akümülyasyonu sonrasında 8-14 günlük süreci ifade eder. Çoğunlukla Gr(+) aerob bakterilerden oluşan plak formasyonu, epitelin koronalinde ilk değişiklikler, laterale proliferasyon ve daha fazla sayıda PMNL izlenir. Subepitelyal olarak ilk defa lenfosit infiltrasyonu gözlenip neredeyse hiç plazma hücresi yoktur. Yerleşmiş lezyon, çok yoğun plak birikiminin yaklaşık 3-4 haftasında oluşup yıllarca hiç ilerleme göstermeden periodontitise dönüşmeyebilir. Plak formasyonu Gr(+) ve Gr(-) bakterileri içerip az miktarda spesifik mikroorganizmalardan çok, tüm plak kantite ve ürünlerince oluşturulduğu düşünülebilir. Bağ dokusunun ileri derece laterale proliferasyonu, sulkusun *pseudo* cebe dönüşmesi izlenir. Plazma hücreleri baskın, bağ dokusunda, sulkus ve birleşim epitelinde immünglobulinler; sulkusta DOS artışı, plağa karşı lökosit duvarı izlenir (Page ve Schroeder 1982).

1.1.3 Kronik Periodontitis

Kronik periodontitis; daha önceleri ‘erişkin periodontitis’ olarak tanımlanan, gingivitisin ilerlemesiyle oluşan, kronik enflamatuvar, multifaktöriyel bir periodontal hastalıktır ve periodontitisin en yaygın görülen formudur. Yetişkinlerde görülme sıklığı daha fazla olmakla birlikte çocuklarda ve adölesanlarda da görülebilmektedir (Flemmig 1999). Klinik özellikleri; renk değişikliği, doku ve hacim değişiklikleri, periodontal cep oluşumu, sondlamada kanama, marjinlerin sondlamaya düşük direnci, dişeti çekilmesi, alveol kemik kaybı, furkasyon defektleri, diş mobilitesinde artış ve sonuçta diş kaybına doğru uzanabilecek semptomları içerebilmektedir. Yavaş seyirli bir periodontal hastalık olarak kabul edilmekle birlikte kısa süreli alevlenme dönemleri gözlenebilmektedir (Kornman 2008). Kronik periodontitis bütün dişleri etkileyebildiği gibi sadece birkaç diş ile sınırlıda kalabilir. Aynı hastanın farklı dişlerinde, dahası aynı dişin farklı bölgelerinde de hastalığın seyrinde değişiklikler izlenmesi kronik periodontitisi daha da kompleks bir hale getirmektedir (Kinney ve ark 2014).

Etki bölgesinin genişliğine göre lokalize veya generalize olmak üzere iki gruba ayrılır. Kronik periodontitisin etki alanı bütün çeneye oranla; %30’dan küçük

ise lokalize kronik periodontitis, %30'dan büyük ise generalize kronik periodontitis diye isimlendirilir (Kornman 2008).

Histopatolojik olarak başlangıç, erken, yerleşmiş gingival lezyonlar ve ilerlemiş periodontal lezyon olarak dört safhaya ayrılan dişeti hastalığındaki ilerlemiş lezyon periodontitisi tanımlar (Page ve Schroeder 1976). Histolojik olarak gingivitis ve periodontitis arasındaki fark, periodontitiste bağ dokusu atışmanı yıkımı, kemik yıkımı ve cebin derin proliferasyonu ve ülserasyonudur. Akut fazlarda, dokunun bakteriyel invazyona uğradığı ve mikro veya makro apselerin olduğu gözlenmektedir (Page ve Schroeder 1982). Subepitelyal olarak predominant olan mikroorganizmalar Gr(-) anaerobik veya mikroaerofilik bakterilerdir. İlgili çalışma grubu, 1996 yılındaki Dünya Klinik Periodontitis Çalıştayında periodontitis vakalarının çoğunun *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* kaynaklı olduğunu öne sürmüşlerdir (Page ve Kornman 1997). Kronik periodontitiste gingivisteki akut iltihabi değişikliklere benzer bulgular gözlenmekle birlikte ileri ve kısmi olarak pü izlenen eksudasyon, iltihabi ve immünopatolojik reaksiyonların artışı izlenmektedir. Plazma hücreleri baskın hücreler olup infiltre dokuda ileri kollajen kaybı ve dişeti alanında fibröz doku oluşumu gözlenmektedir (Page ve Schroeder 1982).

1.2 Periodontal Hastalık Patogenezi

Periodontal hastalıklar, dişleri destekleyen yapıların tahrip olması ile karakterize kronik enfeksiyöz enflamatuvar hastalıklar olup hastaların sistemik sağlığının modifiye edici bir faktör olduğu, insanlardaki en yaygın kemik patolojisi olarak kabul edilmektedir. İlginç bir şekilde, periodontopatojenlerin varlığı gerekli, ancak hastalığın başlaması için yeterli değildir. Genel bir kural olarak, konak enflamatuvar mediyatörleri doku tahribatıyla ilişkilendirilirken, anti-enflamatuvar mediyatörler hastalığın ilerlemesine karşı koymaktadır. Nitekim, bir seri çalışma patojenlere karşı kalıcı konak enflamatuvar immün cevabının, yumuşak ve mineralize periodontal dokuların tahrip edilmesine yol açtığını göstermiştir (Garlet 2010).

Gingivitis ve periodontitis neden olan biofilmler, antimikrobiyal ajanlara ve konak savunma mekanizmalarına dirençli, alan spesifik, kompleks polimikrobiyal

topluluklardır (Genco ve Borgnakke 2013). Ağız boşluğunun 215 cm²'lik yüzey alanı, mikrobiyal kolonizasyon için çok sayıda yüzey sunmaktadır. Ağız boşluğunun yüzeylerini kolonize edebilen 700 kadar bakteri türü bulunmaktadır. (Socransky ve Haffajee 2005). Dental plak olarak adlandırılan oral biyofilmler ilk kez onyedinci yüzyılda Antoni van Leeuwenhoek tarafından gözlemlenmiş ve en sık görülen oral hastalıklar olan diş çürüğü ve periodontal hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Bu ağız hastalıklarını etkili bir şekilde tedavi etmek ve önlemek için, sağlıklı plağın patolojik plağa nasıl geliştiğini anlamak önem arz etmektedir. On dokuzuncu yüzyıl ile yirmi birinci yüzyıl arasında önerilmiş olan ana plak hipotezleri; geleneksel non-spesifik plak hipotezi (NSPH), spesifik plak hipotezi (SPH), ekolojik plak hipotezi (EPH), anahtar-patojen plak hipotezi (KPH) olarak sayılmaktadır (Rosier ve ark 2014).

- Geleneksel non-spesifik plak hipotezi (NSPH): On dokuzuncu yüzyılın sonunda dental enfeksiyonlar ile ilgili en yaygın düşünce, dental plaktaki tüm bakterilerin spesifik olmayan, aşırı büyümesinden kaynaklanmasıydı. NSPH'ye göre bakterilerin virülans seviyeleri arasında ayırım yapmaksızın patojeniteyi belirleyen plak miktarı olduğu öne sürülmüştür. Sonuç olarak, herhangi bir plak hastalığına sebep olmada diğerleriyle eşit potansiyele sahip olursa, hastalığın önlenmesinin en iyi yolunun, diş fırçalama gibi bir yöntemle mümkün olduğunca fazla plağın spesifik olmayan mekanik uzaklaştırmayla mümkün olacağı düşünülmüştür. Bakterileri izole etmek ve tanımlamak için 20. yüzyılın ortalarında kullanılan tekniklerin geliştirilmesiyle NSPH terk edilmiştir. Bununla birlikte, mekanik plak uzaklaştırma, hala hastalığı önlemenin en etkin yolu olarak kalmıştır.
- Spesifik plak hipotezi (SPH): SPH'nin başlangıcından sonraki on yıl içinde, potansiyel periopatojenler şunları içeriyordu: protozoa, spiroket, streptokok ve aktinomiçes türleri. Buna ek olarak, Gr(-) anaerobik rodları içeren *Bacteriodes melaninogenicus* (*Prevotella melaninogenica* olarak yeniden adlandırılan) gibi siyah pigmente *Bacteriodes* türleri ve *Wolinella* türünden (*Campylobacter* olarak yeniden sınıflandırılan) diğerleri ve *Capnocytophaga* türünün fakultatif anaerobik, Gr(-) rodları, *Eikenella* ve *Actinobacillus* türleri periopatojen olarak tanımlandı. Bununla birlikte, bu bulgular, kültüre edilemeyen türlerin çokluğu (~%50) ve kolaylıkla kültüre edilebilen türlere

yönelik önyargı nedeniyle sınırlı kalmaktaydı. Periodontal hastalıkla ilgili farklı türlerin bulunması, hastalığın çeşitli spesifik patojenler tarafından başlatılabileceği fikrine yol açmıştır. Bu fikirden yola çıkarak araştırmalar derinleştirilecek ve periodontal hastalıklarla olan ilişkilerine dayanan bakteriyel kümelenme içeren ünlü Socransky komplekslerinin oluşmasına kadar uzanacaktır (Rosier ve ark 2014).

Periodontal hastalıktan yeşil kompleks (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*), turuncu kompleks (*Fusobacterium nucleatum* ve *Prevotella intermedia*) ve kırmızı kompleks olarak adlandırılan (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, ve *Tannerella forsythia*) ve farklı seviyelerde hastalık yapma gücüne sahip mikroorganizmalar sorumlu tutulmaktadır (Socransky ve Haffajee 2005).

- Ekolojik plak hipotezi (EPH): EPH' ye göre hastalık, ekolojik stres yüzünden toplam mikrofloradaki dengesizliğin bir sonucudur ve bazı "oral patojen" lerin veya hastalıkla ilişkili mikroorganizmaların güçlenmesine neden olmaktadır. Bu teori genişletip mikrobiyal bileşimdeki değişiklikler, besinlerin yapısı, esansiyel kofaktörler, pH ve redoks potansiyeli gibi ekolojik faktörlerin değişimleriyle ilişkilendirilmiştir (Marsh 1994, 2003). Kolonize olan bakteri türlerinin seleksiyonunda konak bağımlı çevrenin önemi ihmal edilmemelidir. Ancak diğer hipotezlerde olduğu gibi, geleneksel EPH, dental plağın bileşimine ve hastalığa yatkınlığa önemli katkıda bulunan konağa ait genetik faktörlerin rolünü ele almamıştır.
- Anahtar-patojen plak hipotezi (Keystone-Pathogen Hypothesis) (KPH): KPH, düşük yoğunlukta mikrobiyal patojenlerin, normal mikrobiyotanın miktarını arttırarak ve bileşimini değiştirerek enflamatuvar hastalığa neden olabileceğini belirtmektedir. Örneğin, *Porphyromonas gingivalis*'in konağın doğal immün sistemini manipüle edebildiği gösterilmiştir. Böylece, sadece kendi hayatta kalma ve çoğalmasını kolaylaştırmakla kalmayıp, tüm mikrobiyal topluluğun hayatta kalmasını kolaylaştırdığı hipotezi ileri sürülmüştür. Hastalık gelişikçe ve ileri aşamalara ulaştığında, anahtar patojen yüksek sayılarda tespit edilmektedir. KPH, "kırmızı kompleks"

bakterilerinden *P. gingivalis*'in özelliklerini gözlemleyerek geliştirilmiştir. *Germ-free* farelerde *P. gingivalis* kendi başına kolonileşmeyi başarmış, ancak diğer bakteri türlerinin varlığı olmadan hastalığı tetikleyememiştir. Bu durum, kommensal mikrobiyotanın hastalık sürecinde essensiyel olduğunu göstermektedir. Konak immün sisteminin rolü KPH için kritik önem taşımaktadır (Rosier ve ark 2014).

Gingival sulkusta veya cebin epitelyal veya mine/segment duvarında ortaya çıkan mikroorganizmalar temelde 3 farklı yolla doku yıkımına sebep olmaktadır: 1) kolonize mikroorganizmalar sekresyon veya otoliz yoluyla konak hücrelerinin müdahalesi olmadan stromal yapıları parçalayan proteolitik enzimler salgılayabilir, 2) mikrobiyal ürünler (toksin, lipopolisakkarit, enzim) yıkıcı enzimlerin ekspresyonu için yerleşik ve göç eden hücre popülasyonlarını doğrudan tetikleyebilir veya 3) mikroorganizmalar bir veya daha fazla yıkıcı yolu aktive eden sitokinlerin lenfositlerden ve makrofajlardan salınmasına neden olan bir immün cevabı oluşturabilir (Birkedal-Hansen 1993).

Konağın ağız boşluğunda homeostazın korunması için, çeşitli immün cevap sistemleri, mikrobiyal kolonizasyonun kontrol edilmesine katkıda bulunmaktadır. Bu sistemler, üçü birbiriyle ilişkili olan tükrük, sistemik (serum) ve gingival doku immün sistemleri olarak belirtilmiştir (Ebersole ve ark 2013). Bakteri ve ürünleri mononükleer fagositik hücreler ve fibroblastlar ile etkileşime girmektedir. Öncelikle, interlökin-1 β (IL-1 β), prostaglandin-E₂ (PGE₂), tümör nekroz faktör- α (TNF α) ve interlökin-6 (IL-6) sitokinleri, matriks metalloproteinazların (MMP'lerin) salınımına aracılık eder. Bu reaksiyonları başlatan öncelikli bakteriyel ajan lipopolisakkarittir (Hur ve ark 1996). Gingivitis ve periodontitisli bireylerde dişetinde ve DOS'ta proinflatuar ve antiinflatuar, profibrojenik ve antifibrojenik sitokinlerin artmış seviyelerde varlığı rapor edilmiştir. Bu moleküllerin immün sistemi modüle ettiği ve ekstrasellüler matriks bileşenleri ile matriks metalloproteinazların üretimini düzenleyerek doku yıkımını etkilediği düşünülmektedir. Bu mekanizma periodontal hastalığın önemli bir yıkıcı mekanizmasıdır (Bartold ve Narayanan 2006). Koruyucu mekanizmaların ise üç kategoriye ayrıldığı düşünülmektedir:

1. Dişeti oluşu sıvısı akışının yıkayıcı etkisi ve epitelyal bariyer etkisi gibi mekanik / fiziksel mekanizmalar;

2. PMNL'ler ve kompleman gibi nonspesifik faktörler ve özellikle spesifik antikor gibi adaptif immün faktörler;
3. Dokularda hızlı *turnover* (Hur ve ark 1996).

Enfeksiyöz hastalıkların epidemiyolojisinin temel ilkeleri bize hastalık belirtilerinin konak, mikrobiyal ajan ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonu şeklinde ortaya çıktığını hatırlatmaktadır (Offenbacher 1996). Periodontal hastalıkların başlaması ve ilerlemesi, risk faktörleri olarak adlandırılan lokal ve sistemik koşullara göre değişmektedir (Genco 1996). Hastalığın ciddiyetinde bu risk faktörlerinin rolü için geniş epidemiyolojik ve deneysel kanıt bulunmaktadır. Risk faktörleri, kişilerin hastalığa karşı duyarlılığını veya direncini değiştirebilmektedir (Genco ve Borgnakke 2013). Risk faktörleri sistematik olarak, determinantlara, sosyal ve davranışsal faktörlere, sistemik faktörlere, genetik faktörlere, dış düzeyinde faktörlere, mikrobiyal faktörlere ve ortaya çıkan yeni risk faktörlerine bölünmektedir. Sosyoekonomik durum, periodontal hastalık için bir risk faktörü olarak ileri sürülmüştür. Küresel düzeyde, bir çalışmada, gelişmekte olan ülkelerdeki beslenme yetersizliklerinin daha ileri periodontal hastalığa katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, Hindistan'da malnutrisyonun klinik belirtileri olan genç erkeklerin periodontal durumuyla, iyi beslenen genç erkek bireylerin periodontal durumunu karşılaştıran bir çalışmada, yetersiz beslenen grubun periodontal durumuyla iyi beslenen grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Nunn 2003).

1.3 Sigara ve Periodontal Hastalık

Son yıllarda sigaranın kronik periodontitis için önemli bir risk faktörü olduğu hakkında güçlü veriler bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda sigara içiminin serum IgG₂ seviyesini azalttığı ve PMNL fonksiyonunu değiştirdiği gösterilmiştir. Genel biyomedikal literatür sigara içiminin bağ dokusu ve immün sistem hücreleri üzerinde etkisi olduğunu göstermektedir. Bu sebeple yara iyileşmesi, immün sistem ve enflamatuvar cevap etkilenmektedir. Sigara subgingival mikrobiyatayı modüle ederek bazı patojenlerin prevalansını artırabilmektedir. Sigara dumanındaki ürünler DOS'ta gösterilmiştir. Sigara içenlerde hastalığın klinik bulguları arasında; artmış diş taşı oluşumu, palatal bölgede dişeti çekilmesi ve gingival enflamasyonda azalma sayılabilmektedir (Hur ve ark 1996). Ayrıca yapılan çalışmalarda sigara içenlerde

içmeyenlere göre daha fazla alveolar kemik ve diş kaybı olduğu gösterilmiştir (Genco ve Loe 1993). Sigara içme sıklığı (yıllık paket miktarı) ve periodontitis arasında direkt ve doğrusal bir ilişki bulunmuştur. Sigara içenlerin ayrıca farklı bir periodontal mikrofloraya sahip olduğuna dair kanıtlar bulunmakta ve aynı zamanda periodontal tedaviden sonra da sigara içmeyenlere göre daha az iyileşme gözlenmektedir. Sigara içimi, periodontal hastalık için önemli bir risk faktörüdür ve bu risk faktörünün modifikasyonu, periodontal hastalığın tedavisinde ve önlenmesinde önem arz etmektedir (Genco 1996). Bununla birlikte, bazı araştırmacılar sigara içenlerin içmeyenlere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek oranlarda *B. forsythus* barındırdıklarını ve daha çok enfeksiyon riski altında olduklarını bildirmiştir. Periodontal hastalığı olan sigara içen bireylerde daha az klinik enflamasyon ve dişeti kanaması gözlenmektedir. Bu, çok sayıda sigara dumanı yan ürünlerinden biri olan nikotinin, lokal vazokonstriksiyon yaparak kan akışı, ödem ve klinik enflamasyon belirtilerini azaltmasıyla açıklanabilmektedir (Kinane 2001). Periodontal hastalık riskinin hiç sigara içmeyenlerde en düşük iken, halen sigara içenlerde eski içicilere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Sigara içenlerin içmeyenlere oranla beş kat daha fazla şiddetli periodontitis riski taşıdığı ve bu riskin sigara içiminin ‘paket-yıl’ sayısı ile orantılı olarak arttığı belirtilmiştir. Sigara içmek aynı zamanda osteoporoz, Human İmmunodeficiency Virüs (HIV) enfekte bireylerde şiddetli periodontitis, agresif periodontitisli genç bireylerde ileri periodontal ataşman ve diş kaybı, kalp hastalığı, diyabetiklerde periodontal hastalık, kök çürüğü, lökoplaki, oral kanser, yüksek kan basıncı ve serum kolesterol seviyesi riskini arttırmaktadır. Sigara içmeye bağlı periodontal hastalıkların patogenezinde, potansiyel moleküler ve hücresel mekanizmalar arasında, immünsüpresyon, artmış enflamatuvar hücre cevabı ve oral dokuların bozulmuş stromal hücre fonksiyonu sayılabilmektedir. İnsan gingival fibroblastları, sigara dumanı ürünlerinden olan nikotini bağlayabilmekte ve metabolize edilmeden bırakabilmektedir. Tükürükte ve dişeti oluşu sıvısında nikotin ve onun başlıca metaboliti kotinin tespit edilmiştir. Sigara, tedavi edilmeyen derin periodontal ceplerde oksijen basıncını azaltarak Gr(-) anaerobik periodontal patojenlerin kolonizasyonu ve üremesi için uygun bir subgingival alan oluşturmaktadır (Salvi ve ark 1997). Halen ve eskiden sigara içenlerde hiç sigara içmeyenlere kıyasla periodontal patojenlerden *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia* ve *Porphyromonas gingivalis*'in daha yüksek prevalansı gözlenmektedir. Birçok çalışmadan elde edilen bulgu ve raporlara

dayanarak sigara içmek periodontitis için önemli bir risk faktörüdür (Feldman ve ark 1983, Bergström 1989, Genco 1996, Salvi ve ark 1997, Bergström 2003, Heitz-Mayfield 2005) ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan yetişkinler arasındaki periodontitis vakalarının yarısından fazlasıyla kuvvetli bir şekilde bağlantılı bulunmuştur. Sigara içiminin periodontal hastalık üzerindeki etkisinin değerlendirilmesinde karşılaşılan zorluk, kötü oral hijyen, düşük sosyoekonomik durum ve stres gibi sigara içen kişilerle ilişkili faktörler olarak belirtilmiştir. Sigaranın, konak immün sisteminin enflamatuvar cevabını daha yıkıcı cevaba doğru modüle ederek periodontitis patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (Stabholz ve ark 2010). Nikotinin düşük konsantrasyonlarda nötrofil kemotaksisin uyarılmasından yüksek konsantrasyonlarda bozulmuş fagositoza kadar geniş bir yelpazede biyolojik etkisi bulunmaktadır. İn vitro çalışmalarda nikotinin, alkalin fosfataz aktivitesini stimüle ederken, osteoblast proliferasyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Nikotin, PGE₂ ve IL-1'in monositik salınımını artırarak sigara içenlerde görülen artmış periodontal doku harabiyetine katkıda bulunmaktadır ve vazokonstriktif aktiviteler, fiziksel ısı ve kimyasal uyaranlara hiperkeratotik cevap, enflamasyonun dramatik klinik bulguları olmaksızın şiddetli cep oluşumu ve kemik kaybının paradoksal klinik görüntüsüne neden olabilmektedir (Salvi ve ark 1997). Sigara içmek folik asit (vitamin B9) ve vitamin B12 mekanizmalarını da etkileyerek, bu vitaminlerin eksikliğine sebep olan faktörler arasında gösterilmektedir (Lökk 2003).

1.4 Folik Asit

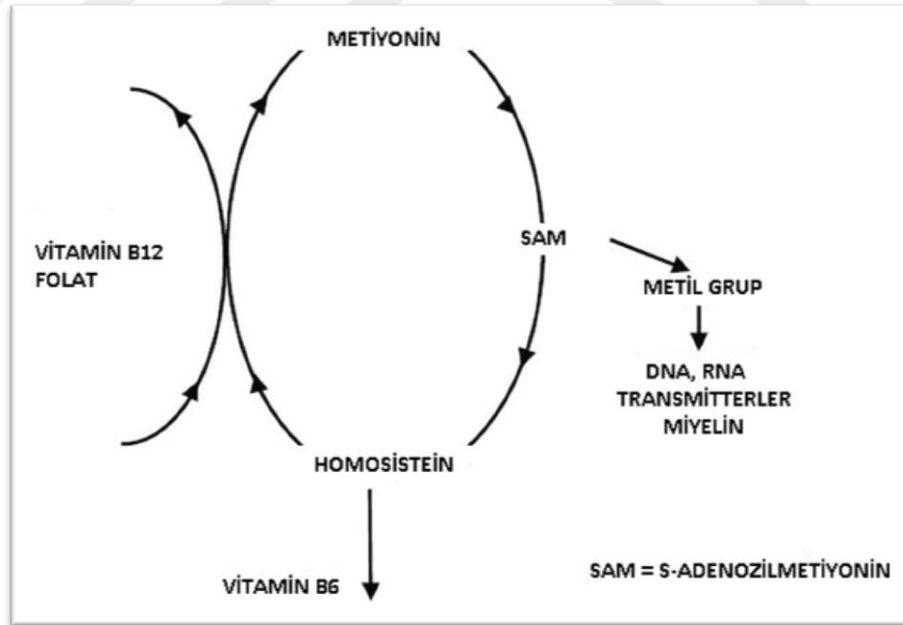
1.4.1 Genel Özellikler

Folik asit, B vitamini ailesinin bir üyesidir ve amino asit metabolizması için esansiyeldir. Folik asidin yeterli miktarda alınması, metabolizma, hücrel homeostaz ve DNA sentezi için hayati önem taşımaktadır. Folik asidin 1940'lı yıllarda ilk keşfinden bu yana, folat eksikliği, çoğunlukla nöral tüp defektleriyle ve sonrasında nörolojik dejenerasyonla ilişkili olan birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, son on yılda, epidemiyolojik çalışmalar hem folik asit alımı hem de kan folatı konsantrasyonu ve kardiyovasküler hastalık ve birçok kronik hastalık arasında ters bir ilişki olduğunu tespit etmiştir. B vitamini olan folat, folik asidin yapısına ve işlevine benzer bileşiklere ait genel bir terim olarak kabul edilmektedir.

Bununla birlikte, folik asit sentetik olarak üretilmekte ve dihidrofolat redüktaz (DHFR) ile biyolojik olarak aktif, tamamen indirgenmiş formlara dönüştürülmesi temelinde güçlendirilmiş gıdalar ve takviyelerde kullanılmaktadır. Memelilerin, de novo folat sentezlemek için gerekli enzimlerden yoksun olup biyolojik ihtiyaçlarını karşılamak için tamamen preform folatların ve/veya folik asit desteği almaları gerekmektedir. Doğal folatların diyetdeki kaynakları, yeşil yapraklı sebzeler, mantar, baklagiller ve karaciğer gibi besinleri içermektedir. Bununla birlikte, doğal gıdalardaki folatların biyoyararlanımı, sentetik folik asit formunun yaklaşık %50' si kadar olup tüketilen gıdaya bağlı olarak büyük ölçüde değişmektedir. Sentetik folik asit ilave edilmiş gıdalar ve vitamin takviyeleri ile yapılan klinik randomize kontrollü çalışmalarda bireylerde düzelmiş endotelial fonksiyon gözlenmiştir (Staniewicz ve Kenney 2017).

1.4.2 Folat Metabolizması

Folat metabolizması homosistein metabolizması ile yakından ilişkili olup plazma folatının artması, azalmış plazma homosistein seviyesi ile ilişkilendirilmektedir (Şekil 1.1). Folat, belirli enzimler için kofaktör görevi gören ve



Şekil 1.1 Vitamin B12, folat ve homosistein arasındaki ilişki (Lökk 2003)

böylece metabolik işlevlerini yerine getirmelerini sağlayan, suda çözünen küçük moleküllerden oluşan B kompleks vitaminlerinden biridir. Bu bağlamda, folatın başlıca fonksiyonu (kimyasal olarak indirgenmiş biyoaktif formdaki tetrahidrofolat),

enzimlerin tek karbonlu grupları transfer etmesini sağlamaktır. 5-Metiltetrahidrofolat (5-MTHF), tetrahidrofolat 5-MTHF'a dönüştürüldüğünde intestinal hücrelerinden dolaşıma giren folatın primer metabolitidir. Bununla birlikte, folatın 5-MTHF'ye dönüştürülmesi sınırlıdır ve yeterli miktarda folat oral yoldan tüketilirse, metabolize edilmemiş folat dolaşıma girer, hücreler tarafından alınır ve daha sonra DHFR ile tetrahidrofolata indirgenir (Stanhewicz ve Kenney 2017).

Folat, pteroilglutamik aside benzer vitamin aktivitesine sahip bileşikler için genel bir terim olup anti-anemik bir büyüme faktörü olarak kabul edilmektedir. Folat, DNA ve RNA sentezi için gerekli olan purin nükleotidlerin ve deoksitimidil asidin biyosentezine yol açan birkaç tekli karbon transferinde bir ko-enzim olarak görev almaktadır. Genel olarak, hızlı büyüyen ve çoğalan hücreler yeterli miktarda folata gereksinim duymaktadır. Birçok biyokimyasal fonksiyona katıldığı için, folat eksikliği riskini artıran durumlar ve eksikliğin sonuçlarını dikkate almak önem arz etmektedir. Folat birçok kimyasal formda bulunmaktadır. Memeliler, tetrahidrofolatın üç grubundan bir tanesi olan pteridin halkasını sentezleyememektedir ve diğer iki grup p-aminobenzoat ve glutamattır. Tetrahidrofolatı, diyetlerinden veya intestinal sistemlerindeki mikroorganizmalardan elde etmektedirler. Gıda folatı (poliglutamil zinciri) olarak adlandırılan doğal folatlar hem hayvansal hem bitkisel gıdalarda bulunmaktadır. Folatın intestinal emilimi monoglutamil seviyesinde gerçekleşmektedir. Dolayısıyla, çoğunlukla poliglutamil türevleri olan diyet folatları, bağırsak mukozasında absorpsiyondan önce monoglutamatlara hidrolize olurlar. Monoglutamatin absorpsiyonu, çoğunlukla duodenumda ve jejunumda, sature olabilir Ph bağımlı bir aktif transport ile gerçekleşmektedir (Krishnaswamy ve Nair 2001). Bu monoglutamil folat, vitaminin plazma formu olup periferik dokulara taşınmakta ve burada B12 vitamini bağımlı metiyonin sentaz (MetSyn) ile monoglutamil tetrahidrofolata (H4PteGlu1) dönüştürülmektedir. Vitamin B12'ye bağımlı MetSyn tarafından 5-metil-H4PteGlu1' in H4PteGlu1' a dönüştürülmesi, diyet kaynaklarından gelen ekstrasellüler 5-metil-H4PteGlu1' ı nükleotid biyosentezinde kullanılabilen, vitaminin biyolojik açıdan daha yararlı intraselüler formuna dönüştürülmesi açısından çok önemli bir basamaktır (Lucock 2000). Monoglutamatlar portal dolaşımda bulunmakta ve karaciğer tarafından alınıp poliglutamit türevlerine dönüştürülerek depolanmakta veya serbest olarak kana bırakılmaktadır. Folat plazmada primer olarak albumine bağlanmaktadır

(Krishnaswamy ve Nair 2001). Diğer bağlayıcılar α_2 makroglobülin ve transferrin olarak gösterilmektedir. Plazma 5-metil-H4PteGlu1 seviyesi 3-30 ng/ml arasında izlenmektedir. Kısa süreli folat yoksunluğundan sonra, vitaminin tedariği hücre içindeki folylmonoglutamat havuzları ve enterohepatik döngü tarafından korunmaktadır. Karaciğerin rolü, folat homeostazının merkezinde bulunmaktadır (Lucock 2000).

Folat beslenme durumunun biyokimyasal değerlendirmesi en çok serum ve eritrosit folat düzeyleri ölçülerek yapılmaktadır. Serum folatı esas olarak yeni alımları da yansıtmakta ve kırmızı kan hücre seviyeleri uzun süreli doku depolarını temsil etmektedir (Krishnaswamy ve Nair 2001). Folat, kemik iliğinde eritropoez sırasında, gelişen eritroblasta dahil edilmektedir. Yaşlanmış eritrositlerdeki folat, retiküloendotelyal sistem tarafından kurtarılmaktadır. Daha sonra karaciğere taşınmakta ve enterohepatik dolaşım vasıtasıyla periferik dokulara yeniden dağıtılmak üzere safra sıvısına sekrete edilmektedir. Dışkıyla kayıp minimal olarak gösterilmiştir (Lucock 2000).

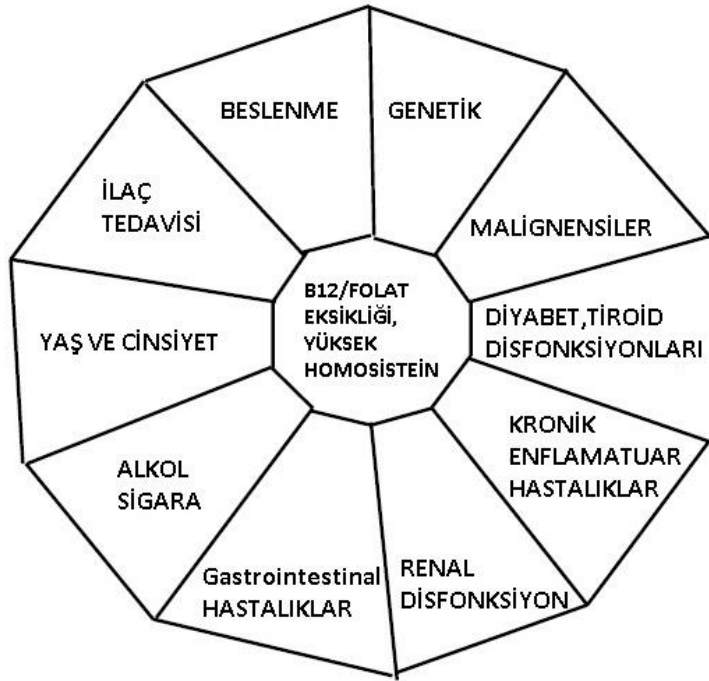
1.4.3 Folik Asit Fonksiyonları

Son yirmi yılda, folik asidin sağlığa yararlarına duyulan ilgi giderek artmıştır. Bu başlangıçta spina bifida gibi nöral tüp defektlerinin önlenmesindeki rolünden dolayı ortaya çıkmıştır. Daha sonraları bu B vitaminine olan yakın ilgi potansiyel olarak aterosklerotik tiyol, homosistein ile olan ilişkisi ve sonuç olarak oklüzif vasküler hastalıkların tedavisinde oynayabileceği yararlı rol nedeniyle daha çok artmıştır. Aslında folat beslenmesinin sağlık üzerindeki yararlı etkileri bu önemli koşulların çok ötesine geçmektedir. Şu anda, folat bağımlı enzimleri kodlayan genlerde folat statüsü ve/veya allelik varyasyonun etkisi altında olduğu düşünülen çeşitli bozukluklar arasında sadece nöral tüp defektleri ve oklüzif vasküler hastalıklar yoktur. Orta hatta görülen kusurlar örneğin dudak damak yarıkları, birkaç kanser çeşidi (servikal, bronşiyal, kolon ve meme), Alzheimer hastalığı, affektif bozukluklar, Down sendromu, açıklanamayan tekrarlayan erken gebelik kaybı ve preeklampsi gibi hastalıklarda sayılmaktadır. Bu bozuklukların çoğu, metiyonin, purin ve pirimidin biyosentezini kapsayan folat bağımlı tek-karbon transfer reaksiyonları bağlamında açıklanabilmektedir. Hücresel folat düzenini değiştiren homosistein remetilasyon siklusunun bir ya da daha fazla ortak gen polimorfizmleri,

diyet folatının düşük alımları, folat metabolizmasına bağlı bozulmuş DNA detayı ve / veya gen ekspresyonu, büyük olasılıkla muhtemel nedenler arasında sayılabilmektedir (Lucock 2000).

1.4.4 Folat Eksikliği

Genetik faktörler, bazı malignensiler, diyabet, tiroid disfonksiyonları, kronik enflamatuvar hastalıklar, renal disfonksiyonlar, gastrointestinal hastalıklar, alkol ve sigara kullanımı, ileri yaş, ilaç kullanımı (fenitoin vb.) ve yetersiz beslenme yüksek homosistein, folat ve vitamin B12 eksikliğine neden olan faktörler olarak gösterilmektedir (Şekil 1.2).



Şekil 1.2 Vitamin B12, folat ve homosisteini etkileyen faktörler (Lökk 2003)

Homosistein aminoasidi, folat ve vitamin B12 eksikliğinin duyarlı ancak spesifik olmayan bir belirteçidir (Lökk 2003).

Folat eksikliği yetersiz nükleik asit sentezine yol açıp hücre bölünmesini bozmaktadır. Folat ve vitamin B12 eksikliğinin etkisi benzerdir ve derinin epitelyal dokuları, bağırsak mukozası ve genitouriner sistemi takiben kemik iliğinin hemopoietik dokusunda en şiddetli şekilde gözlenmektedir. Eritroblastlar büyür ve uygun şekilde bölünemez; dolaşımdaki eritrosit sayısı düşer ve makrositik bir hal alır. Sonunda, lökositler ve plateletler de etkilenmektedir. Folik asit eksikliğinde

lökositler de yeteri kadar bölünemez ve bu durum enfeksiyon sırasında immün cevabın azalmasına yol açmaktadır. Bu durum megaloblastik anemi olarak bilinmektedir (Lucock 2000).

1.4.5 Folik Asidin Periodontal ve Oral Dokularla İlişkisi

Yetersiz beslenmenin oral bulguları, müköz membranları, dişleri ve periodontal dokuları, tükrük bezlerini ve perioral deriyi kapsayan spesifik olmayan belirti ve semptomları içermektedir. Deri ile karşılaştırıldığında (28 güne kadar), müköz membranlarda hızlı epitelyal turnover (3 ila 7 gün arası) nedeniyle, oral kavite sistemik hastalık veya yetersiz beslenmenin erken belirti ve semptomlarını gösterebilmektedir. Folik asit DNA sentezinde rol oynar ve bu sebeple yüksek turnover oranına sahip hücreler için kritik önem taşımaktadır. Folik asit aynı zamanda kemik iliğinde kan hücrelerinin yapımında yer almaktadır. Bu durum vitamin B12 ile ilişkilidir ve hematolojik değişiklikler, vitaminlerden biri yetersizse ortaya çıkmaktadır. Eksiklik megaloblastik anemiye neden olmaktadır. Klinik bulgular; dil ve ağız mukozasında yanma, kırmızı ödematöz bir dil ve angular cheilitisi içermektedir. Buna ek olarak, vitamin B12 eksikliği, folik asit ve demir eksiklikleri ile birlikte rekürrent aftöz stomatit ile ilişkilendirilmiştir. Bir çalışmada rekürrent aftöz stomatitli hastaların %18 ila %28' inde bu vitaminlerin eksiklikleri gösterilmiştir ve bu durumun bazı hastalarda eksiklik ortadan kalktıktan sonra düzeldiği gözlemlenmiştir (Thomas ve Mirowski 2010).

İleri yaşlı bireyler, yetersiz beslenme açısından büyük risk altında olan başka bir grup olarak gösterilmektedir. Bu durumun sebeplerinden biri bozulmuş ağız sağlığı olarak kabul edilmektedir. Dişsiz hastalar doğal dişlere sahip olan bireylerden daha az yeterli besin alabilmektedir. Yeterli besin alımı, bir kişinin sahip olduğu, okluzyonda olan posterior doğal diş sayısı ile ilişkilendirilmiştir. Dişsiz yetişkinlerin, doğal dişlere sahip yetişkinlere göre folik asit, retinol, β -karoten, askorbat ve tokoferol seviyelerinin daha düşük bulunduğu rapor edilmiştir (Thomas ve Mirowski 2010). Düşük serum folat seviyelerinin, yaşlı erişkinlerde periodontal hastalık ile bağımsız olarak ilişkili bulunduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (Yu ve ark 2007).

Günlük 2mg sistemik folat takviyesinin gingivitisli bireylerde dişeti enflamasyonunu azalttığı rapor edilmiştir. Yine bir deneysel çalışmada günde iki kez

%0,1'lik folat gargarasının topikal olarak kullanımının gingivitisli bireylerde dişeti enflamasyonunu azalttığı bildirilmiştir (Pack 1984). Folik asit takviyesinin, fenitoine bağlı dişeti büyümesi insidansını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiş ve bu vitaminle tedavinin ilaca bağlı dişeti büyümesini önlemek ve tedavi etmek için umut vaat edici olduğu belirtilmiştir (Arya ve Gulati 2012).

Isıya duyarlı ve suda çözünen bir B vitamini olan folik asit, periodonsyum da dahil olmak üzere vücutta birçok fonksiyonel süreçte yer almaktadır. Periodontal dokunun onarımı ve bakımı, skuamöz epitelin yüksek turnover oranı ile gerçekleşmektedir (Erdemir ve Bergstrom 2006). Folat tek karbon metabolizmasında yakıt vermekte ve proliferatif veya enflamatuvar hücreler de dahil olmak üzere birçok metabolik aktif hücreyi uyarabilmektedir (van Dijk ve ark 2016).

1.5 Vitamin B12 (Kobalamin)

1.5.1 Genel Özellikleri

Vitamin B12, B vitamin grubunun suda çözünen, ısıya duyarlı bir vitamindir. Vitamin B12 korrin halkasına sahiptir ve merkezinde bir kobalt iyonu bulunmaktadır. Sadece mikroorganizmalar vitamin B12 sentezleyebilmektedir. Neredeyse sadece hayvansal orijinli yiyeceklerden sağlanır; en çok karaciğer ve böbrekte bulunmakta ve yine önemli miktarda et, süt ürünleri ve yumurtada bulunmaktadır. Vitamin B12 genellikle besin maddelerinde proteine bağlı olarak metilkobalamin, hidroskobalamin, deoksiadenozilkobalamin ve siyanokobalamin olarak bulunmaktadır. Mideden intrinsek faktör içeren bir kompleks, endositoz yoluyla ileumun distal kısmındaki B12 kompleksinin emilimine aracılık etmektedir. Mide, pankreas ve bağırsak hastalıkları ve işlev bozuklukları emilim fizyolojisini ve dolayısıyla vitamin B12'nin serum ve doku düzeylerini etkileyebilmektedir. Haptokorrinlere bağlı %70'i kanda uzun süre dolaşırken, sadece transkobalamin II ve holotranskobalamine bağlanan B12 hücrelerden emilebilmektedir. 1950'lerden bu yana, vitamin B12 eksikliğinin odağı, klasik hematolojiden (pernisyöz anemi) depresyon, hafif kognitif bozukluk ve demans gibi nöropsikiyatrik bulgularla, nöroloji alanından (nöropati, miyelopati) geriatrik alanına kaymıştır (Lökk 2003). İnsanlar günde yaklaşık 3µg B12 vitaminine gereksinim duymaktadır ancak aynı

zamanda 5-10 yıllık ihtiyaçlarını karşılayan muazzam bir rezervleri bulunmaktadır (Lökk 2003).

Vitamin B12, karaciğerde bulunan antipernisiyöz anemi faktörü olarak keşfedilmiştir. Vitamin B12'den başka hiçbir mikro besin maddesinin absorpsiyonu için özel bir faktör gerektirdiği bilinmemektedir. Bu absorpsiyon faktörü yokluğunda vitamin B12 eksikliği izlenmektedir. Ekstrinsik faktöre (vitamin B12'nin kendisi) karşı intrinsik faktör (IF) olarak adlandırılan bu vitamin B12 absorpsiyon faktörü, 1950'li yıllarda bir dereceye kadar saflaştırılmıştır. Vitamin B12, vitamin B12-IF kompleksinin bir reseptöre bağlandığı ince bağırsaktan emilmektedir (Andrès ve ark 2013).

1.5.2 Vitamin B12 Metabolizması

İnsanlarda vitamin B12 ekzojen kaynaklı ve ağırlıklı olarak hayvansal kökenlidir. Bununla birlikte, ne mantar, ne bitki, ne de hayvanlar B12 vitamini sentezleyebilmektedir. Sadece bakteriler ve arkealar, aynı zamanda bazı tek hücreli mikroorganizmalar sentez için gerekli olan enzimleri içermektedir. Bununla birlikte, birçok gıda, bakteriyel simbiyoz nedeniyle doğal vitamin B12 kaynağıdır. Günlük gereksinimin başlangıçta dengeli bir diyetle sağlanan 2-3µg olduğu tahmin edilmiştir. Daha sonraki çalışmalar, 400 pg / ml'nin (295 pmol/l, yani kabul edilen normal alt sınırın iki katı) üzerindeki vitamin B12 düzeylerinin periferik kandaki lenfositlerin mikronükleus oluşumunu azalttığını ve urasilin lökosit DNA'sına yanlış kaynaşmasına neden olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, vitamin B12 için bugün önerilen günlük alımın, genetik dengeyi sağlamak için yetersiz olabileceği ve 400 pg/ml'lik bir plazma seviyesi için gerekli olan vitamin B12 alımının günlük 7µg olmasının daha uygun olacağı belirtilmiştir (Andrès ve ark 2013).

Sindirim sisteminin üst kısımlarında vitamin B12 besinlerden ayrılıp tükrükte bulunan haptokorrine (HC) bağlanmaktadır. İnce bağırsağın üst kısımlarında enzimler tarafından HC'den ayrıştırılan kobalamin gastrik intrinsik faktöre (IF) bağlanmaktadır (Evim ve ark 2003). Vitamin B12'nin mideye geldikten sonra, gastrik asit ve pankreatik sekresyonlarla taşıyıcı proteinlerden ayrışması, vitaminin gastrik parietal hücreler tarafından salınan IF'e bağlanması için gerekli bir ön şarttır. Vitamin B12-IF kompleksi daha sonra, spesifik reseptör cubam'ı içeren aktif ve

doyurulabilir bir mekanizmayla, vitamin B12'nin emiliminin gerçekleştiği terminal ileuma erişmektedir (Andrès ve ark 2013). Sağlıklı bireylerde günlük emilim yaklaşık 6 mikrogramdır (Evim ve ark 2003). B12 vitamininin dolaşımında taşınması, doku ve hepatik tutulumu transkobalaminlerin (TCB) varlığını gerektirmektedir. TCB I ve III molekül ağırlığı 60-70 kDa olan proteinlerdir ve serum formlarını temsil ettiği haptokorrin (HC) süper ailesine aittirler. TCB II 42-47 kDa'lık bir proteindir. B12 vitamininin hücre ve dokulara dağılmasında önemli bir proteindir. TCB tip I (TCB I) ve III (TCB III) dolaşımdaki vitamin B12'nin yaklaşık % 80'inin bağlanmasını sağlar; bununla birlikte, tip II TCB (TCB II) vitamin B12'nin doku ve hepatik alımının anahtar süreçlerinde baskın rol oynamaktadır. Klinik olarak, TCB II'ye bağlı B12 vitamini aktif fraksiyonunun ölçülmesi, holotranskobalamin tayini ile sağlanmaktadır. Holotranskobalamin II, TCB II'ye bağlanan B12 vitamini bileşimidir ve tüm DNA sentezleyen hücelere dağıtılabilen biyolojik olarak aktif fraksiyonu temsil etmektedir. Vitamin B12'nin karaciğerde depolanmasına endotelial hücreler aracılık etmektedir, hepatositlerin doğal olarak TCB II reseptörlerinden yoksun olduğu bildirilmiştir. Enterohepatik siklus (günde 5-7µg) ve vitamin B12 nin proksimal tübüler reabsorpsiyonu, önemli seviyelerde (5 yıl +) kobalamin fizyolojik rezervlerini korumaya yardımcı olmaktadır (Andrès ve ark 2013).

1.5.3 Vitamin B12 (Kobalamin) Fonksiyonlari

Vitamin B12 vücudun tüm hücreleri için gerekli olup iki hayati kimyasal reaksiyonda ko-enzim görevi üstlenmektedir. Vitamin B12, DNA sentezi için metiltetrahidrofolatın tetrahidrofolata dönüştürülmesi ve yağ asidi metabolizması için esansiyeldir. Metilkobalamin, folik aside bağımlı pürin ve pirimidin sentezinde önemli bir rol oynayan metiyonin sentazın ko-enzimidir ve DNA sentezi için esansiyeldir. Kobalamin eksikliğinde RNA sentezi devam eder ve neticede hücreler ve özellikle hücre çekirdekleri büyür fakat DNA replike olmadığı için bölünemez. Adenosianokobalamin, yağ asitlerinin yıkımında metilmalonil koenzim A ile birlikte rol almaktadır. Sinir liflerinde miyelin yapılması ve korunması için vitamin B12 gerekmektedir. Bu vitaminin eksikliğinde metilmalonil koenzim A birikmektedir. Metilmalonil koenzim A yağ asidi sentezindeki malonil koenzim A'nın oluşumunu inhibe etmektedir. Böylece miyelin kılıf sentezi engellenmekte ve yıkımı artmaktadır. Ayrıca yağ asidi sentezinde metilmalonil koenzim A, malonil

koenzim A'nın yerine geçmekte ve dallı zincirli yağ asitleri sentezlenmekte ve membran yapısı bozulmaktadır. Kobalamin eksikliğinde propionil koenzim A, suksinil koenzim A'ya dönüştürülememekte ve sitrik asit döngüsüne girememektedir. Yağ asidi sentezinde asetil koenzim A yerine propionil koenzim A kullanılmakta ve tek sayılı yağ asitleri sinir sisteminde birikerek miyelin dejenerasyonuna neden olmaktadır (Evim ve ark 2003, Harrington 2016).

1.5.4 Kobalaminin Periodontal ve Oral Dokularla İlişkisi

DNA sentezi için vitamin B12 (kobalamin) gerekmektedir. Özellikle yaşlı bireyler, vejetaryenler ile mide veya ileum rezeksiyonu geçirenlerin, bu vitaminin eksikliğine duyarlı olduğu belirtilmiştir. Kobalamin eksikliğinde pernisiyöz anemi ile birlikte megaloblastik anemi ortaya çıkmakta ve oral bulguları; kırmızı, atrofik, iri, yanan dil olarak kendini göstermektedir. Buna ek olarak, vitamin B12 eksikliği, folik asit ve demir eksiklikleri ile birlikte rekürren aftöz stomatit ile ilişkilendirilmektedir. Bir çalışmada , rekürren aftöz stomatitli hastaların % 18'i ila % 28'inde bu mikro besinlerin eksiklikleri bulunmuştur ve bu durumun, bazı hastalarda eksikliği ortadan kaldırdıktan sonra düzeldiği rapor edilmiştir (Thomas ve Mirowski 2010). Yine bir çalışmada antigastrik paryetal hücre antikör-pozitif deskuamatif gingivitisli eroziv oral liken planus hastalarında vitamin B12 eksikliği gözlenmiştir. Ayrıca bu hastalarda demir eksikliği ve anormal olarak artmış homosistein seviyeleri bildirilmiştir (Chang ve ark 2016).

Vitamin B12 ve folat, DNA ve protein sentezi için esansiyel metil gruplarını sağlayan ortak bir metabolik yolakda görev almaktadırlar (Yu ve ark 2007). Hem B12 vitamini hem de folik asit, DNA sentezi ve hücre bölünmesinde önemli rol oynamaktadır. Oral epitel hücreleri yüksek epitelyal turn-over hızına sahiptir. Bu nedenle, demir, vitamin B12 ve folik asit eksiklikleri oral epitelyal atrofiye neden olabilmektedir. Ayrıca, yüksek kan homosistein düzeyi, oral epitel hücrelerini besleyen arteriollerde tromboz sıklığında artışa neden olabilmektedir. Bu da oral epitel hücrelerine zarar vererek ülserasyona sebep olabilmektedir. Bunları birlikte ele alırsak, anemi, hematinik eksiklikler ve yüksek kan homosistein düzeyleri oral epitelyal bariyeri bozabilmektedir (Wu ve ark 2016).

Bütün bu bilgiler ışığında yapılan bu çalışmada, sağlıklı bireyler ve sigara içen ve içmeyen periodontal hastalığı olan bireylerin serum folik asit ve vitamin B12 düzeylerini karşılaştırarak, hem periodontal hastalığın hem de sigaranın ayrı ayrı ve birlikte serum vitamin düzeylerine etkisini incelemek amaçlanmıştır.



2 GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Çalışma Grupları

Bu çalışmaya, Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı kliniğine periodontal tedavi gereksinimiyle başvuran klinik ve radyografik olarak teşhisi konulmuş 25 sağlıklı, 26 sigara içen gingivitis, 25 sigara içmeyen gingivitis, 24 sigara içen kronik periodontitis, 25 sigara içmeyen kronik periodontitis olmak üzere toplam 125 sistemik olarak sağlıklı ve gönüllü hasta dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15.07.2016 tarihli ve 2016/05 sayılı onay alındı. Araştırmanın amacı ve uygulanacak işlemlerin yöntemi hastalara anlatıldı ve çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair araştırmanın detaylarını içeren aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 18-65 yaş arası olması,
- Herhangi bir sistemik problemi olmaması ,
- Son 6 ay içerisinde antibiyotik, antiinflamatuvar ve kortikosteroid kullanmamış olması,
- Son 3 ay içerisinde herhangi bir vitamin veya bitkisel takviye kullanmamış olması,
- Hamile veya laktasyon döneminde olmaması,
- Son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş olması,
- Kemoterapi ya da radyoterapi tedavisi görmemiş olması,
- Sigara içmiyor olması (sigara içen gruplar haricinde)
- Ağızında en az yirmi diş bulunması

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Son 6 ay içerisinde antibiyotik, antiinflamatuvar ve kortikosteroid kullanmış olması,
- Son 3 ay içerisinde herhangi bir vitamin veya bitkisel takviye kullanmış olması,

- Herhangi bir sistemik problemi olması,
- Kemoterapi ya da radyoterapi tedavisi görmüş olması,
- Hamile veya laktasyon döneminde olması ,
- Ağızında en az yirmi diş bulunmaması,
- Çalışmaya katılmama isteği.

Araştırmayı oluşturan grupların periodontal olarak sınıflandırılmasında, Amerikan Periodontoloji Akademisi (American Academy of Periodontology)'nin 1999 yılında yayınladığı sınıflandırma ve kriterler esas alındı (Armitage 1999).

Çalışmada 5 grup yer almaktadır;

1.grup: Sağlıklı kontrol grubu (S): Klinik ve radyografik muayene sonucu herhangi bir periodontal hastalık tespit edilmemiş, expiryum havasında CO ölçümü 5 ppm'den az olarak sigara içmediği doğrulanan 25 birey,

2.grup: Sigara içmeyen Gingivitis grubu (G): Klinik muayenesinde enflamasyon bulgularının (sondlamada kanama, dişetinde kırmızı-mavi renk değişimi, ödem) izlendiği, ataşman kaybının olmadığı ve radyografik muayenesinde kemik kaybının görülmediği, expiryum havasında CO ölçümü 5 ppm'den az olarak sigara içmediği doğrulanan 25 birey,

3.grup: Sigara içen Gingivitis grubu (SG): Klinik muayenesinde enflamasyon bulgularının (sondlamada kanama, dişetinde kırmızı-mavi renk değişimi, ödem) izlendiği, ataşman kaybının olmadığı ve radyografik muayenesinde kemik kaybının görülmediği, expiryum havasında CO ölçümü 5 ppm'den fazla olan, sigara içen 26 birey,

4.grup: Sigara içmeyen Kronik Periodontitis grubu (KP): Klinik ve radyografik muayene sonucu kemik kaybının gözlemlendiği kronik periodontitis tanısı koyulan expiryum havasında CO ölçümü 5 ppm'den az olarak sigara içmediği doğrulanan 25 birey,

5.grup: Sigara içen Kronik Periodontitis grubu (SKP): Klinik ve radyografik muayene sonucu kemik kaybının gözlemlendiği kronik periodontitis tanısı koyulan expiryum havasında CO ölçümü 5 ppm'den fazla olan, sigara içen 24 birey.

Çalışmaya dahil edilen her bireyin klinik ve radyografik değerlendirmesi yapıldıktan sonra, ilk seansta anamnezleri ve tüm ağız klinik periodontal kayıtları alındı. Her hastaya sistemik durumu, sigara içme durumunu ve beslenme bozukluğu olup olmadığını sorgulamak için hazırlanan anket formu doldurturuldu. Çalışmaya katılan hastalar arasında beslenme bozukluğu olan ve vejeteryan beslenen hasta bulunmamaktadır. Sigara içen hastaların bağımlılık derecelerini sorgulamak için 'Fagerstrom nikotin bağımlılık testi' yapıldı (Heatherton ve ark 1991) ve paket/yıl oranları hesaplandı. Kayıtları alınan çalışmaya katılacak gönüllü hastaların sigara içme durumlarının değerlendirilmesi Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Sigara Bıraktırma Polikliniği'nde yapıldı. Hastaların expiryum havasında CO ölçümleri yapıldı ve ölçümleri 5 ppm'den fazla olanlar sigara içicisi olarak değerlendirildi. Hastaların serum örneklerinden biyokimyasal parametrelerin (folik asit, vitamin B12, hemogram) çalışılması Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapıldı. Serum folat ve vitamin B12 ölçümü Roche firmasının E 170 Elektrokemilüminesans immünolojik testleri* ile yapılmıştır.

2.2 Klinik Periodontal Değerlendirme

Bireylerin ağızındaki bütün doğal dişlerden sondlama cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS), plak indeksi (Pİ) (Silness ve Løe 1964) , gingival indeks (Gİ) (Løe ve Silness 1963) ve sondlamada kanama yüzdesi (SKY) ölçümleri yapıldı. Bütün klinik ölçümler tek bir araştırmacı tarafından yapıldı.

2.2.1 Sondlama Cep Derinliği

Cep derinliği ölçümleri Williams periodontal sondu** kullanılarak milimetrik olarak yapıldı. Sondun kendi ağırlığı ile basınç uygulamadan dişlerin uzun aksına paralel olarak uygulanmasına özen gösterildi. Dişeti kenarı ile sondlanabilir sulkus/cep tabanı arası mesafe tüm dişlerin meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual olmak üzere altı noktasından milimetrik olarak ölçüldü. Daha sonra hastanın tüm dişlerinden alınan 6 ölçüm değerinin aritmetik ortalaması alınarak her bir hastaya ait ölçüm değeri belirlendi. Elde edilen ölçümler ile her hasta için ortalama SCD değeri kaydedildi.

* <http://e-labdoc.roche.com> referans kodları : 07212771190 & 07559992190

** Hu-Friedy®, Chicago, Illinois, USA

2.2.2 Klinik Ataşman Seviyesi

Mine-sement sınırı ile sondlanabilir sulkus/cep tabanı arasındaki mesafe olarak kabul edilen klinik ataşman seviyesi ölçümü, Williams periodontal sondu kullanılarak tüm dişlerin meziobukkal, bukkal, distobukkal, distolingual, lingual ve meziolingual bölgelerinden olmak üzere 6 noktadan yapıldı. Elde edilen değerlerin aritmetik ortalaması alınarak her hasta için ortalama KAS değeri kaydedildi.

2.2.3 Plak İndeksi (Silness ve Løe 1964)

Her bir dişin fasial, lingual, mesial ve distal olmak üzere dört yüzeyine bakıldı ve elde edilen Plak İndeksi değerlerinin aritmetik ortalaması alındı ve dişlere ait Pİ değeri saptandı. Daha sonra elde edilen veriler toplam diş sayısına bölünerek her bir hasta için ortalama Pİ hesaplandı.

Ölçümler aşağıdaki şekilde yapıldı:

0: Serbest dişeti kenarı ve diş yüzeyinde hiç bakteri plağı yok

1: Serbest dişeti kenarına ve komşu diş yüzeyine tutunmuş film şeklinde gözle görülemeyen ve periodontal sond ile fark edilebilen plak var

2: Dişeti kenarında ve diş yüzeyinde gözle görülebilen ince ve orta düzeyde bakteri plağı, yumuşak eklenti var

3: Dişeti kenarında ve diş yüzeyinde fazla miktarda gözle görülebilen yumuşak birikinti var ve interdental bölge yumuşak debris ile dolu.

2.2.4 Gingival İndeks (Løe ve Silness 1963)

Her bir dişin fasial, lingual, mesial ve distal olmak üzere dört yüzeyine bakıldı ve elde edilen Gingival İndeks değerlerinin aritmetik ortalaması alındı ve dişlere ait Gİ değeri saptandı. Bütün dişlere ait ortalama değerler toplanıp diş sayısına bölünerek birey için Gİ değeri belirlendi.

Ölçümler aşağıdaki şekilde yapıldı:

0: Sağlıklı dişeti

1: Hafif enflamasyon, hafif renk değişikliği, ödem var ama sondlamada kanama yok.

2: Orta dereceli enflamasyon, dişeti kırmızı ve parlak, ödem ve sondlamada kanama var.

3: Şiddetli enflamasyon belirgin kızarıklık, ödem, ülserasyon ve spontan kanama eğilimi var.

2.2.5 Sondlamada Kanama Yüzdesi

Toplam altı yüzeyden cep derinliği ölçümünü takiben 30 saniye sonra sulkusta kanama olup olamamasına göre pozitif veya negatif olarak skorlama yapıldı. Her hastada sondlamada kanama yüzdesi aşağıdaki formüle göre belirlendi.

$$SKY = \frac{\text{Kanayan Yüzey Sayısı}}{\text{Toplam Yüzey Sayısı}} \times 100$$

2.3 İstatistiksel Analizler

Araştırmada ölçümleri alınan sürekli değişkenlere ait ölçümlerin normallikleri Anderson Darling normallik testi ile kontrol edilmiş ve Kilo, Boy, Plak İndeksi, HGB ve WBC değerlerinin normallik varsayımını sağladığı, diğer ölçümlerin normallik varsayımını sağlamadığı belirlenmiştir. İki den çok grup karşılaştırması için bir diğer varsayım olan varyansların eşitliği varsayımı *Levene* Varyans Homojenliği ile test edilmiş ve Kilo, Boy, Plak İndeksi ve HGB ölçümlerinin varyanslarının homojen olduğu belirlenmiştir. Varsayımları sağlayan bu ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılmasında ikiden çok bağımsız grup karşılaştırmasında kullanılan ve parametrik test olan *One Way ANOVA* (Varyans Analizi) testi, diğer ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılmasında ise parametrik olmayan ikiden çok grup karşılaştırma testlerinden *Kruskal Wallis* testi kullanılmıştır.

Ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılmasında anlamlı farklılık bulunması durumunda ($p < 0,05$), farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için parametrik testler için *Scheffe*, parametrik olmayan testler için *Conover-Iman* çoklu karşılaştırma testleri kullanılmıştır. Bu testlerin seçiminde gruptaki örneklem hacimlerinin farklılığı dikkate alınmıştır. Her iki karşılaştırma testi içinde *Bonferroni* düzeltmesi yapılmış ve $p < 0,005$ değeri istatistiksel anlamlılık için kullanılmıştır.

Ayrıca Fagerstrom ve Paket Yıl ölçümleri sadece sigara içen iki grupta (Sigara içen gingivitis ve sigara içen kronik periodontitis) ve Klinik Ataşman

Seviyesi’de sadece kronik periodontitis gruplarında ölçüldüğü için bu ölçümlerin analizinde parametrik olmayan iki grup karşılaştırma testlerinde Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

Klinik parametreler ile Hemogram düzeyleri ve Serum vitamin düzeylerinin aralarındaki ilişkiler için *Sperman’s Rho* korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Ölçümler için elde edilen bulgular, örneklem hacmi (n), Ortalama (Ort), Standart Sapma (SS), Minimum (Min), Maksimum (Max), 1.çeyreklik (1Q), Median (Med) ve 3.çeyreklik (3Q) değerleri hesaplanarak tablolarda sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ değeri kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerde R Studio (Version 3.2.1) açık kaynak kodlu istatistik programından yararlanılmıştır.

3 BULGULAR

3.1 Hastaların Demografik Özelliklere İlişkin Bulgular

Çizelge 3.1. Demografik Parametrelerin (Sürekli) Gruplararası Karşılaştırılması

Değişken	Grup	Tanımlayıcı İstatistikler							Çoklu Karşılaştırma		
		<i>n</i>	<i>Ort</i>	<i>SS</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Med</i>	<i>p</i>	G1	G2	G3
Yaş(b)	S	25	25,12	3,78	19	34	24		A		
	G	25	25,28	6,39	18	41	23		A		
	SG	26	25,84	4,46	20	37	24	<0,001	A		
	KP	25	42,20	7,37	28	56	41			B	
	SKP	24	35,66	7,51	23	50	35				C
BMI(b)	S	25	23,78	3,76	16,94	33,06	22,66		A		
	G	25	23,01	3,34	18,59	31,83	22,47		A		
	SG	26	24,66	2,92	21,78	36,26	24	<0,001	A	B	
	KP	25	27,11	3,74	21,83	41,02	27,04				C
	SKP	24	26,40	3,07	21,45	33,06	25,68			B	C

(a): One Way ANOVA Testi, (b): Kruskal Wallis Testi, S: Sağlıklı Grup, G: Sigara içmeyen gingivitis, SG: Sigara içen gingivitis, KP: Sigara içmeyen kronik periodontitis, SKP: Sigara içen kronik periodontitis, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum, Med: Medyan, G1: Grup1, G2:Grup2, G3: Grup3, Grupların karşısında yazan farklı harfler gruplar arası farklılığı gösterir, istatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ değeri kullanılmıştır, (a) ve (b) testleri sonucunda farklılık gruplar arası farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için (a) testi için Scheffe (b) testi için Conover-Iman çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır, çoklu karşılaştırma testlerinde istatistiksel anlamlılığı belirlemek için Bonferroni düzeltmesi yapılmış ve $p<0.005$ değeri istatistiksel anlamlılık için kullanılmıştır.

Hastalara ilişkin sürekli veri yapısında ölçülen demografik özelliklerin gruplara göre farklılıklarının analizi sonucunda elde edilen bulgular Çizelge 3.1.'de verilmiştir.

Araştırmada yer alan hastaların yaşları gruplara göre değişim göstermektedir ($p<0,05$). En yüksek hasta yaşı ortalaması Sigara İçmeyen Kronik Periodontitis grubunda $42,20\pm 7,37$ (28-56) olarak ölçülmüş ve diğer gruplardan yaş ortalamasının farklı olduğu çoklu karşılaştırma testi sonucunda belirlenmiştir ($p<0,005$).

Yaş ortalaması yüksek olan bir diğer grup ise $35,66\pm 7,51$ (23-50) ile Sigara İçen Kronik Periodontitis grubu olduğu ve bu grubun yaş ortalamasının da diğer gruplardan anlamlı bir şekilde farklı olduğu çoklu karşılaştırma testi sonucunda belirlenmiştir ($p<0,005$).

Sağlıklı grubun yaş ortalaması $25,12\pm 3,78$ (19-34), Sigara İçmeyen Gingivitis grubunun yaş ortalaması $25,28\pm 6,39$ (18-41) ve Sigara İçen Gingivitis grubunun yaş

ortalaması 25,84±4,46 (20-37) olarak ölçülmüş ve bu üç grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı çoklu karşılaştırma testi sonucunda belirlenmiştir ($p>0,005$).

Hastaların vücut kitle indeksleri (BMI) incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). S grubunda BMI ortalaması 23,78±3,76 (6.94-33,06), G grubunda BMI ortalaması 23,01±3,34 (18,59-31,83), SG grubunda BMI ortalaması 24,66±2,92 (21,78-36,26), KP grubunda BMI ortalaması 27,11±3,74 (21,83-41,02) ve SKP grubunda BMI ortalaması 26,40±3,07 (21,45-33,06) olarak ölçülmüştür. S, G, SG grupları arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,005$). SG ile SKP arasında da anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,005$). KP ve SKP arasında da anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,005$).

Çizelge 3.2 Demografik Parametrelerin (Kategorik) Gruplararası Karşılaştırılması

Değişken	Kategori	S	G	SG	KP	SKP	Toplam	<i>p</i>
Cinsiyet	Kadın	14 (24,1)	14 (24,1)	11 (19)	13 (22,4)	6 (10,3)	58	0,149
	Erkek	11 (16,4)	11 (16,4)	15 (22,4)	12 (17,9)	18 (26,9)	67	
Eğitim Durumu	Ortaöğretim	1 (4,2)	1 (4,2)	4 (16,7)	11 (45,8)	7 (29,2)	24	<0,001
	Lise	1 (4,2)	7 (29,2)	0 (0)	9 (37,5)	7 (29,2)	24	
	Üniversite	23 (30,3)	17 (22,4)	22 (28,9)	4 (5,3)	10 (13,2)	76	

p: Kruskal Wallis Testi sonucu elde edilen anlamlılık değeri, S: Sağlıklı Grup, G: Sigara içmeyen gingivitis, SG: Sigara içen gingivitis, KP: Sigara içmeyen kronik periodontitis, SKP: Sigara içen kronik periodontitis, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum, Med: Medyan, 1Q: 1.çeyreklik, 3Q: 3.çeyreklik, istatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ değeri kullanılmıştır.

Cinsiyet ve Eğitim durumunun gruplara göre karşılaştırma sonuçları Çizelge 3.2.'de verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, cinsiyet ve gruplar arasında anlamlı bir ilişki mevcut değilken ($p=0,149>0,05$), eğitim durumu ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur ($p<0,05$). Eğitim durumu yüksek olanlar daha çok sağlıklı grupta mevcut iken (%30,3), eğitim durumu düşük olanların hastalığı kronik periodontitis olarak belirlenmiştir (%45,8).

3.2 Klinik Parametrelere İlişkin Bulgular

Bu bölümde klinik parametrelerin gruplara göre karşılaştırılmasına ilişkin bulgulara yer verilmiştir.

Bu aşamada, analizlere başlamadan önce, Klinik parametrelere ilişkin ölçümlerin gruplara göre karşılaştırmalarının yapılabilmesi için gerekli olan normallik ve varyansların eşitliği varsayımları *Anderson Darling* ve *Levene* Varyansların Homojenliği testleri ile kontrol edilmiştir.

Bu iki varsayıma göre sadece Plak İndeksi ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılmasında parametrik ikiden çok bağımsız grup karşılaştırma testi olan *One Way ANOVA* (Varyans Analizi) testi, diğer grupların karşılaştırılmasında ise parametrik olmayan ikiden çok bağımsız grup karşılaştırılması testlerinde *Kruskal Wallis* testi kullanılmıştır. *One Way ANOVA* testi sonucunda anlamlı farklılık belirlendiyse ($p < 0,05$), hangi iki grup arasında farklılığın olduğunu belirlemek için farklı örneklem hacimlerinde çoklu karşılaştırma testlerinden *Scheffe* testi, *Kruskal Wallis* analizinden sonra ise parametrik olmayan farklı örneklem hacimlerinde çoklu karşılaştırma testlerinde olan *Conover-Iman* testinden yararlanılmıştır. Her iki çoklu karşılaştırma testinde elde edilen anlamlılık değerleri *Bonferroni* düzeltmesi dikkate alınarak $p < 0,005$ için değerlendirilmiştir.

Klinik parametrelerin gruplara göre değişimleri Bar grafikleri ile görsel olarak sunulmuş ve parametrelerin gruplara göre aldıkları değerlerin daha kolay anlaşılması sağlanmıştır.

Çizelge 3.3 Sondlama Cep Derinliğinin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Değişken	Grup	<i>n</i>	<i>Ort</i>	<i>SS</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>1Q</i>	<i>Med</i>	<i>3Q</i>	<i>p</i>
SCD	S	25	1,78	0,09	1,56	1,91	1,74	1,80	1,85	<0,001
	G	25	2,16	0,25	1,74	2,73	1,95	2,14	2,28	
	SG	26	2,01	0,21	1,58	2,55	1,86	1,98	2,16	
	KP	25	2,92	0,51	2,20	4,20	2,55	2,82	3,19	
	SKP	24	3,02	0,42	2,43	4,03	2,67	3,03	3,21	

p: *Kruskal Wallis Testi* sonucu elde edilen anlamlılık değeri, *S*: Sağlıklı Grup, *G*: Sigara içmeyen gingivitis, *SG*: Sigara içen gingivitis, *KP*: Sigara içmeyen kronik periodontitis, *SKP*: Sigara içen kronik periodontitis, *Ort*: Ortalama, *SS*: Standart Sapma, *Min*: Minimum, *Max*: Maksimum, *Med*: Medyan, *1Q*: 1.çeyreklik, *3Q*: 3.çeyreklik, istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kullanılmıştır.

Sondlama Cep Derinliğinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları Çizelge 3.3'te verilmiştir. Sağlıklı grupta sondlama cep derinliği ortalaması 1,78, sigara içmeyen gingivitis grubunda 2,16, sigara içen gingivitis grubunda 2,01, sigara içmeyen kronik periodontitis grubunda 2,92 ve sigara içen kronik periodontitis grubunda ise 3,02 olarak ölçülmüş ve gruplar arasında sondlama cep derinliği ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olduğu belirlenmiştir

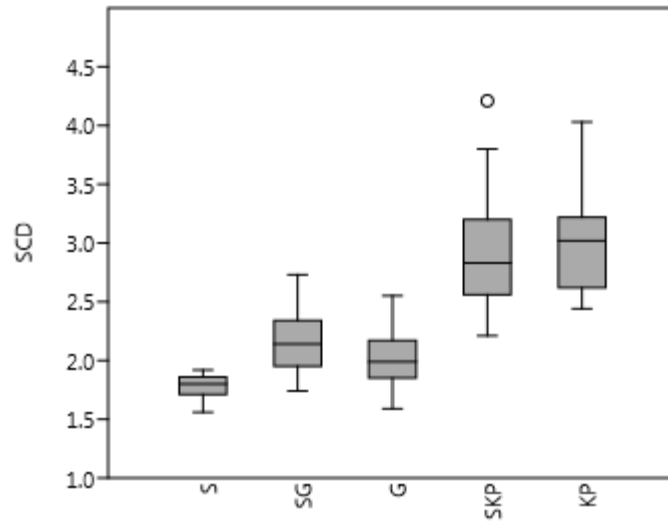
($p < 0.05$). En yüksek sondlama cep derinliği ortalaması SKP, en düşük cep derinliği ortalaması S grubunda ölçülmüştür.

Çizelge 3.4 Sondlama Cep Derinliği İçin Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları

	S	G	SG	KP	SKP
S	-	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
G	<0,001	-	0,012	<0,001	<0,001
SG	<0,001	0,012	-	<0,001	<0,001
KP	<0,001	<0,001	<0,001	-	0,276
SKP	<0,001	<0,001	<0,001	0,276	-

S: Sağlıklı Grup, G: Sigara içmeyen gingivitis, SG: Sigara içen gingivitis, KP: Sigara içmeyen kronik periodontitis, SKP: Sigara içen kronik periodontitis, çizelgede koyu harfler iki grup arasındaki istatistiksel anlamlı farklılığı gösterir, istatistiksel anlamlı farklılık için Bonferroni düzeltmesi yapılarak istatistiksel anlamlılık için $p < 0.005$ değeri kullanılmıştır.

Sondlama Cep Derinliklerinin gruplar arasında farklı olduğu belirlendikten sonra (Çizelge 3.3) farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için ikili karşılaştırma testi sonuçları Çizelge 3.4.'de verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, sadece Sigara İçen Kronik Periodontitis ve Sigara İçmeyen Kronik Periodontitis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değil ($p = 0,276 > 0,005$), diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p < 0,005$).



Şekil 3.1. Sondlama Cep Derinliği Ölçümlerine İlişkin Grafik

Çizelge 3.3. ve Çizelge 3.4.'de elde edilen bulgular Şekil 3.1.'de grafiksel olarak sunulmuştur.

Çizelge 3.5 Plak İndeksinin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Değişken	Grup	n	Ort	SS	Min	Max	1Q	Med	3Q	p
Pİ	S	25	0,78	0,37	0,14	1,28	0,51	0,83	1,07	<0,001
	G	25	1,49	0,34	1,06	2,51	1,28	1,43	1,57	
	SG	26	1,40	0,30	0,82	1,91	1,31	1,44	1,58	
	KP	25	1,91	0,43	1,19	2,65	1,53	1,87	2,32	
	SKP	24	2,14	0,31	1,55	2,61	2,05	2,12	2,34	

p: One Way ANOVA Testi sonucu elde edilen anlamlılık değeri, S: Sağlıklı Grup, G: Sigara içmeyen gingivitis, SG: Sigara içen gingivitis, KP: Sigara içmeyen kronik periodontitis, SKP: Sigara içen kronik periodontitis, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum, Med: Medyan, 1Q: 1.çeyreklik, 3Q: 3.çeyreklik, istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kullanılmıştır.

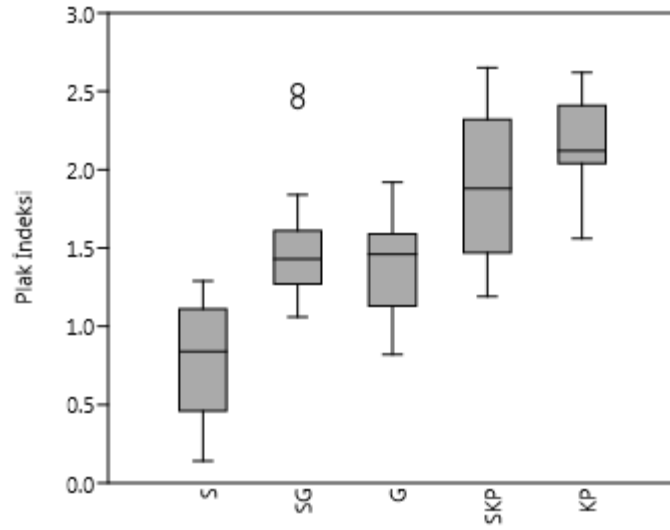
Plak İndeksi değerinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları Çizelge 3.5'te verilmiştir. Sağlıklı grupta sondlama cep derinliği ortalaması 0,78, sigara içmeyen gingivitis grubunda 1,49, sigara içen gingivitis grubunda 1,40, sigara içmeyen kronik periodontitis grubunda 1,91 ve sigara içen kronik periodontitis grubunda ise 2,14 olarak ölçülmüş ve gruplar arasında plak indeksi ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). En yüksek plak indeksi ortalaması SKP, en düşük plak indeksi ortalaması S grubunda ölçülmüştür.

Çizelge 3.6 Plak İndeksi İçin Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları

	S	G	SG	KP	SKP
S	-	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
G	<0,001	-	0,343	<0,001	<0,001
SG	<0,001	0,343	-	<0,001	<0,001
KP	<0,001	<0,001	<0,001	-	0,032
SKP	<0,001	<0,001	<0,001	0,032	-

S: Sağlıklı Grup, G: Sigara içmeyen gingivitis, SG: Sigara içen gingivitis, KP: Sigara içmeyen kronik periodontitis, SKP: Sigara içen kronik periodontitis, çizelgede koyu harfler iki grup arasındaki istatistiksel anlamlı farklılığı gösterir, istatistiksel anlamlı farklılık için Bonferroni düzeltmesi yapılarak istatistiksel anlamlılık için $p < 0.005$ değeri kullanılmıştır.

Plak İndeksi değerlerinin gruplar arasında farklı olduğu belirlendikten sonra (Çizelge 3.5) farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için ikili karşılaştırma testi sonuçları Çizelge 3.6'da verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, Sigara İçen Kronik Periodontitis ve Sigara İçmeyen Kronik Periodontitis ($p = 0,032 > 0,005$) grupları ile Sigara İçmeyen Gingivitis ve Sigara İçen Gingivitis ($p = 0,343 > 0,005$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değilken, diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p < 0,005$).



Şekil 3.2 Plak İndeksi Ölçümlerine İlişkin Grafik

Çizelge 3.5 ve Çizelge 3.6'da elde edilen bulgular Şekil 3.2.'de grafiksel olarak sunulmuştur.

Çizelge 3.7 Gingival İndeksin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Değişken	Grup	<i>n</i>	<i>Ort</i>	<i>SS</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>1Q</i>	<i>Med</i>	<i>3Q</i>	<i>p</i>
Gİ	S	25	0,45	0,27	0,10	1,07	0,24	0,41	0,68	<0,001
	G	25	1,15	0,11	0,92	1,42	1,07	1,12	1,23	
	SG	26	0,99	0,25	0,52	1,45	0,81	0,94	1,19	
	KP	25	1,29	0,17	1,03	1,72	1,14	1,28	1,36	
	SKP	24	1,38	0,19	1,11	1,88	1,21	1,39	1,47	

p: Kruskal Wallis Testi sonucu elde edilen anlamlılık değeri, S: Sağlıklı Grup, G: Sigara içmeyen gingivitis, SG: Sigara için gingivitis, KP: Sigara içmeyen kronik periodontitis, SKP: Sigara için kronik periodontitis, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum, Med: Medyan, 1Q: 1.çeyreklik, 3Q: 3.çeyreklik, istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kullanılmıştır.

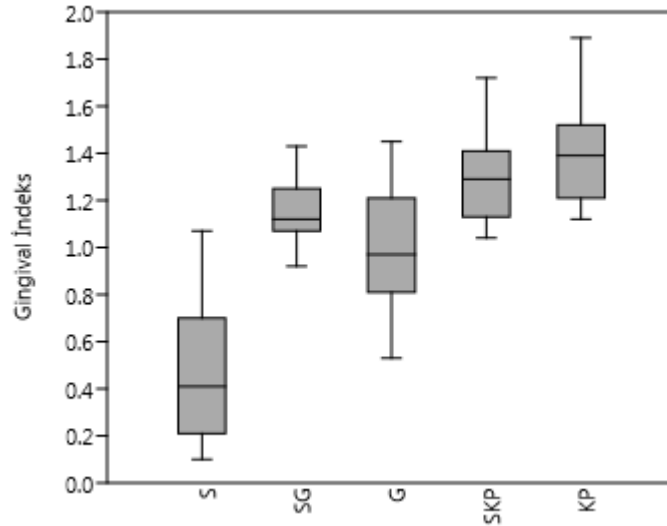
Gingival İndeksi değerinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları Çizelge 3.7'de verilmiştir. Sağlıklı grupta sondlama cep derinliği ortalaması 0,45, sigara içmeyen gingivitis grubunda 1,15, sigara için gingivitis grubunda 0,99, sigara içmeyen kronik periodontitis grubunda 1,29 ve sigara için kronik periodontitis grubunda ise 1,38 olarak ölçülmüş ve gruplar arasında gingival indeksi ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). En yüksek gingival indeksi ortalaması SKP, en düşük gingival indeksi ortalaması S grubunda ölçülmüştür.

Çizelge 3.8 Gingival İndeksi İçin Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları

	S	G	SG	KP	SKP
S	-	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
G	< 0,001	-	0,027	0,001	< 0,001
SG	< 0,001	0,027	-	< 0,001	< 0,001
KP	< 0,001	0,001	< 0,001	-	0,128
SKP	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,128	-

S: Sağlıklı Grup, G: Sigara içmeyen gingivitis, SG: Sigara içen gingivitis, KP: Sigara içmeyen kronik periodontitis, SKP: Sigara içen kronik periodontitis, çizelgede koyu harfler iki grup arasındaki istatistiksel anlamlı farklılığı gösterir, istatistiksel anlamlı farklılık için Bonferroni düzeltmesi yapılarak istatistiksel anlamlılık için $p < 0.005$ değeri kullanılmıştır.

Gingival İndeksi değerlerinin gruplar arasında farklı olduğu belirlendikten sonra (Çizelge 3.7) farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için ikili karşılaştırma testi sonuçları Çizelge 3.8’de verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, Sigara İçen Kronik Periodontitis ve Sigara İçmeyen Kronik Periodontitis ($p=0,128 > 0,005$) grupları ile Sigara İçmeyen Gingivitis ve Sigara İçen Gingivitis ($p=0,027 > 0,005$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değilken, diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p < 0,005$).



Şekil 3.3 Gingival İndeksi Ölçümlerine İlişkin Grafik

Çizelge 3.7 ve Çizelge 3.8’de elde edilen bulgular Şekil 3.3’de grafiksel olarak sunulmuştur.

Çizelge 3.9 Sondlamada Kanama Yüzdesi Gruplara Göre Karşılaştırılması

Değişken	Grup	n	Ort	SS	Min	Max	1Q	Med	3Q	p
SKY	S	25	0,06	0,02	0,03	0,09	0,04	0,06	0,07	<0,001
	G	25	0,55	0,19	0,28	0,93	0,42	0,51	0,65	
	SG	26	0,37	0,10	0,21	0,65	0,28	0,36	0,43	
	KP	25	0,75	0,16	0,45	0,96	0,68	0,76	0,91	
	SKP	24	0,43	0,07	0,29	0,57	0,37	0,45	0,49	

p: Kruskal Wallis Testi sonucu elde edilen anlamlılık değeri, S: Sağlıklı Grup, G: Sigara içmeyen gingivitis, SG: Sigara içen gingivitis, KP: Sigara içmeyen kronik periodontitis, SKP: Sigara içen kronik periodontitis, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum, Med: Medyan, 1Q: 1.çeyreklik, 3Q: 3.çeyreklik, istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kullanılmıştır.

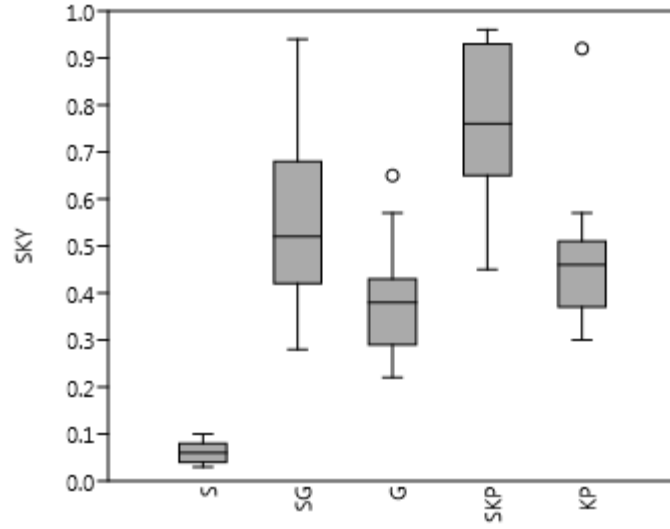
Sondlamada Kanama Yüzdesi değerinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları Çizelge 3.9’da verilmiştir. Sağlıklı grupta sondlama kanama yüzdesi ortalaması 0,06, sigara içmeyen gingivitis grubunda 0,55, sigara içen gingivitis grubunda 0,37, sigara içmeyen kronik periodontitis grubunda 0,75 ve sigara içen kronik periodontitis grubunda ise 0,43 olarak ölçülmüş ve gruplar arasında Sondlamada Kanama Yüzdesi ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). En yüksek Sondlamada Kanama Yüzdesi ortalaması KP, en düşük Sondlamada Kanama Yüzdesi ortalaması S grubunda ölçülmüştür.

Çizelge 3.10 Sondlamada Kanama Yüzdesi İçin Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları

	S	G	SG	KP	SKP
S	-	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
G	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001	0,005
SG	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	0,012
KP	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001
SKP	< 0,001	0,005	0,012	< 0,001	-

S: Sağlıklı Grup, G: Sigara içmeyen gingivitis, SG: Sigara içen gingivitis, KP: Sigara içmeyen kronik periodontitis, SKP: Sigara içen kronik periodontitis, çizelgede koyu harfler iki grup arasındaki istatistiksel anlamlı farklılığı gösterir, istatistiksel anlamlı farklılık için Bonferroni düzeltmesi yapılarak istatistiksel anlamlılık için $p < 0.005$ değeri kullanılmıştır.

Sondlamada Kanama Yüzdesi değerlerinin gruplar arasında farklı olduğu belirlendikten sonra (Çizelge 3.9) farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için ikili karşılaştırma testi sonuçları Çizelge 3.10’da verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, sadece Sigara İçen Kronik Periodontitis ve Sigara İçen Gingivitis ($p = 0,012 > 0,005$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değilken, diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p < 0,005$).



Şekil 3.4 Sondlamada Kanama Yüzdesi Ölçümlerine İlişkin Grafik

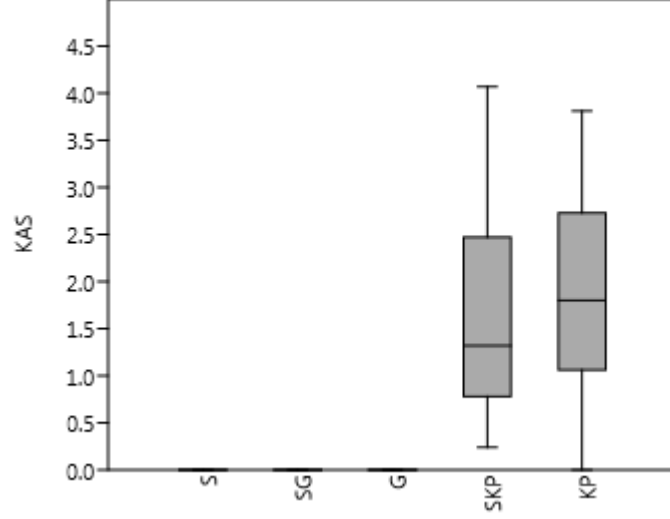
Çizelge 3.9 ve Çizelge 3.10’da elde edilen bulgular Şekil 3.4.’de grafiksel olarak sunulmuştur.

Çizelge 3.11 Klinik Ataşman Seviyesinin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Değişken	Grup	<i>n</i>	<i>Ort</i>	<i>SS</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>1Q</i>	<i>Med</i>	<i>3Q</i>	<i>p</i>
KAS	KP	25	1,59	1,05	0,24	4,07	0,80	1,32	2,20	0,401
	SKP	24	1,77	1,02	0,00	3,81	1,06	1,84	2,23	

p: Mann Whitney-U Testi sonucu elde edilen anlamlılık değeri, KP: Sigara içmeyen kronik periodontitis, SKP: Sigara içen kronik periodontitis, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min. Minimum, Max: Maksimum, Med: Medyan, 1Q: 1.çeyreklik, 3Q: 3.çeyreklik, istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kullanılmıştır.

Klinik Ataşman Seviyesi değerinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları Çizelge 3.11’de verilmiştir. Sigara içmeyen kronik periodontitis grubunda 1,59 ve sigara içen kronik periodontitis grubunda ise 1,77 olarak ölçülmüş ve gruplar arasında Sondlamada Kanama Yüzdesi ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olmadığı belirlenmiştir ($p=0,401 > 0,05$).



Şekil 3.5 Klinik Ataşman Seviyesi Ölçümlerine İlişkin Grafik

3.3 Serum Vitamin Düzeylerine İlişkin Bulgular

Bu bölümde serum vitamin düzeylerinin (Vitamin B12, Folik Asit) gruplara göre karşılaştırılmasına ilişkin bulgulara yer verilmiştir.

Bu aşamada, analizlere başlamadan önce, Serum vitamin düzeylerine ilişkin ölçümlerin gruplara göre karşılaştırmalarının yapılabilmesi için gerekli olan normallik ve varyansların eşitliği varsayımları *Anderson Darling* ve *Levene* Varyansların Homojenliği testleri ile kontrol edilmiştir.

Bu iki varsayıma göre sadece grupların karşılaştırılmasında parametrik olmayan ikiden çok bağımsız grup karşılaştırılması testlerinde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. *Kruskal Wallis* analizinden sonra farklılık belirlendiyse ($p < 0,05$), bu farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için parametrik olmayan farklı örneklem hacimlerinde çoklu karşılaştırma testlerinde olan *Conover-Iman* testinden yararlanılmıştır. Çoklu karşılaştırma testinde elde edilen anlamlılık değerleri *Bonferroni* düzeltmesi dikkate alınarak $p < 0,005$ için değerlendirilmiştir.

Serum vitamin düzeylerinin gruplara göre değişimleri Bar grafikleri ile görsel olarak sunulmuş ve parametrelerin gruplara göre aldıkları değerlerin daha kolay anlaşılması sağlanmıştır.

Çizelge 3.12 Vitamin B12 Gruplara Göre Karşılaştırılması

Değişken	Grup	n	Ort	SS	Min	Max	1Q	Med	3Q	p
Vitamin B12	S	25	317,59	123,30	125,80	602,10	238,80	294,70	424,90	0,014
	G	25	252,85	107,77	122,10	496,30	162,90	218,40	301,80	
	SG	26	292,86	85,89	168,80	496,70	228,87	271,50	336,65	
	KP	24	221,18	84,45	115,40	514,10	158,52	208,60	253,10	
	SKP	24	276,37	125,90	101,80	574,20	174,27	253,10	340,97	

p: Kruskal Wallis Testi sonucu elde edilen anlamlılık değeri, S: Sağlıklı Grup, G: Sigara içmeyen gingivitis, SG: Sigara içen gingivitis, KP: Sigara içmeyen kronik periodontitis, SKP: Sigara içen kronik periodontitis, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum, Med: Medyan, 1Q: 1.çeyreklik, 3Q: 3.çeyreklik, istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kullanılmıştır.

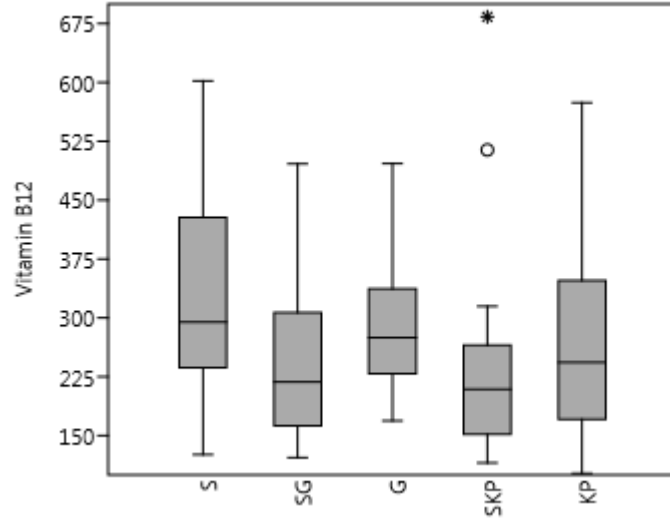
Vitamin B12 değerinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları Çizelge 3.12’de verilmiştir. Sağlıklı grupta Vitamin B12 ortalaması 317,59, sigara içmeyen gingivitis grubunda 252,85, sigara içen gingivitis grubunda 292,86, sigara içmeyen kronik periodontitis grubunda 221,18 ve sigara içen kronik periodontitis grubunda ise 276,37 olarak ölçülmüş ve gruplar arasında Vitamin B12 ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olduğu belirlenmiştir ($p=0,014 < 0,05$). En yüksek Vitamin B12 ortalaması S, en düşük Vitamin B12 ortalaması KP grubunda ölçülmüştür.

Çizelge 3.13 Vitamin B12 İçin Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları

	S	G	SG	KP	SKP
S	-	0,035	0,675	0,002	0,163
G	0,035	-	0,086	0,273	0,481
SG	0,675	0,086	-	0,006	0,319
KP	0,002	0,273	0,006	-	0,076
SKP	0,163	0,481	0,319	0,076	-

S: Sağlıklı Grup, G: Sigara içmeyen gingivitis, SG: Sigara içen gingivitis, KP: Sigara içmeyen kronik periodontitis, SKP: Sigara içen kronik periodontitis, çizelgede koyu harfler iki grup arasındaki istatistiksel anlamlı farklılığı gösterir, istatistiksel anlamlılık için Bonferroni düzeltmesi yapılarak istatistiksel anlamlılık için $p < 0.005$ değeri kullanılmıştır.

Vitamin B12 değerlerinin gruplar arasında farklı olduğu belirlendikten sonra (Çizelge 3.12) farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için ikili karşılaştırma testi sonuçları Çizelge 3.13’te verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, sadece Sağlıklı ve Sigara İçmeyen Kronik Periodontitis ($p=0,002 < 0,005$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut iken, diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p > 0,005$).



Şekil 3.6 Vitamin B12 Ölçümlerine İlişkin Grafik

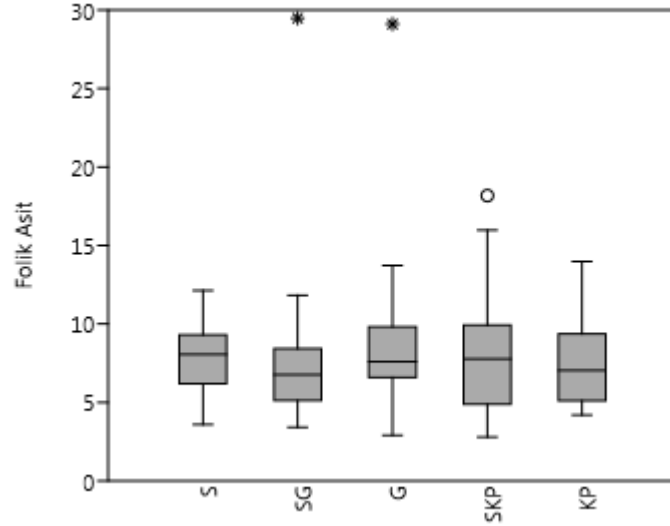
Çizelge 3.12 ve Çizelge 3.13'te elde edilen bulgular Şekil 3.6'da grafiksel olarak sunulmuştur.

Çizelge 3.14 Folik Asit Gruplara Göre Karşılaştırılması

Değişken	Grup	n	Ort	SS	Min	Max	1Q	Med	3Q	p
Folik Asit	S	25	7,87	1,96	3,59	12,12	6,64	8,06	9,30	0,594
	G	25	6,93	2,14	3,41	11,82	5,23	6,71	8,28	
	SG	26	7,75	2,88	2,90	13,73	6,59	7,56	8,88	
	KP	25	8,15	3,98	2,80	18,18	5,05	7,77	9,67	
	SKP	24	7,56	2,54	4,20	13,98	5,11	7,22	9,24	

p: Kruskal Wallis Testi sonucu elde edilen anlamlılık değeri, S: Sağlıklı Grup, G: Sigara içmeyen gingivitis, SG: Sigara içen gingivitis, KP: Sigara içmeyen kronik periodontitis, SKP: Sigara içen kronik periodontitis, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum, Med: Medyan, 1Q: 1.çeyreklik, 3Q: 3.çeyreklik, istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kullanılmıştır.

Folik Asit değerinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları Çizelge 3.14'te verilmiştir. Sağlıklı grupta Folik Asit ortalaması 7,87, sigara içmeyen gingivitis grubunda 6,93, sigara içen gingivitis grubunda 7,75, sigara içmeyen kronik periodontitis grubunda 8,15 ve sigara içen kronik periodontitis grubunda ise 7,56 olarak ölçülmüş ve gruplar arasında Folik Asit ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olmadığı belirlenmiştir ($p=0,594 > 0,05$). En yüksek Folik Asit ortalaması KP, en düşük Folik Asit ortalaması G grubunda ölçülmüştür.



Şekil 3.7 Folik Asit Ölçümlerine İlişkin Grafik

Çizelge 3.14.'de elde edilen bulgular Şekil 3.7'de grafiksel olarak sunulmuştur.

3.4 Hemogram Düzeylerine İlişkin Bulgular

Bu bölümde serum vitamin düzeylerinin (WBC: White Blood Count, HGB: Hemoglobin, MCV: Mean Corpuscular Volume) gruplara göre karşılaştırılmasına ilişkin bulgulara yer verilmiştir.

Bu aşamada, analizlere başlamadan önce, Hemogram düzeylerine ilişkin ölçümlerin gruplara göre karşılaştırmalarının yapılabilmesi için gerekli olan normallik ve varyansların eşitliği varsayımları Anderson Darling ve Levene Varyansların Homojenliği testleri ile kontrol edilmiştir.

Bu iki varsayıma göre sadece HGB ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılmasında parametrik ikiden çok bağımsız grup karşılaştırma testi olan *One Way ANOVA* (Varyans Analizi) testi, diğer grupların karşılaştırılmasında ise parametrik olmayan ikiden çok bağımsız grup karşılaştırılması testlerinde *Kruskal Wallis* testi kullanılmıştır. *One Way ANOVA* testi sonucunda anlamlı farklılık belirlendiyse ($p < 0,05$), hangi iki grup arasında farklılığın olduğunu belirlemek için farklı örneklem hacimlerinde çoklu karşılaştırma testlerinden *Scheffe* testi, *Kruskal Wallis* analizinden sonra ise parametrik olmayan farklı örneklem hacimlerinde çoklu karşılaştırma testlerinde olan *Conover-Iman* testinden yararlanılmıştır. Her iki çoklu

karşılaştırma testinde elde edilen anlamlılık değerleri *Bonferroni* düzeltmesi dikkate alınarak $p < 0,005$ için değerlendirilmiştir.

Hemogram düzeylerinin gruplara göre değişimleri Bar grafikleri ile görsel olarak sunulmuş ve parametrelerin gruplara göre aldıkları değerlerin daha kolay anlaşılması sağlanmıştır.

Çizelge 3.15 WBC Değerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Değişken	Grup	<i>n</i>	<i>Ort</i>	<i>SS</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>1Q</i>	<i>Med</i>	<i>3Q</i>	<i>p</i>
WBC	S	25	6,97	1,22	5,00	9,60	6,00	6,70	7,40	0,021
	G	25	7,68	1,29	4,60	9,60	7,00	7,60	8,50	
	SG	25	8,14	1,22	5,80	10,10	7,30	8,10	9,00	
	KP	24	7,96	2,00	4,40	12,10	6,92	8,20	8,92	
	SKP	24	8,05	1,26	5,50	10,70	7,37	7,95	8,92	

p: Kruskal Wallis Testi sonucu elde edilen anlamlılık değeri, S: Sağlıklı Grup, G: Sigara içmeyen gingivitis, SG: Sigara içen gingivitis, KP: Sigara içmeyen kronik periodontitis, SKP: Sigara içen kronik periodontitis, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum, Med: Medyan, 1Q: 1.çeyreklik, 3Q: 3.çeyreklik, istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kullanılmıştır.

WBC Değerinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları Çizelge 3.15'te verilmiştir. Sağlıklı grupta WBC Değerinin ortalaması 6,97, sigara içmeyen gingivitis grubunda 7,68, sigara içen gingivitis grubunda 8,14, sigara içmeyen kronik periodontitis grubunda 7,96 ve sigara içen kronik periodontitis grubunda ise 8,05 olarak ölçülmüş ve gruplar arasında WBC ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olduğu belirlenmiştir ($p=0,021 < 0,05$). En yüksek WBC Değerinin ortalaması SG, en düşük WBC Değerinin ortalaması S grubunda ölçülmüştür.

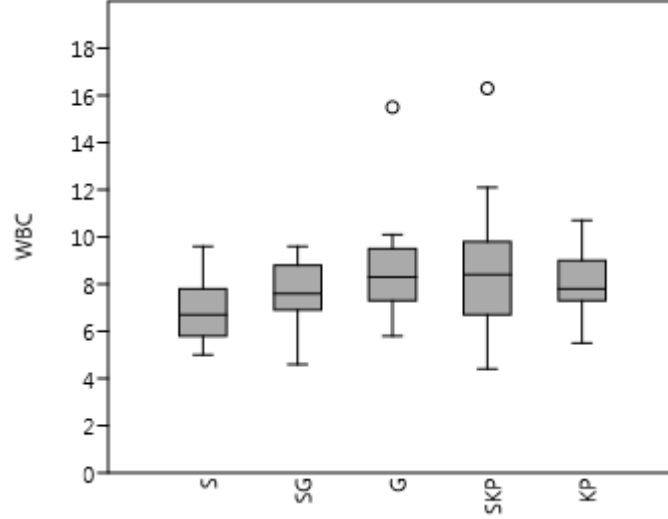
Çizelge 3.16 WBC İçin Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları

	S	G	SG	KP	SKP
S	-	0,056	0,002	0,014	0,006
G	0,056	-	0,239	0,562	0,366
SG	0,002	0,239	-	0,557	0,793
KP	0,014	0,562	0,557	-	0,748
SKP	0,006	0,366	0,793	0,748	-

S: Sağlıklı Grup, G: Sigara içmeyen gingivitis, SG: Sigara içen gingivitis, KP: Sigara içmeyen kronik periodontitis, SKP: Sigara içen kronik periodontitis, çizelgede koyu harfler iki grup arasındaki istatistiksel anlamlı farklılığı gösterir, istatistiksel anlamlı farklılık için *Bonferroni* düzeltmesi yapılarak istatistiksel anlamlılık için $p < 0.005$ değeri kullanılmıştır.

WBC Değerinin değerlerinin gruplar arasında farklı olduğu belirlendikten sonra (Çizelge 3.15) farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için ikili karşılaştırma testi sonuçları Çizelge 3.16'da verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre,

sadece Sağlıklı ve Sigara İçen Gingivitis ($p=0,002<0,005$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut iken, diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,005$).



Şekil 3.8 WBC Ölçümlerine İlişkin Grafik

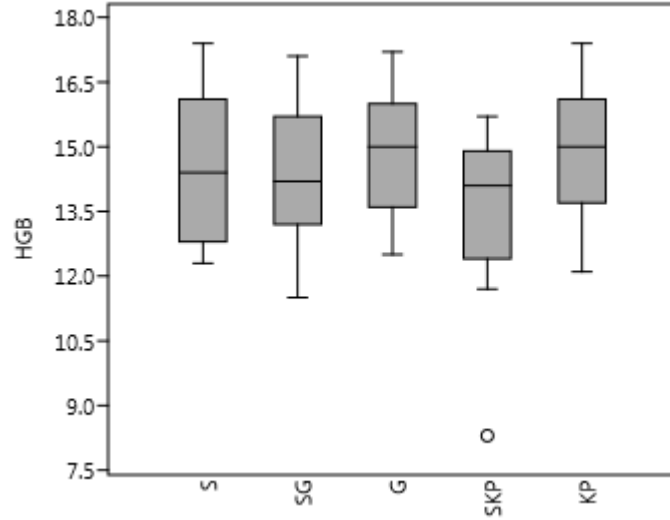
Çizelge 3.15 ve Çizelge 3.16’da elde edilen bulgular Şekil 3.8’de grafiksel olarak sunulmuştur.

Çizelge 3.17 HGB Değerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Değişken	Grup	n	Ort	SS	Min	Max	1Q	Med	3Q	p
HGB	S	25	14,59	1,54	12,30	17,40	13,40	14,40	15,90	0,078
	G	25	14,25	1,54	11,50	17,10	13,40	14,20	15,30	
	SG	26	14,86	1,41	12,50	17,20	13,62	14,95	15,97	
	KP	24	13,99	1,17	11,70	15,70	13,55	14,10	14,75	
	SKP	24	15,02	1,39	12,10	17,40	14,15	15,00	15,95	

p: One Way ANOVA Testi sonucu elde edilen anlamlılık değeri, S: Sağlıklı Grup, G: Sigara içmeyen gingivitis, SG: Sigara içen gingivitis, KP: Sigara içmeyen kronik periodontitis, SKP: Sigara içen kronik periodontitis, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum, Med: Medyan, 1Q: 1.çeyreklik, 3Q: 3.çeyreklik, istatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ değeri kullanılmıştır.

HGB Değerinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları Çizelge 3.17’de verilmiştir. Sağlıklı grupta HGB Değerinin ortalaması 14,59, sigara içmeyen gingivitis grubunda 14,25, sigara içen gingivitis grubunda 14,86, sigara içmeyen kronik periodontitis grubunda 13,99 ve sigara içen kronik periodontitis grubunda ise 15,02 olarak ölçülmüş ve gruplar arasında HGB ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olmadığı belirlenmiştir ($p=0,078>0,05$). En yüksek HGB Değerinin ortalaması SKP, en düşük HGB Değerinin ortalaması KP grubunda ölçülmüştür.



Şekil 3.9 HGB Ölçümlerine İlişkin Grafik

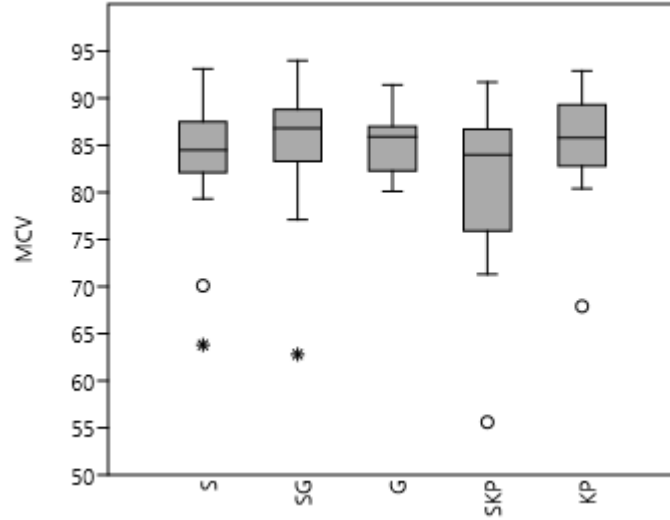
Çizelge 3.17’de elde edilen bulgular Şekil 3.9’da grafiksel olarak sunulmuştur.

Çizelge 3.18 MCV Değerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Değişken	Grup	n	Ort	SS	Min	Max	1Q	Med	3Q	p
MCV	S	25	83,88	6,01	63,80	93,10	82,40	84,50	87,10	0,202
	G	24	86,10	4,24	77,10	94,00	84,05	86,95	88,57	
	SG	25	85,06	2,91	80,10	91,40	83,00	85,90	86,80	
	KP	23	83,06	5,87	71,30	91,70	80,30	84,90	86,50	
	SKP	22	86,18	3,83	80,40	92,90	82,95	86,10	89,07	

p: Kruskal Wallis Testi sonucu elde edilen anlamlılık değeri, S: Sağlıklı Grup, G: Sigara içmeyen gingivitis, SG: Sigara içen gingivitis, KP: Sigara içmeyen kronik periodontitis, SKP: Sigara içen kronik periodontitis, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum, Med: Medyan, 1Q: 1.çeyreklik, 3Q: 3.çeyreklik, istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kullanılmıştır.

MCV Değerinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları Çizelge 3.18’de verilmiştir. Sağlıklı grupta MCV Değerinin ortalaması 83,88, sigara içmeyen gingivitis grubunda 86,10, sigara içen gingivitis grubunda 85,06, sigara içmeyen kronik periodontitis grubunda 83,06 ve sigara içen kronik periodontitis grubunda ise 86,18 olarak ölçülmüş ve gruplar arasında MCV ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olmadığı belirlenmiştir ($p=0,202 > 0,05$). En yüksek MCV Değerinin ortalaması SKP, en düşük MCV Değerinin ortalaması KP grubunda ölçülmüştür.



Şekil 3.10 MCV Ölçümlerine İlişkin Grafik

Çizelge 3.18’de elde edilen bulgular Şekil 3.10’da grafiksel olarak sunulmuştur.

3.5 Fagerstrom/Paket Yıl Değerlerine İlişkin Bulgular

Bu bölümde Fagerstrom/Paket Yıl değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasına ilişkin bulgulara yer verilmiştir.

Bu aşamada, analizlere başlamadan önce, Klinik parametrelere ilişkin ölçümlerin gruplara göre karşılaştırmalarının yapılabilmesi için gerekli olan normallik varsayımı Anderson Darling testi ile kontrol edilmiştir. Ölçümlerin gruplara göre analizlerinde parametrik olmayan iki bağımsız grup karşılaştırma testlerinden Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

Çizelge 3.19 Fagerstrom/Paket Yıl Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Değişken	Grup	n	Ort	SS	Min	Max	1Q	Med	3Q	p
Fagerstrom	SG	26	1,92	2,43	0	8	0	1	3	0,010
	SKP	24	4,20	3,03	0	9	1,75	4	7	
Paket Yıl	SG	26	4,42	3,01	0,10	11	2,50	3,5	6	0,002
	SKP	24	13,94	12,51	0,65	49,50	4,93	11	21,25	

p: Mann Whitney-U Testi sonucu elde edilen anlamlılık değeri, SG: Sigara içen gingivitis, SKP: Sigara içen kronik periodontitis, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum, Med: Medyan, 1Q: 1.çeyreklik, 3Q: 3.çeyreklik, istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kullanılmıştır.

Sigara içen gingivitis ve sigara içen kronik periodontitisli hastaların fagerstrom değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

($p=0,010<0,05$). Gingivitis grupta fagerstrom ortalaması 1,92 iken kronik periodontitis grupta 4,20 olarak ölçülmüştür.

Sigara içen gingivitis ve sigara içen kronik perodontitisli hastaların paket yıl değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p=0,002<0,05$). Gingivitisli grupta paket yıl ortalaması 4,42 iken kronik periodontitisli grupta 13,94 olarak ölçülmüştür.

3.6 Klinik Parametreler ile Serum Vitamin Düzeyleri ve Hemogram Düzeyleri Arasındaki İlişkiye Ait Bulgular

Bu bölümde, Klinik parametrelerin, serum vitamin düzeyleri ve hemogram düzeyleri arasındaki ilişkiler incelenerek elde edilen bulgulara yer verilmiştir.

Ölçümler arasındaki ilişkiler incelenirken, verilerin normal dağılıma uygunluğu Anderson Darling normallik testi ile kontrol edilmiştir.

Çizelge 3.20 Klinik Parametreleri ile Serum Vitamin Düzeyleri ve Hemogram Düzeyleri Arasındaki İlişki

	Değişken		Klinik Parametreler			
			SCD	PI	GI	SKY
Serum Vitamin Düzeyleri	Vitamin B12	<i>r</i>	-0,176	-0,081	-0,160	-
		<i>p</i>	0,051	0,373	0,076	0,013
	Folik Asit	<i>r</i>	0,004	-0,046	-0,071	-0,107
		<i>p</i>	0,962	0,611	0,437	0,242
Hemogram Düzeyleri	WBC	<i>r</i>	0,260**	0,262**	0,311**	0,225*
		<i>P</i>	0,004	0,003	<0,001	0,013
	HGB	<i>r</i>	-0,016	0,083	0,006	-0,048
		<i>p</i>	0,857	0,357	0,946	0,596
	MCV	<i>r</i>	-0,071	0,036	-0,014	-0,014
<i>p</i>		0,441	0,694	0,878	0,881	

r: Serman's Rho Korelasyon Katsayısı, *: $p<0,05$ ve **: $p<0,01$ için anlamlılık değerleridir.

Serum Vitamin düzeyleri ile klinik parametreler arasındaki ilişkiler incelendiğinde, sadece Vitamin B12 değeri ile klinik parametrelerden Sondlama Kanama Yüzdesi (SKY) arasında negatif yönlü %22,4'lük bir anlamlı ilişki vardır ($r=-0,224$, $p=0,013<0,05$).

Hemogram Düzeyleri ile klinik parametreler arasındaki ilişkiler incelendiğinde, WBC ile klinik parametrelerden SCD arasında pozitif yönlü %26'luk ($r=0,260$, $p<0,01$), Pİ arasında pozitif yönlü %26,2'lik ($r=0,262$, $p<0,01$), Gİ arasında

pozitif yönlü %31,1'lik ($r=0,311$, $p<0,01$) ve SKY arasında pozitif yönlü %22,5'lik ($r=0,225$, $p<0,05$) anlamlı ilişkiler vardır.

Çizelge 3.21 SG ve SKP Grupları İçin Fagerstrom ve Paket Yıl Değerlerinin Klinik Parametreler, Serum Vitamin Düzeyleri ve Hemogram Düzeyleri Arasındaki İlişki

		Fagerstrom	Paket Yıl
Klinik Parametreler	SCD	<i>r</i>	0,335*
		<i>p</i>	0,017
	Pİ	<i>r</i>	0,243
		<i>p</i>	0,088
	Gİ	<i>r</i>	0,142
		<i>p</i>	0,326
	SKY	<i>r</i>	0,237
		<i>p</i>	0,101
Vitamin Serum Düzeyleri	Vitamin B12	<i>r</i>	0,009
		<i>p</i>	0,949
	Folik Asit	<i>r</i>	-0,025
		<i>p</i>	0,865
Hemogram Düzeyleri	WBC	<i>r</i>	0,141
		<i>p</i>	0,333
	HGB	<i>r</i>	0,041
		<i>p</i>	0,779
	MCV	<i>r</i>	0,436**
		<i>p</i>	0,002

*: $p<0,05$, **: $p<0,01$ düzeylerinde anlamlılığı gösterir

Parametrelerin Fagerstrom ve Paket Yıl değerlerine göre ilişkileri Çizelge 3.21'de verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, Fagerstrom değerleri için SCD değeri ile pozitif yönlü %33,5'lik ($p=0,017<0,05$) ve MCV değeri ile pozitif %43,6'lık ($p=0,002<0,01$) anlamlı bir ilişki vardır. Fagerstrom değeri artarsa SCD ve MCV değeride anlamlı bir şekilde artar.

Paket Yıl değerleri için SCD değeri ile pozitif yönlü %45,5'lik ($p<0,001$), Pİ değeri ile pozitif yönlü %45,6'lık ($p<0,001$), SKY değeri ile pozitif yönlü %35,1'lik ($p=0,013<0,05$) ve MCV değeri ile pozitif %30,2'lik ($p=0,038<0,05$) anlamlı bir ilişki vardır. Paket Yıl değeri artarsa SCD, Pİ, SKY ve MCV değeride anlamlı bir şekilde artar.

3.7 Sigara Kullanım Durumuna İlişkin Bulgular

Bu bölümde, sigara kullanımına ilişkin bulgulara yer verilmiştir. Vitamin Serum Düzeyleri ve Hemogram düzeylerinin sigara kullanım durumuna göre değişim gösterip göstermediği incelenmiştir.

Analizlere başlamadan önce sigara kullanım durumlarına göre ölçümlerin outliers değerleri araştırılmış, elde edilen bulgular çerçevesinde gerekli görülen değerler analiz dışı bırakılmıştır.

Çizelge 3.22 Sigara Kullanım Durumuna Göre Ölçümleri Alınan Değişkenlerin Outliers Testi Sonuçları

Değişken	Sigara İçmeyen	Sigara İçen
Vitamin B12	683,70	-
Folik Asit	29,48	29,10
WBC	16,30	15,50
HGB	8,30	-
MCV	55,60	67,90

Sigara kullanım durumuna göre, değişkenlere ait ölçümlerin outliers değer olup olmadığını belirlemek için yapılan Grubbs' Outliers testi sonuçları Çizelge 3.22'de verilmiştir.

Çizelge 3.23 Vitamin Serum Düzeyleri ve Hemogram Düzeylerinin Sigara Kullanım Durumuna Göre Karşılaştırılması

Değişken	Sigara İçmeyen			Sigara İçen			p
	n	Ort±SS	Min-Max	n	Ort±SS	Min-Max	
Vitamin B12	74	264,45±112,66	115,40-602,10	50	284,94±106,18	101,80-574,20	0,192
Folik Asit	74	7,66±2,86	2,80-18,18	49	7,66±2,69	2,90-13,98	0,951
WBC	74	7,53±1,57	4,40-12,10	49	8,10±1,23	5,50-10,70	0,024
HGB	74	14,28±1,43	11,50-17,40	50	14,94±1,39	12,10-17,40	0,013
MCV	73	84,06±6,03	62,80-94	47	85,58±3,38	80,10-92,90	0,563

p: Student-t ve Mann Whiyney-U testine ait anlamlılık değerleridir, ¹: Student-t testi ile test edilmiştir.

Vitamin Serum Düzeyleri ve Hemogram Düzeylerinin sigara kullanım durumuna göre farklılığı için yapılan analiz sonuçları Çizelge 3.23'te verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, sigara içmeyen grupta Vitamin B12 ortalaması 264,45±112,66, sigara içen grupta 284,94±106,18 olarak belirlenmiş ve aralarında

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p=0,192>0,05$). Sigara içmeyen grupta Folik Asit ortalaması $7,66\pm 2,86$, sigara içen grupta $7,66\pm 2,69$ olarak belirlenmiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p=0,951>0,05$). Sigara içmeyen grupta WBC ortalaması $7,53\pm 1,57$, sigara içen grupta ise $8,10\pm 1,23$ olarak belirlenmiş ve sigara içenlerin WBC değerinin sigara içmeyenlere göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,024<0,05$). Sigara içmeyen grupta HGB ortalaması $14,28\pm 1,43$, sigara içen grupta ise $14,94\pm 1,39$ olarak belirlenmiş ve sigara içenlerin HGB değerinin sigara içmeyenlere göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,013<0,05$). Sigara içmeyen grupta MCV ortalaması $84,06\pm 6,03$, sigara içen grupta $85,58\pm 3,38$ olarak belirlenmiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p=0,563>0,05$).

Çizelge 3.24 Vitamin Serum Düzeyleri ve Hemogram Düzeylerinin Sigara Kullanım Durumuna Göre Karşılaştırılması

		SCD	PI	GI	SKY	VB12	FA	WBC	HGB	MCV
KAS	r	0.300	0.196	0.145	-0.145	-0.017	-0.338	0.042	0.282	-0.004
	p	0.038*	0.182	0.324	0.325	0.908	0.019*	0.777	0.053	0.977

*r: Sperman's Rho Korelasyon Katsayısı, *: $p<0.05$ ve **: $p<0.01$ için anlamlılık değerleridir.*

KAS parametresinin KP ve SKP gruplarındaki ölçümleri için, aynı gruplardaki diğer parametreler ile karşılaştırma sonuçları Çizelge 3.24'te verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, KAS parametresi ile SCD parametresi arasında pozitif yönlü zayıf anlamlı bir ilişki mevcuttur ($r=0,300$, $p=0,038<0,05$). KAS parametresi ile Folik Asit parametresi arasında negatif yönlü zayıf anlamlı bir ilişki mevcuttur ($r=-0,338$, $p=0,019<0,05$).

3.8 Sigara İçen Gruplar ile Sağlıklı Grup Arasındaki İlişkiye Ait Bulgular

Bu bölümde, sigara içen gruplar ile sağlıklı grup arasındaki ilişkilere ait bulgulara yer verilmiştir. Vitamin Serum Düzeyleri ve Hemogram düzeylerinin sigara kullanım durumunun sağlıklı gruba göre değişim gösterip göstermediği incelenmiştir.

Çizelge 3.25 Sigaranın Kullanımının Sağlıklı Gruba Göre Serum Vitamin ve Hemogram Düzeylerine Etkisi

Değişken	Grup	n	Ort	SS	Min	Max	1Q	Med	3Q	p
B12(a)	S	25	317,59	123,30	125,8	602,1	237,7	294,7	426,5	0,438
	SG	26	292,86	85,89	168,8	496,7	228,1	271,5	350,1	
	SKP	24	276,37	125,90	101,8	574,2	172,0	253,1	345,3	
Folik Asit(a)	S	25	7,87	1,96	3,59	12,12	6,41	8,06	9,30	0,578
	SG	26	8,57	5,05	2,90	29,10	6,25	7,57	9,98	
	SKP	24	7,56	2,54	4,20	13,98	5,10	7,22	9,32	
WBC(a)	S	25	6,97	1,22	5,00	9,60	5,90	6,70	7,60	0,002
	SG	26	8,43	1,87	5,80	15,50	7,27	8,20	9,52	
	SKP	24	8,05	1,26	5,50	10,70	7,32	7,95	8,97	
HGB(a)	S	25	14,59	1,54	12,30	17,40	13,10	14,40	16,00	0,579
	SG	26	14,86	1,41	12,50	17,20	13,55	14,95	16,02	
	SKP	24	15,02	1,39	12,10	17,40	13,85	15,00	16,05	
MCV(b)	S	25	83,88	6,01	63,80	93,10	82,25	84,50	87,30	0,755
	SG	25	85,06	2,91	80,10	91,40	82,65	85,90	86,90	
	SKP	23	85,38	5,34	67,90	92,90	82,80	85,80	89,30	

p: (a): One Way ANOVA, (b): Kruskal Wallis testleri için elde edilen anlamlılık değeri, S: Sağlıklı Grup, SG: Sigara için gingivitis,, SKP: Sigara için kronik periodontitis, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min. Minimum, Max: Maksimum, Med: Medyan, 1Q: 1.çeyreklik, 3Q: 3.çeyreklik, istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kullanılmıştır.

Sigara kullanımının serum vitamin ve hemogram düzeylerine etkisinin incelendiği analiz sonuçları Çizelge 3.25'te verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, sadece WBC düzeylerinin sigara kullanım durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilendiği sonucuna varılmıştır ($p=0,002 < 0,05$). Sigara kullanmayan sağlıklı grupta (S), WBC değeri ortalaması 6,97 ile sigara kullanan gingivitis (SG) grubunda 8,43 ve sigara kullanan klinik periodontitis (SKP) grubunda 8,05'ten istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha azdır. Diğer ölçüm değerleri için gruplar arasında anlamlı bir farklılık mevcut değildir ($p > 0,05$).

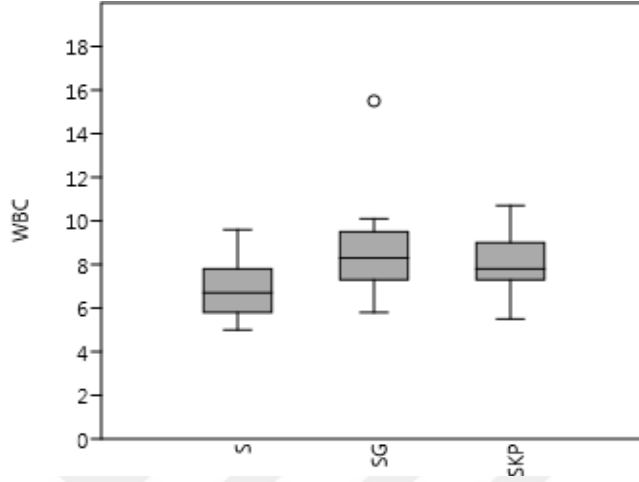
Çizelge 3.26 WBC Değeri için Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları

WBC	S	SG	SKP
S	-	0,002	0,035
SG	0,002	-	0,642
SKP	0,035	0,642	-

Sigara kullanım durumuna göre WBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (Çizelge 3.25). Bu farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için yapılan çoklu karşılaştırma testleri sonucunda, sağlıklı grup ile sigara için gingivitis ($p=0,002 < 0,05$) ve sağlıklı grup ile sigara için kronik

periodontitis ($p=0,035<0,05$) gruplarına ait WBC ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Her bir ölçüm değerine ait grafikler aşağıda box-plot olarak verilmiştir. Grafiklerde yer alan “o” ve “*” değerleri outliers değerleri göstermektedir.



Şekil 3.11 WBC Ölçümlerine İlişkin Grafik

Çizelge 3.25’te elde edilen bulgular Şekil 3.11’de grafiksel olarak sunulmuştur.

3.9 Peridontal Hastalık Durumunun Serum Vitamin ve Hemogram Düzeylerine Etkisine İlişkin Bulgular

Çizelge 3.27 Peridontal Hastalık Durumunun Serum Vitamin ve Hemogram Düzeylerine Etkisi

Değişken	Grup	n	Ort	SS	Min	Max	1Q	Med	3Q	p
Vitamin B12(b)	S	25	317,59	123,30	125,80	602,10	237,70	294,70	426,50	0,023
	G	25	252,85	107,77	122,10	496,30	162,70	218,40	304,25	
	KP	25	239,68	124,06	115,40	683,70	156,25	209,30	261,65	
Folik Asit(b)	S	25	7,87	1,96	3,59	12,12	6,41	8,06	9,30	0,371
	G	25	7,83	4,97	3,41	29,48	5,19	6,76	8,36	
	KP	25	8,15	3,98	2,80	18,18	4,96	7,77	9,79	
WBC(a)	S	25	6,97	1,22	5,00	9,60	5,90	6,70	7,60	0,041
	G	25	7,68	1,29	4,60	9,60	6,95	7,60	8,65	
	KP	25	8,29	2,57	4,40	16,30	6,85	8,40	9,70	
HGB(a)	S	25	14,59	1,54	12,30	17,40	13,10	14,40	16,00	0,183
	G	25	14,25	1,54	11,50	17,10	13,30	14,20	15,50	
	KP	25	13,76	1,62	8,30	15,70	12,90	14,10	14,80	
MCV(b)	S	25	83,88	6,01	63,80	93,10	82,25	84,50	87,30	0,248
	G	25	85,17	6,24	62,80	94,00	83,45	86,80	88,65	
	KP	24	81,92	8,02	55,60	91,70	76,97	84,45	86,60	

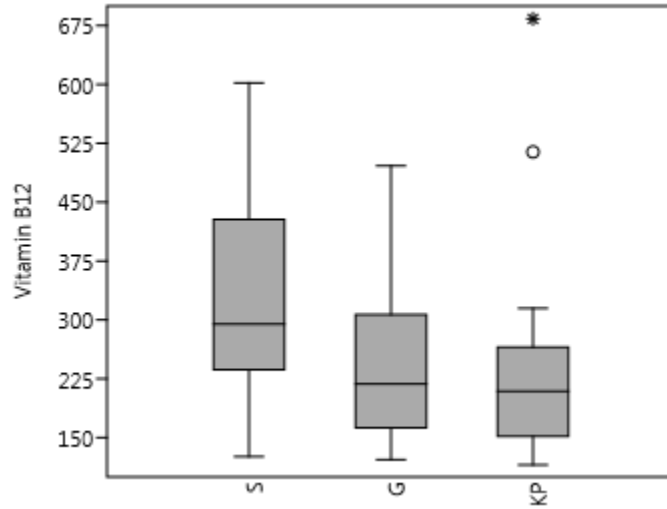
p: (a): One Way ANOVA, (b): Kruskal Wallis testleri için elde edilen anlamlılık değeri, S: Sağlıklı Grup, G: Gingivitis, KP: Kronik periodontitis, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum, Med: Medyan, 1Q: 1.çeyreklik, 3Q: 3.çeyreklik, istatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ değeri kullanılmıştır.

Peridontal hastalık durumunun serum vitamin ve hemogram düzeylerine etkisinin incelendiği analiz sonuçları Çizelge 3.27’de verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, Vitamin B12 ($p=0,023<0,05$) ve WBC ($p=0,041<0,05$) düzeyleri için gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çizelge 3.28 Vitamin B12 Değeri için Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları

B12	S	G	KP
S	-	0,049	0,008
G	0,049	-	0,508
KP	0,008	0,508	-

Peridontal hastalık durumuna göre Vitamin B12 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (Çizelge 3.27). Bu farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için yapılan çoklu karşılaştırma testleri sonucunda, Sağlıklı grup ile gingivitis ($p=0,049<0,05$) ve Sağlıklı grup ile kronik periodontitis ($p=0,008<0,05$) gruplarına ait Vitamin B12 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.



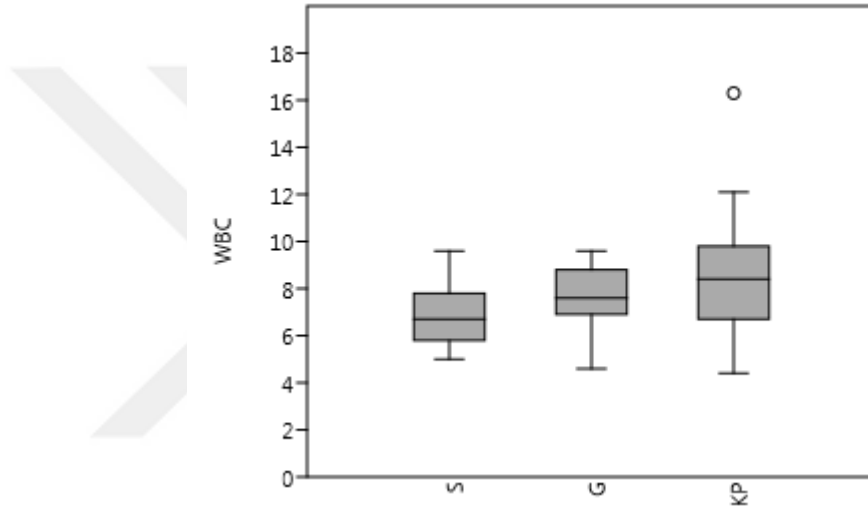
Şekil 3.12 Vitamin B12 Ölçümlerine İlişkin Grafik

Çizelge 3.27’de elde edilen bulgular Şekil 3.12’de grafiksel olarak sunulmuştur.

Çizelge 3.29 WBC Değeri için Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları

WBC	S	G	KP
S	-	0,358	0,031
G	0,358	-	0,454
KP	0,031	0,454	-

Peridontal hastalık durumuna göre WBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (Çizelge 3.27). Bu farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için yapılan çoklu karşılaştırma testleri sonucunda, Sağlıklı grup ile kronik periodontitis ($p=0,031<0,05$) gruplarına ait WBC ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir..



Şekil 3.13 WBC Ölçümlerine İlişkin Grafik

Çizelge 3.27’de elde edilen bulgular Şekil 3.13’te grafiksel olarak sunulmuştur.

4 TARTIŞMA

Periodontal hastalık, kronik enflamasyonun bir şeklidir ve epidemiyolojik veriler, sigara, bakteriyel enfeksiyon, kötü oral hijyen ve diyabetin, periodontal hastalığın gelişimi için önemli risk faktörleri olduğunu ortaya koymaktadır (Yu ve ark 2007). Beslenme ile periodontal hastalık arasındaki ilişki spekülatif olmaya devam etmektedir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, obez hastalarda artmış hastalığın saptanmasıyla, beslenme ile periodontitis arasında ilişki kurmaktadır. Bu gözlemler spesifik besin bileşenleri ile doğrudan bağlantılı olmayabilir ancak beslenme ile periodontitise olan duyarlılık arasındaki genel bir ilişkiyi yansıtmaktadır (Ebersole ve ark 2013).

Mikrobiyal dental plak periodontal hastalıklar için primer etyolojik faktör olmakla beraber, konak ilişkili bir dizi faktörün hastalığın başlaması ve ilerlemesinde etkili olduğu bilinmektedir. Bu durum, hastalık prognozunda bireyler arasında önemli farklılıklar olabileceği anlamına gelmektedir (Heitz-Mayfield 2005).

Periodontal hastalık için risk faktörlerini özetle şu şekilde belirtilmiştir;

- Cinsiyet, sigara ve alkol (yaşam tarzı)
- Diyabet
- Obezite ve metabolik sendrom
- Osteoporoz, diyetle kalsiyum ve vitamin D
- Stres
- Genetik faktörler (Genco ve Borgnakke 2013).

Dahası, düşük sosyo-ekonomik durum, hem bağlamsal hem de bireysel seviyelerde periodontitis için iyi tanımlanmış bir risk indikatörüdür. Kanıtlar yaşamın erken dönemlerinde düşük sosyo-ekonomik durumun solunum ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıkların görülme insidansını olumsuz etkilediğini göstermektedir. Bu kronik hastalıklar, periodontitis ile, özellikle tütün kullanımı, aşırı alkol tüketimi, sağlıksız diyet ve fiziksel aktivite eksikliği gibi risk indikatörlerini paylaşmaktadır (Schuch ve ark 2016).

Periodontal hastalık için bir risk faktörü olarak sigaranın rolü birçok kez belgelenmiştir (Feldman ve ark 1983, Bergström 1989, Genco 1996, Salvi ve ark

1997, Bergström 2003, Heitz-Mayfield 2005). Sigara içiminin çeşitli hastalık ve bozukluklar üzerindeki olumsuz etkileri üzerine birçok çalışma yapılmasına karşın, besin konsantrasyonları üzerine direkt etkisi daha az incelenmiştir (Preston 1990). Kronik enflamatuvar hastalıklar ve sigara kullanımı folik asit ve vitamin B12 mekanizmalarını etkileyerek, bu vitaminlerin eksikliğine sebep olan faktörler arasında gösterilmektedir (Lökk 2003). Yapılan bu çalışmada, bu bilgiler doğrultusunda çalışma grupları belirlenmiştir. Böylece hem sigaranın hem de bir kronik enflamatuvar hastalık olan periodontal hastalığın folik asit ve vitamin B12 serum düzeylerine etkilerini belirlemek amaçlanmıştır.

Sigara içilen paket/yıl sayısı da periodontitis için önemli risk faktörleri arasında gösterilmiştir. Paket/yıl, kümülatif sigara içimi ile doz-yanıt arasındaki ilişkiyi gösterir ve periodontitis ile arasında anlamlı pozitif ilişki olduğunu gözlemleyen birçok çalışma mevcuttur (Nishida ve ark 2005, Kibayashi ve ark 2007, Costa ve ark 2013). Güncel olarak nikotin bağımlılığı derecesini belirlemede en sık kullanılan yöntem Fagerstrom nikotin bağımlılık anketidir (Moolchan ve ark 2002). Bireylere altı soru yönlendirilerek her soru ayrı ayrı puanlandırılır ve toplamı ≥ 8 ise yüksek bağımlılığı gösterir (Heatherton ve ark 1991). Mevcut çalışmada, SKP grubunda Fagerstrom ve paket/yıl değerleri SG grubuna göre daha yüksek gözlenmiştir ve sigara içen bu iki grupta bu değerler açısından anlamlı farklılık mevcuttur. Fagerstrom değerlerinin klinik parametrelerle ilişkisine bakıldığında SCD ile pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Paket/yıl değerlerinin klinik parametrelerle ilişkisine bakıldığında SCD, Pİ ve SKY ile pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür.

Literatürde sigara içen ve içmeyenleri karşılaştıran çalışmalar arasında, sigara içenlerde serum MCV değerlerini daha yüksek bulan çalışmalar bulunmaktadır (Inal ve ark 2014). Bu çalışmada Fagerstrom değerlerinin hemogram düzeyleriyle ilişkisine bakıldığında MCV ile pozitif yönlü bir ilişki olduğu görülmüştür. Fagerstrom değeri arttıkça SCD ve MCV değerlerinin de anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür. Paket/yıl değerlerinin hemogram düzeyleriyle ilişkisine bakıldığında MCV ile pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Paket/yıl değeri arttıkça SCD, Pİ, SKY ve MCV değerlerinin anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür.

Fagerstrom ve paket/yıl değerleri ile serum vitamin dzeyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıŐtır.

Metabolizma, hücresel homeostaz ve DNA sentezi için hayati önem taŐıyan folik asitin (Stanhewicz ve Kenney 2017), sigara içimiyle ilişkisine dair, sonuçları yapılan bu çalışmayla benzer veya farklı, birçok çalışma yapılmıştır. Mevcut çalışmada sigara içen ve içmeyen iki grup arasında folik asit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık grlmemiŐtır. Tungtrongchitr ve arkadaşlarının (2003) sigara içen ve içmeyen sistemik olarak sağlıklı erkek bireylerde serum folik asit ve vitamin B12 seviyeleri ve bazı hematolojik değerleri incelediği çalışmada serum folik asit konsantrasyonlarında gruplar arası anlamlı fark bulunmaması yapılan bu çalıŐmadaki sonucu desteklemektedir. Fakat vitamin B12 düzeyinin sigara içen grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunması yapılan bu çalışmayla çeliŐmektedir. İnal ve arkadaşları (2014) da sistemik olarak sağlıklı erkek bireylerde yaptıkları çalışmada sigaranın serum folik asit ve vitamin B12 düzeyleri üzerinde etkili olmadığını gzlemlemiŐtır. B12 vitamini ve folatın yetersiz serum seviyelerinin birkaç nedeni vardır:

- Vitaminlerin bağlayıcı proteinleri hatalı veya yüksek olabilir.
- Hücrelere dağılım bozulmuş olabilir.
- Enzimatik kusurlar daha yüksek vitamin seviyeleri isteyebilir.
- Serum seviyeleri doku seviyelerini yansıtmayabilir.

B12 vitamini ve folatın referans sınırlar içindeki serum seviyeleri, doku eksikliğini kapsamamaktadır. Serum seviyeleri spesifik olarak kabul edilebilir, ancak duyarlı değildir (Lkk 2003). Yapılan bu çalışmada sigara içen ve içmeyen iki grup arasında vitamin B12 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık grlmemiŐtır. Erdemir ve arkadaşlarının (2006) sigara içen ve içmeyen kronik periodontitisli bireylerde, serum folik asit ve vitamin B12 seviyeleri ve bazı hematolojik değerleri incelediği çalışmada serum vitamin B12 konsantrasyonlarında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmaması ve Dastur ve arkadaşlarının (1972) sigara içen ve içmeyen bireyler arasında yaptığı çalışmada serum vitamin B12 seviyelerinde anlamlı fark bulmaması bu çalıŐmayı desteklemektedir. Fakat Erdemir ve arkadaşlarının (2006) alıŐmasında folik asit düzeyinin sigara içen grupta anlamlı olarak daha dŐuk bulunması yapılan bu çalışmayla çeliŐmektedir. Erdemir ve

arkadaşlarının (2006) yaptığı çalışmada sigara içen gruba sadece paket/yıl değerleri 15-20 arası olan bireyler dahil edilmiştir. Bu çalışmada paket/yıl değerleri 0,1'den 49,5'e kadar değişen aralıktadır ve ortalama paket/yıl değeri 9,01'dir. Sigaranın folik asit ve vitamin B12'nin sistemik konsantrasyonları üzerindeki zararlı etkileri yıllardır bilinmektedir. Ancak çalışmaların çoğunda beslenme şekli de dahil olmak üzere, sigara içenler ve içmeyenler arasında folik asit veya vitamin B12 düzeylerindeki farklılıkları açıklayan başka faktörler düşünülmemiştir (Linnell ve ark 1968, Dastur ve ark 1972, Chen ve ark 1989). Yapılan bu çalışmada hemogram değerleri incelendiğinde sigara içenlerin WBC ortalama değerinin sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu gözlem önceki çalışmaların çoğuyla uyumludur (Tungtrongchitr ve ark 2003, Erdemir ve Bergstrom 2006, Inal ve ark 2014). Sigara içiminin artmış WBC ve nötrofil sayısı ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (Corre ve ark 1971, Fredriksson ve ark 1999). Sigara içen grupta ortalama HGB değeri sigara içmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Önceki çoğu çalışma bu sonucu desteklemektedir (Dahlström ve ark 1958, Helman ve Rubenstein 1975, Asif ve ark 2013).

Yaş, hastalık determinantlarına maruziyette ömür boyu değişimleri, çeşitli koşulların kümülatif neticesini ve yaşlanma nedeniyle bireyleri hastalıklara karşı daha duyarlı hale getiren biyolojik değişiklikleri kapsamaktadır (López ve ark 2017). Demografik verilere baktığımızda en yüksek yaş ortalaması KP grubuna aittir ve diğer gruplardan anlamlı olarak farklı olduğu görülmüştür. En düşük yaş ortalaması ise S grubuna aittir. Mevcut epidemiyolojik bulgular, periodontal yıkımın görülme sıklığının yaşla birlikte arttığını doğrulamaktadır (Baelum ve ark 1997, Beck ve ark 1997).

Mikrobiyal dental plaktan sonra (kötü oral hijyen), obezite enflamatuvar periodontal doku yıkımı için sigaradan sonra ikinci sırada en güçlü risk faktörü olarak öne sürülmüştür. Hayvan ve insan epidemiyolojik çalışmalarında obezite ve periodontitis arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (Stabholz ve ark 2010). Saito ve arkadaşları (1998) yılında bu ilişkiyi ilk kez insanlarda göstermiştir. Al-Zahrani ve arkadaşları (2003) yılında $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ olmasının genç bireylerde periodontal hastalık prevalansını artırdığını öne sürmüştür. Sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivitenin desteklenmesinin periodontal hastalığı önlemek veya durdurmak için ek

faktörler olabileceği belirtilmiştir (Al-Zahrani ve ark 2003). BMI değerleri incelendiğinde S ve G grupları ile KP ve SKP grupları arasında anlamlı olarak fark bulunmuştur. En düşük BMI değeri G grubunda, en yüksek BMI değeri ise KP grubunda görülmüştür. Yapılan bu çalışma da, kronik periodontitis gruplarında daha yüksek BMI değerleriyle bu verileri desteklemektedir. Obezite ile periodontitis arasındaki ilişkinin altında yatan biyolojik mekanizmalar iyi bilinmemektedir; bununla birlikte, adipokinler ya da adipositokinler olarak adlandırılan adipoz doku kökenli sitokinler ve hormonların, bu bağlantıda periodontitisi modüle ederek anahtar rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (Stabholz ve ark 2010).

Eğitim seviyesi düştükçe periodontal hastalık riski artmaktadır (Kocher ve ark 2005, Buchwald ve ark 2013, Schuch ve ark 2016). Bu çalışmada eğitim durumu ve gruplar arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. En yüksek eğitim durumu S grubunda, en düşük eğitim durumu ise KP grubunda görülmüştür. Bu gözlem önceki çalışmaların birçoğuyla uyumludur.

Daha önce yapılan birçok çalışma sigara içenlerde periodontitisin daha şiddetli seyrettiğini gözler önüne sermektedir (Grossi ve ark 1995, Albandar ve ark 2000, Bergström ve ark 2000). Klinik parametrelerin gruplara göre dağılımına baktığımızda; en yüksek SCD, Pİ, Gİ ve KAS ortalama değerlerinin SKP grubuna ait olduğu görülmüştür. Ancak SKP ile KP grubu arasında ve SG ile G grubu arasında bu değerler açısından anlamlı bir farklılık yoktur. En yüksek SCD ve KAS ortalama değerlerinin SKP grubunda görülmesi, sigaranın periodontitis için bir risk faktörü olduğunu (Genco 1996, Salvi ve ark 1997) ve hastalık şiddetini artırdığı çalışmaları desteklemektedir. Sigaranın, kronik periodontitisli bireylerde enflamasyonun bir işareti olarak kabul edilen SKY'yi maskeleyiği savunulmaktadır (Bergström ve Boström 2001). SKY değerleri incelendiğinde en yüksek ortalama değer KP grubuna aittir. En düşük ortalama SKY değeri ise S grubundan sonra SG grubuna aittir. Diğer klinik parametrelerin aksine ortalama SKY değeri açısından SKP ile KP grubu arasında ve SG ile G grubu arasında anlamlı bir farklılık mevcuttur. KAS değerlerine bakıldığında en yüksek ortalamanın SKP grubuna ait olduğu ancak KP grubuyla arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Çalışmaların çoğu sigara içenlerin içmeyenlerle karşılaştırıldığında daha kötü oral hijyene sahip olduğunu göstermiştir ve bunun sonucunda sigaranın periodontitis

için bir risk faktörü olmadığı, tek başına ağız hijyeninin, sigara içen ve içmeyen kişiler arasındaki periodontal hastalık şiddetindeki farklılıkları açıklayabileceği düşüncesini doğurmuştur. Daha sonraları yapılan birçok çalışmayla bunun yanlış bir anlayış olduğu gösterilmiştir (Genco ve Borgnakke 2013). Sigaranın bağımsız bir risk faktörü olduğuna işaret eden, periodontal hastalık ve sigara arasındaki ilişkiye yönelik araştırmalar Tonetti tarafından derlenmiştir (Tonetti 1998). Bu çalışmada en yüksek Pİ ortalama değeri de SKP grubuna aittir. Sigara dumanı 4000'den fazla zehirli madde içermektedir. Örneğin karbon monoksit, oksijen radikalleri, karsinojenler (nitrosamin gibi) ve nikotin (bağımlılık yapıcı) bunlardan sadece birkaçıdır. Tütün dumanının periodonsiyum üzerindeki olumsuz etkileri, aşağıdaki faktörleri etkileyerek ortaya çıkmaktadır:

- mikrobiyoloji (mikrobiyota / periodontal patojenler)
- gingival kan akışı
- polimorfonükleer nötrofil fagositozu
- sitokin üretimi (örn., Interlökin-1)
- CD3, CD4 ve CD8 + T hücre alt grupları
- periodontal iyileşme (Genco ve Borgnakke 2013).

SKY periodontal hastalığın en önemli klinik iltihabi bulgularındandır (Offenbacher 1996). Bu çalışmada SKY ortalama değerlerinin sigara içen gruplarda düşük olduğu görülmüştür. Daha önce yapılan birçok çalışma bu sonucu desteklemektedir (Bergström ve Preber 1986, Lie ve ark 1998, Agarwal ve ark 2014). Bu etki nikotinin potansiyel vazokonstriktif etkisinden kaynaklanmaktadır. Sigara dumanından alınan nikotin, sempatik gangliyonları, vazokonstriksiyona neden olan alfa reseptörleri vasıtasıyla kan damarlarına etki eden katekolaminler de dahil olmak üzere uyarır. Sigara içiminin neden olduğu periferik kan damarlarının vazokonstriksiyonu, periodontal dokuda, gingival enflamasyonun belirtilerinden kızarıklık, kanama ve eksüdasyon gibi belirtilerin daha az ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Agarwal ve ark 2014).

Folik asit ve vitamin B12, kemik iliği için kırmızı kan hücreleri üretmek, DNA ve protein sentezi için gerekli olan metil gruplarını sağlamak için gerekli olan B vitaminleridir ve bunlardan birinin eksikliği ileri anemiye neden olabilmektedir. (Neiva ve ark 2005, Yu ve ark 2007). Bu B vitaminlerinin periodontal hastalıkla

ilişkilerini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Fakat sonuçlar değişkendir. Yu ve arkadaşları düşük serum folat düzeyinin yaşlı erişkinlerde periodontal hastalık ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu rapor etmiştir (Yu ve ark 2007). Esaki ve arkadaşları yaptıkları çalışmada diyetle folik asit seviyelerinin SKY değerleri ile negatif korelasyon gösterdiğini belirtmiştir. Fakat vitaminin diyet seviyeleriyle CPI (community periodontal index) arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (Esaki ve ark 2010). Bu çalışmada serum vitamin düzeylerinin gruplara göre dağılımına baktığımızda; en yüksek ortalama vitamin B12 seviyesinin S grubuna ait olduğu ve en düşük ortalama değer KP grubuna ait olduğu görülmüştür ve sadece bu iki grup arasında anlamlı fark olduğu belirlenmiştir. En yüksek ortalama folik asit düzeyinin KP grubuna ait olduğu, en düşük ortalamanın ise G grubunda olduğu gözlenmiştir. Gruplar arasında folik asit düzeyi açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu sonuçlara dayanarak sadece son organ seviyesinde (gingiva) eksiklik olabileceği düşünülebilir. Bu daha önce serviks epitel üzerine yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (Whitehead ve ark 1973). Whitehead ve arkadaşları, folik asit eksikliğine benzeyen sitolojik anormallikler tespit etmiştir. Bu bulguların normal hematolojik özelliklerle ve plazma folat düzeyleriyle ilişkili olmayacağı düşünülmüştür. Bununla birlikte, servikal anormalliklerin günlük 5 mg folik asitten oluşan 3 haftalık bir rejim sonrasında iyileşme gösterdiği görülmüştür. Dolayısıyla, serum seviyeleri normal olsa bile, folik asidin son organ seviyesinde eksikliği görülebilmektedir (Vogel ve ark 1976). Serum seviyelerinin spesifik olarak kabul edilebileceği ancak duyarlı olmadığı belirtilmiştir (Lökk 2003).

Kanama, enflamasyonun klinik bir parametresi olarak kabul edilmektedir. Azalmış kollojen miktarını, artmış kan damarı sayısını ve fragilitasını, azalmış epitel kalınlığını ve epitelyal bütünlüğü yansıtmaktadır (Nesse ve ark 2008). Serum vitamin düzeyleriyle klinik parametreler arasındaki ilişkiler incelendiğinde, vitamin B12 ile SKY arasında negatif yönlü bir ilişki mevcuttur. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma bir grup yetişkin popülasyonda, serum vitamin B12 ile diş eti kanaması arasında ilişki bulan ilk epidemiyolojik çalışma olabilir. Diyetle alınan vitamin B12 miktarına daha fazla dikkat edilmesi, gingivitisin önlenmesini sağlayabilir. Dişeti kanamasının, yeterli beslenme alışkanlığına sahip bir popülasyonda bile, serum vitamin B12 düzeyinin nispeten daha düşük olduğunu gösteren, hassas bir işaret olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda en yüksek vitamin B12 değerlerinin sağlıklı grupta

görülmesi ve en düşük SKY oranlarının bu grupta gözlenmesi, bu düşünceyi desteklemektedir.

Yüksek *turn-over* hızına sahip olan birleşim epitelinin bütünlüğü, periodontal hastalığın önlenmesi ve kontrolünde birinci derecede önemlidir. Folik asit eksikliği, bukkal skuamoz hücreler de dahil olmak üzere hızla çoğalan epitel hücrelerindeki anormalliklerle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, birleşim epitelinin de etkilenebileceği düşünülmektedir. Aslında deneysel olarak bu durum folik asit eksikliği olan maymunlarda gösterilmiştir. Bazal tabakada artmış nükleer boyama ve spinoz tabakada inter sellüler alanlarda genişleme de dahil olmak üzere çeşitli dejenerasyon seviyeleri gözlenmiştir. Bu histolojik tablo, şiddetli generalize gingival enflamasyonun klinik ve histolojik bulguları ile ilişkilendirilmiştir (Vogel ve ark 1976). Çalışmamızda serum vitamin düzeyleriyle klinik parametreler arasındaki ilişkiler incelendiğinde, folik asit düzeyleri ile KAS arasında negatif yönlü zayıf anlamlı ilişki mevcuttur. Periodontitisin şiddeti arttıkça serum folik asit seviyesinde nispeten azalma gözlenmiştir.

Sigara dumanının WBC seviyelerinde yükselmeye neden olan hassas mekanizmalar ve hücrel immün sistemde yarattığı değişiklikler açıkça tanımlanmamıştır. Sigaranın olumsuz etkilerinden bazıları, WBC değerinin güçlü bir belirteç olduğu enflamasyon yoluyla ortaya çıkabilmektedir. Sigara dumanının bir bileşeni olan nikotin, katekolaminlerin salınımını uyarır ve kortizol düzeylerinde artışa neden olur. Bu iki bileşenin lökosit sayısında artışa neden olduğu bilinmektedir (Smith ve ark 2003). Bu çalışmada hemogram düzeylerine ilişkin bulgular incelendiğinde; en yüksek ortalama WBC değeri SG grubunda, en düşük ortalama değer ise S grubunda görülmüştür ve sadece bu iki grup arasında anlamlı fark mevcuttur. Çalışmamızda ayrıca, sigara içenlerde WBC sayısının sigara içmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu diğer çalışmalarla uygun sonuçlar gözlenmiştir. Yüksek WBC sayısı da immün fonksiyonun değişmesine neden olabilmektedir (Tungtrongchitr ve ark 2003). HGB ve MCV düzeylerine bakıldığında istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir.

Periodontitisin diğer hastalıklar için bir risk faktörü olabileceği biyolojik model, periodontitisin, bakteriyemiye sebep olarak sistemik enflamatuvar yanıt veya oto-immün reaksiyonlara yol açan çapraz reaktivite sağlayarak enflamatuvar bir yük

oluşturduğunu kabul etmektedir. Bu enflamatuvar yük insan vücuduna oral kavitenin çok ötesinde hasar vermektedir. Sağlıklı cep epiteli nispeten az sayıda enflamatuvar hücre içerir ve dolaşıma girmeye çalışan bakterilere karşı etkili bir bariyer oluşturabilmektedir. Sondlamada kanama enflamatuvar hücrelerin yoğun infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu enflamatuvar hücreler, sistemik bir enflamatuvar yanıt veya çapraz reaktivitenin ortaya çıkmasında anahtar bir rol oynamaktadır (Nesse ve ark 2008). Pink ve arkadaşları (2015) WBC'nin SCD ile tutarlı ve uzun dönem ilişki gösterdiğini saptamıştır. WBC ile SCD'nin ilişkisi, periodontitis hastalarında, SCD'nin büyük subgingival (~ 13 cm²) yüzey alanı oluşturarak ve enflamatuvar yük (~ 9 cm²) oluşturmasıyla açıklanabilmektedir. SCD ile WBC gibi enflamatuvar bir belirtecin plazma seviyeleri arasındaki yakın ilişkinin nedeni bu şekilde açıklanmıştır (Žekonis ve ark 2016). Mevcut çalışmada hemogram düzeyleriyle klinik parametreler arasındaki ilişkiler incelendiğinde WBC ile SCD, Pİ, Gİ ve SKY arasında pozitif yönlü bir ilişki mevcuttur. Bu çalışmanın bulguları, artmış lökosit sayıları ile, periodontitisin sistemik bir enflamatuvar yanıt oluşturabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmanın potansiyel limitasyonları bulunmaktadır. İlk olarak, çalışmanın kesitsel tasarımı nedeniyle serum vitamin B12 seviyesi ile dişeti kanaması arasında ve serum folik asit seviyesi ile klinik ataşman seviyesi arasında nedensel ilişkiler kurulamamıştır. Literatürde sigara ve periodontal hastalığın, vitamin B12 ve folik asit serum düzeyleri arasındaki ilişki açısından bizim çalışmamızla benzer veya farklı sonuçlar gözlenmiştir. Hastalık gruplarının, dahil edilme kriterlerinin, demografik, coğrafik farklılıkların ve beslenme ile ilgili alışkanlıklardaki farklılıkların sonuçlarda önemli etkilerinin olabileceği göz ardı edilmemelidir.

5 SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Eğitim seviyesi düştükçe periodontal hastalık riskinin arttığı gözlemlendi.
2. BMİ değerleri kronik periodontitisli gruplarda daha yüksek saptandı.
3. En yüksek Pİ, SCD ve KAS değerlerinin SKP grubunda olduğu belirlendi.
4. Fagerstrom değeri arttıkça SCD ve MCV değerlerinin, paket/yıl değeri arttıkça SCD, Pİ, SKY ve MCV değerlerinin arttığı saptandı.
5. Sigara içenlerde içmeyenlere göre WBC ve HGB değerlerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi.
6. Sigaranın serum folik asit ve vitamin B12 düzeylerini etkilemediği gözlemlendi.
7. Gruplar arasında serum folik asit değerleri açısından fark gözlenmedi.
8. Serum vitamin B12 değeri ile SKY arasında negatif yönlü ilişki belirlendi. En yüksek vitamin B12 değeri sağlıklı grupta saptandı.
9. Serum folik asit değeri ile KAS arasında negatif yönlü zayıf anlamlı ilişki belirlendi.
10. WBC arttıkça SCD, Pİ, Gİ ve SKY değerlerinin arttığı saptandı.
11. Gelecekte, birey sayısı daha fazla randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6 KAYNAKLAR

- Agarwal S, Mishra P, Devraj C, Nayak PA, Yadav A, Sharma S, 2014. Relationship between folic acid, esr and haematological variables in patients with chronic periodontal disease of smokers and non smokers. *Education (ASME)*, 1, 3, 135.
- Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawski EA, 2003. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *Journal of periodontology*, 74, 5, 610-5.
- Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM, 2000. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *Journal of periodontology*, 71, 12, 1874-81.
- Andrès E, Serraj K, Zhu J, Vermorken A, 2013. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM*, 106, 6, 505-15.
- Armitage GC, 1999. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology*, 4, 1, 1-6.
- Arya R, Gulati S, 2012. Phenytoin-induced gingival overgrowth. *Acta Neurologica Scandinavica*, 125, 3, 149-55.
- Asif M, Karim S, Umar Z, Malik A, Ismail T, Chaudhary A, Alqahtani MH, Rasool M, 2013. Effect of cigarette smoking based on hematological parameters: comparison between male smokers and nonsmokers. *Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem*, 38, 1, 75-80.
- Baelum V, Luan WM, Chen X, Fejerskov O, 1997. Predictors of destructive periodontal disease incidence and progression in adult and elderly Chinese. *Community dentistry and oral epidemiology*, 25, 4, 265-72.
- Bartold PM, Narayanan AS, 2006. Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. *Periodontology 2000*, 40, 1, 29-49.
- Beck JD, Sharp T, Koch GG, Offenbacher S, 1997. A 5-year study of attachment loss and tooth loss in community-dwelling older adults. *Journal of periodontal research*, 32, 6, 516-23.
- Bergström J, 1989. Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. *Community dentistry and oral epidemiology*, 17, 5, 245-7.
- Bergström J, 2003. Tobacco smoking and risk for periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 30, 2, 107-13.
- Bergström J, Boström L, 2001. Tobacco smoking and periodontal hemorrhagic responsiveness. *Journal of Clinical periodontology*, 28, 7, 680-5.
- Bergström J, Eliasson S, Dock J, 2000. A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *Journal of periodontology*, 71, 8, 1338-47.
- Bergström J, Preber H, 1986. The influence of cigarette smoking on the development of experimental gingivitis. *Journal of periodontal research*, 21, 6, 668-76.
- Birkedal-Hansen H, 1993. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *Journal of periodontal research*, 28, 6, 500-10.
- Brown LJ, Loe H, 1993. Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 2, 1, 57-71.
- Buchwald S, Kocher T, Biffar R, Harb A, Holtfreter B, Meisel P, 2013. Tooth loss and periodontitis by socio-economic status and inflammation in a longitudinal population-based study. *Journal of clinical periodontology*, 40, 3, 203-11.
- Chang JY-F, Wang Y-P, Wu Y-C, Wu Y-H, Tseng C-H, Sun A, 2016. Hematinic deficiencies and anemia statuses in antigastric parietal cell antibody-positive erosive oral lichen planus patients with desquamative gingivitis. *Journal of the Formosan Medical Association*, 115, 10, 860-6.
- Chapple I, 1997. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *Journal of clinical periodontology*, 24, 5, 287-96.

- Chen AT, Reidy JA, Annest JL, Welty TK, Zhou HG, 1989. Increased chromosome fragility as a consequence of blood folate levels, smoking status, and coffee consumption. *Environmental and molecular mutagenesis*, 13, 4, 319-24.
- Corre F, Lellouch J, Schwartz D, 1971. Smoking and leucocyte-counts: results of an epidemiological survey. *The Lancet*, 298, 7725, 632-4.
- Costa FO, Cota LO, Lages EJ, Cyrino RM, Oliveira AM, Oliveira PA, Cortelli JR, 2013. Associations of duration of smoking cessation and cumulative smoking exposure with periodontitis. *Journal of oral science*, 55, 3, 245-53.
- Dahlström H, Nordström-Öhrberg G, Rothschild A, 1958. The Influence of Tobacco Smoking, and Increased Initial Carbon Monoxide Concentration on Results of Sjöstrand's Method of Total Hemoglobin Determination. *Acta Physiologica*, 42, 2, 174-84.
- Dastur D, Quadros E, Wadia N, Desai M, Bharucha E, 1972. Effect of vegetarianism and smoking on vitamin B12, thiocyanate, and folate levels in the blood of normal subjects. *Br Med J*, 3, 5821, 260-3.
- Ebersole JL, Dawson DR, Morford LA, Peyyala R, Miller CS, González OA, 2013. Periodontal disease immunology: 'double indemnity' in protecting the host. *Periodontology 2000*, 62, 1, 163-202.
- Erdemir EO, Bergstrom J, 2006. Relationship between smoking and folic acid, vitamin B12 and some haematological variables in patients with chronic periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, 33, 12, 878-84.
- Esaki M, Morita M, Akhter R, Akino K, Honda O, 2010. Relationship between folic acid intake and gingival health in non-smoking adults in Japan. *Oral diseases*, 16, 1, 96-101.
- Evim MS, Tüten R, Baytan B, Yakarışik S, Güneş AM, 2003. Artmış Vitamin B12 Düzeyi. *Am Fam Physician*, 67, 979-86.
- Feldman RS, Bravacos JS, Rose CL, 1983. Association between smoking different tobacco products and periodontal disease indexes. *Journal of Periodontology*, 54, 8, 481-7.
- Flemmig TF, 1999. Periodontitis. *Annals of Periodontology*, 4, 1, 32-7.
- Fredriksson MI, Figueredo CM, Gustafsson A, Bergström KG, Åsman BE, 1999. Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins. *Journal of Periodontology*, 70, 11, 1355-60.
- Garlet G, 2010. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *Journal of dental research*, 89, 12, 1349-63.
- Genco RJ, 1996. Current view of risk factors for periodontal diseases. *Journal of periodontology*, 67, 10s, 1041-9.
- Genco RJ, Borgnakke WS, 2013. Risk factors for periodontal disease. *Periodontology 2000*, 62, 1, 59-94.
- Genco RJ, Goldman H, Cohen D, 1990. Classification and clinical and radiographic features of periodontal disease. *Contemporary periodontics*, 139.
- Genco RJ, Loe H, 1993. The role of systemic conditions and disorders in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 2, 1, 98-116.
- Grossi S, Genco R, Machtet E, Ho A, Koch G, Dunford R, Zambon J, Hausmann E, 1995. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *Journal of periodontology*, 66, 1, 23-9.
- Harrington DJ, 2016. Laboratory assessment of vitamin B12 status. *Journal of clinical pathology*, jclinpath-2015-203502.
- Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO, 1991. The Fagerstrom test for nicotine dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British journal of addiction*, 86, 9, 1119-27.
- Heitz-Mayfield L, 2005. Disease progression: identification of high-risk groups and individuals for periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 32, s6, 196-209.

- Helman N, Rubenstein LS, 1975. The effects of age, sex, and smoking on erythrocytes and leukocytes. *American Journal of Clinical Pathology*, 63, 1, 35-44.
- Hinrichs JE, Novak MJ, 2012. Classification of diseases and conditions affecting the periodontium. *Carranza's Clinical Periodontology*. 11th ed. New Delhi: Reed Elsevier India Private Limited, 41.
- Hur Y, Choi SK, Ogata Y, Stark PC, Levi PA, Haririan H, Andrukhov O, Bertl K, Lettner S, Kierstein S, 1996. Consensus report periodontal diseases: pathogenesis and microbial factors. *Annals of Periodontology*, 1, 1, 926-32.
- Inal B, Hacibekiroglu T, Cavus B, Musaoglu Z, Demir H, Karadag B, 2014. Effects of smoking on healthy young men's hematologic parameters. *Northern Clinics of Istanbul*, 1, 1, 19.
- Kibayashi M, Tanaka M, Nishida N, Kuboniwa M, Kataoka K, Nagata H, Nakayama K, Morimoto K, Shizukuishi S, 2007. Longitudinal study of the association between smoking as a periodontitis risk and salivary biomarkers related to periodontitis. *Journal of periodontology*, 78, 5, 859-67.
- Kinane DF, 2001. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 25, 1, 8-20.
- Kinney JS, Morelli T, Oh M, Braun TM, Ramseier CA, Sugai JV, Giannobile WV, 2014. Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression. *Journal of clinical periodontology*, 41, 2, 113-20.
- Kirkwood KL, Cirelli JA, Rogers JE, Giannobile WV, 2007. Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 43, 1, 294-315.
- Kocher T, Schwahn C, Gesch D, Bernhardt O, John U, Meisel P, Bælum V, 2005. Risk determinants of periodontal disease—an analysis of the Study of Health in Pomerania (SHIP 0). *Journal of clinical periodontology*, 32, 1, 59-67.
- Kornman KS, 2008. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *Journal of periodontology*, 79, 8S, 1560-8.
- Krishnaswamy K, Nair KM, 2001. Importance of folate in human nutrition. *British Journal of Nutrition*, 85, S2, S115-S24.
- Lie M, Timmerman M, Velden Uvd, Weijden Gvd, 1998. Evaluation of 2 methods to assess gingival bleeding in smokers and non-smokers in natural and experimental gingivitis. *Journal of clinical periodontology*, 25, 9, 695-700.
- Linnell J, Smith A, Smith C, Wilson J, Matthews D, 1968. Effects of smoking on metabolism and excretion of vitamin B12. *British Medical Journal*, 2, 5599, 215.
- López R, Smith PC, Göstemeyer G, Schwendicke F, 2017. Ageing, dental caries and periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 44, S18.
- Løe H, Silness J, 1963. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta odontologica scandinavica*, 21, 6, 533-51.
- Löck J, 2003. Association of vitamin B12, folate, homocysteine and cognition in the elderly. *Scandinavian Journal of Nutrition*, 47, 3, 132-8.
- Lucock M, 2000. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Molecular genetics and metabolism*, 71, 1, 121-38.
- Marsh PD, 1994. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Advances in dental research*, 8, 2, 263-71.
- Marsh PD, 2003. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology*, 149, 2, 279-94.
- Moolchan ET, Radzius A, Epstein DH, Uhl G, Gorelick DA, Cadet JL, Henningfield JE, 2002. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence and the Diagnostic Interview Schedule: do they diagnose the same smokers? *Addictive behaviors*, 27, 1, 101-13.
- Neiva RF, Al-Shammari K, Nociti Jr FH, Soehren S, Wang H-L, 2005. Effects of vitamin-B complex supplementation on periodontal wound healing. *Journal of periodontology*, 76, 7, 1084-91.

- Nesse W, Abbas F, Van Der Ploeg I, Spijkervet FKL, Dijkstra PU, Vissink A, 2008. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *Journal of clinical periodontology*, 35, 8, 668-73.
- Nishida N, Tanaka M, Hayashi N, Nagata H, Takeshita T, Nakayama K, Morimoto K, Shizukuishi S, 2005. Determination of smoking and obesity as periodontitis risks using the classification and regression tree method. *Journal of periodontology*, 76, 6, 923-8.
- Nunn ME, 2003. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontology 2000*, 32, 1, 11-23.
- Offenbacher S, 1996. Periodontal diseases: pathogenesis. *Annals of periodontology*, 1, 1, 821-78.
- Pack AR, 1984. Folate mouthwash: effects on established gingivitis in periodontal patients. *Journal of clinical periodontology*, 11, 9, 619-28.
- Page RC, Kornman KS, 1997. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*, 14, 1, 9-11.
- Page RC, Schroeder HE, 1976. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 34, 3, 235-49.
- Page RC, Schroeder HE, 1982. Periodontitis in man and other animals. A comparative review, S. karger, p.
- Pink C, Kocher T, Meisel P, Dörr M, Markus MR, Jablonowski L, Grotevendt A, Nauck M, Holtfreter B, 2015. Longitudinal effects of systemic inflammation markers on periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 42, 11, 988-97.
- Preston A, 1990. Cigarette smoking-nutritional implications. *Progress in food & nutrition science*, 15, 4, 183-217.
- Rosier BT, De Jager M, Zaura E, Krom BP, 2014. Historical and contemporary hypotheses on the development of oral diseases: are we there yet? *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 4, 92.
- Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M, 1998. Obesity and periodontitis. *New England journal of medicine*, 339, 7, 482-3.
- Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD, 1997. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000*, 14, 1, 173-201.
- Schuch HS, Peres KG, Singh A, Peres MA, Do LG, 2016. Socioeconomic position during life and periodontitis in adulthood: a systematic review. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*.
- Silness J, Løe H, 1964. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta odontologica scandinavica*, 22, 1, 121-35.
- Slots J, 1979. Subgingival microflora and periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, 6, 5, 351-82.
- Smith MR, Kinmonth A-L, Luben RN, Bingham S, Day NE, Wareham NJ, Welch A, Khaw K-T, 2003. Smoking status and differential white cell count in men and women in the EPIC-Norfolk population. *Atherosclerosis*, 169, 2, 331-7.
- Socransky SS, Haffajee AD, 2005. Periodontal microbial ecology. *Periodontology 2000*, 38, 1, 135-87.
- Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L, 2010. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*, 53, 1, 138-53.
- Stanhewicz AE, Kenney WL, 2017. Role of folic acid in nitric oxide bioavailability and vascular endothelial function. *Nutrition Reviews*, 75, 1, 61-70.
- Thomas DM, Mirowski GW, 2010. Nutrition and oral mucosal diseases. *Clinics in dermatology*, 28, 4, 426-31.

- Tonetti MS, 1998. Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Annals of Periodontology*, 3, 1, 88-101.
- Tungtrongchitr R, Pongpaew P, Soonthornruengyot M, Viroonudomphol D, Vudhivai N, Tungtrongchitr A, Phonrat B, Pooudong S, Schelp FP, 2003. Relationship of tobacco smoking with serum vitamin B 12, folic acid and haematological indices in healthy adults. *Public health nutrition*, 6, 07, 675-81.
- van Dijk SC, Enneman AW, Swart KM, van Wijngaarden JP, Ham AC, de Jonge R, Blom HJ, Feskens EJ, Geleijnse JM, van Schoor NM, 2016. Effect of vitamin B12 and folic acid supplementation on biomarkers of endothelial function and inflammation among elderly individuals with hyperhomocysteinemia. *Vascular Medicine*, 21, 2, 91-8.
- Vogel RI, Fink RA, Schneider LC, Frank O, Baker H, 1976. The effect of folic acid on gingival health. *Journal of periodontology*, 47, 11, 667-8.
- Whitehead N, Reyner F, Lindenbaum J, 1973. Megaloblastic changes in the cervical epithelium: association with oral contraceptive therapy and reversal with folic acid. *Jama*, 226, 12, 1421-4.
- Wu Y-C, Wu Y-H, Wang Y-P, Chang JY-F, Chen H-M, Sun A, 2016. Hematinic deficiencies and anemia statuses in recurrent aphthous stomatitis patients with or without atrophic glossitis. *Journal of the Formosan Medical Association*, 115, 12, 1061-8.
- Yu YH, Kuo HK, Lai YL, 2007. The association between serum folate levels and periodontal disease in older adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001/02. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55, 1, 108-13.
- Žekonis G, Žekonis J, Gleiznys A, Noreikienė V, Balnytė I, Šadzevičienė R, Narbutaitė J, 2016. Effect of Supragingival Irrigation with Aerosolized 0.5% Hydrogen Peroxide on Clinical Periodontal Parameters, Markers of Systemic Inflammation, and Morphology of Gingival Tissues in Patients with Periodontitis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 22, 3713.

7 EKLER

7.1 EK A: Etik Kurul Onayı



GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİSYONU

Sayı: 05

15.07.2016

Konu: 2016/05 sayılı komisyon kararları

Sayın, Prof.Dr.İsmail MARAKOĞLU

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun 16.06.2016 tarihinde yapılan 2016/05 sayılı toplantısında yürütücüsü olduğunuz **"Periodontal hastalıklı bireylerde sigara içme durumları ile serum folik asit - vitamin B12 düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi"** konu başlıklı projenin, bilimsel etik açısından uygun olduğuna oy birliği ile karar verildi.

Gereğini bilgilerinize saygılarımla rica ederim.

Prof.Dr.Nimet ÜNLÜ
Komisyon Başkanı



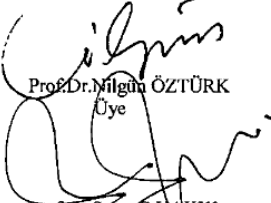

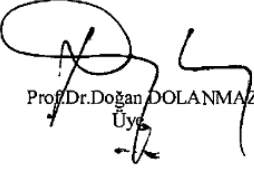
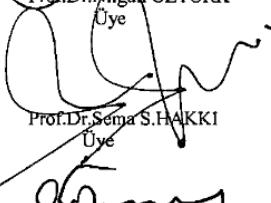
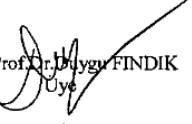

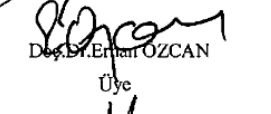



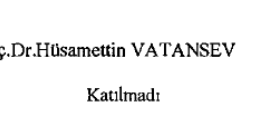
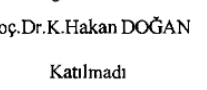
**GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU**

Toplantı Sayısı : 05

Toplantı Tarihi : 16.06.2016

Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalından Prof.Dr.İsmail MARAKOĞLU ve aynı Anabilim Dalından Dt.Gülşah SOYASLAN, Selçuk Tıp Fakültesi Aile Hekimliğinden Prof.Dr.Kamile MARAKOĞLU, Tıbbi Biyokimya ABD'dan Doç.Dr.Hüsamettin VATANSEV tarafından sunulan "Periodontal hastalıklı bireylerde sigara içme durumları ile serum folik asit - vitamin B12 düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi" araştırma projesi 10 üyenin katılımı ile değerlendirildi.

Değerlendirme sonucunda, Projenin, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Yönergesi İlkelerine uygun olduğundan "kabulüne" oybirliği ile karar verildi.

 Prof.Dr.Milgin ÖZTÜRK Üye	 Prof.Dr.Nimet ÜNLÜ Üye	 Prof.Dr.Doğan DOLANMAZ Üye
 Prof.Dr.Sema S.HAKKI Üye	 Prof.Dr.Duygu FİNDİK Üye	 Prof.Dr.Ender ERDOĞAN Katılmadı
 Doç.Dr.Erhan ÖZCAN Üye	 Prof.Dr.Faruk AKGÜNLÜ Üye	 Doç.Dr.Gül DÖŞÜN Üye
 Doç.Dr.Mehmet AKIN Üye	 Doç.Dr.Hüsamettin VATANSEV Katılmadı	 Doç.Dr.K.Hakan DOĞAN Katılmadı

8 ÖZGEÇMİŞ

26.11.1982 yılında Tekirdağ'da doğdu. Orta öğretimini Hatay Osman Ötken Anadolu Lisesi'nde tamamladıktan sonra 2001 yılında girdiği Çukurova Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi'nden 2008 yılında mezun oldu. 2013 yılının Kasım ayı döneminde Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık öğrenimine başladı. Halen aynı Anabilim Dalı'nda uzmanlık öğrencisi ve araştırma görevlisi olarak görev yapmaktadır.

