

T.C  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ)  
VE/VEYA PERİODONTİTİSİ OLAN BİREYLERDE  
KAN VE DİŞETİ OLUĞU SIVISI İL-1 $\beta$  VE İCAM-1  
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**YEŞİM ERDEK**

**DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof Dr. F. Yeşim BOZKURT**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim  
Birimi tarafından 1171-D-05 Proje numarası ile desteklenmiştir  
Tez No: 26**

**2009-İSPARTA**

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	i
ÖNSÖZ.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ .....	vi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİ .....	4
2-1. Periodontal Hastalık.....	4
2-1.1. Periodontal Hastalık Patogenezi .....	5
2-1.2. Periodontal Hastalık Gelişiminde Risk Faktörleri.....	9
2-2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH).....	14
2-2.1. KOAH Evreleri .....	16
2-2.2. KOAH Gelişiminde Risk Faktörleri .....	18
2-2.3. KOAH Patogenezi .....	20
2-3. Periodontal Hastalık ve KOAH İlişkisi .....	24
2-4. Dişeti Oluşu Sıvısı (DOS) .....	32
2-5. Periodontal Hastalıkta Sitokin ve Hücre Adezyon Molekülleri .....	35
2-5.1. Sitokinler.....	35
2-5.2. Hücre Adezyon Molekülleri .....	40
2-6. KOAH Patogenezinde Sitokinler ve Hücre Adezyon Molekülleri .....	44

2-6.1. Sitokinler.....	44
2-6.2. Hücre Adezyon Molekülleri .....	46
3. MATERYAL VE METOD .....	49
3-1. Çalışma ve Kontrol Grupları .....	49
3-2. Klinik Değerlendirme .....	50
3-2.1. Plak İndeksi.....	50
3-2.2. Gingival İndeks.....	51
3-2.3. Kanama İndeksi .....	52
3-2.4. Periodontal Cep Derinliği .....	52
3-2.5. Klinik Ataçman Kaybı .....	53
3-2.6. Serum Örneklerinin Toplanması .....	53
3-2.7. DOS Örneklerinin Toplanması .....	53
3-3. Laboratuvar Analizleri .....	54
3-3.1. DOS ve Serumda IL-1 $\beta$ Analizi.....	54
3-3.2. DOS ve Serumda ICAM-1 Analizi .....	55
3-4. İstatistiksel Değerlendirme .....	57
4. BULGULAR.....	58
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	67
ÖZET.....	79
SUMMARY .....	80
KAYNAKLAR .....	81

## ÖNSÖZ

Tez çalışmam ve doktora eğitimim süresinde desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübesiyle bana her zaman yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. F. Yeşim Bozkurt'a ve eğitimime katkıda bulunan hocalarım, Doç. Dr. Zuhâl Yetkin Ay ve Yrd. Doç. Dr. Mine Öztürk Tonguç'a,

Tez çalışmamın gerçekleşmesinde SDÜ Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nın imkânlarını kullanmamı sağlayan Prof. Dr. Ahmet Akkaya ve katkılarından dolayı Dr. Önder Öztürk ve Dr. İlkey Yılmaz'ın,

Tez çalışmamın biyokimyasal analizlerini gerçekleştiren Dr. H. Yusuf Kara'ya, tezimin yazım aşamasına katkıda bulunan H. Kemal Bostanlı'ya,

Çalışmam boyunca yardımlarıyla ve varlıklarıyla hayatımı kolaylaştıran Dt. GÜlin Yılmaz, Dt. Yener Özat, Dt. Pelin Özat ve Dt. Tuba Sert'e ve diğer bölüm arkadaşlarıma,

Doktora başladığım ilk günden itibaren, bana her anlamda destek olan, sahip olabileceğim en iyi dostum Dr. Gizem Kılınç'a,

Tüm yaşamımda sevgi ve destekleriyle yanımda olan, özveri ve sabırla beni yetiştirerek bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem, babam ve ablama,

Tez projeme (Proje No: 1171-D-05) maddi destek sağlayan Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'ne,

Teşekkür ederim.

Yeşim ERDEK

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>Aa</b>	: <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
<b>AAT</b>	: $\alpha$ -1 Antitripsin
<b>B. gracilus</b>	: <i>Bacteroides gracilus</i>
<b>BAL</b>	: Bronkoalveoler lavaj
<b>C. rectus</b>	: <i>Campylobacter rectus</i>
<b>CD</b>	: Cep derinliği
<b>DOS</b>	: Dişeti oluğu sıvısı
<b>E. coli</b>	: <i>Escherichia coli</i>
<b>E.corrodens</b>	: <i>Eikenella corrodens</i>
<b>E. nodatum</b>	: <i>Eubacterium nodatum</i>
<b>ELISA</b>	: Enzim bağlı immunosorbant assay
<b>F. nucleatum</b>	: <i>Fusobacterium nucleatum</i>
<b>FEV1</b>	: 1 sn'deki zorlu ekspirasyon hacmi
<b>FVC</b>	: Zorlu vital kapasite
<b>Gİ</b>	: Gingival indeks
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
<b>GOLD</b>	: KOAH için küresel yaklaşım
<b>H. influenzae</b>	: <i>Haemophilus influenzae</i>
<b>H<sub>2</sub>S</b>	: Hidrojen sülfür
<b>HRP</b>	: Horseradish peroksidaz
<b>ICAM-1</b>	: İntersellüler adezyon molekülü 1
<b>IFN <math>\gamma</math></b>	: İnterferon $\gamma$
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IL-1R</b>	: İnterlökin 1 reseptörü
<b>IL-1ra</b>	: İnterlökin 1 reseptör antagonisti
<b>IP-10</b>	: İndükleyici protein 10

<b>KAK</b>	: Klinik ataçman seviyesi
<b>Kİ</b>	: Kanama indeksi
<b>KOAH</b>	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>LFA-1</b>	: Lökosit fonksiyonuyla ilişkili antijen 1
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarit
<b>Mac-1</b>	: Makrofaj antijen 1
<b>MCP-1</b>	: Monosit kemoatraktan protein 1
<b>MIP-1<math>\alpha</math></b>	: Makrofaj enflamatuvar protein 1 $\alpha$
<b>MMP</b>	: Matriks metalloproteinaz
<b>NHANES</b>	: National Health and Nutrition Examination Survey
<b>OHİ</b>	: Oral hijyen indeksi
<b>P. aeruginosa</b>	: Pseudomonas aeruginosa
<b>P. gingivalis</b>	: Porphyromonas gingivalis
<b>P. intermedia</b>	: Prevotella intermedia
<b>P. micros</b>	: Peptostreptococcus micros
<b>P. nigrescens</b>	: Prevotella nigrescens
<b>PG</b>	: Prostaglandin
<b>PI</b>	: Plak indeksi
<b>PMNL</b>	: Polimorfonükleer lökosit
<b>S. intermedia</b>	: Streptococcus intermedia
<b>S. pneumonia</b>	: Streptococcus pneumonia
<b>sICAM-1</b>	: Soluble hücre adezyon molekülü 1
<b>T. denticola</b>	: Treponema denticola
<b>T. forsythensis</b>	: Tannerella forsythensis
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Tranforme edici büyüme faktörü $\beta$
<b>Th</b>	: Yardımcı T lenfosit
<b>TMB</b>	: Kromojenik solüsyon
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktör $\alpha$
<b>VCAM-1</b>	: Vasküler hücre adezyon molekülü 1
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 KOAH evrelerinde tedavi prosedürleri.....	18
Şekil 2. ICAM-1 molekülü.....	41
Şekil 3. Standart kuyucukların hazırlanması .....	56

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Ölüm nedenlerine göre hastalıkların sıralanması.....	15
Tablo 2. Bireylerin sosyodemografik özellikleri .....	58
Tablo 3. Çalışma ve kontrol grubunun klinik parametrelerinin karşılaştırılması .....	59
Tablo 4. Çalışma ve kontrol grubunun biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması .....	60
Tablo 5. Periodontal tanıya göre çalışma ve kontrol grubunun klinik parametrelerinin karşılaştırılması.....	61
Tablo 6. Periodontal tanıya göre çalışma ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması .....	62
Tablo 7. Periodontal tanıya göre grup içi klinik parametrelerin karşılaştırılması .....	63
Tablo 8. Periodontal tanıya göre grup içi biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması .....	64
Tablo 9. Çalışma grubunda klinik parametrelerle biyokimyasal parametrelerin korelasyonu.....	65
Tablo 10. Kontrol grubunda klinik parametrelerle biyokimyasal parametrelerin korelasyonu.....	66



## 1. GİRİŞ

Periodontal hastalık, dental plaktaki bakteriler ve ürünlerinin neden olduğu, destek kemik ve bağ dokusunun yıkımıyla karakterize, lokal, kronik, enflamatuvar bir hastalıktır. Toplumda en sık görülen, en eski hastalıklardan biri olan periodontal hastalık, önceleri yaşlanmanın kaçınılmaz bir sonucu olarak görülürken, artık her toplumun ve her bireyin periodontal hastalık gelişimi açısından aynı riski taşımadığı saptanmıştır (1). Periodontal doku yıkımının şiddeti, sistemik, genetik, davranışsal ve çevresel faktörlerin rol oynadığı, mikrobiyal uyarı ve konak immünoenflamatuvar yanıtı arasındaki dinamik etkileşime bağlıdır (2).

Yeni bilgiler ışığında periodontal hastalık oluşumu ve ilerleyişinde sistemik hastalık ve faktörlerin önemli rolüne dikkat çekilmektedir. Bazı sistemik hastalıkların (diyabet, osteoporoz, fagositik hücre defektleri, immün hastalıklar gibi) periodontal hastalıklar için risk oluşturmasının yanı sıra, yapılan çalışmalar, periodontal hastalıkların kardiyovasküler hastalık, diyabet, düşük doğum ağırlığı ve respiratuvar hastalıklar gibi bazı sistemik hastalık ve durumla ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (3- 6).

Periodontal hastalığın sistemik sağlık üzerine etkisinde;

- Enfeksiyonun, periodonsiyumdan derindeki komşu dokulara direkt yayılımı (sinüs veya beyin enfeksiyonları),
- Enflamatuvar mediatörlerin, periodonsiyumdan dolaşıma katılarak uzak bölgeleri etkilemesi (ateroskleroz),

- Oral bakterinin, sistemik dolaşıma penetre olarak uzak bölgelerde enfeksiyona neden olması (endokardit, tromboz, ateroskleroz),
- Oral bakterinin, ürünlerinin veya konak ürünlerinin, distal mukozal bölgelere yayılarak hastalığı ilerletmesi (respiratuvar veya gastrointestinal enfeksiyonlar) gibi yollar bulunmaktadır (7).

Periodontal hastalıkla ilişkili bulunan respiratuvar hastalıklardan biri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'dır. KOAH, akciğerlerde anormal enflamatuvar cevapla ilişkili olarak ortaya çıkan, büyük oranda geri dönüşümsüz hava yolu kısıtlanması ile karakterize ilerleyici tarzda bir hastalıktır. Tüm dünya ülkelerinde olduğu gibi KOAH ülkemizde de, artan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Ülkemizin sosyo-ekonomik durumu ve sigara kullanımında dünyada ilk sıralarda olması nedeniyle KOAH ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (8, 9).

Literatürde oral sağlık ve periodontal durumun KOAH'la potansiyel ilişkisini araştıran az sayıdaki çalışma, genelde geçmişe yönelik ve kesitsel olduğu için, neden-sonuç ilişkisi ortaya koyamamaktadır. Bununla beraber bu çalışmalarda, özellikle ataçman kaybının, KOAH gelişiminde değişik oranlarda risk oluşturduğu rapor edilmiştir. Scannapieco ve arkadaşlarının (10) çalışmasında, yüksek oral hijyen indeksi (OHİ) değerlerine sahip bireylerde, kronik respiratuvar hastalık riskinin 4,5 kat arttığı rapor edilmiştir. Bu sonuçları destekleyen Hayes ve arkadaşlarının (11) uzun dönem çalışmasında da alveolar kemik kaybı KOAH için bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada, KOAH hikâyesi olan bireylerde, olmayanlara göre

periodontal ataçman kaybının daha fazla olduğu belirlenmiştir. Akciğer fonksiyonlarındaki azalma, ataçman kaybında artışla ilişkili bulunmuştur (12). Hyman ve Reid'in (13) çalışmasında benzer bir ilişki sadece sigara içenlerde tespit edilmiştir.

KOAH'ta büyük hava yolları epitelinde meydana gelen hasarın, respiratuvar epitelden proenflamatuvar sitokinlerin salımıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu sitokinler, polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) bölgeye toplanması ve infiltrasyonu, devamında da PMNL'lerden proteolitik enzimler ve toksik oksijen radikallerinin salımına neden olur (14). Ayrıca epitelyal hücrelerin sitokin stimülasyonuna cevap olarak, çeşitli hücrelerin yüzeylerinden intersellüler adezyon molekülü (ICAM)-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu etkilemesiyle, bakteriyel patojenlerle mukozal yüzeyler arasındaki etkileşim değişmektedir (15, 16). Buna göre tedavi edilmemiş periodontal hastalığın, İnterlökin (IL)-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve Tümör Nekroz Faktör (TNF)- $\alpha$  gibi birçok sitokin ve biyolojik aktif moleküller açısından sürekli bir kaynak oluşturarak KOAH patogenezini etkileyebileceği düşüncesi oluşmuştur (17). Hücre adezyon molekülleri ve sitokinler, periodontal ve respiratuvar hastalık sürecinde enflamatuvar cevabın belirlenmesinde ve devamında önemli role sahiptirler (18- 20).

Bu çalışmanın amacı, periodontal hastalık varlığına bağlı olarak KOAH hastalarındaki dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve serum IL-1 $\beta$  ve intersellüler adezyon molekülü (ICAM)-1'in düzeylerinin, sistemik olarak sağlıklı bireylerdeki düzeyleri ile karşılaştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİ

### 2-1. Periodontal Hastalık

Periodontal hastalık, dental plaktaki bakteriler ve ürünlerinin neden olduğu, destek kemik ve bağ dokusunun yıkımıyla karakterize, kronik, enflamatuvar bir hastalıktır (1). Periodontal hastalık terimi gingivitis ve periodontitisi kapsar. Gingivitis, dental plağa konak cevabı olarak gelişen, diş çevresi yumuşak dokularının iltihabıdır. Sigara kullanımı, bazı ilaçlar, puberte ve hamilelikte görülen hormonal değişiklikler gingivitis etkileyen faktörlerdendir (21). Periodontitis ise, diş destekleyen periodontal ligament, kemik ve yumuşak dokularda yıkım, dolayısıyla ataçman kaybıyla karakterizedir. Periodontitisin klinik bulguları, dişetinde renk, şekil ve kıvam değişiklikleri, sondlamada kanama, periodontal cep formasyonu, ataçman kaybı, dişlerde mobilite ve diş kaybıdır. Periodontitis gelişimi için öncesinde gingivitis varlığı şarttır, fakat her gingivitis periodontitise dönüşmez. Periodontal hastalıkların, hızlı doku yıkımı ve takibinde remisyon periyotlarıyla ilerlediği gösterilmiştir (22, 23).

Periodontitisin kronik, agresif ve sistemik hastalıkların bulgusu olarak gelişen tipleri vardır. En yaygın tipi olan kronik periodontitis, genellikle erişkinlerde görülür ve hastalığın şiddeti plak ve diştaşı miktarı ile uyum gösterir. Agresif periodontitis ise, mevcut mikrobiyal plak miktarıyla uyumlu olmayan, hızlı ataçman ve kemik kaybı ile kronik periodontitisten ayrılır. Ailesel yatkınlığın söz konusu olduğu agresif periodontitiste PMNL'lerde migrasyon ve makrofajlarda fagositoz defektleri izlenebilir (24).

Kronik periodontitis, çoğunlukla anaerob Gram (-) bakterilerin neden olduğu enfeksiyöz bir hastalıktır. Bu bakteriler arasında Porphyromonas gingivalis, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Tannerella forsythensis, spiroketler, Prevotella intermedia, Camphylobacter rectus, Eubacterium nodatum, Treponema denticola, Streptococcus intermedia, Prevotella nigrescens, Peptostreptococcus micros, Fusobacterium nucleatum ve Eikenella corrodens sayılabilir (22).

Periodontal patojenlerin sahip oldukları enzimler ve hücre duvarı komponentleri, gingival ekstrasellüler matriksin yıkımında ve kemiğin osteoklastik rezorbsiyonunun aktivasyonunda önemli rol oynar. Bununla birlikte son çalışmalar, periodontisteki kemik ve ekstrasellüler matriks yıkımının çoğunlukla konak kaynaklı enzimler, sitokinler ve diğer mediyatörlerden kaynaklandığını göstermiştir. Periodontal hastalık gelişiminde plak esas olmakla birlikte hastalığın şiddeti ve seyri sadece plak miktarıyla açıklanamamaktadır. Buna göre periodontitisin etkeni mikroorganizmalardır, fakat hastalığın yayılma ve şiddeti konağın virülans faktörlere verdiği cevaba bağlıdır (2).

### **2-1.1. Periodontal Hastalık Patogenezi**

Dişler temizlendikten kısa bir süre sonra diş yüzeyi salya glikoprotein içerikli pelikılla kaplanır. Birkaç saat içinde Gram (+) fakültatif aerob bakterilerin, diş yüzeyindeki pelikılla tutunarak kolonize olduğu görülür. Bakterilerin sayı ve çeşitliliğinde artışla oluşan biyofilm tabakada zaman içinde Gram (-) flora baskın hale gelir. P. gingivalis, F.

nucleatum ve P.intermedia gibi diğer bakterilere bağlanabilen türlerin de katılmasıyla sekonder kolonizasyon başlar ve plak maturasyonu tamamlanır (25).

Eğer bu aşamada plak uzaklaştırılmazsa, dişetinde enflamasyonun belirtileri görülmeye başlar. Bazı bireylerde lezyonlar dişeti kenarında sınırlı kalırken, duyarlı bireylerde enflamasyon, periyodonsiyumun derinlerine ilerler. Bu durum periodontal hastalığın yayılım ve şiddetinin, konağın virülans faktörlerine olan cevabıyla ilişkili olduğuna işaret etmektedir (26).

Gingival dokulara yakın diş yüzeyinde plak formasyonu, oral sulkuler ve birleşim epitel hücresini enzimler, metabolik artıklar ve kolonize bakterilerin yüzey komponentleriyle karşı karşıya getirir. Mikrobiyal ürünler tarafından epitel hücresinin uyarılması ile proenflamatuvar sitokinler ve enflamasyonun diğer kimyasal mediyatörleri ortama salınır. Bu mediyatörler, gingival dokularda enflamatuvar cevap oluşumunu tetiklemektedir (27).

Plak birikimini takiben 24 saat içinde birleşim epiteline yakın mikrovasküler pleksusta histopatolojik değişiklikler başlar. Arteriol, kapiller ve venüllerde genişleme sonucu artan basınç, endotel hücresini arasındaki mesafe artışına yol açar. Vazoaktif aminler ve prostaglandinlerin (PG) etkisiyle meydana gelen damar geçirgenliğindeki artış sonucu, dokuya sıvı ve proteinlerin geçişi olur. Lezyon genişledikçe meydana gelen DOS artışıyla, doku ve dişeti oluğunda bulunan mikroorganizma ve ürünlerini uzaklaştırmak amaçlanır. Plak gelişiminden sonra 2-4 gün içinde gelişen başlangıç lezyonu, damarsal değişiklikler ile gingival sulkusa lökosit gou ile karakterizedir (28).

Gingival sulkustan bağ dokuya geçen ilk bakteriyel ürünler, aminler, hidrojen sülfür (H<sub>2</sub>S) gibi düşük moleküler ağırlıklı olanlardır. Bu moleküller, birleşim epitelinin geçirgenliğini arttırarak, yüksek molekül ağırlıklı bakteriyel antijenler ve lipopolisakkaritlerin (LPS) dokuya girişini sağlarlar. LPS gibi bakteriyel ürünler ve IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proenflamatuvar sitokinler damar endotelinden ve dolaşımdaki enflamatuvar hücre yüzeylerinden adezyon moleküllerinin salımını aktive eder. E-selektin ve ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin yönlendirmesiyle, damarlardan önce nötrofillerin yani PMNL'lerin, takiben monosit ve lenfositlerin gingival sulkusa ve dişeti bağ dokusuna doğru kemotaktik geçişi artar. Kemotaktik faktörler, mikrobiyal protein ve peptitlerin yanı sıra, kemokinler (IL-8), PMNL rnleri (lökotrien B<sub>4</sub>) ve kompleman sistem komponentleri (C<sub>5a</sub>) gibi konak kaynaklı moleküllerdir. PMNL'ler gingival sulkusta yüksek sayılara ulaştığında ve bakteri fagositozuna başladığında kompleman ve antikorlarca desteklenir (26).

Plak birikiminden 4-7 gün sonra görülen erken lezyonda histolojik olarak birleşim epiteline yakın damarlarda genişleme hala vardır. Fakat daha fazla kapiller yatak olaya katılmıştır. Bu aşamada dişeti bağ dokusunda PMNL ve lenfositler baskındırlar, çok az sayıda plazma hücresi bulunur. Enflamatuvar hücre infiltratı bağ doku hacminin %15'ini oluşturmaktadır. Lezyonda fibroblast dejenerasyonu ve kollajen yıkımı ile daha fazla lökosit için yer oluşturulur. Bu aşamada, dişetinde kızarıklık, şişlik ve hafif sondlamada kanama gibi gingivitisin klinik belirtileri artık gözle görülebilmektedir (29).

Dişeti bağ dokusunda lezyonun ilerlemesiyle bölgeye makrofajlar da g eder. Makrofajlar bakteri ve ürünlerini ortadan kaldırmanın yanı

sıra gingival sulkusta ölen ve ölmekte olan PMNL'leri ve ürünlerini de fagosit ederler. Böylece PMNL degranülasyonu sonucu, enzimlerinin ortama kontrolsüz salımı engellenmiş olur. Makrofajlar, antijenlerin tanınması ve immün cevabın oluşması, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi proenflamatuvar sitokinlerin sentezi gibi fonksiyonlara sahiptirler (30).

B ve T lenfositlerin immün fonksiyonları dişeti bağ dokusunda makrofajların antijen sunumu ile gerçekleşmektedir. Lenfositler, bağ dokuda kalarak fonksiyonlarını sürdürebilmek için CD44 reseptörlerini ve çok sayıda doku adezyon molekülünü eksprese ederler. T lenfositleri tarafından sitokinler veya hücre-hücre kontağı yoluyla uyarılan B lenfositler, klonal ekspansiyon sonucunda plazma hücrelerine dönüşürler ve antikor üretimine başlarlar. T lenfositler, humoral cevaba yardımcı olur ve mikrobiyal antijene karşı hücrel cevabı oluştururlar (31).

Plak birikiminden sonra 7-21 gün içinde gelişen yerleşmiş lezyonda, plazma hücreleri baskındır. Bu hücreler, esas olarak bağ dokunun koronalinde ve damarların çevresinde bulunur. Plazma hücrelerinden üretilen antikorların, mikroorganizma agregasyonu, bakterilerin epitele adezyonunu önleme, komplemanla birlikte bakteri lizisinde görev alma ve fagositozda opsonizasyonu sağlama gibi fonksiyonları vardır. Antikor cevabının yeterli olması periodontitise direnç açısından büyük önem taşımaktadır (28, 32).

Dişeti bağ dokusunda %70'e varan kollajen kaybı, lateral ve apikal yönde devam etmektedir. Epitelyal ataçmanın apikale göçü sonucunda cep formasyonu meydana gelir. Yer yer ülserasyonların görüldüğü cep epitelinin geçirgenliği yüksek oranda artmıştır (28).

Yerleşmiş lezyon ilerlemeden aylarca hatta yıllarca stabil kalabilir. Bazı bireylerde ise daha aktif hale geçerek ilerlemiş lezyona dönüşür. Bu



devrede infiltratın apikale doğru ilerlemesiyle, kemik dokusunda rezorbsiyon başlar. Oluşan boşluk vasküler yapılardan zengin ve yüksek oranda antikor üreten plazma hücrelerini içeren granülasyon dokusuyla işgal edilir. Cep epiteline komşu alanlarda kollajen yıkımı devam ederken uzak alanlarda fibrozis görülür. Enflamatuvar hücre infiltratında bulunan birçok hücrenin ürettiği yıkıcı enzimler ve sitokinler direk veya indirek bağ doku ve kemik yıkımında rol oynamaktadır. Plak uzaklaştırılmazsa, mikroorganizmaların enzim ve metabolitlerine karşı konak cevabı devam eder. Periodontal cepte derinleşme, kemik ve periodontal ligament yıkımında artış meydana gelerek diş destekleyen dokuların ortadan kalkmasıyla diş kaybedilir (29).

### **2-1.2. Periodontal Hastalık Gelişiminde Risk Faktörleri:**

Periodontitis mikrobiyal faktörlerin genetik, çevresel ve konağa bağlı faktörlerle etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Periodontal hastalık gelişimi önceleri yaşlanmanın kaçınılmaz bir sonucu olarak görülürken, artık her toplumun ve her bireyin aynı riski taşımadığı anlaşılmıştır (33).

Periodontal hastalık için risk faktörleri,

- Mikrobiyal faktörler,
- Bireysel faktörler (yaş, cinsiyet, ırk),
- Sosyal ve davranışsal faktörler (sigara, sosyoekonomik durum, psikolojik faktörler),
- Genetik faktörler,
- Sistemik faktörlerdir (34, 35).

**Mikrobiyal Faktörler:** Subgingival plak örneklerinde tespit edilen yaklaşık 300–400 tür bakteri arasında, 10–20 türün periodontal hastalık patogeneğinde rol oynadığı belirlenmiştir. Bu türler arasında, yüksek oranda Gram (-) anaerob basiller, anaerob koklar ve anaerobik spiroketler yer almaktadır. Derin destrüktif periodontal lezyonlarla ilişkili mikroorganizmaların başında, *P. gingivalis*, *T. forsythensis*, Aa ve *T. denticola* sayılabilir. *P. gingivalis*, şiddetli kronik periodontitiste, hastalığın yıkıcı formlarında ve aktif yıkım bölgelerinde sağlıklı ve gingivitisli bölgelere göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Benzer şekilde *P. intermedia* ve *T. forsythensis* periodontitisin bazı formlarında ve aktif bölgelerde yüksek oranda görülür. Aa, lokalize agresif periodontitiste baskın periodontal patojendir. Tüm bu mikroorganizmalar, sistemik ve lokal antikor cevabının artmasına neden olmaktadır. Normal floradaki mikroorganizmalar gingivitiste rol oynarken, periodontitiste eksojen ve normal florada genelde rastlanmayan türlerin görüldüğü rapor edilmiştir. Periodontal patojenler enzimleri ve hücre duvarı komponentleriyle dişeti bağ doku ekstrasellüler matriksinde yıkıma ve kemikteki osteoklastik rezorbsiyonun aktivasyonuna neden olabilirler (29, 36, 37).

Bakteriler, periodontal dokulardaki etkilerini, direkt ve indirekt olmak üzere iki şekilde gösterirler. Direkt etkileri, enzimleri (kollajenaz, tripsin benzeri enzim, keratinaz, aril sülfataz, fibronektin yıkıcı enzim, fosfolipaz A) ve metabolizma son ürünleri (amonyak, sülfür bileşikleri, yağ asitleri, peptitler, indol) sayesinde olmaktadır. İndirekt etkileri ise, çeşitli defans hücrelerinden, enflamatuvar mediatörlerin salımını indüklemeleri ile gerçekleşir. Bakterilere ait yüzey proteinleri, LPS, lipid A ilişkili protein, fimbria gibi yapılar fibroblast ve makrofajları uyararak,

çeşitli sitokin (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ ) ve mediyatörlerin (monosit kemoatraktan protein (MCP)-1, makrofaj kolonizasyonunu artırıcı faktör) salımına neden olurlar (15).

**Bireysel faktörler:** Yaşlanma periodontal hastalıkla ilişkilendirilmekle birlikte, bu ilişkinin, periodontal hastalığa duyarlılığı etkileyen yaşa bağlı bir defekt ya da anomaliden çok periodontal yıkımın zamanla artmasına bağlı olduğu gösterilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar, ataçman ve kemik kaybının yaşlı bireylerde daha fazla olduğunu ve yaşla birlikte periodonsiyumda bazı fizyolojik değişiklikler meydana geldiğini rapor etmektedir. Fakat bu değişiklikler tek başına periodontal yıkımdan sorumlu tutulamaz. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) I sonuçlarında, yaşın etkisi plağın yanında önemsenmeyecek derecede az bulunmuştur (38, 39).

Şiddetli ataçman ve kemik kaybı genellikle erkeklerde kadınlara göre daha yaygındır. Yapılan çalışmalar bu cinsiyet farkının genetik faktörlerden çok, kötü oral hijyen ve dental kontrollerin ihmali sonucu oluştuğunu ortaya koymuştur (40).

Periodontal hastalıkta ırkın rolü daha karmaşıktır. Periodontitisin şiddetli formlarının siyah ırkta, beyaz ırka göre daha yaygın olduğu gösterilmişse de bu durumun düşük sosyoekonomik durumla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bazı genetik risk faktörlerinin dağılımındaki ırksal farklılıklar, ırklar arasındaki periodontal hastalık dağılımı ve şiddetindeki farklılıkların göstergesi olabilir (38).

**Sosyal ve davranışsal faktörler:** Sigara mikrobiyal plaktan sonra periodontitis için en önemli çevresel risk faktörüdür. Çalışmalar sigara içen bireylerde içmeyenlere göre periodontal hastalık görülme riskinin 2,5–6 kat arttığını göstermiştir. NHANES I'den alınan verilerin değerlendirildiği çalışmalarda sigara ve periodontal hastalıklar

arasındaki ilişkinin oral hijyen, yaş ve diğer faktörlerden bağımsız olduğunun belirlenmesiyle, sigara periodontitis için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bu ilişkinin temelindeki mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, sigaranın vazokonstrüksiyon ve yara revaskülarizasyonu, oksijen transportu, kollajen ve kollajenaz yapımı ile yara iyileşmesi üzerine etkilerinin periodonsiyumu da etkilediği belirlenmiştir (41). Ayrıca sigara kullanımının, kemotaksis ve fagositozu içeren PMNL fonksiyonlarını, oksidatif patlama ve süperoksit, hidrojen peroksit yapımını etkileyerek konak cevabını zayıflattığı bilinmektedir (42).

Çalışmalar aynı zamanda, tütün ve komponentlerinin proenflamatuvar sitokin yapımını tetikleyerek artmış fibrozis, kemik rezorpsiyonu ve azalmış kemik yapımına neden olduğunu göstermiştir (41).

Birçok çalışma, sosyoekonomik durumun periodontal hastalıklara etkisinin, daha çok oral hijyen alışkanlıkları ve dental kontrollerin sıklığıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Düşük sosyoekonomik durumun sigara ve kötü oral hijyen gibi faktörlerden bağımsız olarak periodontitis riskini arttırmadığı tespit edilmiştir (43).

Psikolojik faktörlerin periodontal hastalık için risk oluşturduğu yönünde çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, strese bağlı immün sistemde oluşan baskılanmanın periyodonsiyumu etkileyebileceği öne sürülmüştür. Stres varlığında, dolaşımdaki kortikosteroid seviyesinin artışı periodontal dokularda değişikliklere neden olabilir. Bazı çalışmalar, stresin oral hijyen ve sigara kullanımı gibi davranışsal faktörleri değiştirerek periodontal durumu etkileyebileceğini göstermiştir (32).

**Genetik Faktörler:** Tek ve çift yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalar gingivitis, sondlama derinliği, ataçman kaybı ve plak birikiminin genetik komponenti olduğunu göstermiştir. Periodontitisin çeşitli formlarıyla ilişkili olabilecek genler ve polimorfizmlerini tayin etmeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle sitokin yapımını etkileyen gen polimorfizmleri farklı ırk ve toplumlarda kronik periodontitis için risk faktörü olarak tespit edilmiştir. IL-1, IL-1 $\beta$ , İmmünglobulin G Fc reseptör genotipleri periodontal yıkım için potansiyel risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (38).

**Sistemik faktörler:** Sistemik hastalıklar konak defans sistemlerini olumsuz yönde etkilediklerinden gingivitis ve periodontal hastalık için risk oluştururlar. PMNL sayı ve fonksiyon bozukluklarının görüldüğü nütropeni, Chédiak Higashi sendromu gibi durumlar periodontitisin şiddetli formlarıyla ilişkilidir. Fenitoin, nifedipin ve siklosporin gibi ilaçlar plağa cevap olarak dişeti büyümesine neden olmaktadır. Dolaşımdaki hormon değişiklikleri plağa bağlı gingivitisin şiddetini arttırmaktadır. Menapozu takip eden hormonal değişiklikler, osteoporozla ilişkili bulunmuştur, fakat periodontal hastalığı arttırdıkları yönündeki bilgiler sınırlıdır. İmmünsüpresan ilaç tedavisi veya enflamatuvar ve immün süreçte baskılanmaya yol açan HIV enfeksiyonu gibi durumlar periodontal doku yıkımını arttırmaktadır. Beslenme yetersizliklerinin periodontal dokulardaki etkileri insan çalışmalarında desteklenmemekle birlikte, vitamin C yetmezliğinin periodontal yıkımı şiddetlendirdiği yönünde bulgular mevcuttur. Diyabetin periodontal hastalıklar için riski arttırdığı birçok çalışmayla ortaya konmuştur. Bütün diyabetik hastalar popülasyondaki diğer bireylere göre periodontal hastalık için de yüksek risk taşırlar (35, 44).

## 2-2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

KOAH, zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal enflamatuvar cevapla ilişkili, büyük oranda geri dönüşümsüz hava yolu kısıtlanması ile karakterize ilerleyici tarzda bir hastalıktır. Kronik bronşit ve amfizem olarak adlandırılan iki önemli komponenti bulunmaktadır. Akciğerlerde oluşan kronik enflamasyon büyük hava yolları, küçük hava yolları ve akciğer parankimini etkilemekte, sonuçta kronik bronşit, amfizem ve yerleşik hava yolu obstrüksiyonu gelişimine yol açmaktadır.

Kronik bronşit, bronşiyal hava yolu irritasyonu sonucu, hava yolu epitelindeki mukus salgılayan hücrelerin oranındaki artışla görülen küçük hava yollarında daralma ile peribronşial fibrozis durumudur. Aşırı trakeobronşiyal mukus salgısı, ardışık iki yılın en az üç ayında devam eden öksürük ve balgam artışına neden olur (8).

Amfizem ise terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarının belirgin fibrozis olmaksızın, duvar harabiyeti ile birlikte anormal ve kalıcı genişlemesi olarak tanımlanmaktadır. Amfizemde görülen harabiyet, ekspirasyon sırasında hava yollarında kollapsa neden olarak kronik hava akımı kısıtlanmasına yol açabilir (45).

KOAH genellikle 50 yaş üstünde ve 20 paket/yıldan daha fazla sigara içenlerde görülür. KOAH'ın tipik semptomları öksürük, balgam çıkarma, eforla gelen nefes darlığı ve hırıltılı solunumdur. KOAH'ın majör komplikasyonlarından biri, akut alevlenmelerle seyretmesidir. Balgam miktarında ve yoğunluğunda artışla birlikte, artan öksürük, dispne, göğüste sıkışma ve bitkinlik önemli bulgulardır. Alevlenmelerin çoğunda neden, trakeobronşiyal ağacın bakteriler veya virüslerle

enfeksiyonu veya hava kirliliği olarak tespit edilmiştir. Alevlenmeler, semptom artışından solunum yetmezliği ve ölüme kadar değişen farklı derecelerde seyretmekte olup, sıklığı bireyler arası farklılık göstermektedir (46).

KOAH tüm dünya ülkelerinde önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Önemli oranda sakatlığa, üretim kaybına ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olmaktadır. Alevlenmeler ve solunum yetersizliği gelişimi, hastanelere başvuruları ve sağlık harcamalarını arttırmaktadır. 2000 yılı verilerine göre KOAH dünyada en çok ölüme sebebiyet veren 5. önemli hastalıktır (Tablo 1). 2020 yılında ise ölüm oranlarına göre en önemli 3. hastalık olacağı düşünülmektedir (47- 49).

Tablo 1. Ölüm nedenlerine göre hastalıkların sıralanması (49)

Hastalıklar	Ölüm Sayısı
1. İskemik kalp hastalığı	7 181 000
2. Serebro vasküler hastalık	5 454 000
3. Alt solunum yolu enfeksiyonları	3 871 000
4. HIV/AIDS	2 866 000
<b>5. KOAH</b>	<b>2 672 000</b>
6. Perinatal nedenler	2 504 000
7. Diyare	2 001 000
8. Tüberküloz	1 644 000
9. Akciğer kanseri	1 213 000

KOAH'ta, semptomlar ile hava akımı obstrüksiyonunun şiddeti arasındaki ilişki zayıftır. Bu durum, hastaların büyük bir kısmında tanıyı güçleştirmektedir. Yapılan çalışmalar, KOAH hastalarının sadece %25'inin bir sağlık kuruluşunca bilindiğini göstermektedir. Bu nedenle, KOAH prevalansı konusundaki bilgiler yetersizdir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre hastalık prevalansı, tüm dünyada erkeklerde binde 9.34, kadınlarda binde 7.3'tür (8).

Türkiye'de yakın zamanda yapılan geniş tabanlı ve detaylı bir KOAH prevalansı çalışması henüz mevcut değildir. 1976 yılında Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstündeki KOAH prevalansının %13.6 olduğu (erkeklerde %20.1, kadınlarda %8.2) bildirilmiştir. Veriler ülkemizde 2.5–3 milyon KOAH hastası bulunduğunu düşündürmektedir. Türkiye'de KOAH gelişiminde sigara içimine ek olarak tezek kullanımı, keten-kenevir işçiliği, odun sobası kullanımı ve asbeste maruz kalmanın rolü konusunda çalışmalar sürmektedir (9).

### **2-2.1. KOAH Evreleri:**

KOAH için kesin tanı hava akımı obstrüksiyonunu ölçen spirometri ile konur. Teşhiste spirometrik ölçümlerin yanı sıra öksürük, balgam çıkarma, dispne ve hastalığın risk faktörlerine maruz kalma gibi klinik belirti ve komplikasyonlar değerlendirilmelidir.

KOAH'da ekspirasyon akım hızı ilerleyici ve çoğu kere geri dönüşsüz olarak kısıtlanır. Spirometrik değerlendirmede post-bronkodilatör 1 sn'deki zorlu ekspirasyon hacmi (FEV1) değerinin



beklenen değerin %80'inden düşük ve FEV1, zorlu vital kapasite (FVC) oranının %70'in altında olması hava yolu kısıtlılığının tamamen geri dönüşlü olmadığını gösterir. KOAH evrelerine göre tedavi prosedürleri şekil 1'de verilmiştir.

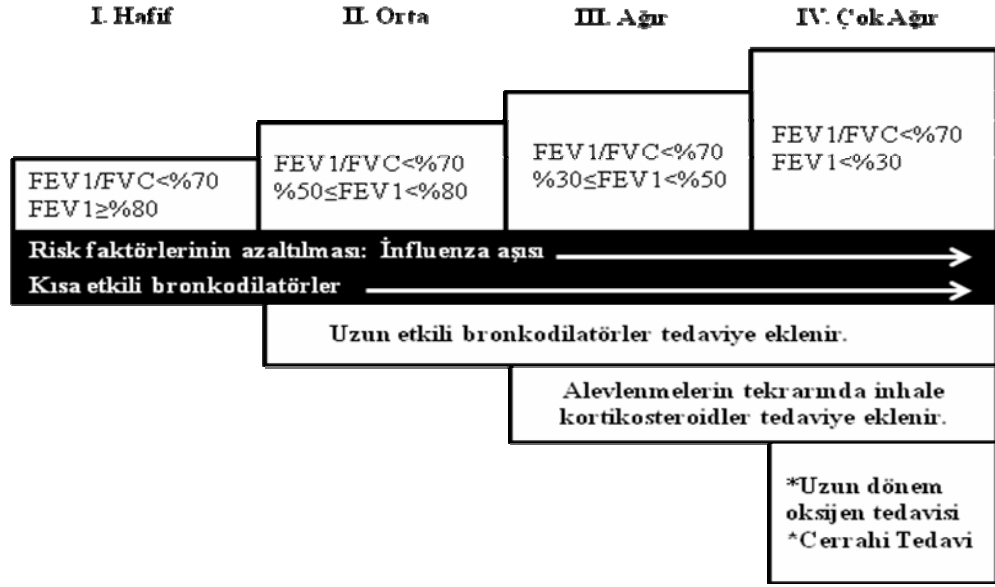
**Evre 0: Riskli hasta-** Kronik öksürük ve balgam çıkarma görülür; akciğer fonksiyonları henüz normaldir.

**Evre 1: Hafif KOAH-** Hafif hava sınırlanması ( $FEV1/FVC < \%70$  ama  $FEV1 \geq \%80$ , beklenenin) ve her zaman olmamakla birlikte, genellikle kronik öksürük ve balgam çıkarma görülür.

**Evre 2: Orta KOAH-** Hava akımı sınırlanmasında artış ( $\%50 \leq FEV1 < \%80$  beklenenin) ve tipik olarak eforda oluşan nefes darlığı ile birlikte genellikle semptomlarda ilerleme vardır.

**Evre 3: Ağır KOAH-** Hava akımı sınırlanmasında daha ileri artış ( $\%30 \leq FEV1 < \%50$  beklenenin), artan nefes darlığı ve hastanın yaşam kalitesini etkileyen tekrarlayıcı alevlenmeler görülür.

**Evre 4: Çok Ağır KOAH-** Ağır hava akımı sınırlanması ( $FEV1 < \%30$  beklenenin) ve kronik solunum yetmezliği vardır. Bu evrede alevlenmeler yaşamı tehdit edici olabilir (8, 50).



Şekil 1. KOAH evrelerinde tedavi prosedürleri (51)

## 2-2.2. KOAH Gelişiminde Risk Faktörleri:

KOAH çeşitli genetik ve çevresel risk faktörlerinin tek veya birlikte sebep olduğu kompleks bir hastalıktır. Günümüzde üç risk faktörünün KOAH gelişimindeki rolü çok iyi bilinmektedir. Bunlar sigara içimi, mesleki/çevresel toz ve dumanlarla karşılaşma ve kalıtsal  $\alpha$ -1 antitripsin eksikliğidir. Olası risk faktörleri arasında da hava kirliliği, pasif sigara içimi, viral enfeksiyonlar, sosyoekonomik durum, alkol, yaş, cinsiyet ve hava yolu aşırı cevaplılığı sayılabilir (52).

**Sigara:** Günümüzde KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü sigara içimi olarak kabul edilmektedir. KOAH hastalarının yaklaşık olarak % 90'ı sigara kullanıcısıdır. Son çalışmalarda içilen sigara miktarı ile FEV1' deki yıllık azalma miktarı ilişkili bulunmuştur. Sigaranın bırakılması durumunda akciğer fonksiyonlarında düzelleme, FEV1'deki

yıllık azalmada küçülme, solunum semptomlarında hafifleme görülmektedir. Bununla birlikte sigara kullanıcılarının yalnızca % 20'lik kısmında KOAH gelişmesi bazı bireylerin daha duyarlı olması ile açıklanmaktadır. Hastalık erkekler arasında yaygındır ve yaşla birlikte artmaktadır. Cinsiyet farklılığı sigara kullanımının erkeklerde yaygın olması ve mesleki toksik ajanlarla daha çok karşılaşmalarına bağlanmaktadır. Kadınlarda sigara kullanımının artışına bağlı olarak KOAH prevalansının da arttığı tespit edilmiştir (53).

**Kalıtısal  $\alpha$ -1 antitripsin eksikliği:** KOAH patogenezinde birçok hücre tipi, enzim ve enflamatuvar mediyatör rol oynamaktadır. Bu yüzden KOAH'tan tek bir genin sorumlu olması mümkün değildir. Farklı gen kombinasyonlarının çevresel faktörlere duyarlılığı arttırdığı düşünülmektedir. Proteinazın inhibitör fenotipinden kaynaklanan şiddetli  $\alpha$ -1 antitripsin (AAT) yetmezliği, erken başlayan KOAH gelişimi için iyi bilinen genetik bir risk faktörüdür. Son yıllarda enflamatuvar mediyatörlerle ilgili genetik defektlerin KOAH patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (54, 55).

**Mesleki/Çevresel Toz ve Dumanlarla Karşılaşma:** Dünyanın birçok bölgesinde ve ülkemizde, biyomas adı verilen bitki, tezek gibi organik yakıtlar ısınma ve pişirme amacıyla kullanılmaktadır. Biyomas kullanılan ortamlarda karbon monoksit, nitrojen ve sülfür oksit değerleri normal sınırların çok üzerinde bulunmuştur. Dış ortam hava kirliliğinin KOAH gelişimindeki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte solunum fonksiyonlarında azalma ve KOAH semptomlarında kötüleşmeye yol açtığı düşünülmektedir. Sosyoekonomik durumun, KOAH etyolojisindeki yerinin hava kirliliği ve yetersiz beslenmeden kaynaklandığı düşünülmektedir (56, 57).

### 2-2.3. KOAH Patogenezi:

Önceleri sadece hava akımı kısıtlılığıyla tanımlanan KOAH'ın enflamatuvar komponentine, ilk kez 2001 yılında KOAH için küresel yaklaşımın (GOLD) tanımında değinilmiştir. Son yıllarda KOAH'ın enflamatuvar bir hastalık olduğu ve sistemik etkilere sahip olduğu görüşü öne çıkmaktadır (8).

Kronik bronşitte görülen küçük hava yolları obstrüksiyonu, hücre infiltrasyonu, fibrozis ve enflamatuvar eksuda varlığıyla ilişkilidir. Amfizemde ise, hava yollarında genişleme ve akciğer parankiminin yıkımı, akciğer elastisitesinin kaybına ve küçük hava yollarında kollapsa neden olur. Çoğu KOAH hastasında, kronik bronşit, amfizem ve mukus hipersekresyonu bir arada görülmektedir (14).

KOAH patogenezinde önemli yer tutan enflamasyonun özellikleri,

- Hava yolları ve akciğer parankiminde, PMNL, makrofaj, CD8+ T lenfositler gibi enflamatuvar hücrelerin sayısında artış;
- Kemokin ve sitokin ekspresyonunda artış;
- Ekstrasellüler matriks komponentlerinde artış görülmesidir.

Sigara kullanımı gaz ve partiküller için esas kaynağı oluşturmakla birlikte KOAH gelişimi için riski arttıran birçok faktör bulunmaktadır. Sigara içen her bireyde inhalasyona bağlı olarak büyük hava yolları ve periferinde, plazma ve enflamatuvar immün hücreleri içeren eksuda artışı meydana gelir. Fakat çoğunlukla akciğer fonksiyonlarında minimal etki görülür. KOAH gelişen bireylerde enflamatuvar cevap artmıştır ve sigaranın bırakılmasından sonra bile uzun süre persiste kalır (58).

KOAH'ta enflamasyonu başlatan çeşitli mekanizmalar vardır. Bunlar, sigaranın direkt etkisi ile bölgeye enflamatuvar hücrelerin toplanması, indirekt etki sonucu epitel hücrelerinden enflamatuvar hücre kemoatraktanlarının salımı ve enfeksiyonların enflamasyonu arttırmasıdır. Akut sigara ekspozundan sonra saatler içinde akciğerlerde PMNL birikimi gözlenir (59).

KOAH'lı bireylerin balgam ve bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinde, sağlıklı sigara içmeyen bireylere kıyasla, PMNL'ler yüksek oranda tespit edilmiştir (60). PMNL'lerin hava yollarına ve akciğer parankimine toplanması, kemotaktik faktörlerin etkisiyle, endotel hücrelerinden salınan ICAM-1, E-Selektin gibi adezyon molekülleri aracılığıyla gerçekleşir. PMNL'ler serin proteazlar (nötrofil elastaz, katepsin G ve proteinaz 3) ve matriks metalloproteinaz (MMP) 8, MMP-9 gibi enzimleri üretme kapasiteleriyle alveolar yıkıma katkıda bulunurlar. PMNL'lerin alveolar yıkıma kıyasla, kronik bronşitteki mukus hipersekresyonuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Nötrofil elastazları, submukozal bezler ve goblet hücrelerinden mukus sekresyonunu sağlayan etkili stimülatörlerdir (61).

KOAH'ta hava yolları, akciğer parankimi, BAL ve balgamda makrofajlar belirgin şekilde artmıştır. Sigaranın etkisiyle, makrofajlardan çeşitli enflamatuvar mediyatörlerin yanı sıra MMP-2, MMP-9, MMP-12, katepsinler gibi elastolitik enzimler de salınmaktadır. KOAH hastalarından kültüre edilen makrofajların, sağlıklı sigara içen bireylere göre daha fazla enflamatuvar protein ürettikleri ve elastolitik aktivitelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (62).

KOAH'lı hastaların akciğer parankimi ile periferik ve santral hava yollarında CD8+ alt grubunun baskın olduğu, T lenfosit artışı

belirlenmiştir. T lenfosit sayısı ile alveolar yıkım ve hava akımı kısıtlılığı korelasyon göstermektedir. T lenfositlerin KOAH patofizyolojisindeki rolü, kesin olarak belirlenmemiştir. Fakat CD8+ T lenfositlerin alveolar epitel hücrelerinde, sitolizis ve apoptozise neden olduğu bilinmektedir (63).

KOAH patogenezinde hava yolları ve alveolar epitel hücreleri, enflamatuvar mediyatörler ve proteazlar için önemli bir kaynaktır. Sigaranın etkisiyle epitel hücrelerinden TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve IL-8 üretimi artmaktadır. Küçük hava yollarındaki epitel hücreleri, lokal fibrozisi indükleyen transforme edici büyüme faktörü (TGF)- $\beta$  için önemli bir kaynak oluşturmaktadır (64, 65).

Akciğerlerdeki enflamatuvar cevap hastalığın şiddetiyle ilişkilidir. Enflamasyona ek olarak, akciğerlerde proteinaz ve antiproteinazlar arasındaki dengesizlik ve oksidatif stres de KOAH patogenezinde önemlidir (66).

KOAH'ta görülen patolojik değişiklikler santral hava yolları, periferik hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda meydana gelir. Santral hava yollarının (trake, bronşlar ve çapı 2–4 mm'den büyük bronşöller) yüzey epitelinde enflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmektedir. Mukus salgılayan bezlerde genişleme ve goblet hücre sayısında artış, mukus hipersekresyonuyla ilişkilidir. Çapı 2 mm'den küçük bronş ve bronşöllerde yani periferik hava yollarındaki kronik enflamasyon, hava yollarında tekrarlayan hasar ve tamir sirkülasyonuna neden olur. Tamir süreci hava yollarında yapısal yeniden şekillenmeyle (remodelling) sonuçlanır. Kollajen içeriğinde artış ve skar dokusunun oluşumu, lümenlerde daralma ve hava yolu obstrüksiyonuna

neden olur (67).

Akciğer parankimindeki yıkım respiratuvar bronşiollerin genişlemesi ve yıkımını içermektedir. Hafif vakalarda bu lezyonlar, üst akciğer bölgesinde daha sık oluşurken, ileri vakalarda tüm akciğere yayılır ve pulmoner kapiller yatakta da yıkım meydana gelir. Genetik faktörler veya enflamatuvar hücre ve mediyatörlerin etkisinden kaynaklanan endojen proteinaz-antiproteinaz dengesizliğinin amfizematöz yıkımın arkasındaki temel mekanizma olduğu düşünülmektedir. Enflamasyonun bir diğer sonucu olan oksidatif stres de bu duruma katkıda bulunmaktadır (68).

Damar duvarlarında kalınlaşmayla karakterize pulmoner vasküler değişiklikler hastalığın erken safhalarında ortaya çıkar. İlk yapısal değişiklik olan intima tabakasındaki kalınlaşmayı düz kaslarda artış ve damar duvarlarında enflamatuvar hücre infiltrasyonu takip etmektedir. KOAH kötüleştikçe düz kas, proteoglikan ve kollajen artışıyla damar duvarlarındaki kalınlaşma artar (58).

Akciğerlerdeki patolojik değişiklikler hastalığın karakteristiği olan mukus hipersekresyonu, siliyar disfonksiyon, hava akımı sınırlanması, pulmoner hiperenflamasyon, gaz değişimi anomalileri, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonare gibi fizyolojik değişikliklere yol açmaktadır. Genellikle hastalığın seyri bu sırada gelişmektedir. Mukus hipersekresyonu ve siliyar disfonksiyon, kronik öksürük ve balgam üretiminde artışa neden olur. Bu semptomlar diğer semptom veya fizyolojik anomaliler gelişmeden yıllarca kalabilir (65).

KOAH'ın temel fizyopatolojik özelliği olan ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığı hastalığın teşhisinde anahtar rol oynar. Primer olarak hava yolu tıkanması ve devamında hava yolu direncinde artışın sonucunda oluşur.

İlerlemiş KOAH'ta periferal hava akımı kısıtlanması, parankim yıkımı ve pulmoner vasküler anomaliler akciğer kapasitesini azaltarak hipoksemiye, sonrasında da hiperkapniye yol açar. KOAH'ın ileri safhalarında gelişen pulmoner hipertansiyon majör kardiyovasküler komplikasyondur ve kor pulmonale ile ilişkilidir (69).

### **2-3. Periodontal Hastalık ve KOAH İlişkisi**

Periodontitisin ilerleyen safhalarında yüksek geçirgenliğe sahip, ince ve sıklıkla ülserle cep epiteli bakteriyel biyofilm ve bağ doku arasındaki tek bariyerdir. Cep epitelinin bu yapısı, yüksek dozda bakteriyel toksin ve ürünlerinin dişi destekleyen bağ dokuya ve kan damarlarına geçişine neden olur. Dentisyonu tam olan, orta veya şiddetli periodontitisli bir bireyde subgingival biyofilmle temasta olan cep epitelinin toplam miktarı yaklaşık 72 cm<sup>2</sup>'dir. Buna göre şiddetli periodontitis varlığı; bakteri, bakteri ürünleri ve enflamatuvar mediyatörlerin dolaşıma katılarak diğer sistemleri etkilemesi yüzünden tüm vücut için ciddi bir enfeksiyöz tehdit oluşturmaktadır. Bu görüş oral ve sistemik hastalıklar arasındaki ilişkinin temelini oluşturmaktadır (25).

Oral özellikle de periodontal enfeksiyonlar uzun zamandır fokal enfeksiyon kaynağı olarak ele alınmaktadır. 1891 yılında Miller'in yayınladığı fokal enfeksiyon teorisine göre mikroorganizmalar veya metabolik ürünleri, oral dokulardan vücudun yakın ve uzak bölgelerine geçiş göstermektedir. Bakterilerin örneklenmesi, üretilmesi ve tanımlanmasında kullanılan tekniklerde kaydedilen gelişmeler, fokal enfeksiyon teorisini desteklemiştir (28).



Periodontal hastalığın sistemik sağlık üzerindeki etkisinde;

- Enfeksiyonun, periodonsiyumdan derindeki komşu dokulara direkt yayılımı (sinüs veya beyin enfeksiyonları),
- Enflamatuvar mediyatörlerin, periodonsiyumdan dolaşıma katılarak uzak bölgeleri etkilemesi (ateroskleroz),
- Oral bakterinin, sistemik dolaşıma penetre olarak uzak bölgelerde enfeksiyona neden olması (endokardit, tromboz, ateroskleroz),
- Oral bakterinin, ürünlerinin veya konak ürünlerinin, distal mukozal bölgelere yayılarak hastalığı ilerletmesi (respiratuvar veya gastrointestinal enfeksiyonlar) gibi yollar bulunmaktadır (7).

Son yıllarda periodontal enfeksiyonlarla bazı sistemik hastalık ve durum arasındaki ilişkiyi destekleyen bilimsel çalışmalara ağırlık verilmektedir. Periodontal cep ve yakınındaki enflame periodontal dokular, LPS gibi bakteriyel ürünler ve IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  ve PGE<sub>2</sub> gibi enflamatuvar mediyatörlerin dolaşıma katılması açısından sürekli bir kaynak oluşturmaktadır (26). Bu durum vasküler endotel hücrelerini ve periodontal dokuların uzağındaki diğer hücre ve dokuları etkilemektedir. Bundan başka, periodontal hastalıklar bazı sistemik hastalıklarla benzer risk faktörlerini (sigara kullanımı, stres ve genetik faktörler gibi) ve etyolojik yolları paylaşmaktadır. Periodontal hastalıkların duyarlı bireylerde, koroner kalp hastalıkları, felç, erken doğum ve/veya düşük doğum ağırlığı, diyabet ve respiratuvar hastalıklar için riski arttırması olasıdır (3- 6).

Oral kavite, uzun zamandır respiratuvar patojenler için potansiyel bir rezervuar olarak dikkate alınmaktadır. Son alışmalar, periodontal hastalık gibi oral enfeksiyonların KOAH başlangıcı ve ilerleyişinde rol oynayabileceğini belirlemiştir. Respiratuvar hastalıklar ve kötü oral hijyen arasındaki potansiyel ilişki, ilk olarak NHANES I verilerinin analiziyle ortaya konmuştur. 23808 birey arasından respiratuvar hastalığı tespit edilen 365 birey, kronik respiratuvar hastalık (kronik bronşit ve amfizem) ve akut respiratuvar hastalık (influenza, pnömoni, akut bronşit) açısından iki gruba ayrılmıştır. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, zayıf oral hijyen ve sigara kullanımının kronik respiratuvar hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (10).

Hayes ve arkadaşlarının (11) alışmasında, Veteran Affairs (VA) Normative Aging Study'e dahil edilen yetişkin erkeklerde, periapikal radyograflarla belirlenen alveolar kemik kaybının KOAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu rapor edilmiştir. 25 yıllık periyotta takip edilen 1118 bireyden KOAH gelişimi görülen 261'inin başlangıç alveolar kemik seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (11).

Bu sonuçları doğrulamak için, 1988-1994 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde rastgele seçilen bireylerin genel sağlık ve beslenme durumlarının değerlendirildiği NHANES III verilerinden yararlanılmıştır. Bu kesitsel geçmişe yönelik çalışmada, değerlendirilen 13792 bireyin 810'unda KOAH tespit edilmiştir. Sonuçta KOAH'lı bireylerin klinik ataçman kaybı, KOAH olmayanlara göre daha yüksek tespit edilmiştir. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı gibi değerkenler kontrol altına alındığında ortalama ataçman kaybının 3 mm'den yüksek olması KOAH için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Aynı zamanda

akciğer fonksiyonlarının periodontal ataçman kaybı arttıkça azalma eğiliminde olduğu tespit edilmiştir (70).

Garcia ve arkadaşlarının (4) önceki çalışmalarını genişleterek VA Normative Aging Study veri tabanındaki bireylerin 30 yıllık takibini değerlendirdikleri çalışmada, benzer sonuçlar rapor edilmiştir. Başlangıçta, radyografik kemik kaybı ve periodontal cep derinliğiyle belirlenen periodontal sağlığın kötü olduğu bireylerde, KOAH gelişim riski daha yüksektir. Fakat bu etkileşim sadece sigara içenlerde tespit edilmiştir. Aynı çalışmada yüksek prevalansa sahip periodontal hastalıkların, KOAH için düşük oranda dahi risk oluşturmasının toplum halk sağlığı açısından önem taşıdığı vurgulanmıştır (4).

Periodontitis ve hava akımı kısıtlılığı ilişkisinin araştırıldığı Katancik ve arkadaşlarının çalışmasında (12), hava yolu kısıtlılığı olan bireylerde akciğer fonksiyonları normal olan bireylere göre, daha yüksek gingival indeks (Gİ) ve klinik ataçman kaybı (KAK) değerleri tespit edilmiştir. Özellikle sigarayı bırakmış bireylerde bu ilişki daha belirgindir.

2007'de yayınlanan Leuckfeld ve arkadaşlarının çalışmasında (71), akciğer transplantasyonu planlanan çok ağır KOAH hastalarının panoramik radyografları değerlendirilmiştir. KOAH olmayan transplantasyon hastalarıyla karşılaştırma yapıldığında, marjinal kemik kaybının KOAH'lı bireylerde anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu araştırma, KOAH'la periodontal hastalık arasında, önceki çalışmalara göre daha kuvvetli bir ilişki belirlemiştir. Bu durum, diğer çalışmalara göre KOAH grubunun hastalık şiddetinin daha yüksek oluşuna (evre IV) bağlanmıştır.

Kowalski ve arkadaşlarının (72) KOAH'lı bireylerle sağlıklı bireylerin periodontal durumlarını karşılaştırdıkları çalışmada, KOAH'lı bireylerin plak indeksi (PI), periodontal indeks ve cep derinliği (CD) değerlerinin sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı araştırmacıların diğer bir çalışmasında, KOAH'lı bireylerin diş sayılarının, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir (73).

Bu epidemiyolojik bulgular bazı biyolojik ipuçlarıyla desteklenmektedir. Travis ve arkadaşlarına (74) göre, pulmoner amfizem ve periodontal hastalık doku yıkımında benzer bir mekanizmayı paylaşmaktadır. Amfizemde sigara partikülleri gibi yabancı maddeler, periodontal hastalıkta ise bakteri aktivasyonuna bağlı kemotaktik faktörler enflamasyon bölgesine PMNL'lerin toplanmasını sağlar. Her iki hastalıkta da fagositozun engellenmesi yüzünden, degranüle olan PMNL'lerden kontrolsüz şekilde hidrolitik ve oksidatif enzimler ortama salınır. Bu enzimlerin neden olduğu bağ doku proteinlerinin degradasyonu, pulmoner alveollerde ve periodontal ataçmanda yıkımla sonuçlanmaktadır. Temelde iki hastalığın benzer patofizyolojiye sahip olmaları, periodontal doku yıkımı riski taşıyan bireylerin aynı zamanda KOAH'a neden olan pulmoner doku yıkımı için de risk taşıdığını düşündürülebilir (74).

Scannapieco ve arkadaşları (17) oral enfeksiyonların, respiratuvar enfeksiyon patogenezindeki rolünü gösteren farklı bazı mekanizmaların;

- Oral patojenlerin ( *P. gingivalis*, *Aa* gibi) akciğere aspirasyonu,
- Salyadaki periodontal hastalıkla ilişkili enzimlerin mukozal yüzeyleri modifiye ederek respiratuvar patojenlerin adezyon ve kolonizasyonunu arttırması,

- Periodontal hastalıkla ilişkili enzimlerin patojenik bakterilerin üzerindeki salivar pelikülü yıkması,
- Periodontal dokulardan kaynaklanan sitokinlerin respiratuvar epiteli değiştirerek respiratuvar patojen enfeksiyonları tetiklemesi olabileceğini rapor etmişlerdir.

### **Oral patojenlerin akciğere aspirasyonu**

Respiratuvar hastalıklarda, diş ve periodonsiyumun bir rezervuar olarak rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle şiddetli periodontitisli hastalarda, dental plaktan tükrüğe geçen oral bakteriler, alt solunum yollarına yüksek sayılarda aspire edilerek enfeksiyona neden olurlar. Nosokomial pnömoni ve KOAH'ın periyodik alevlenmelerinde bu mekanizmanın etkili olduğu düşünülmektedir. Enfekte akciğer sıvılarından elde edilen *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *Aa*, *Escherichia coli*, *Bacteroides gracilis* gibi anaerobik ve fakültatif türler periodontal hastalıkla da ilişkilidir. Oral bakteriler, ürünleriyle membran geçirgenliğine direkt etki ederek veya apoptozisi artırarak respiratuvar epitelyal hücrelerin ölümüne yol açarlar (75, 76).

### **Salyadaki periodontal hastalıkla ilişkili enzimlerin mukozal yüzeyleri modifiye ederek respiratuvar patojenlerin adezyon ve kolonizasyonunu arttırması**

Çalışmalar, *Pseudomonas aeruginosa* gibi respiratuvar patojenlerin, daha önceden oral bakterilerin kolonize olduğu oral epitel hücrelerine, kolonizasyon olmayan hücrelere göre daha iyi tutunduğunu göstermiştir. Non-kolonize epitelyal hücrelere tripsin uygulanmasının ardından, respiratuvar patojenlerin adezyonunda artış görülmüştür. Bu bulgular, bakteriyel adezyonla mukozada oluşan değişikliklerin, epitelyal

yüzeylelerden fibronektin kaybıyla ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Bakteriyel proteazlarla fibronektinin uzaklaştırılması, respiratuvar patojenlerin adezinleri için mukozal yüzeylelerde bulunan reseptörleri açığa çıkarır. Mukozal epitelyal hücre fibronektini miktarı ile Gram (-) basillerin bu hücrelere bağlanması arasında ters orantılı bir ilişki olduğunu rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır (77).

Salya içeriğinde bulunan fibronektin yıkıcı enzimler bakteri veya PMNL kaynaklıdır. Periodontal durum ve oral hijyen salyadaki hidrolitik enzimlerin aktivitesiyle yakın ilişkilidir. Periodontal hastalığı olan bireylelerde, dental plaktaki *P.gingivalis* ve spiroketlerin proteazları, mukozal epiteli değiştirerek respiratuvar patojenlerin adezyon ve kolonizasyonunu arttırabilir (17).

### **Periodontal hastalıkla ilişkili enzimlerin patojenik bakterilerin üzerindeki salivar pelikülü yıkması**

Son çalışmalar, respiratuvar patojen *Haemophilus influenzae*'nın mukozal sekresyonlardaki koruyucu müsinlere, sialik asit kısmından bağlandığını desteklemektedir. Sialidaz gibi enzimler, müsinlerin *H. influenza* gibi patojenlere bağlanma ve ortadan kaldırma özelliklerini azaltırlar ya da respiratuvar epiteli değiştirerek patojenlerin adezyonunu arttırabilirler.

Birçok çalışma, bazı oral bakterilerin salivar komponentleri yıkıma uğrattığını desteklemektedir. Kötü oral hijyene bağlı olarak dental plak artışı, koruyucu özelliği olan müsin gibi sekretuar komponentleri yıkıma uğratan tükürük hidrolitik enzimlerinin artışıyla sonuçlanabilir. Bu da yüksek risk altındaki bireylelerde non-spesifik defansı zayıflatır (78, 79).

## **Periodontal dokulardan kaynaklanan sitokinlerin respiratuvar epitelini değiştirerek respiratuvar patojen enfeksiyonlarını ilerletmesi**

Tedavi edilmemiş periodontal hastalık, oral bakterilerin oral dokuları ve periodonsiyum hücrelerini (epitelyal, endotelyal hücreler, fibroblastlar, makrofajlar, beyaz hücreler) uyarmasıyla birçok sitokin ve biyolojik olarak aktif moleküllerin salımına neden olur. Epitel ve bağ doku hücreleri tarafından bakterilere cevap olarak üretilen sitokinler arasında IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  yer almaktadır. Oral bakteriler aynı zamanda periferik mononükleer hücreleri uyararak IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin sentezine neden olurlar (15).

Epitelyal hücrelerin, sitokin stimülasyonuna cevap olarak çeşitli hücrelerin yüzeylerinden adezyon moleküllerinin ekspresyonunu etkilediği bilinmektedir. Bu durum bakteriyel patojenlerle mukozal yüzeyler arasındaki etkileşimi değiştirmektedir (26).

KOAH'ta büyük hava yolları epitelinde meydana gelen hasarın, respiratuvar epitelden proenflamatuvar sitokinlerin salımıyla ilişkili olduğu düşünölmektedir. Bu sitokinler, PMNL'lerin bölgeye toplanması ve infiltrasyonu, devamında da PMNL'lerden proteolitik enzimler ve toksik oksijen radikallerinin salımına neden olur. Respiratuvar epitelden sitokinlerin salımı, patojenlerin veya ürünlerinin respiratuvar epitel hücrelerine bağlanmasıyla oluşabilir (14). Bu mekanizma, mukozal reseptörlere bağlanarak hücrelerden sitokin ve hücre adezyon moleküllerinin yapımını stimüle eden H. influenza ve Streptococcus pneumonia için gösterilmiştir (80, 81).

Ayrıca sekresyonlarda bulunan oral bakteriler, aspirasyon yoluyla respiratuvar epitel yüzeylerine tutunabilmektedir. Oral bakterilerin bu

bağlantısı mukozal epitelden sitokin yapımını stimüle eder. Oral dokulardan ve DOS'tan kaynaklanan sitokinlerin, distal respiratuvar epiteli kontamine ederek bu hücreleri uyarması mümkündür. Uyarılan respiratuvar hücreler, PMNL'lerin bölgeye toplanmasına neden olan diğer sitokinleri üretirler. Enflamatuvar hücrelerin hidrolitik enzimleri ve diğer modifiye edici molekülleri, epitelde hasara ve respiratuvar patojenlerin kolonizasyonuna yatkın hale gelmesine yol açabilir (17, 82).

Oral bakteriler sitokin salımını birçok farklı yoldan etkileyebilirler. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, IL-8'in gingival epitelyal hücrelerden normal oral flora komponentlerine cevap olarak salgılandığı gösterilmiştir. P.gingivalis, gingival epitel hücrelerden IL-8 salınımı inhibe eder, bu inhibisyon IL-8 mRNA'sında azalmayla ilişkilidir. P.gingivalisin non-invaziv mutantlarının böyle bir inhibisyona neden olmadığı gösterilmiştir. P.gingivalis kolonizasyonunun olduğu bölgelerde invazyona bağlı gingival IL-8 yıkımı, mukozal defansta hasarla sonuçlanır. Respiratuvar epitelde, P.gingivalisin benzer bir etkisi tam olarak bilinmemektedir. Böyle bir etki, lokal sitokin ağında değişikliğe yol açarak akciğerdeki yıkıcı lezyonların ilerlemesiyle sonuçlanabilir (83).

#### **2-4. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS)**

Periodontal hastalığın teşhisinde kullanılan geleneksel yöntemler (dişetinde renk değişikliği, uyarana bağlı kanama, cep derinliği ve klinik ataçman seviyesi gibi), hastalığın aktivitesi ve seyri hakkında çok fazla bilgi verememektedir. Geliştirilen diagnostik testler ile periodontal



hastalıkların patogeneğinde rol oynayan, konak dokularından kaynaklanan enzimler, doku yıkım ürünleri ve enflamatuvar mediyatörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu moleküllerden bazılarının periodontal hastalık teşhisinde önemli belirleyiciler olduğu düşünülmektedir (84).

DOS, gingival kapiller yataktan kaynaklanan serum komponentlerinin, dişeti bağ dokusundan sulkuler epiteli geçerek dişeti oluşuna sızmasıyla meydana gelir. Önceleri transuda olarak tanımlanırken, artık enflamatuvar değişimlerin tüm özelliklerini yansıtan, iltihabi bir eksuda olduğu bilinmektedir (85).

Serum komponentlerinin yanı sıra, içeriğinde enflamatuvar hücreler, deskuame epitel hücreleri, Na, K, Ca, Mg gibi elektrolit ve iyonlar, protein ve karbohidratlar gibi organik bileşikler bulunmaktadır. DOS'ta tespit edilen metabolik ve bakteriyel ürünler arasında laktik asit, üre, endotoksinler, sitotoksik maddeler, kollajenazlar, elastaz, alkale fosfat, aspartat aminotransferaz, myeloperoksidaz gibi enzimler sayılabilir (86).

Birçok çalışma gingivitisin klinik ve histolojik belirtileriyle artmış gingival sıvı akışının yüksek korelasyon gösterdiğini tespit etmiştir. DOS yapımı, çiğneme, diş fırçalama ve gingival masaj gibi mekanik uyarılarla veya ovulasyon, hamilelik, oral kontraseptif kullanımı gibi hormonal değişikliklerle artış gösterir. Sigara kullanımı, periodontal tedavi ve sirkadiyan periyot, DOS miktarını etkileyen diğer faktörlerdendir. Periodontal tedavide kullanılan tetrasiklinler ve metronidazolün DOS'a geçiş gösterdiği belirlenmiştir (86).

DOS'un toplanmasında standart kağıt şeritler, mikrokapiller tüpler, mikropipetler, mikroşırınga ve plastik şeritlerin uygulandığı farklı teknikler kullanılmaktadır. Bu materyaller içinde en yaygın kullanılanı

standart kağıt şeritlerdir. Bu şeritler, dişeti oluğunda standart bir süre bekletilerek sıvı içeriğiyle saturasyonu sağlanır. Şeritlerde toplanan sıvı hacmi farklı metodlarla ölçülmektedir (87). Elektronik cihazlarla yapılan değerlendirilmeler kullanım kolaylığı ve klinik gingival indekslerle korelasyon göstermesi açısından tercih edilmektedir (88).

DOS'ta, periodontal hastalıkla ilgili çalışılan parametreler, konak kaynaklı enzimler, doku yıkım ürünleri ve enflamatuvar mediyatörler olarak sınıflandırılabilir. Konak kaynaklı aspartat aminotransferaz, alkalin fosfataz,  $\beta$ -glukuronidaz, elastaz, katepsinler, matriks metalloproteinazları gibi enzimler ve ekstrasellüler matriks komponentlerinin yıkım ürünleri olan hidrokisprolin ve glukozaminoglikanlar aktif yıkımın belirleyicisi olarak değerlendirilmektedir. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-8 gibi sitokinler ve PGE<sub>2</sub> periodontal hastalık ilerleyişini belirlemede önemli aday moleküller olduğu düşünülmektedir (89, 90).

Son yıllarda, DOS analizi, sistemik hastalık ve durumların periodontal dokular üzerindeki etkisini belirlemenin yanı sıra, periodontal hastalıkların bazı sistemik hastalıkların patogenezindeki rolünü değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır (91).

## **2-5. Periodontal Hastalıkta Sitokin ve Hücre Adezyon Molekülleri**

### **2-5.1. Sitokinler**

Düşük molekül ağırlıklı soluble proteinler olan sitokinler, hücreler arası sinyal ileten haberci moleküllerdir. Sitokinler, bağışıklık ve enflamasyonun farklı aşamalarında rol oynayarak, konak cevabının şiddetini ve süresini belirler, aynı zamanda, hücre büyümesi ve farklılaşmasında etkilidirler (92). Sitokinlerin salımı ve etkileri, inhibitörler ve reseptörlerle düzenlenen kompleks olaylardır. Çoğu sitokin üretildiği hücreyi uyarabilme özelliğine sahiptir, böylece kendinin ve diğer sitokinlerin yapımını düzenleyebilir. Sitokinlerin etkileşimleri spesifik hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir, hedef hücre üzerinde farklı etkileri olabilir (18).

Sitokinlerin esas kaynağı makrofajlar ve T lenfositler olmakla birlikte birçok hücre tarafından sentezlenirler. Çok düşük konsantrasyonlarda ve kısa süreli üretilen sitokinler, dokuda lokal olarak etki gösterirler. Fakat uyarı uzun süre devam ederse, sitokin reseptörlerinin yetersiz kalması ile sitokinlerin dolaşıma karıştığı görülür (27, 92).

Uygun sitokin cevabı birçok hastalığın immünopatolojisinde kritik önem taşımaktadır. Uygun olmayan cevap hastalığın ilerleyişi ve doku yıkımıyla sonuçlanabilmektedir. İmmün sistemin belli bir patojene karşı doğru cevabı nasıl belirlediğinin ortaya konması, bütün enfeksiyöz hastalıkların patogenezinin anlaşılması için gereklidir (18).

IL'ler, sitokinlerin önemli bir alt grubudur. Lökositlerin, epitel, endotel hücreleri ve fibroblastlar gibi immün ve enflamatuvar süreçte görev alan hücrelerle iletişimde rol oynarlar. Sitokinler fonksiyonlarına göre üç grupta toplanabilir. Kemokinler lökositlerin enflame dokulara bağlanması ve aktivasyonundan sorumludurlar. Kemotaktik sitokinlerin en önemli üyesi olan IL-8, PMNL'ler başta olmak üzere tüm lökositler için güçlü bir kemoatraktandır. MCP-1, interferon (IF)  $\gamma$  indükleyici protein (IP-10), makrofaj enflamatuvar protein (MIP)-1 $\alpha$ , T lenfosit cevabını düzenlemede önemli role sahip kemokinlerdir. MCP-1 ve IP-10'un yardımcı T lenfosit (Th) 2, MIP-1 $\alpha$ 'nın Th1 lenfositler üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (93).

Lenfokinler Th1 ve Th2 tarafından üretilen, humoral ve hücrel immünitede rol alan sitokinlerdir. Th1 sitokinler arasında IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13; Th2 sitokinler arasında IL-2, interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) ve TNF- $\beta$  yer almaktadır. Th1 sitokinler, intrasellüler patojenlere karşı hücrel immüniteyi aktive ederken, Th2 sitokinler anti-enflamatuvar özellikleriyle, ekstrasellüler patojenlere ve parazitlere karşı humoral immün cevabın oluşumunda rol alırlar. Th1/Th2 profilinin immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir (41).

Proenflamatuvar sitokinler (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ ) kemik rezorpsiyonu ve kemik yapımının inhibisyonunu stimüle ederler. IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ 'nın endotel üzerindeki etkileri, PMNL ve monositlerin enflamasyon alanına göçünü sağlar. Bu iki molekül, kronik enflamatuvar hastalıklarda doku yıkımı ve kemik kaybından sorumlu anahtar moleküllerdir. Kemik demiralizasyonu, osteoklast aktivasyonu ve bağ doku matriksi yıkımı gibi katabolik olaylarda rol oynarlar (5).

Enflame dokulardan elde edilen fibroblastların, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IFN $\gamma$  VE TNF- $\alpha$  gibi sitokinleri yüksek oranda ürettikleri tespit edilmiştir. Fakat bu sitokinlerin hastalık ve sağlıktaki ilişkisi tam olarak açıklanamamıştır. Enflamatuvar sitokinler birbirlerinin aktivitesini etkilemektedir ve hastalık şiddeti bu kombine etkiyle ilişkilidir (92, 94).

Periodontitisteki en önemli iltihabi aracı molekül olduğu düşünülen IL-1 başlıca, mikrobiyal ürünler, immün kompleks ve diğer sitokinlerce aktive olan makrofajlar veya lenfositler tarafından salınır. Aynı zamanda kan trombositleri, fibroblastlar, keratinositler ve endotelial hücrelerden de salımı gerçekleşmektedir (18). IL-1'in agonist etki gösteren ve farklı genlerle kodlanan, IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  alt grupları tanımlanmıştır. Bu iki molekülün proenflamatuvar, katabolik ve diğer biyolojik aktiviteleri benzetmekle birlikte, IL-1 $\beta$ 'nin daha potent olduğu düşünülmektedir. IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ 'ya göre 10-50 kat daha fazla üretilmektedir. Her iki tip IL-1 sinyal iletimi için, bazı lenfositler üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanmaya ihtiyaç duyarlar. IL-1 için tanımlanan iki reseptörden IL-1RI, sinyal iletiminden sorumludur. IL-1RII plazmada IL-1'e bağlanarak antagonist rol oynar. IL-1 reseptörlerinin sinyal iletimi ve biyolojik aktiviteleri, IL-1 ailesinde yer alan IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) tarafından kontrol edilmektedir (95-97). IL-10, IL-4 ve TGF- $\beta$  gibi sitokinlerin IL-1 üzerine inhibitör etkileri gösterilmiştir (18).

IL-1 pleiotropik bir sitokindir ve farklı biyolojik etkilere sahiptir. Osteoklast toplanması ve aktivasyonun yanı sıra, bağ doku fibroblastlarından, MMP gibi ekstrasellüler ara madde yıkımından sorumlu enzimlerin üretimini uyarır. Periodontal lezyonlarda, nötrofil ve monosit/makrofaj birikimi IL-1'in seviyesinde artışla ilişkilidir. IL-1

lökositlerin dolaşımından enflamasyon alanına geçişini sağlayan ICAM-1, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)-1 ve E-Selektin gibi adezyon moleküllerinin üretimini düzenler. Diğer bir proenflamatuvar etkisi vasküler geçirgenliğin artışında rol oynayan prostaglandin (PG)E<sub>2</sub> üretimini arttırmasıdır (92).

IL-1 periodontal enflamasyonda ve birçok kronik hastalıkta, doku yıkımından sorumlu başlıca moleküldür. Romatoid artrit, kolit, diyabet, multiple skleroz, astım gibi hastalıklarda ve hatta septik şokta yüksek konsantrasyonlarda olduğu tespit edilmiştir (97, 98)

Halmlund ve arkadaşlarının (99) çalışmasında, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-1ra seviyeleri, periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek tespit edilmiştir. Tedavi sonrası her üç molekülün seviyelerinde anlamlı azalmalar belirlenmiştir. IL-1ra'nın hastalıkta yüksek seviyede olması, reseptör antagonistinin reseptör ligandlarından fazla olması ile açıklanmaktadır. IL-1'in hala aktivite göstermesi, antagonistlerin agonistlere göre reseptörlere daha düşük afinite göstermesine bağlı olabilir. Klinik ve hayvan deneyleri IL-1ra'nın enflamatuvar cevabı iyleştirdiğini göstermiştir (99).

IL-1'in periodontitis bölgelerinde sağlıklı bölgelere göre yüksek seviyelerde oluşu, şiddetli enflamasyona veya IL-1 yapımındaki yapısal farklılıklara bağlanmıştır. Şiddetli periodontitisli bireylerde IL-1 genotipinin daha sık görüldüğü belirlenmiştir (100-102).

Figueredo ve arkadaşlarının (103) çalışmasında, gingivitisli bireylerden ve periodontitisli bireylerin sığ ve derin ceplerinden alınan DOS örneklerinde IL-1 $\beta$  seviyeleri değerlendirilmiştir. Periodontitisli bireylerde gingivitisli bireylere göre daha yüksek IL-1 $\beta$  seviyeleri belirlenirken, periodontitisli bireylerin sığ ve derin cepleri arasında fark

görülmemiştir. IL-1 $\beta$ , artan enflamasyon ve cep derinliğiyle korelasyon göstermiştir (103). Wilton ve arkadaşlarının (104) çalışmasında klinik parametrelerle IL-1 arasında korelasyon tespit edilmemiştir.

Ishihara ve arkadaşlarının (105) çalışmasında, periodontitisli ve sağlıklı bölgelerden alınan DOS örneklerinde, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1ra ve total IL-1/IL-1ra oranı ve klinik parametrelerle ilişkisi değerlendirilmiştir. Hastalık aktivitesine bağlı olarak IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  seviyelerinde ve total IL-1/IL-1ra oranında artışın alveolar kemik kaybıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Literatürde erişkin veya inatçı periodontitis vakalarında geçmiş ataçman kaybını IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin DOS'ta artan seviyeleriyle ilişkilendiren çalışmalar da bulunmaktadır (105).

Periodontitisli bölgelerden elde edilen dişeti biyopsilerinde, sağlıklı bölgelere göre IL-1 $\beta$  konsantrasyonunun arttığı belirlenmiştir. Bu artış, gingival indeks ve plak indeks gibi klinik parametrelerle ve iltihabi hücre yoğunluğuyla pozitif korelasyon göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçları, dokuda saptanan IL-1 $\beta$ 'nin periodontal inflamasyonun şiddeti ve hastalık aktivitesiyle uyum gösterdiğini ortaya koymuştur (106). Kronik periodontitisli bireylerde DOS'ta IL-1 $\beta$  ve IL-1ra'nın konsantrasyonlarını sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştıran bir çalışmada, sağlıklı ve periodontitisli bölgeler arasında bu moleküller açısından anlamlı fark görülmemiştir. Periodontitis bölgeleri karşılaştırıldığında DOS IL-1 $\beta$  konsantrasyonunun kanamalı bölgelerde daha fazla olduğu, IL-1ra'nın ise iki bölge arasında farklı olmadığı tespit edilmiştir. Buna karşın aynı bölgelerde IL-1 $\beta$  seviyesi arttıkça ve IL-1ra seviyesinin düştüğü tespit edilmiştir (107).

## 2-5.2. Hücre Adezyon Molekülleri

Lökositlerin dolaşımı terk edip enflamasyon alanına göç edebilmesi için önce endotel hücrelerine, sonrasında ekstrasellüler matriks komponentlerine bağlanması gerekmektedir. Yine immün yanıtın başlangıcında antijeni tanınması için, lenfositlerin antijen sunan hücrelere yapışmaları gerekir. Bu yapışma olayları hücre yüzeyinde yapısal olarak bulunan, bazı uyarılarla hücre yüzeyinde beliren, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşiminde rol alan hücre adezyon molekülleri yoluyla gerçekleşir (108).

Transmembran glikoproteinler olarak tanımlanan adezyon molekülleri, hücre korunmasında, yara iyileşmesinde, doku bütünlüğünün sağlanmasında görev alırlar. Hücrelerin çoğalması ve göçü gibi önemli hareketlerin başlatılması, endotel ve epitel hücrelerinin seçici bir bariyer oluşturması, hücrelerin birbirine ve matrikse bağlanması, adezyon molekülleri aracılığıyla gerçekleştirilir. Ayrıca bu moleküller, hücre içi ya da hücreler arası sinyal iletiminin düzenlenmesinde de etkin roller üstlenmektedir. Adezyon proteini olarak fonksiyon gören yaklaşık 3 düzine yüzey molekülü, selektinler, integrinler ve immünglobulinler olmak üç ana grupta toplanabilir (109).

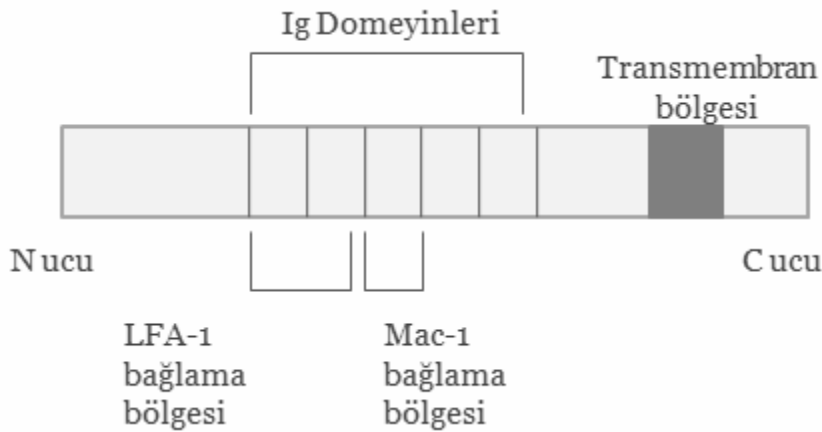
Selektinler, lökositler ve endotel hücreleri üzerindeki karbohidrat ligandlarına bağlanırlar, enflamasyon bölgesinde lökositlerin damar endoteline yapışma ve geçiş öncesinde yavaşlayıp, yuvarlanma hareketi yapmalarını sağlarlar. Buldukları hücrelere göre Endotelyal (E-Selektin, Trombosit (P-Selektin) ve Lökosit (L-Selektin) olarak adlandırılırlar. Ortamda sitokinlerin artması sonucu, aktive olan



enflamatuvar hücrenin üzerindeki selektinlerin yerine daha kuvvetli bağlanmayı sağlayan integrin grubu adezyon molekülleri geçer (110).

İntegrinler, hücre ve ekstrasellüler matriks arasındaki etkileşimi sağlayarak hücre-hücre adezyonuna katkıda bulunurlar. İntegrinlerin çeşitli alt gruplarının birleşim epiteli hücrelerinden salındığı tespit edilmiştir. Bu integrinler, internal bazal laminanın matriks komponentleriyle, birleşim epitelinin eksternal bazal membranı arasında doku bütünlüğünü sağlar. Önemli üyelerinden olan lökosit fonksiyonuyla ilişkili antijen (LFA-1) lökositlerin endotele ve diğer immün hücrelere bağlanmasında görev alır. IL-8 gibi sitokinler, LFA-1'in, damar endotelinden sentezlenen ICAM-1 gibi ligandlarına bağlanma kapasitesini arttırmaktadır (111).

Adeziv etkileşimi yönlendiren moleküller arasında dikkat çeken ICAM-1, immünglobulin süpergen ailesinin bir üyesidir. İntegrin ailesinden tüm lökositlerde bulunan LFA-1 ve esas olarak PMNL'lerde, monositlerde ve eozinofillerde bulunan makrofaj antijen-1 (Mac-1) ile birleşir. ICAM-1 monosit ve endotel hücreleri gibi hücrelerde yapısal olarak bulunmakla birlikte enflamasyon varlığında sitokinlere bağlı olarak hücre yüzeyinde yoğunluğu artmaktadır (112, 113).



Şekil 2. ICAM-1 Molekülü (113)

ICAM-1, monosit, lenfosit ve PMNL'lerin aktive endotele adezyonunda kritik önem taşır. Ayrıca endotel hücrelerinde varlığı, lenfositlerin damar çeperlerinden migrasyonunu sağlamaktadır (109). ICAM-1'in ekstrasellüler kısmının proteolitik ayrılması ile soluble formu oluşur. sICAM-1, güçlü antiinflamatuvar etki ve immün fonksiyonları düzenleyici role sahiptir. Ayrıca ICAM'in hücre adezyon fonksiyonunu bloke ettiği rapor edilmiştir (114). İlk olarak normal insan serumunda tespit edilen sICAM-1'in serum düzeylerinin birçok enfeksiyöz, inflamatuvar ve neoplastik hastalıkta artmış olması, bu patolojik durumların teşhisinde önemli bir parametre olabileceğini göstermektedir (20).

*In-vitro* çalışmalarda IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin etkisiyle, endotelden ICAM-1 sentezinin arttığı tespit edilmiştir (16, 115). Ayrıca *in-vivo* değerlendirmelerde, inflamasyon bölgesine yakın endotel hücrelerinde yoğun bir ICAM-1 ekspresyonu belirlenmiştir. Periodontal sağlık durumunda bile, birleşim epitelinden salınan ICAM-1, çevre oral epitele göre daha yüksektir. Crawford'un çalışmasında (116), birleşim epiteli ve cep epitelinden ICAM-1 ekspresyonunun tespit edilmesi, ICAM-1'in yalnızca endotelden gingival dokulara değil, aynı zamanda gingival sulkusa ve periodontal cebe lökosit göçünden sorumlu olduğunu göstermiştir.

Yapılan klinik çalışmalarda, periodontitisli bireylerde DOS ICAM-1 düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde aynı bireyin periodontitis bölgelerinde, sağlıklı ve gingivitisli bölgelere göre daha yüksek ICAM-1 seviyeleri tespit edilmiştir. Adezyon moleküllerinin soluble formlarının, sitokin indüksiyonundan kaynaklanan hücre hasarının sonucunda salındığı düşünülmektedir (117).

ICAM-1'in deneysel gingivite ve plak varlığında da ekspresyonunun arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Mole ve arkadaşlarının (118) çalışmasında, periodontal sağlık, gingivitis, kronik periodontitis ve şiddetli periodontitis bölgelerinden alınan DOS örneklerinde, sICAM-1 değerlendirilmiştir. sICAM-1'in plak birikiminin yüksek olduğu enflamasyon bölgelerinde arttığı, kanama varlığı veya cep derinliği artışına bağlı olarak değişim göstermediği rapor edilmiştir (118).

Serum ve DOS ICAM-1 değerlerinin sigara içen periodontitisli bireylerde karşılaştırıldığı çalışmada sigara içenlerde serumda yüksek, DOS'ta düşük ICAM-1 seviyeleri tespit edilmiştir (119). Ayrıca periodontal tedavi sonrasında yara iyileşmesi sırasında ICAM-1 seviyesinin düştüğünü rapor eden çalışmalar vardır (120).

Pischoff ve arkadaşlarının (121) çalışmasında, generalize agresif periodontitisli bireylerde periodontal tedavinin serum hücre adezyon molekülü seviyelerine etkisi değerlendirilmiştir. Aylık kontrollerde, subgingival diştaşı temizliği, kök düzleştirme prosedürü uygulanan ve antibiyotik tedavisi alan hastaların altı ay sonunda sE-selektin seviyelerinde anlamlı bir azalma tespit edilirken, sICAM-1 seviyesi etkilenmemiştir (121).

## **2-6. KOAH Patogenezinde Sitokinler ve Hücre Adezyon Molekülleri**

### **2-6.1. Sitokinler**

KOAH hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda kronik enflamasyonla karakterizedir. Kronik enflamasyonla birlikte oksidatif stres ve proteinaz-antiproteinaz dengesizliği ilerleyici yıkım ve anormal tamir sürecine neden olmaktadır. KOAH primer olarak akciğerleri etkilemekle birlikte, vücut kitle indeksinde düşüş ve periferik kas fonksiyonlarında hasar gibi sistemik bulgulara da neden olur. Bu bulguların, artmış oksidatif stres, proenflamatuvar sitokinler ve dolaşımdaki enflamatuvar hücrelerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (122).

Akciğerlerde, endotelin yapısındaki değişiklikler ve antikoagülan özellikleri, lökosit migrasyon ve adezyonu, siklooksijenaz ve PG yapımı, immün sistem komponentlerinin ekspresyonu gibi birçok biyolojik olay sitokinler tarafından düzenlenmektedir. Pulmoner dolaşımdaki aktive makrofajlardan birçok sitokinin salımı gerçekleşmektedir. Sitokinlerin ürettiği elastaz ve kollajenaz gibi enzimler, proteinaz-antiproteinaz dengesizliğine yol açmaktadır (19).

Önceleri akciğer hasarı gelişiminde kompleman ve koagülasyon ürünlerinin rol oynadığı düşünülürken, son yıllarda sitokinlerin akciğer enflamasyonlarındaki rolüne dikkat çekilmektedir. Sitokin ağının, akut ve kronik akciğer hastalıklarında enflamatuvar cevabın başlatılması, düzenlenmesi ve çözülmesinde temel moleküller olduğu bilinmektedir (14).

Yapısal farklılıklarına rağmen, erken cevap sitokinleri olarak adlandırılan IL-1 ve TNF- $\alpha$  enflamatuvar cevapta benzer fonksiyonel aktiviteye sahiptir. KOAH'ta makrofajların artışı TNF- $\alpha$  ve IL-1 için önemli bir kaynaktır. Sigara dumanında bulunan oksidanlar, makrofaj ve epitel hücrelerinden bu sitokinlerin salımını arttırmaktadır. Stabil KOAH hastalarında balgamda IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir (123).

IL-1 $\beta$  amfizemle uyumlu olarak distal hava boşluğunda genişlemeye, alveolar septadaki elastin fibrillerde yıkın ve hava yollarında fibrozise neden olmaktadır. Ayrıca hava yollarında kalınlaşma, artan mûsin yapımı ve lenfositik kümeleşmeden sorumludur. IL-1 $\beta$  kemik iliğinden PMNL'lerin salımını ve birçok hücreden farklı sitokinlerin salımını etkilemekte, fibroblast proliferasyonu, PG ve kollajenaz sekresyonunu da arttırmaktadır (14, 52, 98).

Sigara içen KOAH'lı bireylerden alınan bronşiyal epitel hücrelerinde IL-1 yapımının sigara içmeyenlere göre daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu durum IL-1'in sigaraya bağlı enflamatuvar süreçte rol oynadığına işaret edebilir. KOAH'lı bireylerin makrofajlarında, IL-1 $\beta$ 'nın enflamatuvar sitokin, kemokin ve MMP-9 salımını arttırdığı tespit edilmiştir (124).

Oudjik ve arkadaşlarının (125) KOAH'lı bireylerin periferel kan PMNL'lerinde gen profilini değerlendirdikleri çalışmada, IL-1 $\beta$  gibi proenflamatuvar mediyatörlerin gen ekspresyonun sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda akciğer fonksiyon bozukluğu ile periferel kanda belirlenen sistemik reaksiyonun ilişkili olduğu ve KOAH ilerleyişinde belirleyici olabileceği öne sürülmüştür (125). Asada ve arkadaşları (126), IL-1 $\beta$  -511 gen

polimorfizminin KOAH'la ilişkili olabileceğini göstermiştir. Benzer şekilde Hegab ve arkadaşlarının (127) çalışmasında, IL-1 $\beta$  gen haplotipinin KOAH patogeneğinde etkili olabileceği ve bu genetik faktörlerin farklı populasyonlarda KOAH'a duyarlılığı arttırabileceği gösterilmiştir.

Pinto-Palata ve arkadaşlarının (122) çalışmasında serumda bakılan çok sayıda enflamatuvar mediyatör arasında IL-1 $\beta$ 'nın da, KOAH'lı bireylerde artış gösterdiği tespit edilmiştir. Postnikova ve arkadaşlarının çalışması (128), KOAH'lı bireylerde sağlıklı bireylere göre, kan PMNL'leri ve BAL'da IL-1 $\beta$  seviyelerinin arttığını belirlemiştir. Kochetkova ve arkadaşlarının (129) çalışmasında, FEV1'le negatif ilişkili olarak IL-1 $\beta$  gibi serum proenflamatuvar sitokinlerinde artış olduğunu gösterilmiştir.

## **2-6.2. Hücre Adezyon Molekülleri**

KOAH hastalarında yapılan histolojik değerlendirmeler, hava yollarında monosit/makrofaj ve T lenfosit infiltrasyonu ile artmış PMNL'lerin bulunduğunu göstermektedir. Bu moleküllerin endotel hücreleri ve lökositlerin yüzeylerinden ekspresyonu proenflamatuvar sitokinlerce düzenlenir. Adezyon molekülleri vasküler kompartmandan enflame dokuya lökosit göçüne aracılık ederler. Adezyon moleküllerinin soluble izoformlarının sirkulasyonda artışı, enflamasyon ve endotelial aktivasyonun belirleyicisi olarak düşünülmektedir (14, 60, 62, 63).

Dolaşımdaki enflamatuvar hücrelerin pulmonar interstisyum ve hava yollarına göç etmesinde rol oynayan hücre adezyon molekülleri

içinde, immünglobulin ailesinde yer alan ICAM-1 de bulunmaktadır. ICAM-1, Mac-1 ve LFA-1'e bağlanarak PMNL ve monositlerin endotele adezyonu ve enflamasyon bölgesine doğru geçişine aracılık eder (112, 113). Noguera ve arkadaşlarının (130) çalışmasında, kontrol grubuna göre stabil KOAH hastalarında, sICAM-1 seviyesinin azalmış olduğu bildirilmiştir. Akut ataktaki KOAH'lı bireylerle stabil dönemdekiler karşılaştırıldığında, Mac-1 salımında meydana gelen farklılıklar sonucunda, adezyon moleküllerinin salım paterninde değişiklik olduğu, sICAM-1 düzeyindeki azalmanın endotel hasarı ve disfonksiyona bağlı olabileceği öne sürülmüştür (130). Bu çalışmanın aksine Riise ve arkadaşları (60), stabil KOAH'lı bireylerde, sigara içmeyen sağlıklı bireylere göre serum ve BAL'da ICAM-1 düzeyini yüksek bulmuşlardır.

Di Stefano ve arkadaşlarının (61) çalışmasında, KOAH'lı bireylerle sigara içen ve içmeyen sağlıklı bireylerden alınan bronş biyopsilerinde, KOAH'lı bireylerin bazal epitel hücrelerinde ICAM-1 salımının arttığı görülmüştür. Sigara içenler ve içmeyenler arasında bu molekül açısından fark olmaması, KOAH'ta artan adezyon molekülü yapımının, sigara kullanımına bağlı olmadığı, hastalığın yapısıyla ilgili olduğu sonucunu ortaya koymuştur. sICAM-1 salımı özellikle IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinler tarafından düzenlenmektedir. Di Stefano ve arkadaşları (61), bu sitokinlerin düzeyi ile hava yolu kısıtlılığı arasında ilişki olduğunu ve adezyon moleküllerinin düzeyinde artış olabileceğini belirtmişlerdir.

Adezyon moleküllerinin klinik parametrelerle ilişkisini araştıran çalışmalarda, Yurdakul ve arkadaşları (131), Zheng ve arkadaşları (132) sICAM-1 düzeyi ile FEV1 arasında negatif korelasyon tespit etmişlerdir. Benzer şekilde Atikcan ve arkadaşlarının (133) çalışmasında, hastalığın şiddetine bağlı olarak sICAM-1 seviyelerinde artışın FEV1'de azalmaya

neden olduğu belirtilmiştir. Takabate ve arkadaşlarının (134) çalışmasında, stabil KOAH tanısı konmuş bireylerde, yaş bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere kıyasla sICAM-1'in serumdaki düzeylerinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.



### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3-1. Çalışma ve Kontrol Grupları

Çalışma grubu, Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran, KOAH tanısı konmuş hastalardan oluşturuldu. Kontrol grubu ise SDÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'ne başvuran sistemik olarak sağlıklı bireyler arasından belirlendi. Çalışmaya katılan tüm bireyler, çalışmanın amacı ve yöntemleri hakkında bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı. Klinik ölçüm ve örneklemelerin ardından hastalara gereken periodontal tedavi prosedürü uygulandı. Araştırma için SDÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Toplantı tarihi 14/12/2005, toplantı sayısı 12/16).

**Çalışma grubu:** Radyografik ve spirometrik değerlendirmeler sonucunda FEV1<65 olarak tespit edilen, stabil, evre II KOAH hastalarından 37–70 yaşları arasında 49 erkek, 5 kadın çalışmaya dahil edildi. Bireylerin başka bir sistemik hastalığı olmamasına, son altı aydır periodontal tedavi görmemiş, en az iki aydır sistemik antibiyotik veya antienflamatuvar ilaç, oral veya inhale steroid kullanmamış olmasına, kadın hastaların hamilelik döneminde olmamasına ve hormon tedavisi görmüyor olmalarına dikkat edildi. Hastaların kullandıkları ilaçlar ve sigara kullanma alışkanlıkları kaydedildi.

**Kontrol grubu:** Kontrol grubuna yaşları 33–67 arasında değişen 45 erkek, 9 kadın birey dahil edildi. Bireylerin sistemik hastalığı bulunmamasına, son altı aydır periodontal tedavi görmemiş ve son iki

aydır sistemik antibiyotik veya antienflamatuvar ilaç kullanmamış olmalarına, kadın hastaların hamilelik döneminde olmamasına ve hormon tedavisi görmüyor olmalarına dikkat edildi. Bireylerin sigara kullanma alışkanlıkları kaydedildi. Kontrol grubundaki bireyler, kronik öksürük, balgam çıkarma ve nefes darlığı gibi KOAH semptomları ve biyomas maruziyeti gibi risk faktörleri açısından değerlendirildi. Bu özellikleri taşıyan bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma ve kontrol grubundaki bireyler sigara içme alışkanlıklarına göre sigara içen, içmeyen ve bırakmış olarak üç grupta toplandı.

Her iki grupta periodontal duruma göre yapılan sınıflamada en az 4 bölgede cep derinliği 4–5 mm olan kronik periodontitisli bireyler, periodontitis grubuna dahil edildi. Cep derinliği  $\leq 3$  mm olan bireyler periodontal açıdan sağlıklı grubu oluşturdu (135). Periodontal değerlendirmede örneklem bölgesi ve tüm ağız ölçümleri kaydedildi.

Çalışmaya katılan tüm bireylerden, periodontal kayıtları alındıktan en az 1 gün sonra, sabah 08.00-10.00 saatleri arasında olmak üzere venöz kan örnekleri ve dişeti oluşu sıvısı (DOS) örnekleri alındı.

## **3-2. Klinik Değerlendirme**

### **3-2.1. Plak İndeksi**

Plak ölçümünde plak indeksi (PI) kullanıldı (136). Bu indekse göre; 0: Dişeti bölgesinde plak olmadığını,

- 1: Serbest dişeti kenarında ve komşu diş yüzeyinde gözle görülemeyen, sadece sond ile fark edilebilen plak varlığını,
- 2: Dişeti cebi içerisinde ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde yoğun yumuşak eklenti varlığını,
- 3: Dişeti cebi içerisinde ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde gözle görülebilir yoğunlukta yumuşak eklenti varlığını gösterir.

Her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal, lingual yüzeyinden alınan plak indeksi değerleri toplandıktan sonra aşağıdaki formüle göre hesaplama yapıldı.

$$PI = \frac{\text{Tüm dişlerdeki plak değerleri toplamı}}{\text{Mevcut diş sayısı} \times 4}$$

### 3-2.2. Gingival İndeks

Dişetindeki enflamasyonu belirlemek amacıyla Löe ve Silness'in (137) gingival indeksi (Gİ) kullanılmıştır. Gingival indekse göre;

- 0: Sağlıklı dişetini,
- 1: Hafif iltihap, renkte hafif değişiklik, hafif ödem, sondlamada kanama olmadığını,
- 2: Orta derecede iltihap, kırmızılık, ödem ve parlaklık, sondlamada kanama varlığını,
- 3: Şiddetli iltihap, bariz kırmızılık ve ödem, ülser, spontan kanama varlığını gösterir.

Her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal, lingual yüzeyinden

alınan plak indeksi değerleri toplandıktan sonra aşağıdaki formüle göre hesaplama yapıldı.

$$GI = \frac{\text{Tüm dişlerdeki gingival indeks değerleri toplamı}}{\text{Mevcut diş sayısı} \times 4}$$

### **3-2.3. Kanama İndeksi**

Dişetinde kanama varlığı Ainamo ve Bay'in (1975) tanımladığı indeksle belirlendi (138). Bu indekse göre, periodontal sond gingival sulkus içinde hafif bir basınç uygulanarak gezdirildiğinde kanamanın oluşması durumunda (+), kanamanın olmaması durumunda (-) değer verildi. Sonuç değer yüzde olarak hesaplandı.

$$KI = \frac{\text{Kanama olan diş sayısı} \times 100}{\text{Mevcut diş sayısı}}$$

### **3-2.4. Periodontal Cep Derinliği**

Çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin cep derinliği (CD), altı noktadan (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual) Williams periodontal sondu (Hu Friedy, Chicago, Illinois, USA) ile ölçülmüştür. Periodontal sond basınç uygulanmadan dişlerin uzun eksenine paralel olarak konumlanarak, dişeti kenarından periodontal cep tabanına olan mesafe belirlendi.

$$CD = \frac{\text{Cep derinlikleri toplamı}}{\text{Mevcut diş sayısı} \times 6}$$

### **3-2.5. Klinik Ataçman Kaybı**

Çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin klinik ataçman kaybı (KAK), Williams periodontal sondu (Hu Friedy, Chicago, Illinois, USA) ile mine-sement sınırından periodontal cep tabanına olan mesafe ölçülerek saptandı. Her dişte altı noktadan (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual) ölçüm yapıldıktan sonra tüm ağız için KAK değeri aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$\text{KAK} = \frac{\text{Klinik ataçman kaybı toplamı}}{\text{Mevcut diş sayısı} \times 6}$$

### **3-2.6. Serum Örneklerinin Toplanması**

Çalışmaya katılan tüm bireylerden alınan kan örneklerinin santrifüjle serumları ayrıldı. Eppendorf tüplerine alınan serum örnekleri analiz gününe kadar -80°C’de bekletildi.

### **3-2.7. DOS Örneklerinin Toplanması**

DOS örnekleri üst çene molar bölgeye kadar olan dişlerden alındı. Standart kağıt şeritler (Periopaper, Proflow Inc, New York, USA), periodontal açıdan sağlıklı bireylerde cep derinliği  $\leq 3$  mm olan, periodontitisli bireylerde cep derinliği  $> 4$  mm olan dört veya beş interproksimal alana uygulandı. Uygulama öncesi supragingival plak steril küretlerle uzaklaştırılarak, örnek bölgesi basınçlı hava ile kurutuldu

ve pamuk rulolar yardımıyla tükürük izolasyonu sağlandı. Şeritler sulkus içine hafif direnç hissedilene kadar itilerek yerleştirildi. Bu sırada kanama sonucu kontamine olan örnekler çalışmaya dahil edilmedi. 30 saniye sulkusta bekletilen şeritlerin içerdiği sıvı hacmi, kalibre edilmiş Periotron 8000 cihazı (Oraflow Inc, Plainview, New York, USA) ile belirlendikten sonra, µl cinsinden DOS hacmine çevrildi. Eppendorf tüplerine alınarak analiz gününe kadar -80°C’de bekletildi.

### **3-3. Laboratuvar Analizleri**

Örneklerin analizleri Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı’nda yapıldı. IL-1β ve sICAM-1 enzim bağlı immunosorbant assay (ELISA) ticari kitleri (Biosource®, Belçika) kullanıldı. DOS örneklerinin ekstraksiyonu amacıyla %0.5 serum bovine albumin içeren Hank’s Buffer solüsyonu hazırlanarak, Eppendorf tüplerine 700 µl eklendi. 4000 rpm’de 15 dk santrifüj edildi.

#### **3-3.1. DOS ve Serumda IL-1β Analizi**

IL-1β ELISA yönteminin prensibi şöyledir. ELISA plaklarının kuyucukları, IL-1β’e özgü monoklonal antikorla (Mab 1) kaplıdır. Bu antikorlar kalibratör ve örneklerle verilen IL-1 moleküllerini bağlar, horseradish peroksidaz (HRP) bağlı antikorlar, (Mab 2) kuyucuklara eklenir. İnkübasyonun ardından yıkamayla bağlı olmayan antikorlar uzaklaştırılır. Kromojenik solüsyon (TMB) eklenerek inkübe edilir. Stop

solüsyonla reaksiyon durdurularak kolorimetrik değerlendirme yapılır. Bu kitle IL-1 $\beta$ 'nin belirlenebilir limiti 0.35 pg/ml'nin altındadır.

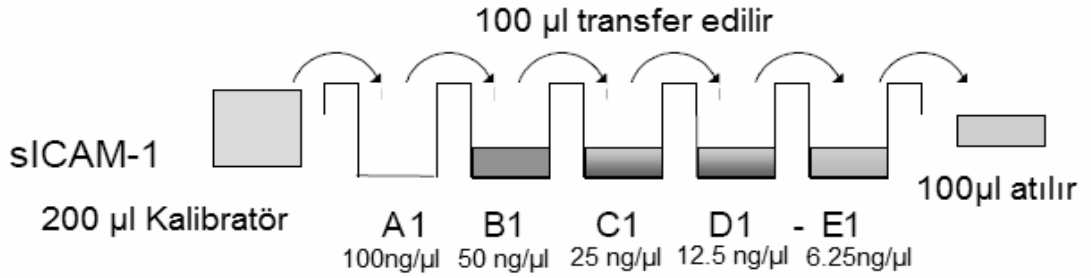
Çalışmamızda analizde kullanılacak çözeltiler, kitle bildirilen yönteme uygun olarak hazırlandı. Her birinden 200  $\mu$ l olmak üzere kalibratör, kontrol ve örnekler uygun kuyucuklara eklendi. Tüm kuyucuklara 50  $\mu$ l anti-IL-1 $\beta$  HRP konjugat ilave edildi, plastik örtüyle kapatılarak oda sıcaklığında 700 rpm ayarlı horizontal karıştırıcıda 2 saat bekletildi. Kuyucuklardaki sıvı aspire edildi ve her kuyucuk 0.4 ml yıkama solüsyonuyla 3 kez yıkandı. Tekrar sıvılar aspire edilerek bağlı olmayan antikolar uzaklaştırıldı. Tüm kuyucuklara 200  $\mu$ l kromojenik TMB solüsyonu eklendi ve oda sıcaklığında 700 rpm ayarlı horizontal karıştırıcıda 15 dakika inkübe edildi. Kuyucuklara 50  $\mu$ l stop solüsyon eklenerek kuyucukların absorbansı, 450 nm dalga boyunda spektrofotometre ile okutuldu. Optik okuyucudan elde edilen değerlere göre bir eğri oluşturuldu. Okunan serum IL-1 $\beta$  değerleri pg/ml olarak belirlendi. DOS IL-1 $\beta$  değerleri sulandırma miktarı ile (0.7 ml) çarpılarak total değer (pg) belirlendi. Birim hacimdeki DOS IL-1 $\beta$  konsantrasyonları okunan değerlerin DOS hacmine ( $\mu$ l) bölünmesiyle hesaplandı.

### **3-3.2. DOS ve Serumda ICAM-1 Analizi**

sICAM-1 ELISA yönteminin prensibi şöyledir. ELISA plaklarının kuyucukları, sICAM-1'e özgü monoklonal antikolarla kaplıdır. Bu antikolar, kalibratör ve örneklerle verilen sICAM-1 moleküllerini bağlar. HRP konjugat bağlı antikolar kuyucuklara eklenir ve ilk antikora tutunan sICAM-1'e bağlanır. İnkübasyonun ardından yıkama yapılarak bağlı olmayan antikolar uzaklaştırılır. Kromojenik TMB solüsyonunun

eklenmesinin ardından stop solüsyonla reaksiyon durdurularak kolorimetrik değerlendirme yapılır. sICAM-1'in belirlenebilir limiti 2.17 ng/ml'nin altındadır.

Çalışmamızda analizde kullanılacak çözeltiler, kitte bildirilen yönteme uygun olarak hazırlandı. Monoklonal antikora kaplı kuyucuklar 400 µl yıkama solüsyonuyla 2 kere yıkandı. 100 µl örnek dilüent ilk kuyucuklar boş bırakılarak kalibrasyon kuyucuklarına eklendi. Örnekler dublike olarak çalışıldı. 200 µl sICAM-1 kalibratörün kuyucuklar arasında aktarılmasıyla iki sıra, 100 ng/ml, 50 ng/ml, 25 ng/ml, 12.5 ng/ml ve 6.25 ng/ml konsantrasyonlarda standart hazırlandı.



Şekil 3. Standart kuyucukların hazırlanması

Boş kuyucuklara 100 µl, örnekler için bırakılan kuyucuklara 90 µl örnek dilüenti eklendi. Her örnekden, 10'ar µl, örnek kuyucuklarına eklendi ve içerik karıştırıldı. HRP konjugat hazırlanarak tüm kuyucuklara 50 µl eklendi. Üzeri plastik filmle kapatılarak oda sıcaklığında (18-25C°) 1 saat bekletildi. Tüm kuyucuklar 3 kez yıkama işlemi yapıldı. 100 µl TMB solüsyonu tüm kuyucuklara eklendi ve oda sıcaklığında 10 dakika, ışık almayacak şekilde bekletildi. En yüksek konsantrasyona sahip kalibratörde koyu mavi renk oluşumuyla her kuyucuğa 100 µl stop solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu.



Kuyucukların absorbanası, 450 nm dalga boyunda spektro-fotometre ile okutuldu. Optik okuyucudan elde edilen değerlere göre bir eğri oluşturuldu. Serum ve DOS sICAM-1 değerleri ng olarak ifade edildi. Okunan serum sICAM-1 değerleri ng/ml olarak belirlendi. DOS sICAM-1 değerleri sulandırma miktarı ile (0.7 ml) ile çarpılarak total değer (ng) belirlendi. Birim hacimdeki sICAM-1 konsantrasyonları okunan değerlerin DOS hacmine ( $\mu$ l) bölünmesiyle hesaplandı.

### **3-4. İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışma ve kontrol grupları arasındaki klinik ve biyokimyasal parametreler açısından yapılan karşılaştırılmalarda t-testi kullanıldı. Klinik ve biyokimyasal değerler arasındaki ilişki için Pearson korelasyon analizinden yararlandı. Sigara kullanımını iki grup arasında Ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Tüm hesaplamalarda,  $p < 0.05$  değeri istatistiksel anlamlılık için kritik değer kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmada, çalışma grubuna dahil edilen toplam 54 bireyin yaş ortalaması  $60.96 \pm 9.03$ , kontrol grubuna dahil edilen toplam 54 sağlıklı bireyin yaş ortalaması  $50.3 \pm 6.68$ 'di. İki grup arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Gruplarda sigara kullanımını içen, içmeyen ve bırakmış olarak sınıflandırıldığında çalışma ve kontrol grupları arasında sigara kullanımı açısından anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Diş sayıları açısından iki grup karşılaştırıldığında çalışma grubunun diş sayısı, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 2).

Tablo 2. Bireylerin sosyodemografik özellikleri

	Periodontal Tanı	Yaş	Diş Sayısı	Cinsiyet		Sigara Kullanımı		
				E	K	İçen	İçmeyen	Bırakmış
ÇALIŞMA GRUBU	Sağlıklı n=29	$60.17 \pm 10.12$	$18.34 \pm 5.61$	24	5	7	11	11
	Periodontitis n=25	$61.88 \pm 7.67$	$16.56 \pm 6.53$	25	0	11	7	7
KONTROL	Sağlıklı n=27	$50.56 \pm 7.18$	$22.59 \pm 4.21$	22	5	8	12	7
	Periodontitis n=27	$50.04 \pm 6.27$	$22.67 \pm 4.71$	23	4	7	10	10

Çalışma ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmada, çalışma grubunun Pİ ve bölge Pİ değerleri sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksekken ( $p<0.05$ ), diğer klinik parametreler açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 3).

Çalışma ve kontrol grubunun serum ve DOS örneklerinin tamamında IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 tespit edildi. Biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında, serum IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 seviyeleri KOAH grubunda anlamlı olarak yüksek, DOS sICAM-1 konsantrasyonu ve total DOS sICAM-1 seviyesi ise düşük bulundu ( $p<0.05$ ). DOS IL-1  $\beta$  konsantrasyonu ve total DOS IL-1 $\beta$  seviyesi açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 4).

Tablo 3. Çalışma ve kontrol grubunun klinik parametrelerinin karşılaştırılması

	Tüm Ağız			Bölge		
	Çalışma Grubu	Kontrol grubu	p	Çalışma Grubu	Kontrol grubu	p
Gİ	0.69±0.54	0.75±0.6	0.604	0.75±0.6	0.72±0.57	0.765
Pİ	1.68±0.64	1.18±0.62	*0.000	1.56±0.65	1.16±0.62	*0.001
Kİ (%)	35.33±30.24	27.71±29.86	0.191	26.11±33.51	32.87±35.75	0.313
CD (mm)	2.54±0.66	2,75±0.79	0.138	2.74±0.88	3.06±0.9	0.06
KAK (mm)	4.06±0.98	3.81±1.25	0,245	3.77±1.01	3.76±1.22	0.959

\* $p<0.05$

Tablo 4. Çalışma ve kontrol grubunun biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

		Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
<b>DOS Hacmi (µl)</b>		1.18±0.52	1.28±0.64	0.341
<b>Serum IL-1β (pg/ml)</b>		2.92±1.05	2.18±1.18	*0.001
<b>DOS IL-1β</b>	<b>(pg/µl)</b>	2.99±1.98	2.88±1.92	0.765
	<b>(pg)</b>	2.83±1.09	3.11±1.69	0.305
<b>Serum sICAM-1 (ng/ml)</b>		483.42±195.6	71.95±41.2	*0.000
<b>DOS sICAM-1</b>	<b>(ng/µl)</b>	38.05±22.34	104.99±80.56	*0.000
	<b>(ng)</b>	45.01±34.34	102.81±58.87	*0.000

\*p<0.05

Periodontitisli bireylerde sistemik tanıya göre yapılan karşılaştırmada, çalışma grubunda, Pİ, bölge Pİ değerleri anlamlı derecede yüksek tespit edildi (p<0.05). Periodontal açıdan sağlıklı bireylerde çalışma grubunda Pİ, Gİ, bölge Gİ, bölge Pİ ve KAK ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.05) (Tablo 5).

Tablo 5. Periodontal tanıya göre çalışma ve kontrol grubunun klinik parametrelerinin karşılaştırılması

	Tüm Ağız				Bölge		
		Çalışma Grubu	Kontrol grubu	p	Çalışma Grubu	Kontrol grubu	p
<b>PERİODONTİTİS</b>	Gİ	1.21±0.59	1.13±0.44	0.548	1.24±0.57	1.18±0.47	0.676
	Pİ	1.91±0.65	1.38±0.65	*0.005	1.77±0.62	1.36±0.64	*0.021
	Kİ (%)	46.77±34.97	57.08±28.77	0.25	48.8±36.95	59.44±32.24	0.273
	CD (mm)	3.08±0.49	3.32±0.58	0.125	3.54±0.54	3.76±0.35	0.084
	KAK (mm)	4.65±0.97	4.77±0.85	0.643	4.64±0.74	4.77±0.72	0.525
<b>SAĞLIKLI</b>	Gİ	0.35±0.2	0.26±0.12	*0.038	0.34±0.16	0.26±0.12	0.053
	Pİ	1.48±0.56	0.99±0.53	*0.001	1.39±0.64	0.96±0.54	*0.01
	Kİ (%)	11.28±5.99	13.58±7.33	0.204	6.55±10.01	6.3±9.96	0.924
	CD (mm)	2.18±0.5	2.07±0.35	0,138	2.06±0.39	2.26±0.42	0.072
	KAK (mm)	3.56±0.67	2.85±0.75	*0.000	3.01±0.44	2.74±0.6	0.56

\*p<0.05

Periodontitisli bireylerde sistemik tanıya göre yapılan karşılaştırmada, serum sICAM-1 seviyesi çalışma grubunda daha yüksekti ( $p<0.05$ ). DOS IL-1 $\beta$  ve DOS sICAM-1'in total ve konsantrasyon değerleri kontrol grubunda daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Periodontal açıdan sağlıklı bireylerde çalışma grubunda serum IL-1 $\beta$  ve serum sICAM-1 değerleri kontrol grubuna, göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Kontrol grubunda DOS sICAM-1 konsantrasyonu ve total DOS sICAM-1 seviyesi daha yüksek tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Tablo 6).

Tablo 6. Periodontal tanıya göre çalışma ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

		Çalışma grubu	Kontrol grubu	p	
PERİODONTİTİS	DOS Hacmi ( $\mu$ l)	1.49 $\pm$ 0.48	1.55 $\pm$ 0.69	0.684	
	Serum IL-1 $\beta$ (pg/ml)	3.11 $\pm$ 1.13	2.75 $\pm$ 1.29	0.293	
	DOS IL-1 $\beta$	(pg/ $\mu$ l)	2.21 $\pm$ 1.1	3.11 $\pm$ 2.01	*0.000
		(pg)	2.93 $\pm$ 0.99	3.93 $\pm$ 1.84	*0.018
	Serum sICAM-1 (ng/ml)	519.29 $\pm$ 165.05	70.52 $\pm$ 41.02	*0.000	
	DOS sICAM-1	(ng/ $\mu$ l)	42.6 $\pm$ 27.51	83.38 $\pm$ 67.28	*0.006
(ng)		60.93 $\pm$ 40.38	100.76 $\pm$ 58.62	*0.006	
SAĞLIKLI	DOS Hacmi ( $\mu$ l)	0.91 $\pm$ 0.38	1.01 $\pm$ 0.45	0.357	
	Serum IL-1 $\beta$ (pg/ml)	2.75 $\pm$ 0.97	1.6 $\pm$ 0.71	*0.000	
	DOS IL-1 $\beta$	(pg/ $\mu$ l)	3.67 $\pm$ 2.32	2.65 $\pm$ 1.84	0.075
		(pg)	2.74 $\pm$ 1.18	2.29 $\pm$ 1.01	0.133
	Serum sICAM-1 (ng/ml)	452.5 $\pm$ 216.63	73.38 $\pm$ 42.11	*0.000	
	DOS sICAM-1	(ng/ $\mu$ l)	34.14 $\pm$ 16.17	126.6 $\pm$ 87.94	*0.000
(ng)		31.27 $\pm$ 30.32	104.85 $\pm$ 60.16	*0.000	

\* $p<0.05$

Periodontal tanıya göre grup içi klinik parametrelerin karşılaştırılmasında kontrol ve çalışma grubunda, tüm klinik parametrelerde periodontitis varlığında artış tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Tablo 7).

Tablo 7. Periodontal tanıya göre grup içi klinik parametrelerin karşılaştırılması

		Tüm Ağız			Bölge		
		Periodontitis	Sağlıklı	p	Periodontitis	Sağlıklı	p
ÇALIŞMA GRUBU	Gİ	1.21±0.59	0.35±0.2	*0.000	1.24±0.57	0.34±0.16	*0.000
	Pİ	1.91±0.65	1.48±0.56	*0.014	1.77±0.62	1.39±0.64	*0.029
	SK(%)	46.77±34.97	11.28±5.99	*0.000	48.8±36.95	6.55±10	*0.000
	CD (mm)	3.08±0.49	2.07±0.35	*0.000	3.54±0.54	2.06±0.39	*0.000
	KAK (mm)	4.65±0.97	3.55±0.67	*0.000	4.64±0.74	3.01±0.44	*0.000
KONTROL GRUBU	Gİ	1.13±0.44	0.26±0.12	*0.000	1.18±0.64	0.26±0.12	*0.000
	Pİ	1.38±0.65	0.99±0.53	*0.029	1.36±0.64	0.96±0.54	*0.017
	SK(%)	57.08±28.77	13.58±7.33	*0.000	59.44±32.23	6.3±9.96	*0.000
	CD (mm)	3.32±0.58	2.18±0.5	*0.000	3.87±0.35	2.26±0.42	*0.000
	KAK (mm)	4.77±0.85	2.85±0.75	*0.000	4.77±0.72	2.74±0.6	*0.000

\* $p<0.05$

Periodontal tanıya göre biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırma yapıldığında, çalışma grubunda, periodontitis varlığında DOS hacmi ve total DOS ICAM-1 seviyesinde artış, DOS IL-1 $\beta$  konsantrasyonunda azalma tespit edildi ( $p<0.05$ ). Kontrol grubunda periodontitis varlığında DOS hacmi, serum IL-1 $\beta$  seviyesi, total DOS IL-

1 $\beta$  değerlerinde artış ve DOS ICAM-1 konsantrasyonunda azalma tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Tablo 8)

Tablo 8. Periodontal tanıya göre grup içi biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

		Periodontitis	Sağlıklı	p	
ÇALIşMA GRUBU	DOS Hacmi ( $\mu$ l)	1.49 $\pm$ 0.48	0.91 $\pm$ 0.38	*0.000	
	Serum IL-1 $\beta$ (pg/ml)	3.11 $\pm$ 1.13	2.75 $\pm$ 0.97	0.211	
	DOS IL-1 $\beta$	(pg/ $\mu$ l)	2.21 $\pm$ 1.1	3.67 $\pm$ 2.32	*0.004
		(pg)	2.93 $\pm$ 0.99	2.74 $\pm$ 1.18	0.533
	Serum sICAM-1 (ng/ml)	519.29 $\pm$ 165.05	452.5 $\pm$ 216.64	0.214	
	DOS sICAM-1	(ng/ $\mu$ l)	42.6 $\pm$ 27.51	34.14 $\pm$ 16.17	0.185
(ng)		60.93 $\pm$ 40.38	31.27 $\pm$ 20.32	*0.002	
KONTROL GRUBU	DOS Hacmi ( $\mu$ l)	1.55 $\pm$ 0.69	1.01 $\pm$ 0.45	*0.001	
	Serum IL-1 $\beta$ (pg/ml)	2.75 $\pm$ 1.29	1.60 $\pm$ 0.71	*0.000	
	DOS IL-1 $\beta$	(pg/ $\mu$ l)	3.11 $\pm$ 2.01	2.65 $\pm$ 1.84	0.383
		(pg)	3.93 $\pm$ 1.84	2.29 $\pm$ 1.01	*0.000
	Serum sICAM-1 (ng/ml)	70.52 $\pm$ 41.02	73.38 $\pm$ 42.11	0.802	
	DOS sICAM-1	(ng/ $\mu$ l)	83.38 $\pm$ 67.28	126.59 $\pm$ 87.94	*0.048
(ng)		100.76 $\pm$ 58.62	104.85 $\pm$ 60.16	0.801	

\* $p<0.05$

Çalışma grubunda klinik parametrelerle, biyokimyasal parametrelerin korelasyonu değerlendirildiğinde; DOS hacmi DOS IL-1 $\beta$  konsantrasyonu ile negatif, DOS sICAM-1 ile pozitif korelasyon gösterdi. Serum IL-1 $\beta$  seviyesinin tüm ağız Gİ, SK ve bölge SK, Gİ, Pİ değerleriyle düşük pozitif korelasyon göstediği belirlendi. DOS IL-1 $\beta$



konsantrasyonu ile Gİ, CD ve bölge Gİ, SK, CD, KAK değerleri arasında negatif yönde korelasyon vardı. Serum sICAM-1 ile Pİ, bölge Pİ arasında ve DOS ICAM-1 ile CD arasında pozitif korelasyon tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışma grubunda klinik parametrelerle biyokimyasal parametrelerin korelasyonu

KORELASYON	R	P
DOS Hacmi-DOS IL-1 $\beta$ (pg/ $\mu$ l)	-0.681	**0.000
DOS Hacmi- DOS sICAM-1(pg)	0.576	**0.000
serum IL-1 $\beta$ -Gİ	0.321	*0.018
serum IL-1 $\beta$ -SK	0.347	*0.01
serum IL-1 $\beta$ -bSK	0.300	*0.027
serum IL-1 $\beta$ -bGİ	0.278	*0.042
serum IL-1 $\beta$ -bPİ	0.312	*0.022
DOS IL-1 $\beta$ (pg/ $\mu$ l)-Gİ	-0.306	*0.024
DOS IL-1 $\beta$ (pg/ $\mu$ l)-CD	-0.287	*0.036
DOS IL-1 $\beta$ (pg/ $\mu$ l)-bGİ	-0.322	*0.018
DOS IL-1 $\beta$ (pg/ $\mu$ l)-bSK	-0.303	*0.026
DOS IL-1 $\beta$ (pg/ $\mu$ l)-bCD	-0.349	*0.01
DOS IL-1 $\beta$ (pg/ $\mu$ l)-bKAK	-0.292	*0.032
serum sICAM-1-Pİ	0.360	*0.008
serum sICAM-1-bPİ	0.390	*0.004
DOS sICAM-1(pg)-CD	0.280	*0.041

\* p< 0.05, \*\*p< 0.001

Kontrol grubunda ise DOS hacmi, DOS IL-1 $\beta$  konsantrasyonu, DOS sICAM-1 konsantrasyonu ve total DOS sICAM-1 ile negatif korelasyon gösterdi. Serum IL-1 $\beta$  seviyesi Gİ, SK, CD, KAK ve bölge Gİ, SK, CD, KAK parametreleri arasında pozitif yönde korelasyon tespit edildi. DOS IL-1  $\beta$  total değeri, Gİ, SK, CD, KAK ve bölge Gİ, SK, CD, KAK değerleri ile pozitif korelasyon gösterdi. DOS sICAM-1

konsantrasyonu ile Gİ, CD, KAK ve bölge KAK arasında negatif yönde korelasyon gösterdi (Tablo 10).

Tablo 10. Kontrol grubunda klinik parametrelerle biyokimyasal parametrelerin korelasyonu

KORELASYON	R	P
DOS Hacmi-DOS IL-1 $\beta$ (pg/ $\mu$ l)	-0.480	**0.000
DOS Hacmi- DOS sICAM-1(pg/ $\mu$ l)	-0.626	**0.000
DOS Hacmi-DOS sICAM-1(pg)	-0.298	*0.029
serum IL-1 $\beta$ -bGİ	0.330	*0.015
serum IL-1 $\beta$ -bSK	0.389	*0.004
serum IL-1 $\beta$ -bCD	0.447	*0.001
serum IL-1 $\beta$ -bKAK	0.350	*0.009
serum IL-1 $\beta$ -Gİ	0.301	*0.027
serum IL-1 $\beta$ -SK	0.358	*0.008
serum IL-1 $\beta$ -CD	0.337	*0.013
serum IL-1 $\beta$ -KAK	0.309	*0.023
DOS IL-1 $\beta$ (pg)-bGİ	0.329	*0.015
DOS IL-1 $\beta$ (pg)-bSK	0.389	*0.004
DOS IL-1 $\beta$ (pg)-bCD	0.446	*0.001
DOS IL-1 $\beta$ (pg)-bKAK	0.350	*0.009
DOS IL-1 $\beta$ (pg)-Gİ	0.301	*0.027
DOS IL-1 $\beta$ (pg)-SK	0.358	*0.008
DOS IL-1 $\beta$ (pg)-CD	0.337	*0.013
DOS IL-1 $\beta$ (pg)-KAK	0.308	*0.023
DOS sICAM-1(pg/ $\mu$ l)-bKAK	-0.353	*0.009
DOS sICAM-1(pg/ $\mu$ l)-Gİ	-0.270	*0.048
DOS sICAM-1(pg/ $\mu$ l)-CD	-0.409	*0.002
DOS sICAM-1(pg/ $\mu$ l)-KAK	-0.313	*0.021

\* p< 0.05, \*\*p< 0.001

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Periodontal hastalık, dental plaktaki bakteriler ve ürünlerinin neden olduğu, destek kemik ve bağ dokusunun yıkımıyla karakterize, lokal, kronik, enflamatuvar bir hastalıktır (1).

Son yıllarda, periodontal hastalıkların kardiyovasküler hastalık, diyabet, düşük doğum ağırlığı ve respiratuvar hastalıklar gibi bazı sistemik hastalık ve durumlarla ilişkili olabileceği ortaya konmuştur (3-6). Periodontal hastalıkla ilişkili bulunan respiratuvar hastalıklardan biri olan KOAH, zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal enflamatuvar cevapla ilişkili, büyük oranda geri dönüşümsüz hava yolu kısıtlanması ile karakterize ilerleyici tarzda bir hastalıktır. Önceleri sadece hava akımı kısıtlılığıyla tanımlanan KOAH'ın son yıllarda enflamatuvar bir hastalık olduğu ve sistemik etki yaratabileceği görüşü öne çıkmaktadır (8, 19).

Epidemiyolojik çalışmalarda zayıf oral hijyenin, periodontal ataçman ve kemik kaybının KOAH ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bunun üzerine oral bakteri ve enfeksiyonların, KOAH patogenezindeki rolünü açıklayan çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bu mekanizmalardan biri, periodontal dokulardan kaynaklanan sitokinlerin respiratuvar epiteli değiştirerek, respiratuvar patojenlere bağlı enfeksiyonları şiddetlendirmesidir (17).

Periodontal hastalık varlığında, mikrobiyal ürünler tarafından epitel hücrelerinin uyarılmasıyla, proenflamatuvar sitokinler ve enflamasyonun diğer mediyatörleri ortama salınır. IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve

TNF- $\alpha$  gibi sitokinler ve bakteriyel ürünlerin uyarısıyla, endotel hücrelerinden ICAM-1 gibi hücre adezyon molekülleri bölgeye enflamatuvar hücre göçünü yönlendirir. PMNL, monosit/makrofaj ve lenfositlerin enflamasyon alanında artışı ve diğer hücrelerin de uyarılmasıyla bölgede sitokinlerin yüksek seviyeye ulaştığı görülür (15, 26).

Periodontal cep ve çevre enflame dokular, bakteriyel ürünler ve sitokinlerin dolaşımdaki varlığı için önemli bir kaynaktır. Dolaşım yoluyla veya aspirasyon sonucunda, sitokinlerle kontamine olan distal respiratuvar epitelde, bir takım değişiklikler meydana gelmektedir. Epitel hücreleri, çevre ile submukozal dokular arasında mekanik bir bariyer oluşturmanın yanı sıra mukozal immün sistemin bir komponenti olarak görev yapar. Bu hücrelerden bakteriyel uyarılar veya oral kaynaklı sitokinlere cevap olarak proenflamatuvar sitokin salımının gerçekleştiği gösterilmiştir. Uyarılan hücre adezyon moleküllerinin yönlendirmesiyle, respiratuvar bölgede toplanan enflamatuvar hücrelerden salınan çeşitli enzimler hava akımı kısıtlılığıyla sonuçlanan doku hasarından sorumludur (14, 17, 82).

Çalışmamızda periodontal hastalık varlığına bağlı olarak, KOAH hastalarındaki DOS ve serum IL-1 $\beta$  ve ICAM-1 düzeylerinin sistemik açıdan sağlıklı bireylerdeki düzeyleri ile karşılaştırılması amaçlandı. Literatürdeki çalışmalar, periodontal hastalık varlığı ve şiddetinin KOAH için risk faktörü olup olmadığının değerlendirilmesine yöneliktir. Her iki hastalıkta enflamasyonda öne çıkan biyokimyasal parametrelerin değerlendirilerek karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamız evre II KOAH tanısı konmuş, yaş ortalaması  $60.96 \pm 9.03$  olan ve sistemik açıdan sağlıklı, yaş ortalaması  $50.3 \pm 6.68$  olan toplam 108 bireyde gerçekleştirildi. Her grupta periodontal duruma göre, periodontal açıdan sağlıklı ve periodontitisli olmak üzere iki grup oluşturuldu. İleri yaşlarda sistemik açıdan sağlıklı ve medikal tedavi görmeyen bireylerin bulunma zorluğu nedeniyle, kontrol grubunun yaş ortalaması çalışma grubuna göre daha düşüktü. Ancak her iki grup arasında Pİ dışındaki klinik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Sigara kullanımının hem periodontal hastalık hem de KOAH için önemli risk faktörü olması nedeniyle, çalışma ve kontrol grupları arasında sigara içen, içmeyen ve bırakmış bireylerin dağılımı açısından fark olmamasına özen gösterildi.

Respiratuvar hastalıklar ve kötü oral hijyen arasındaki ilişkiye ilk olarak değinen Scannapieco ve arkadaşlarının (10) çalışmasında, kronik akciğer hastalığı olan bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek diş taşı ve OHİ değerleri saptanmıştır. Kowalski ve arkadaşlarının çalışmalarında (72, 73), KOAH'lı bireylerin periodontal indeks, Pİ ve CD değerlerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek, diş sayılarının ise daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda KOAH'lı bireylerde Pİ değerlerinin ve diş kayıplarının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek oluşu bu çalışmalarla uyumludur.

Literatürdeki çalışmalarda, periodontal ölçümlerle ve radyografik bulgularla belirlenen periodontal ataçman ve kemik kaybının, KOAH'lı bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (4, 11, 70, 71). Katancik ve arkadaşlarının (12) çalışmasında,

hava akımı sınırlılığı olan bireylerde, akciğer fonksiyonları normal olan bireylere göre daha yüksek Gİ değerleri tespit edilmiştir. KOAH ve kontrol gruplarının sağlıklı periontal durumdaki bireyleri karşılaştırıldığında, KAK ve Gİ değerlerinin istatistiksel olarak farklı olduğu belirlendi. Ancak Gİ değerleri açısından bu istatistiksel farklılık klinik olarak ihmal edilebilir sınırlardaydı.

KOAH ve kontrol grupları içinde, sağlıklı ve periodontitisli bireyler karşılaştırıldığında tüm klinik parametrelerde ve DOS hacminde, periodontitisli bireylerin istatistiksel olarak daha yüksek değerlere sahip oldukları tespit edildi.

IL-1 $\beta$ 'nın hücre metabolizması üzerinde, immün ve enflamatuvar reaksiyonlarda, lokal ve sistemik etkileri belirlenmiştir. IL-1 $\beta$ , PG'ler, lökotrienler, sitokinler ve endotel hücre adezyon molekülleri gibi enflamatuvar mediyatörlerin üretimini düzenleyerek immün cevabı etkiler. İmmün hücrelerin enflamasyon alanına göçü, hücre proliferasyonu, doku yıkımı, kemik rezorpsiyonu, vasküler düz kas hücrelerinin kontraksiyonu gibi olaylarda da rol oynar. Bu özellikleriyle IL-1 $\beta$ , birçok kronik hastalıkta anahtar molekül olarak görev alır (18, 92, 98, 139).

Akciğerlerde, endotelin yapısındaki değişiklikler ve antikoagülan özellikler, lökosit migrasyon ve adezyonu, siklooksijenaz ve PG yapımı, immün sistem komponentlerinin ekspresyonu gibi, birçok biyolojik olay sitokinler tarafından düzenlenmektedir. IL-1 $\beta$ 'nın çeşitli akciğer hastalıklarında enflamasyonun santral mediyatörü olduğu düşünülmektedir. Alveolar makrofajlardan IL-1 $\beta$ 'nın aşırı üretimi ve salımı, parankimal hava yolu hücrelerini uyararak, MCP-1 ve IL-8 gibi kemokinlerin ve ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin salımını tetikler.

Sonuçta bölgede artan enflamatuvar hücreler akciğer hasarından sorumlu çeşitli enzimlerin üretimini sağlamaktadır (14, 19, 59).

Literatürde KOAH'lı bireylerde serum IL-1 $\beta$  seviyelerini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Pinto-Palata ve arkadaşlarının (122) çalışmasında serumda bakılan çok sayıda enflamatuvar mediyatörün yanı sıra IL-1 $\beta$ 'nın, KOAH'lı bireylerde artış gösterdiği tespit edilmiştir. Postnikova ve arkadaşlarının (128) çalışması, KOAH'lı bireylerde sağlıklı bireylere göre, serum ve BAL'da IL-1 $\beta$  seviyelerinin arttığını belirlemiştir. Kochetkova ve arkadaşlarının (129) çalışmasında, FEV1'le negatif ilişkili olarak IL-1 $\beta$  gibi serum proenflamatuvar sitokinlerinde artış olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda, KOAH'lı bireylerin serum IL-1 $\beta$  düzeyleri, sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek bulundu. Serum IL-1 $\beta$  düzeylerinin aynı periodontal durumdaki bireylerde KOAH varlığında arttığı saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık sadece periodontal açıdan sağlıklı bireyler arasındaydı.

Literatürde IL-1 $\beta$ 'nın periodontal hastalıkta serum seviyelerini değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır. Gorska ve arkadaşları (140), periodontitisli bireyler ve sağlıklı kontrollerde, dişeti biyopsileri ve serumda IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IFN $\gamma$ , IL-4 ve IL-10 sitokinlerinin seviyelerini değerlendirmiş, periodontitis bölgelerinden alınan dişeti ve serum örneklerinde, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin daha yüksek düzeylerde olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak periodontitisli bireylerde, serum IL-1 $\beta$  seviyeleri ile klinik parametreler arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir. Chen ve arkadaşları ise (141), periodontitisli ve sağlıklı bireylerden alınan gingival doku ve serum örneklerinde, IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, gruplar arasında

serum seviyeleri açısından anlamlı farklılık olmadığını rapor etmişlerdir. Yavuzyılmaz ve arkadaşları (142), hızlı ilerleyen periodontitisli bireylerde, DOS IL-1 $\beta$  seviyelerini seruma kıyasla daha yüksek değerlerde bulmuşlardır.

Çalışmamızda, hem KOAH'lı bireylerde hem de sağlıklı kontrollerde, periodontitis varlığında serum IL-1 $\beta$  seviyelerinin arttığı tespit edildi. Bu artış, kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, KOAH grubunda anlamlı seviyeye ulaşmadı. Bu sonuçlar Gorska ve arkadaşlarının (140) çalışmalarıyla uyumludur. Fakat çalışmamızda, farklı olarak, KOAH'lı bireylerde ve sağlıklı kontrollerde serum IL-1 $\beta$  değerleri klinik parametrelerle pozitif yönde korelasyon gösterdi. Bu korelasyonlar, periodontal hastalığın sistemik etkisini destekler niteliktedir.

Son yıllarda periodontal hastalık aktivitesi ve sistemik hastalıklarla ilişkisinin belirlenmesi amacıyla, DOS miktarı ve içeriğinin incelenmesi sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak DOS salım hızı ve miktarı oldukça değişkendir. Birçok çalışmada gingivitisin klinik ve histolojik belirtileriyle, artan DOS akışının yüksek korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. DOS yapımı, çiğneme, diş fırçalama ve gingival masaj gibi mekanik uyarımlarla veya ovulasyon, hamilelik, oral kontraseptif kullanımı gibi hormonal değişikliklerle artış gösterir. Sigara kullanımı, periodontal tedavi ve sirkadiyan periyot DOS miktarını etkileyen diğer faktörlerdendir (86, 91).

Çalışmamızda IL-1 $\beta$  ve sICAM-1, DOS'ta konsantrasyon ve total miktar olarak belirlendi. Bazı çalışmalarda total miktarın, mevcut periodontal durumu daha iyi yansıttığı ileri sürülmüştür. (117, 143) Periodontal hastalık bölgelerinde DOS hacmindeki artış beklenen bir



durumdur. Ancak DOS hacim artışı değerlendirilen molekülün konsantrasyon düşüşlerini oluşturacaktır. Bu durum çalışmamızdaki bazı DOS konsantrasyon ve total miktar karşılaştırmalarında ortaya çıkan çelişkileri açıklar niteliktedir.

Literatürdeki çalışmalarda periodontal hastalıkta IL-1 $\beta$  seviyelerinin DOS'ta ve dişeti biyopsilerinde artış gösterdiği rapor edilmiştir. Periodontitisli bölgelerden elde edilen dişeti biyopsilerinde, sağlıklı bölgelere göre IL-1 $\beta$  konsantrasyonunun arttığı belirlenmiştir. Bu artış, Gİ ve Pİ gibi klinik parametrelerle ve iltihabi hücre yoğunluğuyla pozitif korelasyon göstermiştir (106).

Halmlund ve arkadaşlarının çalışmasında (99), IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-1ra seviyeleri, periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek tespit edilmiştir. Tedavi sonrası her üç molekülün seviyelerinde anlamlı azalmalar belirlenmiştir.

IL-1'in periodontitis bölgelerinde sağlıklı bölgelere göre yüksek seviyelerde oluşu, şiddetli enflamasyona veya IL-1 yapımındaki yapısal farklılıklara bağlanmıştır. Şiddetli periodontitisli bireylerde IL-1 genotipinin daha sık görüldüğünü belirleyen çalışmalar bulunmaktadır (100-102).

Ishihara ve arkadaşları (105), periodontitisli ve sağlıklı bölgelerden alınan DOS örneklerinde, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1ra ve total IL-1/IL-1ra oranı ve klinik parametrelerle ilişkisi değerlendirmişler ve hastalık aktivitesine bağlı olarak IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  seviyelerinde ve total IL-1/IL-1ra oranında artışın alveolar kemik kaybıyla ilişkili olduğu belirlemişlerdir.

Çalışmamızda KOAH grubu ile sistemik olarak sağlıklı grup arasında DOS IL-1 $\beta$  seviyeleri açısından fark gözlenmedi. Kontrol

grubunun periodontitisli bireylerinde, periodontal açıdan sağlıklı bireylere göre DOS IL-1 $\beta$  total ve konsantrasyon değerleri daha yüksekti. Bu bulgular literatürdeki çalışmalarla uyum göstermektedir. KOAH'lı bireylerde ise periodontitis varlığında DOS IL-1 $\beta$  konsantrasyon değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Ancak total DOS IL-1 $\beta$  değerlerinde, periodontitis varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükselme belirlendi.

Periodontal açıdan sağlıklı bireylerde DOS IL-1 $\beta$  total ve konsantrasyon değerlerinde, KOAH varlığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış saptanmasına rağmen, periodontitisli bireylerde tersine bir sonuç olarak DOS IL-1 $\beta$ 'nın total ve konsantrasyon değerlerinde anlamlı seviyede azalma görüldü. DOS'ta belirlenen bu durum, periodontitiste KOAH ile lokal IL-1 $\beta$  üretimi veya metabolizmasında bir farklılaşma meydana gelebileceğini akla getirmektedir. Kontrol grubunda DOS IL-1 $\beta$  seviyeleri ile klinik parametreler arasındaki pozitif yönde korelasyona karşın, çalışma grubunda görülen negatif korelasyon KOAH'ta bu düşüncüyü destekler niteliktedir.

ICAM-1, immünglobulin süpergen ailesinin bir üyesidir. İntegrin ailesinden tüm lökositlerde bulunan LFA-1 ve esas olarak PMNL'lerde, monositlerde ve eozinofillerde bulunan Mac-1 ile birleşir. ICAM-1 monosit ve endotel hücreleri gibi hücrelerde yapısal olarak bulunmakla birlikte enflamasyon varlığında sitokinlere bağlı olarak hücre yüzeyinde yoğunluğu artmaktadır (112, 113).

ICAM-1, monosit, lenfosit ve PMNL'lerin aktive endotele adezyonunda kritik önem taşır. Ayrıca endotel hücrelerinde varlığı, lenfositlerin damar çeperlerinden migrasyonunu sağlamaktadır.

ICAM-1'in ekstrasellüler kısmının proteolitik ayrılması ile soluble formu olan sICAM-1 oluşur. sICAM-1, güçlü antiinflamatuvar etki ve immün fonksiyonları düzenleyici role sahiptir. sICAM-1'in ortamdaki artışı, ICAM'in hücre adezyon fonksiyonunu bloke etmektedir. Bu molekülün plazma düzeyleri, hastalıklarda enflamasyonun önemi ile paralellik gösterir. *In-vitro* çalışmalarda IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin etkisiyle, endotelden ICAM-1 sentezinin arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca *in-vivo* değerlendirmelerde, enflamasyon bölgesine yakın endotel hücrelerinde yoğun ICAM-1 ekspresyonu belirlenmiştir (16, 20, 109, 114).

Riise ve arkadaşları (60), stabil KOAH'lı bireylerde, sigara içmeyen sağlıklı bireylere göre serum ve BAL'da ICAM-1 düzeyini yüksek bulmuşlardır. Adezyon moleküllerinin klinik parametrelerle ilişkisini araştıran çalışmalarda, Yurdakul ve arkadaşları (131), Zheng ve arkadaşları (132), serum sICAM-1 düzeyi ile FEV1 arasında negatif korelasyon tespit etmişlerdir. Benzer şekilde Atikcan ve arkadaşlarının (133) çalışmasında, hastalığın şiddetine bağlı olarak sICAM-1 seviyelerindeki artışın FEV1'de azalmaya neden olduğu belirtilmiştir. Takabate ve arkadaşlarının (134) çalışmasında, stabil KOAH tanısı konmuş bireylerde, yaş bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere kıyasla sICAM-1'in serumdaki düzeylerinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.

Çalışmamızda KOAH ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, serum sICAM-1 seviyeleri KOAH'lı bireylerde anlamlı derecede yüksek bulundu. Serum sICAM-1 düzeylerinin, aynı periodontal durumdaki bireylerde KOAH varlığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptandı. KOAH ve sistemik sağlıklı gruplarda, periodontal olarak

sağlıklı bireyler ile periodontitisli bireyler karşılaştırıldığında, serum sICAM-1 seviyesinde anlamlı fark gözlenmedi. Serum sICAM-1 değerleri, KOAH hastalarında Pİ değerleriyle pozitif yönde korelasyon göstermekteydi. Bildiğimiz kadarıyla literatürde periodontitis varlığı ile serumda sICAM-1 seviyesini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır.

Periodontal hastalık patogenezinde ICAM-1'in rolünü belirlemeye yönelik klinik çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Hannigen ve arkadaşlarının (117) çalışmasında, periodontitisli bireylerde, sağlıklı bireylere göre DOS sICAM-1 düzeyleri daha yüksek tespit edilmekle birlikte, anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır. Ek olarak, aynı bireyin periodontitis bölgelerinde, sağlıklı ve gingivitisli bölgelerine göre daha yüksek sICAM-1 seviyeleri belirlenmiştir. Periodontal tedavi sonrasında yapılan değerlendirmede de total DOS sICAM-1 seviyesinin başlangıç seviyesine göre anlamlı derecede düşük olduğu rapor edilmiştir (117).

ICAM-1'in plak varlığında ve deneysel gingivitiste ekspresyonunun arttığı rapor edilmiştir. Mole ve arkadaşlarının (118) çalışmasında, periodontal sağlık, gingivitis, kronik periodontitis ve şiddetli periodontitis bölgelerinden alınan DOS örneklerinde, sICAM-1 değerlendirilmiştir. sICAM-1'in plak birikiminin yüksek olduğu enflamasyon bölgelerinde arttığı, kanama varlığı veya cebin derinleşmesiyle artış göstermediği rapor edilmiştir.

Çalışmamızda KOAH grubunda sICAM-1'in DOS'taki total ve konsantrasyon değerleri, kontrol grubuna kıyasla daha düşüktü. Sağlıklı kontrol grubunda periodontitisli bireylerde, periodontal açıdan sağlıklı bireylere göre, DOS sICAM-1'in total seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Literatürden farklı olarak, DOS sICAM-1 konsantrasyon değerinin ise periodontitislerde daha düşük seviyede

olduğu belirlendi. KOAH'lı gruptaki periodontitisli bireylerde, total DOS sICAM-1 seviyeleri periodontal açıdan sağlıklılarına kıyasla anlamlı düzeyde yüksekti. DOS sICAM-1 konsantrasyonlarında ise aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. DOS sICAM-1 konsantrasyon değerleri, kontrol grubunda Gİ, CD ve KAK parametreleriyle negatif yönde, KOAH grubunda ise CD değerleri ile negatif yönde korelasyon gösterdi.

Sonuç olarak çalışmamızda, sICAM-1 seviyeleri serumda, KOAH hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre, yaklaşık 7 kat daha yüksekken, aksine DOS'taki değerlerinin sağlıklı kontrol grubunda anlamlı düzeyde yüksek olması dikkat çekiciydi.

Fraser ve arkadaşları (119), sigara içen ve içmeyen periodontitisli bireyler arasında serum ve DOS sICAM-1 seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, sigara içen bireylerde serum sICAM-1 seviyelerinin daha yüksek olmasına rağmen DOS sICAM-1 seviyelerinin daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Sigara kullanımının, ICAM-1'in periodontal dokulara bağlanma oranında artışa veya enzimatik degradasyonuna neden olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu yüzden dolaşımdaki bütün sICAM-1 molekülleri periodontal mikrodamarlanmayı geçerek, periodontal dokulara ulaşamayabilir (119). Benzer şekilde KOAH'ta, ICAM-1 moleküllerinin, periodontal dokulara ve DOS'a geçişinin engellenmesi söz konusu olabilir.

ICAM-1, monomer, dimer gibi farklı formlarda bulunabilmektedir. Monomerik ICAM-1 molekülleri, dimerlerine göre majör ligandları olan LFA-1'e daha düşük afinite göstermekte ve vasküler epiteli dimerlere göre daha kolay geçebilmektedirler. ICAM-1'in gingival damarlarda, LFA-1'in yanı sıra, plazma fibrinojeni ve Mac-1 gibi ligandları

bulunmaktadır (144).

Ayrıca periodontitisli bireylerde KOAH varlığında DOS IL-1 $\beta$ 'nın total ve konsantrasyon değerlerinde anlamlı seviyede azalma görülmesi, periodontitiste KOAH etkisiyle, lokal IL-1 $\beta$  üretimi veya metabolizmasında bir farklılaşma meydana gelebileceğini akla getirmektedir. IL-1 $\beta$ 'nın hedef hücre üzerindeki etkisi, reseptörler ve reseptör antagonistleriyle düzenlenmektedir. IL-1 $\beta$  bağlayıcı iki reseptör tanımlanmıştır. Hemen hemen tüm hücre yüzeylerinde bulunan IL-1R, hedef hücre için sinyal iletiminden sorumludur. Tuzak molekül olarak tanımlanan IL-1RII'nin özellikle soluble formu, IL-1 $\beta$ 'ya bağlanarak antagonist rol oynar. IL-1ra hücre aktivasyonunda etkili diğer bir antagonisttir ve hücre reseptörlerine IL-1 $\beta$  ile benzer afinite gösterir (92, 94). IL-1 sisteminin agonist ve antagonistleri arasındaki denge, tüm enflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi KOAH ve periodontal hastalık patogenezinde de önemli etkilere sahip gözükmektedir.

KOAH ve özellikle hastalığın tedavisinde verilen inhalatör ilaçlar, IL-1 $\beta$  ve ICAM-1 moleküllerinin, periodontal dokulardaki metabolizmalarında değişiklikler meydana getirebilir. Dokuda enflamatuvar mediyatörlerin nitelikleri ve reseptörleriyle ilgili yapılacak değerlendirmeler, KOAH ile periodontal hastalık ilişkisi ve birlikteliğindeki olası mekanizmaların aydınlatılmasında destekleyici olacaktır. Bu konuda, geniş hasta gruplarında, uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÖZET

### **Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ve/veya Periodontitisi Olan Bireylerde Kan ve Dişeti Oluğu Sıvısı IL-1 $\beta$ ve ICAM-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması**

Periodontal hastalıkla ilişkili bulunan respiratuvar hastalıklardan biri, KOAH'dır. Periodontal hastalıklar ve KOAH arasındaki epidemiyolojik ilişkinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır.

Bu çalışmanın amacı, periodontal hastalık varlığına bağlı olarak, KOAH hastalarındaki dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve serum, IL-1 $\beta$  ve ICAM-1'in düzeylerinin, sistemik olarak sağlıklı bireylerdeki düzeyleri ile karşılaştırılmasıdır.

Çalışmamızda, stabil, evre II KOAH tanısı konmuş 49 erkek, 5 kadın birey, çalışma grubuna; sistemik açıdan sağlıklı, 45 erkek, 9 kadın birey kontrol grubuna dahil edildi. Hastaların plak indeksi (PI), gingival indeks (Gİ), kanama indeksi (Kİ), cep derinliği (CD) ve klinik ataçman kaybı (KAK) ölçümlerini içeren periodontal muayeneleri yapıldı. Venöz kan ve DOS örneklerinde, IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 düzeyleri, ELISA yöntemi ile belirlendi.

Klinik parametrelerde gruplar arasında, KOAH'lı bireylerde daha yüksek tespit edilen PI değerleri dışında, anlamlı fark bulunamadı. KOAH'lı bireylerin serum IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 düzeyleri, sağlıklı gruba kıyasla daha yüksekti. KOAH grubu ve sağlıklı grubun periodontal durumları benzer bireyleri karşılaştırıldığında, KOAH'lı bireylerin DOS'taki IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 total ve konsantrasyon seviyeleri anlamlı derecede düşük bulundu. KOAH'lı bireylerde periodontitis varlığında, DOS'taki IL-1 $\beta$  konsantrasyon seviyesinin daha düşük, sICAM-1 total miktarının daha yüksek olduğu belirlendi. Her iki molekülün serum seviyeleri, periodontitis varlığında anlamlı farklılık göstermedi.

Çalışmamızın sonuçları, KOAH'ın ve özellikle hastalığın tedavisinde verilen ilaçların, IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 moleküllerinin periodontal dokudaki metabolizmalarında değişiklikler meydana getirebileceği düşüncesini akla getirmektedir. Olası etkilerin belirlenmesinde, periodontal dokularda moleküllerin nitelikleri ve reseptörleriyle ilgili yapılacak değerlendirmelere ihtiyaç vardır.

**Anahtar sözcükler:** ICAM-1, IL-1 $\beta$ , DOS, KOAH, periodontitis.

## SUMMARY

### **Comparison of Blood and Gingival Crevicular Fluid Levels of IL-1 $\beta$ and ICAM-1 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients with or without Periodontitis**

One of the respiratory diseases considered to be related with periodontal disease is chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Mechanisms of the epidemiologic relationship between periodontal diseases and COPD have not been clearly demonstrated yet.

The aim of this study was to make a comparison of gingival crevicular fluid (GCF) and serum IL-1 $\beta$  and ICAM-1 levels among COPD patients and systemically healthy individuals with or without periodontal disease.

In our study; 49 men and 5 women diagnosed as stabile, stage II COPD were included in the test group and, systemically healthy 45 men and 9 women were included in the control group. Patients were periodontally examined and plaque index (PI), gingival index (GI), bleeding on probing (BOP), periodontal pocket depth (PPD) and clinical attachment loss (CAL) values were recorded. IL-1 $\beta$  and sICAM-1 levels were determined in venous blood and GCF samples utilising the ELISA method.

Regarding the clinical parameters, there were no significant differences between groups, except the higher PI values determined in individuals with COPD. Serum levels of IL-1 $\beta$  and sICAM-1 in individuals with COPD were elevated in comparison to healthy group. Total and concentration levels of IL-1 $\beta$  and sICAM-1 in individuals with COPD, were found significantly lower when patients from COPD group and healthy group with similar periodontal status were compared. IL-1 $\beta$  concentration level in GCF was found significantly lower and sICAM-1 total level was found significantly higher in individuals with COPD in the presence of periodontitis. Serum levels of both molecules did not show any significant differences in the presence of periodontitis.

Results of our study suggests that COPD and the drugs prescribed for treatment in particular could cause alterations in metabolism of IL-1 $\beta$  and ICAM-1 molecules in periodontal tissue. Further studies are required in order to determine the possible effects of structural properties and receptors of molecules in periodontal tissues.

**Key words:** COPD, GCF, ICAM-1, IL-1 $\beta$ , periodontitis.



## KAYNAKLAR

1. Genco, RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts. *Journal of Periodontology* 1992; 63: 338-355.
2. Newman MG, Takei OHH, Klokkevold P, Carranza FA. *Carranza's Clinical Periodontology*. 10th edition, China: WB Saunders Company, 2007; 275-285.
3. Beck JD, Offenbacher S. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: a state of the science review. *Annals of Periodontology* 2001; 6: 9-15.
4. Garcia RI, Nunn ME, Vokonas PS. Epidemiologic associations between periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of Periodontology* 2001; 6: 71-77.
5. Taylor GW. Bidirectional interrelationship between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Annals of Periodontology* 2001; 6: 99-112.
6. Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Goldenberg RL, Hauth JC. Current evidence regarding periodontal disease as a risk factor in preterm birth. *Annals of Periodontology* 2001; 6: 183-188.
7. Scannapieco FA, Genco RJ. Association of periodontal infections with atherosclerotic and pulmonary diseases. *Journal of Periodontal Research* 1999; 34:340-345.
8. Pauwels RA, Buist AS, Calverly PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001; 163: 1256-76.
9. Kocabaş A. KOAH'da doğal gelişim. Umut S, Yıldırım N. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)*. İstanbul, Turgut Yayıncılık ve Ticaret Anonim Şirketi, 2005; B2:10-27.
10. Scannapieco FA, Papandonatos GD, Dunford RG. Associations between oral conditions respiratory disease in a national sample survey population. *Annals of Periodontology* 1998; 3: 251-6.

11. Hayes C, Sparrow D, Cohen M, Vokonas PS, Garcia RI. The association between alveolar bone loss and pulmonary function: the VA Dental Longitudinal Study. *Annals of Periodontology* 1998;3(1):257-61.
12. Katancik JA, Kritchevsky S, Weyant RJ, Corby P, Bretz W, Crapo RO, et al. Periodontitis and airway obstruction. *Journal of Periodontology* 2005;76:2161-67.
13. Hyman JJ, Reid BC. Cigarette smoking, periodontal disease, and chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Periodontology* 2004; 75: 9-15.
14. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacological Reviews* 2004; 56: 515-548.
15. Wilson M, Reddi K, Henderson B. Cytokine inducing components of periodontopathogenic bacteria. *Journal of Periodontal Research* 1996; 31: 393-407.
16. Joe BH, Borke JL, Keskinetepe M, Hanes PJ, Mailhot JM, Singh BB. Interleukin-1 $\beta$  regulation of adhesion molecules on human gingival and periodontal ligament fibroblasts. *Journal of Periodontology* 2001; 72: 865-870.
17. Scannapieco FA. Role of oral bacteria in respiratory infection. *Journal of Periodontology* 1999;70:793-802.
18. Gemmell E, Roderick M, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology* 2000 1997; 14: 112-143.
19. Chung KF. Cytokines in chronic pulmonary disease. *European Respiratory Journals* 2001; 18: 50-9.
20. Littler AJ, Buckley CD, Wordsworth P, Collins I, Martinson J, Simmons DL. A distinct profile of six soluble adhesion molecules (ICAM-1, ICAM-3, VCAM-1, E-selectin, L-selectin and P-selectin) in rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology* 1997; 36: 164-9.
21. Mariotti A. Dental plaque-induced gingivitis. *Annals of Periodontology*. 1999; 4, 7-17.
22. Flemming TF. Periodontitis. *Annals of Periodontology* 1999; 4: 32-38.
23. Socransky SS, Haffajee AD, Smith GLF, Dzink JL. Difficulties encountered in the search for the etiologic agents of destructive periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology* 1987; 14: 588-593.
24. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology* 1999; 4: 1-6.

25. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: Inversion of a paradigm. *Annals of Periodontology* 1998; 3(1): 108-120.
26. Wilson TG, Kornman KS. *Fundamentals of periodontics*. 2nd edition. Chicago: Quintessence Publishing 2004; 3-12, 144-160.
27. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology* 2000 1997; 14: 216.
28. Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Clinical periodontology and implant dentistry*. 4th edition, Oxford: Blackwell Munksgaard Company, 2003; 150-178, 366-386.
29. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000 2001; 25: 8-20.
30. Dennison DK, Van Dyke TE. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontology* 2000 1997; 14: 54-79.
31. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling players. *Periodontology* 2000 1997; 14: 33-54.
32. Kinane DF, Bartold PM. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontology* 2000 2007; 43: 278-293.
33. Rose LF, Genco RJ, Cohen DW, Mealey BL. *Periodontal Medicine*. Hamilton, Ontario: B.C. Decker Inc 2000; 11-33.
34. Kinane DF, Peterson M, Stathopoulou PG. Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontology* 2000 2006; 40: 107-119.
35. Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology* 2000 1997;14:173-201.
36. Kornman KS. Host modulation as a therapeutic strategy in the treatment of periodontal disease. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 28: 520-6.
37. Socransky S, Haffajee AD, Goodson JM, Lindhe J. New concepts of destructive periodontal disease: current concepts. *Journal of Periodontology* 1992; 63: 332-331.
38. Nunn ME. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontology* 2000 2003;32:11-23.
39. Locker D, Slade GD, Murray H. Epidemiology of periodontal disease among older adults: a review. *Periodontology* 2000 1998; 16: 16-33.

40. Borrell LN, Papapanou PN. Analytical epidemiology of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 2005; 32 (Suppl. 6): 132–158.
41. Schenkein HA. Host responses in maintaining periodontal health and determining periodontal disease. *Periodontology 2000* 2006, 40: 77–93.
42. Vaart H, Postma DS, Timens W, Hacken NH. Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review. *Thorax* 2004; 59: 713–721.
43. Grossi S, Zambon JJ, Ho A, Koch G, Dunford R, Machtei E, Norderyd O, Genco R. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *Journal of Periodontology* 1994; 65: 260-267.
44. Kinane DF. Periodontitis modified by systemic factors. *Annals of Periodontology* 1999; 4: 54-63.
45. Snider GL. Chronic obstructive pulmonary disease: a definition and implications of structural determinants of airflow obstruction for epidemiology. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1989; 140: 3-8.
46. Fabbri L, Rennard S, Leff A, O'Connor B. Advances in the understanding and future therapy of COPD. *Clinical Experimental Allergy Review*. 2002; 2: 129-136.
47. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nature Medicine* 1998; 4: 1241-1243.
48. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal* 2006; 28: 523-532.
49. World health organization. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva World Health Organization 2002.
50. Devereux G. ABC of chronic obstructive pulmonary disease: Definition, epidemiology and risk factors. *British Medical Journal* 2006; 332: 1142-4.
51. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2007).
52. Fishman A. Chronic obstructive lung disease. In: Fishman A. *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. 3rd Edition, Newyork: Mcgraw-Hill Co; 1998; 140-148, 659-681, 722-730.
53. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001; 163; 1304-9.

54. DeMeo DL, Silverman EK. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 2: Genetic aspects of alpha 1-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax* 2004; 59(3): 259-64.
55. Huang SL, Su CH, Chang SC. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997;1 56(5): 1436-9.
56. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *European Respiratory Journal* 1999; 13(5): 1109-14.
57. Chan-Yeung M, Ait-Khaled N, White N, Ip MS, Tan WC. The burden and impact of COPD in Asia and Africa. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2004; 8(1): 2-14.
58. Hogg JC. Lung structure and function in COPD. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2008; 12(4): 375-380.
59. Jefferey PK. Inflammation in chronic obstructive lung disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 160: 3-4.
60. Riise GC, Larsson S, Löfdahl CG, Andersson BA. Circulating cell adhesion molecules in bronchial lavage and serum in COPD patients with chronic bronchitis. *European Respiratory Journal* 1994;7:1673-1677.
61. Di Stefano A, Maestrelli P, Roggeri A, Turato G, Calabro S, Potena A, et al. Upregulation of adhesion molecules in the bronchial mucosa of subjects with chronic obstructive bronchitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994; 149:803-10.
62. Retamales I, Elliot WM, Meshi B, Coxsan HO, Pare PD, Scieurba FC, et al. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001; 164: 469-473.
63. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Caramori G, Balbo P, Loli F, et al. Decreased T lymphocyte infiltration in bronchial biopsies of subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical and Experimental Allergy* 2001; 3: 893-902.
64. Mio T, Romberger DJ, Thompson AB, Robbins RA, Heires A, Rennard SI. Cigarette smoke induced interleukine 8 release from human bronchial epithelial cells. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997; 155: 1770-6.
65. Larsson K. Aspects on pathophysiological mechanisms in COPD. *Journal of internal medicine* 2007; 262: 311-340.

66. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in COPD. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997; 156: 341-357.
67. MacNee W. Pathology, pathogenesis and pathophysiology. *British Medical Journal* 2006; 332: 1202-4.
68. Rutgers SR, Timens W, Kauffman HF, Postma DS. Markers of active airway inflammation and remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical and Experimental Allergy* 2001; 31:193-205.
69. Daheshia M. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clinical and Applied Immunology Reviews* 2005;5: 339-351.
70. Scannapieco FA, Ho AW. Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey III. *Journal of Periodontology* 2001;72:50-6.
71. Leuckfeld I, Obregon-Whittle MV, Lund MB, Geiran O, Bjortuft O, Olsen I. Severe chronic obstructive pulmonary disease: Association with marginal bone loss in periodontitis. *Respiratory Medicine* 2008; doi: 10.1016/j.rmed.2007.12.001.
72. Kowalski M, Kowalska E, Split M, Split W, Pawlicki L, Kowalski J. Assesment of oral cavity mucosa and teeth state in patients with chronic obstructive pulmonary disease- Part I. *Polmerkur lekarski* 2005; 19(112): 533-6.
73. Kowalski M, Kowalska E, Split M, Split W, Wierzbicha-Ferzt A, Pawlicki L, et al. Assesment of periodontal state in patients with chronic obstructive pulmonary disease- Part II. *Polmerkur lekarski* 2005; 19(112): 537-41.
74. Travis J, Pike R, Imamura T, Potempa J. The role of proteolytic enzymes in the development of pulmonary emphysema and periodontal disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994; 150: 143-146.
75. El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, Okada M, Zambon J, Aquilina A, et al. Colonization of dental plaques: a reservoir of respiratory pathogens for hospital-acquired pneumonia in institutionalized elders. *Chest* 2004; 126: 1575-82.
76. Limeback H. Implications of oral infections on systemic diseases in the institutionalized elderly with a special focus on pneumonia. *Annals of Periodontology* 1998; 3: 262-275.
77. Abraham SN, Beachey EH, Simpson WA. Adherence of *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* to fibronectin coated and uncoated epithelial cells. *Infection and Immunity* 1983; sept: 1261-68.

78. Davies J, Carlstedt I, Nilsson AK, Hakansson A, Sabharwal H, van Ham M, et al. Binding of *Haemophilus influenzae* to purified mucins from the human respiratory tract. *Infection and Immunity* 1995; july: 2485-92.
79. Barsum W. Interaction of fimbriated and nonfimbriated strains of unencapsulated *Haemophilus influenzae* with human respiratory tract mucus in vitro. *European Respiratory Journal* 1995; 8: 709-714.
80. Hakansson A, Carlstedt I, Davies RJ, Devalia JL. Aspects on the interaction of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* with human respiratory tract mucosa. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996; 154: 187-91.
81. Khair OA, Davies RJ, Devalia JL. Bacterial-induced release of inflammatory mediators by bronchial epithelial cells. *European Respiratory Journal* 1996; 9: 1913-22.
82. Scannapieco FA, Wang B, Shiao HJ. Oral bacteria and respiratory infection: Effects on respiratory pathogen adhesion and epithelial cell proinflammatory cytokine production. *Annals of Periodontology* 2001;6:78-86.
83. Darveau RP, Belton CM, Reife RA, Lamont RJ. Local Chemokine Paralysis, a Novel Pathogenic Mechanism for *Porphyromonas gingivalis*. *Infection and Immunity* 1998; 66: 1660-5.
84. Fabbri L, Rennard S, Leff A, O'Connor B. Advances in the understanding and future therapy of COPD. *Clinical Experimental Allergy Review*. 2002; 2: 129-136.
85. Armitage GC. Analysis of gingival crevicular fluid and risk of progression of periodontitis. *Periodontology* 2000 2004; 34: 109-119.
86. Newman MG, Takei OHH, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology. 9th edition New York:WB Saunders Company, 2002; 254-262.
87. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology* 2000 2003; 31: 2003.
88. Tsuchida K, Hara K. Clinical significance of gingival fluid measurement by Periotron. *Journal of Periodontology* 1981; 52: 599.
89. Loos BG, Tjoa S. Host-derived diagnostic markers for periodontitis: do they exist in gingival crevice fluid? *Periodontology* 2000 2005; 39: 53–72.
90. Uitto VJ, Overall CM, McCulloch CM. Proteolytic host cell enzymes in gingival crevicular fluid. *Periodontology* 2000 2003; 31: 77-104.
91. Lamster IB, Ahlo JK. Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007; 1098: 216–229.

92. Offenbacher S. Periodontal diseases: Pathogenesis. *Annals of periodontology* 1996; 1:821-878.
93. Lindhe J. *Clinical periodontology and implant dentistry*. 3rd edition, Oxford: Blackwell Company, 1997; 366-383.
94. Okada H, Murkami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 1998; 9: 248-266.
95. Dinarello CA. Interleukin-1. *Cytokine and growth factor reviews* 1997; 4: 253-265.
96. Ebersole JL, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontology* 2000 2000; 23: 19-49.
97. Delaleu N, Bickel M. Interleukin 1 $\beta$  and interleukin 18: regulation and activity in local inflammation. *Periodontology* 2000 2004; 35: 42-52.
98. Dinarello, C.A. (1996). Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*, 15, 2095-2147.
99. Halmlund A, Hanstrom L, Lerner UH. Bone resorbing activity and cytokine levels in gingival crevicular fluid before and after treatment of periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* 2004; 31: 475-482.
100. Kornman KS, Crane A, Wang HY, Di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* 1997; 24: 72-77.
101. McDevit MJ, Wang HY, Knobelmann C, Newman MG, DiGiovine FS, Timms J, Duff GW, Kornmann KS. Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. *Journal of Periodontology* 2000; 71: 156-163.
102. Papapanou PN, Neiderud AM, Sandros J, Dahlen G. Interleukin-1 polymorphism and periodontal status: A case-control study. *Journal of Clinical Periodontology* 2001; 28: 389-396.
103. Figueredo CMS, Ribeiro MSM, Fischer RG, Gustafsson A. Increased interleukin-1 $\beta$  concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *Journal of Periodontology* 1999; 70: 1457-1463.
104. Wilton JM, Bampton JL, Griffiths GS, Curtis MA, Life JS, Johnson NW, et al. Interleukin-1 beta (IL-1 beta) levels in gingival crevicular fluid from adults with previous evidence of destructive periodontitis. A cross-sectional study. *Journal of Clinical Periodontology* 1992; 19: 53-57.
105. Ishihara Y, Nishihara T, Kuroyanagi T, Shirozu N, Yamagishi E, Ohguchi M, et al. Gingival crevicular interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites. *Journal of Periodontal Research* 1997; 32: 524-529.



106. Hou L-T, Liu C-M, Liu B-Y, Lin S-J, Liao C-S, Rossomando EF. Interleukin-1b, clinical parameters and matched cellular-histopathologic changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients. *Journal of Periodontal Research* 2003; 38: 247–254.
107. Rawlinson A, Dalati MHN, Rahman S, Walsh TF, Fairclough AL. Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *Journal of Periodontology* 2000; 27: 738-43.
108. Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB Journal* 1994; 8: 504-12.
109. Etzioni A. Adhesion molecules their role in health and disease. *Pediatric Research* 1996; 39(2): 191-198.
110. Kneuer C, Ehrhardt C, Radomski MW, Bakowsky U. Selectins-potential pharmacological targets? *Drug Discovery Today* 2006; 11: 1034-40.
111. Garcia AJ. Get a grip: integrins in cell–biomaterial interactions. *Biomaterials* 2005; 26: 7525-29.
112. Witkowska AM. Soluble ICAM-1: a marker of vascular inflammation and lifestyle. *Cytokine* 2005; 31: 127-134.
113. Ergüler G, Demir N, Demir R. Structurel properties and functions of adhesion molecules. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2002; 22: 313-327.
114. Keating SM. Competition between intercellular adhesion molecule-1 and a small-molecule antagonist for a common binding site on the  $\alpha$ 1 subunit of lymphocyte function-associated antigen-1. *Protein Science* (2006), 15:290–303.
115. Takahashi K, Takigawa M, Takashiba S, Nagai A, Miyamoto M, Kurihara M, et al. Role of cytokine in the induction of adhesion molecules on cultured human gingival fibroblasts. *Journal of Periodontology* 1994; 65: 230-5.
116. Crawford JM. Distrubution of ICAM-1, LFA-3 and HLA-DR in healthy and diseased gingival tissues. *Journal of Periodontal Research* 1992; 27: 291-8.
117. Hannigan E, O’Connel DP, Hannigan A, Buckley LA. Soluble cell adhesion molecules in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. *Journal of Periodontology* 2004; 75: 546-550.
118. Mole N, March AK, Martin G, Miller N, Bene MC, Faure GC. High levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in crevicular fluid of periodontitis patients with plaque. *Journal of Clinical Periodontology* 1998; 25: 754-758.

119. Fraser HS, Palmer RM, Wilson RF, Coward PY, Scott DA. Elevated systemic concentrations of soluble ICAM-1 (sICAM) are not reflected in the gingival crevicular fluid of smokers with periodontitis. *Journal of Dental Research* 2001; 80(7): 1643-7.
120. Kuru L, Kirby AC, Griffiths GS, Petrie A, Olsen I. Changes in soluble adhesion molecules in gingival crevicular fluid following periodontal surgery. *Journal of Periodontology* 2005; 76: 526-533.
121. Pischon N, Hagewald S, Kunze M, Heng N, Christan C, Kleber BM, et al. Influence of periodontal therapy on the regulation of soluble cell adhesion molecule expression in aggressive periodontitis patients. *Journal of Periodontology* 2007; 78(4): 683-90.
122. Pinto-Palata V, Toso J, Lee K, Park D, Biello J, Mullerova H, et al. Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters. *Thorax* 2007;62:595-601.
123. Dignetti P, Leva M, Mincarini M, Riccio A, Scordamaglia A, Canonica GW, et al. Cytokine concentrations in induced sputum of mild COPD patients: Correlation in clinical response to inhaled corticosteroids. *European Respiratory Journal* 2002; 20: 309.
124. Rusznak C, Mills PR, Develia JL, Sapsford RJ, Davies RJ, Lozewicz S. Effect of cigarette smoke on the permeability and IL-1 $\beta$  and sICAM-1 release from cultured human bronchial epithelial cells of never-smokers, smokers, and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2000; 23: 530-6.
125. Oudijk E, Nijhuis E, Zwank M, van der Graaf EA, Mager H, Coffey P, et al. Systemic inflammation in COPD visualised by gene profiling in peripheral blood neutrophils. *Thorax* 2005;60:538-544.
126. Asada M, Yamaya M, Ebihara S, Yasuda H, Tomita N, Kubo H, et al. Interleukin-1 beta gene polymorphisms associated with COPD. *Chest* 2005; 128: 1072-3.
127. Hegab AE, Sakamoto T, Saitoh W, Nomura A, Ishii Y, Morishima Y, et al. Polymorphisms of TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  and IL1RN genes in chronic obstructive pulmonary disease. *Biochemical Biophysical Research Community* 2005;329:1246-1252.
128. Postnikova LB, Alekseeva OP, Kubysheva NI, Ishanova OS. Metabolism of proinflammatory cytokine (interleukin-1beta) and oxidant activity of neurophils in various forms of chronic bronchitis. *Terapevticheskii Arkhiv* 2004;76:40-43.

129. Kochetkova EA, Volkova MV, Surovenko TN, Gel'tser BI. Cytokine status in patients with chronic obstructive pulmonary diseases and its relationship with bone tissue functional state. *Terapevticheskii Arkhiv* 2004;76:23-27.
130. Noguera A, Busquets X, Sauleda J, Villaverde JM, Macnee W, Agusti AGN, et al. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 158: 1664-8.
131. Yurdakul AS, Hoca NT, Çimen F, Balcı M, Atıkcın Ş. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda dolaşımdaki adezyon molekülleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2004;52:356-362.
132. Zeng L, Tipoe G, Lam WK, Leung RY, Ho JC, Shum IH, et al. Up regulation of adhesion molecules in bronchiectasis. *European Respiratory Diseases* 2000; 16: 691-6.
133. Atıkcın Ş, Yurdakul AS, Çimen F, Tacı N, Balcı M. Expression of adhesion molecules in non-smokers, smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Turkish Respiratory Journal* 2004;5: 164-168.
134. Takabate N, Sata M, Abe S, Inoue S, Saito H, Yuki H, et al. Impaired systemic cell-mediated immunity and increased susceptibility to acute respiratory tract infections in patient with COPD. *Respiratory Medicine* 2005; 99: 485-492.
135. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Manyor G, et al. Periodontal infection as a possible risk for preterm low birth weight. *Journal of Periodontology* 1996; 67: 1103-113.
136. Løe H. The gingival index, the plaque index, the retention index systems. *Journal of Periodontology*, 1967; 38: 610.
137. Silness P, Løe H. Periodontal disease in pregnancy. II Correlation between oral hygiene and periodontal conditions. *Acta Odontologica Scandinavica* 1964; 22: 121-135.
138. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal* 1975; 25: 229-235.
139. Taylor JJ, Preshaw PM, Donaldson PT. Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. *Periodontology* 2000 1997; 35: 158-182.
140. Gorska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus-Peredyk A, Syczewska M, Madalinski K. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissues and serum samples from patients with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 2003; 30: 1046-52.

141. Chen CC, Chang KL, Huang J, Huang JS, Tsai CC. Correlation of interleukin-1 beta, interleukin-6 and periodontitis. *Kao Hsiung Journal of Medical Sciences* 1997; 13: 609-17.
142. Yavuzylmaz E, Yamalik N, Bulut S, Özen S, Ersoy F, Saatçi U. The gingival crevicular fluid interleukin-1beta and tumor necrosis factor alfa levels in patients with rapidly progressive periodontitis. *Australian Journal* 1995; 40:46-9.
143. Linden GJ, Mckinnel J, Shaw C, Lundy FT. Substance P and neurokinin A in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. *Journal of Clinical Periodontology* 1997; 24: 799-803.
144. Miller J, Knorr R, Ferrone R, Houdei MR, Carron CE, Dustin ML. Intercellular adhesion molecule-1 dimerization and its consequences for adhesion mediated by lymphocyte function associated-1. *Journal of Experimental Medicine* 1995; 182: 1231-41.