

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve
Cerrahisi Anabilim Dalı

**AKUT PERİKORONİTİS NEDENİYLE
ÇEKİM ENDİKASYONU OLAN ALT YİRMİ YAŞ DIŞLARINDA
PRE-OPERATİF VE POST-OPERATİF OLARAK
PERİFERİK KAN T-LENFOSİT VE LÖKOSİT DEĞERLERİNİN
İNCELENMESİ**

(Doktora Tezi)

Dişhekimi
Bahar GÜRSOY

Danışman: Prof.Dr. Övün GÜVENER

İstanbul — 1992

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarımın bütün safhalarında değerli bilgi ve katkılarından yararlandığım, sadece mesleki çalışmalarımda değil, bütün yaşamımda bana büyük destek olan, danışmanım, üstün insan, Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Övün GÜVENER'e,
Değerli Hocam Prof.Dr.Kaya ENERGİN'e,

Tez çalışmamın, laboratuvar bölümünün hazırlanmasında ve yönlendirilmesinde bilgisini esirgemeyen, M.Ü.Dişhekimliği Fakültesi Dekanı ve Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Nesrin EMEKLİ'ye, tezimin hazırlanmasına insan üstü gayretleriyle, büyük emek veren Yard.Doç.Dr.Ayşen YARAT'a, Bio.Sencan NOKAY'a,

Çalışmalarımı fedakarca destekleyen, başta Yard.Doç.Dr.Kamil GÖKER olmak üzere tüm Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Ayrıca bu tezin hazırlanmasında yararlandığımız bilgisayar Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'na hibe eden IBM Türk Ltd.Şti.'ne teşekkür ederim.

Bahar GÜRSOY

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER	1
Perikoronitis	2
Enflamasyon	4
immün Cevapta Yer Alan Sistemler	5
– Lenfoid Organlar	8
– Humoral Yapı	9
Antijen	10
Antikorlar	10
Kompleman	11
Sitokinler	11
Araşidonik Asit Türevleri	11
– Hücresel Yapı	12
Granülositler	12
Monosit ve Makrofajlar	12
Trombositler	13
Lenfositler	13
B-Lenfositleri	13
T-Lenfositleri	14
AMAÇ	17
GEREÇ VE YÖNTEM	18
Hasta Seçimi	18
Cerrahi İşlemler	19
Kan Örneklerinin Alınması	20
E-Rozet Yöntemi ile T-Lenfosit Ölçümü	22
BULGULAR	28
TARTIŞMA	33
SONUÇ	43
ÖZET	44
SUMMARY	45
KAYNAKLAR	46

GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

Oral Cerrahide, immünolojik çalışmalar son yıllarda önem kazanmıştır.

İmmünolojik sistem, humoral ve hücresele olarak iki şekilde işlemektedir. İnsan immün cevapları, lökositlerin immüno-regülatör işaretlerine ihtiyaç gösteren kompleks, biyolojik bir olaydır. İmmün hastalıkların çoğu, lenfosit immüno-regülasyonunun bozulması sonucu meydana gelir(45).

T-lenfositleri hücresele immüniteden sorumlu hücrelerdir. T-lenfositlerinin viral, bakteriyel ve enfeksiyöz hastalıklarda sayıları ve lökositlerin içindeki dağılım oranları artar(2,48).

B ve T-lenfositlerinin ve makrofajların yüzeylerinde bulunan molekülleri ortaya koymakta Rozet Formasyon testlerinden de yararlanılmaktadır. Bu testte lenfositlerin veya makrofajların etrafında eritrositlerin toplanması ve bağlanmaları pozitif reaksiyon olarak kabul edilir(2).

Literatüre bakıldığında oral kaviteyi etkileyen hastalıklar ve T-lenfosit seviyeleri ile ilgili birçok çalışmaya rastlanır(3,4,5,6,8,9,11,12,13,16,28,28,31,33,35,42,45,46,58,59,60)

Biz de enflamatuvar bir hastalık olan Akut Perikoronitiste periferik kan T-Lenfosit ve lökosit seviyelerini incelemek üzere çalışmamızı planladık.

Perikoronitis

Dişhekimiği pratiğinde sık rastlanan durumlardan biri olan perikoronar enfeksiyonlar her dişte ve her yaşta oluşabilir. Tam olarak sürmemiş dişlerin krununu çevreleyen yumuşak ve sert dokuların enfeksiyonu olan perikoronitis (operkültis-sirkumkoronitis) terimiyle de 3.molar dişlerin klinikte en sık rastlanan alt perikoronar enfeksiyonu olarak tanımlanır(19,21,24,29,30,37,52,57,61).

Perikoronitis genç erişkinlerde alt 3. molar dişlerin sürmesi sırasında görülür. Bu dişlerin üzerinde operkulum vardır, diş ağız boşluğuyla ilişkili olmasına karşın tam olarak mandibular arktaki yerini almamıştır. Karşı dişlerin operkuluma yaptığı sürekli travma sonucu dokunun direnci azalarak perikoronar aralıkta ve dişeti cebinde bakterilerin üremesi için uygun bir ortam oluşur. Bunun sonucu olarak da enflamasyon ve ödem ortaya çıkar(29,61).

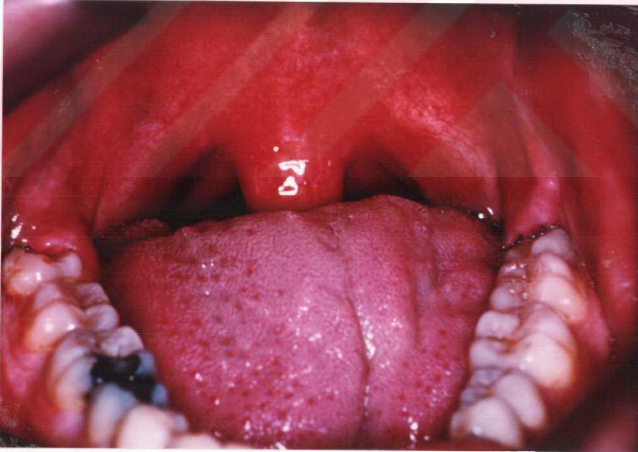
Perikoronitisin genel klinik belirtileri şunlardır; Gözle muayenede dişin çevresinde hiperemi, operkulumun altından purulent akıntı ve kanama, lokalize şişlik, operkulumun üstünde karşı dişin travmasıyla oluşabilen ülser odaklar, palpasyonla şiddetlenen spontan ağrı, ilerleyen vakalarda unilateral disfaji, lenfadenopati, genel durumda halsizlik, düşkünlük, ağızda kötü koku ve tad, kulağa ve boğaza yayılan ağrı vardır. Ateş yükselir lökositozis olur(19,21,24,29,30,37, 53,61)

Oral kavitede marjinal gingival enflamasyon, ülserasyonlar ve bazen interdental papillerde nekroz da görülebilir. Bazı vakalarda enflamasyon sadece perikoronar dişetinde kalmayıp alveolar krete, mandibula korpusunun ortalarına, ramusun ön kenarına, ağız tabanına ve lateral farinks duvarına kadar uzanabilir.

Çok ender olarak da kemiğin etkilenmesiyle hızlı bir osteomyelitis gelişmesine neden olabilir(29,37,52).

Operkulumun altında muhtemel ANUG varlığı kontrol edilmelidir. Bu iki hastalığın da hazırlayıcı etkenleri; genellikle emosyonel stres, kötü beslenme, kötü ağız hijyeni, uykusuzluktur. Bütün bu faktörler kişinin immün sisteminin zayıflamasına da neden olabilir. Yumuşak ve sert dokuların çevresel şartlardan etkilenmesiyle hastalıkların meydana gelmesi tamamlanır(20,24,52,57).

Perikoronitis akut, subakut ve kronik olmak üzere üç fazda sınıflanır. Tedavisi fazlara ve dişin ağız planındaki yerine göre çeşitlidir. Yaygın olarak subakut faza geçtiğinde 3. molar dişin çekimi tercih edilmektedir(20,21,24,29,30,32, 37,40,52,61).



Resim 1: Çift taraflı perikoronitis görünümü



Resim 2: Sağ alt çene yirmi yaş dişinin akut perikoronitisi

Enflamasyon (İltihap)

Organizmada enfeksiyöz, fiziksel, kimyasal ve diğer etkenlerin neden olduğu bir doku hasarına karşı, hücresel ve hümorale düzeyde oluşan, güçlü fizyolojik cevaba enflamasyon denir. Organizmada iltihaba karşı genel ve lokal iki reaksiyon oluşur. Genel sistemik reaksiyonda ateş, nötrofilik lökositöz, sedimentasyonda artış, vasküler permeabilite artışı vardır, geç dönemde spesifik immün cevap gelişir (Antikor yapımı). Lokal olarak ise; geçen kan akımının artması ile hiperemi, kapiller permeabilite artışı ile ödem olur. Granülosit ve monositler

enflamasyon alanına gelirler. Böylece iltihabın klasik kardinal belirtileri meydana gelir ki bunlar;

Kolor Lokal ısı artışı),

Rubor (Lokal kızarıklık),

Tumor (Lokal şişlik),

Dolor (Lokal ağrı) meydana gelir ve bunlara ilaveten o bölgede fonksiyon azalır (Functio Laesa).

Enflamasyonun meydana gelmesinde kompleman sistemi, histamin ve serotonin, lökotrienler, monokinler, prostoglandinler, koagülasyon faktörleri ve lizozomal enzimler başlıca humoral (endojen) mediyatörleri meydana getirirler. Bakteriler de (eksojen) mediyatörleri oluştururlar. İltihaplı bölgede ödem sonucu, çok miktarda protein ihtiva eden bir sıvı meydana gelir, bu sıvıya "eksuda" denir. Enflamasyon; zararlı etkenleri buldukları yerde sınırlamak ve etkisiz kılmak amacına yönelik olan ve organizmanın doğal savunmasında yeri olan bir olaydır.

İmmün Cevapta Yer Alan Sistemler

Organizmanın bir virüs, bakteri, yabancı protein ve de muhtemelen yabancı bir hücreye karşı kendini koruması "İmmün Cevap" olarak bilinir. Bir savunma mekanizması olan bu cevap, humoral ve hücreyel olmak üzere iki şekilde gerçekleştirilir. Humoral immün cevapta B-lenfositleri, Antikor denilen, spesifik İmmünoglobulin moleküllerini sentez eder. Bu immünoglobulinler, antijen denilen yabancı ilasilacıları çeşitli biyokimyasal yöntemlerle etkisiz hale getirir. Hücreyel immün cevapta, T-lenfositleri yüzeylelerinde taşıdıkları immünoglobuline benzer moleküllerle antijeni tanıır ve yine çeşitli biyokimyasal mekanizmalarla yok eder(59).

Bu reaksiyonlar, genel olarak Şekil 1'de özetlenmiştir.

İmmün cevapta yer alan sistemler(2,21,24,43,44,48,49,59).

1- LENFOİD ORGANLAR

SANTRAL LENFOİD ORGANLAR

- Kemik İliği
- Timus

PERİFERİK LENFOİD ORGANLAR

- Lenf Düğümleri
- Tonsiller
- Diğer Lenfatik Dokular

2- HUMORAL YAPI

İMMÜNOGLOBULİNLER

KOMPLEMAN SİSTEMİ

SİTOKİNLER (İMMÜN MODÜLATÖRLER)

ARAŞİDONİK ASİT TÜREVLERİ

3- HÜCRESEL YAPI

FAGOSİTLER

- Monosit ve Makofajlar
- Bazofiller ve Mast Hücreleri
- Eozinofiller

TROMBOSİTLER

LENFOSİTLER (İMMÜNOSİTLER)

- T-LENFOSİTLERİ (T-HÜCRELERİ)

Efektör Hücreler

Sitotoksik (Killer) Hücreler (Tc)

Geç Duyarlılık Hücreleri (Td)

Regülatör Hücreler

Yardımcı (Helper) Hücreler (Th)

Baskılayıcı (Supreser) Hücreler (Ts)

- B-LENFOSİTLER (B-HÜCRELERİ)

Efektör Hücreler

Bellek Hücreleri

PLAZMA HÜCRELERİ

1- LENFOİD ORGANLAR

Santral (Primer) ve periferik (Sekonder) lenfoid organlar olarak ikiye ayrılırlar. Santral organlar yeni lenfositlerin antijene bağımlı olmadan otonom olarak yapıldıkları ve immün tepki oluşturma yeteneğini kazandıkları yerlerdir. Periferik lenfoid organlar ise, lenfositlerin antijenik uyarılara tepki gösterdikleri yerlerdir. Santral lenfoid organlar; kemik iliği ve timustur.

Kemik iliği; Retikulum lifleri ve retiküler hücrelerden oluşan bir gevşek stroma içinde yer almış değişik olgunlaşma evrelerinde bulunan kan hücreleri ile yağ hücrelerinden yapılmıştır. Hemopoiesis burada olur.

Timus; Sternumun arkasında, üst mediastende bulunan, bağ dokusundan oluşmuş bir kapsülle çevrili, iki loblu lenfatik bir organdır. Loblar korteks ve meduladan meydana gelir. Korteksi retiküler fibrillerle çevrili, gelişmekte olan lenfositler

meydana getirir. Medüllada ise epitelyal hücreler, lenfositler, olgun T-lenfositleri, timus cisimcikleri (Hassal cisimcikleri) bulunur. Getirgen (Afferent) lenf damarları olmadığından lenfatik filtre görevi yapamaz.

Periferik lenfoid organlar ise; dalak ve lenf nodülleridir.

Dalak; Sol hipokondrium ile kısmen epigastriumda yer almış olan, bağ dokusundan oluşan,dolaşım sisteminin en büyük lenforetiküler organdır. Dalak parankimi kırmızı ve beyaz pulpadan oluşur. Beyaz pulpa santral arterler çevresindeki lenfoid doku ve lenf nodüllerinden meydana gelir. Kırmızı pulpada ise retiküler hücreler, monositler, gezici makrofajlar ve kan hücreleri bulunur. Bu her iki pulpanın arasında marjinal bölge vardır Bu bölge sinüzoid ve lenfoid dokudan oluşur ve seyrek B-lenfositleri ve bol makrofaj ihtiva eder. Dalak; etkin humoral ve hücresele immün cevapları oluşturur, portal kan akımını düzenler, fetüste kemik iliği görevini yapar, normal ve anormal kan hücrelerini ortadan kaldırır.

Lenf Düğümleri; Lenf damarları boyunca sıralanmış 1-25 mm çapında lenfatik oluşumlardır. Fasulye biçimindedirler ortalarında hilus vardır. Korteks ve medülladan meydana gelirler. Kortekste istirahat halinde B-lenfosit alanları, T-lenfositleri, retiküler hücreler, makrofajlar, antijen sunan hücreler bulunur. Medüllada ise lenfosit paketleri, plazma hücrelerinden meydana gelen lenfatik kordonlar ve lenf sıvısının dolaştığı medüller sinüsler vardır. Lenfatik sistemin filtre organıdır.

2- HUMORAL YAPI

İmmünolojik sistemin işleyişi antijen-antikor reaksiyonları ile başlar.

Antijen: Organizmada reaktif immün cevap oluşturabilen maddelere genel olarak "immünojen" denir. Bir immün cevap sonucu kendilerine karşı spesifik antikor oluşturabilen maddelere de "antijen" denmektedir.

Bazı maddeler antijen olmadıkları halde antijen gibi spesifik antikor reaksiyonları oluştururlar, bu maddelere "haptan" denir. Haptan antikor sentezini uyarır, ama meydana gelen antikorla birleşir. Antijenler protein, polisakkarit, lipid, nükleik asit yapısında olabilirler.

Antikorlar (immüno globulinler) Antijenlere karşı meydana gelen ve onlarla selektif olarak reaksiyona girebilen maddeler immüno globulinler veya "antikor" olarak tanımlanırlar. Bunlar protein yapısında moleküllerdir. Temel yapılarına göre IgG, IgA, IgM, IgD, IgE olarak beş sınıfa ayrılırlar.

IgG; En önemli immüno globulindir. Serum immüno globulinlerin % 75'ini oluşturur. Sekonder immün cevapta rol oynar. IgG molekülleri plasentaya girip yeni doğanı ilk aylarda korurlar. Ekstravasküler alana da kolayca geçerler, böylece toksin nötralizasyonu ve fagositozu arttırmak için mikroorganizmalarla bağlanırlar.

IgA; Göz yaşı, tükürük, kolostrum, safra, barsak, burun, vajen sekresyonlarında (mukoza sekresyonlar) bulunur. Görevi dış yüzeylerde lokal savunmayı sağlamaktır. Serum IgA ve salgısal IgA farklıdırlar. mukozanın korion tabakasındaki plazmositler tarafından sentezlenirler. Serum immüno globulinlerinin % 15'ini oluştururlar.

IgM; Plazma immüno globulinlerinin % 8-10'unu oluştururlar. Organizma bir antijene karşı önce IgM sentezler, IgM'nin sitoliz ve aglütinasyon yeteneği çok fazladır. Plasentayı geçemezler, bu nedenle pre-natal enfeksiyon tanısında kullanılırlar.

IgD; Plazma immüoglobulinlerinin % 0,2-1'ini oluştururlar. Isı ve proteolitik enzimlerle kolay parçalanabilirler.

IgE; Plazma immüoglobulinlerinin % 0.004-0.01 kadarını oluştururlar. Anafaktik reaksiyonlarda rol alırlar.

Kompleman: İmmün cevabın önemli bir faktördür ve serumda bulunan bir protein kompleksidir. Kompleman sisteminin görevi immün ve enflamatuvar reaksiyonlara katılmak ve bu reaksiyonları güçlendirmektir. Bunlar plazmada inaktif haldedirler. Aktif hale gelmelerinde antijen-antikor agregatları çok etkilidir. Komplemanın aktiviteleri; fagositozu güçlendirme, anafilotoksik etki, kemotaksis, viral nötralizasyon, sitoliz ve immün modülasyondur.

Sitokinler: Sitokinler uyarılmış lenfositler, monositler ve makrofajlar ve başka hücrelerden sentezlenen potent peptid ve glikoprotein yapıda maddelerdir. İmmün ve enflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerini artırırlar. Endokrin, parakrin ve otokrin etkileri vardır. Lenfoid hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasını, hareketliliğini sağlarlar. Bunlar interleukinler ve interferonlardır. Aktive T-lenfositleri tarafından salgılanan sitokinlere "lenfokin", aktive monosit veya makrofajlardan salgılananlara ise "monokin" denir.

Araşidonik Asit Türevleri: Hücre membranına bağlı olan fosfolipitlerden bazı enzimlerin etkisi ile araşidonik asid oluşur. Araşidonik asitten de lökotrienler ve prostoglandinler meydana gelir. Lökotrienler, aşırı duyarlılık ve enflamasyon olaylarında potent mediyatördürler. Prostoglandinler, enflamasyon olaylarına çok etkin katılırlar. Damarları etkilerler, kapiller permeabilite artar, ödem ve lokosit infiltrasyonu sonucu enflamasyon şiddetlenir. Santral sinir sistemine de etki ederek, ateş yükselmesinde neden olurlar.

3- HÜCRESEL YAPI

Kemik iliğinde kan hücrelerinin yapımı kök hücrelerinden (Stem Cell) başlar.

Granülositler: Kemik iliğinden sırasıyla miyeloblast, promiyelosit, miyelosit ve metamiyelosit evrelerinden geçerek meydana gelir ve periferik kana geçerler. Nötrofil, bazofil ve eozinofil olarak üç gruba ayrılırlar.

Nötrofiller; Kan lokositlerinin % 55-65'ini meydana getirirler. Kemik iliğinde periferdeki nötrofillerin yaklaşık 20 katı rezerve halde bulunur. Enflamasyonun major hücreleridirler. Güçlü fagositik etkileri vardır ve akut faz cevabına katkıda bulunurlar. Periferik kanda artmalarına nötrofil, azalmalarına nötropeni denir.

Bazofiller ve Mast Hücreleri; Bazofiller periferik lokositlerin % 1'inden daha azdır. Zayıf fagositik etkileri vardır. Mast hücreleri enflamasyon mediatörleri, asit mukopolisakkaritleri, lökotrienler, serotonin, histamin, bradikinin ve peroksidaz iktiva ederler. Bazofiller de, mast hücreleri de IgE'ye bağlayarak anaflaktik reaksiyonda major hücre olarak rol alırlar.

Eozinofiller; Granüllerinde çeşitli enzimler (majör bazik protein, fosfolipaz, aril sulfataz, histamin ve trombosit aktive edici faktörler) bulunur. Fagositik etkileri zayıftır. Spesifik reseptörlerle IgE, IgG bağlarlar. Kandaki lokositlerin % 2-3'ünü meydana getirirler. Allerjik ve paraziter hastalıklarda eozinofili (sayı artışı) olur.

Monosit ve Makrofajlar: Kandaki lokositlerin % 5-8'ini meydana getirirler. Kök hücreden sırasıyla monoblast, promonosit ve monosit şeklinde gelişirler. Enflamasyon monosit yapımını hızlandırır, ekstravasküler kompartmana ve dokulara monosit geçişi olur. Dokuya geçen monositler dolaşıma dönememez ve doku

makrofajlarını meydana getirirler (Histiositler, Kupfer hücreleri, kemik iliği osteoklastları, sinir sistemi mikrogliya hücreleri v.s.). Enfeksiyon etkeni, endotoksin ve gama interferon bir araya gelince makrofajları aktive ederler. Makrofajlar da interleukin, interferon, araşidonik asit türevleri koloni stimüle edici faktör (CSF), tümör nekroza edici faktör (kaşektin), reaktif oksijen metabolitleri, plazminojen aktivatörü, lizozim, elastaz, kolajenaz gibi enzim ve maddeleri sentezlerler. İmmün regülasyonda antijen sunan hücre olarak uyarıcı T-hücrelerine geçirirler.

Trombositler: Kemik iliği ve akciğerde megakaryosit bölünmesi ile meydana gelirler. bu hücreler immün sistemin asıl hücreleri değildirler. Hemostazda görev yapmakla kanamalara karşı savunmayı sağlar, bu esnada hemostatik sistemin uyarılması dolayısıyla kompleman sistemi de uyarılmış olur(15).

Lenfositler: 9-12 mikron çaplı, koyu kromatin taşıyan büyük nükleuslu ve spesifik immüniteden sorumlu hücrelerdir. periferik kandaki lökositlerin % 20-30'unu meydana getirirler. Viral, bakteriyel ve enfeksiyöz hastalıklarda sayıları ve lokositler içindeki dağılım oranları artar.

İki ana tip lenfosit vardır. B-lenfositleri; bunlar bursa fabriciusa bağlı gelişme gösteren, humoral immünite oluşturan hücrelerdir. T-lenfositleri ise timusa bağlı gelişme gösteren ve hücrel immüniteden sorumlu olan hücrelerdir.

B-lenfositleri: Kök hücrelerinden Ig'i olmayan pre B-lenfositleri meydana gelir, bunlardan da yüzeylerinde Ig molekülü olan genç B-lenfosit, ondan da olgun B-lenfosit oluşur. Olgun B-lenfositlerinin yüzeylerinde IgM molekülleri vardır. Bir B-lenfositinin yüzeyinde IgD molekülü görünmesi antijenik uyarıya hazır olduğunu gösterir. Bu lenfositler bir antijenik uyarı aldıkları zaman aktive T-lenfositleri makrofajlardan sonra çoğalma ve farklılaşma faktörlerinin etkisiyle (IL-F, IL-4,

IL-5, I-6 ve interferonlar) plazma hücrelerine dönerler. Plazma hücreleri de antijene karşı spesifik antikor (immünoglobulin) sentezleyen 9-12 mikron çapında hücrelerdir. Bir grup B-lenfositide de plazma hücrelerine farklılaşmayıp, spesifik antijeni tanıyan Bellek (Memory) hücrelerine dönerler ve bu hücreler yaşam boyu konakta kalırlar.

T-lenfositleri: T-lenfositleri timusta gelişirler. Kemik iliğinden gelen kök hücreleri timusun korteksine girerler ve gelişen hücreler medüllaya doğru hareket ederler. Bu arada timus hormonları (timozin, timolin ve timopoietin) ve timus stroması tarafından farklılaşırlar ve bu farklılaşmış hücreler onları karakterize eden, glikoprotein yapısında yüzey antijenleri (yüzey markerları) kazanırlar. Bunlar CD (Cluster of Differentiation) ile işaretlenirler. Bazıları;

$CD_1=OKT_6$ (Kortikal T-lenfosit yüzey reseptörü)

$CD_2=OKT_{11}$ (T-hücre aktivasyonu ve Rozet testi için koyun eritrosit reseptörü; T-hücrelerinin ortak yüzey reseptörü.)

$CD_3=OKT_3$ (T-hücrelerinin ortak yüzey reseptörü)

$CD_4=OKT_4$ (T-yardımcı hücrelerinin spesifik yüzey reseptörü)

$CD_8=OKT_8$ (T-baskılayıcı/sitotoksik hücrelerinin spesifik yüzey reseptörü)

Kemik iliğinden timus korteksine ulaşan kök hücrelerinde CD fenotipi yoktur. Kortekste kazanılan yüzey markerları kaybolur. Medüllada timositler iki ayrı gelişme gösterirler. Yani CD_2 , CD_3 ve CD_5 markerlarını ortak taşıyan, fakat CD_4 veya CD_8 markerlarından yalnızca birini taşıyan 2 tip T-lenfosit subpopulasyonu meydana gelir. Timositler sadece timus korteksinde aynı anda CD_4 ve CD_8

markerlarını taşır. Medülldan sonra perifere gelmiş olan, olgun T-hücrelerinde ikisi aynı anda bulunmaz. Timositler üç günde olgunlaşırlar ve bunların % 90'ı kortekste ölürlür. T-hücrelerinde yüzey immünoglobulinleri bulunmaz, çeşitli stokinler için yüzey reseptörleri taşırlar. Olgun T-hücreleri lenf nodülleri, dalak gibi sekonder lenfoid organlara giderler. CD₄ yüzey markerı taşıyan T-hücre subpopülasyonuna T-helper veya T-indüktör hücre denir. Bu hücreler geç duyarlılıktan sorumlu olan efektör hücrelerle, sitotoksik ve baskılayıcı T-hücrelerinin olgunlaşmasına yardımcı olurlar.

Bu hücreler B-hücrelerinin plazma hücrelerine dönmelerini indüklerler. CD₈ yüzey markerı taşıyan T-hücrelerine T-suppresser veya T-baskılayıcı hücre denir. Bu hücreler geç duyarlılık reaksiyonunu ve antikor yapımını inhibe ederler. Bunların içinde sitotoksik fonksiyon yapan efektör hücreler vardır. Fakat bunların fonksiyonu için CD₄ hücrelerinin de yardımına ihtiyaç vardır.

T-lenfositleri fonksiyonel farklılaşma sonucunda regülatör T-hücreleri ve efektör T-hücreleri olarak ikiye ayrılırlar. regülatör hücreler de T-yardımcı ve T-Baskılayıcı olarak ayrılırlar. Organizmada immün balansın devamı için CD₄/CD₈ oranının yaklaşık 1.7-2 civarında olması gerekir. Bu oranın küçülmesi immün yetersizliğe yol açar. T-lenfositleri antikora doğrudan bağımlı olmayan, hücrelerin yönettiği spesifik immüniteden sorumludurlar.

T-yardımcı (Th) Lenfositleri; B-lenfositleri ve T-sitotoksik, T-baskılayıcı hücrelerinin aktivitelerini artırılırlar. Çeşitli lenfokinler salgılayarak, T-lenfositlerinin, monosit ve makrofajların ve diğer hücrelerin sayıca ve etkice güçlenmelerini sağlarlar.

T-sitotoksik (Tc) (Killer) lenfositleri; Bu hücreler parazit, virüs, bakteri ile enfekte olan hücreler, tümör hücreleri, doku ve organ transplant hücreleri gibi yabancı hücrelere doğrudan saldırırlar. Hedef hücreye yüzeylerindeki spesifik reseptör ile bağlanırlar, membran bütünlüğünü bozup lizis yaparlar. Sitotoksik hücrelerin sitoliz olayını perforin (PFP-delik oluşturan protein) denen bir sitolitik faktörle yaptıkları bulunmuştur(27).

T-baskılayıcı Hücreleri; Bu hücreler ise Th ve Tc hücrelerin etkinliğini baskılayarak aşırı immün cevabın (Oto-immun hastalığın) meydana gelmesini önlerler.

Serumda lenfositleri baskılayıcı faktörler vardır. Bu faktörler baskılayıcı T hücrelerini artırırlar. CD₄/CD₈ oranını düşürürler, sitokin sentezini bozarlar. Böylece immün baskılama meydana gelir. Bu etkenler; toxoplazma condii, HIV (Human Immundeficiency Virus). Ebstein Barr virusu. Cytomegalovirus, Respiratory Syncytical virustür. Bunun yanısıra spesifik antikorlar, gebelikte serum glikoproteinleri antijen-antikor kompleksleri, serum albumini, seks hormonları, serum-amiloid A,HLA antikorları, T-Hücre antikorları, suprafizyolojik dozda interferon, kronik enfeksiyonda ve hamilelikte artan α -globulin, aspirin, klorokin de baskılayıcı etki yapar.ar. Korkikosteroidler ise lenfopeni ve aşırı dozda lenfolitik etki yaparlar.

Çinko eksikliği de bebeklerde T-hücre fonksiyonlarını bozarlar CD₄, sitotoksik hücreler ve NK aktivitesi azalır, timus atrofiye uğrar.

Natürel Killer (Doğal Öldürücü) Hücreler (NK);

Değişik bir lenfoid hücre serisidir. Yüzey antijenleri farklıdır. T-hücre

reseptörü ve yüzey immünoglobulini taşımazlar. 12-15 mikron çapında hücrelerdir. Periferik kan munonükleer hücrelerinin % 5'ini NK hücreler meydana getirir. Protozoon, fungus bakteri ve virusla enfekte olan hücelere ve tümör hücelerine doğrudan saldırıp tahrip ederler ve metastazı önlerler. Yüzeylerinde IgG için reseptör taşıdıklarından, hedef hücrede antikora bağımlı sitotoksik etki gösterirler. Bu hüceler direkt hedef hücre üzerine sitolitik, sitotoksik etki yaparlar. NK hüceler organ transplantlarında reaksiyon gösterirler. İmmun-regülasyona katılırlar ve sitokin salgırlar. Bu hüceler hayatın erken dönemlerinde zayıflarlar sonra güçlenirler, yaşlılıkta tekrar zayıflarlar.

NK hücelerin sitotoksik aktivitesini Gama-İnterferon artırır. IL-2 lenfokini ile NK hüceler daha etkin LAK (Lenfokinle Aktive Öldürücü Hücre) haline dönüşür. LAK halinde prostoglandin ve kordikosteroidlere direnç gösterirler ve kolay baskılanmazlar.

AMAÇ

Klinikte sık rastlanan hastalıklardan olan Akut Perikoronitis vakalarında meydana gelen lokal enflamatuvar reaksiyonların, sistemik immün reaksiyonlara etkili olup olmadığını saptamak için, periferik kanda total T-lenfosit ve Lökosit değerlerini inceleyen bu çalışmayı yapmayı amaçladık. Bu araştırmanın bundan sonraki aynı konu ile ilgili diğer çalışmalara ışık tutacağı kanısındayız.

GEREÇ VE YÖNTEM

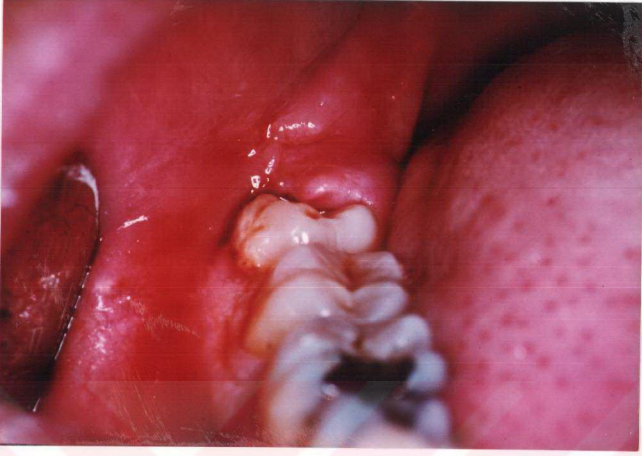
Çalışmamızı, Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'na çeşitli nedenlerle alt 3. molar dişlerinin çıkarılması için başvuran ve akut perikoronitis teşhisi konan 19-30 yaşları arasında (yaş ortalaması: 22.7), 11 kadın, 9'u erkek olmak üzere 20 hasta üzerinde gerçekleştirdik.

Deneyssel çalışmalarımızı Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Biyokimya Bilim Dalı'nda yaptık.

Hasta Seçimi

Çalışmamıza dahil edilen hastaların hepsi, normal medikal geçmişe sahip olup, tam sağlıklı kişilerdi. Sistemik hastalık gösteren kişileri çalışmamıza dahil etmedik. Ayrıca hastaların deney ve operasyondan üç ay önce herhangi bir antibiyotik kullanmamış olmalarına özen gösterdik.

Vakaların seçiminde, çıkarılacak olan kısmen gömük mandibuler 3. molar dişlerin klinik ve radyolojik incelenmeleri sonucunda vertikal durumda olup, perikoronitis göstermiş olmalarına dikkat ettik. Bütün hastaların ağrı şikayeti vardı, 3. molar dişlerinin mesial tüberküleri ağız boşluğuyla ilişkililiydi ve bütün dişlerde inflamasyon gösteren, hiperemik, hipertrofik operkulum mevcut idi.



Resim 3: Sağ alt yirmi yaş dişi ve üzerinde operkulis görünümü

Cerrahi İşlemler

Yapılan klinik ve radyolojik muayenede distalde kemik retansiyonu ve kök anomalisi görülen 3 hastada cerrahi çekim uyguladık.

Cerrahi Çekim

Bütün cerrahi girişimleri, loko-rejional anestezi altında gerçekleştirdik. Sicher tekniğine uygun olarak yapılan inferior alveoler sinir anestezisinde, lokal anestezi madde olarak 1, 5cc. buccal sinir anestezisinde de, 0.5cc. hacimde 1:100.000 epinefrin ihtiva eden Articaine hydrochloride (Ultracaine D-S forte, Hoechst) kullanıldı. Anestezi işleminin tamamlanmasından ve yeterli anestezinin sağlanmasından sonra, cerrahi çekime geçtik. 15 no'lu bistüri ucu kullanarak, alveoler kretin üzerinden, mesial tüberkülün distalinden başlayan ve ramusa doğ-

ru uzanan yaklaşık 2-2.5 cm uzunluğunda horizontal bir ensizyon ile vestibülden ikinci molar dişin orta hizasından başlayan, yaklaşık 1-1.5 cm'lik vertikal bir ensizyon yapıldı. Periost elevatörü yardımıyla, operasyon için yeterli bir görüş alanı sağlayacak genişlikte mukoperiostal flap kaldırıldı. Gömük dişin (3. molar dişin) çıkarılması için frezlerle kemik dokusu kaldırılması esnasında, kemik üzerine devamlı olarak steril serum fizyolojik irrigasyonu uyguladık. Cerrahi işlem sırasında operasyon bölgesine devamlı suction tatbik ederek, yaranın olabildiğince tükürükle kontamine olmamasına çalıştık. Elevatör ve dayve yardımıyla 3. molar dişi çıkardıktan ve sivri kemik kenarlarını düzelttikten sonra, çekim boşluğunu tazyikli bir şekilde steril serum fizyolojik ile iyice yıkayıp, aspire ederek, yaranın kapatılması işlemine geçtik. Mukoperiostal flap'ın yerine dikilmesinde 3/0'lık steril ipek atravmatik sütürler kullanıldı.

Kalan 17 hastada aynı şartlarda anestezi uyguladık. Yumuşak doku retansiyonuna engel olmak için 3. molar dişin operkulumu'na alveoler kretil üzerinde distale doğru yaklaşık 1 cm. horizontal ensizyon yapıldı. Diş elevatör ve davye ile çıkarılıp, aynı cerrahi prensiplerle yara kapatıldı. Post-operatif olarak bütün hastalara 4 gün süreyle birer antibiyotik (antimikrobial ajan) ve analjezik kullanmaları tavsiye edildi.

Kan Örneklerinin Alınması

Kan örnekleri pre-operatif olarak akut dönemde ve post-operatif olarak cerrahi işlemden 1 hafta sonra alındı.

Kan alınma işleminde gerekli asepsi ve antisepsi kurallarına uyularak disposable enjektörler ile vena basillica'dan 3cc. EDTA'lı kan örneği elde edildi.

Sonra bu örneklerde lökosit sayımı ve E-Rozet yöntemi ile T-lenfosit sayımı yapıldı.

Lökosit Sayımı

Lökosit pipeti ile pipetin 0.5 çizgisine kadar kan çekildi. Pipetin ucu silinerek temizlendikten sonra aynı pipetle lökosit çözeltisi pipetin 101 işaretli çizgisine kadar çekildi. Böylelikle kan 20 kat seyreltilmiş olur. Pipet hafifçe sallanarak lökosit çözeltisi ile kanın karışması sağlandı. 2-3 damla atıldıktan sonraki damla hacmi belli özel kamaraya (Thoma) konuldu. Üzerine lamel kapatılarak ışık mikroskopu altında lökositler sayıldı.

Thoma kamarasında 1 mm²'lik alan 16 büyük kareye ayrılmıştır ve her bir büyük kare kendi içinde tekrar 16 küçük kareye bölünmüştür. Ancak büyük kareleri çevreleyen üçlü sınır çizgisi öyle yapılmıştır ki, üç çizginin kapladığı alan bir küçük kareye eşit büyüklüktedir. Bu nedenle büyük kareler gerçekte 16 değil 25 küçük kareden oluşmuştur. 1mm²'lik alanın üst ve sağ kenarında üçlü sınır çizgileri bulunmaz. Bu şekilde her büyük karede 25 küçük kare olması sağlanmıştır.

Tüm alandaki lökositler sayılır. Kan seyreltildiği için 200 ile çarpılarak gerçek sayısı bulunur(50).

E-Rozet Yöntemi ile T-lenfosit Ölçümü

Gerekli Çözeltiler

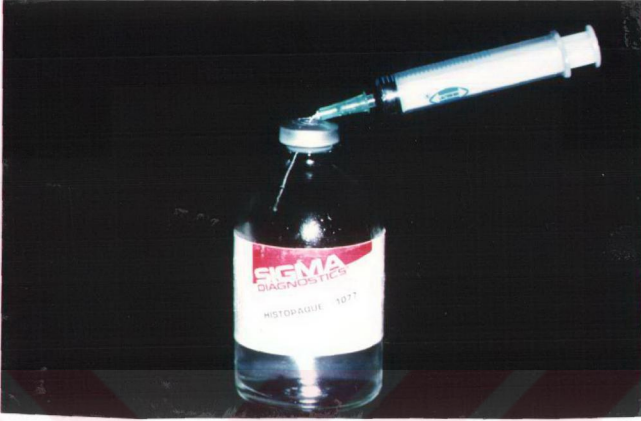
1- % 1'lik Koyun Eritrositi Suspansiyonu: 50 mikrolitre koyun kanı, 5 ml Hank çözeltisi ile karıştırıldı. 10 dakika 300 rpm.de santrifüje edildi. Çöken eritrositlerin üzerindeki süpernatant atıldı, 5ml daha Hank çözeltisi ilave edilip, 10 dakika 1500 rpm.de santrifüje edildi. Süpernatant dökülüp 5 ml Hank çözeltisi eklenip, plastik tüpün kapağı kapatıldı. Kullanılacağı zaman yavaşça elle karıştırıldı (Resim 7a).

2- Hank Çözeltisi: 190 mg. $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 400 mg. KCl, 60mg. KH_2PO_4 , 200 mg. $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 8gr. NaCl, 350 mg. NaHCO_3 , 50 mg Na_2HPO_4 , 1gr.Glikoz, 17 mg. Fenol Red maddeleri ayrı ayrı biraz distile suda çözüldükten sonra, karıştırılıp 1000 ml'ye distile su ile tamamlandı (Yukarıdaki maddeler Merck firmasından temin edilmiştir).

3- Ficoll-Paque (Sigma-Histopaque 100 ml.) (Resim 4).

4- Lenfosit Suspansiyonu: Cam tüpe daha önce konulan 1, 5 ml Ficoll üzerine, EDTA ile alınmış 3 ml kan örneği tabaka oluşturacak şekilde yavaşça ilave edildi (Resim 5).

30 dakika 3000 rpm.de santrifüje edildi. Lenfosit tabakası 1 ml'lik otomatik pipetle ayrı bir cam tüpe alındı (Resim 6).



Resim 4: Ficoll orijinal şişesi

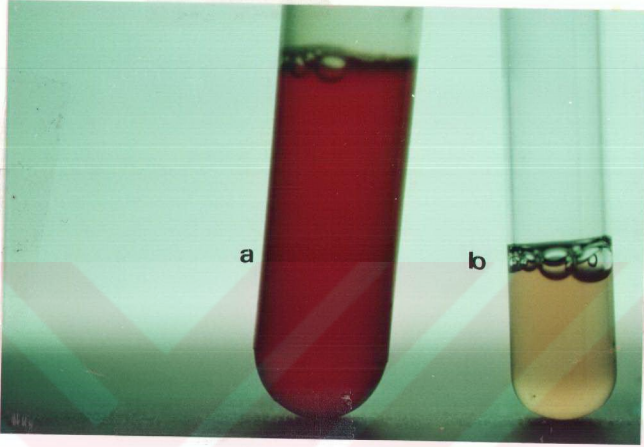


Resim 5: Ficoll üzerine kanın tabakalandırılarak alınması



Resim 6: Lenfosit tabakasının ayrılması

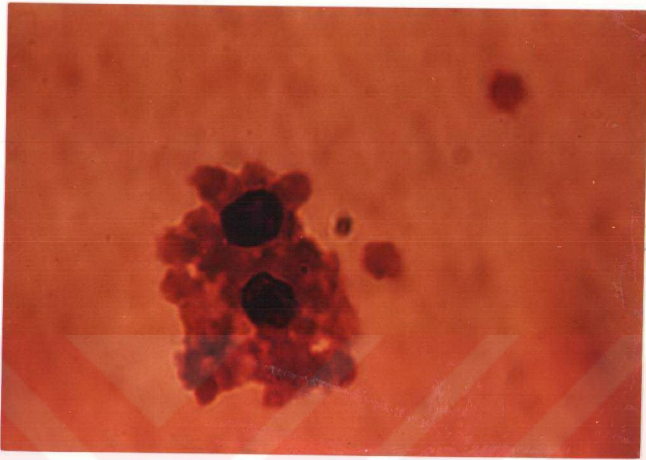
Lenfositler 1:2 oranında Hank Çözeltisi ile yıkandı ve 10 dakika 3000 rpm.de santrifüje edildi. Süpernatant atıldı. Tüpün dibine çöken lenfositlerin üzerine tekrar biraz Hank Çözeltisi konup 10 dakika 1000-1500 rpm.de santrifüje edildi. Tekrar süpernatant atıldıktan sonra dipteki lenfosit çözeltisi üzerine 1ml Hank Çözeltisi eklenip, tüp hafifçe elle sallanarak karıştırıldı. bu çözeltide lökosit sayımı yapıldı. Sayıları bütün sahada 10-11 tane olacak şekilde Hank Çözeltisi ile seyreltildi. Böylece $2 \cdot 10^6$ 'ya ayarlanmış lenfosit süspansiyonu hazırlanmış oldu (Resim 7b).



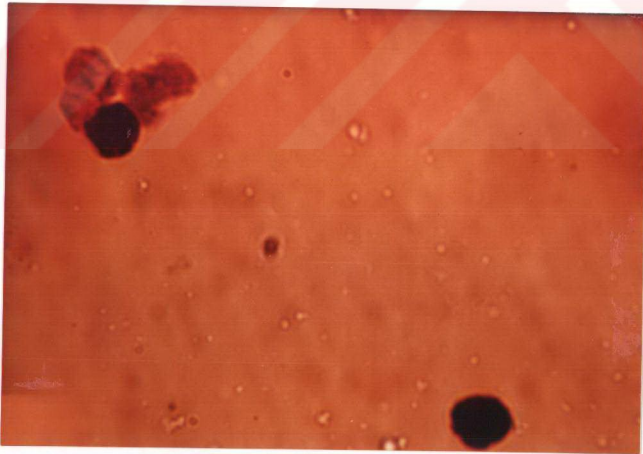
Resim 7: Koyun eritrositi (a) ve lenfosit (b) süspansiyonları

E-Rozet Oluşturulması: İnce bir cam tüpe 200 mikrolitre hazırlanan Lenfosit Süspansiyonu ve 200 mikrolitre % 1'lik Koyun Eritrositi Süspansiyonu konuldu. Vortexte iyice karıştırıldı ve bu karışım 1500 rpm.de santrifüje edildi. Sonra buz içinde, buzdolabında +4°C'de 1 saat bekletildi. 1 saat sonra enkübe edilen karışımdan 25-30 mikrolitre lama konularak, ışık mikroskobu altında Koyun Eritrositleri ile rozet teşkil eden lenfositler (T-lenfositleri) ve rozet oluşturmamış lenfositler sayıldı. Ortalama 200 sayım yapıldı. Toplam Lenfosit Sayısındaki T-Lenfosit yüzdesi hesaplandı.

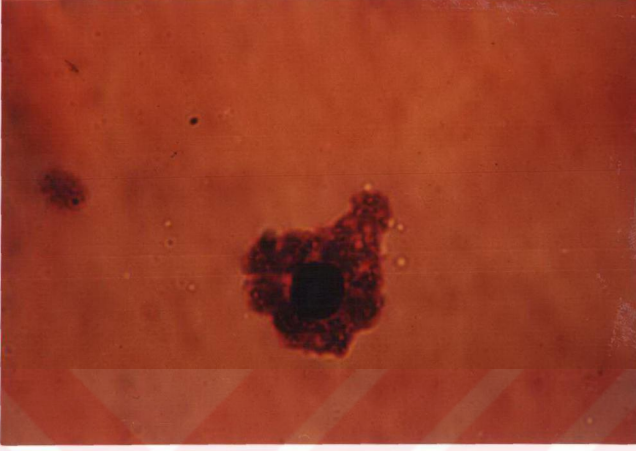
Aşağıda çalışmamızda görüntülediğimiz çeşitli Rozet formasyonları görülmektedir (Resim 8: a, b, c.).



Resim 8: a



Resim 8: b



Resim 8: c

Çekimden önceki ve sonraki verilerin İstatistiksel değ erlendirmesi bilgisayarda Stad Graf Paket Programında, Eşleştirilmiş t-testi uygulanarak yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda yaşları 19-30 arasında değişen 11'i kadın 9'u erkek, toplam 20 akut perikoronitisli hastada çekim öncesi ve çekim sonrası, periferik kanda elde edilen total T-lenfosit yüzde değerlerini ve lökosit değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1

Hasta			Pre-Operatif		Post-Operatif	
Sayı	Yaş	Cins	T-lenfosit %	Lökosit	T-lenfosit %	Lökosit
1	20	E	62	8400	56	6000
2	19	K	57	5800	76	4800
3	21	K	58	3800	86	6600
4	30	K	51	6000	50	5000
5	22	E	51	3200	63	3500
6	22	E	48	6600	53	4800
7	21	E	34	6000	71	5200
8	20	K	56	4800	51	4800
9	22	K	54	3800	61	4000
10	28	K	41	7000	55	4400
11	27	K	75	6600	75	3200
12	26	K	63	4400	65	3200
13	21	E	60	3800	57	6200
14	35	K	67	5800	70	5600
15	20	K	71	7100	65	5800
16	22	E	69	6000	65	6000
17	20	E	67	4100	64	5600
18	20	E	76	6600	60	5200
19	26	K	69	5000	68	5200
20	22	E	63	4100	55	3500

Tablo 2
Pre-operatif olarak elde edilen T-lenfosit değerleri

	Aritmetik Ortalama (m)	Standart Sapma (SD)
Erkek (n=9)	58.88	10.84
Kadın (n=11)	60.18	9.16
Toplam (n=20)	59.60	9.94

Tablo 3
Post-operatif olarak elde edilen T-lenfosit değerleri

	Aritmetik Ortalama (m)	Standart Sapma (SD)
Erkek (n=9)	60.44	5.54
Kadın (n=11)	65.63	10.58
Toplam (n=20)	63.30	9.33

Tablo 4
Pre ve Post operatif olarak elde edilen T-lenfosit yzdelelerinin karşılaştırılmalı t ve p değerleri

	t	p
Erkek (n=9)	0.3023	0.770
Kadın (n=11)	1.6952	0.121
Toplam (n=20)	1.2912	0.212

Tablo 5
Pre-operatif olarak elde edilen lökosit değerleri

	Aritmetik Ortalama (m)	Standart Sapma (SD)
Erkek (n=9)	5422.22	1605.22
Kadın (n=11)	5463.63	1101.80
Toplam (n=20)	5445.00	1354.51

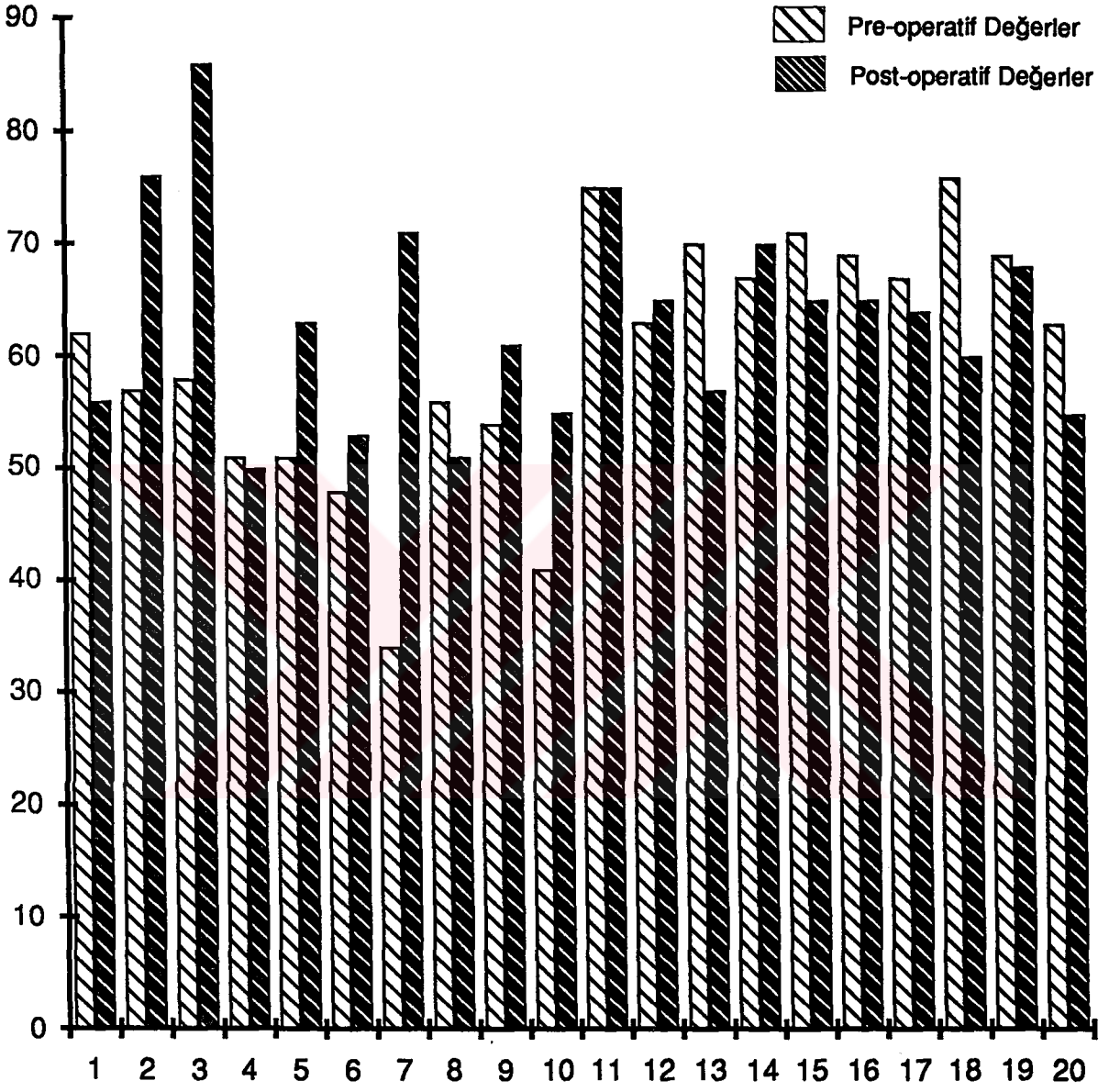
Tablo 6
Post-operatif olarak elde edilen lökosit değerleri

	Aritmetik Ortalama (m)	Standart Sapma (SD)
Erkek (n=9)	5111.11	877.09
Kadın (n=11)	4781.81	970.40
Toplam (n=20)	4930.00	940.09

Tablo 7
Pre ve Post operatif olarak elde edilen lökosit değerlerinin karşılaştırılmalı t ve p değerleri

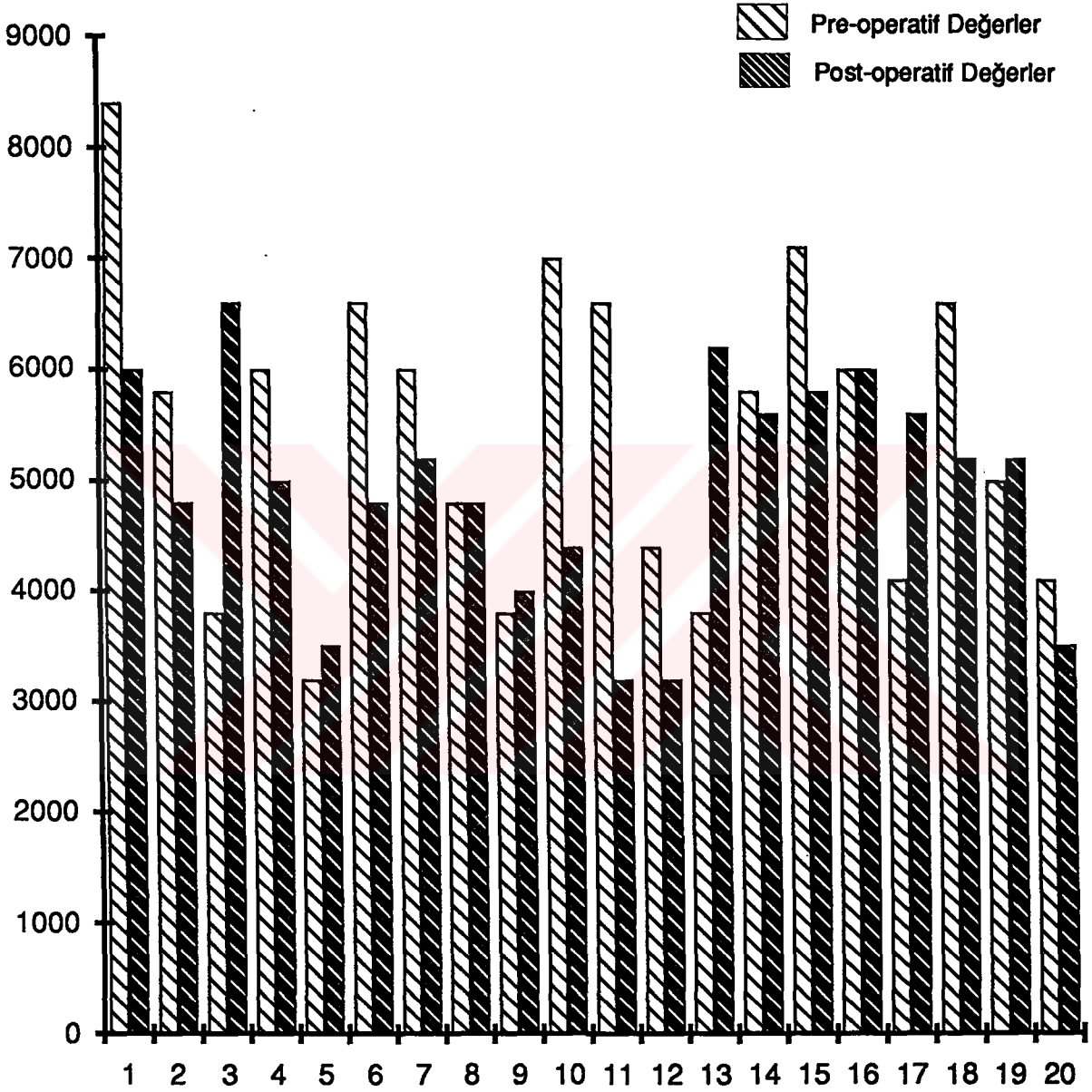
	t	p
Erkek (n=9)	0.6026	0.563
Kadın (n=11)	1.3945	0.193
Toplam (n=20)	1.4775	0.156

Çalışmamızda elde ettiğimiz çekim öncesi ve çekim sonrası bulgularda uygulanan eşleşmiş t-testi sonucu lökosit ve T-lenfosit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemedik (Tablo 4,7).



Şekil 2

Pre-operatif ve Post-operatif
T-lenfositlerin değerleri



Şekil 3

Pre-operatif ve Post-operatif
Lökosit değerleri

TARTIŞMA

Yaşam sürecinde insan sürekli olarak bakteriler, funguslar, virüsler ve parazitlerle kontakt halindedir. Bunların patojenite kazanması durumunda doğal direnç (natural resistance) devreye girer ve konakçının savunma mekanizması (host defanse) işlemeye başlar. Yani enfeksiyon ve immünoloji içiçe birer kavramdır. Enfeksiyona karşı savunma mekanizması lokal veya sistemik, spesifik veya nonspesifik, humoral veya hücresele olabilir(44).

İnsan immün cevapları, lökositlerin immüno regülatör işaretlerini ihtiyaç gösteren, kompleks biyolojik bir olaydır. İmmün hastalıkların çoğu lenfosit immüno regülasyonunun bozulması sonucudur(45).

Biz de bulgularını sunduğumuz ve literatürde ilk defa yapılan bu çalışmada; akut, enflamatuvar bir hastalık olan perikoronitiste, periferik kanda T-lenfosit ve total lökosit değerlerini inceledik.

İncelediğimiz akut perikoronitisli olguların, operasyon öncesi T-lenfosit değerleri % 59.60 ± 9.94 'dür, Lökosit değeri ise 5445 ± 1354 'dür. Operasyondan 1 hafta sonra bu değerlere baktığımızda T-lenfosit değerlerinin; 63.30 ± 9.33 olduğunu, Lökosit değerlerinin ise; 4930 ± 940 olduğunu görmekteyiz. Sonuçları istatistiksel olarak incelediğimizde anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4,7).

Literatürde T-lenfositlerinin oral kavitedeki etkisi hakkında çeşitli çalışmalar vardır.

Eady ve ark. (1990), dişhekimi ve tıp fakültesi son sınıf öğrencileri arasında periferik kan T-lenfositleri seviyelerini araştırmıştır. Dişhekimi fakültesi öğrencilerinde lökosit, T-lenfosit sayıları ve oranları kontrol grubuna göre fazla çıkmıştır. Muhtemelen bunun nedeninin civa ile aşırı temasa bağlı olduğu düşünülmektedir(14).

Düzdar ve ark. (1991) yaptıkları çalışmada pulpitisli 20 çocukta pulpal ve periferal kan T-lenfosit düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulmamışlardır(13).

Yarat ve ark. (1991) krom alaşımlı protez kullanan hastalarda saliva ve periferik kan krom düzeyleri ve periferik kan T-lenfosit ve lökosit değerlerini incelemişlerdir. Periferik kan parametrelerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir(59).

Savage ve ark. (1985), Pedersen ve ark. (1989), Mac Phail (1991), Rekürrent Aftöz ülserasyonu (RAU) olan hastalarda T-lenfositlerini araştırmışlardır.

Nishimoto ve ark. (1988), kronik sinüzitli hastalarda mukozada lenfosit infiltrasyonunu ve T-lenfosit alt gruplarını ve oranlarını incelemiştir. J.Van Loon ve ark. (1989), normal oral mukoza ve ciltte hücreli immüniteyi araştırmışlardır.

Oral mukozanın etyolojisi bilinmeyen kronik enflamatuvar, mukokütanöz bir hastalığı olarak tanımlanan oral Liken Planusta da T-lenfositleri araştırılmıştır. Yamamoto ve ark. (1988), S.C.Lin ve ark. (1990), Jerome ve ark. (1984), Kontiainen ve ark. (1986), Gao ve ark. (1988), Rahmat ve ark. (1988), Periapikal lezyonların immünolojik yönü ve T-lenfositlerin alt grupları üzerinde çalışmışlardır.

Ayrıca periodontal hastalıklar ve T-lenfositleri, hücrel immünite üzerine Mantı ve ark., Okada ve ark. (1984), Boyatzız ve ark., Karen ve ark. (1986), Çelenligil ve ark. (1987, 1990, 1990), Kats ve ark.(1988), Mang ve ark., Evans ve ark., Mahanda ve ark. (1989), Zafiroopoulos ve ark., Amer ve ark. (1990), araştırmalar yapmışlardır.

Pedersen ve ark. (1989), Rekürent Aftöz Ülserasyon olan hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları çalışmada; periferik kanda T-lenfosit değerleri karşılaştırılmıştır. RAU hastalarında aktif ve inaktif dönemde belirgin bir farklılık tespit edilememiştir. RAU geçici bir hastalıktır ve orta derecede bir immün yetersizliktir(42).

Yapılan benzer bir çalışmada HIV enfeksiyonu ile birlikte görülen (AIDS ih-tiva etmeyen) RAU hastalarında periferik kanda T-lenfosit alt kümelerinde, immü-nosupresyonun artışı ile majör aftın bulunması arasında istatistiksel olarak dikkat çekici bir ilişki saptanmıştır. Diğer minör ve herpetiform aftlarda ise böyle bir fark saptanmamıştır(33).

Savage ve ark. (1985), Aftöz Ülserlerden yapılan doku kesitlerinde çalışmışlardır. Direkt olarak T-lenfositlerinin yüzey antijenlerini etkileyen, monoklonal antibody kullanılarak, immünofloresan ve immün peroksidaz teknikle yapılan incelemenin amacı Rekürent Aftöz Stomatitis'li hastalarda immünolojik hücrelerin sayısal değişimlerini ve lezyonların ilerleme ve iyileşmelerine olan etkilerini incelemektir. T-hücreleri oranlarının erken dönem preülseratif lezyonlar ve iyileşmiş ülserler arasında kesin farklılıklar gösterdiği bulunmuştur(45).

Günaydın ve ark. da 1987 yılında 10 hastalık bir çalışma grubunda yaptıkları doku kesitlerinde, immünfloresan teknikle çalışmışlardır ve perivasküler

alanlarda ve epitel hücreleri arasında immün komplekslerin varlığını ve olayın bir vaskülit tarzında lokal immünolojik reaksiyon olarak başladığını bildirmişlerdir(22).

Kronik sinüzit görülen hastalarda, sinüs mukozalarında lenfosit infiltrasyonunu ve alt kümelerin değerlerinin incelenmesi üzerine araştırma yapan Nishimoto ve ark. (1988); baskılayıcı T-hücrelerinin, yardımcı T-hücrelerinden daha fazla olduğunu saptamışlardır. Monoklonal antikor kullanılarak yapılan bu araştırmada CD₈ oranının baskınlığı normal immünolojik dengenin bozulduğunun dikkat çekici bir işarettir. T-hücrelerinin lokal imbalansının mekanizması ve işaretleri tam olarak bilinmemektedir. Artmış bir baskılayıcı etki aşırı immün cevabı azaltır, fakat kronik sinüzitin patogenezinde rol almayabilir(39).

J.van Loon ve ark. (1989), normal cilt ve mukozanın Langerhans hücreleri ve lenfositlerini sayısal olarak ve dağılımları açısından incelemişlerdir. Buna göre yanak mukozası, normal cilt ve epidermisten 32 kez fazla T-lenfosit ihtiva etmektedir. Ayrıca yanak mukozası epitelinin papiller tabakasındaki T-lenfositlerinin total sayısı karşılaştırılan ciltteki total sayının yaklaşık iki mislidir(56).

Lin ve ark. 1988 yılında yaptıkları bir araştırmada Oral Liken Planusu olan hastalarda, sağlıklı kişilerin periferik kanlarında T-lenfosit alt kümelerini incelemişlerdir ve belirli bir fark bulamamışlardır. "Skin Associated Lymphoid Tissue" adı verilen SALT ciltte bulunan ve Langerhans hücreleri ve T-lenfositleri ve keratinositler ihtiva eden bir lokal immün savunma mekanizmasıdır. Oral Liken Planustaki bazal hücrelerdeki hasar; muhtemelen SALT'ın çeşitli iritanlara karşı reaksiyonu ve lokal immün sistemin zayıflamasını hazırlayıcı faktörlerin sonucudur. OLP genel bir immün hastalık olmayıp, lokal bir olaydır(31).

Yamamoto ve ark. 1990'da yaptıkları çalışmada OLP'lu hastalarda ve sağlıklı kişilerde periferik kandan T-lenfositleri ve nötrofillerin sayı ve fonksiyonlarını araştırmışlardır ve sayısal olarak dikkat çekici bir fark gözlenmemiş, fakat hücre sel fonksiyonlarının bozulduğu ve bu hücre sel immüno supresyonun da OLP'u patolojik karakteri olduğu düşünülmektedir. Fakat bu immüno supresyon tam olarak açığa kavuşturulmamıştır(43,58).

Kronik inflamatuvar, oto immün bir hastalık olan Sjögren's Sendromu göz yaşı ve tükürük bezlerinin lenfositik irritasyonu ile karakterizedir. Çelenligil ve ark. Sjögren Sendromlu hastalarda ve kontrol grubunda periferik kanda ve tükürük bezlerinde T-lenfositlerini incelemiştirlerdir. Bunun sonucunda Sjögren Sendromlu hastalarda T-hücrelerinde (T-baskılayıcı hücrelerinde) ve beyaz kan hücrelerinde istatistiksel bir azalma görülmüştür. CD_4/CD_8 oranında anlamlı bir farklılık yoktur(. T-hücrelerinin disregülasyonunun temeli tam olarak anlaşılammıştır(18,51).

Menk HX ve ark. (1989), marjinal gingivitis, juvenil periodontitis, erişkin periodontitis gösteren hastalarda ve sağlıklı kişilerde immünohistolojik bir çalışma yapmışlardır. T-hücrelerinin sayıca ve yüzde oranı olarak bağ dokunun enflamatuvar infiltrasyonu ile paralellik göstererek arttığını ortaya koymuşlardır. Bu da periodontal hastalığın enflamatuvar, tahrip edici safhasına T-hücrelerinin katılımını ortaya koyar(36).

Aktif prepubertal periodontitis gösteren bir vakada Çelenligil ve ark. (1987), yaptıkları çalışmada T-lenfositlerinin periferik kandaki değerlerinde istatistiksel olarak dikkat çekici bir değişme gözlememiştirlerdir. Bulgulardaki alt kümelerdeki ani düşme muhtemelen dokudaki lokal enflamatuvar cevabın başlaması ve büyümesi ile periferi etkilemiştir. CD_4/CD_8 oranı normaldir(9).

Evans ve ark. (1989), kronik enflamatuvar periodontitisli hastalarda ve sağlıklı kişilerde AMLR'i (Autologous Mixed Lymphocyte Reaction) incelemişlerdir ve gruplar arasında SPR'nin kinetiğinin dikkat çekici şekilde farklı olduğunu bulmuşlardır(16). Daha önce Boyatsız ve ark. (1986), periodontal hastalıklı ve sağlıklı insanlarda yaş farklarını da içine alan ve periferik kanda Spontan Lenfosit Profile-rasyonunu araştıran bir çalışma yapmışlardır. Yaş, hastalık ve zaman arasında Lenfosit Proliferasyonunu artırma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Fakat zaman ve yaş arasında, zaman ve hastalığın devresi arasında istatistiksel bir korelasyon bulunmamıştır(6).

Bu çalışmalar stimüle edilmemiş periferik kan lökosit kültürlerinin proliferasyonunun ki (bu AMLR'i ifade eder) kronik enflamatuvar hastalıkta deprese olduğunu ve AMLR'un hastalığın aktif ve yıkıcı dönemde deprese olup, in aktif, stabil dönemde normale döndüğünü ortaya koyar.

Mohanda ve ark. (1989), LDA (Limit Dilution Analysis) kullanarak, kronik enflamatuvar periodontal hastalıklı kişilerde periodontopatik bakterilere spesifik olan periferik kan T-lenfositlerinin varlığını ve bulunma sıklığını araştırmışlardır. Erişkin periodontitisli, marginal gingivitisli ve sağlıklı kişilerde *Bacteroides gingivalis* ve *Actinomyces viscosus* ve kontrol olarak da Tetanus toxoid üzerinde çalışılmıştır. Çalışma sonucunda; daha önceki araştırmacıların bulgularıyla da uyum gösteren şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu sonuçlar periodontal hastalığın çeşitliliği ve lenfosit transformasyonu arasında bir korelasyon olmadığını düşündürmektedir. Fakat bütün gruplarda antijen-reaktif hücreler bulunmuştur(34).

Çelenligil ve ark. (1990), Juvenile ve Rapidly Progressive Periodontitisli hastalarda periferik kanda lenfositleri incelemişler ve her iki hastalık grubunda da T-lenfositlerinin normal limitler içinde olduğunu bulmuşlardır(10).

Juvenile Periodontitis'in enflamatuvar sürecinde hücresel ve humoral sistem üzerinde, dikkat çekici kantitatif değişiklikler göstermediği ve sistemik olarak aktive edilmedikleri düşünülmektedir. Ayrıca her iki hastalık grubunda da immünoregülasyon sistemik olmaktan çok lokaldir ve doku seviyesinde incelenmelidir(6,10).

Çelenligil ve ark. (1990), yaptıkları yeni bir çalışmada erişkin periodontitisli hastalarda immünohistolojik araştırmalar yapmışlardır ve buna dayanarak cep epitelinde çok sayıda T-hücreleri, B-hücreleri, plazma hücreleri tesbit etmişlerdir. Bu hücresel mekanizmanın ve sitokin salgılanmasının, hastalığın (CIP) enflamatuvar safhasının başlamasında ve ilerlemesinde etkili olduğu düşünülmektedir(11).

Katz ve ark. (1988), Rapidly Progressive Periodontitis gösteren hastalarda, periferik kanda T-lenfosit oranlarını incelemişlerdir. Hastaların bazılarında CD_4/CD_8 oranındaki artış dikkat çekici olmasına rağmen bu fark hastaların klinik görünüşleri ve lenfosit sayılarını ve diğer hastalarla karşılaştırılınca özel bir korelasyon göstermemektedir. Buna dayanarak RPP'te (oranlardaki normalden sapmaya dayanarak) kesin olmamakla birlikte, hücresel cevapta muhtemel değişiklikler olduğu düşünülmektedir(26).

Okada ve ark. (1984), yaptıkları çalışmada erişkin periodontitisli hastalarda, enflamasyonlu gingivada ve periferik kanda T-lenfosit oranlarını incelemişlerdir. Periferik kandaki lenfosit sayılarında farklılaşma olmaması, periodontal hastalıkların sistemik etkileri olmadığını düşündürmektedir. Aktive

edilmiş T-hücreleri, lenfokinleri salgılayarak, immün regülasyona yardım etmektedir(15,41).

Baker ve ark. solubilize dental plak ile (1984) ve oral bakteriler ile (1985), oluşturulan proliferatif lenfosit cevabını, çeşitli mitojenlerin etkileriyle karşılaştırmışlardır ve sonuçta; T ve B lenfositlerinin, birlikte lenfokin sentezleyerek periodontal enflamasyon ve doku yıkımında potansiyel mediyatör olarak rol aldıklarını bildirmişlerdir(3,4).

Zafiroopoulos ve ark. (1990), erişkin periodontitisli hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda, periferik kan T-lenfositlerini monoklonal antibody ve fluorescence flow cytometry ile incelemiştir. Bu çalışmada periodontal hastalık ve lenfosit alt kümelerinin değişebilir sayıları arasında bir korelasyon bulunmamıştır. CIPD olan hastalardaki lokal enflamatuvar reaksiyonların, sistemik immün cevap oluşturmadıkları düşünülmektedir(60).

Amer ve ark. (1990), çeşitli periodontal hastalıklı kişilerde ve kontrol grubunda SLP'u incelemiştir. Hastalıklı grupta SLP'da daha önceki çalışmalar kadar olmasa da belirgin bir supresyon tesbit edilmiştir. Bütün grupta ayrılmamış hücrel proliferasyon cevap, hastalıklı grupta sağlıklı gruba göre daha azdır. Bununla beraber T-Proliferatif Responce'u ayrılmamış hastalıklı ve kontrol grubundan da aşağıdadır. Bir tek bu hasta grubundaki depresyon dikkat çekicidir(1).

Karen ve ark. (1986), periodontal hastalıklı (Erişkin periodontitis, marjinal gingivitis) kişilerde, enflamasyon gösteren dokularda T-hücrelerinin fenotipik ve fonksiyonel analizlerini yapmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda CD_4/CD_8 oranının erişkin periodontitisli lezyonlarda, normal periferik kan ve normal marjinal gingivitis dokusu ile karşılaştırıldığında deprese olduğu bulunmuştur. Bu da lezyonlardaki muhtemel lokal fonksiyonel immün yetersizliği ifade eder(7).

Mantı ve ark. (1984), Cynomolgus maymunlarında immün modölatör ajanın, ligatürle oluşturulmuş periodontitisin mikroflorası ve periferik kan lenfositleri üzerine etkilerini deneysel olarak araştırmışlardır. Bunun sonucunda aktif periodontitis CD₄/CD₈ oranının düşürmüş, bu sırada B.gingivalis artmış, immüno modölatörle tedaviden sonra CD₄/CD₈ yükselmiştir, bacteroides gingivalis azalmıştır. Bu da bize lenfositlerin (alt gruplarının), periodontal patojenlerin, subgingival seviyelerinin artmasından etkilendiklerini gösterir(35).

Periapikal lezyonlarda hücrel immünitenin etkisi üzerine çeşitli araştırmalar yapılmıştır.

Stern ve ark. (1982), periapikal granülumlarda enzimatik dispersiyon metodu ve rosette-assay teknik ile enflamatuar hücreleri izole etmişlerdir. Çalışmanın sonucunda; T-lenfosit yüzdesi toplam % 77 bulunmuş ve bunun biyolojik sınırlar içinde olduğu bildirilmiştir(47).

Jerome ve ark. da (1984) kronik periapikal lezyonlarda T-lenfosit alt gruplarının varlığını, monoklonal antibody kullanarak tespit etmişlerdir. Örneklerden biri histopatolojik tetkikte apikal skar olarak teşhis edilmiştir ve enflamatuar hücreler, T-lenfositleri ihtiva etmemektedir. T-lenfositlerine bağlı hücrel immünitenin periapikal lezyonların patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir(8,47).

Skaug ve ark. (1984), periapikal granülomlardan yaptıkları çalışmalarında vakaların % 86'sında T-lenfositlerinin görüldüğünü saptamış ve bunun hücrel immün cevabın bir işareti olduğunu belirtmişlerdir(46).

Konttinen ve ark. (1986) periapikal enflamatuar lezyonlu hastalar ve kontrol grubu ile yaptıkları doku çalışmalarında T-lenfositlerinin normal sınırlar dahilinde olduğunu bulmuşlardır. (% 50) ki bu önceki çalışmalara uygundur(28).

Rahmat ve ark. (1988), yaptıkları doku çalışmalarında periapikal lezyonların patogenezi üzerinde hücresele-immünitinin katkısını ve T-hücrelerinin varlığını araştırmışlardır. İstatistiksel olarak T-lenfositlerinin alt gruplarının sayısında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Periapikal lezyon, kök kanalı sisteminin, antijenik içeriğine karşı enflamatuvar bir cevaptır. T-lenfositlerinin varlığı, periapikal lezyonlarda lokal immün hücresele reaksiyonların varlığını belirtir(5,55).

Gao ve ark. (1988), normal periodontal ligament, periapikal granülön, periapikal kist ve gelişim kistlerinde immün hücrelerin varlığını araştırmışlardır. Bütün periapikal granülömlerde artmış sayıda T-lenfosit, enflamasyon sahasının ortalarında tespit edilmiştir. Periapikal kistlerde de yaygın lenfosit infiltrasyonu görülmektedir, gelişim kistlerinde ise kistin çeşitli safhalarında immün hücrelerde dikkat çekici bir farklılık bulunmamıştır. Normal periodontal ligamentte de (20 yaş ligamentleri) enflamatuvar hücreler fazla görülmemiştir. Periapikal kist ve granülömlerde immün hücrelerin bulunması, bu lezyonların patogenezinde humoral immünite kadar, hücresele immünitinin de sorumlu olduğunu gösterir(17).

Literatürdeki çalışmalarla farklı bir teknik uyguladığımız araştırmamızın sonucunda bulduğumuz değerler, bazı diğer çalışmalarla uyumlu olup, biyolojik sınırlar içindedir(6,13,15,63).

Bizim sonuçlarımızdan, akut perikoronisteki lokal enflamatuvar olayın, T-lenfositlerinin periferik kandaki yüzdesini değiştirmedeği anlaşılmıştır.

Sonuç olarak akut periodontitisteki enflamatuvar olayın immünregülasyonu sistemik değil, lokal olarak etkilediğini düşünmekte ve çalışmalara doku seviyesinde devam edilmesi gerektiğine inanmaktayız.

SONUÇ

Çalışmamızda 20 akut perikoronitisli hastada, akut dönemde ve operasyondan 1 hafta sonra aldığımız periferik kanda total T-lenfosit ve lökosit düzeylerini karşılaştırmalı olarak inceledik ve aşağıdaki sonuçları elde ettik:

1- Akut (pre-operatif) dönemde ve post-operatif 1 hafta sonra aldığımız kan örneklerinde T-lenfosit yüzdeleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

(Erkeklerde; $0.50<p<0.90$)

(Kadınlarda; $0.10<p<0.20$)

(Toplamda; $0.20<p<0.30$)

2- Akut (pre-operatif) dönemde ve post-operatif 1 hafta sonra aldığımız kan örneklerinde, lökosit seviyeleri arasında da anlamlı bir fark saptamadık ($p>0.05$).

(Erkeklerde; $0.50<p<0.90$)

(Kadınlarda; $0.10<p<0.20$)

(Toplamda; $0.20<p<0.20$)

3- Bulgularımız göstermektedir ki, akut perikoronitisteki lokal enflamatuvar olaylar, periferik kanda T-lenfosit yüzdelerinin üzerine etki etmemektedir.

4- Literatürde akut perikoronitis'li hastalarda ilk olarak yapılmış olan çalışmamızın, gelecekte immünohistokimyasal yöntemlerle desteklenen çalışmalara bir zemin hazırlayacağı kanısındayız.

ÖZET

Çalışmamızda Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'na müracaat eden, akut perikoronitis gösteren 11'i kadın, 9'u erkek, 20 hastadan periferik kanda total T-lenfosit ve lökosit düzeylerini inceledik.

Akut perikoronitis gösteren hastaların, yaklaşık 3 ml venöz kanları preoperatif dönemde (akut fazda) iken, post-operatif, bir hafta sonra alınarak incelendi.

Çalışmamızın E-Rozet Yöntemi ile T-lenfosit ölçümü ve lökosit sayımı, Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

İstatistiksel çalışmalar, Stad Graf Paket programı ile bilgisayarda yapılmıştır. Sonuçta; Akut Perikoronitis'li hastaların pre-operatif ve post-operatif dönemde, periferik kanda T-lenfosit ve lökosit değerleri arasında anlamlı bir fark bulamadık.

Bu sonuçlara dayanarak; Akut Perikoronitis'teki lokal enflamatuvar olayın, T-lenfositlerinin periferik kandaki yüzdelerini değiştirmedeği ve hücresel düzeyde, immün regülasyonu bozmadığı görüşündeyiz.

SUMMARY

Peripheral blood levels of T-lymphocytes and leucocytes from twenty acute pericoronitis patients, eleven female and 9 male, have been inspected.

3 ml of blood samples were taken preoperatively during the acute phase, and postoperatively after one week. E-Rosset technique, lymphocyte and leucocyte counting was conducted in University of Marmara School of Dentistry, Department of Biochemistry.

Computer aided statistical analysis was done using the Stad Graf Package Programme. There were no significant difference between T-lymphocyte and leucocyte peripheral blood levels in acute pericoronitis patients.

These results show that localized inflammation does not alter the peripheral blood levels of T-lymphocytes and does not effect cellular immune regulation.

KAYNAKLAR

- 1- Amer,A., Singh,G., Darke,G., Dolby,A.E.: Spontaneous Lymphocyte proliferation in severe periodontal disease: role of T and B cells. J Oral Pathol Med. 19:49-52, 1990.
- 2- Arda,M.: İmmünoloji (Bağışıklık Bilimi). Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1985.
- 3- Baker,J.J., Tondreau,S.P.: The stimulation of human peripheral blood lymphocytes by oral bacteria: Macrophage and T-cell dependence. J Dent Res. 64(6):906-912, 1985.
- 4- Baker,J.J., Tondreau,S.P.: The stimulation of human peripheral blood lymphocytes by Solubilized dental plaque: Macrophage and T-cell dependence. J.Periodontol. 56(7):410-418, 1985.
- 5- Barkhordar,R.A., Desouza,Y.G.: Human T-lymphocyte subpopulations in periapical lesions. Oral surg. Oral Med. Oral Pathol. 65:763-766, 1988.
- 6- Boyatzis,S., Seymour,G.J.: Effect of age and periodontal disease status in man on the spontoneous proliferation of peripheral blood lymphocytes. Archs Oral Biol. 31(11):749-755, 1986.
- 7- Cole,K.L., Seymour,G.J., Powell,R.N.: Phenotypic and functional analysis of T-cells extracted from chronically inflamed human periodontal tissues. J Periodontol. 58(8):569-573, 1987.

- 8- Cymerman,J.J., Cymerman,D.H., Walters,J., Nevins,A.J.: Human T-lymphocyte subpopulations in chronic periapical lesions. *Journal of Endodontics*, 10:9-11, 1984.
- 9- Çelenligil,H., Kansu,E., Eratalay,K., Yavuzylmaz,E.: Prepubertal Periodontitis: A case report with an analysis of lymphocyte populations. *J.Clin.Periodontol.* 14:85-88, 1987.
- 10- Çelenligil,H., Kansu,E., Eratalay,K.: Juvenile and rapidly progressive periodontitis. Peripheral blood lymphocyte subpopulations. *J Clin Periodontol.* 17:207-210, 1990.
- 11- Çelenligil,H., Kansu,E., Ruacan,S., Eratalay,K., Çağlayan,G.: Immunohistological analysis of gingival lymphocytes in adult periodontitis. *J Clin Periodontol.* 17:542-548, 1990.
- 12- Çelenligil,H., Kansu,E., Ruacan,Ş., Eratalay,K., Irkeç,M.: Characterization of peripheral blood and salivary gland lymphocytes in Sjögren's syndrome. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 69:572-577, 1990.
- 13- Düzdar,L., Yarat,A., Tanboğa,İ., Emekli,N.: Kapalı pulpa iltihaplarında pulpal ve periferel kan T-Lenfosit ve formül lökosit değerlerinin karşılaştırılması incelenmesi. *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Baskıda)*, 1991.
- 14- Eedy,D.J., Burrows,D., Clifford,T., Fay,A.: Elevated T-cell sub-populations in dental students.*J Prosthet Dent.* 63:593-596, 1990.
- 15- Emekli,N.: Özel görüşme ve ders notları. M.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Dekanı ve Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı (Prof.Dr.), 1992.
- 16- Evans,R.I., Mikulecky,M., Seymour,G.J.: Effect of initial treatment of chronic inflammatory periodontal disease in adults on spontaneous peripheral blood lymphocyte proliferation. *J.Clin.Periodontol.* 16:271-277, 1989.

- 17- Gao,Z., Mackenzie,I.C., Rittman,B.R., Korzun,A.K., Williams,D.M., Cruchley,A.T.: Immunocytochemical examination of immune cells in periapical granulomas and odontogenic cysts. J Oral Pathol. 17:84-90, 1988.
- 18- Gerli,R., Bertotto,A., Agea,E., Lanfrancione,L., Cernetti,C., Spinozzi,F., Rambotti,P.: Basis for Defective Proliferation of Peripheral Blood T-Cells to Anti-CD2 Antibodies in Primary Sjögren's Syndrome. J.Clin.Invest. 86:1870-1877, 1990.
- 19- Gill,Y., Scully,C.: British Oral and Maxillofacial Surgeon's Views on the Aetiology and Management of Acute Pericoronitis. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 29:180-182, 1991.
- 20- Glickman,I.: Clinical Periodontology. pp.154. W.B. Saunders, Philadelphia 1990.
- 21- Goldman,H.M., Schluger,S., Fox,L., Cohen,D.W.: Periodontal Therapy. pp.601-2. 3rd. Ed. The C.V. Mosby Company, St.Louis, 1964.
- 22- Günaydın,Y., Günhan,Ö., Şengün,O., Gürbüzler,B.: Recürrent Aftör Ülserasyonlar Üzerinde İmmunofluoresans Çalışma. Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi, 2(11):67-71, 1987.
- 23- Güven,O.: Ağız Hastalıkları ve Çene Cerrahisinde İmmünoloji. A.Ü. Basımevi, Ankara, 1989.
- 24- Iqbal,A.: Oral Medicine 2nd. Ed. pp.76-77. Khyber Printers, Peshawar, 1978.
- 25- Ishii,T.: Immunohistochemical demonstration of T-cell subsets and accessory cells in oral lichen planus. J Oral Pathol. 16:356-361, 1987.
- 26- Katz,J., Goultchin,J., Benoliel,R., Schlesinger,M.: Peripheral T-lymphocyte subsets in rapidly progressive periodontitis. J Clin Periodontol. 15:266-268, 1988.

- 27- Kılıçturgay,K.: İmmünolojiye Giriş. Güneş Kitabevi, Bursa, 1991.
- 28- Kontiaien,S., Ranta,H., Lautenschlager,I.: Cells infiltrating human periapical inflammatory lesions. *J Oral Pathol.* 15:544-546, 1986.
- 29- Kruger,Gustav,O.: *Oral and Maxillofacial Surgery*, s.197-200.
- 30- Leone,S.A., Edenfield,M.J.: Third molars and acute pericoronitis: A military problem. *Military Medicine*, 152. 3:146-149, 1987.
- 31- Lin,S.C., Hahn,L.J., Kwan,H.W.: Subsets of T-Lymphocytes in peripheral blood of patients with oral lichen planus. *J Oral Maxillofac Surg.* 17:84-86, 1988.
- 32- Lysell,L., Rohlin,M.: A study of indications used for removal of the mandibular third molar. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 17:161-164, 1988.
- 33- Mac Phail,Laurie,A., Greenspan,D., Feigal,W.D., Lennette,E.T., Greenspan,S.J.: Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection. Description of ulcer types and analysis of T-lymphocyte subsets. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 71:678-683, 1991.
- 34- Mahanonda,R., Seymour,G.J., Powell,L.W., Good,M.F., Holliday,J.W.: Limit dilution analysis of peripheral blood T-lymphocytes specific to periodontopathic bacteria. *Clin Exp Immunol.* 75:245-251, 1989.
- 35- Manti,F., Kornman,K., Goldschneider,I.: Effects of an immunomodulating agent on peripheral blood lymphocytes and subgingival microflora in ligature-induced periodontitis. *Infection and Immunity*, 45:172-179, 1984.
- 36- Meng,H.X., Zheng,L.F.: T-cells and T-cell subsets in periodontal diseases. *J Periodont Res.* 24:121-126, 1989.

- 37- Mitchell,D.F., Standish,S.M., Fast,T.B.: Oral Diagnosis, pp.224-5. Oral Medicine Lea Febiger, Philadelphia, 1969.
- 38- Müftüoğlu,A.: Temel İmmünoloji. Güven kitabevi Yayınları, 1978.
- 39- Nishimoto,K., Ukai,K., Harada,T., Jin,C.S., Sakakura,Y.: Lymphocyte subsets of maxillary mucosa in chronic inflammation. Acta Otolaryngol. (Stockh) 106:291-298, 1988.
- 40- Nordenram,A., Hultin,M., Kjellman,O., Ramstrom,G.: Indications for surgical removal of the mandibular third molar. Swed Dent J. 11:23-29, 1987.
- 41- Okada,H., Kasai,Y., Kida,T.: T-lymphocyte subsets in the inflamed gingival of human adult periodontitis. J of Periodontol Res. 19:599-598, 1984.
- 42- Pedersen,A., Klausen,B., Hougen,H.P., Stevang,J.P.: T-lymphocyte subsets in recurrent aphtous ulceration. J Oral Pathol Med. 18:59-60, 1988.
- 43- Porter,S.R., Scully,C., Mutlu,S.: Recurrent Aftöz Stomatitis. Oral 99:926-27, 1992.
- 44- Roitt,I.M.: Essential Immunology 6th Ed. Blackwell Scientific Publications Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne, 1988.
- 45- Savage,N.W., Seymour,G.J., Kruger,B.J.: T-lymphocyte subset Changes in recurrent aphtous stomatitis. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 60:175-181, 1985.
- 46- Skaug,N., Johannessen,A.C., Nilsen,R., Matre,R.: In situ charcterization of cell infiltrates in human dental periapical granulomas 3. demonstration of T-lymphocytes. J of Oral Pathol. 13:120-127, 1984.
- 47- Stern,M.H., Dreizen,S., Mackler,B.F., Lerry,B.M.: Isolation and characterization of inflammatory cells from the human periapical granuloma. J Dent Res. 61(12):1408-1412, 1982.

- 48- Stites,D.P., Terr,A.I.: Basic and Clinical Immunology. 7th Ed. Appelton Lange. California 1991.
- 49- Stites,P.D., Stabo,D.J., Wells,J.J.: Basic Clinical Immunology 6th Ed. Appleton Large, California, 1987.
- 50- Terzioğlu,M., Çakar,L., Yiğit,G.: Fizioloji Pratik Kitabı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. s.78-86, İstanbul, 1982.
- 51- Theresa,L., Whiteside,H., Rabin,B.S.: Surface immunoglobulin on activated human peripheral blood thymus-derived cells. The J of Clinical Investigation, 57:762-771, 1976.
- 52- Thoma,H.K., Hamilton,B., Robinson,G.: Oral and Dental Diagnosis (With Suggestions for Treatment), 5th. Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia London, 1960.
- 53- Thoma,H.K., Goldman,H.M., Gorlin Robert,J.: Oral Pathology. 6th. Ed. pp.424-26. The C.V. Mosby Company, St.Louis, 1978.
- 54- Torabinejad,M., Bakland,L.K., Linda,L.: Immunopathogenesis of chronic periapical lesions. Oral Surg. 46:685-699, 1978.
- 55- Torabinejad,M., Kettering,J.B.D.: Identification and relative concentration of B and T-lymphocytes in human chronic periapical lesions. Journal of Endodontics, 11(3):122-125, 1985.
- 56- van Loon,L.A.J., Krieg,S.R., Davidson,C.L., Bos,J.D.: Quantification and distribution of lymphocyte subsets and Langerhans cells in normal human mucosa and skin. J Oral Pathol Med. 18:197-201, 1989.
- 57- Weinberg,A., Nitzan,D.W., Shteyer,A., Sela,M.N.: Inflammatory cells and bacteria in pericoronal exudates from acute pericoronitis. Int J Oral Maxillofac Surg. 15:606-613, 1986.

- 58- Yamamoto,T., Yoneda,K., Ueta,E., Osaki,T.: Cellular Immunosuppression in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 19:464-470, 1990.
- 59- Yarat,A., Nokay,S., Emekli,N.: The effect of chromium in alloys used in dentistry on peripheral T-Lymphocytes and some other blood and salivary parameters.*Journal of Marmara University Dental Faculty* 1(2):16-22, 1991.
- 60- Zafiroopoulos,G.G.K., Jacoby,F.deL., Shoop,B., Havermann,K., Heymanns,J.: Flow-cytometric analysis of lymphocyte subsets in patients with advanced periodontitis. *J Clinical Periodontology.* 17:636-641, 1990.
- 61- Zegarelli,Edward,V., Austin,Kutschler,H., Hyman,George,A.: *Diagnosis of Diseases of the Mouth and Jaws.* 2nd Ed. pp.110-111. Lea Febiger. Philadelphia 1978.