



**KRONİK PERİODONTİSLİ, PERİODONTAL SAĞLIKLI; SİGARA İÇEN/İÇMEYEN
BİREYLERDE DOKU DÜZEYİNDE VAZOAKTİF İNTESTİNAL PEPTİT(VIP)
SEVİYELERİNİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK BELİRLENMESİ**

Dt.Mustafa ŞİMŞEKYILMAZ

Periodontoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Doç.Dr.Taner ARABACI

Uzmanlık Tezi-2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

KRONİK PERİODONTİSLİ, PERİODONTAL SAĞLIKLI; SİGARA
İÇEN/İÇMEYEN BİREYLERDE DOKU DÜZEYİNDE VAZOAKTİF
İNTESTİNAL PEPTİT(VIP) SEVİYELERİNİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
OLARAK BELİRLENMESİ

Dt.Mustafa ŞİMŞEKYILMAZ

Periodontoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Doç.Dr.Taner ARABACI

Bu tez Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
tarafından 2018/6505 numaralı proje ile desteklenmiştir.

2019 – ERZURUM

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

KRONİK PERİODONTİSLİ, PERİODONTAL SAĞLIKLI; SİGARA İÇEN/İÇMEYEN
BİREYLERDE DOKU DÜZEYİNDE VAZOAKTİF İNTESTİNAL PEPTİT(VIP)
SEVİYELERİNİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK BELİRLENMESİ

Dt. Mustafa ŞİMŞEKYILMAZ

Tez Savunma Tarihi : 09.04.2019

Tez Danışmanı : Doç.Dr.Taner ARABACI

Jüri Üyesi : Prof.Dr.Recep ORBAK

Jüri Üyesi : Doç.Dr.Taner ARABACI

Jüri Üyesi : Doç.Dr.Oğuz KÖSE

ONAY

Bu Çalışma Yukarıdaki jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** Olarak Kabul Edilmiştir.

Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM

Fakülte Dekanı

Uzmanlık Tezi

ERZURUM-2019

İçindekiler Tablosu

ÖZET	V
ABSTRACT	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.PERİODONTAL HASTALIKLAR	3
2.1.1.PERİODONTİTİS	4
2.1.1.1.KRONİK PERİODONTİTİS	4
2.1.1.1.1.Kronik Periodontitis Patogenezi.....	5
2.2.SİGARA	7
2.2.1.Sigara ve Periodontal Hastalık	8
2.3.VAZOAKTİF İNTESTİNAL PEPTİT	10
3.MATERYAL METOT	13
3.1.ÇALIŞMA MATERYALİ	13
3.2.ÇALIŞMA GRUPLARININ OLUŞTURULMASI	14
3.2.1.KLİNİK PERİODONTAL PARAMETRELER	14
3.2.2.Plak İndeksi Skorları: (Silness ve Löe) ⁹⁵	14
3.2.3.Gingival İndeks Skorları: (Silness ve Löe) ⁹⁵	15
3.2.4.Cep Derinliği ve Klinik Ataşman Seviyesi	15
3.2.5.Radyografik Değerlendirme	15

3.3. DİŞETİ BİYOPSİ ÖRNEKLERİNİN ALINMASI	16
3.4. HİSTOLOJİK İŞLEMLER.....	16
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	21
4. BULGULAR	22
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR:.....	22
4.2. LABARATUAR BULGULARI.....	22
4.2.1. VIP BULGULARI.....	22
4.2.2. VIP RESEPTÖR BULGULARI	26
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	37
7. KAYNAKLAR	38
EKLER.....	46
EK-1. ÖZGEÇMİŞ.....	46
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU.....	47
EK.3. HASTA BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU.....	48
EK-4. PERİODONTAL MUAYENE FORMU.....	49

TEŐEKKÜR

Uzmanlık sürem boyunca tüm bilgisini, tecrübelerini ve önerilerini benimle paylaşan, tezimin planlama aşamasından bitimine kadar yardım ve desteğini hiç esirgemeyen, değerli hocam Doç. Dr. Taner ARABACI'ya,

Mesleki tecrübelerinden faydalandığım bölümdeki diğer hocalarıma,

Aynı ortamda çalışmaktan keyif aldığım ve ihtiyaç duyduğumda yanımda olan asistan arkadaşlarıma ve tüm mesai arkadaşlarıma,

Sevgileri ve bana duydukları güvenle beni bu günlere getiren, varlıklarıyla bana güç veren aileme,

Her daim bana destek olan, uzmanlık eğitimim ve tez aşamasında bana gösterdiği ilgi ve sabır için eşime son olarak 10 aydır bize huzur veren küçük Batu'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Kronik Periodontisli, Periodontal Sağlıklı; Sigara İçen/İçmeyen Bireylerde Doku Düzeyinde Vazoaktif İntestinal Peptit(VIP) Seviyelerinin İmmünohistokimyasal Olarak Belirlenmesi

Amaç: Periodontal durum ve sigara kullanımının vazoaktif intestinal peptit seviyelerine etkisini incelemek.

Materyal ve Metot: Kronik periodontitis(KP) ve periodontal sağlıklı sigara içen ve içmeyen dört grup oluşturuldu (Sigara kullanımı yok ve periodontal açıdan sağlıklı bireyler:S, Sigara kullanımı var ve periodontal açıdan sağlıklı bireyler:SS, Sigara kullanımı yok ve kronik periodontitisli bireyler:KP, Sigara kullanımı var ve kronik periodontitisli bireyler:KPS). Alınan periodontal dokular immünohistokimyasal olarak boyandı ve VIP(+) hücrelerin stereoloji yöntemiyle ortalama sayısal yoğunlukları belirlendi.

Bulgular: Bütün gruplar arasında VIP reseptör ortalama sayısal yoğunluk seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu($p<0,05$). VIP'te ise S, SS, KP grupları arasında anlamlı fark gözlenirken($p<0,05$) KP ve KPS grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi($p>0,05$).

Sonuç: Pro-inflamatuvar yolaktaki sitokinleri etkileyen VIP anti-inflamatuvar bir nöropeptit olarak çalışmaktadır. Bu proteinde ve reseptöründe, KP ve sigara kullanımı ile periodontal dokulardaki seviyelerinde artış görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Vazoaktif intestinal peptide, kronik periodontitis , sigara kullanımı

ABSTRACT

Immunohistochemical Determination of Vasoactive Intestinal Peptide(VIP) Levels In Smokers and Non-smokers Chronic Periodontitis Patients and Periodontal Healthy Individuals

Aim: The main aim of this study to investigate the effect of periodontal status and smoking on vasoactive intestinal peptide levels on periodontal tissue.

Material and Method: Patients were divided four groups. Groups were named non-smokers and periodontal healthy individuals(H), smokers and periodontal healthy individuals(HS), non-smokers and chronic periodontitis patients(CP), smokers and chronic periodontitis patients(CPS). Collected periodontal tissue were stained immunohistochemically and then the numerical densities of the VIP (+) cells were determined by stereology method.

Results: VIP receptor numerical density levels were statistically significant between all groups ($p < 0.05$). A significant difference was observed between H, HS and CP groups at the VIP level ($p < 0.05$). No significant difference was observed between CP and CPS groups ($p > 0.05$). The VIP acts as an anti-inflammatory neuropeptide that affects the cytokines in the pro-inflammatory pathway. There is an increase at the level of this protein and its receptor in periodontal tissue when patients has periodontal disease or they are smokers.

Keywords: Vasoactive intestinal peptide, chronic periodontitis, smoking

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

KP: Kronik Periodontitis	IP3: İnositol tirifosfat
VIP: Vazoaktif intestinal peptit	DAG: Diaçilgliserol
VPAC: VIP reseptör	NPY: Nöropeptid Y
TNF-a: Tümör nekrozis faktör alfa	NFKb: Nükleer faktör kapp B
IL-1: İnterlokini 1	Pİ: Plak İndeksi
IL-6: İnterlokini 6	Gİ: Gingival İndeksi
IL-10: İnterlokini 10	SCD: Sondalanabilir cep derinliği
IL-12: İnterlokini 12	KAS: Klinik ataşman seviyesi
PGE₂: Prostaglandin E2	LPS: Lipopolisakkarit
TH1 : T hücresi 1(T helper)	LBP: LPS Bağlayıcı protein
TH2 : T hücresi 2(T helper)	MMP: Matriks metalloproteineaz
PMN: Polimorf nüveli lökosit	RANKL: Reseptör nükleer faktör kapp B ligandı
DOS: Dişeti oluğu sıvısı	OPG: Osteoprotegerin
IgA: İmmunoglobulin A	SP: Substance P
IgG: İmmunoglobulin G	
c-AMP: Siklik adenzin monofosfat	

TABLolar DİZİNİ

Tablo1: Demografik veriler	22
Tablo2: VIP Ortalama Değerler	23
Tablo3: VIP reseptör ortalama sayısal yoğunluk değerleri	26



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil1: VIP Etki Mekanizması	12
Şekil2: Stereoloji yazılımı içeren Stereo-Investigator cihazı ve mikroskop.....	19
Şekil3: Dişeti dokularında tarafsız sayım çerçevesi oluşturulması	19
Şekil4: Dişeti dokularında tarafsız sayım çerçevelerinde sayımların yapılması.....	20
Şekil5: Tarafsız sayım çerçevesi-parçalama kombinasyonunun uygulama prensibi.....	20
Şekil7: S grubu (40x Büyütme)	24
Şekil8: SS grubu (40x Büyütme)	24
Şekil9: KP grubu (40x Büyütme).....	25
Şekil10: KPS grubu (40x Büyütme)	25
Tablo3: VIP reseptör ortalama sayısal yoğunluk değerleri	26
Şekil11: S grubu (40x Büyütme)	27
Şekil12: SS grubu (40x Büyütme)	27
Şekil13: KP grubu (40x Büyütme).....	28
Şekil14: KPS grubu (40x Büyütme)	28

1.GİRİŞ

Periodontal hastalıklar, dişeti hastalığı olarak da bilinen, dişlerin destek dokularını (kemik, periodontal lif, ve dişeti) etkileyen dünya popülasyonunun %90'ını etkileyen inflamatuvar hastalıklardır.¹ Periodontal hastalıkların temel etkeni mikrobiyal dental plaktır ve genetik ve çevresel faktörler ile özellikle sigara kullanımı bu hastalıkların ilerlemesine katkı sağlar.^{1,2} Plağa bağlı periodontal durumlar üç genel kategoriye ayrılır: Sağlıklı, gingivitis ve periodontitis. Sağlıklı; periodontal hastalığın bulunmadığı durumu, gingivitis; doku kaybı olmadan dişeti enflamasyonunu periodontitis ise dişeti enflamasyonu ile birlikte bağlantı epitelinin apikale migrasyonu ile bağ dokusu ve alveoler kemik kaybının olduğu durumları temsil eder.³ Periodontitisin klinik olarak en sık görülen formu kronik periodontitis(KP) olarak kabul edilmektedir ve enflamasyona bağlı olarak dişlerin destekleyici dokularında, epitelyal ataşman ve kemikte doku kaybına sebep olan bir hastalık olup ve cep oluşumu ile karakterizedir.⁴

Sigara kullanımı KP için en önemli risk faktörlerinden biridir ve sigara kullananlarda katlanan oranlarda KP görülmektedir.⁵⁻⁷ Sigara kullanan bireylerde yapılan bir çalışmada klinik olarak gingival kanama indeksi, dişeti çekilmesi ve diş kaybının daha fazla olduğu belirtilmiştir.⁸ Sigara kullanımının %50,9 olduğu bir popülasyonda yapılan çalışmada peridontal ataşman kaybının(>5mm) sigara kullanmayanlara oranla önemli derecede yüksek olduğu görülmüştür.⁹ Diş kaybından belirleyici faktörlerin değerlendirildiği çalışmaların sistematik derlemesinde bu faktörler arasında sigara kullanımının etkili olduğu göze çarpmaktadır.¹⁰

Vazoaktif intestinal peptid(VIP) immün hücreler tarafından salınan nörotransmitter gibi davranışları olan aynı anda birden fazla yerde bulunabilen, kazanılmış ve doğal immüniyeti aynı anda düzenleme özelliği olan nörokimyasal bir belirteçtir.¹¹

Daha önce yapılan çalışmalarda periodontitisten etkilenmiş alanlarda VIP seviyesinin sağlıklı bölgelere göre önemli derecede arttığı bulunmuştur. Periodontal tedavi sonrası dişeti oluğu sıvısı içerisindeki VIP oranlarında azalma olduğu bildirilmiştir.^{12, 13}

Bu çalışmanın amacı sigara kullanan ve kullanmayan, KP tanısı konulan ve periodontal açıdan sağlıklı bireylerden alınan periodontal doku örneklerinde vazoaktif intestinal peptit(VIP) ve vazoaktif intestinal peptit reseptör seviyelerini immünohistokimyasal olarak incelemek, yoğunluğuna bağlı olarak KP ile ilişkisini açıklamak ve sigara kullanımı ile değişimlerini tespit etmektir.

2.Genel Bilgiler

2.1.Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalıklar diş çevre dokularında ortaya çıkan doku yıkımı ile başlayan hastalığın ilerlemesi ile doku kaybına neden olan enflamatuvar hastalıklardır.^{14, 15} Diş yüzeyine, diş çevresi yumuşak dokulara ve dişeti oluşuna kolonize olan mikroorganizmalar ile bu mikroorganizmaların etkilerini artıran lokal ve genel faktörler hastalığın prognozunda önemli bir etmendir.¹⁶ Periodontal hastalıkların oluşmasında majör etyolojik faktör mikrobiyal dental plaktır.¹⁷ Bununla birlikte eşlik eden genetik özellikler genetik özellikler ve sigara kullanımı hastalığın şiddetlenmesine sebep olabilir.^{18, 19} Periodontal hastalık bu faktörlerin etkisiyle gingivitis olarak başlayabilir konak cevabına göre yıllar boyu bu formda kalabilir ya da ataşman ve kemik kaybı ile ilerleyip periodontitise dönüşebilir.³

Gingivitisin başlaması için plak birikimiyle birlikte süre gereklidir ve plak tutulumunu meteakiben saatler içinde başlar.²⁰ Gingivitis diş çevresindeki epitelyal ataşmanda kayıp olmadan dişetinde ödem ve hiperemi ile karakterizedir.²¹ Periodontitis ise dişetindeki enflamasyonla birlikte epitelyal ataşmanın dişin apikale göçü, alveoler kemik ve bağ dokudaki kaybın da eşlik ettiği bir süreçtir.^{17, 22} Bu doku kaybı ve ataşman migrasyonuna ek olarak kemik için patolojik bir cep ve sondalamada artmış cep derinliği gözlenmektedir.²⁰

Klinik olarak plağın neden olduğu gingivitis en çok karşılan periodontal hastalıktır.¹⁷ Periodontisi prognoza bağlı ve konak savunmasının yetersiz olduğu durumlarda gingivitisin ileri safhası olarak ortaya çıkmaktadır. Gingivitiste doku kaybı histolojik olarak görülebilir. Periodontitiste bu durum klinik olarak alveoler kemik kaybı, ataşman kaybı ve konnektif doku kaybı ile devam etmektedir.^{15, 23}

2.1.1.Periodontitis

Gingivitis ile başlayan periodontal hastalık tedavi edilmediği takdirde veya hastanın konak cevabının yetersiz olduğu durumlarda ilerlemesi sonucu diş destek dokuları ile ataşman ve alveol kemik kaybı ile ilerleyen enflamatar bir hastalıktır.²⁴ Gingivitis periodontitis dönüşümünün bireyin konak cevabı ile immünolojik ve genetik faktörlerin etkisinde olduğu düşünülmektedir.^{17, 25} Bu risk faktörleri periodontitisin başlamasında ve benzer klinik özelliklere sahip bireylerde hastalığın hangi formda ortaya çıkacağında etkili olduğu bilinmektedir.²⁶ Bu formlar her yaşta ortaya çıkabileceği gibi klinik görünüm ve prognoza bağlı olarak agresif ya da kronik fazda değerlendirilebilir.²⁷ Kronik periodontitis klinik seyri daha yavaş olan dokularda yarattığı harabiyet daha sakin ilerlerken agresif periodontitis daha hızlı ilerleyip dokuda yarattığı harabiyet daha şiddetli olmaktadır.²³

2.1.1.1Kronik Periodontitis

Periodontitisin klinik olarak en sık görülen formu kronik periodontitis(KP) olarak kabul edilmektedir. İnflamasyona bağlı olarak dişlerin destekleyici dokularında, epitelyal ataşman ve kemikte doku kaybına sebep olan bir hastalık olup ve cep oluşumu dişeti çekilmesi ile karakterizedir.⁴ Kronik periodontitisin seyir hızı etyolojisindeki faktörlere göre değişkenlik gösterebilir. Genelde yavaş şekilde seyir gösterir buna karşın hastalığın bireyler arasındaki ilerleme hızı ve bireyin periodontal bölgelerinde de değişkenlik gösterebilir.¹

Temel etyolojik faktör mikrobiyal dental plak olmasına karşın sistemik durumlar ile bazı lokal faktörler hastalığın seyrini değiştirebilmektedir. Diabet, osteoporoz, hamilelik, genetik hastalıklar, aids gibi durumlar sistemik olarak etkilemektedir.^{17, 28} Dişin çene kemiği içerisindeki konumu ve anatomik yapısı, çapraşıklık, kötü yapılmış restorasyonlar, çürük gibi durumlar plak birikiminin artmasına sebep oldukları için

hastalığın başlamasını ve ilerlemesini etkileyebilir. Ayrıca ilerlemiş ya emosyonel bozukluklar, sigara kullanımı gibi alışkanlıklar ve diet hastalıkta risk faktörü olarak değerlendirilebilmektedir.^{5, 29, 30}

Klinik olarak dişetinde ödem, kızarıklık, sondalamada kanama ve patolojik cep varlığı bu hastalığın majör göstergeleridir.¹⁷ Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ataşman kaybı olan bölgelerde yatay ve dikey/açısal kemik kayıpları radyolojik olarak tespit edilebilmektedir.³¹ Kemik kaybına bağlı olarak dişlerde mobilite, fremitus ve diş kayıpları gözlenebilir.³² Hastalık yüksek oranda generalize seyretmektedir. (Tüm diş/Etkilenmiş diş>%30)

2.1.1.1.1.Kronik Periodontitis Patogenezi

KP dişi destekleyen dokuların ilerleyici bir yıkımı ile karakterize olan, mikrobiyal orijinli ve erişkinlerde diş kaybının majör sebebi olarak düşünülen yaygın bir hastalıktır. Hastalık periyodik kısa ataklar şeklinde ilerler doku yıkımını takiben tedavi süreciyle birlikte bir remisyon dönemine girebilir ve doku onarımları görülebilir. KP aktivitesinin epizodlarının rastgele dağılımı, etkilenen dişlerin ve yüzeylerin dağılımının değişmesine rağmen yaygın olan alveolar kemik kaybı ve cep formasyonunun simetrik bir modelini sergiler.^{15, 33}

Periodontal hastalığın etkisi mikrobiyal dental plağın içeriği ve periodontal dokulardaki maruziyet süresi doğrudan ilişkilidir. Diş plağı dişlerde doğal olarak oluşur supragingival ya da subgingival formda gelişebilir. Plaktaki mikroflora ile konak arasında bir homeostaz vardır. Bu denge mikrofloranın lehinde kaymalara yol açarak, bölgeleri hastalığa yatkın hale getirebilir. Plak ortadan kaldırıldığında periodontitis etkinliğinin azaldığı görülmüştür. Zorlayıcı anaerobik şartlar subgingival mikrofloranın gram-pozitif olmak yerine assakkarolitik gram-negatif yönünde ilerlemesine yol açar. Bu plak içeriği

incelendiğinde %90 oranında aneorobik, %75 oranında gram negatif bakteri türlerinde oluştuğu gözlenmiştir. Plakta kolonize olan periodontopatojen bakteriler Porphromonas gingivalis (P.g), Prevotella intermedia(P.i), Fuzobakterium nueleatum(F.n), Camphylobacter rectus, Trepomona denticola(T.d), peptostreptokolar ve spiroketlerdir. Bu bakteriler KP oluşumunu kolaylaştıracak kendilerine ait virülans faktörlerine sahiptirler.³⁴⁻³⁷

Patojen mikroorganizmalar ve konak defansı arasındaki denge patojenler lehine bozulduğunda konak immün sistemi devreye girer. İlk olarak klinik olarak gözlenemeyen histolojik bir olgu olan erken lezyon başlar. Bölgeye polimorfnükleer notrofillerin göçü olur. Daha sonra periodontitisin klinik lezyonu olan yerleşmiş/ilerleyici lezyon ortaya çıkmaktadır. Bu durumda periodontal bağ dokusu içerisinde hakim hücre plazma hücreleri olmakta ve lenfositler de eşlik etmektedir.³⁸ Lenfositlerin yaklaşık 3'te biri T hücreleri iken geri kalanı B hücre /plazma hücresi kompozisyonudur. Artmış B ve plazma hücreleri bağ dokusu yıkımına ve ataşman kaybına neden olur sonuç olarak birleşim epiteli apikale göç ederek patolojik periodontal cep oluşturur. Cep epiteli geçirgenliğinin artmış olması sebebiyle mikrobiyal ürünler doku içerisine daha fazla ulaşabilmektedir. Bu durum da interlokin-1(IL-1), tümör nekrotizan faktör alfa(TNF-a) ve prostoglandin E₂(PGE₂) gibi inflamatuvar sitokinlerin devamlı üretimine yol açar.³⁹ Bu sürecin devamlılığı bağ ve kemik dokusu yıkımı ile sonuçlanır. Doku yıkımı sadece bakterilerden kaynaklı değildir. İmmün sistem mekanizmaları da bu sürece eşlik etmektedir. Fibrosblastlar inflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6, TNF-a ve PGE₂ ile uyarılınca primer amacı ekstraselüler matriksi yıkmak olan matriks metalloproteinazları üretirler. Bu şekilde kollejen molekülleri fibroblastların fagosite edebileceği küçük parçalara ayrılmış olur.^{18, 40}

Gingivitisin gelişiminin geç tip hipersensitivite gelişimi ile aynı oluşu ve ilerleyici kronik periodontitisin temelinde B hücre lezyonu oluşu, gingivitis ve stabil periodontal lezyonun Th1 hücreler ile, periodontitisin ise Th2 hücreler ile uyarıldığı bilinmektedir. Güçlü doğal bağışık yanıtın oluşması, PMN'ler ve makrofaj hücrelerinin yüksek seviyede IL-12 üretmesine yol açmaktadır. Bu durum daha sonra Th1 cevabına, hücrel bağışıklığa, koruyucu antikorlara ve stabil periodontal lezyon oluşumuna yol açar. Buna karşılık poliklonal B hücre aktivasyonu ile birlikte zayıf doğal bağışık yanıt, Th2 cevabına, koruyucu olmayan antikorlara ve ilerleyici periodontal lezyona neden olur. Periodontitiste baskılanmış Th1 cevabı veya artmış Th2 cevabı vardır ve bu hücreler arasındaki denge ile hastalığın yönlendiği kabul görmektedir.^{18, 41-43}

2.2.Sigara

Tütün, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından mental ve davranışsal bozukluklara yol açan psikoaktif bir madde olarak tanımlanmıştır. Sigara içinde dört binden fazla toksik madde bulunmaktadır. Karbondioksit, azot oksitler, nitroz aminler, hidrojen siyanür (hcn), katran ve nikotin bu bileşiklerden bazılarıdır. Bu toksik maddeler arasında fiziksel ve davranışsal bağımlılığa yol açan ana madde nikotindir. Nikotinin bağımlılık oluşturma özelliğinden dolayı, sigara bağımlılığı günümüzde kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Ciddi sağlık sorunlarına neden olduğu bilinmesine rağmen, sigara kullanımı yaygınlığı devam etmektedir. Dünyada yaklaşık olarak 1,3 milyar sigara kullanıcısının bulunduğu tahmin edilmektedir. Sigara ile ilişkili ölümlerin sayısı yıllık olarak altı milyon kişi civarındadır.^{44, 45}

2.2.1.Sigara ve Periodontal Hastalık

Risk faktörü bir hastalığın oluşmasında ve ilerlemesin etkili olan bireyin maruz kaldığı etkenlerdir. Sigaranın periodontal sağlık üzerine zararlı etkilerini hangi mekanizma veya mekanizmalar ile gerçekleştirdiği ise tam olarak bilinmemektedir.⁴⁶ Sigara içmek periodontal hastalığın başlangıcı, boyutu ve şiddeti için etkileyen ve tedavi şansını azaltan bir risk faktörü olarak değerlendirilmelidir.⁴⁷

Sigara tütününün periodontal hastalığa yatkın hale getirebileceği potansiyel mekanizmalarla ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Sigara içiminin sitokin ve adhezyon molekülü ağları yoluyla damarsal yapıyı, hümmoral bağışıklık sistemini ve hümmesel immün ve enflamatuvar sistemleri etkileyebileceği bildirilmiştir.⁴⁸

Sigara içmeyenlerle kıyaslandığında sigara içenlerin, periodontitisin klinik belirtilerini daha güçlü bir şekilde gösterdikleri ve daha fazla cep derinliği ve daha çok hastalıktan etkilenmiş alana sahip oldukları, dolayısıyla hastalığın daha şiddetli ve yaygın olduğu ortaya konmuştur^{49, 50}. Benzer olarak, plak birikim miktarları birbirine eşit olan hem sigara içen, hem de içmeyen gruplarda elde edilen bulgular sigara içen grubun daha çok derin cepli bölgelere ve daha fazla ataşman kaybına sahip olduğu şeklindedir.^{29, 51} Ataşman kaybının rölatif riskinin, 25-74 yaş arası bireylerde orta derecede sigara içme hikayesi olanlarda 2.77, ağır içicilerde ise 4.75 olduğu ortaya konmuştur.²⁹ Sigara içen ve hiç sigara içmemiş gruplar arasında ortalama ataşman seviyesinin incelendiği bir çalışmada da belirgin farklılıklar gözlenmiş ve 35 yaş grubunda 0.37 mm'den 75 yaş grubunda 1.37 mm'ye kadar değiştiği bulunmuştur.⁵² Preber ve Bergström yaptıkları çalışmalarda plak seviyesi sigara içmeyenlerden daha fazla olmasına rağmen, periodontitisli sigara içen hastalarda sondalamada kanamanın daha az olduğunu, Grossi ve Van der Weijden ise her iki grup arasında bir fark olmadığını bildirmişlerdir.⁵³⁻⁵⁵

Periodontal hastalığı tanımlamak için kullanılan kriterlere dayanarak yapılan çalışmalarda, sigara içenler, içmeyenlerden 2.6 ile 6 kat daha fazla periodontal yıkım göstermiştir.^{7, 29, 56} Yine sigara içen ve hiç içmemiş gruplar kıyaslandığında içen grupta daha yüksek prevalansta furkasyon problemleri saptanmış ve radyografik olarak da hemen hemen iki kat daha fazla kemik kaybı gözlenmiştir.^{57, 58}

Literatürde sigara kullanımının kemik üzerinde etkileri olduğunu gösteren bulgulara göre, hiç içmeyenlerle kıyaslandığında sigara içenlerde azalmış kemik mineral içeriği kaydedilmiştir ve alveoler kemik kaybının da sigara içenlerde daha fazla olduğu bulunmuştur.^{57, 59, 60} Oral hijyenin etkisi göz önünde bulundurulduğunda bile sigara içenlerde yıkım daha şiddetli olmuştur. Benzer bulgular daha geniş, kontrollü, kesitsel populasyon çalışmalarında⁶¹ ve çeşitli uzun süreli çalışmalarda kaydedilmiştir^{7, 62}. Alveoler kemik yüksekliğinin kök uzunluğunun yüzdesi olarak hesaplandığı bir çalışmada, ortalama kemik yüksekliği sigara içenlerde %77-78, içmeyenlerde ise %83 olarak bulunmuştur⁵⁹. Elde edilen bütün bulgular sigara içenlerin daha fazla ataşman ve kemik kaybına, artmış cep derinliği ve diştaşı oluşumuna ve değişken seviyede plak ve enflamasyona sahip olduğunu ortaya koymaktadır.^{54, 55, 63}

2.2.2 Sigara ve Konak Cevabı

Konak cevabı periodontal hastalığın ilerlemesinde önemli bir faktörü oluşturmaktadır. Sigaranın konak cevabını iki yolla etkilediği düşünülmektedir, Bunlardan ilki sağlıklı periodontal dokularda yıkıma neden olarak ve diğeri ise enfeksiyon nötralizasyonunda normal konak cevabını bozarak gerçekleşmektedir. Sigara kullananlarda B hücrelerinin normal fonksiyon görmesinde ve antikor üretiminde etkili olan yardımcı lenfositlerin sayısı azalmaktadır. Buna bağlı olarak immunoglobulin (Ig)A ve IgG özellikle de IgG2 seviyelerinde azalma olduğu saptanmıştır.⁶⁴ Sigara kullanımının

nötrofillerin kemotaksis ve fagositoz yeteneklerini baskıladığı⁶⁵ nikotine maruz kalan nötrofillerin ise süperoksit iyonu salgılama yeteneklerinin azaldığı bildirilmiştir.⁶⁶ Sigara ve tütün metabolitleri, PMNL'lerin kemotaktik ve fagositik yeteneğini bozar.^{67,68} Sigara kullanan periodontitisli bireylerden alınan DOS örneklerinde, PMNL'lerde yüksek oranda apoptozis belirlenmiştir ve nikotinin bu apoptozis üzerine etkisi olduğu saptanmıştır.⁶⁹ Bir çalışmada, sigara içen bireylerde içmeyenlere göre P. intermedia ve F. nucleatum'a karşı serum IgG antikor düzeylerinin ve sekretuar IgA'nın önemli ölçüde azaldığı belirlenmiştir.⁷⁰ Nikotinin, fibroblastlardan kollajen ve fibronektin üretimini azaltabildiği ve fibroblast kollajenaz aktivitesini arttırabildiği rapor edilmiştir.⁷¹ Tütün içeriğinde bulunan maddelerin, periodontal doku yıkımında önemli görev alan sitokinler ve enflamatuar medyatörlerin üretimini değiştirebildiği belirlenmiştir.⁷²

2.3.Vazoaktif İntestinal Peptit

VIP, 28 aminoasitten meydana gelen, yapısal olarak glukagon, sekretin, gastrik inhibitör peptit ve büyüme hormonu-serbestleştirici hormon gibi gastrointestinal sistem peptit hormonları ailesinden olan bir peptittir.⁷³ İlk olarak 1970'li yıllarda Said ve Mutt tarafından domuz ince bağırsağından izole edilerek tanımlanmıştır.⁷⁴ Nörohormon, nörotransmitter ve sitokin olarak birçok özellik göstermektedir.⁷⁵

Günümüzde VIP'in, geniş fizyolojik ve biyolojik düzenleyici etkiye sahip olduğu, bazı hastalıkların patogeneğinde rol aldığı ve bazı hastalıkların önlenmesi veya tedavisinde gelecek vadettiği düşünülmektedir.⁷⁶

VIP'in VPAC1 (VIP1), VPAC2 (VIP2) ve PAC 1 olmak üzere üç çeşit reseptörü bulunmaktadır.^{77,78} VIP'in affinitesi VPAC1 ve VPAC2 reseptörüne bağlanma yönünde çok yüksektir. VPAC1 reseptörleri daha çok akciğer, ince bağırsak, timus, kalp, aort,

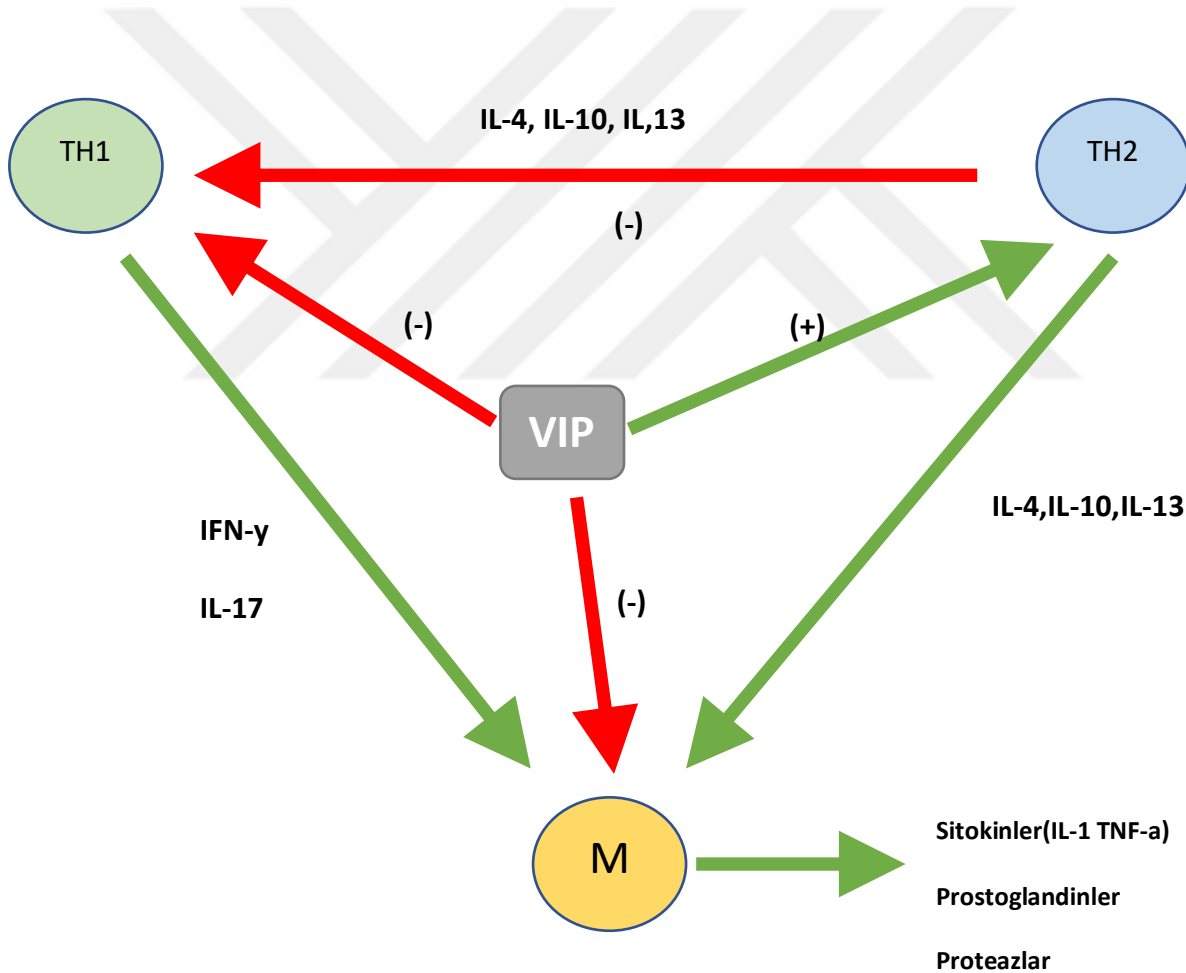
karaciğer, pankreas, böbrekler, böbrek üstü bezleri, uterus ile beyinde serebral korteks, kaudat nükleus, putamen, dentate girus, anteroventral talamik nükleus ve supraoptik nükleusta bulunurken, VPAC2 reseptörleri iskelet kası, kalp, pankreas, plasenta ve beyinde bulunmaktadır.^{79, 80} Her üç tip reseptör de serpentin tipi olup G proteini ile çalışmakta, VPAC1/VPAC2 hücre içinde c-AMP konsantrasyonunu artırırken, PAC1 fosfolipaz C üzerinden hücre içinde IP3 ve DAG yolaklarını aktive etmektedir.^{81, 82} VPAC1/VPAC2 osteoklastlarda ve osteoblastlarda da eksprese edilir. Ayrıca VPAC1 ve VPAC2, makrofajlar, mast hücreleri, B ve T lenfositleri gibi diğer bağışıklık hücrelerinde de tespit edilmiştir.⁸³ VIP geniş bir biyolojik aktiviteye sahip olup, dolaşım, solunum, gastrointestinal, endokrin ve immün sistem gibi çok geniş bir yelpazede fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesine katılmaktadır.⁸⁴

VIP doku ve hücre koruyucu özelliğe sahip bir moleküldür. Çeşitli çalışmalarda dokuları septik şok, hemorajik şok, iskemi reperfüzyonu ve romatoid artrit istenmeyen hasarlarına karşı koruduğu, nöronal yaşam süresini artırdığı gösterilmiştir.⁸⁵⁻⁸⁸

VIP ayrıca immün yanıtlarda ve enflamasyonun kontrolünde de önemli etkiye sahiptir. T hücre farklılaşmasında ve göçünde önemli rol oynamakla birlikte, klasik geç tip hücresel bağışıklıkta rol alan yardımcı T1(Th1) hücrelerinin, alerji gibi aşırı duyarlık reaksiyonlarında rol alan yardımcı T2(Th2) hücrelerinin ve sitokin üretiminin modülasyonunda da etkili olduğu bildirilmektedir.^{77, 78} VIP, inflamatuvar kaskattaki birçok aşamayı inhibe ederek inflamatuvar hücrelerin yaptıkları doku hasarlarını azaltmakta, temel inflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-6 ve IL-12'nin üretimini inhibe etmekte ve antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10'un üretimini artırmaktadır.⁸⁹ (**Şekil 1**) VIP inflamatuvar sitokinlerin oluşumunu düzenleyen nükleer transkripsiyon faktör kappab' nin (NFkB) ekspresyonunu inhibe etmektedir. Böylece, VIP'in birçok alandaki

aktivitesiyle inflamatuvar yanıtların farklı aşamalarında kontrolü sağladığı ve inflamatuvar reaksiyonları geriletmediği anlaşılmaktadır.^{90,91}

VIP, güçlü antioksidan özelliğe sahip endojen bir nöropeptiddir ve bu etkisini gerek serbest radikal oluşumunu engelleme gerekse oluşan radikalleri ortadan kaldırma ile göstermektedir. VIP antioksidan etkisini direkt ve indirekt olarak gerçekleştirmektedir. İndirekt etkisini ksantin/ksantin oksidaz enzimini inhibe ederek ve böylece süperoksit radikal oluşumunu engelleyerek gösterirken, direkt etkisini singlet oksijen ve hidroksil gibi son derece toksik radikalleri süpürerek göstermektedir.^{91,92}



Şekil1: VIP Etki Mekanizması

3. Materyal Metot

3.1. Çalışma Materyali

Çalışmama materyali 2018 yılı içerisinde Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilimdalı'na başvuru yapan farklı şikayetleri olan hastalardan oluşturuldu. Tüm hastalara çalışma ile ilgili bilgi verildi ve aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Hastalara çeşitli cerrahi tedaviler planlandığı için cerrahi aşamalar için ayrıca bilgilendirildi. Çalışmaya başlamadan önce Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu'na başvuru yapıldı. 25.10.2017 tarihi 13/2017 nolu etik kurul oturumunda çalışma için etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya belli özelliklere sahip bireyler alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. Bireylerin 18-65 yaş aralığında olması.
2. Bireylerin son 6 ay içerisinde aralıksız olarak antienflamatuvar bir ajan kullanmamış olması.
3. Kontrol grubu için sistemik hastalığı olmayan periodontal olarak sağlıklı bireyler. Bu bireylerde Plak indeksi(Pİ) ve Gingival indeksi(Gİ) "0" olan ve Klinik ataçman seviyesinde(KAS) kayıp olmayan hastalar.
4. Deney grubu için daha önce periodontal tedavi görmemiş kronik periodontitis hastalığına sahip bireyler.
5. Kronik periodontitis teşhisi için en az dört veya daha fazla dişte 5 mm veya daha derin sondalanabilir cep derinliği ve klinik ataşman kaybı olması kriter olarak belirlendi.
6. Sigara içen bireylerin en az son 5 yıldır günde ≥ 10 adet sigara içiyor olması
7. Sigara içmeyen hastaların hayatında hiç sigara içmemiş olması ya da en az 1 yıl önce sigarayı bırakmış olması.

Hastaların genel sağlık durumları ve dahil edilme kriterlerine uygunlukları anamnez sırasında soru sorularak kontrol edilmiştir. Sigara içme durumları hakkındaki bilgiler de bireylere sorularak elde edilmiştir. Bireylere soru sormak yerine daha objektif olarak sigara maruziyet oranları tespit etmek de mümkün olabilmektedir. Bu analiz bireylerin serum kotinin düzeylerinin tespiti ile olabilmektedir. Birey serum kotinin düzeylerinin ölçümünde radioimmunoassay yöntemi kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda bu yöntem ile anket ya da bireye sorma yöntemleri benzer sonuçlar vermektedir.^{93, 94}

3.2.Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışma dahil edilme kriterlerine uygun olarak bireylerin özellikleri değerlendirildi. Klinik muayaneler ve alınan anamnez sonuçlarına göre bireyler her grupta 15 örnek olacak şekilde 4 gruba ayrıldı.

- 1.Grup(S): Sigara kullanımı yok ve periodontal açıdan sağlıklı bireyler
- 2.Grup(SS): Sigara kullanımı var ve periodontal açıdan sağlıklı bireyler
- 3.Grup(KP): Sigara kullanımı yok ve kronik periodontitisli bireyler
- 4.Grup(KPS Sigara kullanımı var ve kronik periodontitisli bireyler

3.2.1.Klinik Periodontal Parametreler

Çalışmaya dahi edilen bireyler klinik olarak muayene edildi. Bireylerin klinik periodontal durumlarını tespit etmek için plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondalanabilir cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman seviyesi (KAS) ölçümleri alındı.

3.2.2.Plak İndeksi Skorları: (Silness ve Loe)⁹⁵

1. Dişeti bölgesinde bakteri plağı yok.
2. Çıplak gözle fark edilemeyen, ancak sond ucunun gingival sulkusta gezdirilmesiyle açığa çıkarılan plak varlığı.

3. Gözle görülür tarzda dişeti kenarında ve diş yüzeyinde orta dereceli plak varlığı.
4. Dişetinde ve diş yüzeyinde yoğun yumuşak birikintilerin mevcudiyeti.

3.2.3.Gingival İndeks Skorları: (Silness ve Løe)⁹⁵

1. Sağlıklı dişeti.
2. Hafif iltihap, hafif renk değişikliği, hafif ödemle karakterize dişeti, sondalamada kanama yok.
3. Orta dereceli iltihap, dişeti parlak, kırmızı ve ödemlidir. Sondalamada kanama vardır.
4. Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve ödem vardır. Ülserasyonlar ve spontan kanamaya meyil mevcuttur.

3.2.4.Cep Derinliği ve Klinik Ataşman Seviyesi

Sondalanabilir cep derinliği dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafe olarak, klinik ataşman seviyesi ise mine-sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafe olarak periodontal sonda ile ölçüldü. Değerlendirme her bir diş için 6 bölgeden (mezyo-vestibüler, vestibüler, disto-vestibüler, mezyo-oral, oral ve disto-oral) yapıldı. Ölçümler esnasında sondun dişin uzun aksına paralel olmasına ve fazla kuvvet uygulanmamasına dikkat edildi.⁹⁶

3.2.5.Radyografik Değerlendirme

Tüm bireylerden klinik periodontal muayeneyi takiben mevcut periodontal durumun tam olarak teşhisi amacıyla ortopantomograf ve periapikal radyografiler alındı. Periodontal olarak sağlıklı bir ağızda alveoler kemik kreti yaklaşık olarak mine-sement sınırınının 1.5-2 mm apikalindedir. Sağlıklı grup için bu kriter ayırıcı olarak kullanıldı. KP

olan hastalar için radyografide krestal kemik yıkımının varlığı, şekli ve derecesi değerlendirildi. Periodontal ligamentteki genişleme krestal düzensizlik dikkate alındı.⁹⁷

3.3.Dişeti Biyopsi Örneklerinin Alınması

Deney grubu doku örnekleri;

Kronik periodontitis hastalarından umutsuz dişlerin çekimini takiben komşuluğundaki dişetinden 1-2 mm çapında epitel ve bağ dokusu içerecek şekilde 15 no bistüri yardımıyla eksizyonel biyopsi yöntemi ile elde edildi.

Kontrol grubunda örnekleri;

Tam gömülü 20 yaşa sahip bireylerden ameliyat esnasında bölgedeki dişetinden, kuron boyu uzatılması işlemi yapılan hastalarda çalışma bölgesindeki sağlıklı dişetinden ya da implant cerrahisi sırasında elde edildi. Tüm gruplardan toplanan doku örnekleri %10'luk formalin içerisinde immünohistokimyasal inceleme yapılana kadar ependorf tüplerde +4 C derece bekletildi.

3.4.Histolojik İşlemler

Alınan örnekler immunohistokimyasal boyama işlemleri ve ardından da stereolojik yöntemler ile ölçümleri yapılarak birim alan başına düşen VIP ve VIP reseptör pozitif ve negatif hücre sayısı belirlenmiştir. Bu yöntemi uygularken kullanılan immunohistokimyasal boyama, stereolojik metodlar ve stereolojik işlem basamakları aşağıda sunulmuştur.

İmmünohistokimyasal Boyama

Hastalardan alınan diş eti dokusu örnekleri, %10 tamponlu formaldehit çözeltisinde fikse edildi. Kriyostat (Leica Microsystems, Wetzlar, Almanya) dokulardan 5 µm kalınlığında kesitler alındı ve pozitif şarjlı lamlara aktarıldı. Alınan kesitler için Vip ve Vip reseptör

immünohistokimyasal reaktivitesi VENTANA BenchMark GX Sisteminde (Ventana Medical Systems, Inc.) otomatik bir yöntemle boyanmıştır. Vip ve Vip reseptör için antijenik determinant bölgeler, sitrat tamponunda 60 dakika boyunca buharla açılmıştır. Vip ve Vip reseptör için sırasıyla IgG sınıfı Rabbit poliklonal (YL Biotech; YID5262) ve IgG sınıfı Rabbit poliklonal (Biorbyt; orb100402) primer antikorlar 1:50'lik ve 1:80'lik bir seyreltme ile kullanıldı. Kesitler, antikor çözeltisinde 32 dakika süreyle 37 °C'de inkübe edildi, ardından ultraView Universal DAB görüntüleme kiti (Ventana Medical Systems, Inc.) uygulandı. DAB bir kromojen olarak kullanıldı ve hematoksin ile zıtlandı. Boyamanın özgüllüğü, aynı dokularda primer antikorun yokluğunda işlenen negatif kontrol kesitlerin dahil edilmesi ile doğrulandı. Vip ve vip reseptör immünoreaktivitesi stereolojik yöntemle değerlendirildi.

Stereolojik Metotlar

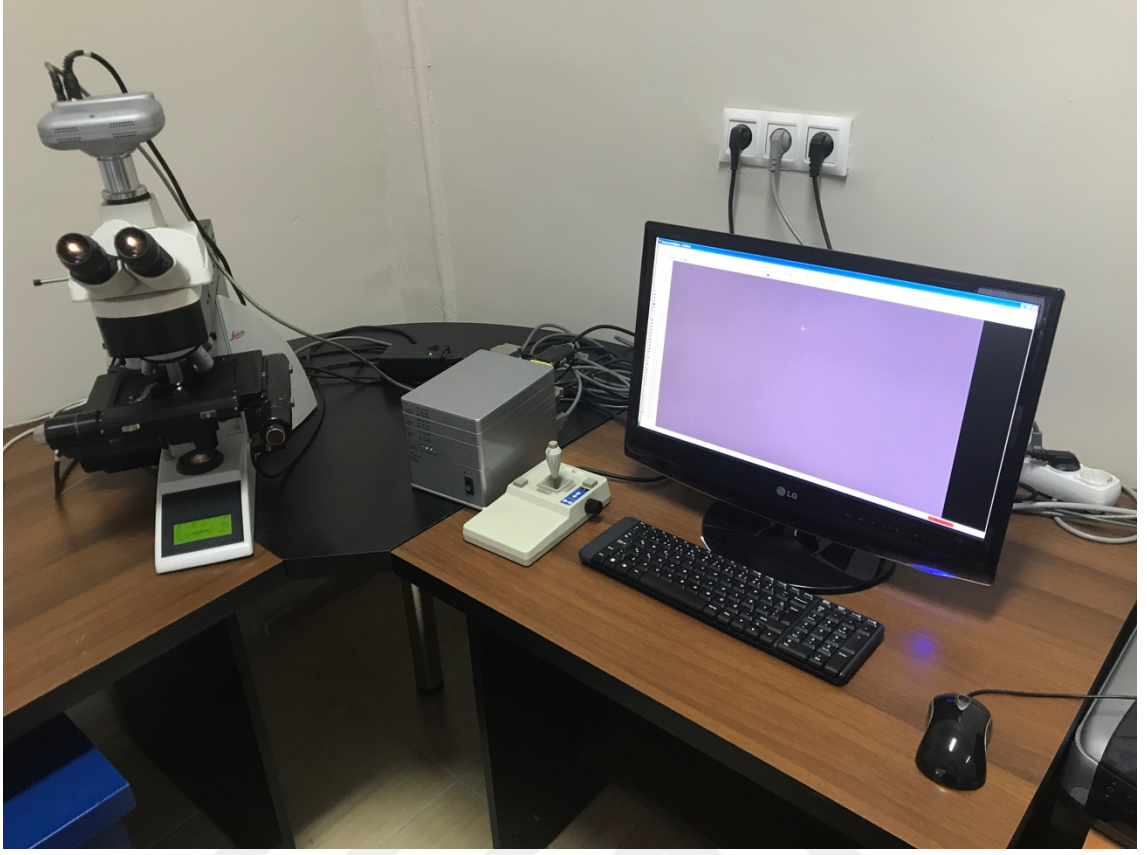
Stereoloji, doku kesitleri ve görüntüleri üzerinde tarafsız ve kantitatif veriler sağlamak için rastgele, sistematik örnekleme kullanan tıbbi bir analitik yöntemdir. Organ, doku ve hücre gibi biyolojik yapıların iki boyutlu düzlemsel kesitleri ile yapılan ölçümlerden üç boyutlu yapıları hakkında sayısal bilgi elde etmek için pratik teknikler sağlar. Tarafsız sayım çerçevesi-parçalama kombinasyonu, doku ve organlardaki hücre, çekirdek gibi sayısal değerleri hesaplamak için stereolojik bir yöntemdir.⁹⁸ Çalışmamızda, diş eti dokularında antikorlarla boyanmaya göre hücrelerin sayısal yoğunluğunu tahmin etmek için tarafsız sayma çerçevesi ve parçalama yöntemlerini kullandık. Bu yöntemlere göre aşağıdaki adımlar uygulandı:

Adım 1. Sistematik Rastgele Örneklem Yöntemiyle Kesit Örneklem Oranı

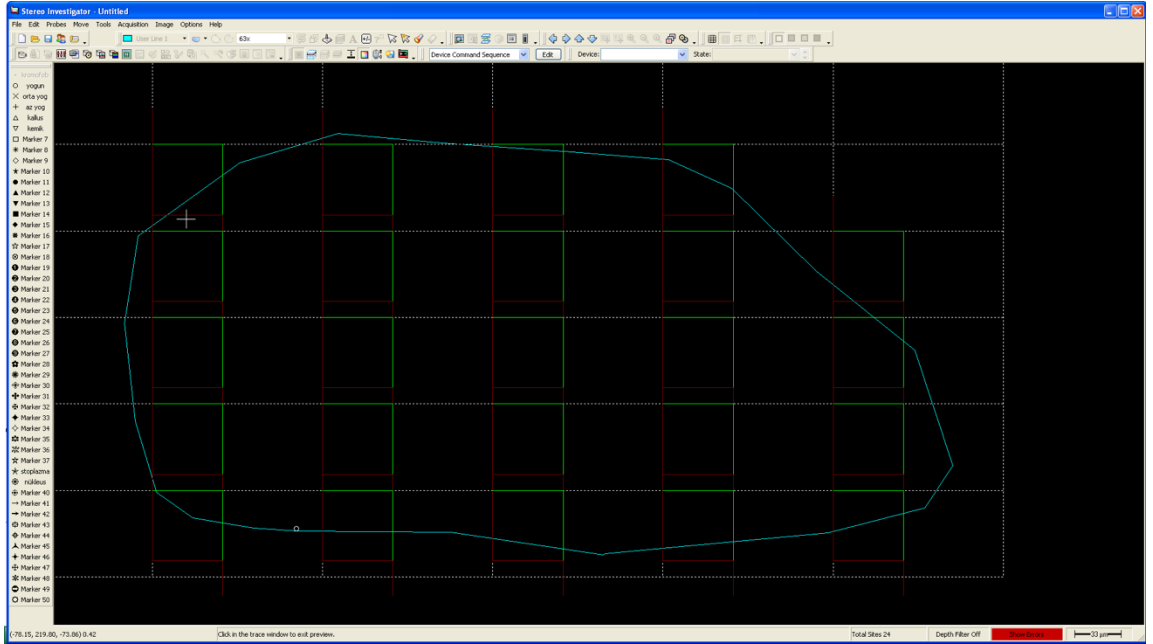
Sistematik randomize örneklem yöntemine göre kriyostat ile dokular kesilerek 5 mikron kalınlığındaki örneklem kesitleri alındı ve sonra stereolojik inceleme için uygun antikor ile boyandı.⁹⁹ Örneklem, bu çalışmadaki tüm durumlar için kabul edilebilir bir hata katsayısına göre yapılmıştır. Sistematik bir randomize örneklem için uygun bir katsayı hatasını ($CE \leq \% 5$) belirlemek için bir pilot uygulama yapıldı.¹⁰⁰

Adım 2. Sayısal yoğunluğun, tarafsız sayım çerçevesi-parçalama kombinasyon yöntemiyle hesaplanması.

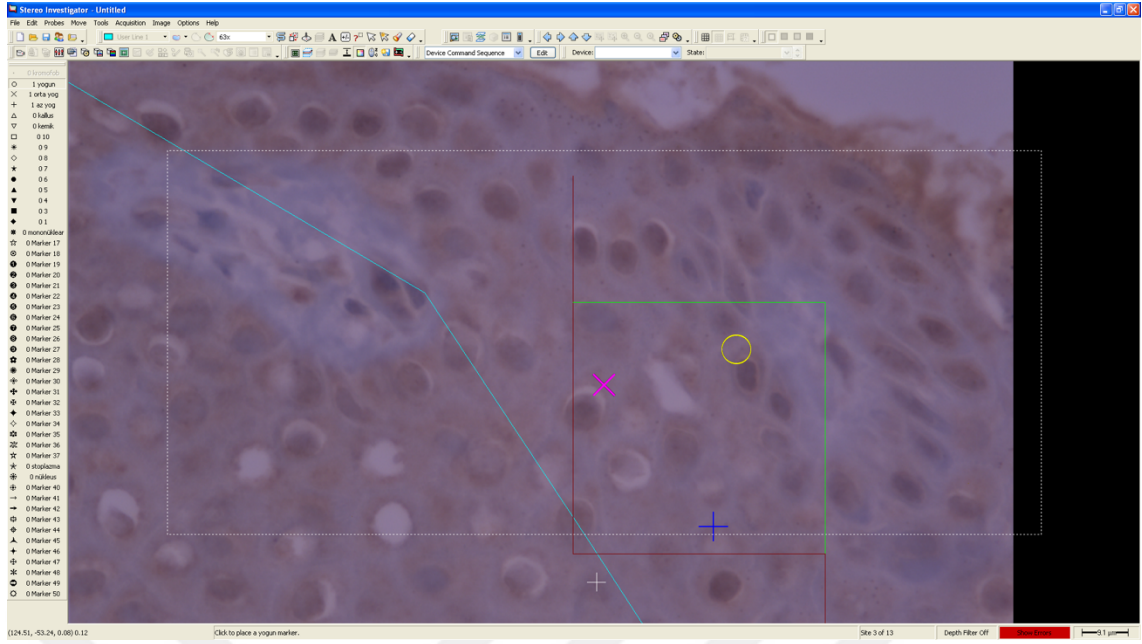
Stereolojik analizler tarafsız sayım çerçeveleri ile parçalama metodu ile sayım hesaplaması yapan özel bir stereoloji yazılımı içeren Stereo-Investigator (sürüm 9.0, Microbrightfield, Colchester, VT) cihazında gerçekleştirildi (Şekil2). Sözü edilen cihaz kameralı bir mikroskop, mikroskop tablasını hareket ettiren motorize sistem ve bunların kullanımını kontrol eden yazılımı barındıran bir bilgisayardan oluşmaktadır. Örneklenen kesitlerin her biri görüntülerinde, sayım yapılacak alanlar araştırmacı tarafından belirlendi ve stereoloji yazılımı aracılığıyla sınırları çizildi. Tarafsız sayım çerçeveleri, sınırlandırılmış alan boyunca eşit aralıklarla (x, y-adım alanı) otomatik ve sistematik olarak rastgele dağıtıldı. Her kesit, stereoloji yazılımının parçalama prensibi kullanılarak düşük büyütmede (10x) örnekledi. Antikorlar ile boyanma yoğunluklarına göre hücreler, hücrelerin boyanma özelliklerinin tam olarak ayırt edilebileceği büyük büyütmede (63x) işaretleme işlemi yapıldı. Şekil 4'deki gibi bir kesit üzerindeki bütün örneklem alanlarındaki tarafsız sayım çerçevelerinin içine düşen hücreler skorlardı.



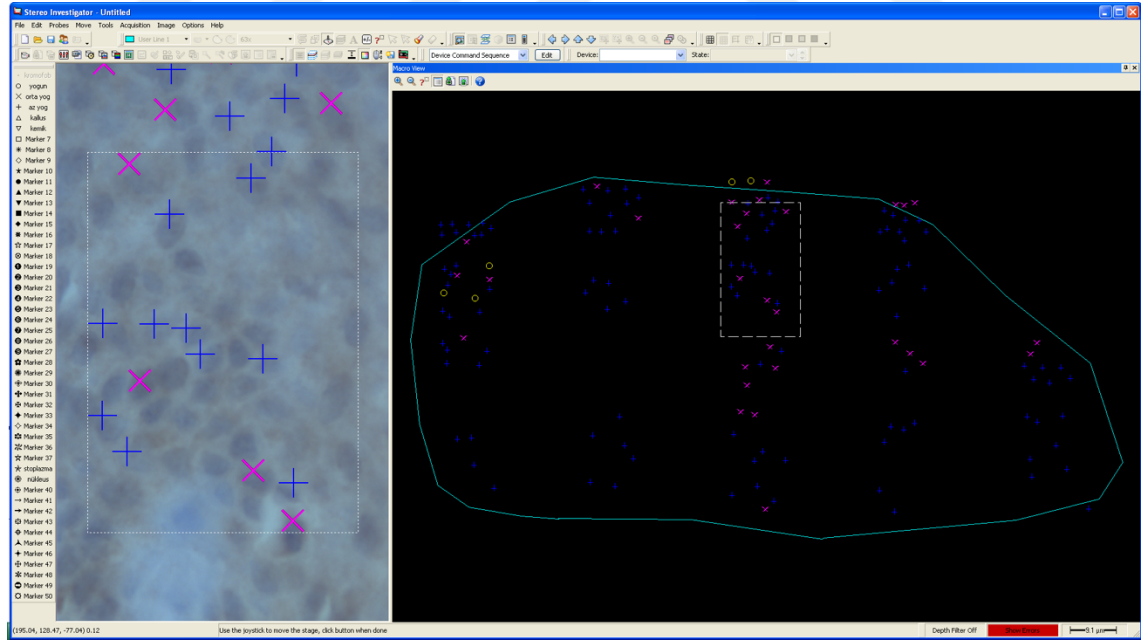
Şekil2: Stereoloji yazılımı içeren Stereo-Investigator cihazı ve mikroskop



Şekil3: Dişeti dokularında tarafsız sayım çerçevesi oluşturulması



Şekil4: Dişeti dokularında tarafsız sayım çerçevelerinde sayımların yapılması



Şekil5: Tarafsız sayım çerçevesi-parçalama kombinasyonunun uygulama prensibi.

Tüm bu uygulamalardan sonra, antikor ile boyanmalarına göre hücrelerin sayısal yoğunluğu aşağıdaki formül kullanılarak tahmin edilmiştir.¹⁰¹

Sayısal yoğunluk, aşağıda verilen formüle göre tahmin edilmiştir:

$$ND = \frac{TM}{CFA * NSS}$$

ND; sayısal yoğunluk (numerical density), TM; toplar marker, CFA; tarafsız sayım çerçevesi (counting frame area (XY) (μm^2)), ve NSS; örneklenen alan sayısı (number of sampling sites). Sayısal yoğunluk hesaplamaları için hata katsayısı (CE) en son hesaplanan değerdir. Genel olarak kabul edilen en yüksek CE sınırı %5'tir.¹⁰⁰

3.5.İstatistiksel Analizler

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS® (IBM 22,0 Windows®) programı ile yapıldı. Stereolojik bulguların değerlendirilmesinde öncelikle grup verilerinin normallik dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi (Tablo2 ve Tablo5). VIP değerlerinde parametrik bir dağılım olmadığı için parametrik olmayan bu verilere bağımsız örnek analizi (Kruskal-Wallis) yapıldı($p<0,05$). Normal dağılıma sahip olan VIP reseptör değerleri ise çoklu karşılaştırmalı en küçük önemli fark (LSD) testi ($p<0,05$) kullanıldı.

4.Bulgular

4.1.Demografik Bulgular:

Bu tez çalışması periodontal durumuna ve sigara kullanımına göre 60 birey (24 kadın 36 erkek) üzerinde tamamlanmıştır. Hastaların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı Tablo1 'de gösterilmiştir.

		S	SS	KP	KPS
Cinsiyet	Erkek	7	9	10	10
	Kadın	8	6	5	5
Yaş		46,8	41,4	56,2	49,4

Tablo1: Demografik veriler

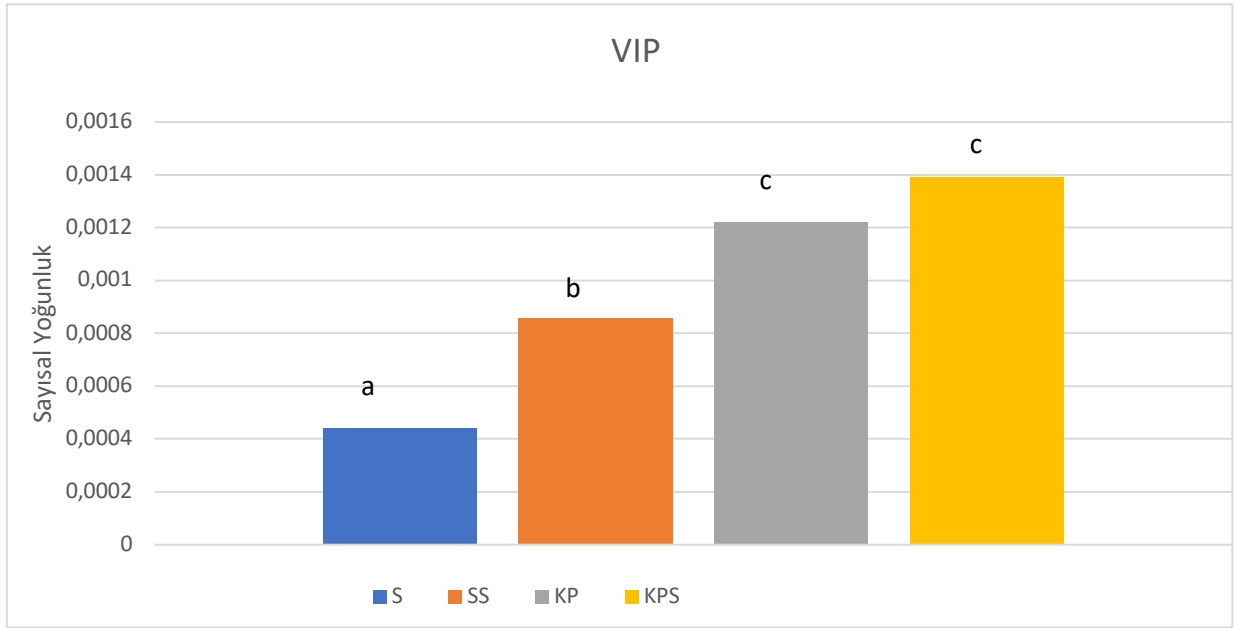
4.2.Labaratuvar Bulguları

Grupların stereolojik olarak incelenmesinde VIP (+) boyanma gösteren hücrelerin ortalama sayısal yoğunluk değerleri Tablo3'de belirtildi. Ayrıca VIP reseptör (+) boyanma gösteren hücre sayısal yoğunluk ortalama değerleri ve standart sapmaları, Tablo6'da belirtildi. LSD çoklu karşılaştırma testine göre boyanan hücre sayısal yoğunluk değerleri açısından çalışma grupları ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

4.2.1.VIP Bulguları

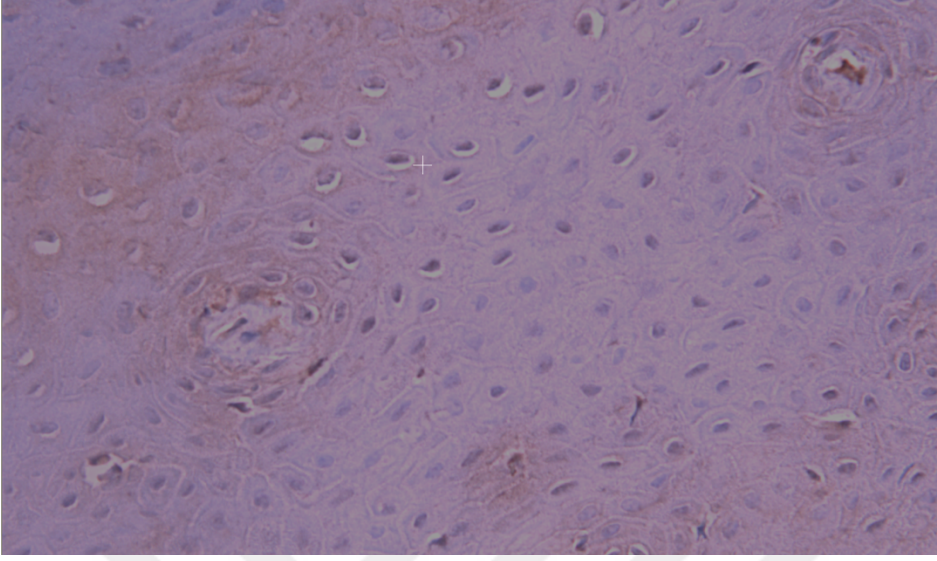
VIP (+) boyanma gösteren hücrelerin stereolojik olarak ortalama sayısal yoğunluk değerleri; S grubunda $0,00044 \pm 0,00014$, SS grubunda $0,00086 \pm 0,00018$, KP grubunda $0,00122 \pm 0,00016$, KPS grubunda ise $0,00139 \pm 0,00018$ olarak görüldü. Ortalama sayısal yoğunluk değerlerinin veri dağılımına bakıldığında normal dağılım

olmadığı (Tablo2) için bağımsız veri analizi testi Kruskal-Wallis analizi yapıldı. Analiz sonucunda S ve SS ve KP/KPS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark($p < 0,05$) gözlemlendi. KP ve KPS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi($p = 0,069$) (Şekil5).

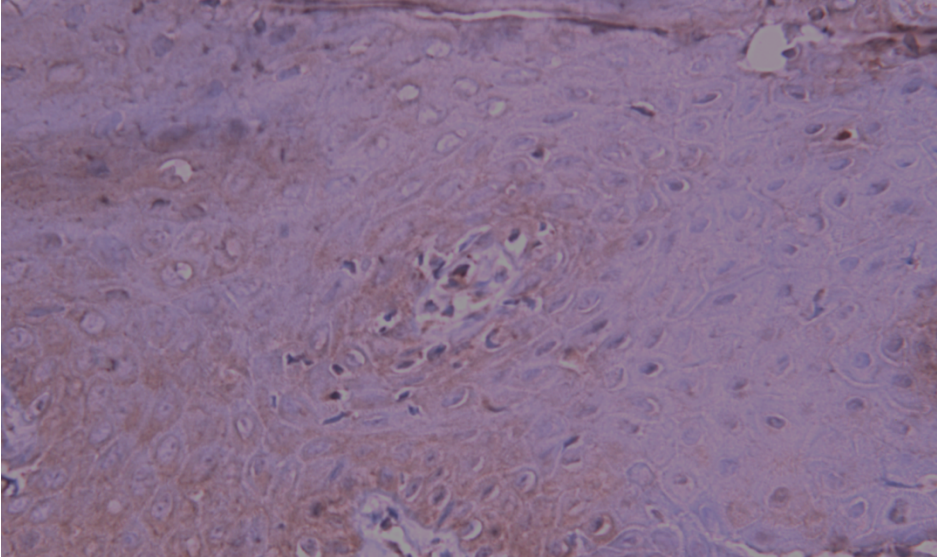


Tablo2: VIP Ortalama Değerler

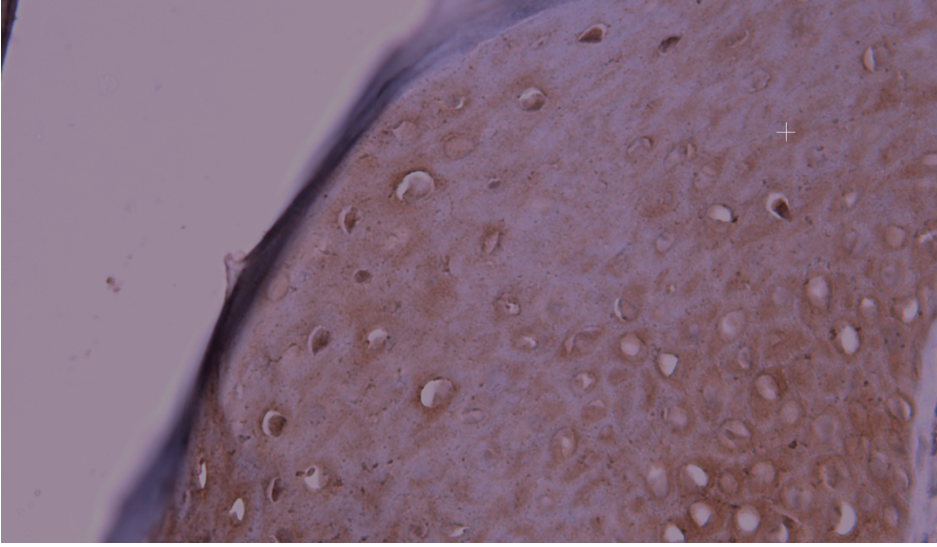
Örneklerden alınan mikroskopik görüntüler aşağıda gruplar halinde gösterilmiştir:



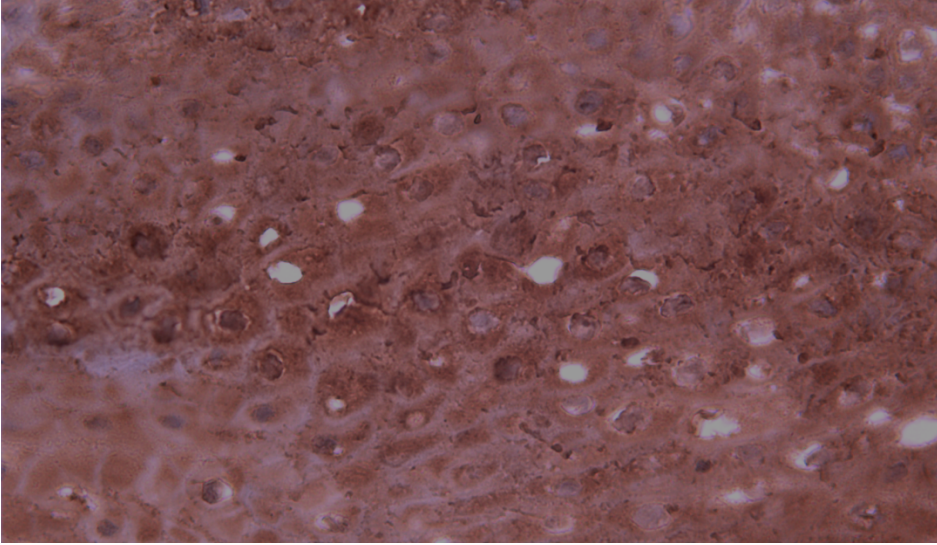
Şekil7: S grubu (40x Büyütme)



Şekil8: SS grubu (40x Büyütme)



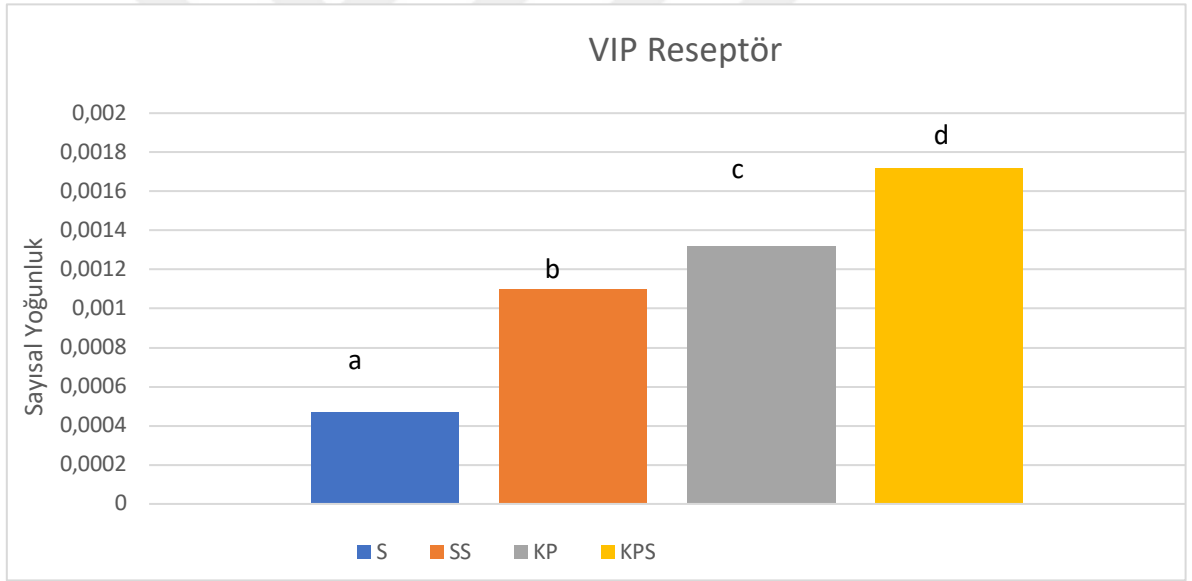
Şekil9: KP grubu (40x Büyütme)



Şekil10: KPS grubu (40x Büyütme)

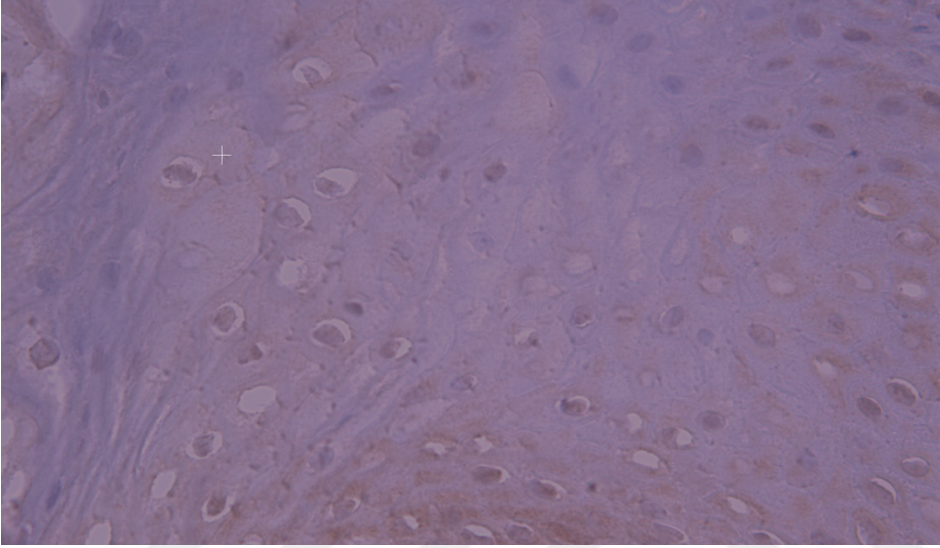
4.2.2.VIP Reseptör Bulguları

VIP reseptör (+) boyanma gösteren hücrelerin stereolojik olarak ortalama sayısal yoğunluk değerleri; S grubunda $0,00047 \pm 0,00015$, SS grubunda $0,00109 \pm 0,00041$, KP grubunda $0,00132 \pm 0,00012$, KPS grubunda ise $0,00172 \pm 0,00048$ olarak görüldü. Ortalama sayısal yoğunluk değerlerinin veri dağılımına bakıldığında normal dağılım olduğu görüldü ve tek yönlü varyans analizi testi ile LSD çoklu karşılaştırma analizi yapıldı. Analiz sonucunda S, SS ve KP, KPS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0,05$) gözlemlendi.

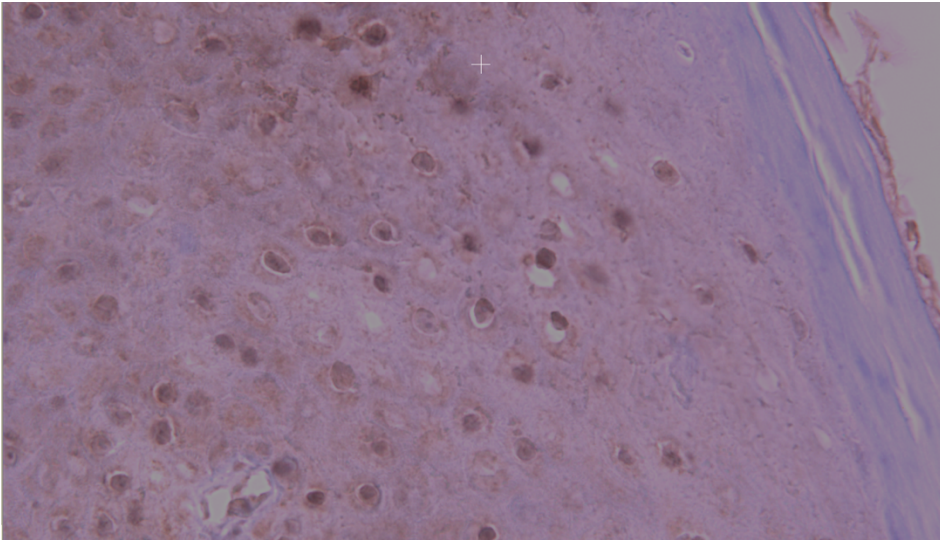


Tablo3: VIP reseptör ortalama sayısal yoğunluk değerleri

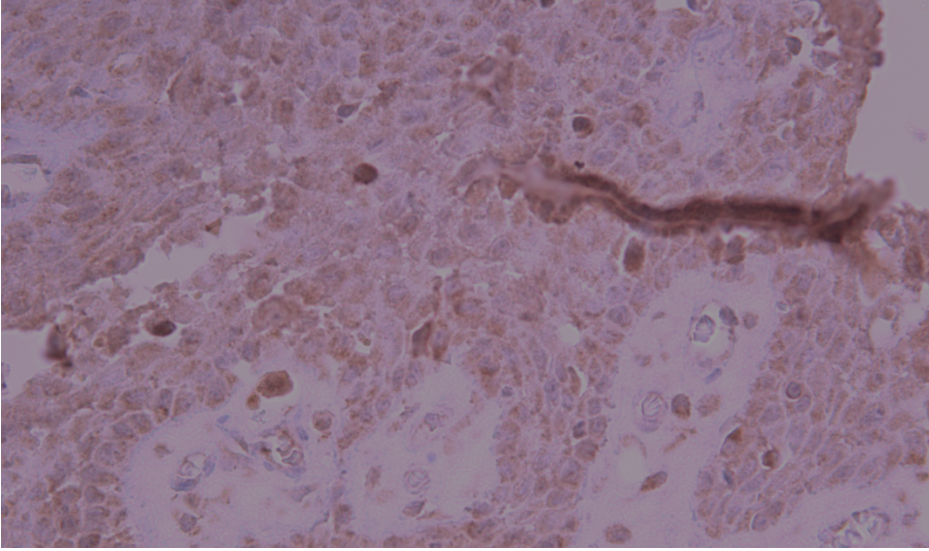
VIP reseptör boyama örnekleri mikroskobik görüntüleri aşağıda verilmiştir:



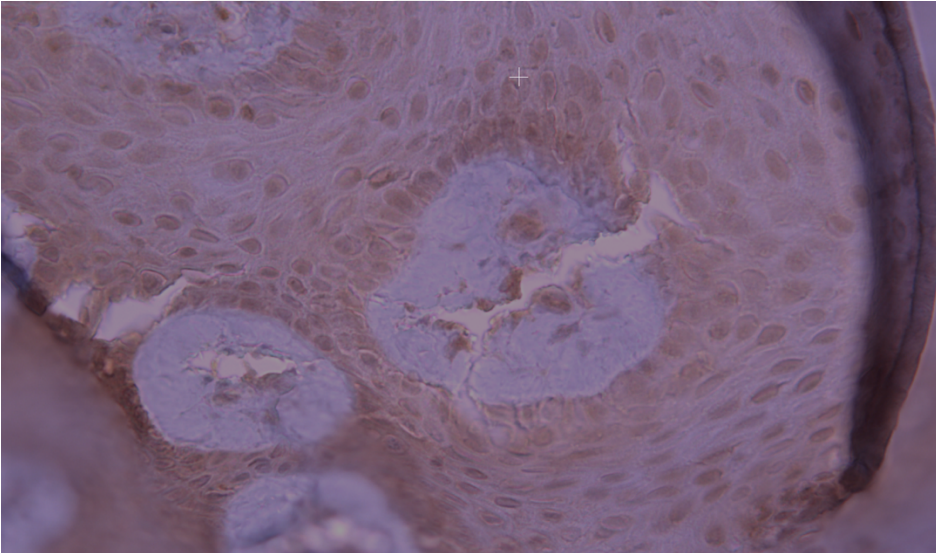
Şekil11: S grubu (40x Büyütme)



Şekil12: SS grubu (40x Büyütme)



Şekil13: KP grubu (40x Büyütme)



Şekil14: KPS grubu (40x Büyütme)

5.Tartışma

Kronik periodontitis klinik olarak sık görülen ve toplumun büyük çoğunluğunu etkileyen inflamasyona bağlı olarak dişlerin destekleyici dokularında, epitelyal ataşman ve periodontal doku kaybına sebep olan bir hastalık olup cep oluşumu ve kemik kaybı karakterize olan bir hastalıktır.⁴ Kronik inflamatuvar bir hastalık olan KP'nin başlaması ve seyri sırasında bakteriyel komponentler olan LPS ve endotoksinler pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar özellikli sitokinler ile inflamatuvar yolaktaki birçok faktörü etkilemektedir.^{102, 103} Etkilenen faktörlerden biri de bir nöropeptit olan VIP'tir. VIP geniş bir fizyolojik düzenleyici etkiye sahip olan, inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogeneğinde, önlenmesinde veya iyileştirilmesinde rol alan gelecek vaad eden bir nöropeptittir.⁷⁶ Literatürde VIP ile ilgili olarak DOS'da, serumda, kök kanalı sıvısında ve tükürükte biyokimyasal yöntemle ya da biyopsi dokularında immünohistokimyasal yöntemle yapılan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada periodontal hastalığın ve sigara kullanımının vazoaaktif intestinal peptid ve reseptör seviyeleri üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla, kronik periodontitise sahip hastalardan ve sağlıklı bireylerden alınan gingival dokuların histolojik kesitleri immünohistokimyasal yöntemle ve stereolojik olarak ayrıntılı incelendi.

Luthman ve ark¹⁰⁴ gingival dokularda hem sağlıklı hem de periodontisten etkilenmiş bölgelerde VIP için pozitif immünoreaktif lifler tanımlamışlardır. Çalışmamızda VIP seviyeleri Luthman ve ark¹⁰⁴'nin yaptıkları çalışmada olduğu gibi immünohistokimyasal olarak değerlendirildi ve Luthman ve ark'nın çalışmalarına paralel olarak hem sağlıklı bireylerde hem de periodontal hastalıklı bireylerde VIP(+) hücreler tespit edildi. Linden ve grubu yaptığı çalışmada periodontitise sahip hastalarda periodontal tedaviden 8 hafta sonra alınan DOS örneklerinde başlangıca göre VIP konsantrasyonlarında azalma olduğunu görmüşlerdir. Ek olarak periodontitisli hastaların

sağlıklı bölgelerinden alınan örnekler tedavi sonrası örnekler ile karşılaştırıldığında ne miktar açısından ne de konsantrasyon açısından bir fark görememişlerdir.¹³ Haririan ve ark¹⁰⁵ yaptıkları bir çalışmada periodontitise sahip hastalardan aldıkları tükürük ve serum örneklerinde VIP ve Nöropeptid Y(NPY) düzeylerini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda periodontitis grubunda tükürükteki VIP seviyesinin önemli derecede arttığını fakat serumda artmadığını rapor etmişlerdir. Lundy ve ark¹⁰⁶ DOS'ta nispeten yüksek VIP seviyelerinin kaynağının muhtemelen o bölgedeki yerel sinir lifleri ve emflamatuar hücreler olduğunu çünkü VIP'in serumdaki seviyesinin çok düşük olduğunu ve yarılanma ömrünün çok kısa olduğunu bildirmişlerdir.¹² Miozza ve ark. deneysel periodontitis oluşturulan ratlarda dişeti oluğu sıvısı içerisindeki VIP düzeylerinde artış olduğunu tespit etmişlerdir.¹⁰⁶ McGillis ark¹⁰⁷ yaptıkları çalışmada, lokal enflamasyona cevap olarak duysal nöronların periferik terminallerinden nöropeptitlerin lokal ekzositik salınımına yol açtığına yani lokal nöronal aktiviteye yer vermişlerdir. Dokularda lokal olarak nöropeptitlerin, enflamatuar yanıtta yer alan çeşitli hücrelerin ve dokuların aktivitelerini koordine ettiğini bildirmişlerdir. Martinez ve ark.¹⁰⁸ VIP dahil olmak üzere nöropeptitlerin, nöronal olmayan kaynaklara sahip olabileceğini bu bağlamda, LPS'nin VIP'in sentezini, üretimini ve insan lenfositlerinden salınımını indükleyebildiğini bildirmişlerdir. McGillis ve ark¹⁰⁷ ile Martinez ve ark¹⁰⁸ yaptıkları çalışmalarda VIP'in kaynağının genel olarak bölgesel kaynaklı olduğu üzerinde durulmuştur. Bu çalışmadaki periodontal sağlıklı bireyler ile kronik periodontitisli hastalar karşılaştırıldığında VIP(+) hücrelerin sayısının hastalıklı bireylerden alınan dokularda daha fazla olduğu görüldü. Bu açıdan çalışmamızda elde ettiğimiz veriler Linden ve ark¹³, Lundy ve ark¹² ve Miozza ve ark¹⁰⁶'nın yaptıkları çalışmalar ile uyumludur. Literatürdeki bilgiler göz önüne alındığında yaptığımız çalışmada periodontal olarak hastalıklı bölgelerdeki VIP artışının lokal enflamasyona bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca literatürdeki bir çalışmada

VIP'in periodontal hastalığın derecesi, SK ve SCD ile korolesyona sahip olduğunu vurgulanmıştır. Yine bir çalışmada tükürük ve plak içerisindeki P.gingivalis, T.forsythia ve T.denticola gibi bakteriler ile VIP'in önemli bir korelasyona sahip olduğunu belirtmişlerdir.¹⁰⁵Bu bilgiler değerlendirildiğinde KP oluşumuna katkıda bulunan bakteriyel faktörlerin artışının VIP artışına da sebep olabileceği düşünülebilir.

Lundy ve ekibi nöropeptitlerin doku koruyucu etkisinin VIP için de geçerli olduğunu, bu etkisini de gingival fibroblast ya da pulpal hücrelere sürekli bir uyarı yaparak ortaya çıkardığını bildirmişlerdir.^{12,13} Linden ve ekibi¹⁰⁹ yaptıkları bir çalışmada periodontal sağlıklı bireylerden alınan DOS örneklerinde Substans P(SP), Nörokinin A ve kalsitonin gen ilişkili peptit(CGRP) gibi mediyatörler düşük seviyede iken VIP seviyesini daha yüksek bulmuşlardır. Linden ve ark çalışmalarında sadece periodontal sağlıklı bireylerin örneklerini inceledikleri ve periodontal hastalıklı bireyler ile karşılaştırma yapmadıkları için VIP'i SP, Nörokinin A ve CGRP gibi nöropeptitlere oranla daha yüksek seviyede tespit etmiş olabilirler. Bu durum VIP'in sağlıklı bireylerin dokularında da salındığını ve periodontal sağlığı korumada önemli bir rol oynadığının göstergesidir. Bu çalışmada da sağlıklı bireylerden alınan dokularda VIP(+) hücrelerin görülmüş olması Linden ve ekibinin¹⁰⁹ çalışmalarındaki bulgularla uyumludur.

Delgado ve ark^{110, 111} yaptıkları çalışmada LPS'in önce LPS bağlayıcı proteine (LBP) bağlandığını ve bu kompleksin daha sonra monosit / makrofaj ve nötrofillerin yüzeyi üzerinde eksprese edilen hücreye bağlı CD4 reseptörüne bağlandığını böylelikle çeşitli enflamatuar mediatörlerin salınmasına yol açtığını vurgulamışlardır. Buna ek olarak VIP'in, pro-enflamatuar faktörlerin aşırı derecede üretimini önlediğine inanılan makrofaj deaktive edici faktörler olarak adlandırılan düzenleyici moleküllerden biri olduğunu ve aktif makrofajlarda LPS kaynaklı TNF-a, IL-6 ve IL-12 üretimini inhibe ettiğini göstermişlerdir. Ayrıca VIP'in LPS etkisiyle üretimi artan pro-imflamatuar

mediatörlere bağılı olarak arttığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda KP'ye sahip bireylerdeki VIP artışı Delgado ve ark^{110, 111}'nın çalışmalarındaki veriler ile uyumludur. Kaltreider ve ark¹¹² farelerin akciğer dokularından alınan örneklerle yaptıkları invitro çalışmada SP ve VIP'in zıt etkilere sahip olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada enflamatuar bir cevap esnasında VIP'in eř zamanlı olarak salınmasının immün yanıtın azalmasını sağlayan bir otokrin/parakrin faktör olarak işlev görebildiğini; substans P (SP)'nin ise proinflamatuar sitokinlerin salınımını teşvik ettiğini belirtmişlerdir. Nöropeptitlerin ve nörojenik mekanizmaların oral ve periodontal inflamasyonu ile ilgili Lundy ve ark.^{12, 110}'nın yaptıkları sistematik derlemede; VIP'in LPS ile aktive edilmiş makrofajlarda TNF-a, IL-6 ve IL-12 üretimini inhibe ettiğini periodontitis gibi LPS kaynaklı enflamasyonlardaki anti-enflamatuar etkisi gösterdiğini söylemişlerdir. Ek olarak, VIP güçlü anti-enflamatuar sitokin olan IL-10'un üretimini uyardığını ve T-hücreyi proliferasyonunu baskıladığını belirtmişlerdir. Bu bilgiler doğrultusunda VIP'in immünomodülasyonda önemli bir rolü olduğunu vurgulamışlardır.^{12, 110} Gokhale ve ark.¹¹³ yaptıkları bir çalışmada peridontal tedavide sistemik konak modülatörü ajanlarının kullanımını konu edinmişlerdir. alışmalarında VIP'in immünomodülasyonda önemli bir rol oynadığını, imflamatuar ve otoimmün hastalıklarda yararlı immünsüpresif etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Enflamatuar bir hastalık olan KP'nin seyri sırasında etkili olan TNF-a ve NF-KB gibi mediatörleri azalttığını vurgulamışlardır.¹¹³ Yukarıdaki literatür bilgileri değerlendirildiğinde çalışmamızda periodontal hastalıkla birlikte görülen VIP artışını açıklayan mekanizmalar, Lundy ve ark¹¹⁰ ile Gokhale ve ark¹¹³ yaptıkları çalışmalarda bahsedilen mekanizmalar olabilir.

Ganea ve ark.¹¹⁴ yayınladıkları bir makalede aktive edilmiş makrofajlarda VIP ve hipofiz adenilat siklaz aktive edici faktör(PACAP) nöropeptitlerinin, pro-enflamatuar ajanların üretimini inhibe ettiğinden ve anti-enflamatuar sitokin olan IL-10'un üretimini

artırdığından bahsetmişlerdir.¹¹⁴ Delgado ve ark¹¹⁰ bir çalışmada farelerden elde ettikleri peritoneal makrofajları LPS ile uyardıktan sonra VIP ekleyerek etkilerini araştırmışlar. IL-10 üretiminde artış olmuş ve bu durum VIP'in anti-inflamatuar etkisini ortaya koymuştur.¹¹⁰ Ek olarak IL-6 ve TNF-a gibi pro-inflamatuar sitokinlerin üretiminin inhibisyonunda rol aldığını söylemişlerdir. Yine Delgado ve ark¹¹⁵ benzer bir çalışmayla endotoksin verilen farelerin makrofaj kültürlerine VIP eklenmesiyle TNF-a üretimini azaltmayı başarmışlardır. Ayrıca LPS etkisiyle TNF-a, IL-1b ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin VIP salınımına sebep olduğunu bildirmişlerdir.¹¹⁵ Bu durum KP gibi LPS dozlarına bağlı imflamatuar koşullarda VIP'in enflamasyonu azaltmak için TNF-a aşırı salınımını düzenleyici etkisi olduğunu göstermektedir. Kronik periodontitiste TNF-a salınımını azaltmak için VIP seviyesinde de artış olmaktadır. Bu çalışmada KP'li bireylerin dokularında VIP seviyesinin daha fazla olması Delgado ve ekibi¹¹⁰ ile Ganea ve ark.¹¹⁴ çalışmalarıyla desteklenmektedir.

Lundberg ve ark. yaptığı bir çalışmada VIP'in osteoklastik aktiviteyi osteoblast ve osteoklast üzerindeki VIP'e özgül alanlar üzerinden düzenlediğini ortaya koymuşlardır. Deneyde VIP, kemik lamelleri üzerine ekilmiş ve osteoklastlarda deaktivasyon sağlamıştır. Bu etkiyi hem osteoklastlar üzerindeki VIP reseptörleri yoluyla inhibisyon sağlayarak hem de osteoblastlar üzerindeki reseptörler aracılığıyla osteoklastik aktiviteyi azaltarak yaptığı bulunmuştur. Aktif kemik yıkımı olan bölgeler VIP eklenmesiyle lakün oluşum hızının ciddi oranda azaldığını görmüşlerdir.⁸³ Gürkan ve ark ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada LPS'ye bağımlı oluşturulan periodontitiste intraperitoneal VIP enjeksiyonunun etkisini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda alveoler kemik kaybının VIP ejeksiyonu yapılan grupta daha az olduğunu görmüşlerdir. VIP dozuna bağlı olarak gingival imflamasyon ödem ve abse formasyonlarında azalma olduğunu ortaya çıkarmışlardır. Ayrıca olarak serum TNF-a seviyesinde azalmanın en

çok 0,1 nmol VIP enjeksiyonunda olduğunu vurgulamışlardır. Buna ek olarak yüksek doz VIP verilen gruplarda serum OPG ve sRANKL seviyelerinin daha az olduğunu tespit etmişlerdir. Özdemir ve ark.¹¹⁶ yaptıkları bir çalışmada periapikal lezyonlu dişlerin tedavisi sırasında Ca(OH)₂ kullanmışlar ve tedavisi sürecinde kemik defektlerinde azalma olduğunu, VIP seviyesinde ise artış olduğunu tespit etmişlerdir. VIP artışının periapikal defektin rejenerasyonu sırasında VIP'in osteoblastik aktiviteyi artırmasına bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Bu bilgiler değerlendirildiğinde VIP kemik defektlerinin rejenerasyon mekanizmasında görev aldığı değerlendirilebilir. KP'ye sahip bireylerdeki kemik kayıpları düşünüldüğünde bu çalışmadaki KP'ye sahip hastalardaki VIP artışı Lundberg ve ark.⁸³ ile Gürkan ve ark.¹¹⁷ yaptıkları çalışmalar ile desteklenmektedir.

Delgado ve ekibinin başka bir çalışmasında VIP'in hem NF-κB hem de CREB/c-Jun(cAMP cevap element bağlanma kompleksi) bileşimini etkileyerek TNF-a gen ekspresyonunu inhibe ettiğini vurgulamışlardır. NF-κB pek çok immün ve enflamatuvar cevabı kontrol eden çok çeşitli gen ekspresyonunun koordine edilmesinde merkezi bir role sahip olup, hücresele seviyede enflamasyon için en önemli tetikleyici olarak gösterilmiştir.¹¹⁸ VIP kronik periodontitisin etki mekanizmasında rol oynayan NF-κB'yi etkileyerek TNF-a gibi mediatörlerin açığa çıkmasını engellemektedir. KP hastalarında NF-κB ve TNF-a artışını engellemek için VIP artışı olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada KP'li bireylerde daha yüksek seviyede VIP görülmesi Delgado ve ark.¹¹⁸ yaptıkları çalışma ile desteklenmektedir.

Sigara içmek periodontal hastalığın başlangıcı, boyutu ve şiddetini etkileyen ve tedavi şansını azaltan bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir.⁴⁷ Sigara periodontal hastalığa yatkın hale getirebileceği potansiyel mekanizmalarla ilgili çok sayıda çalışma yapılmış olsa da bu etkisini gerçekleştirdiği yollar tam olarak bilinmemektedir.⁴⁶ Kinane ve ark.⁴⁸ yaptıkları çalışmada sigara içiminin sitokin ve adhezyon moleküllü ağları

yoluyla damarsal yapıyı, hümmoral bağışıklık sistemini ve hüccresel immün ve enflamatuar sistemleri etkileyebileceğini bildirmişlerdir. Sigara kullanımının PMN'lerin fonksiyonlarını etkilediği ve nötrofil degranülasyonunu etkileyerek pro-enflamatuar mediatörleri etkilediği iddia edilmiştir.¹¹⁹ Nikotinin, fibroblastlardan kollajen ve fibronektin üretimini azaltabildiği ve fibroblast kollajenaz aktivitesini arttırabildiği rapor edilmiştir.⁷¹ Sigara kullananlarda yardımcı T lenfositlerin etkinliği azalmakta ve B hüccrelerinin normal fonksiyonu azalmaktadır. Buna bağlı olarak immunoglobulin (Ig)A ve IgG özellikle de IgG2 seviyelerinde azalma olduğu saptanmıştır.⁶⁴ Literatürde sigara ve VIP seviyelerini inceleyen az çalışma vardır. Miotto'nun sigara ićen hastalarda yaptığı klinik bir incelemede sigara kullanan ve kronik bronşit semptomları gösteren hastalarda havayolundan alınan mukoza örneklerinde VIP seviyelerinin semptom göstermeyenlere oranla arttığını tespit etmişlerdir.¹²⁰ Böstrom ve ekibinin bir çalışmasında sigara kullanımının DOS içerisindeki TNF-a ve IL-6 düzeylerine etkisi değerlendirilmişlerdir. Sonuç olarak TNF-a düzeylerinde sigara ićen grupta artış olduğunu ve ićmeyen grup ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.^{72, 121} TNF-a salınımı VIP üretimini indüklediği ićin sigara kullanımı ile VIP üretiminde de artış olacağı düşünülebilir. Çalışmamızdaki verileri ele aldığımızda hastalık varlığında VIP seviyesinin sigara kullanımından daha fazla etkilendiğini ortaya çıkarmaktadır. Yine çalışmamızdaki sağlıklı gruplar arasında sigara kullanım durumu değerlendirildiğinde VIP seviyesindeki artışın sebebinin konak yanıtının değişmesine bağlı olarak T hüccre süpresyonu ve pro-inflamatuar mediatörlerin ekspresyonuna bağlı olduğu olduğu tahmin edilmektedir.

Bazı inflammatuar ve nörodejeneratif hastalıklarla VIP ile ilişki tespit edilmiştir. Farelerde deneysel Parkinson oluşturulan bir çalışmada kan yoluyla VIP uygulanmış ve nörodejenerasyonun deney grubunda azaldığı tespit edilmiştir. VIP tam olarak

nörodejenerasyonu engelleyemese de geciktirdiğine dair bulgular ortaya çıkmıştır.⁸⁹ Petkov ve ark. yaptığı bir çalışmada nörojenik tümörler, konjenital duyuşal nöropatiler, crohn hastalağı, ülseratif kolit, pankreas adacık tümörlerine sahip hastalarda serum VIP düzeylerinde artış olduğunu tespit etmişlerdir.^{122, 123} Delgado ve ekibi deneysel artrit oluşturdukları farelerde VIP uygulamasının artrit, şiddetinde ve görölme sıklığında azalma olduğunu görmüşlerdir. Deneklerde eklemdeki şişliğin, kemik ve kartilajdaki yıkımın tamamen ortadan kalktığını bildirmişlerdir.¹²⁴

Literatür tarandığında ve daha önce yapılan çalışmalar göz önüne alındığında VIP'in periodontal hastalıkta arttığı ve enflamasyonu azaltacak yolaklarda immünmodölator bir rol oynadığı görölmektedir. Periodontal tedavide VIP kullanımı üzerine sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Buna karşın yapılan deneysel çalışmalardan yola çıkılarak gelecekte peridontal tedavide kullanımına yer verilebileceğine dair fikirler ortaya çıkmaktadır. VIP'in görev aldığı ve etki ettiği mekanizmalar tam olarak anlaşıldığında KP gibi imflamatuvar bir hastalıkta tedavi edici ya da hastalığı önleyici bir ajan olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

6. Sonuç Ve Öneriler

- 1.Periodontal sağlıklı bireylerde bile VIP (+) boyanan hücreler olduğu gibi sigara kullanımı ile periodontal sağlıklı bireylerde boyanan hücrelerde artış saptandı.
2. KP'li bireylerin dokularında VIP (+) boyanan hücrelerin sayısı sağlıklı bireylerden daha fazla olduğu görüldü.
- 3.VIP reseptörleri değerleri tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü.
4. VIP periodontal hastalıkta artmakta ve sigara kullanımı da eklendiğinde sayısal olarak artmaktadır.

7. Kaynaklar

1. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *The Lancet*, 2005, 366: 1809-1820.
2. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *Journal of periodontology*, 1996, 67: 1041-1049.
3. Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 2004, 34: 9-21.
4. Lindhe J, Ranney R, Lamster I, Charles A, Chung CP, Flemmig T, Kinane D, Listgarten M, Loe H, Schoor R. Consensus report: chronic periodontitis. *Annals of periodontology*, 1999, 4: 38-38.
5. Bergström J. Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. *Community dentistry and oral epidemiology*, 1989, 17: 245-247.
6. Van Dyke TE, Dave S. Risk factors for periodontitis. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 2005, 7: 3.
7. Bergström J, Preber H. Tobacco use as a risk factor. *Journal of periodontology*, 1994, 65: 545-550.
8. Luzzi LIT, Greggi SLA, Passanezi E, Sant'Ana ACP, Lauris JRP, Cestari TM. Evaluation of clinical periodontal conditions in smokers and non-smokers. *Journal of Applied Oral Science*, 2007, 15: 512-517.
9. Susin C, Oppermann RV, Haugejorden O, Albandar JM. Periodontal attachment loss attributable to cigarette smoking in an urban Brazilian population. *Journal of clinical periodontology*, 2004, 31: 951-958.
10. Chambrone L, Chambrone D, Lima LA, Chambrone LA. Predictors of tooth loss during long-term periodontal maintenance: a systematic review of observational studies. *Journal of clinical periodontology*, 2010, 37: 675-684.
11. Delgado M, Pozo D, Ganea D. The significance of vasoactive intestinal peptide in immunomodulation. *Pharmacological Reviews*, 2004, 56: 249-290.
12. Lundy F, Linden G. Neuropeptides and neurogenic mechanisms in oral and periodontal inflammation. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 2004, 15: 82-98.
13. Linden GJ, Mullally BH, Burden DJ, Lamey PJ, Shaw C, Ardill J, Lundy FT. Changes in vasoactive intestinal peptide in gingival crevicular fluid in response to periodontal treatment. *Journal of clinical periodontology*, 2002, 29: 484-489.
14. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*, 1997, 14: 9-11.
15. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 1976, 34: 235-249.
16. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *Journal of periodontology*, 1992, 63: 322-331.

17. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology*, 1999, 4: 1-6.
18. Lang NP, Lindhe J. *Clinical periodontology and implant dentistry, 2 Volume Set*. Baski. John Wiley & Sons, 2015.
19. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontology 2000*, 2013, 62: 59-94.
20. Armitage GC. Manual periodontal probing in supportive periodontal treatment. *Periodontology 2000*, 1996, 12: 33-39.
21. Armitage GC. The complete periodontal examination. *Periodontology 2000*, 2004, 34: 22-33.
22. Armitage GC. Clinical evaluation of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 1995, 7: 39-53.
23. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *Journal of periodontology*, 2008, 79: 1569-1576.
24. Garlet G. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *Journal of dental research*, 2010, 89: 1349-1363.
25. Kinane DF, Peterson M, Stathopoulou PG. Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 2006, 40: 107-119.
26. Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*, 2010, 53: 138-153.
27. Armitage GC, Cullinan MP. Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*, 2010, 53: 12-27.
28. Otomo-Corgel J, Pucher JJ, Rethman MP, Reynolds MA. State of the science: chronic periodontitis and systemic health. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 2012, 12: 20-28.
29. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *Journal of periodontology*, 1994, 65: 260-267.
30. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 2002, 29: 177-206.
31. Goodson J, Haffajee A, Socransky S. The relationship between attachment level loss and alveolar bone loss. *Journal of clinical periodontology*, 1984, 11: 348-359.
32. Branschofsky M, Beikler T, Schaefer R, Flemmig TF, Lang H. Secondary trauma from occlusion and periodontitis. *Quintessence International*, 2011, 42.
33. Listgarten MA. Pathogenesis of periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 1986, 13: 418-425.
34. Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Advances in dental research*, 1994, 8: 263-271.
35. Moore W. Microbiology of periodontal disease. *Journal of periodontal research*, 1987, 22: 335-341.
36. Haffajee AD, Socransky SS. Microbiology of periodontal diseases: introduction. *Periodontology 2000*, 2005, 38: 9-12.
37. Genco R, Slots J. Host responses in periodontal diseases. *Journal of dental research*, 1984, 63: 441-451.

38. Mackler B, Frostad K, Robertson P, Levy B. Immunoglobulin bearing lymphocytes and plasma cells in human periodontal disease. *Journal of periodontal research*, 1977, 12: 37-45.
39. Gemmell E, Bird P, Bowman J, Xu L, Polak B, Walsh L, Seymour G. Immunohistological study of lesions induced by Porphyromonas gingivalis in a murine model. *Oral microbiology and immunology*, 1997, 12: 288-297.
40. Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *Journal of periodontology*, 1993, 64: 474-484.
41. Seymour G, Gemmell E, Reinhardt R, Eastcott J, Taubman M. Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: cellular and molecular mechanisms. *Journal of periodontal research*, 1993, 28: 478-486.
42. Berglundh T, Donati M. Aspects of adaptive host response in periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 2005, 32: 87-107.
43. Kinane DF, Mark Bartold P. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontology 2000*, 2007, 43: 278-293.
44. Raw M, Anderson P, Batra A, Dubois G, Harrington P, Hirsch A, Le Houezec J, McNeill A, Milner D, Langer MP. WHO Europe evidence based recommendations on the treatment of tobacco dependence. *Tobacco control*, 2002, 11: 44-46.
45. Tobacco TCPGT. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update: a US public health service report. *American journal of preventive medicine*, 2008, 35: 158.
46. Erdemir EO. Sigara ve periodontal hastalık. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 2005, 29: 35-41.
47. Borojevic T. Smoking and periodontal disease. *Materia socio-medica*, 2012, 24: 274.
48. Kinane D, Chestnutt I. Smoking and periodontal disease. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 2000, 11: 356-365.
49. Bergström J, Ellasson S. Noxious effect of cigarette smoking on periodontal health. *Journal of periodontal research*, 1987, 22: 513-517.
50. Linden GJ, Mullally BH. Cigarette smoking and periodontal destruction in young adults. *Journal of periodontology*, 1994, 65: 718-723.
51. Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *Journal of periodontology*, 2000, 71: 1874-1881.
52. Axelsson P, Paulartder J, Lindhe J. Relationship between smoking and dental status in 35-, 50-, 65-, and 75-year-old individuals. *Journal of clinical periodontology*, 1998, 25: 297-305.
53. Bergström J, Boström L. Tobacco smoking and periodontal hemorrhagic responsiveness. *Journal of clinical periodontology*, 2001, 28: 680-685.
54. Grossi SG, ZAMBON J, MACHTEI EE, SCHIFFERLE R, ANDREANA S, GENCO RJ, CUMMINS D, HARRAP G. Effects of smoking and smoking cessation on healing after mechanical periodontal therapy. *The Journal of the American Dental Association*, 1997, 128: 599-607.
55. Van der Weijden G, De Slegte C, Timmerman M, Van der Velden U. Periodontitis in smokers and non-smokers: intra-oral distribution of pockets: A retrospective study. *Journal of clinical periodontology*, 2001, 28: 955-960.

56. Beck JD, Koch GG, Rozier RG, Tudor GE. Prevalence and risk indicators for periodontal attachment loss in a population of older community-dwelling blacks and whites. *Journal of periodontology*, 1990, 61: 521-528.
57. Mullally BH, Linden GJ. Molar furcation involvement associated with cigarette smoking in periodontal referrals. *Journal of clinical periodontology*, 1996, 23: 658-661.
58. Kerdvongbundit V, Wikesjö UM. Effect of smoking on periodontal health in molar teeth. *Journal of periodontology*, 2000, 71: 433-437.
59. Bergström J, Eliasson S. Cigarette smoking and alveolar bone height in subjects with a high standard of oral hygiene. *Journal of clinical periodontology*, 1987, 14: 466-469.
60. Bergström J, Eliasson S, Preber H. Cigarette smoking and periodontal bone loss. *Journal of periodontology*, 1991, 62: 242-246.
61. Feldman RS, Bravacos JS, Rose CL. Association between smoking different tobacco products and periodontal disease indexes. *Journal of periodontology*, 1983, 54: 481-487.
62. Bergström J, Eliasson S, Dock J. A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *Journal of periodontology*, 2000, 71: 1338-1347.
63. Bergström J. Tobacco smoking and supragingival dental calculus. *Journal of clinical periodontology*, 1999, 26: 541-547.
64. Graswinckel J, Van Der Velden U, Van Winkelhoff A, Hoek F, Loos B. Plasma antibody levels in periodontitis patients and controls. *Journal of clinical periodontology*, 2004, 31: 562-568.
65. Güntsch A, Erler M, Preshaw P, Sigusch B, Klinger G, Glockmann E. Effect of smoking on crevicular polymorphonuclear neutrophil function in periodontally healthy subjects. *Journal of periodontal research*, 2006, 41: 184-188.
66. Kanehira T, Shibata K, Kashiwazaki H, Inoue N, Morita M. Comparison of antioxidant enzymes in saliva of elderly smokers and non-smokers. *Gerodontology*, 2006, 23: 38-42.
67. Kraal J, Kenney E. The response of polymorphonuclear leukocytes to chemotactic stimulation for smokers and non-smokers. *Journal of periodontal research*, 1979, 14: 383-389.
68. Pabst MJ, Pabst KM, Collier JA, Coleman TC, Lemons-Prince ML, Godat MS, Waring MB, Babu JP. Inhibition of neutrophil and monocyte defensive functions by nicotine. *Journal of periodontology*, 1995, 66: 1047-1055.
69. Mariggio M, Guida L, Laforgia A, Santacroce R, Curci E, Montemurro P, Fumarulo R. Nicotine effects on polymorphonuclear cell apoptosis and lipopolysaccharide-induced monocyte functions. A possible role in periodontal disease? *Journal of periodontal research*, 2001, 36: 32-39.
70. Rivera-Hidalgo F. Smoking and periodontal disease: a review of the literature. *Journal of periodontology*, 1986, 57: 617-624.
71. Tipton DA, Dabbous MK. Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. *Journal of periodontology*, 1995, 66: 1056-1064.
72. Boström L, Linder LE, Bergström J. Clinical expression of TNF- α in smoking-associated periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, 1998, 25: 767-773.

73. Tatemoto K, Mutt V. Isolation and characterization of the intestinal peptide porcine PHI (PHI-27), a new member of the glucagon--secretin family. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1981, 78: 6603-6607.
74. Said SI, Mutt V. Isolation from porcine-intestinal wall of a vasoactive octacosapeptide related to secretin and to glucagon. *European journal of biochemistry*, 1972, 28: 199-204.
75. Dogrukol-Ak D, Tore F, Tuncel N. Passage of VIP/PACAP/secretin family across the blood-brain barrier: therapeutic effects. *Current pharmaceutical design*, 2004, 10: 1325-1340.
76. Pozo D, Delgado M, Martínez C, Guerrero JM, Leceta J, Gomariz RP, Calvo JR. Immunobiology of vasoactive intestinal peptide (VIP). *Immunology today*, 2000, 21: 7-11.
77. Abad C, Niewiadomski P, Loh DH-W, Waschek JA. Neurotransmitter and immunomodulatory actions of VIP and PACAP: lessons from knockout mice. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 2006, 12: 297-310.
78. Gomariz R, Martinez C, Abad C, Leceta J, Delgado M. Immunology of VIP: a review and therapeutical perspectives. *Current pharmaceutical design*, 2001, 7: 89-111.
79. Brenneman DE. Neuroprotection: a comparative view of vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. *Peptides*, 2007, 28: 1720-1726.
80. Harmar AJ, Fahrenkrug J, Gozes I, Laburthe M, May V, Pisegna JR, Vaudry D, Vaudry H, Waschek JA, Said SI. Pharmacology and functions of receptors for vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide: IUPHAR Review 1. *British journal of pharmacology*, 2012, 166: 4-17.
81. Korkmaz OT, Tunçel N, Tunçel M, Öncü EM, Şahintürk V, Çelik M. Vasoactive intestinal peptide (VIP) treatment of Parkinsonian rats increases thalamic gamma-aminobutyric acid (GABA) levels and alters the release of nerve growth factor (NGF) by mast cells. *Journal of molecular neuroscience*, 2010, 41: 278-287.
82. Tunçel N, Erden S, Uzuner K, Altiokka G, Tunçel M. Ischemic-reperfused rat skeletal muscle: The effect of vasoactive intestinal peptide (VIP) on contractile force, oxygenation and antioxidant enzyme systems. *Peptides*, 1997, 18: 269-275.
83. Lundberg P, Lie A, Bjurholm A, Lehenkari P, Horton M, Lerner U, Ransjö M. Vasoactive intestinal peptide regulates osteoclast activity via specific binding sites on both osteoclasts and osteoblasts. *Bone*, 2000, 27: 803-810.
84. Gozes I, Brenneman DE. VIP: molecular biology and neurobiological function. *Molecular neurobiology*, 1989, 3: 201-236.
85. Revhaug A, Lygren I, Jenssen TG, GIERCKSKY KE, Burhol PG. Vasoactive intestinal peptide in sepsis and shock. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1988, 527: 536-545.
86. Tunçel N, Töre F, Şahintürk V, Ak D, Tunçel M. Vasoactive intestinal peptide inhibits degranulation and changes granular content of mast cells: a potential therapeutic strategy in controlling septic shock. *Peptides*, 2000, 21: 81-89.
87. Abad C, Martinez C, Juarranz MG, Arranz A, Leceta J, Delgado M, Gomariz RP. Therapeutic effects of vasoactive intestinal peptide in the trinitrobenzene sulfonic acid mice model of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2003, 124: 961-971.
88. Juarranz M, Santiago B, Torroba M, Gutierrez-Canas I, Palao G, Galindo M, Abad C, Martinez C, Leceta J, Pablos J. Vasoactive intestinal peptide modulates

proinflammatory mediator synthesis in osteoarthritic and rheumatoid synovial cells. *Rheumatology*, 2003, 43: 416-422.

89. Delgado M, Ganea D. Neuroprotective effect of vasoactive intestinal peptide (VIP) in a mouse model of Parkinson's disease by blocking microglial activation. *The FASEB journal*, 2003, 17: 944-946.

90. Delgado M, Ganea D. Vasoactive intestinal peptide prevents activated microglia-induced neurodegeneration under inflammatory conditions: potential therapeutic role in brain trauma. *The FASEB journal*, 2003, 17: 1922-1924.

91. Said SI. The Viktor Mutt Memorial Lecture Protection by VIP and Related Peptides Against Cell Death and Tissue Injury. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2000, 921: 264-274.

92. Misra BR, Misra H. Vasoactive intestinal peptide, a singlet oxygen quencher. *Journal of Biological Chemistry*, 1990, 265: 15371-15374.

93. Karakoç F, Dağlı E, Kut A, Pamukçu A. Çocuklarda pasif sigaraya maruziyetin serum kotinin düzeyi ile değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*, 1998, 7: 77-82.

94. Alkan EA, Dikilitaş A, Alkan Ö, Parlar A. Sigara ve periodontal hastalık ilişkisi. *Acta Odontologica Turcica*, 2013, 30: 49-53.

95. Löe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *The Journal of Periodontology*, 1967, 38: 610-616.

96. Listgarten M. Periodontal probing: what does it mean? *Journal of clinical periodontology*, 1980, 7: 165-176.

97. Hirschmann P. Radiographic interpretation of chronic periodontitis. *International dental journal*, 1987, 37: 3-9.

98. Sterio D. The unbiased estimation of number and sizes of arbitrary particles using the disector. *Journal of microscopy*, 1984, 134: 127-136.

99. Glaser J, Greene G, Hendricks S. *Stereology for biological research: with a focus on neuroscience*. Baskı. mbf Press, 2007.

100. Gundersen H, Jensen E. The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. *Journal of microscopy*, 1987, 147: 229-263.

101. Howard V, Reid S, Baddeley A, Boyde A. Unbiased estimation of particle density in the tandem scanning reflected light microscope. *Journal of microscopy*, 1985, 138: 203-212.

102. Nisengard RJ. The role of immunology in periodontal disease. *Journal of periodontology*, 1977, 48: 505-516.

103. Kinane DF, Lappin DF. Clinical, pathological and immunological aspects of periodontal disease. *Acta odontologica scandinavica*, 2001, 59: 154-160.

104. Luthman J, Friskopp J, Dahliöf G, Ahlström U, Sjöström L, Johansson O. Immunohistochemical study of neurochemical markers in gingiva obtained from periodontitis-affected sites. *Journal of periodontal research*, 1989, 24: 267-278.

105. Haririan H, Andrukhov O, Böttcher M, Pablik E, Wimmer G, Moritz A, Rausch-Fan X. Salivary neuropeptides, stress, and periodontitis. *Journal of periodontology*, 2018, 89: 9-18.

106. Miozza V, Borda E, Sterin-Borda L, Busch L. Experimental periodontitis induces a cAMP-dependent increase in amylase activity in parotid glands from male rats. *Inflammation*, 2009, 32: 357.

107. McGillis JP, Fernandez S. Sensory neuropeptides, neurogenic inflammation and inflammatory cells. İçinde: *Pain and neurogenic inflammation*, Springer, 1999: 115-135.
108. Martinez C, Delgado M, Abad C, Gomariz RP, Ganea D, Leceta J. Regulation of VIP production and secretion by murine lymphocytes. *Journal of neuroimmunology*, 1999, 93: 126-138.
109. Liinden GJ, McKinneil 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.
110. Delgado M, Munoz-Elias EJ, Gomariz RP, Ganea D. Vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide enhance IL-10 production by murine macrophages: in vitro and in vivo studies. *The Journal of Immunology*, 1999, 162: 1707-1716.
111. Delgado M, Munoz-Elias EJ, Gomariz RP, Ganea D. VIP and PACAP inhibit IL-12 production in LPS-stimulated macrophages. Subsequent effect on IFN γ synthesis by T cells. *Journal of neuroimmunology*, 1999, 96: 167-181.
112. Kaltreider HB, Ichikawa S, Byrd PK, Ingram DA, Kishiyama JL, Sreedharan SP, Warnock ML, Beck JM, Goetzl EJ. Upregulation of neuropeptides and neuropeptide receptors in a murine model of immune inflammation in lung parenchyma. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 1997, 16: 133-144.
113. Gokhale S, Padhye A. Future prospects of systemic host modulatory agents in periodontal therapy. *British dental journal*, 2013, 214: 467.
114. Ganea D, Delgado M. Vasoactive intestinal peptide (VIP) and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) as modulators of both innate and adaptive immunity. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 2002, 13: 229-237.
115. Delgado M, Pozo D, Martinez C, Leceta J, Calvo JR, Ganea D, Gomariz RP. Vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide inhibit endotoxin-induced TNF- α production by macrophages: in vitro and in vivo studies. *The Journal of Immunology*, 1999, 162: 2358-2367.
116. Özdemir MB, Karataş E, Albayrak M, Bayır Y. Effect of intracanal medicaments on matrix metalloproteinase-9 and vasoactive intestinal peptide secretion in periapical lesions of re-treated canals: a randomized controlled clinical study. *Clinical oral investigations*, 2019, 23: 921-928.
117. Gürkan A, Emingil G, Nizam N, Doğanavşargil B, Sezak M, Kütükçüler N, Atilla G. Therapeutic efficacy of vasoactive intestinal peptide in Escherichia coli lipopolysaccharide-induced experimental periodontitis in rats. *Journal of periodontology*, 2009, 80: 1655-1664.
118. Blackwell TS, Christman JW. The role of nuclear factor- κ B in cytokine gene regulation. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 1997, 17: 3-9.
119. Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors—tobacco smoking. *Journal of clinical periodontology*, 2005, 32: 180-195.
120. Miotto D, Boschetto P, Bononi I, Zeni E, Cavallesco G, Fabbri L, Mapp C. Vasoactive intestinal peptide receptors in the airways of smokers with chronic bronchitis. *European Respiratory Journal*, 2004, 24: 958-963.
121. Boström L, Linder LE, Bergström J. Smoking and crevicular fluid levels of IL-6 and TNF- α in periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, 1999, 26: 352-357.

122. Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, Raderer M, Stiebellehner L, Vonbank K, Funk G-C, Hamilton G, Novotny C, Burian B. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *The Journal of clinical investigation*, 2003, 111: 1339-1346.
123. Koch TR, Michener SR, Go VLW. Plasma vasoactive intestinal polypeptide concentration determination in patients with diarrhea. *Gastroenterology*, 1991, 100: 99-106.
124. Delgado M, Abad C, Martinez C, Leceta J, Gomariz RP. Vasoactive intestinal peptide prevents experimental arthritis by downregulating both autoimmune and inflammatory components of the disease. *Nature medicine*, 2001, 7: 563.



Ekler

Ek-1. Özgeçmiş

KİŞİSEL BİLGİLER
Adı Soyadı: Mustafa ŞİMŞEKYILMAZ
Doğum tarihi: 1989
Doğum yeri: Adana
Uyruğu: T.C.
Adres: Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Periodontoloji Anabilim Dalı, 25240, ERZURUM
Telefon: 0442 231 3563
Faks: 0442 236 1375
E-mail: msimseyilmaz@gmail.com
EĞİTİM
Lise: Fatih Terim Lisesi (2003-2006)
Lisans: Ondokuzmayıs Üniversitesi, Diş hekimliği Fakültesi, Samsun (2007-2010) Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Adana(2010-2013)
Yüksek lisans: -
Uzmanlık: Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Erzurum (2016-2019)
YABANCI DİL BİLGİSİ
İngilizce: YDS 2014(67,5)

Ek-2. Etik Kurul Onay Formu




T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ETİK KURULU

Oturum Tarihi: 25.10/2017
Oturum Sayısı: 13/2017

KARAR

SORUMLU ARAŞTIRMACI	Doç. Dr. Taner ARABACI Arş. Gör. Dt. Mustafa ŞİMŞEKYILMAZ
Araştırmanın Açık Adı	Kronik Periodontitisli Periodontal Sağlıklı Sigara İçen/ İçmeyen Bireylerde Doku Düzeyinde Vazoaktif İntestinal Peptid (VIP) Seviyelerinin İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi
Karar No	83.
Alınan Karar	Doç. Dr. Taner ARABACI tarafından yürütülecek olan ve Arş. Gör. Dt. Mustafa ŞİMŞEKYILMAZ 'ın hazırladığı " <i>Kronik Periodontitisli Periodontal Sağlıklı Sigara İçen/İçmeyen Bireylerde Doku Düzeyinde Vazoaktif İntestinal Peptid (VIP) Seviyelerinin İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi</i> " konulu Uzmanlık Tezi Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan 19 Ağustos 2011 tarih ve 28030 sayılı "Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik" hükümlerine bağlı kalınarak yapılmak şartıyla; kabul edilmesinde bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oybirliği ile karar verildi.


Prof. Dr. Taşkın GÜRBÜZ

Etik Kurul Başkanı


Prof. Dr. Ertunç DAYI


Prof. Dr. A. Berhan YILMAZ


Prof. Dr. Recep ORBAK


Prof. Dr. K. Meltem ÇOLAK

Ek.3. Hasta Bilgilendirme Ve Onam Formu

Sayın katılımcı, bu araştırma Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi çalışması olarak yürütülmektedir. Çalışmaya toplam 60 hasta dahil edilecektir. Bu çalışmayı kabul etmeniz durumunda size şu işlemler uygulanacaktır; başlangıçta anamnez alınıp rutin periodontal muayeneniz yapılacak olup böylece diş eti hastalığınızın olup olmadığı belirlenecek, varsa hastalık tanımlanacaktır. Daha sonra araştırma materyali olarak sizden dişeti dokusu alınacaktır. Bu örnekler histopatolojik olarak incelenecektir. Daha sonra rutin periodontal tedavileriniz yapılacaktır.

Araştırmayı reddetme hakkına sahipsiniz. Size herhangi bir ücret ödenmeyecek ve sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. İstedığınız zaman çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz.

Arş.Gör.Dt. Mustafa ŞİMŞEKYILMAZ

Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Periodontoloji AD.

Katılımcının Beyanı

Araştırmacılar tarafından yukarıdaki bilgiler tarafıma aktarılarak bu çalışmaya katılımcı olarak davet edildim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmadım ve yapılan tüm açıklamaları anlamış bulunmaktayım. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum ve herhangi bir ödeme talep etmiyorum. Yukarıdaki bilgileri okudum ve bu koşullarda bu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir zorlama ve baskı altında kalmadan katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcını adı-soyadı ve imzası

Ek-4. Periodontal Muayene Formu

Adı soyadı:

Tarih:

Doğum yılı:

Telefon numarası:

SİSTEMİK ANAMNEZ:

Kalp hastalığınız var mı?

Şeker hastalığınız var mı?

Tansiyon sorunuz var mı?

Guatr sorunuz var mı?

Kullanmakta olduğunuz ilaç var mı, varsa nedir?

Daha önce ciddi bir hastalık geçirdiniz mi?

ORAL ANAMNEZ:

Daha önce diş taşı temizliği yapıldı mı? Ne zaman?

Diş fırçalama sıklığınız nedir?

Sigara içiyor musunuz? Günde kaç tane?

Ailenizde erken diş kaybeden bireyler var mı?

PLAK İNDEKSİ (Løe & Silness)

O														
V	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
O														
V														

GİNGİVAL İNDEKS (Løe & Silness)

O														
V	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
O														
V														

SONDALANABİLİR CEP DERİNLİĞİ

O														
V	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
O														
V														

KLİNİK ATAŞMAN SEVİYESİ

O														
V	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
O														
V														

RADYOGRAFİK DEĞERLENDİRME:

TANI: