

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**SİGARA KULLANIMININ PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA
DİŞETİ OLUĞU SIVISI IL-6 VE TNF- α DÜZEYLERİNE VE
ALKALEN FOSFATAZ ENZİM AKTİVİTESİNE ETKİLERİ**

DOKTORA TEZİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Ebru OLGUN ERDEMİR

115960

Danışman

Yrd. Doç. Dr. İsmet DURAN

Kütüphane

KONYA-2002

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

SABE PROJE NO: 2000 / 005

**SİGARA KULLANIMININ PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA
DİŞETİ OLUĞU SIVISI IL-6 VE TNF- α DÜZEYLERİNE VE
ALKALEN FOSFATAZ ENZİM AKTİVİTESİNE ETKİLERİ**

DOKTORA TEZİ

Ebru OLGUN ERDEMİR

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 12 / 12 / 2002 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.
(S.B.E. Yön. Kur. Karar tarih ve No: 26.11.2002 – 412 / 5518)

Tez Jürisi:

Jüri başkanı : Prof. Dr. Coşkun BARAN

Danışman : Yrd. Doç. Dr. İsmet DURAN

Üye : Prof. Dr. Tamer ATAĞLU

Üye : Doç. Dr. Nilgün ALPTEKİN

Üye : Yrd. Doç. Dr. Abdülkadir ŞENGÜN

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR BİLGİ.....	3
2.1. Periodontal Hastalıklar.....	3
2.1.1. Etyolojisi.....	3
2.1.2. Risk faktörleri.....	3
2.2. Sigara.....	5
2.2.1. Sigaraya bağlı patolojiler.....	6
2.3. Sigara ve Periodontal Hastalık.....	7
2.3.1. Sigara miktarı.....	10
2.3.2. Sigara içme yaşı ve periodontal hastalık.....	10
2.3.3. Periodontal tedavide sigaranın etkisi.....	11
2.3.4. Sigara ve periodontal mikrobiyoloji.....	12
2.4. Konak Savunma Sistemi ve Sigara.....	13
2.5. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS).....	14
2.5.1. Sitokinler.....	16
2.5.1.1. Sigara ve İnterlökin-6.....	18
2.5.1.2. Sigara ve Tümör Nekroz Faktör- α	19
2.5.2. Sigara ve Alkalen Fosfataz.....	21
3. MATERYAL ve METOT.....	23
3.1. Çalışma Grubu.....	23
3.2. Klinik Değerlendirme.....	23
3.2.1. Plak indeksi.....	24

3.2.2. Gingival indeks.....	24
3.2.3. Sondalama cep derinliği.....	24
3.2.4. Klinik ataşman seviyesi.....	24
3.2.5. Sondalamada kanama.....	25
3.3. Dişeti Oluğu Sıvısı rneklemesi.....	25
3.4. Dişeti Oluğu Sıvısının Analizi.....	25
3.4.1. DOS IL-6 ve TNF- α sitokin seviyelerinin belirlenmesi.....	28
3.4.2. DOS ALP enzim aktivitesinin belirlenmesi.....	29
3.5. İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Klinik Gözlemler.....	31
4.2. DOS ltmleri.....	32
5. TARTIşMA ve SONUÇ.....	37
6. ÖZET.....	44
7. SUMMARY.....	46
8. KAYNAKLAR.....	47
9. ZGEMİş.....	63
10. TEşEKKüR.....	64

KISALTMALAR

PMNL	Polimorfonükleer Lökosit
Ig	Immunglobulin
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
DOS	Dişeti Oluğu Sıvısı
IL	İnterlökin
TNF	Tümör Nekroz Faktör
ALP	Alkalen Fosfataz
IFN- β_2	β_2 -interferon
MAF	Makrofaj aktive edici faktör
MIF	Makrofaj migrasyonunu inhibe edici faktör
CTX	Lökosit kaynaklı kemotaktik faktör
LT	Lenfotoksin
OAF	Osteoklast aktive edici faktör
BSF-2	B-hücresi stimüle edici faktör 2
HPGF	Hibridoma/plasmasitoma growth faktör
HSF	Hepatosit stimüle edici faktör
MGI-2	Tip 2 monosit granülosit indükleyici
IFN- α	İnterferon- α
S(+)	Sigara içen
S(-)	Sigara içmeyen

Pİ	Plak indeksi
Gİ	Gingival indeks
SCD	Sondalama cep derinliği
KAK	Klinik Ataşman Kaybı
SK	Sondalamada kanama
PBS	Fosfatla tamponlanmış salin
Rpm	Rotary per minute
Pg	Pikogram



RESİM LİSTESİ

Resim 3.1.	DOS örneklemeesi.....	26
Resim 3.2.	Periotron 8000.....	26
Resim 3.3.	Eppendorf tüplerin vortekslenmesi.....	27
Resim 3.4.	Eppendorf tüplerin shakerda çalkalanması.....	27
Resim 3.5.	Santrifüj cihazı	28
Resim 3.6.	Spektrofotometre cihazı.....	30



TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1.	Çalışma alanlarında başlangıç ve 3. ay ölçümlerindeki klinik parametrelerin ortalama değerleri ve 3. ayda S(+) ile S(-) verileri arasındaki istatistiksel analiz sonuçları.....	31
Tablo 4.2.	Çalışma alanlarında başlangıç ve 6. ay ölçümlerindeki klinik parametrelerin ortalama değerleri ve 6. ayda S(+) ile S(-) verileri arasındaki istatistiksel analiz sonuçları.....	32
Tablo 4.3.	Çalışma alanlarında başlangıç ve 3. ay ölçümlerindeki DOS IL-6, TNF- α ve ALP seviyelerinin ortalama değerleri ve 3.ayda S(+) ile S(-) verileri arasındaki istatistiksel analiz sonuçları.....	32
Tablo 4.4.	Çalışma alanlarında başlangıç ve 6. ay ölçümlerindeki DOS IL-6, TNF- α ve ALP seviyelerinin ortalama değerleri ve 6.ayda S(+) ile S(-) verileri arasındaki istatistiksel analiz sonuçları.....	33
Tablo 4.5.	Çalışma alanlarında DOS IL-6 seviyesi ile klinik parametreler arasındaki korelasyon analizinden elde edilen r değerleri.....	34
Tablo 4.6.	Çalışma alanlarında DOS TNF- α seviyesi ile klinik parametreler arasındaki korelasyon analizinden elde edilen r değerleri.....	34
Tablo 4.7.	Çalışma alanlarında DOS ALP seviyesi ile klinik parametreler arasındaki korelasyon analizinden elde edilen r değerleri.....	35
Tablo 4.8.	Klinik parametrelerin Grup içi karşılaştırılması sonucu elde edilen Z değerleri.....	36
Tablo 4.9.	DOS IL-6, TNF- α ve ALP seviyelerinin Grup içi karşılaştırılması sonucu elde edilen Z değerleri.....	36

1. GİRİŞ

Periodontal hastalıkların en sık rastlanan formu olan periodontitis, dişeti kenarında başlayan enflamasyonun destek periodontal dokulara yayılarak periodontal ataşman ve alveoler kemik yıkımı ve sonunda diş kaybı ile karakterize enfeksiyöz bir hastalıktır. Periodontitisin oluşmasında çeşitli etkenler rol oynamakla birlikte, primer etyolojik etken mikrobiyal plak bakterileri ve ürünleridir. Ancak yapılan çalışmalarda, periodontal hastalık oluşumunu açıklamada sadece bakteri ve ürünlerinin varlığının yetersiz olduğu, hastalığın gelişebilmesi ve ilerleyebilmesi için bakteri ile konak savunma sistemi arasındaki etkileşimlerin ve bireysel duyarlılığın da önemli olduğu belirtilmiştir. Konak savunma sistemi hücreleri, mikrobiyal dental plak ve ürünleri ile karşılaştığında hem doku yıkıcı, hem de koruyucu mekanizmalar aynı zamanda aktive olmaktadır. Periodontal doku yıkımı ise koruyucu mekanizmaların yetersizliğinde gerçekleşmektedir.

Periodontal hastalıkların başlamasında ve ilerlemesinde plak ve konak savunma sistemine ilaveten bazı lokal ve sistemik risk faktörlerinin etkili olduğu bilinmektedir. Lokal faktörler, anatomik ve okluzyona ait problemlerle birlikte derin periodontal cepler ve hijyenik olmayan restorasyonlardır. Sistemik risk faktörleri ise immün, metabolik ve hormonal düzensizliklere bağlı hastalıklardır. Ancak son dönemde içeriğinde bazı zararlı ve kanserojen maddeler bulunduran sigara da periodontal hastalıklarda çevresel risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Sigaranın periodontal sağlık üzerine zararlı etkilerini hangi mekanizma veya mekanizmalar ile gerçekleştirdiği tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte sigaranın subgingival flora üzerine etkili olamayacağı ancak mikrobiyal dental plak miktarı üzerine indirekt etkiye sahip olabileceği savunulmaktadır. Ayrıca sigara kullanımının ve içerdiği nikotin gibi bazı zararlı maddelerin konak savunma sistemi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir.

Hastalık patogenezinde önemli rol oynayan bakteriler ve ürünleri, monositler/makrofajları, lenfositleri, fibroblastları ve endotelial hücreleri stimüle ederek pro-enflamatuar ve immüno-sekretuar sitokinlerin sentezi ve salınımını gerçekleştirirler. Periodontal hastalıkta enflamatuar olayların başlamasına ve ilerlemesine neden olan sitokinler, bağ dokusu yıkımından kemik kaybına kadar bir çok patolojik doku değişikliklerinden sorumludur. Periodontal hastalığın önemli sitokilerinden İnterlökin-6 (IL-6), immunoglobulin sekresyonu, akut faz proteinlerinin sentezlenmesi ve kompleman sistem aktivasyonundan sorumlu multifonksiyonel bir proteindir. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ise, temel olarak enflamasyon bölgesinde nötrofil ve monosit birikimi, fibroblastlardan kollejenaz üretimi ve osteoklast aktivasyonundan sorumludur. Periodontal hastalıkların belirleyicilerinden olan Alkalin fosfataz (ALP), lökositler, bakteriler, fibroblastlar ve osteoblastlardan salınan bir glikoproteindir. Özellikle enflamasyon ve kemik yıkımı olan alanlarda oldukça yüksek seviyelerde saptanmıştır.

Periodontal hastalıkların aktivitesinin objektif olarak değerlendirilebilmesi için tükürük, kan, bakteri plağı ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) örnekleri incelenmektedir. DOS, bakterileri, doku enflamatuar ürünlerini, mediatörleri, enzimleri ve doku yıkım ürünlerini içeren serum kaynaklı eksudadır. Enflamasyonun şiddeti ile orantılı olarak artan DOS'nın içeriğinin değerlendirilmesi, periodontal hastalık aktivitesinin saptanmasında oldukça güvenilirdir. Bu çalışmada da sigara kullanımının kronik periodontitisli hastalarda DOS IL-6 ve TNF- α seviyeleri ve ALP enzim aktivitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. LİTERATÜR BİLGİ

2.1. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalıkların en yaygın tipi olan periodontitis, dişetinde başlayan enflamatuvar olayın, dişin destekleyici yapılarına yayılmasından kaynaklanır. Periodontal hastalıklar enfeksiyöz yapıdadır ve hastalığın pek çok şekli subgingival alana kolonize olan spesifik patojenik bakterilerle ilişkilidir. Periodontitisin karakteristik bulguları, plak birikiminden kaynaklanan dişetin enflamasyonu ve cep oluşumuna neden olan periodontal ataşman ve alveoler kemik kaybıdır (Carranza 1996).

2.1.1. Etyolojisi

Mikrobiyal plakta, gingival sulkusta veya periodontal cepte bulunan mikroorganizmaların ve ürünlerinin enflamatuvar periodontal hastalıkların etyolojisinde primer ve belki de tek etken olduğunu gösteren oldukça fazla delil vardır (Genco 1992). Ancak hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde bakterilerle birlikte konak savunma sistemi ve bazı lokal ve sistemik çevresel faktörlerin de etkili olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, lokal çevresel faktörler modifiye edici rol oynayabilirler ve bu yan faktörler, mikroorganizmaların kolonizasyonunu ve çoğalmasını kolaylaştırabilir, bireyin plak kontrolünü engelleyebilir veya periodontal dokuları plağın yıkıcı etkisine yatkın hale getirebilir. Konak sisteminde fonksiyon bozukluğunun görüldüğü sistemik faktörlerin de periodontal dokuları mikroorganizmaların saldırılarına daha yatkın hale getirdiği düşünülmektedir (Genco 1996).

2.1.2. Risk faktörleri

Periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesini etkileyen yatkınlık faktörlerinin tanınmasıyla, spesifik risk faktörleri üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Beck ve ark 1990, Beck 1994, Grossi ve ark 1994, Grossi ve ark 1995). "Risk faktörü" sıklıkla modifiye edilebilen bir durumu göstermesine karşın, zor modifiye edilebilen veya modifiye edilemeyen

faktörler ise “determinant” veya “altta yatan faktörler” olarak adlandırılır. Vaka-kontrol veya cross-sectional çalışmalarda tanımlanan “Risk indikatörü”, hastalıkla ilişkili olası bir faktörü tanımlamak için kullanılır. Uzun süreli çalışmalarla saptanan “Gerçek risk faktörleri” ise hastalıkla olan ilişkileri gösterir. Bununla birlikte genellikle gelecekte hastalığın oluşma olasılığı ile ilişkili olan “Risk markır”ı önceden belirlenebilir risk faktörünü tanımlamaktadır (Beck 1994).

Periodontal enfeksiyonların başlaması ve ilerlemesi de, risk faktörleri olarak adlandırılan lokal ve sistemik şartlarla modifiye olabilmektedir. Lokal faktörler; anatomik ve okluzyona ait bozukluklardan başka, derin periodontal cepler ve defektif restorasyonlar gibi plak retansiyon alanlarını içermektedir. Sistemik risk faktörleri ise son zamanlarda multifaktöriyel istatistiksel analizler kullanılarak geniş epidemiyolojik çalışmalarla tanımlanmıştır. Sistemik durumlar ve düzensizlikler ile periodontal hastalığın birlikte araştırılması, periodontal hastalık için risk faktörlerinin belirlemesinde oldukça önemlidir (Genco ve Loe 1993). Günümüzde bilinen sistemik risk faktörlerinden olan azalmış nötrofil sayısı ve fonksiyonu ile ilişkili sistemik durumlar çocuklar, gençler ve genç erişkinlerde daha şiddetli periodontal hastalığa yol açmaktadır. Bunlar arasında Down’s sendromu, Chediak-Higashi sendromu, Papillon-Lefevre sendromu ve primer nötrofil anormalliğinin olduğu Agranülositosis, Siklik Nötropeni ve Lökosit Adezyon Yetmezliği sayılabilir (Page ve Schroeder 1981). Bir diğer sistemik risk faktörü ise özellikle metabolik kontrolün zayıf olduğu bireylerdeki diabetes mellitus ‘tur (Genco ve Loe 1993).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, potansiyel olarak önemli çeşitli risk indikatörlerine de dikkat çekmektedir. Bunlar stres, üzüntü ve strese yol açan davranışlar ve östrojen yetmezliği ile ilişkili osteopenidir. Periodontal hastalıkla ilişkili altta yatan determinantlar da cinsiyet (erkeklerde daha fazla hastalık görülmekte), yaş (yaşlılarda daha fazla hastalık görülmekte) ve herediter faktörlerdir. Bir diğer faktör olan ırk, birtakım intrinsik etkilerinden

daha çok sosyo-ekonomik durum, eğitim, diş tedavilerinden yararlanma ve mikrobiyal faktörlerle ilişkilidir. Hormonal anormalliklerdeki artmış dişeti enflamasyonu da hamilelikte östrojen ve progesteron seviyelerinin yükselmesiyle sıklıkla görülen artmış dişeti enflamasyonu en iyi şekilde açıklanmıştır. Osteoporözün periodontal hastalığıdaki rolü üzerine kanıtlar ise yetersizdir.

Periodontitisin başlaması ve ilerlemesinde oldukça etkili olan sistemik risk faktörleri içerisinde sigara kullanımı da bulunmaktadır. Sigara kullanımı ile periodontal hastalık arasındaki ilişki çok uzun zamandır araştırılmakta ve periodontitisin önlenmesi ve tedavisinde önemli bir komponent olarak kabul edilmektedir (Genco 1996).

2.2. Sigara

Sigaranın bileşiminde bir çok kimyasal ajan bulunmakla beraber en zararlı maddeler nikotin ve kanserojen olan katrandır. Bunun dışında sigarada yaklaşık 4000 kimyasal madde bulunmaktadır. Bunların başlıcaları:

Gaz halinde:

- 1) CO₂ (%12-15)
- 2) CO (% 3-6)
- 3) Organik uçucu bileşenler (aldehitler, ketonlar, amonyak %1-3).

Partikül halinde:

- 1) Kanserojen maddeler (polikromatik hidrokarbürler, heterosiklik nitrit türevleri, aldehitler, nitrozaminler, ketonlar)
- 2) İrritanlar (akrolein, proteolitik enzimler, serbest oksidan radikaller)
- 3) Metaller (nikel, kadmiyum)

Bir sigarada bulunan yaklaşık 1-3 mg'lık nikotin, nöromusküler bileşkede etkili olarak asetilkolin salınımına neden olur. Bu da postsinaptik nikotin reseptörlerinde etkili olarak kaslarda kontraksiyona sebep olur. Sempatik ve parasempatik otonom nodlar üzerinde etki ile noradrenalin ve surrenal katekolaminlerin salgılanmasını artırır.

Sempatik sinir sistemine etkisi sonucunda kalp ritminde 10-20/dk artış, arter kan basıncında 5-10 mmHg artış, kardiak debide, koroner kan akımında ve koroner damar rezistansında artış ortaya çıkar. Düşük dozlarda nikotin karotis ve aorttaki kemoreseptörleri etkileyerek solunumu stimüle eder. Yüksek dozlarda bülber merkezi baskılar. Plazmadaki vazopressin, büyüme hormonu, kortizol ve adrenokortikotropik hormon düzeylerini yükseltir. Parasempatik sinir sistemine etkisiyle yüksek dozlarda mide bulantısı, kusma ve mide pH'sında düşme görülür. Barsak tonusu üzerine olan etkisi ile bu organın motilitesi artar. Merkezi anoreksijen etkisi ve bazal metabolizmayı yükseltici etkisi vardır (Aykut 2000).

2.2.1. Sigaraya bağlı patolojiler

Akut nikotin intoksikasyonu sonucunda fenalık hissi, bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, baş ağrısı, duyu bozuklukları, mental konfüzyon, konvülsiyonlar görülebilir. Kronik olarak ise pek çok kanser türü gözlenebilir.

Kronik bronşit ve amfizem gibi kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının temel nedeni de sigaradır. Nikotinin düzenli tüketimi ile ateroskleroz riski artar. Fibrinojen ve trombositlerin yükselmesiyle de kan viskozitesi artar ve böylece daralan damarlarda kan akımı azalır ve trombüsler oluşarak damarları tıkar.

Gastrik ülser, ağız ve üst solunum yollarında enflamasyon, lökositoz ve poliglobuli, retrobülber optik nevrit, troid fonksiyon bozuklukları, osteoporöz sigara içenlerde daha sık ortaya çıkan hastalıklardır. Sigara kullanımı fenasetin, pentazosin, teofilin, propranolol gibi

ilaçların metabolizmasını da etkiler. Spontan düşük, prematür doğum, retroplasenter hematoma riski sigara kullanımıyla artar (Aykut 2000).

2.3. Sigara ve Periodontal Hastalık

Hastaların periodontal durumları üzerinde sigaranın etkilerini saptamak için çalışmalar iki yol izlenerek yapılmaktadır:

1)Bireyler üzerindeki direkt etkileri: Kişinin periodontal durumunu gösteren gingivitis, kanama, sulkus derinliği ve diğer ölçümleri içeren sağlık parametrelerinin değerlendirilmesi

2)İndirekt etkileri: Dişler üzerindeki renklenmeler, plak birikimi ve diştaşı oluşumu değerlendirilerek yapılan oral hijyen durumlarının değerlendirilmesi.

Sigara içenlerde ve içmeyenlerde, yapılan tedaviye karşı doku cevabının ve periodontal durumdaki farklılıkların değerlendirmesi, bu konu üzerinde yoğun araştırmalar yapılmasını gerektirmiştir. Araştırmalardan elde edilen bulgular tutarlı, ölçülen değişkenler ve ölçüm yöntemleri kıyaslanabilir olmasa da sigara kullanımı, bireylerin oral hijyenlerini kötüleştirmekte, dolayısıyla gingivitis ve periodontitiste zayıf oral hijyenle birlikte bir ko-faktör olarak rol oynamaktadır (Rivera-Hidalgo 1986).

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar (Rivera-Hidalgo 1986, Bergström ve Eliasson 1987a, Bergström ve Eliasson 1987b, Genco ve Loe 1993, Haber ve ark 1993, Bergström ve Preber 1994, Bergström ve ark 2000a, Bergström ve ark 2000b) sigara tüketimi ve periodontal hastalık arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bergström 1989'da yaptığı bir çalışmada sigara içenlerin, içmeyenlerden iki kat daha fazla periodontal hastalık riskine sahip olduğunu ve sigaranın, hastalığın ilerlemesiyle ilişkili olduğunu açıklamıştır. Sigara kullanımının periodontal hastalıkla ilişkisini araştıran çalışmalarda (Bergström 1989, Haber ve Kent 1992, Haber ve ark 1993, Tomar ve Asma 2000) sigaranın, periodontitis için majör risk faktörü

olduğu belirtilmiştir. Ayrıca sigaranın periodontitis için en önemli ve tek çevresel risk faktörü olabileceği de ortaya konmuştur (Haber ve ark 1993).

Sigara içme alışkanlığı, ağız boşluğunda pek çok zararlı değişikliklere neden olmaktadır. Periodontal dokularda öncelikle vazodilatasyon ve daha sonra nikotinin vazokonstrüktör etkisinden dolayı kan akımının azaldığı ve bunun sonucu olarak, dişeti enflamasyonu, kızarıklık ve kanamanın azalmasıyla periodontal problemlerin erken belirtilerinin inhibe olduğu gözlenmiştir (Turnbull 1995). 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 (Haber ve ark 1993, Stoltenberg ve ark 1993, Linden ve Mullally 1994, Çanakçı ve ark 1999). 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 (Bergström ve Eliasson 1987b, Linden ve Mullally 1994, Van der Weijden ve ark 2001) ve daha fazla ataşman kaybına sahip olduğu şeklindedir (Grossi ve ark 1994, Grossi ve ark 1995, Axelsson ve ark 1998, Albandar ve ark 2000). Ataşman kaybının relatif riskinin, 25-74 yaş arası bireylerde orta derecede sigara içme hikayesi olanlarda 2.77, ağır içicilerde ise 4.75 olduğu ortaya konmuştur (Grossi ve ark 1994). 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 (Axelsson ve ark 1998). Preber ve Bergström (1985b) ve Bergström ve Boström (2001) yaptıkları çalışmalarda plak seviyesi sigara içmeyenlerden daha fazla olmasına rağmen, periodontitisli sigara içen hastalarda sondalamada kanamanın daha az olduğunu, Grossi ve ark (1997) ve Van der Weijden ve ark (2001) ise her iki grup arasında bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Periodontal hastalığı tanımlamak için kullanılan kriterlere dayanarak yapılan çalışmalarda, sigara içenler, içmeyenlerden 2.6 ile 6 kat daha fazla periodontal yıkım göstermiştir (Beck ve ark 1990, Haber ve Kent 1992, Stoltenberg ve ark 1993, Bergström ve Preber 1994, Grossi ve ark 1994). 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 (Mullally ve Linden 1996, Kerdvongbundit ve Wikesjö 2000).

Literatürde sigara kullanımının kemik üzerinde etkileri olduğunu gösteren bulgulara göre, hiç içmeyenlerle kıyaslandığında sigara içenlerde azalmış kemik mineral içeriği kaydedilmiştir (Bergström ve Eliasson 1987a, Bergström ve ark 1991) ve alveoler kemik kaybının da sigara içenlerde daha fazla olduğu bulunmuştur (Bergström ve Eliasson 1987a, Grossi ve ark 1995, Mullally ve ark 1999, Bergström ve ark 2000a). Oral hijyenin etkisi göz önünde bulundurulduğunda bile sigara içenlerde yıkım daha şiddetli olmuştur. Benzer bulgular daha geniş, kontrollü, cross-sectional populasyon çalışmalarında (Feldman ve ark 1983, Martinez-Canut ve ark 1995) ve çeşitli uzun süreli çalışmalarda kaydedilmiştir (Bergström ve Preber 1994, Bergström ve ark 2000a, Machuca ve ark 2000). Alveoler kemik yüksekliğinin kök uzunluğunun yüzdesi olarak hesaplandığı bir çalışmada, ortalama kemik yüksekliği sigara içenlerde %77-78, içmeyenlerde ise %83 olarak bulunmuştur (Bergström ve Eliasson 1987a). Elde edilen bütün bulgular sigara içenlerin daha fazla ataşman ve kemik kaybına, artmış cep derinliği ve diştaşı (Bergström 1999) oluşumuna ve değişken seviyede plak (Feldman ve ark 1983, Bergström ve ark 2000) ve enflamasyona (Grossi ve ark 1997 ve Van der Weijden ve ark 2001) sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Baloş ve ark (1983) ve Ismail ve ark (1983) ise, benzer düzeyde oral hijyene sahip sigara içenler ve içmeyenler kıyaslandığında, periodontal durumları arasında istatistiksel olarak belirgin bir farklılık bulamamış ve sigaranın daha zayıf oral hijyenle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

2.3.1. Sigara miktarı

İçilen sigara miktarı ve periodontal hastalıklar üzerine yapılan çalışmalar (Grossi ve ark 1994, Grossi ve ark 1995, Martinez-Canut ve ark 1995) içilen miktar ile periodontitisin prevalansı ve şiddeti arasında bir ilişki olduğunu saptamıştır. Bu ilişki, orta şiddetli ve şiddetli periodontal hastalığın prevalansı ile günlük içilen sigara sayısı (Haber ve ark 1993, Grossi ve ark 1994, Grossi ve ark 1995, Martinez-Canut ve ark 1995) ve sigara içilen yıl arasındadır (Haber ve Kent 1992, Grossi ve ark 1994, Grossi ve ark 1995). Ataşman kaybının şiddetinin günde 1 sigara içerek %0.5, 10 sigara içerek %5 ve 20 sigara içerek %10 arttığı bulunmuştur (Martinez-Canut ve ark 1995). Tomar ve Asma (2000), günde içilen sigara sayısı ve periodontitis arasında doz-cevap ilişkisi olduğunu ortaya koymuşlardır.

2.3.2. Sigara içme yaşı ve periodontal hastalık

Kırk yaşın altındaki bireyler üzerinde yapılan çalışmalar, sigara kullanımının, genç erişkinlerde periodontal durum üzerinde güçlü, negatif etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Haber ve ark 1993, Linden ve Mullally 1994, Machuca ve ark 2000). Hiç içmeyenlerle kıyaslandığında 19-30 yaş arası sigara içenlerde 3.9, 31-40 yaş arası 2.8 kez daha fazla periodontitis riski gözlenmiştir (Haber ve ark 1993). Generalize agresif periodontitisli sigara içen bireylerde, içmeyenlere göre daha fazla etkilenmiş diş ve ataşman kaybı olduğu (Mullally ve ark 1999), bununla birlikte, lokalize agresif periodontitisli genç hastalarda, ataşman kaybının sigara kullanımından etkilenmediği bulunmuştur (Schenkein ve ark 1995). Bu çalışmaların ışığı altında, sigara içmenin 20 ve 30'lu yaşlardaki genç erişkinlerde periodontal yıkımla güçlü bir ilişkisi bulunduğu ortaya konmuştur. Bergström ve ark (2000b) ise sigaranın periodontal sağlık üzerine etkilerinin 40-69 yaş arası bireylerde, 20-39 yaş arası bireylere göre daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.

2.3.3. Periodontal tedavide sigaranın etkisi

Sigara kullanımı, periodontal tedaviye cevapta, önceden belirlenebilir, majör değişkenlerden biri olarak tanımlanmaktadır. Pucher ve ark (1997), diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesini içeren başlangıç periodontal tedaviden 9 ay sonra sigara içen ve içmeyen gruplar arasında klinik ölçümlerde herhangi bir farklılık bulamamışlardır. Yücesoy ve Baloş (1998) ise yaptıkları çalışmada sigara içen ve içmeyen grupların yüksek oranda başlangıç periodontal tedaviye ihtiyacı olduğunu, ancak sigara içen grupta tedavi ihtiyacının daha da arttığını bildirmişlerdir. En az 5 yıllık bir süredir destekleyici periodontal tedavi altında bulunan hastalardan sigara içenlerin iki kat daha fazla diş kaybına sahip oldukları belirtilmiştir (Newman ve ark 1994). Sigara kullanımının, cerrahi olmayan periodontal tedavi üzerine etkisini inceleyen çalışmaların büyük bir çoğunluğu, içmeyenlere göre sigara içenlerde, sondalama cep derinliğinde azalmanın ve ataşman kazancının daha az olduğunu göstermiştir (Preber ve Bergström 1985a, Grossi ve ark 1996, Kaldahl ve ark 1996). Periodontitis nedeniyle cerrahi olarak tedavi edilen ve sonra uzun süreli takip edilen hastalar arasında sigara içenler, yine sondalama cep derinliğinde daha düşük azalma miktarı, klinik ataşman seviyesi ve kemik yüksekliğinde daha az kazanç olduğunu göstermişlerdir (Kaldahl ve ark 1996).

Rejeneratif işlemlerden sonra da klinik ataşman kazancı sigara içenlerde daha az bulunmuştur (Rosen ve ark 1996). Dişeti çekilmesi tedavisinde uygulanan subepitelial bağ dokusu greftinin başarısında (Harris 1994, Zucchelli ve ark 1998) ve implant başarı oranlarında sigaranın etkisini gösteren veriler ise çelişkilidir (Jones ve Triplett 1992, Weyant 1994).

2.3.4. Sigara ve periodontal mikrobiyoloji

Periodontal hastalıkların, doku yıkımına neden olan patojenik olayları aktive eden bakterilerce başlatıldığı bilinmektedir. Temel olarak, periodontal hastalıklı sigara içen ve içmeyen bireylerde aynı subgingival mikroflora gözlenmektedir. Bu nedenle, periodontal sağlık üzerine sigara kullanımının etkisinin subgingival florayla ilişkili olamayacağı düşünülmektedir ve önceki çalışmalarda sigara kullanımının, bazı önemli periodontal patojenlerin subgingival kolonizasyonunu etkilemediği gösterilmiştir (Preber ve ark 1992, Stoltenberg ve ark 1993, Boström ve ark 1998). Bu gözlemler, sigara kullanımının, konağın immün sistemini etkileyebileceğini ortaya koymaktadır.

Literatürde sigara kullanımının mikrobiyal plak miktarı üzerine yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar farklıdır. Sigara içmeyenlere kıyasla, içenlerin daha fazla dental plağa sahip oldukları veya plak bakterilerinin daha farklı veya virulan olduğu şeklindedir (Preber ve ark 1980, Linden ve Mullally 1994, Zambon ve ark 1996). Ancak içmeyenlere göre, sigara içenlerde, plak birikim seviyesinin daha az olduğunu saptayan çalışmalar da mevcuttur (Feldman ve ark 1983, Bergström ve ark 2000b, Machuca ve ark 2000). Bununla birlikte, Monteiro da Silva ve ark'nın 1998'de yaptığı bir araştırmada her iki grup arasında plak birikim seviyelerinde herhangi bir farklılık olmadığı gösterilmiştir.

Subgingival mikrobiyal flora incelendiğinde ise, sigara içenler ve içmeyenler arasında derin ceplerden elde edilen periodontal patojenlerin yüzdesi açısından farklılık olmadığı saptanmıştır (Preber ve ark 1992, Stoltenberg ve ark 1993, Boström ve ark 2001). Ayrıca Preber ve ark (1995), cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası içen ve içmeyen gruplar arasında periodontal mikrofloranın eliminasyonunda herhangi bir farklılık bulamamıştır. Bu sonuçlara zıt olarak Zambon ve ark (1996) ise, hiç sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Bacteroides*

forsythus' un pozitif olduğu bireylerin oranının, içenlerde belirgin Şekilde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.

2.4. Konak Savunma Sistemi ve Sigara

Periodontal hastalıkların ve buna bağlı diş kaybının prevalansı ve Őiddetinde sigara kullanımının rolü üzerine artan bir ilgi vardır. Ancak halen periodontal hastalığın ilerlemesi üzerine sigara içmenin negatif etkisi altında yatan mekanizma tam olarak anlaŐılamamıŐtır. Genellikle, sigara kullanımı iki farklı mekanizmayla konak cevabını deđiŐtirerek artmış periodontal yıkıma yol açabilir:

1)Enfeksiyon ntrolizasyonunda normal konak cevabının bozulması ve

2)Sağlıklı periodontal dokuların yıkımına neden olan deđiŐiklikler (Lamster 1992).

Sigara kullanımının ve sigaradaki suda znebilen komponentlerin normal PMNL kemotaktik ve fagositik yeteneğini olumsuz yönde etkilediği ve tütün metabolitlerinin de PMNL fagositik fonksiyonunu tehlikeye attığı gösterilmiştir (Kenney ve ark 1977, Kraal ve ark 1979, Pabst ve ark 1995). Noble ve Penny (1975), sigara içen bireylerin periferal kan lökositlerinde kemotaktik defekt olduğunu ve aynı zamanda hiç içmeyenlerle kıyaslandığında total lökosit sayılarının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Periodontitis ve sigara kullanımının beyaz kan hücreleri ve özellikle nötrofillerin sayısında artıŐa yol açtığı da ortaya konmuştur (Fredriksson ve ark 1998, 1999). Ayrıca, Marrigio ve ark (2001), sigara içen periodontitisli bireylerin DOS'nda yüksek oranda PMN apoptozisi belirlemiŐler ve nikotinin bu hücreler üzerinde apoptotik etkisi olduğunu bulmuşlardır.

Sigaranın generalize agresif periodontitisli erişkinlerde azalmış serum IgG₂ seviyesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tangada ve ark 1997, Quinn ve ark 1998). Bozuk IgG₂ cevabının periodontitis riskini artırdığı kabul edilmektedir, ancak sigara içme ve bozulmuŐ IgG₂ cevabı arasındaki iliŐkinin nedeni ve etkisi hala tam olarak anlaŐılamamıŐtır (Quinn ve

ark 1998). Ayrıca sigara içenlerde *Prevotella intermedia* ve *Fusobacterium nucleatum* 'a karşı serum IgG antikor seviyelerinin ve sekretuar IgA'nın içmeyenlere göre belirgin seviyede azaldığı bulunmuştur (Rivera-Hidalgo 1986).

Sigara içeriği üzerinde yapılan bir çalışmada nikotinin, periodontal fibroblastlarda depolanabildiği ve salınabildiği saptanmıştır (Hanes ve ark 1991). Ancak, nikotine maruz kalan fibroblastların çeşitli yüzeylere yapışma yeteneğinde bozulma veya artış olup olmadığı tam olarak açıklanamamıştır (Raulin ve ark 1989, Peacock ve ark 1993). Ayrıca nikotinin fibroblastların fibronektin ve kollajen üretimini inhibe edebildiği ve fibroblast kollajenaz aktivitesini artırabildiği de belirtilmiştir (Tipton ve Dabbous 1995). Tütün komponentlerinin, periodontal doku yıkımında rol oynayan sitokinler veya enflamatuar mediatörlerin üretimini modifiye edebildiği saptanmıştır (Boström ve ark 1998). Bununla birlikte yumuşak ve sert dokulardaki revaskularizasyonu bozduğu ve konak cevabındaki tüm bu değişikliklerin periodonsiyumun reperatif ve rejeneratif potansiyelini etkileyebileceği ortaya konmuştur (Jones ve Triplett 1992).

2.5. Dişeti Oluşu Sıvısı (DOS)

Sigaranın periodontal dokular ve konak cevabı üzerine etkilerinin incelenmesinde en güvenilir yöntem DOS çalışmalarıdır. DOS, dişeti cebinin enflamatuar yumuşak doku duvarından kaynaklanan, başlıca enflamatuar hücreler (büyük çoğunlukla nötrofiller) ve serum proteinlerinden oluşan, seröz veya visköz enflamatuar eksudadır. Miktarı enflamasyon varlığında daha fazladır ve bazen enflamasyonun şiddetiyle orantılıdır. Sert gıdaların çiğnenmesi, diş fırçalama, gingival masaj, ovulasyon, oral kontraseptifler, sigara içme ve periodontal tedavi ile akışı miktarı artar. Ayrıca, bakterileri, doku yıkım ürünlerini, enzimleri, antikorları, kompleman ve enflamatuar mediatörleri de içerir (Carranza 1996).

Periodontal hastalık aktivitesini objektif değerlendirebilecek parametreler bulabilmek amacıyla salya, kan, bakteri plağı ve DOS örnekleri incelenmektedir. Araştırmalar sonucunda DOS düzeyi ve moleküler yapısının lokal doku yıkımını daha iyi yansıttığı saptanmıştır. Enflamasyon, vasküler eksudasyonla ilişkilidir ve bu serum içeriğı, dişeti oluğu sıvısından toplanabilir ve enflamatuvar olayı değerlendirmek için analiz edilebilir. Bu deneyler, 3 genel grup araştırılarak gerçekleştirilir: 1) enflamasyon ürün ve mediatörleri, 2) konak-kaynaklı enzimler, 3) doku yıkım ürünleri.

Periodontal hastalığın diagnostik markırları olarak çalışılan enflamasyonun konak enflamatuvar ürün ve mediatörleri prostaglandin E₂ (PGE₂), sitokinler, antibakteriyel antikorlar, total protein ve akut faz proteinlerini içermektedir. Ayrıca aspartat aminotransferaz, nötral proteaz, kollajenaz, β -glukuronidaz, laktat dehidrogenaz, nötrofil elastaz, aril sülfataz, myeloperoksidaz ve alkalen fosfataz gibi konak-kaynaklı enzimler, periodontal hastalıkla olan ilişkileri nedeniyle ve periodontal enflamasyonun markırları olarak araştırılmaktadır. Glukozaminoglikanlar, hidrokisprolin, fibronektin, bağ dokusu proteinleri ve kalprotektin gibi doku yıkım ürünleri de hastalığın klinik ölçümleriyle ilişkilendirilmiştir (Armitage 1996).

DOS ile ilgili araştırmalarda sıvı örnekleme için metilsellülöz filtre kağıdı (Lamster ve ark 1986), trianguler şekilli nitrosellülöz (Bowers ve ark 1991), kapiller tüp (Chambers ve ark 1991), kağıt koni (Villela ve ark 1987), sulkus içi yıkama kullanılmakta, en yaygın olarak filtre kağıdı tercih edilmektedir. Bunlar sulkus içerisinde bir direnç hissedilinceye kadar (sulkus içi yöntem) veya sulkus girişinde (sulkus dışı yöntem) yerleştirilerek kullanılmaktadır (Carranza 1996).

Bakteriyel ürünler, monositler/makrofajları, lenfositleri, fibroblastları ve endotelial hücreleri stimüle ederek pro-enflamatuvar ve immüno-sekretuar sitokinlerin sentezi ve salınımı gerçekleştirirler (Genco 1992). İnterlökin-1 (IL-1), IL-6 ve TNF gibi çeşitli sitokinlerin, doku

yıkım mediatörleri olarak periodontal hastalıkta konak cevabına katıldıkları düşünülmektedir ve periodontal hastalıklı bireylerin DOS'nda bu sitokinlerin seviyesinde artış gözlenmiştir (Masada ve ark 1990, Page 1991, Geivelis ve ark 1993, Gemmell ve Seymour 1993, Boström ve ark 1999).

Sigara içenlerde nikotinin vazokonstrüktör etkisinden dolayı, bakteriyel gelişime yatkınlığı artıran DOS akışında azalma gözlenmiştir (Turnbull 1995, Rosa ve ark 2000). McLaughlin ve ark (1993) sigara içenlerde içmeyenlere göre DOS akışında geçici bir artış olduğunu, Işimer ve ark (1997) ise DOS hacminin istatistiksel olarak belirgin bir şekilde arttığını kaydetmişlerdir.

2.5.1. Sitokinler

Bağ dokusundaki lenfositler, enflamatuar hücreler ve diğer hücresel elementler arasındaki kompleks etkileşimler, sitokinler olarak adlandırılan düşük moleküler ağırlıklı bir dizi proteinle yönetilir. Lenfositler tarafından üretilen sitokinlere lenfokin, monositler tarafından üretilenlere monokin, kemotaksiste etkili olanlara kemokin ve tek bir lökosit tarafından üretilip diğer lökositler üzerinde rol oynayan sitokinlere ise interlökin denilmektedir. Biyolojik aktivitelerine göre isimlendirilen diğer sitokinlerin bazıları tümör nekroz faktör (TNF), makrofaj aktive edici faktör (MAF), makrofaj migrasyonunu inhibe edici faktör (MIF), lökosit kaynaklı kemotaktik faktör (CTX), lenfotoksin (LT) ve osteoklast aktive edici faktör (OAF) dır (Decker 2000).

İmmun efektör hücrelerin gelişimi ve düzenlenmesinde etkili olan sitokinler, hücreden hücreye iletişim ve direkt efektör fonksiyonlarına da yardımcı olur. Sitokinler, pek çok fizyolojik cevapta önemli rol oynayan geniş bir hücre grubu tarafından üretilmelerine rağmen, majör kaynakları T hücreleri ve makrofajlardır (Seymour ve Gemmell 2001). Sitokinler, kendilerinin üretildiği hücrelere bağlanarak otokrin fonksiyon, üretildiği hücre yakınındaki

hücrelere bağlanarak parakrin fonksiyon ve daha uzak hücrelere bağlanarak endokrin fonksiyonları gösterirler (Nisengard ve ark 1996, Decker 2000). Ayrıca farklı hücrelerden farklı biyolojik aktiviteleri sağlayan pleiotrofik etki de gösterebilirler. Uygun sitokinlerin üretimi, koruyucu immünitinin gelişmesi için gereklidir, ancak uygun olmayan sitokinler üretilirse, destrüktif veya progresif hastalık oluşabilir. Bununla birlikte immün sistemin, patojene özel doğru cevabı nasıl seçtiği ise açık değildir. Sitokinler, öncelikle birbirlerini indükleyerek, sonra hücre yüzey reseptörlerini transmodule ederek ve daha sonra da hücre fonksiyonu üzerine sinerjistik veya antagonistik etki göstererek bir ağ içerisinde etkileşirler (Seymour ve Gemmell 2001).

Sitokinler ve prostaglandinlerin lokal seviyelerinin enflame dişeti dokusundan alınan mononükleer hücrelerde immunglobulin üretimini düzenledikleri bulunmuştur (Harrell ve ark 1995). Periodontal dokularda plazma hücreleri ve lenfositlerin akümüasyonu sonucu, sitokinlerin periodontal patolojik değişikliklere yol açtığı saptanmıştır. Hücresel mekanizmalar ve sitokinlerin salınımı, periodontitisinde gözlenen enflamatuvar işlemin başlaması ve ilerlemesine yol açabilir (Nisengard ve ark 1996). Lokal olarak üretilen sitokinlerin, periodontitiste gözlenen bağ dokusu yıkımı ve kemik kaybından sorumlu olduğu (Gemmell ve Seymour 1993) ve sitokinlerin net etkilerinin büyük bir oranda konsantrasyonlarına, lezyonda görüldükleri zamana ve inhibitörlerinin aktivitesine bağlı olduğu düşünülmektedir (Genco 1990).

Sigara kullanımı, pro-enflamatuvar sitokinlerin salınımını etkileyerek enflamatuvar olaylara katkıda bulunur. Bu gözlemler, lokal 'sitokin ağında' dişeti mononükleer hücrelerinin ve birtakım mediatörlerin artmış seviyelerinin periodontal hastalığın gelişmesinde önemli bir patojenik rol oynayabileceği görüşünü desteklemektedir (Czuscak ve ark 1996).

2.5.1.1. Sigara ve İnterlökün-6

Literatürde β_2 -interferon (IFN- β_2), B-hücresi stimüle edici faktör 2 (BSF-2), 26 kDa protein, hibridoma/plasmasitoma growth faktör (HPGF veya IL-HP1), hepatosit stimüle edici faktör (HSF), tip 2 monosit granülosit indükleyici (MGI-2) gibi farklı isimlerle de tanımlanmıştır. Moleküler klonlama çalışmaları, tüm bu moleküllerin özdeş olduğunu göstermiştir (Hirano ve ark 1990). T_{helper} (T_h) hücreleri, makrofajlar, monositler, fibroblastlar, endotelial hücrelerden salınan IL-6, pleotrofik bir sitokindir (Decker 2000). Kono ve ark (1991), kronik periodontitisli hastaların enflame dokularından izole edilen dişeti mononükleer hücrelerinin spontane olarak IL-6 ürettiğini belirtmişlerdir. *Porphyromonas gingivalis* ve *Actinobacillus actinomycetemcomitans*'tan elde edilen lipopolisakkaritlerin ve IL-1' in direkt olarak insan dişeti fibroblastlarından IL-6 üretimi üzerine stimülatör etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Wendell ve Stein 2001). Periodontal hastalığın patogenezinde de önemli olan IL-6, insan B-lenfositlerinden immunglobulin sekresyonunu stimüle eden, T-hücrelerini aktive eden, hepatositlerden akut faz proteinlerinin sentez ve sekresyonunu ve kompleman sistemini aktive eden multifonksiyonel bir proteindir. Bartold ve Haynes (1991), IL-6'nın enflamatuvar periodontal hastalıklar ile ilişkili moleküler olaylarda önemli rol oynadığını ve enflamasyon alanlarında artmış IL-6 üretiminin, periodontal hastalıklardaki poliklonal B-hücre aktivasyonuna katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte Tovey ve ark (1988), IL-6, TNF ve IL-1'in normal birey dokularında hücresel gelişim ve fonksiyonun düzenleyicisi olarak ve homeostazisin idamesinde de rolü olduğunu açıklamışlardır.

Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, neoplaziler, travma ve kronik enflamatuvar hastalıklar durumunda kan ve biyolojik sıvılarda IL-6 seviyesi artmaktadır (Hirano ve ark 1990). Periodontal hastalıklarda enflamatuvar alanlarında da artan IL-6 seviyesi, fibroblastların büyümesini inhibe ederek, osteoklast sayısını arttırarak, osteoblast alkalen fosfataz aktivitesini ve kollajen sentezini inhibe ederek kemik yıkımına neden olmaktadır. Ayrıca IL-6

ve IL-1 kombinasyonu, sinerjistik olarak *in vitro* kemik yıkımını artırıcı etki göstermektedir (Ishimi ve ark 1990). Kono ve ark (1991), IL-6'nın enflame dişeti dokusunda gözlenen IgG miktarındaki artıştan da sorumlu olduğunu saptamıştır. Ancak IL-6'nın, periodontal hastalıklar için yararlı bir indikatör veya diagnostik markır olabileceği de savunulmaktadır (Geivelis ve ark 1993, Reinhardt ve ark 1993).

Lee ve ark (1995), IL-6'nın DOS seviyesinin tedaviye cevap vermeyen periodontitis hastalarında hastalık aktivitesinin olası bir indikatörü olarak rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. Atilla ve Kütükçüler (1998), sağlıklı alanlarla kıyaslandığında, gingivitisli alanlarda daha yüksek DOS IL-6 seviyesi belirlemişlerdir. Bozkurt ve ark (2000) ise romatoid artritli olan ve olmayan periodontitis hastalarının DOS IL-6 seviyelerinde gruplar arasında herhangi bir farklılık gözlememişlerdir.

Boström ve ark (1999), sigarayla ilgili yaptıkları çalışmada ise, orta şiddetli ve şiddetli periodontitisli sigara içen bireylerin dişeti oluğu sıvısında, IL-6 seviyesinin sigara kullanımından etkilenmediğini belirlemişlerdir.

2.5.1.2. Sigara ve Tümör Nekroz Faktör- α

Kaşektin olarak bilinen ve 17.000 kDa'luk bir protein olan TNF- α ve lipopolisakkarit içeren gram negatif bakteriyel komponentler ve diğer enfeksiyöz ajanların stimülasyonundan sonra makrofajlar ve monositlerce salınan pek çok sitokinden biridir. Doğal öldürücü hücreler ve mast hücreleri tarafından da salınabilen TNF'ün esas fizyolojik fonksiyonu, nötrofil ve monositleri enfeksiyon alanına çekerek aktive etmektir. Bununla birlikte, lökositlerin endotelial hücrelere yapışmasında yardımcı olur ve bunların fagositoz ve kemotaksisini artırır (Nisengard 1996). Makrofaj indüklü anjiogenezise yol açan makrofajları etkileyerek, periodontal hastalıkta görülen vasküler değişikliklerde rol oynayabilir (Leubovich ve ark 1987). Ayrıca, dişeti fibroblastları dahil bütün fibroblastları stimüle ederek kollajenaz

üretmelerine neden olur, osteoklastların aktivasyonunda da rol oynar ve bunları kemik rezorpsiyonu için stimüle eder. Diğer sistemik etkileri içerisinde hipotalamus üzerine etki ederek ateş yükselmesine, hepatositler üzerine etki ederek belirli serum proteinlerinin sentezinin artmasına, uzamış üretimiyle kaşeksi gibi metabolik değişikliklere ve artmış üretimiyle kan basıncında düşüşe yol açmak sayılabilir (Abbas ve ark 2000).

Graves ve ark (1998), gingivitten periodontitise geçişin direkt olarak enflamatuvar infiltratın alveoler kemiğe hareketiyle ilişkili olduğunu ve bu aktivitenin bir kısmının IL-1 ve/veya TNF- α 'ya bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Galbraith ve ark (1998), ilerlemiş kronik periodontitisli hastalarda, artmış TNF- α üretimi ve TNF- α -308 T1,2 genotipi arasında bir ilişki olduğunu ve TNF genotipinin kronik periodontitise genetik yatkınlıkla bir ilgisi olmasa bile, şiddetli hastalığa yatkınlığın markırı olabileceğini ortaya koymuşlardır. Salvi ve ark (1997), insüline bağlı diabeti olan periodontitis hastalarında, sistemik olarak sağlıklı periodontitis hastalarına göre 62 kat daha fazla TNF- α salınımı olduğunu belirtmişlerdir.

Atilla ve Kütükçüler (1998), sağlıklı alanlarla kıyaslandığında, gingivitisli alanlarda daha yüksek DOS TNF- α seviyesi belirlemişlerdir. Lee ve ark (1995), inatçı periodontitisli hastaların aktif ve aktif olmayan alanlarında 3 aylık ölçümde DOS TNF- α düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulamamışlardır.

Boström ve ark (1998a), tedavi edilmiş ve destekleyici periodontal tedavi altında olan hastalarda, sigara içenlerde, içmeyenlere göre daha yüksek seviyede DOS TNF- α seviyesi belirlemişlerdir. Benzer şekilde, 1998 ve 1999'da yaptıkları çalışmalarda orta şiddetli ve şiddetli periodontitisli sigara içen bireylerin DOS'nda belirgin şekilde artmış TNF- α seviyesi gözlemlemişlerdir.

2.5.2. Sigara ve Alkalen Fosfataz

ALP, özellikle PMNL, supra ve sub-gingival plak bakterileri, osteoblast ve fibroblast gibi bir çok hücre tarafından üretilmektedir (McCulloch 1994). İlk olarak Ishikawa ve Cimasoni (1970) tarafından periodontal hastalık aktivite markırı olarak tanımlanan ALP, periodontal yıkımdan sorumlu olabilen bir enzimdir.

Harrap ve Penet (1992) periodontal hastalıklarda DOS ALP aktivitesinin özellikle bakteriyel kaynaklı enzimlerden kaynaklandığını göstermelerine rağmen, Binder ve ark (1987) ve Shibata ve ark (1994) ise, daha çok konak orijinli olduğunu bildirmişlerdir.

ALP aktif periodontal hastalıkta DOS'nda (Chapple ve ark 1993) ve kemik hastalığında serumda artış gösteren bir enzimdir (McCulloch 1994). Ishikawa ve Cimasoni (1970) periodontitisli hastalarda DOS ALP seviyesinin serumdakinden 3-4 kat daha fazla olduğunu, DOS ALP konsantrasyonu ve cep derinliği arasında belirgin bir korelasyon gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Binder ve ark (1987), DOS ALP konsantrasyonunun, ataşman kaybıyla pozitif ilişkili olduğunu göstermişler ve aktif hastalık için %73 sensitivite, %64 spesifite elde etmişlerdir. Nakashima ve ark (1994, 1996) da aktif alanlarda DOS ALP seviyesinin arttığını bulmuşlardır. Chapple ve ark (1994, 1996) ve Nakashima ve ark (1994) DOS ALP total miktar ve konsantrasyonu ve dişeti indeks skorları arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. İmplant çevresindeki dokuların enflamatuvar cevabının da doğal dişlere benzerlik gösterdiği ve sulkuler sıvı ALP seviyesinin klinik parametrelerle korele olduğu ortaya konmuştur (Plagnat ve ark 2002). Ayrıca ALP aktivitesinin çocuklarda, puberte sonrası gençlere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Van Den Bos ve Beertsen 1999). Literatürde, sigara kullanımının DOS ALP seviyesi üzerine etkisi ile ilgili herhangi bir çalışmaya ise rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, sigara kullanımının kronik periodontitisli hastalarda DOS IL-6 ve TNF- α düzeyleri ve ALP enzim aktivitesi üzerine etkilerini araştırmaktır.



3. MATERYAL ve METOT

3.1. Çalışma Grubu

Araştırma, S. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'ne başvuran, yaşları 32-59 arasında değişen (ortalama 45.58 ± 7.13), 20'si bayan, 21'i erkek olmak üzere 41 gönüllü hasta üzerinde yürütüldü. Hasta seçiminde herhangi bir sistemik hastalığın bulunmamasına, son 6 ay içerisinde antibiyotik kullanmamış ve daha önceden periodontal tedavi görmemiş olmalarına dikkat edildi. Klinik ve radyografik olarak kronik periodontitis teşhisi konan hastalar iki gruba ayrıldılar:

1. Sigara içen grup S(+): Günde yaklaşık bir paket (ortalama 20 adet/gün) sigara içen ve sigara içme süreleri ortalama 21.14 ± 8.49 yıl olmak üzere yaşları 32-59 arasında değişen (ortalama 44.41 ± 7.88) toplam 22 hastadan oluşmaktadır.

2. Sigara içmeyen grup S(-): Çalışma süresine kadar hiç sigara içmeyen ve yaşları 36-59 arasında değişen (ortalama 46.94 ± 6.07) toplam 19 hastadan oluşmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen her hastaya öncelikle oral hijyen motivasyonu, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirmesinden oluşan başlangıç periodontal tedavileri uygulandı. Yapılan periodontal tedavi sonrası birinci ay, çalışma başlangıcı olarak kabul edildi. Her iki grubu oluşturan bireylerde 5 mm veya daha derin sondalama cep derinliğine sahip 4 farklı interproksimal bölge çalışma alanları olarak belirlendi. Seçilen bölgelerden klinik parametreler kaydedildi. IL-6, TNF- α düzeyleri ve ALP aktivite ölçümleri için DOS örnekleri alındı. Bütün ölçümler 3. ve 6. aylarda günün aynı zaman diliminde tekrarlandı.

3.2. Klinik Değerlendirme

Hastaların, periodontal sağlığı klinik olarak Plak İndeksi (PI) (Silness ve Loe 1964), Gingival İndeks (GI) (Loe ve Silness 1963), Sondalama Cep Derinliği (SCD), Klinik Ataşman Kaybı (KAK) ve Sondalamada Kanama (SK) (Ainomo ve Bay 1975) ölçümleri ile değerlendirildi.

3.2.1. Plak indeksi

Diş yüzeyindeki plak miktarını belirlemek üzere kullanılan bu indeks;

0: Diş yüzeyinde dişeti bölgesinde plağın bulunmadığını,

1: Çıplak gözle gözlenemeyen, ancak sonda ucu gingival sulkusta gezdirildiğinde fark edilen plak varlığı,

2: Dişeti bölgesi inceden orta kalınlığa kadar plakla kaplıdır ve çıplak gözle seçilebileceğini,

3: Yumuşak eklenti miktarı fazladır, kalınlığı gingival sulkusu doldurur.

3.2.2. Gingival indeks

Dişlerin çevre yumuşak dokusundaki enflamasyon derecesini belirlemek amacıyla kullanılan indeks;

0: Sağlıklı dişetini,

1: Hafif enflamasyon, hafif renk değişikliği, ödem var, sondalamada kanama olmamasını,

2: Orta dereceli enflamasyon, dişeti parlak, kırmızı, ödemlidir. Sondalamada kanama varlığını,

3: Şiddetli enflamasyon, belirgin kızamıklık ve ödem, spontan kanamaya eğilimi ve ülserasyon gösterir.

3.2.3. Sondalama cep derinliği

Çalışma alanı olarak seçilen interproksimal bölgenin sulkus derinliği, Williams periodontal sonda (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) kullanılarak milimetrik olarak ölçüldü. Ölçüm esnasında sondanın, dişin uzun aksına paralel olmasına ve aşırı kuvvet uygulanmamasına dikkat edildi.

3.2.4. Klinik ataşman kaybı

Çalışma alanlarından Williams periodontal sonda kullanılarak mine-sement sınırından sulkus tabanına olan mesafe milimetrik olarak ölçüldü.

3.2.5. Sondalamada kanama

Periodontal sonda, dişe komşu sulkus kenarı boyunca gezdirilince 10 saniye içerisinde kanama var veya yok olarak kaydedildi.

3.3. Dişeti Oluşu Sıvısı Örnekleme

Her bir hastada, en büyük cep derinliğine (≥ 5 mm olmak üzere) sahip 4 farklı interproksimal çalışma alanından kağıt stripler (Periopaper, ProFlow, Inc., Amityville, NY, USA) kullanılarak DOS örnekleme yapıldı.

Örnekleme alanlarından, supragingival plak pamuk peletlerle uzaklaştırıldı, basınçlı hava ile kurutuldu, pamuk rulolarla izole edildi ve stripler sulkus tabanına hafif bir basınç hissedilinceye kadar yerleştirilirken kanama ve salya ile kontamine olmamasına ve mekanik bir travma oluşturulmamasına dikkat edildi (Resim 3.1). 30 saniye sulkusta bekletildi ve daha sonra Periotron 8000 (Oralflow Inc, Plainview, New York, USA) ile her bir stripin DOS hacmi ölçüldü (Resim 3.2). Her bir hastadan alınan 4 strip, 500 µl PBS (fosfatla tamponlanmış salin, pH: 7.0) içeren eppendorf tüpe konularak analizlerin yapılması için S. Ü. Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'na götürüldü.

3.4. Dişeti Oluşu Sıvısının Analizi

Tüpler içindeki sıvı 10 saniye vortekslendi (Resim 3.3) ve sonra 20 dakika shakerda karıştırıldı (Resim 3.4). 5800 rpm devirde, 20°C'de 5 dakika santrifüj edildi (HERAEUS SEPATECH) (Resim 3.5). Bu işlemden sonra 100 µl sıvı ALP için, 300 µl sıvı sitokinler için iki farklı eppendorf tüpe ayrıldı. İlk gün örnekler -25°C'de donduruldu ve sonra analiz süresine kadar -80 °C'de saklandı. Aynı işlemler 3. ve 6. aylarda da tekrar edildi.

DOS örnekleri, üretici firmanın talimatlarına göre sitokin seviyeleri için ELISA (Immunotech, Marseille, Fransa), ALP seviyesi için ALP (Bio-Clinica, Biobak, Mecidiyeköy, İstanbul, Türkiye) ticari kitleriyle analiz edildi.

3.2.5. Sondalamada kanama

Periodontal sonda, dişe komşu sulkus kenarı boyunca gezdirilince 10 saniye içerisinde kanama var veya yok olarak kaydedildi.

3.3. Dişeti Oluğu Sıvısı rneklemesi

Her bir hastada, en büyük cep derinliğine (≥ 5 mm olmak üzere) sahip 4 farklı interproksimal çalışma alanından kağıt stripler (Periopaper, ProFlow, Inc., Amityville, NY, USA) kullanılarak DOS rneklemesi yapıldı.

Örnekleme alanlarından, supragingival plak pamuk peletlerle uzaklaştırıldı, basınçlı hava ile kurutuldu, pamuk rulolarla izole edildi ve stripler sulkus tabanına hafif bir basınç hissedilinceye kadar yerleştirilirken kanama ve salya ile kontamine olmamasına ve mekanik bir travma oluşturulmamasına dikkat edildi (Resim 3.1). 30 saniye sulkusta bekletildi ve daha sonra Periotron 8000 (Oraflow Inc, Plainview, New York, USA) ile her bir stripin DOS hacmi ölçüldü (Resim 3.2). Her bir hastadan alınan 4 strip, 500 μ l PBS (fosfatla tamponlanmış salin, pH: 7.0) içeren eppendorf tüpe konularak analizlerin yapılması için S. . Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'na götürüldü.

3.4. Dişeti Oluğu Sıvısının Analizi

Tüpler içindeki sıvı 10 saniye vortekslendi (Resim 3.3) ve sonra 20 dakika shakerda karıştırıldı (Resim 3.4). 5800 rpm devirde, 20°C'de 5 dakika santrifüj edildi (HERAEUS SEPATECH) (Resim 3.5). Bu işlemden sonra 100 μ l sıvı ALP için, 300 μ l sıvı sitokinler için iki farklı eppendorf tüpe ayrıldı. İlk gün rnekler -25°C'de donduruldu ve sonra analiz süresine kadar -80 °C'de saklandı. Aynı işlemler 3. ve 6. aylarda da tekrar edildi.

DOS rnekleri, üretici firmanın talimatlarına göre sitokin seviyeleri için ELISA (Immunotech, Marseille, Fransa), ALP seviyesi için ALP (Bio-Clinica, Biobak, Mecidiyeköy, İstanbul, Türkiye) ticari kitleriyle analiz edildi.

3.2.5. Sondalamada kanama

Periodontal sonda, dişe komşu sulkus kenarı boyunca gezdirilince 10 saniye içerisinde kanama var veya yok olarak kaydedildi.

3.3. Dişeti Oluşu Sıvısı Örnekleme

Her bir hastada, en büyük cep derinliğine (≥ 5 mm olmak üzere) sahip 4 farklı interproksimal çalışma alanından kağıt stripler (Periopaper, ProFlow, Inc., Amityville, NY, USA) kullanılarak DOS örnekleme yapıldı.

Örnekleme alanlarından, supragingival plak pamuk peletlerle uzaklaştırıldı, basınçlı hava ile kurutuldu, pamuk rulolarla izole edildi ve stripler sulkus tabanına hafif bir basınç hissedilinceye kadar yerleştirilirken kanama ve salya ile kontamine olmamasına ve mekanik bir travma oluşturulmamasına dikkat edildi (Resim 3.1). 30 saniye sulkusta bekletildi ve daha sonra Periotron 8000 (Oraflow Inc, Plainview, New York, USA) ile her bir stripin DOS hacmi ölçüldü (Resim 3.2). Her bir hastadan alınan 4 strip, 500 µl PBS (fosfatla tamponlanmış salin, pH: 7.0) içeren eppendorf tüpe konularak analizlerin yapılması için S. Ü. Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'na götürüldü.

3.4. Dişeti Oluşu Sıvısının Analizi

Tüpler içindeki sıvı 10 saniye vortekslendi (Resim 3.3) ve sonra 20 dakika shakerda karıştırıldı (Resim 3.4). 5800 rpm devirde, 20°C'de 5 dakika santrifüj edildi (HERAEUS SEPATECH) (Resim 3.5). Bu işlemden sonra 100 µl sıvı ALP için, 300 µl sıvı sitokinler için iki farklı eppendorf tüpe ayrıldı. İlk gün örnekler -25°C'de donduruldu ve sonra analiz süresine kadar -80 °C'de saklandı. Aynı işlemler 3. ve 6. aylarda da tekrar edildi.

DOS örnekleri, üretici firmanın talimatlarına göre sitokin seviyeleri için ELISA (Immunotech, Marseille, Fransa), ALP seviyesi için ALP (Bio-Clinica, Biobak, Mecidiyeköy, İstanbul, Türkiye) ticari kitleriyle analiz edildi.

3.2.5. Sondalamada kanama

Periodontal sonda, dişe komşu sulkus kenarı boyunca gezdirilince 10 saniye içerisinde kanama var veya yok olarak kaydedildi.

3.3. Dişeti Oluşu Sıvısı Örnekleme

Her bir hastada, en büyük cep derinliğine (≥ 5 mm olmak üzere) sahip 4 farklı interproksimal çalışma alanından kağıt stripler (Periopaper, ProFlow, Inc., Amityville, NY, USA) kullanılarak DOS örnekleme yapıldı.

Örnekleme alanlarından, supragingival plak pamuk peletlerle uzaklaştırıldı, basınçlı hava ile kurutuldu, pamuk rulolarla izole edildi ve stripler sulkus tabanına hafif bir basınç hissedilinceye kadar yerleştirilirken kanama ve salya ile kontamine olmamasına ve mekanik bir travma oluşturulmamasına dikkat edildi (Resim 3.1). 30 saniye sulkusta bekletildi ve daha sonra Periotron 8000 (Oraflow Inc, Plainview, New York, USA) ile her bir stripin DOS hacmi ölçüldü (Resim 3.2). Her bir hastadan alınan 4 strip, 500 µl PBS (fosfatla tamponlanmış salin, pH: 7.0) içeren eppendorf tüpe konularak analizlerin yapılması için S. Ü. Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'na götürüldü.

3.4. Dişeti Oluşu Sıvısının Analizi

Tüpler içindeki sıvı 10 saniye vortekslendi (Resim 3.3) ve sonra 20 dakika shakerda karıştırıldı (Resim 3.4). 5800 rpm devirde, 20°C'de 5 dakika santrifüj edildi (HERAEUS SEPATECH) (Resim 3.5). Bu işlemden sonra 100 µl sıvı ALP için, 300 µl sıvı sitokinler için iki farklı eppendorf tüpe ayrıldı. İlk gün örnekler -25°C'de donduruldu ve sonra analiz süresine kadar -80 °C'de saklandı. Aynı işlemler 3. ve 6. aylarda da tekrar edildi.

DOS örnekleri, üretici firmanın talimatlarına göre sitokin seviyeleri için ELISA (Immunotech, Marseille, Fransa), ALP seviyesi için ALP (Bio-Clinica, Biobak, Mecidiyeköy, İstanbul, Türkiye) ticari kitleriyle analiz edildi.

3.2.5. Sondalamada kanama

Periodontal sonda, dişe komşu sulkus kenarı boyunca gezdirilince 10 saniye içerisinde kanama var veya yok olarak kaydedildi.

3.3. Dişeti Oluğu Sıvısı rneklemesi

Her bir hastada, en büyük cep derinliğine (≥ 5 mm olmak üzere) sahip 4 farklı interproksimal çalışma alanından kağıt stripler (Periopaper, ProFlow, Inc., Amityville, NY, USA) kullanılarak DOS rneklemesi yapıldı.

Örnekleme alanlarından, supragingival plak pamuk peletlerle uzaklaştırıldı, basınçlı hava ile kurutuldu, pamuk rulolarla izole edildi ve stripler sulkus tabanına hafif bir basınç hissedilinceye kadar yerleştirilirken kanama ve salya ile kontamine olmamasına ve mekanik bir travma oluşturulmamasına dikkat edildi (Resim 3.1). 30 saniye sulkusta bekletildi ve daha sonra Periotron 8000 (Oraflo Inc, Plainview, New York, USA) ile her bir stripin DOS hacmi ölçüldü (Resim 3.2). Her bir hastadan alınan 4 strip, 500 μ l PBS (fosfatla tamponlanmış salin, pH: 7.0) içeren eppendorf tüpe konularak analizlerin yapılması için S. . Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'na götürüldü.

3.4. Dişeti Oluğu Sıvısının Analizi

Tüpler içindeki sıvı 10 saniye vortekslendi (Resim 3.3) ve sonra 20 dakika shakerda karıştırıldı (Resim 3.4). 5800 rpm devirde, 20°C'de 5 dakika santrifüj edildi (HERAEUS SEPATECH) (Resim 3.5). Bu işlemden sonra 100 μ l sıvı ALP için, 300 μ l sıvı sitokinler için iki farklı eppendorf tüpe ayrıldı. İlk gün rnekler -25°C'de donduruldu ve sonra analiz süresine kadar -80 °C'de saklandı. Aynı işlemler 3. ve 6. aylarda da tekrar edildi.

DOS rnekleri, üretici firmanın talimatlarına göre sitokin seviyeleri için ELISA (Immunotech, Marseille, Fransa), ALP seviyesi için ALP (Bio-Clinica, Biobak, Mecidiyeköy, İstanbul, Türkiye) ticari kitleriyle analiz edildi.

3.2.5. Sondalamada kanama

Periodontal sonda, dişe komşu sulkus kenarı boyunca gezdirilince 10 saniye içerisinde kanama var veya yok olarak kaydedildi.

3.3. Dişeti Oluşu Sıvısı Örnekleme

Her bir hastada, en büyük cep derinliğine (≥ 5 mm olmak üzere) sahip 4 farklı interproksimal çalışma alanından kağıt stripler (Periopaper, ProFlow, Inc., Amityville, NY, USA) kullanılarak DOS örnekleme yapıldı.

Örnekleme alanlarından, supragingival plak pamuk peletlerle uzaklaştırıldı, basınçlı hava ile kurutuldu, pamuk rulolarla izole edildi ve stripler sulkus tabanına hafif bir basınç hissedilinceye kadar yerleştirilirken kanama ve salya ile kontamine olmamasına ve mekanik bir travma oluşturulmamasına dikkat edildi (Resim 3.1). 30 saniye sulkusta bekletildi ve daha sonra Periotron 8000 (Oraflow Inc, Plainview, New York, USA) ile her bir stripin DOS hacmi ölçüldü (Resim 3.2). Her bir hastadan alınan 4 strip, 500 µl PBS (fosfatla tamponlanmış salin, pH: 7.0) içeren eppendorf tüpe konularak analizlerin yapılması için S. Ü. Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'na götürüldü.

3.4. Dişeti Oluşu Sıvısının Analizi

Tüpler içindeki sıvı 10 saniye vortekslendi (Resim 3.3) ve sonra 20 dakika shakerda karıştırıldı (Resim 3.4). 5800 rpm devirde, 20°C'de 5 dakika santrifüj edildi (HERAEUS SEPATECH) (Resim 3.5). Bu işlemden sonra 100 µl sıvı ALP için, 300 µl sıvı sitokinler için iki farklı eppendorf tüpe ayrıldı. İlk gün örnekler -25°C'de donduruldu ve sonra analiz süresine kadar -80 °C'de saklandı. Aynı işlemler 3. ve 6. aylarda da tekrar edildi.

DOS örnekleri, üretici firmanın talimatlarına göre sitokin seviyeleri için ELISA (Immunotech, Marseille, Fransa), ALP seviyesi için ALP (Bio-Clinica, Biobak, Mecidiyeköy, İstanbul, Türkiye) ticari kitleriyle analiz edildi.

3.2.5. Sondalamada kanama

Periodontal sonda, dişe komşu sulkus kenarı boyunca gezdirilince 10 saniye içerisinde kanama var veya yok olarak kaydedildi.

3.3. Dişeti Oluşu Sıvısı Örnekleme

Her bir hastada, en büyük cep derinliğine (≥ 5 mm olmak üzere) sahip 4 farklı interproksimal çalışma alanından kağıt stripler (Periopaper, ProFlow, Inc., Amityville, NY, USA) kullanılarak DOS örnekleme yapıldı.

Örnekleme alanlarından, supragingival plak pamuk peletlerle uzaklaştırıldı, basınçlı hava ile kurutuldu, pamuk rulolarla izole edildi ve stripler sulkus tabanına hafif bir basınç hissedilinceye kadar yerleştirilirken kanama ve salya ile kontamine olmamasına ve mekanik bir travma oluşturulmamasına dikkat edildi (Resim 3.1). 30 saniye sulkusta bekletildi ve daha sonra Periotron 8000 (Oraflow Inc, Plainview, New York, USA) ile her bir stripin DOS hacmi ölçüldü (Resim 3.2). Her bir hastadan alınan 4 strip, 500 µl PBS (fosfatla tamponlanmış salin, pH: 7.0) içeren eppendorf tüpe konularak analizlerin yapılması için S. Ü. Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'na götürüldü.

3.4. Dişeti Oluşu Sıvısının Analizi

Tüpler içindeki sıvı 10 saniye vortekslendi (Resim 3.3) ve sonra 20 dakika shakerda karıştırıldı (Resim 3.4). 5800 rpm devirde, 20°C'de 5 dakika santrifüj edildi (HERAEUS SEPATECH) (Resim 3.5). Bu işlemden sonra 100 µl sıvı ALP için, 300 µl sıvı sitokinler için iki farklı eppendorf tüpe ayrıldı. İlk gün örnekler -25°C'de donduruldu ve sonra analiz süresine kadar -80 °C'de saklandı. Aynı işlemler 3. ve 6. aylarda da tekrar edildi.

DOS örnekleri, üretici firmanın talimatlarına göre sitokin seviyeleri için ELISA (Immunotech, Marseille, Fransa), ALP seviyesi için ALP (Bio-Clinica, Biobak, Mecidiyeköy, İstanbul, Türkiye) ticari kitleriyle analiz edildi.

3.2.5. Sondalamada kanama

Periodontal sonda, dişe komşu sulkus kenarı boyunca gezdirilince 10 saniye içerisinde kanama var veya yok olarak kaydedildi.

3.3. Dişeti Oluşu Sıvısı Örnekleme

Her bir hastada, en büyük cep derinliğine (≥ 5 mm olmak üzere) sahip 4 farklı interproksimal çalışma alanından kağıt stripler (Periopaper, ProFlow, Inc., Amityville, NY, USA) kullanılarak DOS örnekleme yapıldı.

Örnekleme alanlarından, supragingival plak pamuk peletlerle uzaklaştırıldı, basınçlı hava ile kurutuldu, pamuk rulolarla izole edildi ve stripler sulkus tabanına hafif bir basınç hissedilinceye kadar yerleştirilirken kanama ve salya ile kontamine olmamasına ve mekanik bir travma oluşturulmamasına dikkat edildi (Resim 3.1). 30 saniye sulkusta bekletildi ve daha sonra Periotron 8000 (Oralflow Inc, Plainview, New York, USA) ile her bir stripin DOS hacmi ölçüldü (Resim 3.2). Her bir hastadan alınan 4 strip, 500 µl PBS (fosfatla tamponlanmış salin, pH: 7.0) içeren eppendorf tüpe konularak analizlerin yapılması için S. Ü. Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'na götürüldü.

3.4. Dişeti Oluşu Sıvısının Analizi

Tüpler içindeki sıvı 10 saniye vortekslendi (Resim 3.3) ve sonra 20 dakika shakerda karıştırıldı (Resim 3.4). 5800 rpm devirde, 20°C'de 5 dakika santrifüj edildi (HERAEUS SEPATECH) (Resim 3.5). Bu işlemden sonra 100 µl sıvı ALP için, 300 µl sıvı sitokinler için iki farklı eppendorf tüpe ayrıldı. İlk gün örnekler -25°C'de donduruldu ve sonra analiz süresine kadar -80 °C'de saklandı. Aynı işlemler 3. ve 6. aylarda da tekrar edildi.

DOS örnekleri, üretici firmanın talimatlarına göre sitokin seviyeleri için ELISA (Immunotech, Marseille, Fransa), ALP seviyesi için ALP (Bio-Clinica, Biobak, Mecidiyeköy, İstanbul, Türkiye) ticari kitleleriyle analiz edildi.

3.2.5. Sondalamada kanama

Periodontal sonda, dişe komşu sulkus kenarı boyunca gezdirilince 10 saniye içerisinde kanama var veya yok olarak kaydedildi.

3.3. Dişeti Oluşu Sıvısı Örnekleme

Her bir hastada, en büyük cep derinliğine (≥ 5 mm olmak üzere) sahip 4 farklı interproksimal çalışma alanından kağıt stripler (Periopaper, ProFlow, Inc., Amityville, NY, USA) kullanılarak DOS örnekleme yapıldı.

Örnekleme alanlarından, supragingival plak pamuk peletlerle uzaklaştırıldı, basınçlı hava ile kurutuldu, pamuk rulolarla izole edildi ve stripler sulkus tabanına hafif bir basınç hissedilinceye kadar yerleştirilirken kanama ve salya ile kontamine olmamasına ve mekanik bir travma oluşturulmamasına dikkat edildi (Resim 3.1). 30 saniye sulkusta bekletildi ve daha sonra Periotron 8000 (Oraflow Inc, Plainview, New York, USA) ile her bir stripin DOS hacmi ölçüldü (Resim 3.2). Her bir hastadan alınan 4 strip, 500 µl PBS (fosfatla tamponlanmış salin, pH: 7.0) içeren eppendorf tüpe konularak analizlerin yapılması için S. Ü. Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'na götürüldü.

3.4. Dişeti Oluşu Sıvısının Analizi

Tüpler içindeki sıvı 10 saniye vortekslendi (Resim 3.3) ve sonra 20 dakika shakerda karıştırıldı (Resim 3.4). 5800 rpm devirde, 20°C'de 5 dakika santrifüj edildi (HERAEUS SEPATECH) (Resim 3.5). Bu işlemden sonra 100 µl sıvı ALP için, 300 µl sıvı sitokinler için iki farklı eppendorf tüpe ayrıldı. İlk gün örnekler -25°C'de donduruldu ve sonra analiz süresine kadar -80 °C'de saklandı. Aynı işlemler 3. ve 6. aylarda da tekrar edildi.

DOS örnekleri, üretici firmanın talimatlarına göre sitokin seviyeleri için ELISA (Immunotech, Marseille, Fransa), ALP seviyesi için ALP (Bio-Clinica, Biobak, Mecidiyeköy, İstanbul, Türkiye) ticari kitleriyle analiz edildi.

3.2.5. Sondalamada kanama

Periodontal sonda, dişe komşu sulkus kenarı boyunca gezdirilince 10 saniye içerisinde kanama var veya yok olarak kaydedildi.

3.3. Dişeti Oluşu Sıvısı Örnekleme

Her bir hastada, en büyük cep derinliğine (≥ 5 mm olmak üzere) sahip 4 farklı interproksimal çalışma alanından kağıt stripler (Periopaper, ProFlow, Inc., Amityville, NY, USA) kullanılarak DOS örnekleme yapıldı.

Örnekleme alanlarından, supragingival plak pamuk peletlerle uzaklaştırıldı, basınçlı hava ile kurutuldu, pamuk rulolarla izole edildi ve stripler sulkus tabanına hafif bir basınç hissedilinceye kadar yerleştirilirken kanama ve salya ile kontamine olmamasına ve mekanik bir travma oluşturulmamasına dikkat edildi (Resim 3.1). 30 saniye sulkusta bekletildi ve daha sonra Periotron 8000 (Oraflow Inc, Plainview, New York, USA) ile her bir stripin DOS hacmi ölçüldü (Resim 3.2). Her bir hastadan alınan 4 strip, 500 µl PBS (fosfatla tamponlanmış salin, pH: 7.0) içeren eppendorf tüpe konularak analizlerin yapılması için S. Ü. Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'na götürüldü.

3.4. Dişeti Oluşu Sıvısının Analizi

Tüpler içindeki sıvı 10 saniye vortekslendi (Resim 3.3) ve sonra 20 dakika shakerda karıştırıldı (Resim 3.4). 5800 rpm devirde, 20°C'de 5 dakika santrifüj edildi (HERAEUS SEPATECH) (Resim 3.5). Bu işlemden sonra 100 µl sıvı ALP için, 300 µl sıvı sitokinler için iki farklı eppendorf tüpe ayrıldı. İlk gün örnekler -25°C'de donduruldu ve sonra analiz süresine kadar -80 °C'de saklandı. Aynı işlemler 3. ve 6. aylarda da tekrar edildi.

DOS örnekleri, üretici firmanın talimatlarına göre sitokin seviyeleri için ELISA (Immunotech, Marseille, Fransa), ALP seviyesi için ALP (Bio-Clinica, Biobak, Mecidiyeköy, İstanbul, Türkiye) ticari kitleriyle analiz edildi.

3.2.5. Sondalamada kanama

Periodontal sonda, dişe komşu sulkus kenarı boyunca gezdirilince 10 saniye içerisinde kanama var veya yok olarak kaydedildi.

3.3. Dişeti Oluşu Sıvısı Örnekleme

Her bir hastada, en büyük cep derinliğine (≥ 5 mm olmak üzere) sahip 4 farklı interproksimal çalışma alanından kağıt stripler (Periopaper, ProFlow, Inc., Amityville, NY, USA) kullanılarak DOS örnekleme yapıldı.

Örnekleme alanlarından, supragingival plak pamuk peletlerle uzaklaştırıldı, basınçlı hava ile kurutuldu, pamuk rulolarla izole edildi ve stripler sulkus tabanına hafif bir basınç hissedilinceye kadar yerleştirilirken kanama ve salya ile kontamine olmamasına ve mekanik bir travma oluşturulmamasına dikkat edildi (Resim 3.1). 30 saniye sulkusta bekletildi ve daha sonra Periotron 8000 (Oraflow Inc, Plainview, New York, USA) ile her bir stripin DOS hacmi ölçüldü (Resim 3.2). Her bir hastadan alınan 4 strip, 500 µl PBS (fosfatla tamponlanmış salin, pH: 7.0) içeren eppendorf tüpe konularak analizlerin yapılması için S. Ü. Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'na götürüldü.

3.4. Dişeti Oluşu Sıvısının Analizi

Tüpler içindeki sıvı 10 saniye vortekslendi (Resim 3.3) ve sonra 20 dakika shakerda karıştırıldı (Resim 3.4). 5800 rpm devirde, 20°C'de 5 dakika santrifüj edildi (HERAEUS SEPATECH) (Resim 3.5). Bu işlemden sonra 100 µl sıvı ALP için, 300 µl sıvı sitokinler için iki farklı eppendorf tüpe ayrıldı. İlk gün örnekler -25°C'de donduruldu ve sonra analiz süresine kadar -80 °C'de saklandı. Aynı işlemler 3. ve 6. aylarda da tekrar edildi.

DOS örnekleri, üretici firmanın talimatlarına göre sitokin seviyeleri için ELISA (Immunotech, Marseille, Fransa), ALP seviyesi için ALP (Bio-Clinica, Biobak, Mecidiyeköy, İstanbul, Türkiye) ticari kitleriyle analiz edildi.

3.2.5. Sondalamada kanama

Periodontal sonda, dişe komşu sulkus kenarı boyunca gezdirilince 10 saniye içerisinde kanama var veya yok olarak kaydedildi.

3.3. Dişeti Oluşu Sıvısı Örnekleme

Her bir hastada, en büyük cep derinliğine (≥ 5 mm olmak üzere) sahip 4 farklı interproksimal çalışma alanından kağıt stripler (Periopaper, ProFlow, Inc., Amityville, NY, USA) kullanılarak DOS örnekleme yapıldı.

Örnekleme alanlarından, supragingival plak pamuk peletlerle uzaklaştırıldı, basınçlı hava ile kurutuldu, pamuk rulolarla izole edildi ve stripler sulkus tabanına hafif bir basınç hissedilinceye kadar yerleştirilirken kanama ve salya ile kontamine olmamasına ve mekanik bir travma oluşturulmamasına dikkat edildi (Resim 3.1). 30 saniye sulkusta bekletildi ve daha sonra Periotron 8000 (Oralflow Inc, Plainview, New York, USA) ile her bir stripin DOS hacmi ölçüldü (Resim 3.2). Her bir hastadan alınan 4 strip, 500 µl PBS (fosfatla tamponlanmış salin, pH: 7.0) içeren eppendorf tüpe konularak analizlerin yapılması için S. Ü. Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'na götürüldü.

3.4. Dişeti Oluşu Sıvısının Analizi

Tüpler içindeki sıvı 10 saniye vortekslendi (Resim 3.3) ve sonra 20 dakika shakerda karıştırıldı (Resim 3.4). 5800 rpm devirde, 20°C'de 5 dakika santrifüj edildi (HERAEUS SEPATECH) (Resim 3.5). Bu işlemde sonra 100 µl sıvı ALP için, 300 µl sıvı sitokinler için iki farklı eppendorf tüpe ayrıldı. İlk gün örnekler -25°C'de donduruldu ve sonra analiz süresine kadar -80 °C'de saklandı. Aynı işlemler 3. ve 6. aylarda da tekrar edildi.

DOS örnekleri, üretici firmanın talimatlarına göre sitokin seviyeleri için ELISA (Immunotech, Marseille, Fransa), ALP seviyesi için ALP (Bio-Clinica, Biobak, Mecidiyeköy, İstanbul, Türkiye) ticari kitleriyle analiz edildi.

3.2.5. Sondalamada kanama

Periodontal sonda, dişe komşu sulkus kenarı boyunca gezdirilince 10 saniye içerisinde kanama var veya yok olarak kaydedildi.

3.3. Dişeti Oluşu Sıvısı Örnekleme

Her bir hastada, en büyük cep derinliğine (≥ 5 mm olmak üzere) sahip 4 farklı interproksimal çalışma alanından kağıt stripler (Periopaper, ProFlow, Inc., Amityville, NY, USA) kullanılarak DOS örnekleme yapıldı.

Örnekleme alanlarından, supragingival plak pamuk peletlerle uzaklaştırıldı, basınçlı hava ile kurutuldu, pamuk rulolarla izole edildi ve stripler sulkus tabanına hafif bir basınç hissedilinceye kadar yerleştirilirken kanama ve salya ile kontamine olmamasına ve mekanik bir travma oluşturulmamasına dikkat edildi (Resim 3.1). 30 saniye sulkusta bekletildi ve daha sonra Periotron 8000 (Oralflow Inc, Plainview, New York, USA) ile her bir stripin DOS hacmi ölçüldü (Resim 3.2). Her bir hastadan alınan 4 strip, 500 µl PBS (fosfatla tamponlanmış salin, pH: 7.0) içeren eppendorf tüpe konularak analizlerin yapılması için S. Ü. Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'na götürüldü.

3.4. Dişeti Oluşu Sıvısının Analizi

Tüpler içindeki sıvı 10 saniye vortekslendi (Resim 3.3) ve sonra 20 dakika shakerda karıştırıldı (Resim 3.4). 5800 rpm devirde, 20°C'de 5 dakika santrifüj edildi (HERAEUS SEPATECH) (Resim 3.5). Bu işlemden sonra 100 µl sıvı ALP için, 300 µl sıvı sitokinler için iki farklı eppendorf tüpe ayrıldı. İlk gün örnekler -25°C'de donduruldu ve sonra analiz süresine kadar -80 °C'de saklandı. Aynı işlemler 3. ve 6. aylarda da tekrar edildi.

DOS örnekleri, üretici firmanın talimatlarına göre sitokin seviyeleri için ELISA (Immunotech, Marseille, Fransa), ALP seviyesi için ALP (Bio-Clinica, Biobak, Mecidiyeköy, İstanbul, Türkiye) ticari kitleriyle analiz edildi.

belirtmiştir. Bergström ve ark (1989) ise retrospektif çalışmalarında gingivitis belirtilerinin sigara içen grupta daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak bu çalışmada, 3. ve 6. aylık değerlendirme aralığının her ikisinde de Gİ ve SK ortalama skorlarının sigara içenlere göre içmeyenlerde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sigara içenlerde daha yüksek gingivitis skorlarının olması beklenirken daha düşük olmasının nedeni belki de sigaranın kenar dişindeki damarsal reaksiyonu baskılamasına veya enflamasyon belirtileri üzerindeki baskılayıcı etkilerine bağlı olabilir. Bununla birlikte bu çalışmada sigara içmeyen grupta Gİ ve SK ortalama skorlarının çalışma başlangıcından 6. aya doğru artan bir farklılık göstermesi ise, her iki grupta da oral hijyenin kötüleşmesine bağlı olabilir. Sigara içen grupta skorların yüksek olmaması, sigaranın enflamasyon belirtilerini baskılayıcı etkilerinin uzun süreli devam edebileceğini destekler. Ayrıca, Danielsen ve ark (1990) sigara içenlerin dişeti damarlaşma miktarının sigara içmeyenlerin yaklaşık yarısı olduğunu bulmuştur. Sigara içen ve içmeyen grupta plak skorları arasında fark olmamasına karşın, içmeyenlerde dişeti enflamasyon skorlarının yüksek olması bu damarlaşmaya da bağlı olabilir. Sigara içenlerde SK'nın daha az olması, periferik kan damarlarında vazokonstriksiyona neden olan nikotine bağlı olabilir. Ancak nikotinin, dişeti kan akımı üzerine etkisi değerlendirildiğinde; kan akımını azalttığı (Clarke ve Carey 1985), artırdığı (Baab ve Öberg 1987) veya değiştirmediyini (Meekin ve ark 2000) saptayan çalışmalar da vardır.

Literatürde sigara kullanan bireylerin, sigara içmeyenlerden daha fazla sondalama cep derinliğine sahip olduğunu gösteren çalışmalar oldukça fazladır. (Feldman ve ark 1982, Bergström ve Eliasson 1987b, Stoltenberg 1993, Linden ve Mullally 1994, Zambon 1996, Machuca ve ark 2000, Bergström ve ark 2000a, van der Weijden ve ark 2001). Bununla beraber sigara kullanımı ile ataşman kaybı arasında pozitif bir korelasyon olduğu da gösterilmiştir (Grossi ve ark 1995, Zambon 1996, Axelsson ve ark 1998, Machuca ve ark 2000, van der Weijden ve ark 2001, Albandar ve ark 2000) Sigara içen bireylerde SCD ve

KAK'nda artış nedeninin, sigara kullanımına bağı olarak daha fazla mikrobiyal plak birikimi ve daha kötü ağız hijyeni olabileceği savunulmuştur (Preber ve ark 1980, Ismail ve ark 1983, Zambon ve ark 1996). Ancak homojen gruplar üzerinde yapılan araştırmalarda, sigaranın periodonsiyuma olan zararlı etkisinin sadece plak miktarı ve kötü oral hijyenden kaynaklanmadığı ve sigaranın direkt doku yıkım etkisinin de olabileceği ileri sürülmüştür (Bergström ve Eliasson 1987a,b).

Pucher ve ark (1997) başlangıç periodontal tedaviden 9 ay sonra sigara içen ve içmeyen gruplar arasında SCD ve KAK'nda fark bulamamıştır. Benzer olarak bu çalışmada da 6 aylık değerlendirmede, SCD ortalama ölçümlerinde her iki grupta da fark olmadığı saptandı. Bu sonuçların literatürden farklı olması, değerlendirmelerin başlangıç periodontal tedavi sonrasında yapılması ve mikrobiyal plağın etkisinin ortadan kaldırılmasına bağı olabilir. Ancak cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası sigara içenlerde SCD ortalama skorlarının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (Preber ve Bergström 1985, Kaldahl ve ark 1996). Bununla birlikte Linden ve Mullally (1994) düşük mikrobiyal dental plağa sahip sigara içen ve içmeyen bireyleri karşılaştırmışlar, sigara içen gruplarda derin cepli daha çok bölgenin bulunduğunu belirtmişlerdir.

Sigara kullanımının plak indeksi üzerine etkilerinin incelendiği cross-sectional çalışmalarda, sigara içmeyenlere kıyasla, içenlerin daha fazla dental plağa sahip oldukları gösterilmiştir (Preber ve ark 1980, Linden ve Mullally 1994, Zambon ve ark 1996). Bu artış sigara kullanımının çevresel değişikliklere neden olmasına ve epitelyal yüzeye bakteri adherensini arttırmasına veya konak savunma sistemleri üzerine zararlı etkisine bağı olabilir. Bu sonuçlara zıt olarak sigara içenlerde daha düşük plak seviyesi saptanması, sigaranın aynı zamanda antiplak ajan gibi rol oynamasından ve/veya tükürük içeriğini değiştirmesinden kaynaklanabilir (Feldman ve ark 1983, Bergström ve ark 2000b, Machuca ve ark 2000). Bu sonuçlardan farklı olarak Boström ve ark (1998) cerrahi periodontal tedavi sonrası sigara içen

ve içmeyen gruplarda Pİ skorlarının aynı olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada sigara içen ve içmeyen grupların cerrahi olmayan tedavi sonrası her iki değerlendirme aralığında da Pİ ortalama skorları benzerdi. Bu sonuç, sigaranın mikrobiyal dental plak miktarı üzerine direk etkisi olmayacağı görüşünü destekler. Ancak sigara içen grupta başlangıç değerlendirmeye kıyasla 6. aydaki değerlendirmede Pİ ortalama skorlarında artan bir farklılık olması sigaranın belki de plak birikimine neden olabilecek çevresel faktörleri uzun dönemde değiştirebileceğini düşündürür.

Periodontal hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde en objektif yöntem, DOS düzeyi ve moleküler yapısının incelenmesidir. Ancak DOS hacmi hem çok az miktarda, hem de çok değişken olduğundan, günümüze kadar çok farklı DOS örnekleme yöntemi kullanılmıştır (Nakashima ve ark 1994, Boström ve ark 1999). DOS ile ilgili erken dönem çalışmalarda standart sıvı hacmi toplamak için kapiller tüpler kullanılmış, ancak bunun DOS analizi için fizyolojik bir yaklaşım olmadığı belirtilmiştir (Bang ve ark 1972, Cimasoni 1974). Son zamanlarda DOS örneklemede yaygın olarak standart kağıt stripler kullanılmaktadır. Yine DOS örnekleme süresi üzerinde farklı yaklaşımlar olmasına karşın literatürde daha yoğunlukla 30 sn süreyle yapılan örnekleme tercih edilmektedir (Rossomando ve ark 1990, Reinhardt ve ark 1994, Atilla ve Kütükçüler 1998, Ataoğlu ve ark 2002). Bu çalışmada DOS değerlendirmesinde standart kağıt stripler kullanılmış olup, periodontal cep içerisinde 30 sn bekletilmiştir. Örneklemedeki standardizasyon, tekrarlanan sıvı toplama işlemleri aynı sürede ve miktarda yapılarak sağlanabilir (Lamster 1986). DOS hacmi ve akış oranının, dişeti travması ve örneklemenin tekrarlanması gibi pek çok faktörden etkilendiği bilinmektedir. Bununla birlikte DOS sitokinleri ve enzimlerinin konsantrasyonlarına kıyasla total miktarının hastalık aktivitesiyle daha fazla ilişkili olduğu kabul edilmektedir (Nakashima ve ark 1994). Bu nedenle çalışmamızda hem sitokinler, hem de enzim aktivitelerinin değerlendirmesi, total miktara göre yapılmıştır.

T hücreleri, makrofajlar, monositler, fibroblastlar, endotelial hücrelerden salınan IL-6, B hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunu stimüle ederek konak savunma mekanizmasında oldukça etkindir (Hirano ve ark 1990, Decker 2000). Periodontal hastalıkların teşhisinde de önemli bir sitokin olan IL-6'nın, enflame dokularda belirgin şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır (Geivelis 1993, Prabhu ve ark 1996, Atilla ve Kütükçüler 1998). Literatürde sigara ve IL-6 üzerine yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Wendell ve Stein (2001) yaptıkları *in vitro* çalışmada, nikotinin kronik periodontitisli hastaların dişetinden elde edilen fibroblastlarda IL-6 ve IL-8 üretimini artırdığını bildirmişlerdir. Sigara kullanımının DOS IL-6 seviyesi üzerine etkisini araştıran Boström ve ark (1999) sigara içen, sigarayı bırakmış ve hiç sigara içmeyen 108 orta ve şiddetli periodontitisli hastanın DOS IL-6 seviyelerinde gruplar arasında fark olmadığını bildirmektedir. Ayrıca DOS IL-6 seviyesinin hastaların %30'unda analiz sensitivite sınırının altında kaldığını ve sigara içenlerde klinik parametrelerle arasında bir korelasyon olmadığını gözlemişlerdir. Bu çalışmada da başlangıç tedavi sonrası 3. ve 6. ay ölçümlerinde her iki grupta da DOS IL-6 seviyeleri benzerdi. Çalışmaya dahil edilen hastaların %10'unda DOS IL-6 seviyesi analiz sınırının altındaydı ve klinik parametreler ile ilişkili olmadığı saptandı.

TNF- α , doku yıkım mediatörü olarak periodontal hastalıkların patogeneğinde rol oynayan lökositlerden salınan pro-inflamatuar bir sitokindir (Rossomando ve ark 1990). Fibroblastlardan kollejenaz proliferasyonunu ve kemik rezorpsiyonunu stimüle etme yeteneğine sahiptir (Meikle ve ark 1989). Çalışmalar, periodontitisli hastalarda sigara kullanımının DOS TNF- α seviyesini artırdığını göstermiştir (Boström ve ark'nın 1998a, 1998b, 1999). Bu bulgulara zıt olarak başlangıç periodontal tedavisi sonrası 6 aylık dönemde sigara içen ve içmeyen grubun DOS TNF- α seviyeleri arasında fark bulunamamıştır. Böyle zıt sonuçlar çalışmalarda kullanılan örnekleme ve değerlendirme yöntemlerinin farklı olmasına bağlı olabilir. Daha önceki çalışmalarda sulkus içi yıkama yöntemi kullanılmasına

karşın, burada kağıt striplerle örnekleme yapılarak total miktara göre değerlendirme yapılmıştır. Ayrıca hastaların % 40'ında DOS TNF- α belirlenememiştir, ancak diğer çalışmalarda bu oranın daha yüksek olması da önemlidir. Çalışmalardaki benzer bulgu ise, sigara içenlerde DOS TNF- α seviyesi ile klinik parametreler arasında bir korelasyon olmamasıdır. Bu sonuçlar enflamatuvar mediatörlerin lokal üretiminin bölgeden bölgeye ve kişiden kişiye değişebileceği ve periodontitisli hastalardaki enflamatuvar mediatörlerin seviyesinin lokal bakteriyel kompozisyon gibi çok çeşitli faktörlerden etkilenebileceği görüşünü desteklemektedir (Masada ve ark 1990). Bu çalışma, periodontitisli hastaların başlangıç periodontal tedavi sonrasında sigara kullanımının DOS IL-6 ve TNF- α düzeylerini etkilemediğini ortaya koymaktadır.

ALP, PMNL granülleri, plak bakterileri, fibroblastları ve osteoblastlar gibi mineralize doku hücre membranlarına bağlı bir glikoproteindir (Fedde ve ark 1990). Chapple ve ark (1996) plak analizleri ve levamisol inhibisyon çalışmalarının sonuçlarına göre bakteriyel ALP'ın total DOS aktivitesine %20 oranında katıldığını, enzimin kaynağının büyük bir oranda PMNL olduğunu belirtmişlerdir. Literatürde, periodontal hastalık ve DOS ALP seviyesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok çalışma (Ishikawa ve Cimasoni 1970, Binder ve ark 1987, Chapple ve ark 1993, Chapple ve ark 1994, Chapple ve ark 1996 Nakashima ve ark 1994, Nakashima ve ark 1996) olmasına rağmen, sigara kullanımının DOS ALP seviyesi üzerine etkisi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada başlangıç tedavi sonrası 3. ayda iki grup arasında bir fark gözlenmezken, 6. ayda sigara içmeyen grupta DOS ALP enzim aktivitesi daha yüksek bulunmuştur. Sigara içen grupta ALP enzim aktivite düzeyinin daha düşük olması ve 6.ayda azalması; sigaranın, DOS ALP'ın esas kaynağı olan nötrofillerin fonksiyonları ve ürünlerini etkilemesine bağlı olabilir, Nakashima ve ark (1994) da DOS ALP konsantrasyonu ve total aktivite ile Gİ skorları ve SCD arasında pozitif

korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise sadece başlangıç ölçümlerinde sigara içen grupta SCD ile pozitif korelasyon gözlenmiştir.

Sonuç:

1- Başlangıç periodontal tedavi sonrası 6 aylık takipte, sigara kullanımının dişeti enflamasyon derecesine etkisiz olmasına karşın, mikrobiyal dental plak miktarını arttırmaktadır.

2- DOS komponentlerinden IL-6 ve TNF- α konsantrasyonu ve total miktarı, sigara kullanımından etkilenmemektedir.

3- Sigara kullanımı, başlangıç periodontal tedavi sonrası 6 aylık dönemde DOS ALP enzim konsantrasyonu ve total aktivitesini azaltmaktadır.



6. ÖZET

S. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Periodontoloji Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2002

Ebru Olgun ERDEMİR

Sigara Kullanımının Periodontitisli Hastalarda Dişeti Oluğu Sıvısı IL-6 ve TNF- α Düzeylerine ve Alkalen Fosfataz Enzim Aktivitesine Etkileri

Sigara kullanımı, periodontal hastalıkların başlamasında ve ilerlemesinde önemli çevresel risk faktörüdür. Bu çalışmada sigara kullanımının kronik periodontitisli hastalarda klinik parametreler ile DOS IL-6 ve TNF- α seviyeleri ve ALP enzim aktivitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Araştırma, yaşları 32-59 arasında değişen (ortalama 44.41 ± 7.88) sigara içen 22 hasta, yaşları 36-59 arasında değişen (ortalama 46.94 ± 6.07) hiç sigara içmemiş 19 hasta olmak üzere toplam 41 gönüllü hasta üzerinde yürütüldü. Cerrahi olmayan periodontal tedaviden 1 ay sonrası, çalışma başlangıcı olarak kabul edilmiştir. Bütün hastalardan gingival indeks (GI), plak indeksi (PI), sondalama cep derinliği (SCD), klinik ataşman kaybı (KAK) ve sondalamada kanama (SK) dahil klinik parametreler ve interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) seviyesi ve alkalen fosfataz (ALP) enzim aktivitesi değerlendirmeleri için dişeti oluğu sıvısı (DOS) örnekleme yapıldı. Bütün ölçümler 3. ve 6. aylarda tekrarlandı. 3. ve 6. aylardaki

ölçümlerde sigara içmeyen grupta, Gİ ve SK ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). DOS IL-6 ve TNF- α total seviyelerinde gruplar arası herhangi bir fark saptanamadı ($p>0.05$). DOS ALP total aktivitesinin sigara içmeyenlerde 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu ve sigara içen grupta ise DOS ALP total aktivitesinin 6. aya doğru azaldığı görülmüştür. Bu araştırmada sigara kullanımının DOS IL-6 ve TNF- α total seviyelerine etkisiz olduğu ve DOS ALP total seviyesini azalttığı sonucuna varılmıştır.



7. SUMMARY

The Effects of Smoking on The Gingival Crevicular Fluid Levels of IL-6 and TNF- α and ALP Enzyme Activity in Patients with Periodontitis

Smoking is an important environmental risk factor for initiation and progression of periodontal diseases. The aim of this study was to evaluate the effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid (GCF) contents of the pro-inflammatory cytokines interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels and GCF alkaline phosphatase (ALP) enzyme activity in patients with chronic periodontitis. The study base consisted of 41 patients including 22 volunteer current smokers age range 32-59 (44.41 ± 7.88) and 19 volunteer non-smokers age range 36-59 (46.94 ± 6.07). 1 month after non-surgical periodontal therapy it's accepted the baseline of the study. The clinical parameters including gingival index (GI); plaque index (PI), probing depth (PD), attachment loss (AL) bleeding on probing (BOP) were recorded and GCF samples were collected for analysis of GCF contents of IL-6, TNF- α levels and ALP enzyme activity. At 3rd and 6th all of these procedures were repeated. GI and BOP levels were higher in non-smokers than smokers at 3rd and 6th months, ($p < 0.05$). The differences between two groups with regard to IL-6 and TNF- α were not significant ($p > 0.05$). Total activity of ALP was significantly higher in non-smokers at 6th month ($p < 0.05$) and total activity of ALP decreased from baseline to 6th month in smokers ($p < 0.017$). In conclusion, smoking did not influence GCF contents of IL-6 and TNF- α and decreased ALP levels of GCF.

8. KAYNAKLAR

- Abbas A, Lichtman AH, Pober JS (2000)** *Cytokine* In Cellular and Molecular Immunology 235-269 W. B Saunders Company Philadelphia.
- Ainomo J, Bay I (1975)** *Problems and proposals for recording gingivitis and plaque*, Int Dent J, 25, 229-235.
- Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn D (2000)** *Cigar, pipe and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss*, J Periodontol, 71, 1874-1881.
- Armitage RC (1996)** *Periodontal diseases: diagnosis*, Ann Periodontol, 1, 37-15.
- Ataoglu H, Alptekin NÖ, Haliloğlu S, Gürsel M, Ataoglu T, Serpek B, Durmuş E (2002)** *Interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid*, Clin Oral Impl Res, 13, 470-476.
- Atilla G, Kütükçüler N (1998)** *Crevicular fluid interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α and interleukin-6 levels in renal transplant patients receiving cyclosporine A*, J Periodontol, 69, 784-790.
- Aykut A (2000)** *Sigaranın sistemik etkileri*, Diş Hek Klin Derg, 13, 163-166.
- Axelsson P, Paulander J, Lindhe J (1998)** *Relationship between smoking and dental status in 35-, 50-, 65-, and 75- year – old individuals*. J Clin Periodontol, 25, 297-305.
- Baab DA, Öberg PA (1987)** *The effect of cigarette smoking on gingival blood flow in humans*, J Clin Periodontol, 14, 418-424.
- Baloş K, Tüccar E, Bostancı H, Özcan G, Akkaya M, Günhan M (1983)** *Sigara içmenin klinik doku sağlığına etkileri*, A. Ü. Diş Hek Fak Derg, 10, 121-130.

- Bang j, Rosenbusch C, Ahmad-Zadeh C, Cimasoni G (1972)** *Isoenzymes of lactic dehydrogenase in human gingival fluid*, *Helvetica Odontologica Acta*, 16, 89-93.
- Bartold PM, Haynes DR (1991)** *Interleukin-6 production by human gingival fibroblasts*, *J Periodont Res*, 26, 339-345.
- Beck JD, Koch GG, Rozier RG, Tudor GE (1990)** *Prevalence and risk indicators for periodontal attachment loss in a population of older community-dwelling blacks and whites*, *J Periodontol*, 61, 521-528.
- Beck JD (1994)** *Methods of assessing risk for periodontitis and developing multifactorial models*, *J Periodontol*, 65, 468-478.
- Bergström J, Eliasson S (1987a)** *Cigarette smoking and alveolar bone height in subjects with high standard of oral hygiene*, *J Periodontol*, 14, 466-469.
- Bergström J, Eliasson S (1987b)** *Noxious effect of cigarette smoking on periodontal health*, *J Periodont Res*, 22, 513-517.
- Bergström J (1989)** *Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease*, *Community Dent Oral Epidemiol*, 17,245-247.
- Bergström J (1999)** *Tobacco smoking and supragingival dental calculus*, *J Clin Periodontol*, 26, 541-547.
- Bergström J, Eliasson S, Preber H (1991)** *Cigarette smoking and periodontal bone loss*, *J Periodontol*, 62, 242-246.
- Bergström J, Preber H (1994)** *Tobacco use as a risk factor*, *J Periodontol*, 65, 545-550.
- Bergström J, Eliasson S, Dock J (2000a)** *A 10-Year prospective study of tobacco smoking and periodontal health*, *J Periodontol*, 71, 1338-1347.

- Bergström J, Eliasson S, Dock J (2000b)** *Exposure to tobacco smoking and periodontal health*, J Clin Periodontol, 27, 61-68.
- Bergström J, Boström L (2001)** *Tobacco smoking and periodontal hemorrhagic responsiveness*, J Clin Periodontol, 28, 680-685.
- Binder TA, Goodson JM, Socransky SS (1987)** *Gingival fluid levels of acid and alkaline phosphatase*, Arch Oral Biol, 22, 14-19.
- Boström L, Linder LE, Bergström J (1998a)** *Influence of smoking on the outcome of periodontal surgery. A 5-year follow-up*, J Clin Periodontol, 25, 194-201.
- Boström L, Linder LE, Bergström J (1998b)** *Clinical expression of TNF- α in smoking associated periodontal disease*. J Clin Periodontol, 25, 767-773.
- Boström L, Linder LE, Bergström J (1999)** *Smoking and crevicular fluid levels of IL-6 and TNF- α in periodontal disease*. J Clin Periodontol, 26, 352-357.
- Boström L, Linder LE, Bergström J (2000)** *Smoking and GCF levels of IL-1 β and IL-1ra in periodontal disease*. J Clin Periodontol, 27, 250-255.
- Boström L, Bergström J, Dahlen G, Linder LE (2001)** *Smoking and subgingival mikroflora in periodontal disease*, J Clin Periodontol, 28, 212-219.
- Bowers MR, Fisher L, Temrine JD, Somerman MJ (1989)** *Connective tissue associated proteins in GCF: Potential markers for periodontal diseases*, J Periodontol, 60, 448-451.
- Bozkurt FY, Berker E, Akkuş S, Bulut Ş (2000)** *Relationship between interleukin-6 levels in gingival crevicular fluid and periodontal status in patients with rheumatoid arthritis and adult periodontitis*, J Periodontol, 71, 1756-1760.

- Carranza FA (1996)** *Clinical Periodontology* 8th Ed. W. B Saunders Company Philadelphia.
- Chambers DA, Crawford JM, Mukherjee S, Cohen RL (1984)** *Aspartate aminotransferase increases in crevicular fluid during experimental periodontitis in beagle dogs*, J Periodontol, 55, 526-530.
- Chapple ILC, Matthews JB, Thorpe GH, Glenwright HD, Smith JM, Saxby MS (1993)** *A new ultrasensitive chemiluminescent assay for the site-specific quantification of alkaline phosphatase in gingival crevicular fluid*, J Periodont Res, 28, 266-273.
- Chapple ILC, Glenwright HD, Matthews JB, Thorpe GH, Lumley PJ (1994)** *Site-specific alkaline phosphatase levels in gingival crevicular fluid in health and gingivitis: cross-sectional studies*, J Clin Periodontol, 21, 409-414.
- Chapple ILC, Sokransky SS, Dibart S, Glenwright HD, Matthews JB (1996)** *Chemiluminescent assay of alkaline phosphatase in human gingival crevicular fluid: investigations with an experimental gingivitis model and studies on the source of the enzyme within crevicular fluid*, J Clin Periodontol, 23, 587-594.
- Cimasoni G (1974)** *The crevicular fluid updated. Monographs in oral science*, 12, Basel, Switzerland, Karger.
- Clarke NG, Carey SE (1985)** *Etiology of chronic periodontal disease: an alternative perspective*, J Am Dent Assoc, 110, 689-681.
- Czuscak CA, Sutherland DE, Billman MA, Stein SH (1996)** *Prostaglandin E₂ potentiates interleukin-1 β induced interleukin-6 production by human gingival fibroblasts*, J Clin Periodontol, 23, 635-640.

- Çanakçı V, Tezel A, Akgül M (1999)** *Sigara içen ve içmeyen periodontitisli bireylerin başlangıç ve tedavi sonrası bulgularının karşılaştırılması*, Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg, 9, 37-42.
- Danielsen B, Manji F, Nagelkerke N, Fejerskov O, Baelum V (1990)** *Effect of cigarette smoking on the transition dynamics in experimental gingivitis*, J Clin Periodontol, 17, 159-164.
- Decker J (2000)** *Cytokine* In Introduction to immunology Ed by Decker J, 89-99, Blackwell Science, Inc, USA.
- Eley BM, Cox SW (1992)** *Cathepsin B/L-, elastase-, trypase-, trypsin-, and dipeptidyl peptitase,IV-like activities in GCF: correlation with clinical parameters in untreated chronic periodontitis patients*, J Periodont Res, 27, 62-69.
- Fedde KN, Cole DE, Whyte MP (1990)** *Pseudohypophosphatasia: Aberrant localisation and substrat specificity of alkaline phosphatase in cultured skin fibroblasts*, Am J Hum Gen, 47. 776-783.
- Feldman RS, Bravacos JS, Rose CL (1983)** *Associations between smoking, different tobacco products and periodontal disease indexes*, J Periodontol, 54, 481-487.
- Fredriksson M, Gustafsson A, Asman B, Bergström K (1998)** *Hyperreactive peripheral neutrophils in adult periodontitis: generation of chemiluminescence and intracellular hydrogen peroxide after in vitro priming and FcγR-stimulation*, J Clin Periodontol, 25, 394-398.
- Fredriksson M, Figueredo CMS, Gustafsson A, Bergström K, Asman B (1999)** *Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acut-phase proteins*, J Periodontol, 70, 1355-1360.

- Galbraith GMP, Steed RB, Sanders JJ, Pandey JP (1998)** *Tumor necrosis factor alpha production by oral leukocytes: influence of tumor necrosis factor genotype*, J Periodontol, 69, 428-433.
- Geivelis M, Turner DW, Pederson ED, Lamberts BL (1993)** *Measurements of interleukin-6 in GCF from adults with destructive periodontal diseases*. J Periodontol, 64, 980-983.
- Gemmell E, Seymour GJ (1993)** *Interleukin-1, interleukin-6 and transforming growth factor- β production by human gingival mononuclear cells following stimulation with Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium nucleatum*, J Periodont Res, 28, 122-129.
- Genco RJ (1992)** *Host responses in periodontal diseases: Current concepts*, J Periodontol, 63, 338-355.
- Genco RJ, L e H (1993)** *The role of systemic conditions and disorders in periodontal disease*, Periodontology 2000, 2, 98-116.
- Genco RJ (1996)** *Current view of risk factors for periodontal diseases*, J Periodontol, 67, 1041-1049.
- Graves DT, Delima AJ, Assuma R, Amar S, Oates T, Cochran D (1998)** *Interleukin-1 and tumor necrosis factor antagonists inhibit the progression of inflammatory cell infiltration toward alveolar bone in experimental periodontitis*, J Periodontol, 69, 1419-1425.
- Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, et al. (1994)** *Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss*. J Periodontol, 65, 260-267.
- Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, et al. (1995)** *Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss*. J Periodontol, 66, 23-29.

- Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, et al. (1996)** *Response to periodontal therapy in diabetics and smokers*, J Periodontol, 67, 1094-1102.
- Grossi SG, Zambon JJ, Machtei EE., et al. (1997)** *Effects of smoking and smoking cessation on healing after mechanical periodontal therapy*, J Am Dent Assoc, 128, 599-607.
- Haber J, Kent RL (1992)** *Cigarette smoking in a periodontal practice*, J Periodontol, 63, 100-106.
- Haber J, Wattles J, Crowley M, Mandell R (1993)** *Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis*, J Periodontol, 64, 16-23.
- Hanes PJ, Schuster GS, Lubas S (1991)** *Binding, uptake and release of nicotine by human gingival fibroblasts*, J Periodontol, 62, 147-152.
- Harrap GJ, Penet SA (1992)** *Bacteria as a source of alkaline phosphatase in GCF*, J Dent Res, 71,554.
- Harrell JC, Stein SH (1995)** *Prostaglandin E2 regulates gingival mononuclear cell immunoglobulin production*, J Periodontol, 66, 222-227.
- Harris RJ (1994)** *The connective tissue with partial thickness double pedicle graft. The results of 100 consecutivel-treated defects*, J Periodontol, 65, 448-461.
- Hayran M, Özdemir O (1996)** *Bilgisayar İstatistik ve Tıp*, 2. ed, Medikomat Tic. Ltd. Şti, Kocatepe Ankara.
- Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T (1990)** *Biological and clinical aspects of interleukin-6*, Immunology Today, 11, 443-449.
- Ishikawa I, Cimasoni G (1970)** *Alkaline phosphatase in human gingival fluid and its relation to periodontitis*, Archs Oral Biol, 15, 1401-1404.

Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, Akatsu T, Abe E, Nakamura Y, Yamaguchi A, Yoshiki Y, Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T, Suda T (1990) *IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption*, J Immunol, 145, 3297-3303.

Ismail A, Burt B, Eklund S (1983) *Epidemiologic patterns of smoking and periodontal disease in United States*, J Am Dent Assoc, 106, 617-621.

Işimer Y, Özdemir A, Kansu A, Akça E (1997) *Sigaranın periodontal dokular üzerindeki etkisinin incelenmesi*, A. Ü. Diş Hek Fak Derg, 24, 41-46.

Jones JK, Triplett RG (1992) *The relationship of cigarette smoking to impaired intraoral wound healing: A review of evidence and implications for patient care*, J Oral Maxillofac Surg, 50, 237-239.

Kaldahl WB, Johnson GK, Patil KD, Kalkwarf KL (1996) *Levels of cigarette consumption and response to periodontal therapy*, J Periodontol, 67, 675-681.

Kenney EB, Kraal JH, Saxe SR, Jones J (1977) *The effect of cigarette smoke on human oral polymorphonuclear leukocytes*, J Periodont Res, 12, 227-234.

Kerdvongbundit V, Wikesjö ME (2000) *Effect of smoking on periodontal health in molar teeth*, J Periodontol, 71, 433-437.

Kono Y, Beagley KW, Fujihashi K, McGhee JR, Taga T, Hirano T, Kishimoto T, Kiyono H (1991) *Induction of activated B cells and IL-6 mediated polyclonal IgG and IgA synthesis in inflamed human gingiva*, J Immunol, 146, 1812-1821.

Kraal JH, Kenney EB (1979) *The response of polymorphonuclear leukocytes to chemotactic stimulation for smokers and non-smokers*, J Periodont Res, 14, 383-389.

- Lamster IB, Oshrain RL, Gordon JM (1986)** *Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: considerations in data reporting based on analysis of individual crevicular sites*, J Clin Periodontol, 13, 799-804.
- Lamster IB, Oshrain RL, Fiorello LA, Celenti RS, Gordon JM (1988)** *A comparison of 4 methods of data presentation for lysosomal enzyme activity in GCF*, J Clin Periodontol, 15, 347-352.
- Lamster IB, Oshrain RL, Celenti RS, Fine JB, Grbic JT (1991)** *Indicators of the acute inflammatory and humoral immune responses in gingival crevicular fluid: Relationship to active periodontal disease*, J Periodont Res, 26, 261-263.
- Lamster IB (1992)** *The host response in GCF: Potential applications in periodontitis clinical trials*. J Periodontol, 63, 1117-1123.
- Lee HJ, Kang IK, Chung CP, Choi SM (1995)** *The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis*, J Clin Periodontol, 22, 885-890.
- Leubovich SJ, Polverini PJ, Shepard HM, Wiseman DM, Shively V, Nuseir N (1987)** *Macrophage-induced angiogenesis is mediated by tumor necrosis factor- α* , Nature, 329, 630-632.
- Linden GJ, Mullally BH (1994)** *Cigarette smoking and periodontal destruction in young adults*, J Periodontol, 65, 718-723.
- Löe H, Silness J (1963)** *Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity*, Acta Odontol Scand, 21, 533-551.
- MacGregor DM, Edgar WM, Greenwood AR (1985)** *Effects of cigarette smoking on the rate of plaque formation*, J Clin Periodontol, 12, 35-41.

- Machuca G, Rosales I, Lacalle JR, Machuca C, Bullon P (2000)** *Effect of cigarette smoking on periodontal status of healthy young adults*, J Periodontol, 71, 73-78.
- Mariggio MA, Laforgia A, Santacroce R, Curci E, Montemurro P, Fumarulo R (2001)** *Nicotine effects on polymorphonuclear cell apoptosis and lipopolisaccharide-induced monocyte functions. A possible role in periodontal disease?* J Periodont Res, 36, 32-39.
- Martinez-Canut P, Lorca A, Magan R (1995)** *Smoking and periodontal disease severity*, J Clin Periodontol, 22, 743-749.
- Masada MP, Persson R, Kenney JS, Lee SW, Page RC, Allison AC (1990)** *Measurement of interleukin-1 α and -1 β in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease*, J Periodont Res, 25, 156-163.
- McCulloch CAG (1994)** *Host enzymes in gingival crevicular fluid as diagnostic indicators of periodontitis*, J Clin Periodontol, 21, 497-506.
- McLaughlin WS, Lovat FM, Macgregor ID, Kelly PJ (1993)** *The immediate effects of smoking on gingival fluid flow*, J Clin Periodontol, 20, 448-451
- Meekin TN, Wilson RF, Scott DA, Ide M, Palmer RM (2000)** *Laser doppler flowmeter measurement of relative gingival and forehead skin blood flow in light and heavy smokers during and after smoking*, J Clin Periodontol, 27, 236-242.
- Meikle MC, Atkinson SJ, Ward RV, Muphy J, Reynolds JJ (1989)** *Gingival fibroblasts degrade type I collagen films when stimulated with tumor necrosis factor and IL-1. evidence that breakdown is mediated by metalloproteinases*, J Periodont Res, 24, 207-213.

- Monteiro da Silva AM, Newman HN, Oakley DA, O'Leary R (1998)** *Psychosocial factors, dental plaque levels and smoking in periodontitis patients*, J Clin Periodontol, 25, 517-523.
- Mullally BH, Linden GJ (1996)** *Molar furcation involvement associated with cigarette smoking in periodontal referrals*, J Clin Periodontol, 23, 658-661.
- Mullally BH, Breen B, Linden GJ (1999)** *Smoking and patterns of bone loss in early-onset periodontitis*, J Periodontol, 70, 394-401.
- Nakashima K, Demeurisse C, Cimasoni G (1994)** *The recovery efficiency of various materials for sampling enzymes and polymorphonuclear leukocytes from gingival crevices*, J Clin Periodontol, 21, 479-483.
- Nakashima K, Roehrich N, Cimasoni G (1996)** *Osteocalcin, prostaglandin E2, and alkaline phosphatase in gingival crevicular fluid: their relations to periodontal status*, J Clin Periodontol, 21, 327-333.
- Nakashima K, Giannopoulou C, Andersen E, Roehrich N, Brochut P, Dubrez B, Cimasoni G (1996)** *A longitudinal study of various crevicular fluid components as markers of periodontal disease activity*, J Clin Periodontol, 23, 832-838.
- Newman MG, Kornman KS, Holtzman S (1994)** *Association of clinical risk factors with treatment outcomes*, J Periodontol, 65, 489-497.
- Nisengard RC, Newman MG, Sanz M (1996)** *Host response: Basic concepts* In 'Clinical Periodontology' Ed. by Carranza FA and Newman MG 111-120, W. B Saunders Company Philadelphia.
- Noble RC, Penny BB (1975)** *Comparison of leukocyte count and function in smoking and nonsmoking young men*, Infect Immun, 12, 550-555.

- Pabst MJ, Pabst KM, Collier JA, Coleman TC, Godat MS, Waring MB, Babu JP (1995)** *Inhibition of neutrophil and monocyte defensive functions by nicotine*, J Periodontol, 66, 1047-1055.
- Page R (1991)** *The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease*, J Periodont Res, 26, 230-242.
- Page R, Schroeder HE (1981)** *Current status of the host response in chronic marginal periodontitis*, J Periodontol, 52,477-491.
- Peacock ME, Sutherland DE, Schuster GS, et al. (1993)** *The effect of nicotine on reproduction and attachment of human gingival fibroblasts in vitro*, J Periodontol, 64, 658-665.
- Plagnat D, Giannopoulou C, Carrel A, Bernard JP, Mombelli A, Besler UC (2002)** *Elastase, alpha2-macroglobulin and alkaline phosphatase in crevicular fluid from implants with and without periimplantitis*, Clin Oral Implants Res, 13, 227-233.
- Prabhu A, Michalowicz BS, Mathur A (1996)** *Detection of local and systemic cytokines in adult periodontitis*, J Periodontol, 67, 515-522.
- Preber H, Kant T, Bergström J (1980)** *Cigarette smoking oral hygiene and periodontal health in Swedish army conscripts*, J Clin Periodontol, 7, 106-113.
- Preber H, Bergström J (1985a)** *The effect of non-surgical treatment on periodontal pockets in smokers and non-smokers*, J Clin Periodontol, 13, 319-323.
- Preber H, Bergström J (1985b)** *Occurrence of gingival bleeding in smoker and non-smoker patients*, Acta Odontol Scand, 43, 315-320.
- Preber H, Bergström J, Linder LE (1992)** *Occurrence of periopathogens in smoker and non-smoker patient*, J Clin Periodontol, 19, 667-671.

- Preber H, Linder LE, Bergström J (1995)** *Periodontal healing and periopathogenic microflora in smokers and non-smokers*, J Clin Periodontol, 22, 946-952.
- Pucher JJ, Shibley O, Dentino AR, Ciancio SG (1997)** *Results of limited initial periodontal therapy in smokers and non-smokers*, J Periodontol, 68, 851-856.
- Quinn SM, Zhang JB, Gunsolley JC, Schenkein HA, Tew JG (1998)** *The influence of smoking and race on adult periodontitis and serum IgG2 levels*, J Periodontol, 69, 171-177.
- Raulin LA, McPherson JC, McQuade MJ, Hanson BS (1989)** *The effect of nicotine on the attachment of human fibroblasts to glass and human root surfaces in vitro*, J Periodontol, 59, 318-325.
- Reinhardt RA, Masada MP, Kaldahk WB, DuBois Im, Kornman KS, Choi JI, Kalkwarf KL, Allison AC (1993)** *Gingival fluid IL-1, and IL-6 levels in refractory periodontitis*, J Clin Periodontol, 20, 225-231.
- Reinhardt RA, Masada MP, Payne JB, Allison AC, Dubois LM (1994)** *Gingival fluid IL-1 β and IL-6 levels in menopause*, J Clin Periodontol, 21, 22-25.
- Rivera-Hidalgo F (1986)** *Smoking and periodontal disease A review of the literature*, J Periodontol, 57, 617-624.
- Rosa GM, Lucas GQ, Lucas ON (2000)** *Study of the crevicular fluid flow rate in smokers*, Acta Odontol Latinoam, 13, 51-60.
- Rosen PS, Marks MH, Reynolds MA (1996)** *Influence of smoking on long-term clinical results of intrabony defects treated with regenerative therapy*, J Periodontol, 67, 1159-1163.

- Rossomando EF, Kennedy JE, Hadjimichael J (1990)** *Tumor necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans*, Arch Oral Biol, 35, 431-434.
- Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Lang NP, Offenbacher S (1997)** *Monocytic TNF α secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases*, J Clin Periodontol, 24, 8-16.
- Schenkein HA, Gunsolley JC, Koertge TE, Schenkein JG, Tew JG (1995)** *Smoking and its effects on early-onset periodontitis*, J Am Dent Assoc, 126, 1107-1113.
- Seymour GJ, Gemmell E (2001)** *Cytokines in periodontal disease: where to from here?*, Acta Odontol Scand, 59, 167-173.
- Shibata Y, Yamashita Y, Miyazaki H, Ueno S, Takehara T (1994)** *Effective method for discriminating between oral bacterial and human alkaline phosphatase activity*, Oral Microbiol Immunol, 9, 35-39.
- Silness J, L e H (1964)** *Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition*, Acta Odontol Scand, 22, 121-135.
- Stoltenberg JL, Osborn JB, Philstr m BL (1993)** *Association between cigarette smoking, bacterial pathogens, and periodontal status*, J Periodontol, 64, 1225-1230.
- Tangada SD, Califano JV, Nakashima K, et al. (1997)** *The effect of smoking on serum IgG2 reactive with Actinobacillus actinomycetemcomitans in early-onset periodontitis patients*, J Periodontol, 68, 842-850.
- Tipton DA, Dabbous MK (1995)** *Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro*, J Periodontol, 66, 1056-1064.

- Tomar SL, Asma S (2000)** *Smoking-attributable periodontitis in the United States: Findings from NHANES III*, J Periodontol, 71, 743-751.
- Tovey MG, Content J, Gresser I, Gugenheim J, Blanchard B, Guymarho J, Poupary P, Gigou M, Shaw A (1988)** *Genes for IFN- β 2 (IL-6), TNF and IL-1 are expressed at high levels in the organs of normal individuals*, J Immunol, 141, 3106-3110.
- Turnbull B (1995)** *Smoking and periodontal disease. A review*, J N Z Soc Periodontol, 79, 10-15.
- Wendell KJ, Stein SH (2001)** *Regulation of cytokine production in human gingival fibroblasts following treatment with nicotine and lipopolysaccharide*, J Periodontol, 72, 1038-1044.
- Weyant RJ (1994)** *Characteristics associated with the loss of peri-implant tissue health of endosseous dental implants*, Int J Oral Maxillofac Implants, 9, 95-102.
- Wilton JMA, Johnson NW, Curtis MA (1991)** *Specific antibody responses to subgingival plaque bacteria as aids to the diagnosis and prognosis of destructive periodontitis*, J Clin Periodontol, 18, 1-15.
- Van den Bos T, Bertsen W (1999)** *Alkaline phosphatase activity in human periodontal ligament: age effect and relation to cementum growth rate*, J Periodont Res, 34, 1-6.
- Van der Weijden GA, De Slegte C, Timmerman MF, Van der Velden U (2001)** *Periodontitis in smokers and non-smokers: intra-oral distribution of pockets*, J Clin Periodontol, 28, 955-960.
- Van Dyke TE, Horoszewicz HU, Cianciola LJ, Genco RJ (1980)** *Neutrophil chemotaxis dysfunction in human periodontitis*, Infect Immun, 27, 124-132.

- Van Dyke TE, Lester MA, Shapira L (1993)** *The role of the host response in periodontal disease progression: implications for future treatment strategies*, J Periodontol, 64, 792-806.
- Villela B, Cogen BB, Bartolucci AA, Birkedal-Hansen H (1987)** *Collagenolytic activity in crevicular fluid from patients with chronic adult periodontitis, localized juvenile periodontitis and gingivitis and from healthy control subjects*, J Periodont Res, 22, 381-389.
- Yücesoy V, Baloş K (1998)** *Sigara içen ve içmeyen bireylerde periodontal durum ve tedavi ihtiyacının belirlenmesi*, G. Ü. Diş Hek Fak Derg, 15, 81-87.
- Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE, Ho AW, Dunford R, Genco RJ (1996)** *Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens*, J Periodontol, 67, 1050-1054.
- Zucchelli G, Clauser C, De Sanctis M, Calandriello M (1998)** *Mucogingival versus guided tissue regeneration procedures in the treatment of deep recession type defects*, J Periodontol, 69, 138-145.

9. ÖZGEÇMİŞ

1973 yılında Konya’da doğdu. Mümtaz Kuru İlkokulu’nu 1984’te, Meram Anadolu Lisesi’ni 1991’de bitirdi. H. Ü. Dişhekimliği Fakültesi’nden 1997 yılında mezun oldu. 1997’de S. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı’nda doktora öğrencisi olarak göreve başladı. Halen aynı Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak görevine devam etmektedir. Evlidir.



10. TEŞEKKÜR

Çalışma süresince, dişeti oluğu sıvısı IL-6 ve TNF- α seviyeleri ve ALP enzim aktivitelerinin analitik değerlendirilmesinde katkılarından dolayı S. Ü. Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Prof. Dr. Behiç SERPEK ve sayın Yrd. Doç. Dr. Seyfullah HALİLOĞLU'na, verilerin istatistiksel analizinde katkılarından dolayı S. Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Said BODUR'a ve ayrıca maddi ve manevi desteklerinden dolayı aileme ve sevgili eşim Dr. Ali ERDEMİR'e ayrı ayrı teşekkürü bir borç bilirim.

