

284056

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

**PERİODONTİTİSLİ HASTALARA UYGULANAN FLAP OPERASYONUNUN
DİŞETİNDEKİ İMMÜN YANIT ÜZERİNE ETKİSİ**

PERİODONTOLOJİ (DİŞ) PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

Dt. DİLEK ŞENGÜN

ANKARA
1981

T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

PERİODONTİTİSLİ HASTALARA UYGULANAN FLAP OPERASYONUNUN
DİŞETİNDEKİ İMMÜN YANIT ÜZERİNE ETKİSİ

PERİODONTOLOJİ (DİŞ) PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

Rehber Öğretim Üyesi
Doç. Dr. GÜRHAN ÇAĞLAYAN

Dt. DİLEK ŞENGÜN

ANKARA
1981

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
GEREÇLER VE YÖNTEM	24
BULGULAR	29
TABLO VE RESİMLER	34
TARTIŞMA	47
SONUÇLAR	57
ÖZET	58
KAYNAKLAR	60

GİRİŞ

Periodontal hastalıkların oldukça yaygın tipi olan periodontitis en basit anlamda, dişetinde başlayan iltihabi olayın dişi destekleyen diğer periodontal dokulara yayılması şeklinde tarif edilebilir. Dişetin kronik iltihabı, cep oluşumu, alveol kemiği kaybı, daha ileri aşamalarda kemik içi cepler, açısız veya yatay kemik kaybı, dişlerde mobilite bu hastalığın en tipik bulgularıdır⁽¹⁾. Her yaş gurubunu etkileyebilen bu hastalığın ilerleyişine, etkin tedavi yöntemleri ile önlem alınmazsa giderek diş kaybı kaçınılmaz bir sonuç olacaktır.

Periodontitisin etyolojisine açıklık getirmek üzere dişhekimliği alanında bugüne dek birçok araştırma yapılmıştır. Diş plağı, diştaşı, kimyasal, mekanik ve termal iritasyonlar lokal çevresel faktörler arasında anılırlarken, dişlerin formu, diş kavsi üzerindeki konumları ve dişler arası anormal değişimlerin hazırlayıcı etkenler olabilecekleri ifade edilmiştir. Bunların yanı sıra bazı metabolik rahatsızlıklar, kötü beslenme ve hormonal dengesizlik gibi sistemik hastalıklar da periodontitisin ikincil etyolojik faktörleri arasında sayılmaktadır. Travmatik okluzyonda periodontitisin etyolojik faktörleri arasında-
dır^(1,2,3,4).

Yukarıda saydığımız bütün bu faktörler periodontitisin meydana gelmesine neden olurlarken, asıl vurgulanması gereken konu, patogenezinde ne tür bir rol oynayabi-

lecekleridir. Periodonsiyumun, yaşamını sağlıklı bir şekilde devam ettirebilmesi için konakçı korunma mekanizmalarının normal işlerliği gerekmektedir. Bu mekanizmalar ağız çevresindeki faktörler tarafından sürekli değiştirilmektedir. Bu değişim genellikle lökositlerin dişeti cebinden ağız boşluğuna göçü ve ağız mikroorganizmaları ile diğer antijenlere karşı koruyucu immün mekanizmaların gelişmesi şeklindedir⁽³⁾. Konakçı korunma mekanizmaları genellikle önleyici ve koruyucu olarak rol oynamalarına karşın son yıllarda edindiğimiz bilgiler bu mekanizmaların bazı şartlarda bizzat konakçı dokuları için yıkıcı özellik kazandıklarını göstermektedir^(5,6).

Genel olarak diyebiliriz ki periodontal hastalıklar, oral bakteriler veya onların metabolik ürünleri ile konakçının periodontal dokuları arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak meydana gelmektedir^(7,8,9). Dişeti diş plağı ile direkt olarak karşı karşıya bulunmasına rağmen, plak bakterileri periodontal dokuları istila etmiş bir halde olmadığından iltihabi periodontal hastalıkların patogenezinde, diş plağına karşı konakçının meydana getirebileceği immün yanıt mekanizmaları gözönünde bulundurulmalıdır^(10,11).

Son yıllarda dişhekimliği alanında yapılan immüno-
lojik çalışmalar, uzun süre plak antijenlerine maruz kalan dişeti ve daha derin periodontal dokularda hem hümorale hem de hücresel tip immünitenin etkilenebileceğini göstermek-

tedir(10,12-20). Yine bu konu ile ilgili araştırmalarda iltihaplı ve sağlıklı dişetinde, cep sıvısında ve salyada immünglobülinlerin ve komplemanın mevcudiyeti gösterilmiştir(10,12,21,22). Ancak periodontitisli hastalarda dişeti ve salyadaki immünglobülin değerleri ile periodontal hastalık arasındaki ilişki açısından oldukça çelişkili bulgular mevcuttur. Diğer taraftan iltihaplı dişetindeki immünglobülin ve kompleman değerlerinin periodontal tedaviden ne yönde etkilendiği konusuna da açıklık getirilmemiştir.

Bu noktadan hareket ederek çalışmamızda:

1- Periodontitisli hastalarda flap operasyonu öncesi ve sonrası dişetinden alınan örneklerde, immünfloresan teknikle Immünglobülin G, Immünglobülin M, Immünglobülin A ve üçüncü kompleman komponentinin (C3) varlığını saptamayı,

2- Operasyon öncesi ve sonrası bulguları birbirleri ile kıyaslayarak periodontal tedavinin Immünglobülin G, Immünglobülin M, Immünglobülin A ve C3 ü ne yönde etkilediğini gözlemeyi,

3- Kıyaslamanın sonucu elde edeceğimiz bulgulara göre dişetinden alınan örneklerin immünfloresan tekniği ile incelenmesi sonucu operasyonun başarı derecesi hakkında yardımcı bir kriter saptamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Konakçının immün mekanizmasının, periodontal hastalığın patogenezindeki rolünü daha iyi anlayabilmek için normal ve iltihaplı dokular arasındaki histolojik farkı belirlemek gerekir. Bu konuda klinik olarak en büyük güçlük hastalığın ne zaman başlamış olduğunun kesin olarak tespit edilmesindedir.

İnsan ve hayvan deneylerinde, plaktan arınmış ağızlarda az sayıda lökositin dişeti cebine ve birleşim epiteline göç ettiği gözlenmiştir^(23,24). Bağ dokusunun derin kısımlarında ise az sayıda olmak üzere lenfosit ve plasma hücreleri gözlenmişse de bunlar infiltratif olmadıklarından patolojik değişikliklere neden olmazlar^(24,25).

Plak birikimi başladıktan sonra 2-4 gün içinde en erken oluşan reaksiyon, akut eksüdatif iltihabi bir cevaptır. Olayın birleşim epiteli altında lokalize olduğu bu aşamada, gingival pleksustaki damarlar genişlemiş, çok sayıda polimorfonükleer (PMN) lökositler birleşim epiteli ve dişeti cebine göç etmiştir. Yine bu dönemde birleşim epiteli ve bağ dokusunda çok az sayıda makrofaj ve lenfositler gözlenmiştir. Damar çevresinde kısmen kaybolmuş olan kollagenin yerini serum proteinleri ve iltihap hücreleri almıştır^(23,24). Bu aşamada dişetinde immünglobülinler ve komplemanın varlığı gösterilmiş olmasına karşın bu devredeki rollerini açıklayan kesin bulgu yoktur⁽²⁶⁾. Başlan-

gıç lezyon olarak isimlendirilen bu dönem, dişeti cebindeki plak antijenlerine ve plağın kemotaktik maddelerinin etkisine bir cevap olabilir⁽²⁷⁻³¹⁾.

Plak birikimini takiben 4-7 gün içersinde erken lezyon aşaması başlar⁽²⁴⁾. Bu dönemde bağ dokusundaki hücre infiltrasyonunun %75'ini lenfoid hücreler teşkil etmektedir. İmmünoblastlar bütün reaksiyon sahasında mevcut iken plasma hücreleri lezyonun sadece çevresinde görülmüştür. Bu aşamada dişeti bağ dokusu kaybı %5-15, kollagen kaybı %60-70 oranına ulaşabilir^(24,32). Fibroblastlar ise geriye dönüşebilen değişimlere uğramış olabilirler⁽³³⁾. Bu aşamadaki iltihabi infiltrasyonun hücresel özelliği, erken lezyonun patogenezinde hücresel immün yanıtın rol oynayabileceğini göstermektedir^(16,24,33,34).

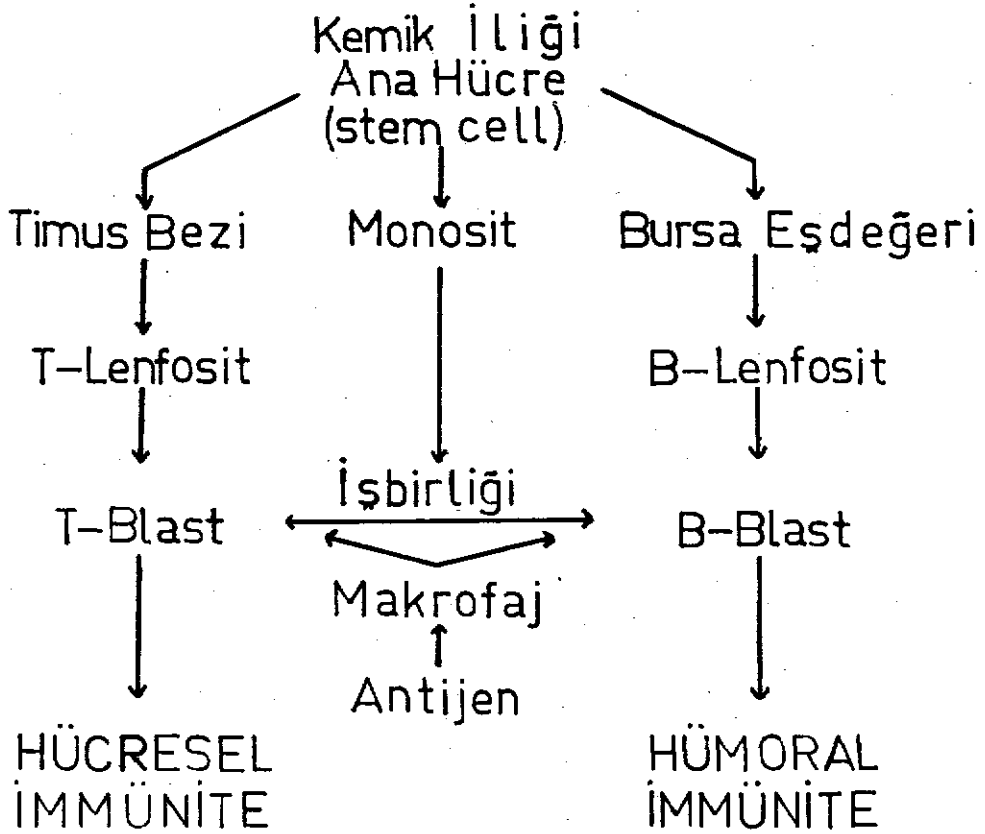
Plak birikimi başladıktan sonra 2-3 hafta içersinde yerleşmiş lezyon gelişir. İnsanlarda ve hayvanlarda yaygın olarak bulunan yerleşmiş lezyonun özelliği, bağ dokusunda yoğun plasma hücrelerinin bulunmasıdır. Lezyon hala dişeti cebi tabanında ve dişeti bağ dokusunun küçük bir bölgesindedir. Bu aşamada cep formasyonu olabilir veya olmayabilir ancak birleşim epiteli apikale doğru prolifer olmaya başlamıştır. Plasma hücreleri genellikle damar boyunca ve bağ dokusunda kollagen lifler etrafında görülmektedir^(35,36). Bu plasma hücrelerinin Immünglobülin A, Immünglobülin G ve Immünglobülin M ürettikleri çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir^(10,37),

Yerleşmiş lezyon uzun süre değişmeden kalabilir, iyileşebilir veya bir sonraki aşamaya geçebilir. Konakçının periodontal dokuları ile dış uyaranlar arasında bir denge nin varlığı söz konusudur. Bu dengenin, konakçının zararına bozulması ile yerleşmiş lezyon, ilerlemiş lezyon haline dönüşür. Bu dönemde, bağ dokusunda lenfositler ve makro-fajlar mevcut olmasına rağmen plasma hücreleri daha yoğun olarak bulunmaktadır. İlerlemiş lezyonun, diğer bir deyişle klinik periodontitisin bulguları; patolojik cep formasyonu, cep epitelinde ülserasyon, alveol kemiği kaybı, periodontal ligamentin yıkımı, diş mobilitesi ve giderek diş kaybıdır^(3,38).

İMMÜN SİSTEM

İmmün sistemin, periodontal hastalıkların patogenezindeki rolüne geçmeden evvel bu sistemin fonksiyonu hakkında kısaca bilgi vermeyi uygun görüyoruz. İmmün sistemin esas görevi, konakçıyı mikrobiyal istilaya karşı korumaktır. Bu görevi yerine getirebilmek için immün sistem, yalnız kendisinden olmayanı ayırt etmekle kalmaz aynı zamanda onu lokalize eder ve yıkımına neden olur. Antijen vücuda girdiği zaman yukarıda da belirtildiği gibi iki tür immünolojik reaksiyon oluşabilir. Bunlar hüморal ve hücre sel immün yanıttır. Kanın şekilli elemanlarına ve lenforetiküller hücrelere soy veren hemopoetik ana hücre, embriyolojik yolk kesesinden (yumurta hücresi) gelişir ve embriyogenez ilerledikçe bu gelişimini fötal karaciğer sonrada kemik i-

liğinde sürdürür. Ana hücreler buradan timus bezine veya diğer lenfoid bezlere göç ederler. Timusta farklılaşan hücrelere T-lenfositleri denir. Kuşlarda Bursa Fabricius'ta olgunlaşan hücrelere ise B-lenfositleri denir. İnsanlarda ve diğer memelilerde kuşların Bursa Fabricius'una benzer bir organ henüz tanımlanmamıştır. Bademcikler, appendiks, peyer plakları gibi sindirim sistemi mukoza altı lenfoid dokularının, B-lenfositlerinin farklılaşma yeri olduğu ileri sürülmüştür. Bir uyarın geldiğinde plasma hücrelerine dönüşerek antikor üretiminden sorumlu olan B-lenfositler humoral immün yanıtın, T-lenfositler ise hücreyel immün yanıtın sorumludurlar⁽³⁹⁾ (Şekil 1).



Şekil 1.

Hümorale immünitede etkin rol oynayan immünglobülinler temel yapılarına göre 5 ana guruba ayrılırlar. Bu immünglobülinlerden kısaca bahsetmeyi uygun görüyoruz.

Immünglobülin A (IgA): Serum ve salgısal olmak üzere iki türdür. IgA tüm serum immünglobülinlerinin %13'ünü teşkil eder. Molekül ağırlığı 160.000 dir. Salya, göz yaşı, burun akıntısı, ter, kolostrum, akciğer ve sindirim kanalının salgıladığı seröz-müköz sıvılarda ve dişeti cebi sıvısında bulunan salgısal IgA, bünyesindeki salgısal parçanın ve J zincirinin bulunması ile yapı bakımından serum IgA sından ayrılır^(40,41). IgA'nın görevi, mikroorganizmaların üzerini kaplayarak bunların dokulara girmesini önlemek suretiyle ilgili mukoza yüzeylerini mikroorganizmaların hücumundan korumaktır. Bu antikoru lizozim ve komplemanla birlikte bazı koliform mikropları öldürdüğü de söylenmektedir⁽³⁹⁾. IgA'nın serum normal değerleri 140-420 mg/100 ml seviyesindedir⁽⁴²⁾. Uyarılmış parotis salyasında⁽⁴³⁾ 3.95 ± 1.37 mg/100 ml, dişeti cebi sıvısında⁽²²⁾ 110 ± 19 mg/100 ml olarak bulunmuştur.

Immünglobülin G (IgG): Total serum immünglobülinlerinin %80'ini teşkil etmekte olup molekül ağırlığı 150.000 dir. Damar dışına diğer immünglobülinlerden daha kolay çıkan IgG'nin esas görevi bakteriyel toksinleri nötralize etmek ve mikroorganizmalara bağlanarak bunların fagositozunu kolaylaştırmaktır⁽¹⁾. Plasentadan geçebilme yeteneği olan IgG bebeğin, hayatının ilk bir kaç haftası içinde enfek-

siyona karşı savunmasını sağlar⁽³⁹⁾. Komplemanı oldukça iyi bağlayabilen IgG nin serum normal değeri 800-1680 mg/100ml seviyesindedir⁽³⁹⁾. Uyarılmış parotis salyasında⁽⁴³⁾ 0.036 ± 0.030 mg/100 ml, dişeti cebi sıvısında⁽²²⁾ 351 ± 28 mg/100 ml olarak bulunmuştur.

İmmünglobülin M (IgM): Tüm immünglobülinlerin %6'sını teşkil eder. Çabuk senteze edilebildiği için enfeksiyona karşı immün yanıtta önemli rol oynar⁽³⁹⁾. IgM komplemanı en iyi bağlayan immünglobülinidir. Bir tek IgM molekülünün yabancı hücreye bağlanması kompleman aktivasyonu ve hücre erimesi için yeterlidir⁽⁴⁴⁾. IgM nin serum normal değeri 50-200 mg/100 ml seviyesindedir⁽³⁹⁾. Parotis salyasında⁽⁴³⁾ 0.21 ± 0.19 mg/100 ml, dişeti cebi sıvısında⁽²²⁾ 24 ± 10 mg/100ml olarak bulunmuştur.

İmmünglobülin D (IgD): Tüm serum immünglobülinlerinin %1 ini teşkil eder. Molekül ağırlığı 185.000 dir. İmmün sistemdeki rolü açık değildir. Son çalışmalarda, IgD nin lenfositlerin yüzeyinde antijen reseptörü olduğu ifade edilmiştir. Antijen uyarımıyla lenfositlerin harekete geçirilmesinde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir⁽¹⁾. IgD nin serum normal değeri 0-40 mg/100 ml seviyesindedir⁽³⁹⁾.

İmmünglobülin E (IgE): Tüm serum immünglobülinlerinin %0.002'sini teşkil eden IgE nin molekül ağırlığı 200.000 dir. Bu antikor akut allerjik reaksiyonlardan sorumludur. Mast hücrelerine bağlanabilen IgE, antijenle temas ettiğinde, antijen-antikor etkileşimi mast hücrelerinin gra-

nüllerini kaybetmesine yol açarak histamin ve diğer etkin farmakolojik maddelerin salgılanmasına neden olur⁽³⁹⁾. IgE nin serum normal değeri 0.03 mg/100 ml dir⁽³⁹⁾.

KOMPLEMAN SİSTEMİ

Ondokuzuncu yüzyılın sonlarında, insan serumu ile bakterilerin veya deney materyali olarak kullanılan eritrositlerin lizisi için iki faktörün etkileşiminin gerekli olduğu bildirilmiştir. Bunlardan birincisi, ısıya dayanıklı, bakteri veya eritrositlerle özgül olarak reaksiyona giren faktördür. Bu faktör antikor olarak bilinir. Diğer ise ısıya dayanıklı olmayan, non-spesifik, serumda inaktif halde bulunan faktördür. Bu faktör, antikoru tamamlayıcı olarak hareket ettiğinden, COMPLEMENT (tamamlayıcı) olarak isimlendirilmiştir. Diğer bir deyişle kompleman bakteri, virüs ve yaralayıcı uyarılara karşı konakçı savunmasında, birçok biyolojik reaksiyonlarda mediyatör olarak rol oynayan bir seri serum protein gurubudur. Normal serum globülünün %10'unu teşkil eder. Uygun bir immün veya non-immün sistem ile kompleman aktivasyonu başlatıldıktan sonra, bir evvelki komponent ile aktive edilmiş olan kompleman komponenti kendinden sonra geleni aktive eder ve bu belirli bir düzen içinde gelişir⁽⁴⁴⁾. Kompleman komponentlerinin üretimi kemik iliği, dalak, lenfositler, plasma hücreleri, makrofajlar ve karaciğer tarafından yapılmaktadır^(45,46).

Kompleman sisteminin, klasik yol ve değişik yol ol-

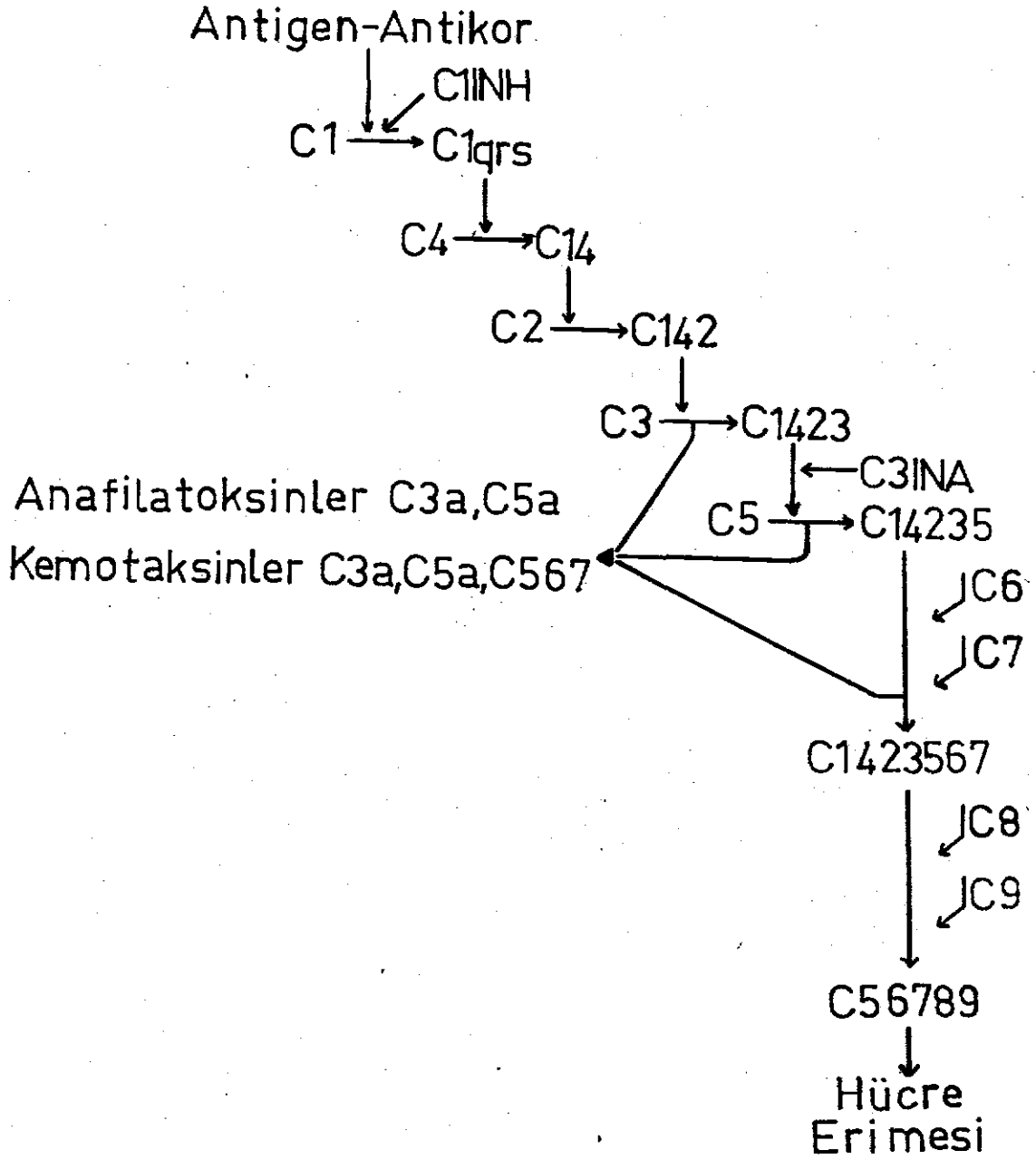
mak üzere iki tür aktivasyonu gösterilmiştir.

Klasik yol aktivasyonu: Klasik yol 9 komponent ve 3 inhibitörden ibarettir. Kompleman C harfi ile simgelenmiştir ve klasik yoldaki komponentler 1'den 9'a kadar numaralandırılmıştır. Aktivasyon sırasına göre yazılacak olursa C1, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9 şeklindedir. Aktive edilmiş olan kompleman komponentleri veya birden fazla komponentten meydana gelmiş kompleksler, üzerlerine çizgi çizilerek gösterilirler, örneğin $\overline{C1}$, $\overline{C42}$. Birinci kompleman komponenti C1, üç alt yapı içerir. Bunlar Clq, C1r ve C1s şeklinde ifade edilmektedir. Klasik yolun komponentlerini 3 fonksiyonel birim şeklinde guruplandırabiliriz:

- 1- Tanıyan ünit: Clq, C1r, C1s,
- 2- Aktivasyon üniti: C4, C2, C3,
- 3- Hücre membranına hücum eden ünit: C5, C6, C7, C8, C9.

Tanıyan ünitin aktivasyonu birçok maddeler tarafından başlatılabilir. Ancak bunlar arasında biyolojik olarak en önemlisi IgG ve IgM nin antijen ile meydana getirdiği immün komplekslerdir^(44,47,48). (Şekil 2).

Değişik yol aktivasyonu: İlk defa Pillemer 1954'de, anti-kora bağlı olmaksızın, enfeksiyonlara karşı nonspesifik korunmayı ifade eden, değişik yol kompleman aktivasyon fikrini ortaya atmıştır⁽⁴⁹⁾. Değişik yol aktivasyonu da birçok maddeler tarafından başlatılabilir. Bunlar içersinde en önemli gurubu bakteriyel lipopolisakkaritler ve bazı



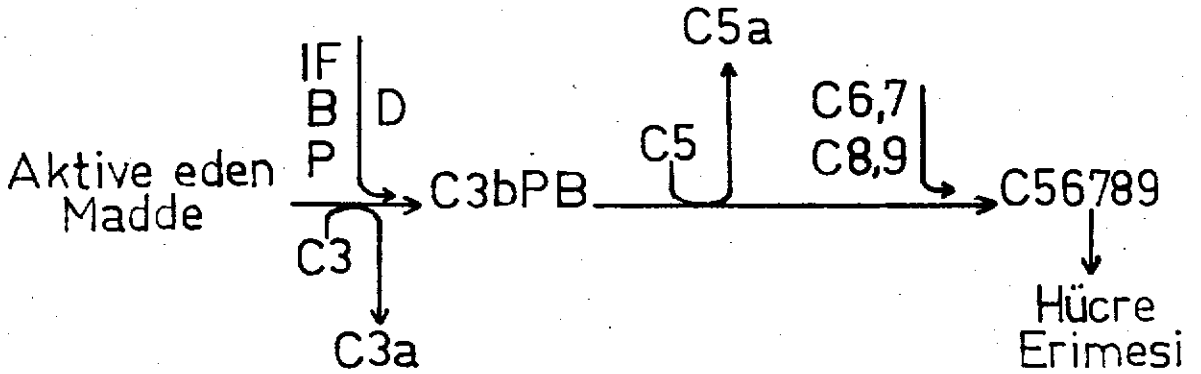
Şekil 2. Komplemanın klasik yol aktivasyonu

parazitlerin yüzeyindeki maddeler teşkil eder⁽⁵⁰⁾. C1, C4 ve C2 nin aktivasyonunun gerekmediği değişik yol aktivasyonuna 4 diğer proteinin iştiraki gösterilmiştir:

- 1- Başlangıç faktör (IF),
- 2- Faktör B (C3 proaktivatör, C3PA),
- 3- Faktör D (C3 proaktivatör konvertaz, C3Pase),
- 4- Properdin (P).

Ayrıca C3 de değişik yolun fonksiyonel bir birimidir. Değişik yolun proteinlerini de 3 fonksiyonel guruba ayırabiliriz:

- 1- Tanıyan ünit: IF,
- 2- Aktivasyon üniti: faktör B, faktör D, properdin ve C3,
- 3- Hücre membranına hücum eden ünit: C5 aktivasyonu ile başlar C9 a kadar aynı klasik yol aktivasyonundaki gibi devam eder^(44,47).



Şekil 3. Komplemanın değişik yol aktivasyonu

Komplemanın kontrol mekanizmaları: Bir şelalenin akışına benzetebileceğimiz kompleman aktivasyonundaki aşamaların çokluğu, bir takım etkin kontrol mekanizmaların gerekliliğini kabul ettirir. Kompleman aktivasyonunun kontrolü iki yolla olur; 1- aktive edilmiş olan kompleman komponentlerinin aktif bağlanma bölgelerinin kendiliğinden çok kısa sürede bozulmaları (klasik ve değişik yolda C3 ve C5 konvertazın, aynı şekilde C5b nin C6 ve C7 için bağlanma bölgelerinin bozulması), 2- kompleman aktivasyon yollarının birçok aşamasında özgül inhibitörlerin varlığı (C1INH, C3bINA, C567INH, C3a ve C5a INA)^(44,51,52).

Komplemanın biyolojik aktiviteleri: Gerek klasik gerekse değişik yolla kompleman aktivasyonundaki ardarda etkileşimler esnasında bir takım biyolojik aktiviteler açığa çıkar. Bu biyolojik aktiviteler içersinde son zamanlarda en çok üzerinde durulanlar enfeksiyon mediyatörleridir. Bunlar arasında damar geçirgenliğini artıran ajanlar (anafilatoksinler) ve lökositler üzerine kemotaktik etki gösterenler (kemotaksinler) özellikle dikkati çekmektedir. Bunların her ikisinin birlikte etkisi akut inflamatuvar cevabı meydana getirir. Kompleman sistemindeki anafilatoksinler C3 ve C5 in ayrılma ürünleri olan C3a ve C5a dır. Bu anafilatoksinler düz kasları büzerler ve damar geçirgenliğini artırırılar. Bu işlemi ya damarlar üzerine direkt etki ile ya da mast hücrelerinin granüllerini kaybetmesine neden olarak histamin salgılanması yolu ile yaparlar^(44,53).

Kompleman sisteminin aktivasyon sürecinde lökositler üzerine kemotaktik etkili olan 3 farklı faktör meydana gelir. Bunların ikisi C3 ve C5 in ayrılma ürünleri olan C3a ve C5a olup üçüncüsü ise C567 kompleksidir⁽⁵³⁾.

Kompleman sisteminin aktivasyon esnasındaki bir diğer biyolojik etkinliği, fagositoz olayına yardım etmesidir. C3 ün ayrılma ürünü olan C3b yabancı hücre yüzeyini kaplar ve bu hücrenin fagositozunu kolaylaştırır⁽⁵³⁾.

Kompleman sisteminin en klasik görevi sitotoksik aktivitesidir. Bu aktivite için bütün kompleman sisteminin zincirleme işlerliği gerekmektedir. Sitotoksik aktivite, yani hücre erimesi, C8 aşamasında meydana gelir, C9 ilavesi ile bu etki giderek artar ve hücre yüzeyinde sürekli bir membran lezyonu oluşur^(44,53).

Hem klasik yol hem de değişik yol aktivasyonuna katılan C3, konumuzu da ilgilendirdiğinden yalnız bu kompleman komponentinden bahsetmeyi uygun gördük.

C3: Serum konsantrasyonu en fazla olan kompleman komponentidir (1600 mg/ml). Molekül ağırlığı 180.000 dir. Disülfid köprüler ve nonkovalent kuvvetlerle birbirine bağlı alfa ve beta olmak üzere iki peptid zincirinden ibarettir. C3'ün enzimatik etkilenmesi, alfa zincirindeki tek bir peptid bağının ayrılması ile olur. C3 konvertaz (C4 $\bar{2}$), peptid bağını hidrolize ederek küçük parça C3a'yı alfa zincirinden ayırır. Kalan alfa zinciri, C3b, C42 kompleksine bağlanır ve meydana gelen yeni kompleks, C4 $\bar{2}$ 3, C5 konver-

taz olarak bilinir. C3b aynı zamanda fagositik hücre yüzeyindeki immün yapışma reseptörleri ile reaksiyona girer. Bu reaksiyon komplemanla kaplanmış olan yabancı maddelerin, PMN lökositler ve makrofajlar tarafından fagositozunu kolaylaştırır^(47,54).

Buraya kadar konakçı savunmasındaki etkinliğini açıklamaya çalıştığımız immün reaksiyonlar, bazı durumlarda yine konakçı için yıkıcı özellik kazanabilirler. Kronik iltihabi lezyonların patogeneğinde de önemli rol oynayan bu tür reaksiyonlar aşırı duyarlılık olarak adlandırılırlar. Gell ve Coombs⁽⁵⁵⁾ aşırı duyarlılık reaksiyonlarını 4 gruba ayırmışlardır:

- 1- Anafilaktik tür aşırı duyarlılık,
- 2- Antikora bağlı sitotoksik tür aşırı duyarlılık,
- 3- Kompleksler aracılığı ile olan aşırı duyarlılık,
- 4- Hücre aracılığı ile olan (geç tip) aşırı duyarlılık.

1- Anafilaktik tür veya ani aşırı duyarlılık:

Bu tür reaksiyonlarda rol oynayan antikor IgE sınıfındadır. Kan dolaşımı ve dokulardaki, mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyindeki alıcı yerlere bağlanan IgE antikorları özgül antijenle birleştiklerinde mast hücrelerinin granüllerini kaybetmelerine neden olurlar. Bunun sonucu olarak anafilaktik tür aşırı duyarlılığın tipik belirtilerini meydana getiren histamin, serotonin, yavaş reaksiyon veren

madde ve bradikinin gibi aracı maddeler açığa çıkar. Bu maddelerin sebep olduğu reaksiyonlar, bronşlarda kasılma, kapiller geçirgenlikte artış, düz kas kasılması ve larinks ödemidir^(39,56).

Tür 1 reaksiyonların periodontal dokularda da olabileceği bildirilmiştir. Dişeti çok sayıda mast hücresi ihtiva etmektedir ve dişeti iltihabı esnasında bu hücrelerin bir kısmı granüllerini kaybetmiş durumdadır⁽⁵⁷⁾.

Dişetinde az sayıda da olsa IgE üreten plazma hücrelerine rastlanılmıştır. Plak birikimine karşı dişetinde bu tür reaksiyon meydana geldiğinde akut iltihabi cevap beklenen sonuç olacaktır^(3,58).

2- Antikora bağlı sitotoksik tür aşırı duyarlılık:

Bu tür aşırı duyarlılık antikorların, özellikle IgG ve IgM nin, yabancı hücre veya doku antijenleri ile reaksiyonlarında ortaya çıkar. Antikorlar kompleman ve fagositik hücrelerle işbirliği yaparak yabancı hücrenin ölümüne neden olurlar. Tür 2 reaksiyonlar, antikorların kendi doku komponentleri ile reaksiyona girdiği otoimmün hastalıklarda, transfüzyonlarda, Rh uyumsuzluğunda görülür^(39,56). Tür 2 reaksiyonların periodontal dokularda oluşabileceğine dair kesin bulgu yoktur. Ancak bu tür reaksiyonların periodontal hastalığın bazı safhalarında görülen fibroblast ve plazma hücrelerinin sitopatik değişimlerinden sorumlu olabilecekleri belirtilmiştir⁽³⁾.

3- Kompleksler aracılığı ile olan aşırı duyarlılık:

Bu tür reaksiyonlarda, doku yıkımının meydana gelmesinde antijen-antikor kompleksi rol oynar. Bu kompleksler kompleman sistemini aktive ederek anafilatoksinler ve kemotaktik faktörlerin açığa çıkmasına neden olurlar. Bunun sonucu olarak, akut iltihabi reaksiyon meydana gelir. Anafilatoksinler damar geçirgenliğini artırırken diğer taraftan meydana gelen kemotaktik faktörler PMN lökositleri olay yerine çekerler ve böylece immün komplekslerin fagositozu başlar. Bu tür reaksiyonlarda doku yıkımı, fagositoz esnasında PMN lökositlerden salgılanan lizozomal enzimler ile olmaktadır. Antikor fazlalığında görülen Arthus reaksiyonu ile ilgili doku zedelenmeleri bu tip reaksiyonlardandır^(39,56). Dişetinde bu tür reaksiyonların oluşabileceğine dair bulgular vardır. Periodonsiyuma antijen tatbiki ile Arthus reaksiyonu, kronik allerjik reaksiyon gibi inflamatuvar cevapların başlatılabileceği gösterilmiştir^(59,60).

4- Hücresel (geç tip) aşırı duyarlılık:

Bu tür reaksiyonlarda özellikle küçük lenfositler rol oynar. T-lenfositleri, antijene karşı duyarlıdırlar ve antijeni, tabiatı hala tartışmalı olan, yüzey reseptörleri tanırlar. Önceden duyarlılaştırılmış lenfositler, antijen ile tekrar karşılaştıklarında bir takım değişikliklere uğrarlar ve lenfokinler adı altında anılan maddeleri salgırlarlar⁽³⁹⁾. Doku yıkımında etkin rol oynar.

nayan bu maddelerin, periodontal hastalıkların patogenezinde de rol oynayabilecekleri son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir^(13,15,34). Bu lenfokinleri şöyle sıralıyabiliriz; makrofaj göçünü inhibe edici faktör (MIF), monositik kemotaktik faktör, kemik erimesine neden olan osteoklastları aktive edici faktör (OAF), deri reaksiyonu yapan faktör ve diğer biyolojik aktiviteler⁽⁶¹⁾.

HÜMORAL İMMÜNİTE VE PERİODONTAL HASTALIKLAR

Bazı karaciğer hastalıkları, romatoid artiritis gibi bağ dokusunun etkilendiği hastalıklarla ilgili çalışmalarda kişinin immün sisteminin rol oynayabileceği gösterilmiştir^(62,63). Periodontal hastalıklardaki histopatolojik özellikler de yukarıda bahsedilen bağ dokusunun diğer kronik inflamatuvar hastalıklarının bulgularına benzemektedir⁽³⁾. Dişetin, diş plağı ve plağın mikrobiyal ürünleri ile devamlı etkileşimi, iltihaplı dişetin ve periodontitisin klinik ve histolojik gözlemleri, periodontal hastalıkların patogenezinde konakçı immün mekanizmalarının etkin olabileceği düşüncesini kuvvetlendirmiştir. Bu noktadan hareket ederek son yıllarda dişhekimliği alanında, periodontal hastalıkların immünoopatogenezinin değerlendirilmesi için birçok araştırma yapılmıştır.

Periodontal hastalıklarda birincil etyolojik faktör olan diş plağında, immünglobülinlerin mevcudiyeti gösterilmiş ve bilhassa salgısal IgA'nın diş plağının oluşumunu bozduğu ifade edilmiştir^(64,65,66). Immünglobü-

linlerin ve komplemanın cep sıvısı, salya ve dişetindeki varlığı birçok araştırmacı tarafından gösterilmiş ve salya IgA'sının periodontal tedaviden etkilendiği bildirilmiştir^(10,22,67,68,69). Shillitoe ve Lehner yaptıkları araştırmada IgG, IgA, IgM ve C3'ün dişeti iltihabı olan kişilerin cep sıvısında sağlıklılara kıyasla daha yüksek olduğunu gözlemişler ancak bunların cep sıvısı, salya ve serum değerleri ile periodontal hastalığın şiddeti arasında bir ilişki gösterememişlerdir⁽²²⁾. Periodontal hastalıkta, periferik kandaki T ve B-lenfositlerinin dağılımı ile ilgili araştırmada, IgD içeren B-lenfositlerinin periodontal hastalıkla direkt olarak ilişkili olabileceği belirtilmiştir⁽¹⁷⁾. IgG, IgA ve IgM sağlıklı ve iltihaplı dişetinde gösterilmiş ayrıca, iltihaplı dişetinde daha yüksek seviyede oldukları bulunmuştur^(10,70). Ancak bu immünglobülinlerden hangisinin daha baskın olduğuna dair bulgular çelişkilidir.

Periodontal hastalık ile immün sistem arasındaki ilişkiyi daha iyi açıklayabilmek amacıyla, immün yetmezliği olan kişilerin periodontal durumları sağlıklı kişiler ile kıyaslanmış, immün yetmezliği olan kişilerde daha düşük dişeti iltihabı gözlenmiştir⁽⁷¹⁾. Carvel ve arkadaşları, 2 periodontozisli hastada yaptıkları araştırmada, dişetinde plasma hücreleri ile genel salya ve serum IgG, IgA ve IgM değerlerinin yüksek bulunmasını sistemik ve yerel artmış immün reaksiyonların varlığına bağlamışlardır⁽⁷²⁾.

Periodontal hastalıklı kişilerde, periferel kana immün kompleks geçişinin olup olmadığını araştırmak için yapılan çalışmada, hafif dişeti iltihabı olan hastalar ile periodontitisli hastaların serumlarında, immün kompleks seviyesi oldukça düşük bulunmuştur. Bu bulgu dişeti iltihabı mevcudiyetinde periferel kana immün kompleks geçişinin olmadığını ya da böyle bir sızışın dolaşımından hızla temizlendiğini düşündürmektedir⁽⁷³⁾. Bu nedenle immünglobülinler ile ilgili çalışmalarda doku ortamının tercih edilmesi yerinde olacaktır.

Bakteriyel plak antijenlerine karşı insan periodontal dokularında antikörlerin, immün kompleks oluşturabileceği gösterilmiştir^(5,10,12). Oluşan bu kompleksler, komplemanı aktive ederek anafilatoksinlerin ve kemotaksinlerin meydana gelmesine neden olabilirler. Periodontal hastalığın erken devrelerinde bu faktörler koruyucu olabilmelerine karşın immün kompleksler, lökositler tarafından fagosit edilirken açığa çıkan lizozomal enzimler yolu ile doku yıkımı olabilir^(5,10).

Genel salya ve parotis salyası ile kompleman etkileşiminin oral inflamatuvar hadiseyi etkileyebileceğine dair in vitro bulgular vardır⁽⁷⁴⁾. Rolf Attström ve arkadaşları, dişeti iltihabı olan kişilerden elde ettikleri dişeti cebi materyalinde C3 ve C4'ün sağlıklılara kıyasla daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada, crossed immünoelektroforesis yöntemiyle C3'ü analiz ettiklerinde

dişeti iltihabı olan kişilerin dişeti cebi materyalinde enzimatik ayrılmanın olduğunu, bu bulguya dayanarak komplemanın aktive olabileceğini ifade etmişlerdir⁽²¹⁾. Doku kültürlerinde yapılan çalışmalarda, kemik rezorpsiyonuna neden oldukları bilinen prostaglandinlerin üretiminin, kompleman aktivasyonu sonucu arttığı gözlenmiştir⁽⁷⁵⁾. Böylece kompleman sisteminin yukarıda anlatılan etkilerinin yanı sıra vücudun diğer enzim faaliyetlerini de etkileyerek ikincil yoldan doku yıkımına sebep olabileceği söylenebilir.

HÜCRESEL İMMÜNİTE VE PERİODONTAL HASTALIKLAR

Periodontal hastalığın inflamatuvar cevabı, dokuda lenfositlerin baskın olması ile de karakterizedir⁽⁷⁶⁾. Bu yüzden hücresel immünitinin de periodontal hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceği gözönünde bulundurulmalıdır. Hücresel immünitede etkin ajanlar, duyarlı lenfositler tarafından oluşturulan lenfokinlerdir⁽⁷⁷⁾. Periodontitiste en dramatik aşama olan kemik rezorpsiyonunun lenfokinler tarafından yapıldığına dair in vitro bulgular vardır. Dişeti iltihabı ve periodontitisi olan şahıslarda bakteriyel plak tarafından aktive edilen lenfositler, makrofaj migrasyonunu önleyen (MIF), dişetindeki fibroblastlar için sitotoksik olan ve osteoklastları aktive ederek kemik rezorpsiyonuna neden olan lenfokinleri üretirler^(15,18,34).

Makrofaj göçünü önleyen faktör, in vitro olarak makrofajların iltihap alanında yoğunlaşmalarını, böylece antijenin fagosite edilmesini sağlar. Diğer bir lenfokin olan lenfotoksin (sitotoksik faktör) özgül olmayan hücrelerin ölümüne neden olur. Kültür ortamında bu lenfokin, fibroblastlar için sitotoksiktir⁽⁶¹⁾. Osteoklastları aktive eden faktör (OAF) olarak bilinen diğer bir lenfokininin de in vitro çalışmalarda kemik erimesine neden olduğu gösterilmiştir⁽⁷⁸⁾.

Bütün bu çalışmaların ışığı altında periodontitisin patogeneğinde hem hümmoral hem de hüccresel tip immün yanıtın rolü olabileceğı gerçeğı ortaya çıkmaktadır.

GEREÇLER VE YÖNTEM

Bu çalışmada H.Ü. Dişhekimliği Fakültesine başvuran, periodontal harabiyeti olan hastalar flap operasyonu öncesi ve sonrası, klinik, histolojik ve immünolojik yönden değerlendirilmiştir.

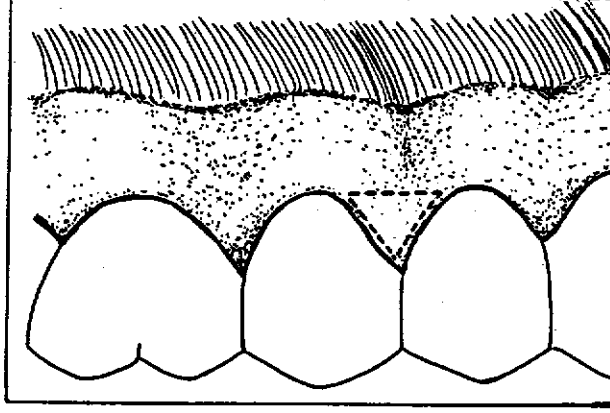
Klinik çalışmalar

Sistemik açıdan herhangi bir rahatsızlığı olmayan ancak periodontal harabiyeti bulunan 26-43 yaşları arasında 18 hasta üzerinde çalışıldı. Hasta grubunun yaş ortalaması 32 idi. Hastalarımızın 10 tanesi kadın, 8 tanesi erkekti. Kontrol grubunu ise H.Ü. Dişhekimliği Fakültesinde çalışan veya okuyan, sistemik hastalığı olmayan, periodontal yönden sağlıklı 21-39 yaşları arasında gönüllü 19 kişi oluşturdu. Kontrol grubunun 8'i kadın 11'i erkekti ve yaş ortalaması 26 idi. Tüm hastalarımızda en az 22 dişin bulunmasına dikkat edildi. Hasta grubumuzun tüm ağız periapikal radiografileri çekildi. Hasta ve kontrol grubunda periodontal durumu değerlendirmek için Russell⁽⁷⁹⁾ tarafından geliştirilen Periodontal İndeks (PI) ile Silness ve Loe⁽⁸⁰⁾ tarafından geliştirilen Plak İndeksi (PII) kullanıldı. Yine her iki grupta mevcut bütün dişlerin periodontal cep derinlikleri Williams periodontal sondu ile basınç uygulamaksızın dişlerin uzun eksenlerine paralel, distobukkal, bukkal, meziyobukkal ve distolingual, lingual, meziyolingual olarak ölçüldü. Kullanılan yöntemler deney grubu hastalara flap operasyonu sonrası da uygulandı. 20 yaş dişleri bütün bu

işlemlerin dışında bırakıldı.

İmmünolojik ve histolojik incelemeler

Çalışmamızda immünolojik ve histolojik incelemeler için gerekli olan dişeti örnekleri, hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerin üst sağ birinci ve ikinci küçük azı dişlerinin vestibülündeki dişler arası dişeti papilinden üçgen şeklinde doku çıkartılarak elde edildi (Şekil 4).



Şekil 4. Dişeti örneğinin alındığı bölge.

Alınan dişeti örnekleri mezial ve distal olmak üzere ikiye kesilerek yarısı histolojik değerlendirmeler diğer yarısı ise immünolojik incelemeler için kullanıldı. Kadın hastalarımızda doku örneklerinin menstruasyondan sonraki ilk hafta içinde alınmasına özen gösterildi.

Johnson ve arkadaşları⁽⁸¹⁾ tarafından geliştirilen immünfloresan tekniği için kullanılacak olan dişeti örnekleri, alınışından sonra en geç 10 dakika içinde -70 derecede donduruldu. Bu işlem için Ames O.C.T. Compound

mediumunun içine konulan dokular CO_2 karına maruz bırakıldı. Dokular gömülürken kesim hattı mediumun üst yüzeyine gelecek şekilde yerleştirildi. Cryostatta 5-7 mikron kalınlığında alınan kesitlerden 4 tanesi aynı lam üzerine belirli aralıklarla yerleştirildi ve boyanma işlemine hazır hale getirildi. 10 dakika fosfat tamponu ile yıkanan kesitler oda hararetinde rutubetli ortama bırakıldı. İmmünfloresan boyamada antiserum olarak Behringwerke firması tarafından hazırlanıp fluoresssein izosiyanat ile işaretlenmiş anti-insan IgG, IgM, IgA ve C3 serumları kullanıldı. Fosfat tamponu ile 1/15 oranında sulandırılan bu serumlar 4 ayrı kesit üzerine, birbirleri ile karışmayacak şekilde damlatıldı. Rutubetli ortamda 30 dakika bekletilen lamalar antiserum fazlasının uzaklaştırılması amacıyla fosfat tampon ile 30 dakika yıkandı. Gliserin-fosfat tampon karışımı ile kapatılan lamalar Leitz Ultrasonik mikroskobunda incelendi. Boyanma şiddeti 0-4 arasında değerlendirildi.

Yüzde onluk formalin içinde saklanan diğer örnek yarıları histopatolojik incelemeler için takibe alındı. Dokular sırasıyla 2 saat %70 lik, 2 saat %90 lik, 2 saat %96 lik ve 2 saat absolu alkolden geçirildikten sonra 2 saat ksilol içinde tutuldu. Son 2 saatte sıcak parafin banyosuna alınan dokular, parafin bloklara kesim hattı, alınacak kesitlere paralel gelecek şekilde gömüldü. Yumuşak doku mikrotomuyla 4-5 mikron kalınlığında kesilen örnekler Mayer'in Hematoksilin-Eosin boyası⁽⁸²⁾ ile boyandıktan sonra ışık mikros-

kobunda incelendiler. Bu incelemelerde epitelin durumu, iltihabi infiltrasyonun şiddeti, dağılımı ve hücre tipi açısından değerlendirmeler yapıldı. İltihap şiddetinin değerlendirilmesi aşağıdaki kriterler gözönünde tutularak yapıldı:

- 1- Hafif dişeti iltihabı; ortamda tek tük lenfosit mevcut (+),
- 2- Orta şiddette dişeti iltihabı; iltihap bölgesinde lenfosit ve plasma hücreleri mevcut (++),
- 3- Yaygın kronik dişeti iltihabı; plasma hücresi ve lenfositlerden oluşan iltihap bölgesinde tek tük PMN lökositler mevcut (+++),
- 4- Akut dişeti iltihabı; bu değerde odaklar halinde veya yaygın PMN lökositler mevcuttur (++++).

Periodontal tedavi:

Deney gurubu hastalara periodontal tedavi olarak tam kalınlık flap operasyonu uygulandı. Tüm hastalarda aynı lokal anestezi madde kullanıldı. Tersine eğimli kesimi takiben tam kalınlık flap kaldırılarak iltihabi granülasyon dokuları, subgingival diştaşları elimine edildi. Gerek görülen yerlerde alveol kemiği düzeltilmesi yapıldı. Nekrotik sementi kaldırmak ve düzgün bir yüzey elde etmek amacıyla yapılan kök düzeltmesinden sonra dokular serum fizyolojik ile yıkandı. Vestibül ve lingual flap dişler arası kesikli dikiş tekniği ile kapatıldıktan sonra operasyon bölgesine periodontal pat konuldu. Hastalar bir hafta sonra dikişleri

alınmak üzere çağrıldı.

Flap operasyonu sonrası dişeti örnekleri cerrahi tedavi bitiminden 3 ay sonra aynı şartlarda alındı. Operasyon sonrası dişeti örnekleri alım bölgesinin, operasyon öncesi örnek aldığımız yerden olmasına dikkat edildi. Alınan örneklerle yukarıda bahsedilen histolojik ve immünolojik işlemler uygulandı.

Verilerin değerlendirilme yöntemleri:

Çalışmamızda guruplara ait, elde edilen klinik verilerin ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel açıdan değerlendirilmesi Student'in "t testi" ne göre yapıldı⁽⁸³⁾.

BULGULAR

Klinik bulgular:

Periodontal İndeks (PI): Hasta gurubunda flap operasyonu öncesi ortalama periodontal indeks 5.98 olarak saptandı. Değişme sınırları 4.00-6.6 arasında idi. Bu gurupta flap operasyonu sonrası ortalama periodontal indeks 0.55 olarak saptandı. Değişme sınırları 0.36-0.87 arasında idi. Kontrol gurubunda ortalama periodontal indeks 0.32 olarak saptandı. Değişme sınırları 0.10-0.57 arasında idi.

Hasta gurubunda flap operasyonu öncesi ve sonrası periodontal indeks değerleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı ($P < 0.0005$) bulundu (Grafik 1). Hasta gurubunun operasyon öncesi periodontal indeksi ile kontrol gurubunun periodontal indeksi ve hasta gurubunun operasyon sonrası periodontal indeksi ile kontrol gurubunun periodontal indeksi arasındaki fark da istatistiksel açıdan anlamlı ($P < 0.0005$) idi.

Plak İndeksi (PII): Hasta gurubunda flap operasyonu öncesi ortalama plak indeksi 0.62 (%62) olarak saptandı. Değişme sınırları 0.35-0.85 arasında idi. Flap operasyonu sonrası bu gurubun ortalama plak indeksi 0.21 (%21) olarak saptandı. Değişme sınırları 0.14-0.48 arasında idi. Kontrol gurubunun ortalama plak indeksi ise 0.19 (%19) olarak bulundu. Değişme sınırları 0.10-0.62 arasında idi.

Elde edilen bu veriler istatistiksel açıdan değerklen-

dirildiğinde, hasta gurubunun flap operasyonu öncesi ve sonrası plak indeksi değerleri arasındaki farkın anlamlı ($P < 0.0005$) olduğu görüldü (Grafik 2). Hasta gurubunun operasyon öncesi plak indeksi ile kontrol gurubunun plak indeksi değerleri arasındaki fark da anlamlı ($P < 0.0005$) idi. Ancak hasta gurubunun flap operasyonu sonrası plak indeksi ile kontrol gurubunun plak indeksi değerleri arasında bir farklılık olmadığı görüldü ($P > 0.5$).

Cep derinlikleri değerleri: Hasta gurubuna ait operasyon öncesi ortalama cep derinliği 4.41 olarak saptandı. Değişme sınırları 3.02-6.90 arasında idi. Bu gurubun operasyon sonrası ortalama cep derinliği ise 1.81 olarak bulundu. Değişme sınırları 1.33-2.35 arasında idi. Kontrol gurubunun ortalama cep derinliği 1.70 olarak saptandı. Değişme sınırları 1.36-2.65 arasında idi.

Hasta gurubunda flap operasyonu öncesi ve sonrası cep derinlikleri değerleri karşılaştırıldığında, operasyon sonrası cep derinliklerinde anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($P < 0.0005$) (Grafik 3). Hasta gurubunun operasyon öncesi cep derinlikleri ile kontrol gurubunun cep derinlikleri değerleri arasındaki fark da istatistiksel açıdan anlamlı ($P < 0.0005$) idi. Hasta gurubunda flap operasyonu sonrası elde edilen cep derinliği değerlerinin, kontrol gurubunun cep derinliği değerleriyle farklılık göstermediği tespit edildi ($P > 0.5$).

Hasta gurubunun flap operasyonu öncesi ve sonrası ile

kontrol gurubunun plak indeksi, periodontal indeks ve cep derinlikleri değerleri Tablo 1, 2 ve 3 te gösterilmiştir.

Histolojik bulgular:

Flap operasyonu öncesi 18 hastadan alınan dişeti örneklerinin 11 tanesinde yaygın kronik iltihap mevcuttu (Resim 1). Örneklerin 6 tanesinde orta şiddette iltihabın bulguları gözlendi. Bir örnekte ise akut iltihap bulgusu vardı. Dişeti rneklerinin 6 tanesinde epitel akantotikti. Hasta gurubunda flap operasyonu sonrası alınan dişeti örneklerinden 2 tanesinde herhangi bir iltihap bulgusuna rastlanılmadı. 6 örnekte hafif şiddette (Resim 2), 9 örnekte orta şiddette iltihap (Resim 3) bulguları gözlenirken, bir örnekte yaygın kronik iltihap mevcuttu. Operasyon sonrası alınan dişeti örneklerinden 3 tanesinde epitel hafif akantotikti.

On dokuz gönüllünün oluşturduğu kontrol gurubuna ait dişeti örneklerinin 10 tanesinde iltihap bulgusuna rastlanılmadı (Resim 4). 8 örnekte hafif şiddette iltihap gözlenirken, 1 örnekte de orta şiddette iltihabın mevcut olduğu görüldü. Bir örnekte dişeti epiteli hafif akantotikti.

Hasta gurubunun flap operasyonu öncesi ve sonrası ile kontrol gurubunun histolojik bulguları Tablo 4, 5 ve 6 da gösterilmiştir.

İmmünolojik bulgular:

İmmünglobülin G (IgG): Flap operasyonu öncesi 18 hastadan alınan dişeti örneklerinin 11 tanesinde (%61.1) IgG gözlemlendi. Örneklerde bu immünglobüline ait immünfloresan boyanmanın lokalizasyonu incelendiğinde, 10 örnekte iltihabi hücrelerde (Resim 5), 6 örnekte ise damar çeperlerinde boyanma olduğu görüldü (Resim 6). Hasta gurubunda flap operasyonu sonrası alınan dişeti örneklerinin 5 tanesinde (%27.7) IgG nin varlığı gözlemlendi. Bu örneklerde IgG ye ait immünfloresan boyanmanın iltihabi hücrelerde olduğu görüldü. Ancak boyanma gösteren hücrelerin yoğunluğunda azalma vardı. Kontrol gurubuna ait 19 dişeti örneğinin 3 tanesinde (%15.7) IgG gözlemlendi. Bu örneklerdeki immünfloresan boyanmanın iltihabi hücrelerde olduğu görüldü.

İmmünglobülin M (IgM): Flap operasyonu öncesi 18 hastadan alınan dişeti örneklerinin 7 tanesinde (%38.8) IgM nin varlığı gözlemlendi. Bu örneklerden 6 tanesinde IgM ye ait immünfloresan boyanmanın iltihabi hücrelerde olduğu gözlenirken (Resim 7), 5 tanesinde damar çeperlerinde de boyanma olduğu görüldü. Hasta gurubunda flap operasyonu sonrası alınan dişeti örneklerinden sadece 1 tanesinde (%5.5) IgM tespit edildi. Bu örnekteki immünfloresan boyanmanın damar çeperlerinde olduğu görüldü. Kontrol gurubuna ait dişeti örneklerinin hiçbirinde IgM gözlenmedi.

İmmünglobülin A (IgA): Flap operasyonu öncesi 18 hastadan alınan dişeti örneklerinin 10 tanesinde (%55.5) IgA nin

varlığı gözlemlendi. Bu örneklerin, hepsinde iltihabi hücrelerde immünfloresan boyanma gözlenirken (Resim 8), 6 tanesinde damar çeperlerinde de boyanmanın mevcut olduğu görüldü. Hasta gurubunda flap operasyonu sonrası alınan dişeti örneklerinin 10 tanesinde (%55.5) IgA'nın mevcut olduğu görüldü. Bu örneklerin 9 tanesinde seyrek olarak iltihabi hücrelerde immünfloresan boyanma gözlenirken, bir tanesinde boyanmanın damar çeperlerinde olduğu görüldü. Bir örnekte ise epitelin yüzey katlarında boyanma vardı. Kontrol gurubuna ait 19 dişeti örneğinin 7 tanesinde (%36.8) IgA tespit edildi. Bu örneklerde immünfloresan boyanmanın iltihabi hücrelerde olduğu görüldü.

C3: Hasta gurubunda flap operasyonu öncesi ve sonrası alınan dişeti örneklerinden 2 şer tanesinde (%11.1) C3 tespit edildi. C3'e ait immünfloresan boyanmanın damar çeperlerinde olduğu gözlemlendi. Kontrol gurubu örneklerinin hiçbirisinde bu kompleman komponenti tespit edilmedi.

Hasta gurubunun flap operasyonu öncesi ve sonrası ile kontrol gurubunun immünolojik bulguları Tablo 4, 5 ve 6 da gösterilmiştir.

Tablo: 1

Hasta gurubunun operasyon öncesi plak,PI ve cep derinliği değerleri

Sıra No	Hastanın İsmi	Cinsi	Yaşı	Diş Sayısı	Plak %	PI	Cep Derinliği (mm)
1	M.U.	K	30	28	43	5.78	3.51±1.79
2	P.D.	K	40	22	82	6.18	6.90±1.69
3	H.Y.	K	26	28	72	6.00	5.73±1.13
4	M.O.	K	43	23	70	6.18	4.47±0.95
5	G.K.	K	31	25	72	6.53	5.00±1.71
6	Ş.C.	K	28	25	85	6.37	6.14±1.77
7	M.Y.	E	40	23	50	6.50	4.43±1.19
8	M.C.	E	31	26	80	6.60	4.60±2.27
9	H.Ö.	E	28	27	76	6.00	4.21±1.34
10	K.Ç.	E	35	28	57	4.86	3.36±1.19
11	N.G.	E	31	28	63	5.50	3.57±1.82
12	E.T.	E	38	24	50	6.24	4.52±1.42
13	F.A.	K	27	24	72	6.53	5.00±1.71
14	L.Ö.	K	39	28	65	6.00	3.78±1.61
15	H.A.	K	28	23	35	6.44	3.85±2.40
16	R.E.	E	30	27	56	5.85	4.03±1.63
17	S.Ü.	K	29	25	49	4.00	3.02±1.57
18	Z.D.	E	26	26	46	6.00	3.32±1.29
Ortalama					0.62	5.98	4.41
Standart sapma					±0.15	±0.65	±1.04
Standart hata					0.035	0.15	0.24

Tablo: 2

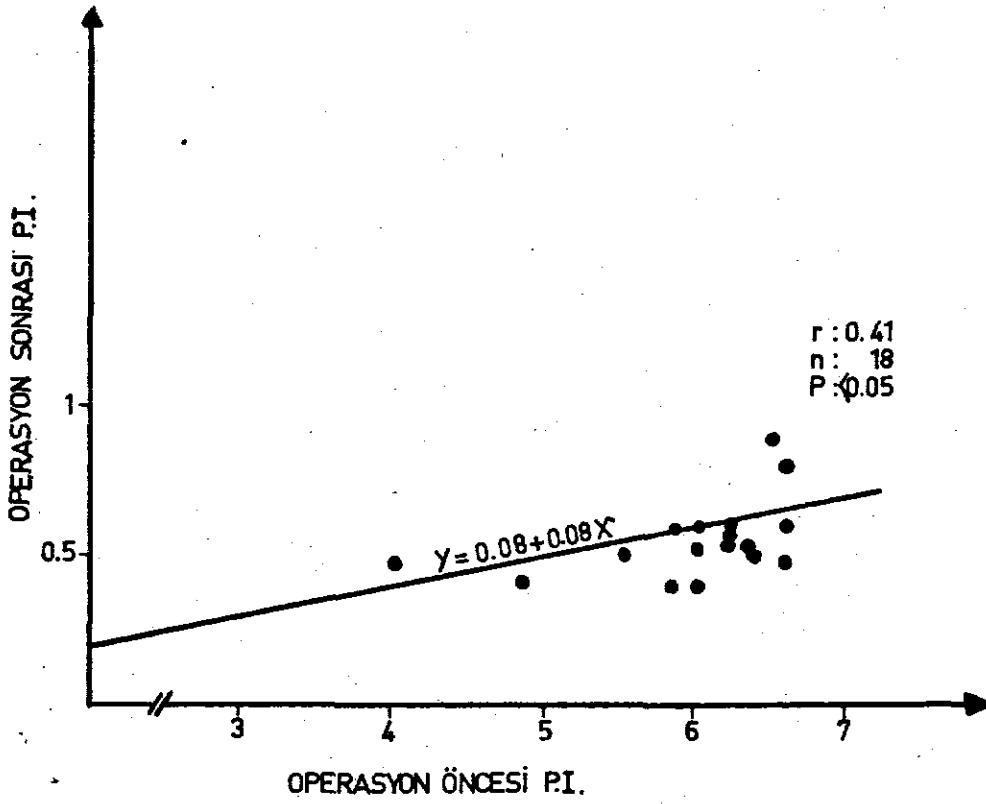
Hasta gurubunun flap operasyonu sonrası plak,
PI ve cep derinliği değerleri

Sıra No	Hastanın İsmi	Plak %	PI	Cep Derinliği (mm)
1	M.U.	24	0.43	1.59±0.56
2	P.D.	18	0.54	2.26±0.65
3	H.Y.	26	0.53	1.89±0.72
4	M.O.	19	0.56	1.62±0.69
5	G.K.	19	0.48	1.81±0.59
6	Ş.C.	23	0.52	2.06±0.58
7	M.Y.	14	0.87	1.92±0.64
8	M.C.	17	0.80	1.83±0.74
9	H.Ö.	26	0.59	1.80±0.67
10	K.Ç.	18	0.36	1.55±0.51
11	N.G.	19	0.53	1.70±0.56
12	E.T.	19	0.58	1.90±0.60
13	F.A.	19	0.62	2.35±0.56
14	L.Ö.	17	0.36	1.48±0.75
15	H.A.	16	0.46	1.68±0.64
16	R.E.	20	0.59	1.85±0.78
17	S.Ü.	48	0.52	1.90±0.72
18	Z.D.	22	0.58	1.33±0.47
Ortalama		0.21	0.55	1.81
Standart sapma		±0.07	±0.13	±0.26
Standart hata		0.016	0.06	0.03

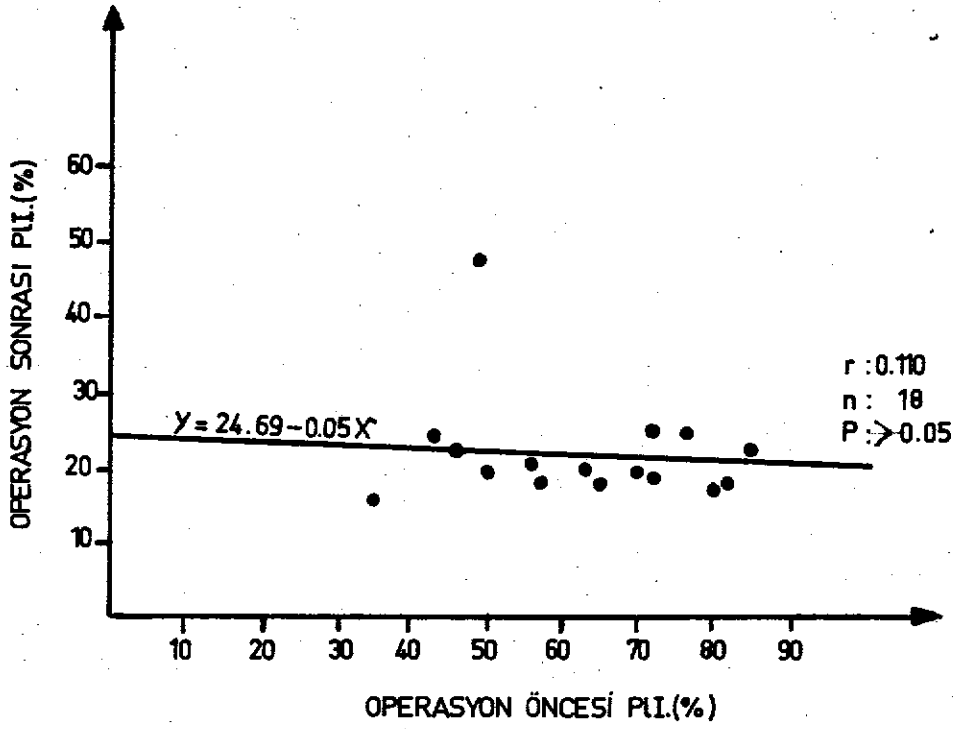
Tablo: 3

Kontrol gurubunun PlI, PI ve cep derinliği değerleri

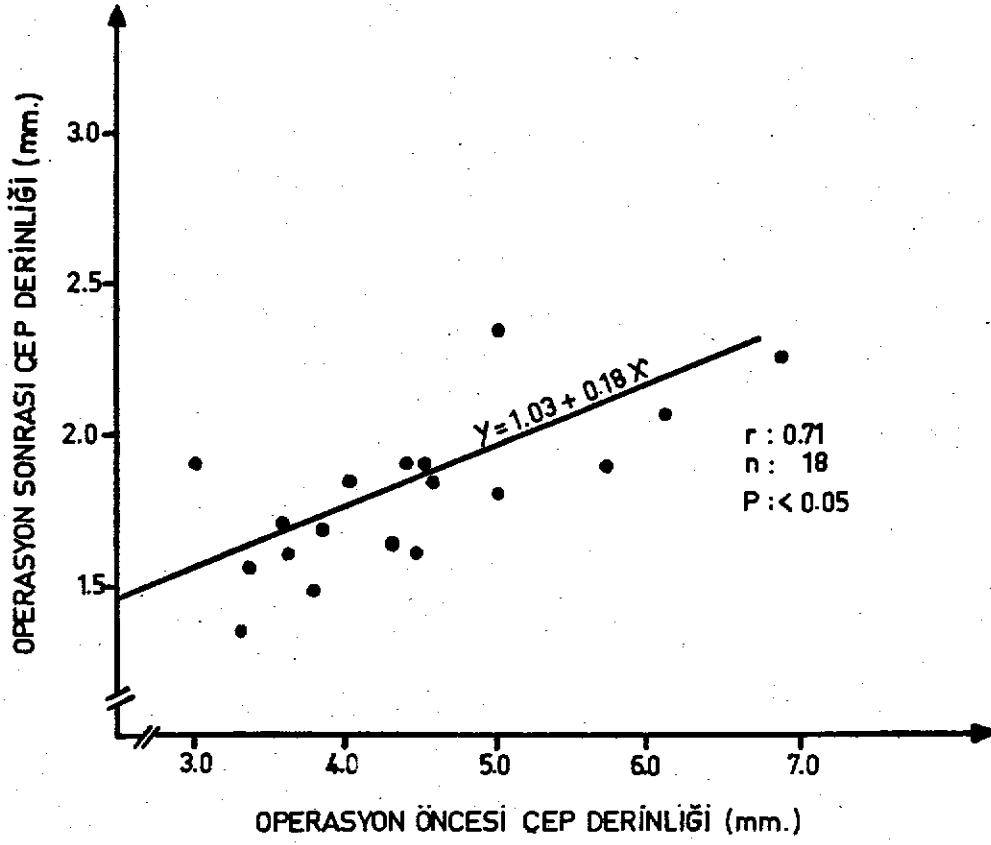
Sıra No	Hastanın İsmi	Cinsi	Yaşı	Diş Sayısı	Plak %	PI	Cep Derinliği (mm)
1	G.Ç.	E	39	25	26	0.56	2.06±0.77
2	K.E.	E	30	26	16	0.2	1.64±0.72
3	E.Y.	K	25	28	10	0.57	1.52±0.64
4	B.B.	E	27	28	15	0.2	2.00±0.84
5	E.D.	E	27	28	14	0.32	1.39±0.57
6	C.S.	E	24	27	12	0.48	1.53±0.60
7	İ.Ç.	E	26	28	14	0.43	1.70±0.69
8	S.E.	E	29	27	21	0.6	2.09±0.86
9	D.Ş.	K	28	26	11	0.38	1.54±0.53
10	İ.Ö.	E	38	27	62	0.20	1.88±0.79
11	O.S.	E	23	28	13	0.28	1.83±0.66
12	M.D.	K	26	28	12	0.35	1.50±0.53
13	A.Ç.	E	25	28	29	0.2	1.42±0.51
14	S.S.	K	22	26	14	0.10	1.45±0.52
15	A.Y.	K	24	26	12	0.34	1.57±0.53
16	K.B.	K	22	28	25	0.28	2.65±0.12
17	A.D.	E	22	27	16	0.14	1.36±0.51
18	Z.Ö.	K	23	26	17	0.23	1.39±0.05
19	İ.K.	K	21	27	23	0.22	1.83±0.63
Ortalama					0.19	0.32	1.70
Standart sapma					±0.12	±0.15	±0.33
Standart hata					0.027	0.034	0.075



Grafik 1. Hasta gurubunda flap operasyonu öncesi ve sonrası periodontal indeks dağılımı.



Grafik 2. Hasta gurubunda flap operasyonu öncesi ve sonrası plak indeksi dağılımı.



Grafik 3. Hasta gurubunda flap operasyonu öncesi ve sonrası cep derinlikleri dağılımı.

Tablo: 4

Hasta gurubunun flap operasyonu öncesi histolojik ve
immünolojik bulguları

Sıra No	Hastanın İsmi	IgG	IgM	IgA	C3	İltihabın Şiddeti	Epitel
1	M.U.	+++	+	+	-	++++	Akantotik
2	P.D.	++	++++	++++	-	+++	Normal
3	H.Y.	-	-	+	-	+++	Normal
4	M.O.	+++	-	++	-	+++	Akantotik
5	G.K.	+	+	-	-	+++	Normal
6	Ş.C.	+	-	-	-	++	Akantotik
7	M.Y.	++	++	++	-	+++	Normal
8	M.C.	-	-	-	-	++	Normal
9	H.Ö.	+	-	-	-	+++	Normal
10	K.Ç.	+	-	-	+	++	Normal
11	N.G.	-	-	-	-	++	Akantotik
12	E.T.	+	-	++	-	++	Akantotik
13	F.A.	+++	+	+++	-	+++	Akantotik
14	L.Ö.	-	-	-	-	+++	Normal
15	H.A.	-	+	+	-	+++	Normal
16	R.E.	-	-	-	-	+++	Normal
17	S.Ü.	+++	++	+++	+	+++	Normal
18	Z.D.	-	-	+	-	++	Normal

Dağılım %61.1 %38.8 %55.5 %11.1
Yüzdesi

Tablo: 5

Hasta gurubunun flap operasyonu sonrası histolojik ve immünolojik bulguları

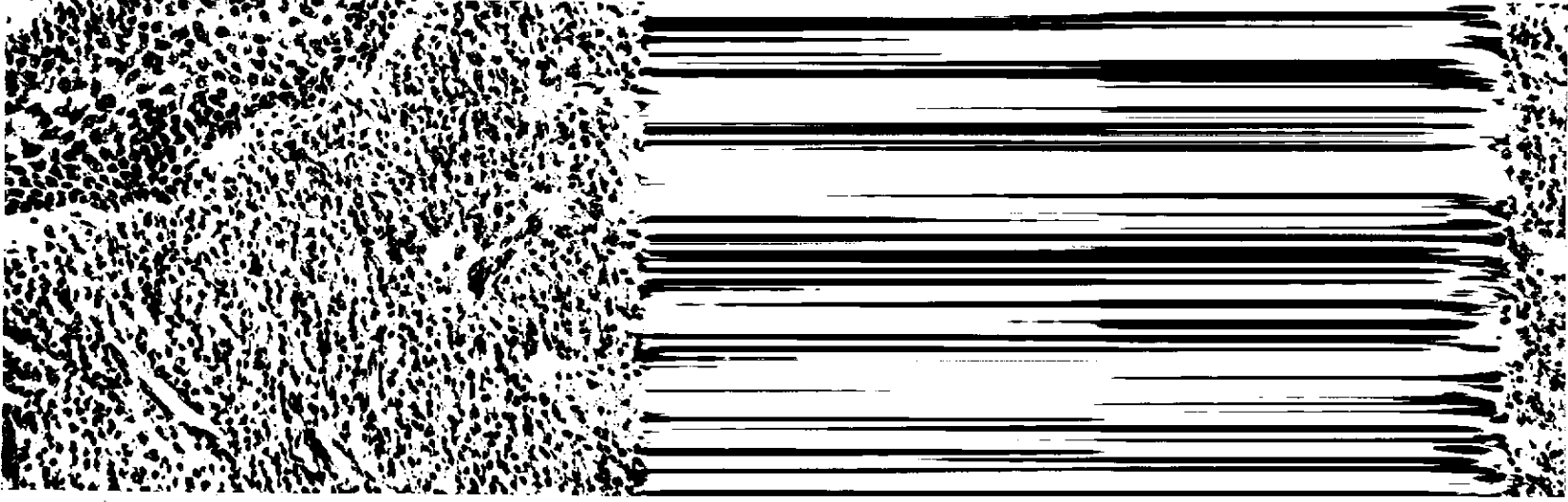
Sıra No	Hastanın İsmi	IgG	IgM	IgA	C3	İltihabın Şiddeti	Epitel
1	M.U.	++++	-	+++	-	+++	Normal
2	P.D.	-	-	+	-	++	Normal
3	H.Y.	-	-	+	-	+	Normal
4	M.O.	-	-	-	-	-	Normal
5	G.K.	++	-	+++	-	+	Normal
6	Ş.C.	-	-	-	-	-	Hafif Akantotik
7	M.Y.	-	-	-	-	+	Normal
8	M.C.	-	-	+	-	++	Hafif Akantotik
9	H.Ö.	-	-	-	-	++	Normal
10	K.Ç.	-	-	-	-	+	Normal
11	N.G.	-	-	-	++	+	Normal
12	E.T.	-	-	++	-	++	Hafif Akantotik
13	F.A.	-	-	-	-	++	Normal
14	L.Ö.	-	++	+	++	++	Normal
15	H.A.	++++	-	++	-	++	Normal
16	R.E.	++	-	++	-	++	Normal
17	S.Ü.	+++	-	++	-	++	Normal
18	Z.D.	-	-	-	-	+	Normal

Dağılım %27.7 %5.5 %55.5 %11.1
Yüzdesi

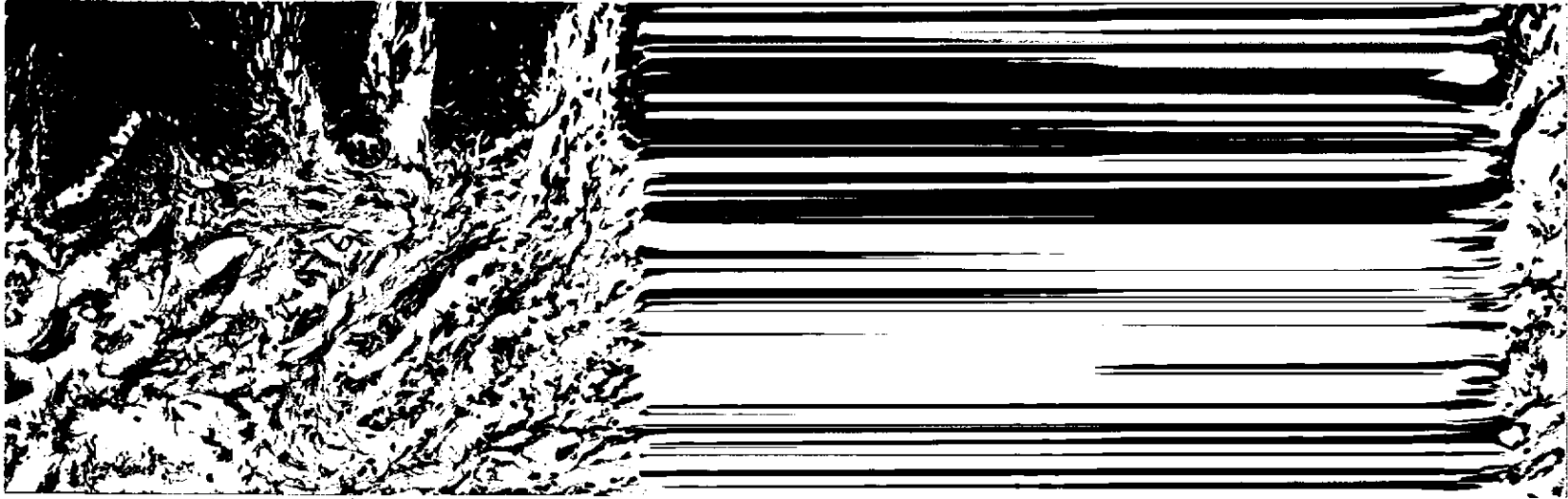
Tablo: 6

Kontrol gurubunun histolojik ve immünolojik bulguları

Sıra No	Hastanın İsmi	IgG	IgM	IgA	C3	İltihabın Şiddeti	Epitel
1	G.Ç.	++	-	++	-	-	Normal
2	K.E.	-	-	++	-	-	Normal
3	E.Y.	-	-	-	-	+	Normal
4	B.B.	-	-	-	-	+	Normal
5	E.D.	-	-	-	-	+	Normal
6	C.S.	-	-	-	-	-	Normal
7	İ.Ç.	-	-	++	-	-	Normal
8	S.E.	+	-	-	-	-	Normal
9	D.Ş.	-	-	-	-	-	Normal
10	İ.Ö.	++	-	++	-	++	Normal
11	O.S.	-	-	+	-	+	Normal
12	M.D.	-	-	-	-	-	Normal
13	A.Ç.	-	-	-	-	+	Normal
14	S.S.	-	-	-	-	-	Normal
15	A.Y.	-	-	-	-	-	Normal
16	K.B.	-	-	-	-	-	Normal
17	A.D.	-	-	+	-	+	Hafif Akantotik
18	Z.Ö.	-	-	-	-	-	Normal
19	I.K.	-	-	++	-	-	Normal
Dağılım		%15.7		%36.8			
Yüzdesi							



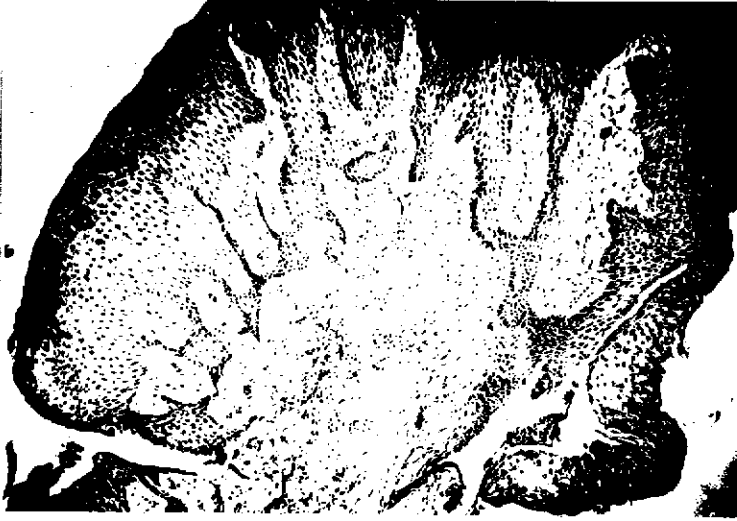
Resim 1. Yaygın kronik dişeti iltihabında, epitel altında yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu (X300)



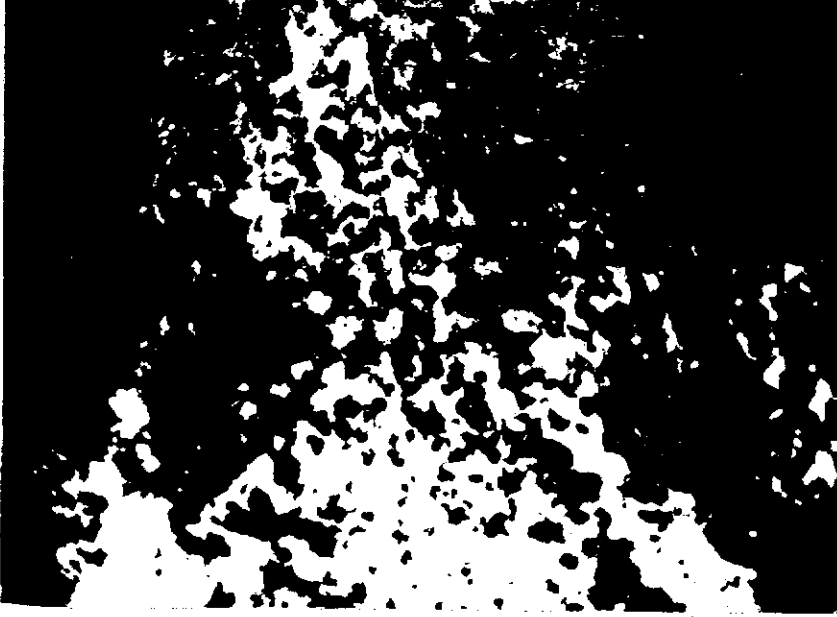
Resim 2. Hafif şiddette dişeti iltihabı (X300)



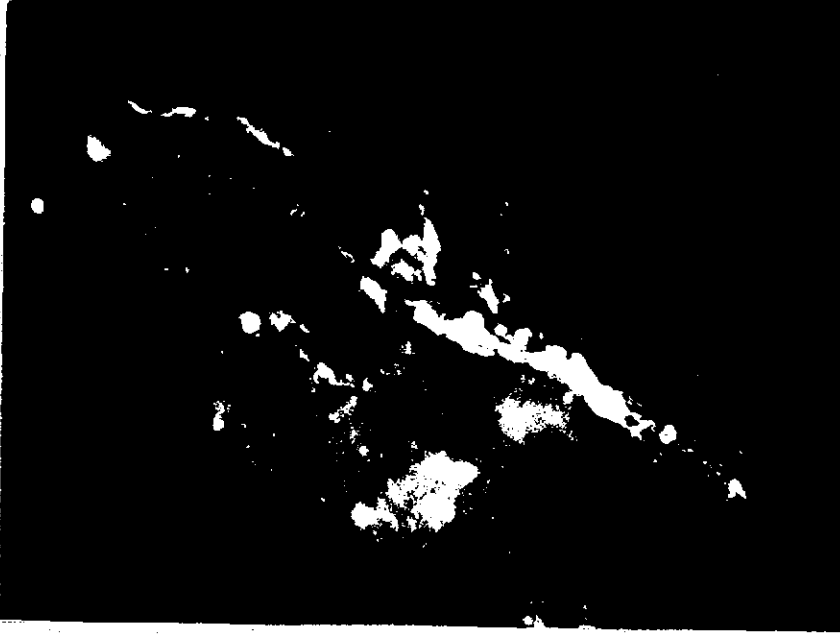
Resim 3. Orta şiddette dişeti iltihabı
(X160)



Resim 4. Sağlıklı dişeti (X100).



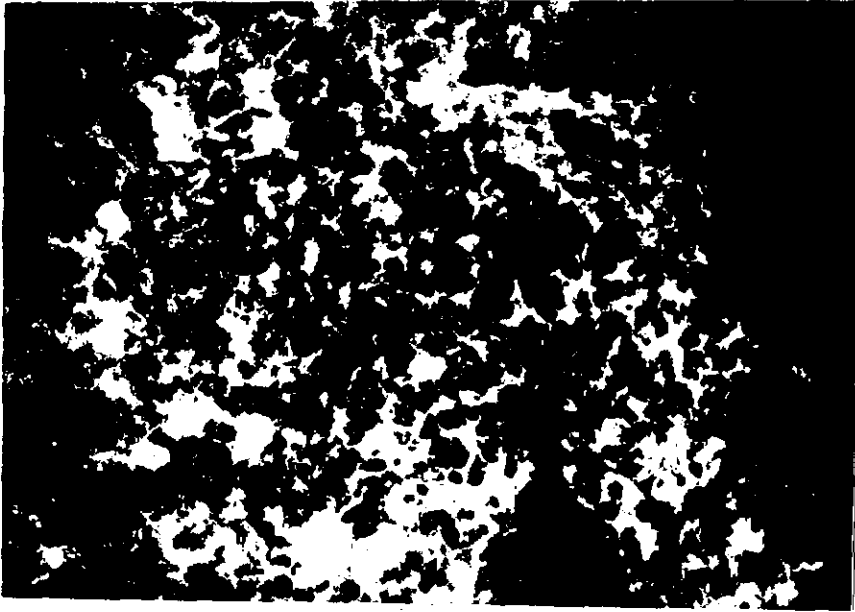
Resim 5. Yaygın kronik iltihap bulunan diş -
etinde, iltihabi hücrelerde IgG nin immünflo-
resan boyanması



Resim 6. Yaygın kronik iltihap bulunan diş -
etinde, damar çeperlerinde IgG nin immünflo-
resan boyanması



Resim 7. Yaygın kronik iltihap bulunan dişetin-
de, iltihabi hücrelerde
IgM ye ait immünfloresan
boyanma



Resim 8. Yaygın kronik iltihap bulunan diş -
etinde, iltihabi hücrelerde IgA ya ait immün-
floresan boyanma

TARTIŞMA

Bu çalışmada, ileri periodontal harabiyeti olan hastalarda flap operasyonu öncesi ve sonrası ile sağlıklı dişetine sahip kişilerden alınan dişeti örneklerinde immünfloresan tekniği ile immünglobülinlerin ve komplemanın varlığı araştırıldı.

Çalışmamıza 25 kişilik hasta gurubu ile başlanmamıza karşın, hastalarımızdan bir kısmı kontrollere gelemediklerinden operasyon sonrası bu sayı 18 de kalmıştır ancak istatistiksel değerlendirmeler için yeterli görülmüştür.

Bu araştırmada, hasta gurubunun flap operasyonu öncesi ve sonrası periodontal indeks değerleri saptanmıştır. Literatürde periodontal indeksin operasyon sonrası saptandığına dair bir araştırmaya rastlamadık ancak uygulanamayacağını gösteren bir çalışmada yoktu. İleri periodontal harabiyeti olan hastalara uygulanan flap operasyonu sonucu, periodonsiyumun kemik kaybı dışında klinik olarak sağlıklı bir duruma geldiğini kabul ederek çalışmamızda, flap operasyonu sonrası periodontal indeks değerini saptarken alveol kemiği seviyesini değerlendirmeye katmadık.

Deney gurubu hastalarımızda, alveol kemiği kaybının seviyesini, tipini, dağılımını, dişlerin kök ucunu etkileyen bir lezyonun varolup olmadığını saptayabilmek amacıyla bu grup hastalarımızdan flap operasyonu öncesi tüm ağız periapikal radiografileri çekildi. Radiografilerin çalış-

mamızdaki en büyük etkinliği, dişeti örneklerinin alındığı üst sağ birinci ve ikinci küçük azı dişlerin prognozu hakkında kesin fikir edinilebilmesi yönündeydi. Prognozu kötü olan ilgili dişlere sahip hastalar çalışmamıza dahil edilmedi.

Araştırmamızda klinik gözlemler ile histolojik bulguları karşılaştırabilmek, aynı zamanda dişeti örneklerindeki immünfloresan boyanma ile histolojik bulgular arasında bir ilişki kurabilmek amacıyla diğer bir çok araştırmacı (10,37,70) gibi biz de çalışmamızda histolojik incelemelere yer verdik.

Goldman⁽⁸⁴⁾ ve Stahl⁽⁸⁵⁾ flap operasyonu sonrası yumuşak dokulardaki yara iyileşmesinin 90 gün içersinde tamamlandığını bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda hasta gurubuna ait kontrol örneklerini operasyondan 3 ay sonra almayı uygun gördük.

Hartzer ve arkadaşları⁽⁸⁶⁾ (1971), klinik olarak sağlıklı dişetine sahip olan hamile kadınlarda, hamile olmayanlara kıyasla daha düşük antikor aktivitesi olduğunu gözlemişlerdir. Diyebiliriz ki hamilelik esnasında vücutta meydana gelen hormonal değişiklikler dişetindeki antikor seviyesini etkileyebilmektedir. Bu tür çalışmalarda kadın hastaların periodik sikluslarının gözönünde bulundurulması gerektiği düşünülebilir. Biz çalışmamızda bu noktayı gözönünde tutarak kadın hastalarımızda dişeti örneklerini menstruasyondan sonraki ilk haftada almaya dikkat ettik.

Listgarten ve arkadaşları⁽⁸⁷⁾ ile Sivertson ve arkadaşları⁽⁸⁸⁾ yaptıkları araştırmalarda, periodontal sond ile cep ölçümü yapılırken bağ dokusuna periodontal sondun girebileceğini göstermişlerdir. Araştırmamızda dişeti cebini ölçerken basınç uygulamaksızın periodontal sondu kendi ağırlığıyla uygulayarak bu tür hatalı ölçümlerden kaçınılmaya çalışılmıştır.

Donnenfeld ve arkadaşları⁽⁸⁹⁾ yaptıkları araştırmada, flap operasyonu sonrası cep derinliklerinde ortalama 1.4 mm lik bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Biz araştırmamızda, hasta grubunda flap operasyonu sonrası cep derinliklerinde ortalama 2.6 mm lik bir azalma saptadık. Araştırmamızın sonuçlarını Donnenfeld ve arkadaşlarının bulguları ile karşılaştırdığımızda, çalışmamızda 1 mm den daha fazla bir azalma olduğunu görüyoruz. Bu farkın seçilen hastalardaki periodontal hastalığın şiddetine bağlı olarak doğabileceği kanısındayız.

Araştırmamızda hasta grubunun dişeti örneklerinin çoğunda yaygın kronik iltihap olduğu gözlemlendi. Dişeti örneklerindeki iltihabi hücre infiltrasyonunun immünfloresanla incelenmesinde, hücrelerin çoğunluğunun B-lenfositler ve plazma hücreleri olduğu ve plazma hücrelerinin IgG, IgM ve IgA tipinde immünglobülin içerdikleri saptandı. Immünglobülin içermeyen hücrelerin ise T-lenfositler olabilecekleri düşünüldü. Diğer taraftan hasta grubunda operasyon öncesi 11 olguda iltihaplı dişetinde immün kompleks

varlığını destekleyen, immünfloresan ile damar çeperinde pozitif reaksiyon gözlemlendi. Olgulardan 2'sinde bu immün komplekse komplemanın iştirak ettiği dikkati çekti. Özellikle immünfloresan mikroskopik bulgularımız, bu hastalarımızda meydana gelen dişeti iltihabının patogeneğinde hümmoral tip immün mekanizmanın önemli rol oynayabileceğini desteklemektedir. Özellikle 11 olguda damar çeperlerindeki immünfloresan boyanma, dişetinde diş plağı antijenleri ve onların mikrobiyal ürünlerine karşı meydana gelen immün yanıtın Arthus tipi reaksiyon olabileceğini düşündürmektedir. Hasta gurubumuzda flap operasyonu sonrası dişeti örneklerinin çoğunluğunda orta şiddette veya hafif şiddette iltihap olduğu gözlemlendi. Ancak tüm olgular gözönünde tutulduğunda flap operasyonunun dişetindeki iltihabı önemli ölçüde azalttığı, histolojik gözlemlerdeki iltihabi hücre yoğunluğu açısından oldukça belirgindi. Buna paralel olarak, bu olgularda yapılan immünolojik değerlendirmelerde immünglobülin içeren hücre yoğunluğunun da azaldığı dikkati çekti. Daha da önemlisi operasyon öncesi 11 olguda görülen damar çeperi boyanması, operasyon sonrası ancak 3 hastada gözlemlendi. Özellikle bu bulgu yerel olarak dişetindeki immün yanıtın önemli derecede azaldığını göstermektedir. Bu bulgulara ilave olarak, operasyon öncesi damar çeperinde görülen immün komplekslerin daha çok birden fazla immünglobülin içermelerine karşın, operasyon sonrası tek tip immünglobülin içerdik-

leri gözlenmiştir. Bu bulgular operasyon sonrası immün kompleks oluşumunun azaldığı şeklinde yorumlanabilir. Hasta gurubunda IgA ya ait immünolojik bulgular irdelendiğinde flap operasyonu öncesi ve sonrası dağılım yüzdesinde farklılık olmadığı dikkati çekmiştir. Bu bulgu IgA'nın koruyucu özelliğini düşündürmektedir. Sağlıklı dişetinde de IgA içeren iltihabi hücrelerin bulunması bu görüşü desteklemektedir.

Arthur Gross ve arkadaşları⁽⁹⁰⁾ (1979) klinik olarak sağlıklı ve periodontitisli hastaların dişeti örneklerinde radial immünodifusion metodu ile kantitatif olarak çalışmışlar, IgG ve IgA değerlerinin iltihaplı dişetinde, sağlıklılara kıyasla daha yüksek olduğunu gözlemişlerdir. Diğer taraftan immünglobülin konsantrasyonlarının istatistiksel açıdan önemli olmasa bile kişiden kişiye değiştiğini görmüşlerdir. Bununla birlikte araştırmacılar, kişiden kişiye olan bu farklılığın, dişeti örneklerinin değişik bölgelerden alınmış olmasından ileri gelebileceğini de ifade etmişlerdir. Biz çalışmamızda bütün hastalarımızın dişeti örneklerini aynı bölgeden aldık. Her ne kadar bizim çalışmamız yöntem farkı göstermekte ise de IgG ve IgA'nın baskın immünglobülinler olmaları açısından bulgularımız Arthur Gross ve arkadaşlarının bulguları ile uyumlu idi.

Mayron ve Loïselle⁽⁹¹⁾ (1973) iltihaplı dişetinde antiijen-antikör etkileşiminin olabileceğini göstermek için yaptıkları araştırmada, diş plağının mikrobiyal antiijen-

lerinin ve bunlara özgül antikorların her ikisinin de iltihaplı dişetinde mevcut olduğunu göstermişlerdir. Antijen ve antikorların mevcudiyetini gösteren immünfloresan boyanmayı epitel tabakasındaki hücrelerde gözlemişlerdir. Bu bulguya dayanarak, antijenlerin epiteli geçip dokuda antikor üretimini uyarabileceklerini ifade etmişlerdir. Ancak bu araştırmada tür ayrımı yapılmamıştır. Biz araştırmamızda, tür ayrımı da yapılmış immünglobülinlerin iltihaplı dişetinde mevcudiyetini gözledik. Bu immünglobülinlerin lokalizasyonu açısından bulgularımız Mayron ve Loïselle'nin bulgularından farklı idi. Biz immünglobülinleri daha ziyade iltihabi hücrelerde ve damar çeperlerinde gözledik. Bu gözlemler, epiteli geçebilen antijenlerin veya onların metabolik ürünlerinin, daha derin periodontal dokularda antikor birikimi başlatabileceğini göstermektedir. Araştırmamızda, bir hastamızda epitelde hücreler arası mesafede IgA'ya ait immünfloresan boyanma gördük. Ancak IgA'nın salgısal mı yoksa serum kaynaklı mı olduğuna dair bir çalışma yapmadık. Bu nedenle epitelde görülen boyanma salyadan gelen IgA'ya da ait olabilir.

Genco ve arkadaşları⁽¹⁰⁾ (1974) da yaptıkları araştırmada, insan serumunda plak antijenlerine karşı antikorların varlığını gösterdikten sonra, bu antikorların periodontal hastalık esnasında dişetinde plak antijenleri ile kompleks oluşturup oluşturmadıklarını incelemişlerdir. Sağlıklı ve periodontitisli hastalardan aldıkları dişeti örnek-

lerini immünfloresan metoduyla araştırmışlar, IgG, IgM ve C3'ün bütün örneklerde mevcut olduğunu ancak iltihaplı dişetinde IgG'nin IgM ve IgA'ya nazaran baskın olduğunu gözlemişlerdir. İnceledikleri dişeti örneklerinde bu antikörleri daha ziyade bağ dokusu ve dişeti cebi epitelinde tespit etmişlerdir. Biz çalışmamızda, gerek hasta gurubunda operasyon sonrası gerekse kontrol gurubunda dişeti papilinden örnek alırken, bu bölgenin tümüyle çıkarılmasından sonra yeniden dişeti papilinin oluşamayacağını gözönünde tutarak bu bölgeden yalnız bir üçgen doku örneği alabildik. Bu örnek dişeti cebi epitelini içermediğinden çalışmamıza bu bölgeyi dahil etmedik. Genco ve arkadaşları IgG'yi baskın olarak bulurken biz IgG ve IgA'ya baskın immünglobülinler olarak gözledik.

Toto ve arkadaşları⁽⁹²⁾ 1978'de yaptıkları araştırmada iltihaplı dişetinde immünglobülinlerin ve komplemanın varlığını göstermişlerdir. İltihaplı dişetinde immünglobülinlerin varlığı açısından bulgularımız Toto ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumlu idi. Toto ve arkadaşları bir diğer çalışmada⁽⁹³⁾ komplemanı aktive eden immün komplekslerin dişetinde bazal membran bölgesine fikse olduklarını bulmuşlardır. Biz araştırmamızda immün kompleksleri damar çeperinde gözlemiş olmamıza karşın, iltihaplı dişetinde bu komplekslerin varlığı açısından bulgularımız araştırmacılarla uyum göstermektedir.

Byers ve arkadaşları⁽⁹⁴⁾ sağlıklı ve iltihaplı dişeti örneklerinde IgG, IgA ve IgM'yi kantitatif olarak incelemiş-

ler, IgA ve IgG'nin iltihaplı dişetinde sağlıklılara oranla daha yüksek değerlerde olduğunu gözlemişlerdir. IgM'yi ise gösterememişlerdir. Lolly ve arkadaşlarının⁽⁹⁵⁾ bulguları da benzer şekildedir. Araştırmamızdaki immünglobülinlere ait bulgular araştırmacılarla uyum göstermektedir. IgM'nin iltihaplı dişetinde düşük oranda gözlenirken, sağlıklı dişetinde tespit edilememesi şu şekilde açıklanabilir; vücuda antijen girişini takiben görünen ilk serum antikorunun IgM olduğu gözönünde bulundurulacak olursa, iltihabi olayı nonspesifik olarak IgM'nin başlattığı, daha sonra spesifik şekilde dönen immün reaksiyona IgG ve IgA'nın iştirak ettiği, nonspesifik IgM'nin daha ileri safhalarda ortadan kalktığı düşünülebilir.

Mackler ve arkadaşları⁽⁷⁶⁾ 1977'de yaptıkları araştırmada, periodontal hastalık şiddeti arttıkça lenfosit ve plazma hücrelerinin sayısında da artma olduğunu ve bu hücrelerin daha çok IgG daha az olmak üzere IgA ve IgM sınıfından antikor içerdiklerini gözlemişlerdir. İleri periodontal hastalığı olan hastalarda IgG ve IgM açısından bulgularımız Mackler ve arkadaşlarının bulguları ile uyumlu idi. Ancak biz çalışmamızda IgA ile IgG'yi aynı oranda tespit ettik.

Yapılan literatür taramasında periodontal hastalık esnasında dişetinde meydana gelen immün yanıtın periodontal tedaviden ne yönde etkilendiğini gösteren bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda hasta gurubumuza periodontal tedavi olarak tam kalınlık flap operasyonu uyguladık. Operas-

yondan 3 ay sonra aldığımız dişeti örneklerini histolojik olarak incelediğimizde, örneklerin çoğunluğunda hafif veya orta şiddette iltihap bulunduğunu gözledik. Operasyon öncesi alınan dişeti örneklerindeki immünolojik bulguları, operasyon sonrasına ait immünolojik bulgularla karşılaştırdığımızda, operasyon sonrası dişetinde IgG ve IgM'nin azalmış olduklarını, buna karşın IgA'nın kalitatif olarak fark göstermediği saptanmıştır. Ancak operasyon sonrası boyanma gösteren hücre yoğunluğunun, operasyon öncesine kıyasla daha az olduğu dikkati çekmiştir. Bu nedenle yapılacak kantitatif bir çalışmanın operasyon öncesi ve sonrası, belki de var olan farkı ortaya çıkartabileceğini düşünmek hatalı olmayacaktır. Dişeti örneklerinde operasyon sonrası, damar çeperlerindeki boyanmada operasyon öncesine oranla azalma olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, flap operasyonundan sonra dokuda immün kompleks oluşumunun azaldığını göstermektedir.

Hasta gurubunun operasyon sonrası ile kontrol gurubunun immünolojik bulguları karşılaştırıldığında, operasyon sonrası immünglobülinlerin boyanma yüzdelerinin sağlıklılarla kıyasla daha fazla olduğu görülmüştür. Diğer taraftan hasta gurubunun operasyon sonrası plak indeksi ile kontrol gurubunun plak indeksi değerleri arasında bir fark olmadığı dikkati çekmiştir. Bu iki gurubun plak indeksi değerleri birbirine yakın olduğu halde immünolojik bulguların farklı olması kanımızca, ileri periodontal harabiyeti olan hastalarda, diş plağı antijenleri ile vücut sensitize olduktan

sonra dokular aynı antijenle tekrar karşılaştığında, diş-
etinde iltihabi olayın başlama şansı sağlıklılara kıyasla
daha fazla olacaktır. Nisengard ve arkadaşları⁽⁹⁶⁾ yaptık-
ları araştırmada, aktinomiçes antijenlerine karşı aşırıdu-
yarlılık ile periodontal hastalığın şiddeti arasında poziti-
f bir ilişki bulmuşlardır. Bu bulgular yukarıda açıkladı-
ğımız görüşü desteklemektedir. Bu nedenle diş plağı antijen-
lerine karşı aşırıduyarlılık kazanmış oldukları kabul edi-
lebilecek olan periodontal harabiyeti olan kişilerde flap
operasyonu sonrası, tam iyileşme elde edebilmek için daha
etkin hasta motivasyonu ve kısa aralıklarla kontrol edil-
meleri gerekmektedir.

Çalışmamızda, hasta gurubunun operasyon sonrası kli-
nik, histolojik ve immünolojik bulguları karşılaştırıldığın-
da, klinik gözlemlerin histolojik ve immünolojik bulgularla
uyum sağlamadığı görülmüştür. Klinik olarak tam bir iyileşme
saptanan hastaların çoğunda histolojik olarak dişetinde ha-
fif veya orta şiddette iltihap olduğu gözlenmiştir. Buna
karşın histolojik ve immünolojik bulgular birbirleriyle uyum
sağlamaktadır. Bu bulguların ışığı altında, flap operasyonun-
dan sonra dişetinde iyileşmenin ne derecede sağlandığını ve
flap operasyonunun etkinliğini kanıtlayabilmek için klinik
gözlemlerin yanı sıra histolojik ve immünolojik incelemele-
rin de yardımcı olabileceği kanısına varıldı.

SONUÇLAR

Araştırmamızın klinik, histolojik ve immünolojik tüm bulguları irdelendiğinde şu sonuçlara varılmıştır:

1- Hastalar flap operasyonu sonrası klinik olarak gözleendiğinde, periodontal yönden sağlıklı bir durum kazandıkları gözlenmiştir.

2- İmmünglobülinler iltihaplı dişetinde sağlıklı dişetine kıyasla daha fazla bulunmuştur.

3- Hümorale tip immün yanıtın periodontal hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceği gösterilmiştir.

4- Periodontal hastalığın, diş plağı antijenleri ve onların mikrobiyal ürünlerine karşı dişetinde oluşan aşırı duyarlılık sonucu meydana geldiği kabul edilebilir. Bu nedenle ileri periodontal harabiyeti olan hastalarda, flap operasyonu sonrası tam bir iyileşme elde edebilmek için, daha etkin hasta motivasyonu ve kısa aralıklarla kontrol edilmeleri gerekmektedir.

5- Flap operasyonu sonrası dişetinde ne derece iyileşme elde edildiğini ve bu operasyonun etkinliğini kanıtlatabilmek için, klinik gözlemlerin yanı sıra histolojik ve immünolojik incelemelerinde yardımcı olabileceği kanısına varıldı.

ÖZET

Son yıllarda dişhekimliği alanında yapılan çalışmalarda, periodontal hastalığın patogeneğinde immünolojik mekanizmaların rol oynayabileceği gösterilmiştir.

İltihaplı dişetinde meydana gelen immün yanıtın periodontal tedaviden ne yönde etkilendiğine açıklık getirmek amacıyla çalışmamızda, ileri periodontal harabiyeti olan 18 hasta ve 19 gönüllünün oluşturduğu kontrol gurubunda klinik, histolojik ve immünolojik incelemeler yapılmıştır.

Flap operasyonu sonrası hasta gurubunun periodontal yönden klinik olarak sağlıklı bir duruma geldiği gözlenmiştir.

Hasta gurubunun dişeti örneklerinde histolojik olarak iltihabın şiddeti incelenmiş, flap operasyonu sonrası dişetindeki iltihabın azaldığı görülmüştür.

Kontrol ve hasta gurubunun dişeti örneklerinde immünfloresan yöntemiyle IgG, IgM, IgA ve C3'ün varlığı araştırılmıştır. İmmünglobülinlerin iltihaplı dişetinde sağlıklılara kıyasla daha fazla bulunduğu görülmüş, IgA ve IgG'nin baskın immünglobülinler oldukları gözlenmiştir.

Hasta gurubunda flap-operasyonu sonrası, IgG ve IgM'nin azaldığı, IgA'nın ise değişmediği gözlenmiştir. Ancak dişeti örneklerinde immünfloresan boyanma gösteren iltihabi hücre yoğunluğunda operasyon sonrası azalma olduğu görülmüştür.

Flap operasyonu öncesi alınan dişeti örneklerinde immün kompleks oluşumunu gösteren immünfloresan boyanmanın var-

lığı gözlenmiştir. Flap operasyonu sonrası immünfloresan boyanma gösteren dişeti örnekleri, içerdikleri immünglobülinler açısından irdelendiğinde immün kompleks oluşumunun azaldığı görülmüştür. Bu bulgular, periodontal hastalığın patogenezinde hümorale tip immün yanıtın etkin rol oynayabileceğini göstermektedir.

Periodontal hastalığın, diş plağı antijenleri ve onların metabolik ürünlerine karşı dişetinde oluşan immünolojik mekanizmaların sonucu meydana geldiği gözönünde tutulacak olursa, flap operasyonu sonrası tam bir iyileşme elde edebilmek için daha etkin hasta motivasyonu ile diş plağının elimine edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Carranza, F.A.: Glickman's Clinical Periodontology. W.B. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, p:194-198, 358, 374-541, 1972.
2. Prichard, J.F.: Advanced Periodontal Disease. W.B. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto. p:1-71, 1972.
3. Schluger, S., Yuodelis, R.A., Page, R.C.: Periodontal Disease. Philadelphia, Lea and Febiger Co. p:85-101, 189-192, 213-214, 1977.
4. Sandallı, P.: Periodontoloji. Cilt 1. İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Yayınları. s:89-92, 190. İstanbul, 1975.
5. Brandtzaeg, P.: Immunology of inflammatory periodontal lesions. Int. Dent. J. 23:438, 1973.
6. Snyderman, R.: The role of the immune response in the development of periodontal disease. Int. Dent. J. 23:310, 1973.
7. Genco, R.J., Evans, R.T., Ellison, S.A.: Dental research in microbiology with emphasis on periodontal disease. J. Am. Dent. Ass., 78:1016, 1969.
8. Lindhe, J., Hamp, S.E., Löe, H.: Plaque induced periodontal disease in beagle dogs. J. Periodont. Res., 10:243, 1975.

9. Sussman, H.I., Bartels, H.A., Stahl, S.S.: The potential of microorganisms to invade the lamina propria of human gingival tissues. *J. Periodontol.* 40:210, 1969.
10. Genco, R.J., Mashimo, P.A., Krygier, G., Ellison, S.A.: Antibody-mediated effects on the periodontium. *J. Periodontol.* 45:330, 1974.
11. Bahn, A.N.: Microbial potential in the etiology of periodontal disease. *J. Periodontol.*, 41:603, 1970.
12. Berglund, S.E.: Immunoglobulins in human gingiva with specificity for oral bacteria. *J. Periodontol.*, 42:546, 1971.
13. Ivany, L., Wilton, J.M.A., Lehner, J.: Cell-mediated immunity in periodontal disease, cytotoxicity, migration inhibition and lymphocyte transformation studies. *Immunology.* 22:141, 1972.
14. Horton, J.E., Leikin, S., Oppenheim, J.J.: Human lymphoproliferative reaction to saliva and dental plaque deposits: An in vitro correlation with periodontal disease. *J. Periodontol.* 43:522, 1972.
15. Mackler, B.F., et al.: Blastogenesis and lymphokine synthesis by T and B lymphocytes from patients with periodontal disease. *Inf. and Immunity.* 10:844, 1974.
16. Wilde, G., Cooper, M., Page, R.C.: Host tissue response

- in chronic periodontal disease. VI. The role of cell-mediated hypersensitivity. *J. Periodont. Res.* 12:179, 1977.
17. Pazandak, D.P., Rogers, R.S., Reeve, C.M.: T and B lymphocyte distribution in periodontal disease. *J. Periodontol.*, 49:625, 1978.
 18. Ivany, L., Lehner, T.: Lymphocyte transformation by sonicates of dental plaque in human periodontal disease. *Archs. Oral Biol.*, 16:1117, 1971.
 19. Ivanyi, L., Lehner, T.: Stimulation of lymphocyte transformation by bacterial antigens in patients with periodontal disease. *Archs. Oral Biol.*, 15:1089, 1970.
 20. Baram, P., Arnold, L.: Immunologic aspects of periodontal disease. *J. Periodontol.*, 41:617, 1970.
 21. Attström, R., Laurel, A-B., Lahsson, U., Sjöholm, A.: Complement factors in gingival crevice material from healthy and inflamed gingiva in humans. *J. Periodont. Res.*, 10:19, 1975.
 22. Shillitoe, E.J., Lehner, T.: Immunoglobulins and complement in crevicular fluid, serum and saliva in man. *Archs. Oral Biol.*, 17:241, 1972.
 23. Schroeder, H.E., Graf-de Beer, M., Attström, R.: Initial gingivitis in dogs. *J. Periodont. Res.*, 10:128, 1975.

24. Payne, W.A., Page, R.C., Ogilvie, A.L., Hall, W.B.:
Histopathologic features of the initial and
early states of experimental gingivitis in man.
J. Periodon. Res., 10:51, 1975.
25. Attström, R., Graf-de Beer, M., Schroeder, H.E.:
Clinical and stereologic characteristics of nor-
mal gingiva. J. Periodont. Res., 10:115, 1975.
26. Page, R.C., Schroeder, H.E.: The pathogenesis of in-
flammatory periodontal disease. Lab. Invest.,
33:235, 1976.
27. Budtz-Jørgensen, E., Kelstrup, J., Funder-Nielsen, J.D.,
Knudsen, A.M.: Leukocyte migration inhibition
by bacterial antigens in patients with perio-
dental disease. J. Periodont. Res., 12:21, 1977.
28. Tempel, T.R., Synderman, R., Jordan, H.L., Mergenhagen,
S.E.: Factors from saliva and oral bacteria,
chemotactic for polymorphonuclear leukocytes;
their possible role in gingival inflammation.
J. Periodontal., 41:71, 1970.
29. Wennström, J., Heijl, L., Lindhe, S., Socransky, S.:
Migration of gingival leukocytes mediated by
plaque bacteria. J. Periodont. Res., 15:363, 1980.
30. Okuda, K., Takazoe, I.: Activation of complement by den-

- tal plaque. *J. Periodont. Res.*, 15:232, 1980.
31. Kahnberg, K.E., Lindhe, J., Attström, R.: The role of complement in initial gingivitis. I. The effect of de complementation by Cobra Venom factor. *J. Periodont. Res.*, 11:269, 1976.
 32. Schroeder, H.E., Münzel-Pedrazzoli, S., Page, R.: Correlated morphometric and biochemical analysis of gingival tissue in early chronic gingivitis in man. *Arch. Oral Biol.*, 18:899, 1973.
 33. Schroeder, H.E., Page, R.C.: Lymphocyte-fibroblast interaction in the pathogenesis of inflammatory gingival disease. *Experientia*, 28:1228, 1972.
 34. Horton, J.E., Oppenheim, J.J., Mergenhagen, S.E.: A role for cell-mediated immunity in the pathogenesis of periodontal disease. *J. Periodontol.*, 45:351, 1974.
 35. Wittwer, J.W., Dickler, E.H., Toto, P.D.: Comparative frequencies of plasma cells and lymphocytes in gingivitis. *J. Periodontol.*, 40:274, 1969.
 36. Simpson, D.M., Avery, B.E.: Histopathologic and ultrastructural features of inflamed gingiva in the baboon. *J. Periodontol.*, 45:500, 1974.
 37. Meckler, B.F., et al.: IgG subclasses in human periodontal disease. I. Distribution and incidence of IgG subclass bearing lymphocytes and plasma cells.

- J. Periodont. Res., 13:109, 1978.
38. Page, R.C., et al.: Host tissue response in chronic periodontal disease. III. Clinical, histopathologic and ultrastructural features of advanced disease in a colony-maintained marmoset.
J. Periodont. Res., 7:283, 1972.
39. Roitt, I.: Essential Immunology. Blackwell Sci. Pub. 1974.
40. Holmberg, K., Killander, J.: Quantitative determination of immunoglobulins (IgG, IgA and IgM) and identification of IgA type in the gingival fluid.
J. Periodont. Res., 6:1, 1971.
41. Halpern, M.S., Koshland, M.E.: Novel subunit in secretory IgA. Nature, 228: 1276, 1970.
42. Samter, M.: Immunological Disease. Boston, Little and Brown Co. p:40, 1971.
43. Brandzaeg, P., Fjellenger, I., Gjeruldsen, J.T.: Human secretory immunoglobulins. I. Salivary secretions from individuals with normal or low levels of serum immunoglobulins. Sca. J. Haematol., suppl. 12:1, 1970.
44. Volanakis, J.E.: The human complement system.
J. Oral Pathology. 4:195, 1975.
45. Müller-Eberhard, H.J.: Chemistry and reaction mechanisms of complement. Advances in Immunology. 8:2, 1968.

46. Torisu, M., et al.: Serum complement after, orthotopic transplantation of the human liver. Clin. Exp. Immunol., 12:21, 1972.
47. Müller-Eberhard, H.J.: Complement. Ann. Rev. Biochem., 44:697, 1975.
48. Asimeh, S.N., Painter, R.H.: The identification of a previously unrecognized subcomponent of the first component of complement. J. Immunol., 115:482, 1975.
49. Pillemer, L., et al.: The properdin system and immunity: 1. Demonstration and isolation of a new serum protein, properdin and its role in immune phenomena. Science. 120:279, 1954.
50. Morrison, D.C., Kline, L.F.: Activation of the classical and properdin pathways of complement by bacterial lipopolysaccharides. J. Immunol. 118:362, 1977.
51. Whaley, K., Ruddy, J.: Modulation of the alternative complement pathway by β 1H globulin. J. Exp. Med., 114:1147, 1976.
52. Baker, P.J., Lint, T.F., Mortensen, R.F., Gewurz, H.: $\overline{C567}$ -initiated cytolysis of lymphoid cells: Description of the phenomenon and studies on its control by $\overline{C567}$ inhibitors. J. Immunol., 118:198, 1977.
53. Ward, P.A.: Biological activities of the complement

- system. *Annals of Allergy*. 30:307, 1972.
54. Fudenberg, H.H., Stites, D.P., Caldwell, J.L., Wells, J.V.:
Basic and Clinical Immunology. Lange Medical Pub.
Los Altos, California, p:60-61, 1976.
55. Gell, P.G.H., Coombs, R.R.A.: *Clinical Aspects of Immunology*. Philadelphia, F.A.Davis Co. 1968.
56. Gülmezoğlu, E.: *Bağışıklığın Temelleri*. Hacettepe Üniversitesi Yayınları. s:125-149, Ankara, 1979.
57. Robihson, L.P., Marco, T.J.: Alterations of mast cell densities in experimentally inflamed human gingivae. *J. Periodontol.* 43:614, 1972.
58. Schwartz, J., Dibble, M.: The role of IgE in the release of histamine from human gingival mast cells. *J. Periodontol.*, 46:171, 1975.
59. Rizzo, A.A., Mitchell, C.T.: Chronic allergic inflammation induced by repeated deposition of antigen in rabbit gingival pockets. *Periodontics*. 4:5, 1966, (Kaynak 14).
60. Nisengard, R.: Immediate hypersensitivity and periodontal disease. *J. Periodontol.*, 47:344, 1974.
61. Pick, E., Turk, J.L.: The biological activities of soluble lymphocyte products. *Clin. Exp. Immunol.* 10:1, 1972.
62. Thompson, R.A., et al.: Serum immunoglobulins, complement component levels and autoantibodies in liver disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 14:335, 1973.

63. Cooke, T.D., Jasin, H.E.: The pathogenesis of chronic inflammation in experimental antigen-induced arthritis. I. The role of antigen on the local immun response. *Arthritis and Rheumatism*. 15:327, 1972.
64. Taubman, M.A.: Immunglobulins of human dental plaque. *Arch. Oral Biol.*, 19:439, 1974.
65. Taubman, M.A., Smith, D.J.: Immune components in dental plaque. *J. Dent. Res.*, (Special Issue C), 55:C154, 1976.
66. Williams, R.C., Gibbons, R.J.: Inhibition of bacterial adherence by secretory immunoglobulin A: A mechanism of antigen disposal. *Science*. 177:697, 1972.
67. Çebi, S.: Adolesan döneminde kızlarda artış gösteren diş çürüklerinin parotis salyası ile ilgisi. Doçentlik tezi. Ankara, 1978.
68. Taşer, H.: İlerlemiş periodontal harabiyeti olan hastalarda, flap operasyonu öncesi ve sonrası, immünolojik tetkikler. *Periodontoloji (Diş) Programı Doktora Tezi*, Ankara, 1979.
69. Çağlayan, G.: Lepralı hastalarda, ağız hijyeni ve periodontal hastalıklar, lepromatöz lepralı hastalarda hücrel ve humoral immünite üzerine çalışmalar. Doçentlik Tezi. Ankara, 1975.
70. Platt, D., Crosby, R.G., Dalbow, M.H.: Evidence for the

- presence of immunoglobulins and antibodies in inflamed periodontal tissues. *J. Periodontol.* 41:215, 1970.
71. Robertson, P.B., Mackler, B.F., Wright, T.E., Levy, B.M.: Periodontal status of patients with abnormalities of the immune system. *J. Periodontol.*, 51:70, 1980.
72. Carvel, I.R., Halperin, V., Wallace, H.J.: Immunological studies in chronic severe alveolar resorptive disease: A report of two young female patients. *J. Periodontol.*, 44:25, 1973.
73. Mackler, B.F., et al.: IgG subclasses in human periodontal disease. III. Serum concentrations of IgG subclass immunoglobulins and circulating immune complexes. *J. Dent. Res.*, 58:1701, 1979.
74. Boackle, R.J., Pruitt, K.M., Silvermann, M.S., Glymph, J.L.: The effects of human saliva on the hemolytic activity of complement. *J. Dent. Res.*, 57:103, 1978.
75. Raisz, L.G., et al.: Complement-dependent stimulation of prostaglandin synthesis and bone resorption. *Science.* 185:789, 1974.
76. Mackler, B.F., Frostod, K.B., Robertson, P.B., Levy, B.M.: Immunoglobulin bearing lymphocytes and plasma cell in human periodontal disease. *J. Periodont. Res.* 12:37, 1977.
77. Cohen, S., Winkler, S.: Cellular immunity and the inflammatory response. *J. Periodontol.*, 45:348, 1974.

78. Horton, J.E., et al.: Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science*. 177:793, 1974.
79. Russell, A.L.: A system of classification and scoring for prevalence surveys of periodontal disease. *J. Dent. Res.*, 35:350, 1956. (Kaynak: Sandallı, P.: *Periodontoloji. Cilt I. İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Yayınları*. s:184-185, Ankara, 1975.).
80. Silness, P., Løe, J.: Periodontal disease in pregnancy. *Acta. Odontol. Scand.*, 22:121, 1964.
81. Johnson, G.D., Holborow, E.J., Dorling, J.: Immunofluorescence and immunoenzyme techniques. *Handbook of Experimental Immunology. Vol.I. Immunochemistry*. Blackwell Scientific Pub., Oxford, London, 1978.
82. Luna, L.G.: *Manual of Histologic Staining methods of Armed Forces Institute of Pathology*. American Registry of Pathology. McGraw Mill. New York, 1968.
83. Goldstein, A.: *Biostatistics and Introductory Text*. The McMillan Co., New York, 1971.
84. Goldman, H.M., Cohen, D.W.: *Periodontal Therapy*. The C.V. Mosby Co., Saint Louis, p:197, 911, 1973.
85. Stahl, S.S.: Healing of gingival tissues following carious therapeutic regimens- A review of histologic studies. *J. Therap. Pharmacol.* 2:145, 1965.

86. Hartzer, R.C., Toto, P.D., Gargiulo, T.A.: Immune reactions in the gingiva of the pregnant and non-pregnant human female. *J. Periodontol.*, 42:239, 1971.
87. Listgarten, M.A., Mao, R., Robinson, P.J.: Periodontal probing and the relationship of the probe tip to periodontal tissues. *J. Periodontol.*, 47:511, 1976.
88. Sivertson, J.F., Burgett, F.G.: Probing of pockets related to the attachment level. *J. Periodontol.*, 47:281, 1976.
89. Donnenfeld, O.W., Hoag, P.M., Weisman, D.P.: A clinical study on the effects of osteoplasty. *J. Periodontol.*, 41:131, 1970.
90. Gross, A., et al.: Immunoglobulins in periodontal tissues. *J. Periodontol.*, 50:581, 1979.
91. Mayron, L.W., Loisel, R.J.: Bacterial antigens and antibodies in human periodontal tissues. *J. Periodontol.*, 44:164, 1973.
92. Toto, P.D., Lin, L., Gargiulo, A.W.: Immunoglobulins and complement in human periodontitis. *J. Periodontol.* 49:631, 1978.
93. Toto, P.D., Lin, L., Gargiulo, A.W.: Identification of C3a, IgG, IgM in inflamed human gingiva. *J. Dent. Res.*, 57:696, 1978.

94. Byers, C.W., Toto, P.D., Gargiulo, A.W.: Levels of immunoglobulins IgG, IgA and IgM in the human inflamed gingiva. *J. Periodontol.* 46:387, 1975.
95. Lally, E., Baehni, P.C., McArthur, W.P.: Local immunoglobulin synthesis in periodontal disease. *J. Periodont. Res.*, 15:159, 1980.
96. Nisengard, R., Beutner, E.H., Hazen, S.P.: Immunologic studies of periodontal diseases IV. Bacterial hypersensitivity and periodontal disease. *J. Periodontol.*, 39:329, 1968.

