



**SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN KRONİK
PERİODONTİTİSLİ VE PERİODONTAL AÇIDAN
SAĞLIKLI BİREYLERİN DİŞETİ OLUĞU SIVISI,
TÜKÜRÜK VE DİŞETİNDEN ALINAN ÖRNEKLERDE
MELATONİN, MYELOPEROKSİDAZ,
8-HYDROXY-2'-DEOXYGUANOSİNE, ISI ŞOK
PROTEİNLERİ 60-70 DEĞERLERİNİN
KARŞILAŞTIRMALI OLARAK İNCELENMESİ**

Didem ÖZKAL EMİNOĞLU

Periodontoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Varol ÇANAKÇI

Doktora Tezi - 2016

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN KRONİK
PERİODONTİTİSLİ VE PERİODONTAL AÇIDAN
SAĞLIKLI BİREYLERİN DİŞETİ OLUĞU SIVISI,
TÜKÜRÜK VE DİŞETİNDEN ALINAN ÖRNEKLERDE
MELATONİN, MYELOPEROKSİDAZ,
8-HYDROXY-2'-DEOXYGUANOSİNE, ISI ŞOK
PROTEİNLERİ 60-70 DEĞERLERİNİN
KARŞILAŞTIRMALI OLARAK İNCELENMESİ**

Didem ÖZKAL EMİNOĞLU

**Periodontoloji Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Varol ÇANAKÇI**

**ERZURUM
2016**

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

SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN
KRONİK PERİODONTİTİSLİ VE PERİODONTAL AÇIDAN SAĞLIKLI BİREYLERİN
DİŞETİ OLUĞU SIVISI, TÜKÜRÜK VE DİŞETİNDEN ALINAN ÖRNEKLERDE
MELATONİN, MYELOPEROKSİDAZ,
8-HYDROXY-2'-DEOXYGUANOSİNE, ISI ŞOK PROTEİNLERİ 60-70 DEĞERLERİNİN
KARŞILAŞTIRMALI OLARAK İNCELENMESİ

Dt. Didem ÖZKAL EMİNOĞLU

Tez Savunma Tarihi : 15.02.2016

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Varol ÇANAKÇI (Ordu Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Abdulkadir YILDIRIM (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. C. Fatih ÇANAKÇI (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Yard. Doç.Dr. Oğuz KÖSE (Recep Tayyip Erdoğan Üni)

Jüri Üyesi : Yard. Doç. Dr. Mustafa Cihan YAVUZ (Ordu Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM
Enstitü Müdürü

Doktora Tezi
ERZURUM – 2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLOLAR DİZİNİ.....	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Periodontitis	4
2.1.1. Kronik Periodontitis.....	5
2.1.2. Kronik Periodontitis Patogenezi	7
2.2. Sigara	11
2.2.1. Sigara ve Periodontal Hastalık.....	12
2.2.2. Sigara ve Konak Cevabı	13
2.2.3. Sigara ve Periodontal Mikroflora	15
2.2.4. Sigara ve Oksidatif Stres.....	16
2.3. Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri (ROT)	17
2.3.1. Serbest Radikaller	17
2.3.2. Oksidatif Stres Yapıcı Durumlar	18
2.3.3. Reaktif Oksijen Türleri	19
2.3.4. ROT'un Periodontal Dokularda Oluşturduğu Hasarlar	20
2.3.4.1. Lipid Peroksidasyonu (LPO)	21
2.3.4.2. Protein Hasarı	21

2.3.4.3. Karbonhidrat Hasarı.....	21
2.3.4.4. DNA Hasarı	21
2.4. 8-hydroxy-2' -deoxyguanosine	22
2.5. Melatonin	23
2.6. Myeloperoksidaz.....	26
2.7. Isı Şok Proteinleri (HSP)	26
2.7.1. HSP 70	28
2.7.2. HSP 60	28
3. MATERYAL VE METOT.....	30
3.1. Çalışma Materyali.....	30
3.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	31
3.3. Klinik Periodontal Değerlendirme.....	31
3.3.1. Plak İndeksi Skorları: (Silness ve Løe 1964) ¹²⁹	32
3.3.2. Gingival İndeks Skorları: (Løe ve Silness 1963) ¹³⁰	32
3.3.3. Sondalanabilir Cep Derinliği ve Klinik Ataşman Seviyesi:	32
3.4. Radyografik Değerlendirme	33
3.5. Biyokimyasal Çalışmalar için Örneklerin Alınması	33
3.5.1. Tükürük Örneklerinin Alınması.....	33
3.5.2. DOS Örneği Alınacak Dişlerin Tespiti ve Numunelerin Alınması	33
3.6. Histopatolojik Çalışmalar için Örneklerin Alınması	34
3.6.1. Dişeti Biyopsi Örneklerinin Alınması	34
3.7. Biyokimyasal İncelemeler	34
3.7.1. 8-OHdG Ölçümü.....	34
3.7.2. Melatonin Ölçümü	36
3.7.3. Myeloperoksidaz Ölçümü.....	37

3.7.3.1. MPO Aktivitesi (mU/ml) = [B / (TxV)] x Örnek Seyrelme Faktörü.....	37
3.8. İmmunohistokimyasal İnceleme	37
3.8.1. İmmunohistokimyasal Boyamada Kullanılan Cihaz, Kimyasal Kit ve Malzemeler	38
3.8.2. HSP60, HSP70, MPO boyanmalarının değerlendirme yöntemi.....	41
3.9. İstatistiksel Analizler	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. Demografik Bulgular	42
4.2. Klinik Bulgular	42
4.3. Laboratuvar Bulguları.....	43
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
KAYNAKLAR	59
EKLER	78
EK-I. ÖZGEÇMİŞ	78
EK-II. HASTA BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU.....	79
EK-III. ANAMNEZ VE KLİNİK MUAYENE FORMU.....	80
EK IV. ETİK KURUL ONAY FORMU	82

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan danıőman hocam Prof. Dr. Varol ÇANAKÇI'ya saygı ve őükranlarımı sunarım.

Meslek eğitimime katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanım Prof. Dr. Recep ORBAK'a; değerli hocalarım, Prof. Dr. Turgut DEMİR, Doç. Dr. Alparslan DİLSİZ, Doç. Dr. Taner ARABACI, Yrd. Doç. Dr. Gülnihal EMREM, Yrd. Doç. Dr. Tuğba AYDIN'a; tezimin planlanması ve yürütülmesi aşamalarıyla yakından ilgilenen Prof. Dr. Cenk Fatih ÇANAKÇI'ya, laboratuvar işlemleri esnasında desteğini esirgemeyen, beni daim güler yüze karşılayan Prof. Dr. Abdulkadir YILDIRIM ve Prof. Dr. Cemal GÜNDOĞDU'ya; tezime maddi desteklerinden dolayı Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne, birlikte çalıőmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma; kliniğimizin özverili hemőire ve çalıőanlarına; eğitimim süresince beni destekleyen sevgili Eminoğlu Ailesi'ne, tüm hayatım boyunca maddi ve manevi her daim yanımda olan pek kıymetli aileme, başarıya ulaşmam için desteğini her zaman hissettiren yol arkadaşım, değerli eşime ve canım kızıma teşekkür ederim.

Didem ÖZKAL EMİNOĞLU

ÖZET

Sigara İçen ve İçmeyen Kronik Periodontitisli ve Periodontal Açından Sağlıklı Bireylerin Dişeti Oluğu Sıvısı, Tükürük ve Dişetinden Alınan Örneklerde Melatonin, Myeloperoksidaz, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, Isı şok proteinleri 60-70 Değerlerinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı; kronik periodontitisli ve periodontal açıdan sağlıklı bireylerin DOS, tükürük ve dişetinden alınan numunelerde sigaranın MLT, MPO, 8-OHdG ve HSP 60-70 düzeyleri üzerine muhtemel etkilerinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metot: Çalışma protokolü gereği her biri 15 katılımcıdan oluşan 4 grup oluşturuldu; periodontal olarak sağlıklı ve sigara içmeyen grup (P-S-), periodontal olarak sağlıklı ve sigara içen grup (P-S+), kronik periodontitisli ve sigara içmeyen grup (P+S-) ile kronik periodontitisli ve sigara içen grup (P+S+). DOS, tükürük ve dişeti örnekleri alınmadan önce klinik periodontal parametreler kaydedildi. MLT, MPO, 8-OHdG, HSP 60-70 düzeyleri biyokimyasal ve histopatolojik olarak ölçüldü.

Bulgular: En yüksek MPO, 8-OHdG, HSP 60-70 düzeyleri ile en düşük MLT düzeyleri (P+S+) grubunda tespit edildi. En yüksek MLT düzeyi ise (P-S-) grubunda gözlemlendi. Sigara kullanımı ve kronik periodontitisin biyokimyasal ve histopatolojik parametreleri benzer şekilde etkilediği tespit edildi.

Sonuç: KP'nin oksidatif stres ile ilişkili parametrelerde anlamlı düzeyde farklılık oluşturduğu gözlemlendi. Sigara kullanımının genel olarak periodontal sağlıklı bireylerde parametrelerde belirgin bir değişime yol açtığı, periodontitisli gruplarda ise bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Bulgularımız, sigara içmenin periodontal hastalıkların patogeneğinde rol alan oksidatif parametreleri olumsuz yönde etkileyerek periodontitis gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Isı şok proteinleri 60-70, kronik periodontitis, melatonin, myeloperoksidaz, oksidatif stress, sigara, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine.

ABSTRACT

Comparative Analysis of Melatonin, Myeloperoxidase, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, Heat Shock Proteins 60-70 in samples taken from the gingival clevicular fluid, saliva and gingival tissue of smoker and nonsmoker chronic periodontitis patients and periodontally healthy individuals.

Aim: It was aimed in this study to evaluate the possible effects of smoking on the levels of MLT, MPO, 8-OHdG, HSP 60-70 in samples in samples taken from the gingival cavity fluid (GCF), saliva and gingival tissue in healthy individuals and chronic periodontitis patients.

Material and Method: 4 groups of 15 applicants were formed in accordance with the research protocole as follows; periodontally healthy nonsmokers (P-S-), periodontally healthy smokers (P-S+), nonsmoker periodontitis patients (P+S-) and smoker periodontitis patients (P+S+). Clinical periodontal parameters were recorded before taking the GCF, saliva and gingiva samples. MLT, MPO, 8-OHdG and HSP 60-70 levels were measured biochemically and histopathologically.

Results: The highest MPO, 8-OHDG, HSP 60-70 levels and the lowest melatonin levels were recorded in the (P+S+) group. The highest MLT levels were measured in the (P-S-) group. It was found that smoking and chronic periodontitis have similar effects on the biochemical and histopathological parameters.

Discussion: Chronic periodontitis causes a significant difference on the parameters connected with oxidative stress. For periodontally healthy applicants, smoking leads to statistically significant changes on the parameters in general; while the change was found insignificant in the groups with periodontitis patients. Findings of this study reveal the role of smoking on the development of periodontitis, due to negatively affecting the parameters linked to oxidative stress, that are crucial in the patogenesis of periodontal diseases.

Key Words: Chronic periodontitis, heat shock proteins 60-70, melatonin, myeloperoxidaz, smoking, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A.a	: Aggregatibacter actinomycetemcomitans
CRP	: C reaktif protein
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DOS	: Dişeti oluğu sıvısı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
F.n	: Fusobacterium nucleatum
GAG	: Glikozaminoglikanlar
GCF	: Gingival clevicular fluid
Gİ	: Gingival indeks
8-OHdG	: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
HClO	: Hipoklorür asit
HIV	: Human immunodeficiency virüs
HOCl	: Hipokloröz asit
HSP	: Isı şok proteini
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
KAS	: Klinik ataşman seviyesi
KP	: Kronik periodontitis
LPO	: Lipid peroksidasyonu
LPS	: Lipopolisakkarit
MLT	: Melatonin
MMP	: Matrix metalloproteinaz
MPO	: Myeloperoksidaz

NO	: Nitrik oksit
O ₂ ⁻	: Süperoksit
¹ O ₂	: Singlet oksijen
O ₃	: Ozon
OH	: Hidroksil radikali
P.i	: Prevotella intermedia
Pİ	: Plak indeksi
P.g	: Porphyromonas gingivalis
PGE	: Prostaglandin
PMNL	: Polimorf nüveli lökosit
PNL	: Polimorf nüveli lökosit
RNA	: Ribonükleik asit
RNT	: Reaktif nitrojen türleri
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SCD	: Sondalanabilir cep derinliği
SR	: Serbest radikal
T.d	: Treponema denticola
T.f	: Tannerella forshyphia
TNF	: Tümör nekroz faktör
Th	: T yardımcı

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Periodontal hastalık mekanizması	8
Şekil 2.2. Periodontal hastalık patogenezi	10
Şekil 2.3. Türkiye’de sigara içme oranları	11
Şekil 2.4. Sigaranın periodontal dokular üzerindeki yerel ve sistemik zararlı etkileri... 13	
Şekil 2.5. Periodontal hastalıkta sigaranın oksidatif stres aracılı olası hasar mekanizması	17
Şekil 2.6. Serbest radikallerin yapısı	18
Şekil 2.7. ROT oluşumu ve hücre hasar	20
Şekil 2.8. ROT kaynaklı hücre hasarı mekanizmaları	20
Şekil 2.9. ROT’a bağlı DNA’da yapısal değişiklikler	22
Şekil 2.10. 8-OHdG oluşum şeması	23
Şekil 2.11. Melatoninin immün sisteme etkileri	25
Şekil 2.12. HSP sentezine neden olan faktörler	27
Şekil 4.1. Tüm gruplarda tükürük 8-OHdG düzeylerinin ortalama değerleri ve bu değerlerin gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	43
Şekil 4.2. Tüm gruplarda tükürük melatonin düzeylerinin ortalama değerleri ve bu değerlerin gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	44
Şekil 4.3. Tüm gruplarda DOS MPO düzeylerinin ortalama değerleri ve bu değerlerin gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	45
Şekil 4.4. Tüm gruplarda dişeti HSP60, HSP70, MPO düzeylerinin ortalama değerleri ve bu değerlerin gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılması. 46	
Şekil 4.5. HSP60 için gruplar arası boyanma görselleri (100X büyütme)	46

Şekil 4.6. HSP70 için gruplar arası boyanma görselleri (100X büyütme) 47

Şekil 4.7. MPO için gruplar arası boyanma görselleri (100X büyütme)..... 47



TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1. Demografik parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması	42
Tablo 4.2. Klinik parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması	42
Tablo 4.3. Tüm gruplarda tükürük 8-OHdG düzeylerinin ortalama değerleri ve bu değerlerin gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.3. Tüm gruplarda dişeti HSP60, HSP70, MPO düzeylerinin ortalama değerleri ve bu değerlerin gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılması	45

1. GİRİŞ

Periodontitis, bakterilerin etkileri sonucunda dişetinde başlayan iltihabi olayın dişi destekleyen dokulara yayılarak dişeti fibrillerinin yıkımı, alveoler kemiğin rezorbsiyonu ve sonrasında da diş kayıpları ile sonuçlanabilen aktif ve pasif dönemler ile devirsel seyreden, kronik, enflamatuvar bir hastalıktır.¹ Kronik periodontitis (KP) ise gingivitis ile başlayan ve tedavi edilmediği takdirde hastalığın ilerlemesi sonucu ataşman ve alveoler kemik kaybıyla karakterize, yavaş seyreden periodontitis tablosudur.² KP, periodontitislerin en yaygın formudur.³ Periodontal hastalıklardaki doku kaybına büyük oranda monosit, lenfosit, fibroblast ve diğer konak hücrelerinin aktivasyonu ile gelişen konak doku cevabı yol açar. Hastalık, çevresel faktörlerin etkisi altındadır ve bu faktörlerin en önemlilerinden bir tanesi sigara kullanımınıdır.⁴

Yapılan çalışmalarda, sigara içen kişilerde hiç sigara içmeyenlere göre 5-7 kat daha fazla oranda şiddetli periodontitis gelişme olasılığı bulunduğu ve şiddetli periodontal hastalığa sahip bireylerin büyük çoğunluğunun aynı zamanda sigara kullanan kişilerden oluştuğu gösterilmiştir.⁵ Yapılan diğer çalışmalar da sigara içen bireylerde; artmış ortalama sondalama derinliği, sondalama derinliği yüksek olan daha fazla bölge sayısı, daha fazla dişeti çekilme miktarı bulunduğunu ve dolayısıyla hastalığın daha şiddetli ve yaygın olduğunu ortaya koymuştur.^{6, 7} Yine sigara içen ve içmeyen gruplar karşılaştırıldığında, sigara içen grupta furkasyon problemlerinin, kemik kaybının, molar diş kaybı ve vertikal defekt sayısının daha fazla olduğu gözlenmiştir. Sigara içenler ve içmeyenlerin kemik yapısı incelendiğinde, sigara içen grupta azalmış kemik mineral içeriği tespit edilmiştir.^{8, 9} Günde on adetten az sigara kullananlarda kemik kalitesinin %17.6, daha fazla kullananlarda ise kemik kalitesinin %37.9 oranında azaldığı gözlenmiştir.¹⁰

Sigara dumanı içerisindeki serbest radikaller Deoksiribo Nükleik Asit-Ribo Nükleik Asit (DNA-RNA) hasarı, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve hatta hücre apoptozisi ile oksidatif hasara yol açmaktadır. Klinik çalışmalarda, protein, lipid ve DNA'daki serbest radikal aracılı hasarın sigara kullanımıyla arttığı gösterilmiştir.¹¹ 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), reaktif oksijen türleri (ROT) kaynaklı oksidatif DNA hasarının en yaygın ürünüdür.¹² Aşırı fiziksel egzersiz, sigara ve alkol kullanımı durumlarında oksidatif stresin artışına bağlı olarak vücut sıvılarında 8-OHdG seviyesi de yükselir.^{13, 14} Periodontitiste artan bu doku yıkım ürününün seviyesi, periodontal tedavi sonrasında enflamasyonun giderilmesi ve periodontopatolojik bakterilerin sayısında azalma ile birlikte düşmektedir.¹⁵

Myeloperoksidaz (MPO); monosit ve polimorfonükleer lökosit (PMNL) hücrelerinde ve memeli nötrofillerinin azurofilik granüllerinde yer alan, fagosit edilmiş bakterilerin öldürülmesinde rol alan, klorin içeren antimikrobiyal özelliği olan bir enzimdir. Hastalıklı bölgelerde dokulardaki nötrofil infiltrasyonu sonucu MPO seviyesiyle birlikte; buna bağlı hipokloröz asit (HOCl) ve diğer ROT'nin lokal üretimi sonucunda oksidatif yük ve doku hasarı artmıştır.¹⁶ Yapılan çalışmalarda periodontal hastalıklı ve sağlıklı bölgeden alınan dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve dişeti dokusu örnekleri incelendiğinde hastalıklı grupta daha yüksek bir MPO düzeyi bulunmuştur.¹⁷

Melatonin (MLT), memelilerde başlıca beyinde serebral yarıküreler arasındaki pineal bezden ve ayrıca over, lens, kemik iliği hücreleri ile safra ve gastrointestinal sistemden sentezlenip salgılanabilen, kan dolaşımına katıldıktan sonra tükürüğe difüze olabilen bir hormondur.¹⁸ MLT'nin, enflamatuar durum ve oksidatif hasara karşı koyan güçlü antioksidan etkileri vardır.¹⁹ MLT ayrıca ağız kavitesinde immünomodülatör, kemik formasyonunu destekleyici ve tip 1 kollajenin proliferasyonu ve sentezini stimüle ederek fonksiyon görmektedir.²⁰ Buna ek olarak, MLT metal bağlanma kapasitesi,

özellikle periodontal hastalıkla ilişkili olan gram-negatif mikroorganizmaların in vitro olarak büyümelerini inhibe eder.¹⁶ Yapılan çalışmalarda periodontitis hastalarında tükürük, serum ve dişeti oluğundaki MLT seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna oranla daha düşük bulunmuştur.²¹

Isı şoku proteinleri (HSP) proteinlerin bağlanması, translokasyonu, protein komplekslerinin toplanması ve dağılmasında oynadıkları rol sebebiyle moleküler şaperon olarak adlandırılırlar. Stres nedeniyle denatüre olan proteinleri yapışarak stabil hale getirirler. Yanlış bağlanmış veya olgunlaşmamış polipeptidlerin agregasyonunu engellerler. HSP sentezi bakteriyel ve viral enfeksiyon, enflamasyon, ortam ısısındaki ani değişiklik, ağır metal, toksin, oksidaz, pH, ultraviyole, etanol ve ilaçlar gibi kimyasal faktörler, büyüme faktörlerinde eksiklik, hormonal dengesizlik, bazı sitokinler, kanser gelişimi, alkol ve nikotin kullanımı vb. durumlar tarafından oluşturulan oksidatif stres varlığında prokaryotik ve ökaryotik hücreleri korumak için artar. HSP normal fizyolojik şartlarda hücresel dengenin devamının sağlanmasında ve hücrenin bazal metabolik çalışmasına yardımcı, stres altında ise hücre hasarının engellenmesinde önemli rol oynarlar. Hücresel düzeyde strese cevaptan başlıca sorumlu olan ise HSP'lerdir.²²⁻²⁴

Çalışmamızın amacı; sigara kullanan ve kullanmayan, KP tanısı konulan ve periodontal açıdan sağlıklı bireylerden alınan tükürük örneklerinde MLT ve 8-OHdG, DOS örneklerinde MPO seviyelerinin; enfeksiyon alanındaki durumu doğrudan yansıtabilmesi, sigara dumanı nedeniyle hem sistemik yolla etkilenmesi hem de doğrudan temas eden doku olması sebebiyle dişeti dokusundan alınan numunelerde HSP60-70 ve MPO seviyelerinin sigara kullanımının etkisini göz önüne alarak incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontitis

Periodontitis, periodontopatojen bakteriler ile konak doku arasındaki etkileşim sonucu başlayan iltihabi olayın dişi destekleyen dokulara yayılarak dişeti fibrillerinin yıkımı, alveoler kemiğin rezorbsiyonu ve sonrasında da diş kayıpları ile sonuçlanabilen aktif ve pasif dönemler ile devirsel seyreden, kronik, enflamatuvar, bir hastalıktır.¹ Periodontal hastalıkların etiolojisinde ana faktör mikrobiyal dental plak ve ürünleri olmakla birlikte; genetik faktörler, çeşitli sistemik hastalıklar, defektif restorasyonlar, diyabet, beslenme, stres, nötrofil disfonksiyonu, immunolojik bozukluklar, spesifik granulomatoz enfeksiyonları, hamilelik ve diyabet gibi bazı endokrin değişimler ile sigara vb. kullanımı gibi alışkanlıklar hastalığın başlaması ve ilerlemesinde etkili olmaktadır. Mikrobiyal dental plak tek başına hastalığın patogeneziyi açıklamada yetersizdir. Hastalığın gelişebilmesi ve ilerleyebilmesi için bakteriler ile konak savunma mekanizmaları arasında bazı etkileşimlerin olması gereklidir. Bakteriye ürünler ya doğrudan; ya da enflamatuvar cevap oluşturarak dolaylı yoldan dokularda hasar oluşturabilirler. İltihabi cevap sonucu gerçekleşen doku kaybı, savunma ve tamir mekanizmalarının yetersiz kaldığı durumlarda ortaya çıkmaktadır.^{2, 3, 5, 6}

Periodontitiste klinik olarak; gingival dokularda enflamasyon renk ve doku değişimleri (şişlik ve kızarıklık), gingival oluk ve periodontal cebin sondlanmasında kanamaya eğilim artışı, cep oluşumu, alveoler kemik kaybı ve periodontal ligamentte yıkım görülmektedir. Hastalığın ilerlemesiyle dişlerde mobilite hatta patolojik migrasyonlar görülebilir.^{6, 8} Periodonsiyumda kollojen yapıda ve alveoler kemikteki yıkım ile birleşim epitelinin diş yüzeyi boyunca apikale doğru göç etmesiyle oluşan patolojik dişeti cebi, temizlenmesi zor alanlar oluşturarak mikroorganizmaların çoğalma ve gelişimi için ideal bir ortam oluşturur.²⁵ Normal oral florada az miktarda bulunan

gram negatif fakültatif anaerobik bakteriler periodontal hastalıkla birlikte temel olarak bulunurlar. Porphyromonas gingivalis (Pg), Prevotella intermedia (Pi), Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa), Fusobacterium nucleatum (Fn), Treponema denticola (Td) ve Eikenella türleri patojenik kapasiteleri ve periodontal hastalık durumlarında sayılarındaki artış nedeniyle dikkat çekerler.²⁶ Periodontitisin histopatolojik bulguları ise cep epitelinde yoğun PMNL varlığı, makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinden zengin iltihabi hücre topluluğunun gözlenmesi olarak özetlenebilir.⁷

American Academy of Periodontology tarafından belirlenen en son sınıflandırmaya göre periodontal hastalıklar:

1. Gingival hastalıklar
2. Kronik periodontitis
3. Agresif periodontitis
4. Sistemik hastalıkların bulgusu olarak periodontitisler
5. Nekrotizan periodontal hastalıklar
6. Periodonsiyumun apseleri
7. Endodontik lezyonlarla ilişkili periodontitisler
8. Gelişimsel veya edinsel deformiteler ve durumlar

2.1.1. Kronik Periodontitis

Gingivitis ile başlayan ve tedavi edilmediği takdirde hastalığın ilerlemesi sonucu ataşman ve alveoler kemik kaybıyla karakterize kronik iltihabi bir hastalık olan KP, periodontitislerin en yaygın formudur. Klinik olarak; dişetinde renk değişikliği, stiplinglerin azalması / kaybolması, keskin olmayan yuvarlak hatlı dişeti kenarı, spontan veya kolayca dişeti kanaması görülür.³ Çeşitli derinliklerde periodontal cepler; yatay ve dikey yönde kemik kaybı, buna bağlı olarak mobilite gözlenir. Lokalize, künt ve bazen çeneye yayılan ağrı nadir rastlanan bir belirtidir. Açığa çıkmış kök yüzeyinde sıcağa

veya soğuga karşı hassasiyet veya çürük varlığında ağrı şikâyetleri olabilir. Periodontal apse durumunda akut ağrı ortaya çıkar. Dişetinde ödem ve kaşıntı hissi olabilir. Kemik kaybı radyografik olarak da tespit edilebilir.⁹ İlerleme hızı; vakadan vakaya, aynı vaka da ise dönemden döneme ve hatta aynı vakada bölgeden bölgeye oldukça değişkenlik gösterebilmesine rağmen hastalık genellikle yavaş seyirlidir, prevalansı ve sıklığı yaşla artmaktadır. Bu periodontitis türünde, cinsiyet ayrımı bulunmamaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda toplumun % 80-90'ında geçirilmiş veya aktif periodontitis görüldüğü bildirilmektedir.^{10, 11} Periodontal hastalığın aktif olarak tespit edildiği bölgelerde; plak birikiminin fazla olduğu ve biriken plağın uzaklaştırılmasının güç olduğu rapor edilmiştir.¹²

KP, etkilediği bölgenin büyüklüğüne bağlı olarak lokalize ve generalize olmak üzere iki grupta tanımlanır. Etkilenmiş dişlerin sayısı tüm dişlere oranla %30'dan az ise lokalize; %30'dan fazla ise generalize'dir.^{2, 3} Ancak bazı bölgeler diğer bölgelere nispeten daha fazla etkilenebilir. Örneğin plak kontrolünün güç olduğu bölgelerde hastalığın şiddeti artar. Hastalık genellikle generalize seyirlidir. Lokalize ve generalize tipleri kendi içinde üç alt gruba ayrılır; klinik ataşman kaybı 1-2 mm arasında ise hafif, 3-4 mm. arasında ise orta, 5 mm'den fazla ise şiddetli olarak isimlendirilir.²⁶

Aşağıda KP'nin temel özellikleri ve karakteristiği özetlenmiştir.¹³

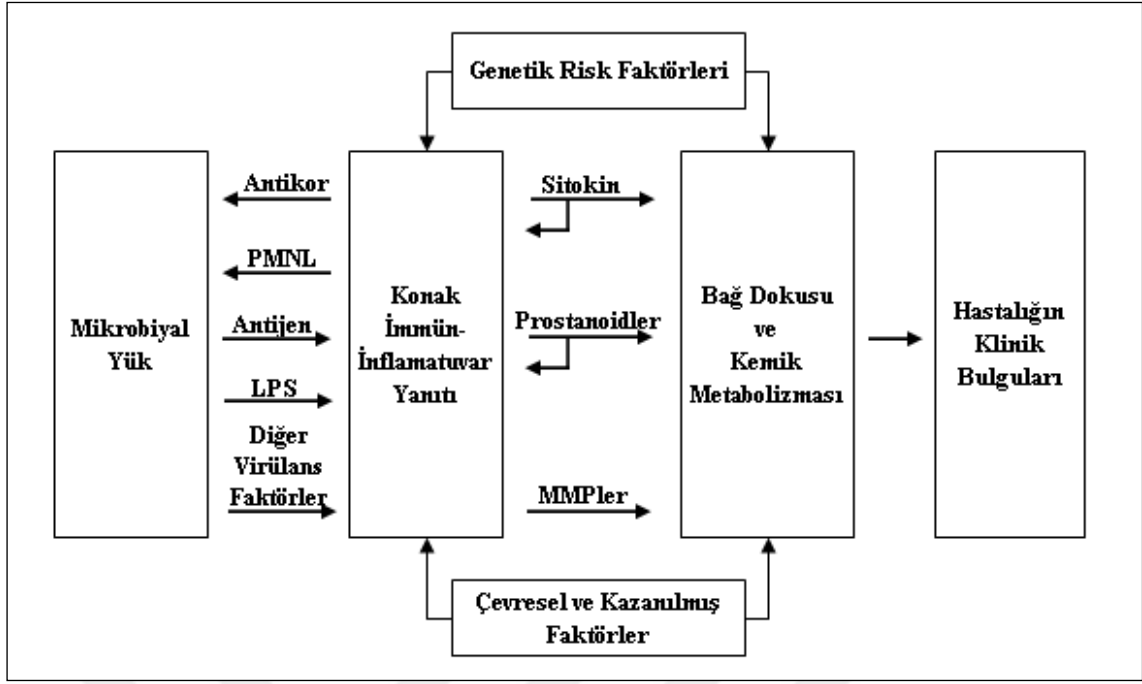
1. Genelde yetişkinlerde fakat çocuklarda ve gençlerde de oluşabilmektedir.
2. Yıkımın miktarı lokal faktörlerin varlığı ile ilişkilidir.
3. Subgingival diştaşı sıklıkla bulunmaktadır.
4. Çeşitli mikrobiyal örneklerle ilişkilidir.
5. İlerleme yavaştır fakat hızlı bir yıkıma neden olan periyotlar görülebilir.
6. Lokal predispozan faktörler ile ilişkili olabilir.
7. Sistemik hastalıklarla ilişkili olabilmektedir.

8. Sigara ve emasyonel stres gibi faktörler etkili olabilmektedir.

2.1.2. Kronik Periodontitis Patogenezi

Periodontal hastalıklar multifaktoriyel enfeksiyonlardır; ve etken mikroorganizmalardan bazıları farklı periodontitis tiplerinde veya aktif dönemlerde ön plana çıksalar ve primer etiyolojik faktör olsalar da, herhangi biri tek başına periodontal hastalıklardan sorumlu değildir. Periodontal hastalıklarda doku yıkımı birbirleriyle ilişkili çeşitli mekanizmalar sonucunda gerçekleşir. Bakteri ve bakteri ürünlerinin proteolitik enzimlerle meydana getirdiği direkt doku yıkımıyla birlikte, toksin ve lipopolisakarit gibi patojen ürünlerin yardımıyla yıkıcı enzim salgılayan konak hücre gruplarını uyararak veya immun cevabı tetikleyerek lenfosit ve makrofajların sitokin salgılaması sonucu indirekt yıkım mevcuttur.^{14, 15} Konak yanıtı, akut inflamatuvar hücrelerin (nötrofillerin) antimikrobiyal aktiviteleri ve kronik inflamatuvar hücrelerin (monositler, makrofajlar ve lenfositler) adaptif aktivitelerinden oluşur. Konağın periodontal hastalığa yatkınlığı büyük oranda genetik faktörlerce belirlenmektedir.^{16, 17}

Periodontal hastalığa yatkınlığı etkileyebilecek en önemli çevresel faktör supragingival plaktır. Supragingival plağın uzaklaştırılması ile gingivitiste azalma gözlemlendiği rapor edilmiştir.¹⁸ Bakteriyel dental plağın içeriği supra ve subgingival alanlarda farklılık göstermektedir. Hastalıklı subgingival bölgeden alınan plak mikroskobik olarak incelendiğinde %90 oranında anaerobik, %75 oranında gram negatif bakteri türleri saptanmıştır.²⁰ Plak içerisinde kolonize olan P.g, Tannerella forsyhia (Tf), Campylobacter rectus, F.n, P.i, A.a, peptostreptococcus, T.d ve spiroketler önemli periodontopatojenler olarak bilinmektedir. Bu bakteriler konak dokuya invazyon, kolonizasyon ve doku yıkımını artırabilmelerini sağlayan kendilerine özgü virülans faktörlere sahiptirler.¹⁹



Şekil 2.1. Periodontal hastalık mekanizması⁷

Patojen mikroorganizmalar florada baskın hale gelmeye başladığında kompleman sistem devreye girer. Kompleman sistemin yetersiz kaldığı durumlarda periodontal enfeksiyon bölgesine PMNL göçü olur. Enfeksiyöz ajanlara karşı konak fagositik hücre sisteminde polimorf nüveli lökositler (PNL) ve nötrofiller savunma hattının ilk sırasında yer alırlar. PNL'ler nonspesifik fagositlerdir. Periferel dolaşımdaki tüm lökositlerin % 90'ını nötrofiller oluşturur.¹⁶ Klinik olarak normal dişetinde az sayıda olsa da, dişeti oluşunda nötrofiller görülür. Lökosit adezyon yetmezliği sendromu gibi lökosit fonksiyonlarının bozulduğu hastalıklarda periodontal yıkım çok daha hızlı ve şiddetli gerçekleşir.²¹

Mikroorganizmanın eliminasyonu için, nötrofilin mikroorganizmayı tanınması ve ona tutunması gerekir. Bakterilerin opsonizasyonu tutunmanın daha başarılı olmasını sağlar. En etkin ve en iyi bilinen opsoninler; antikorlar ve kompleman sisteminin (C3b) fragmanıdır. Tutunmayı takiben mikroorganizmalar membran kaplı fagositik molekül oluşturacak yutulurlar. Mikroorganizmalara karşı primer, sekonder, tersiyer ve

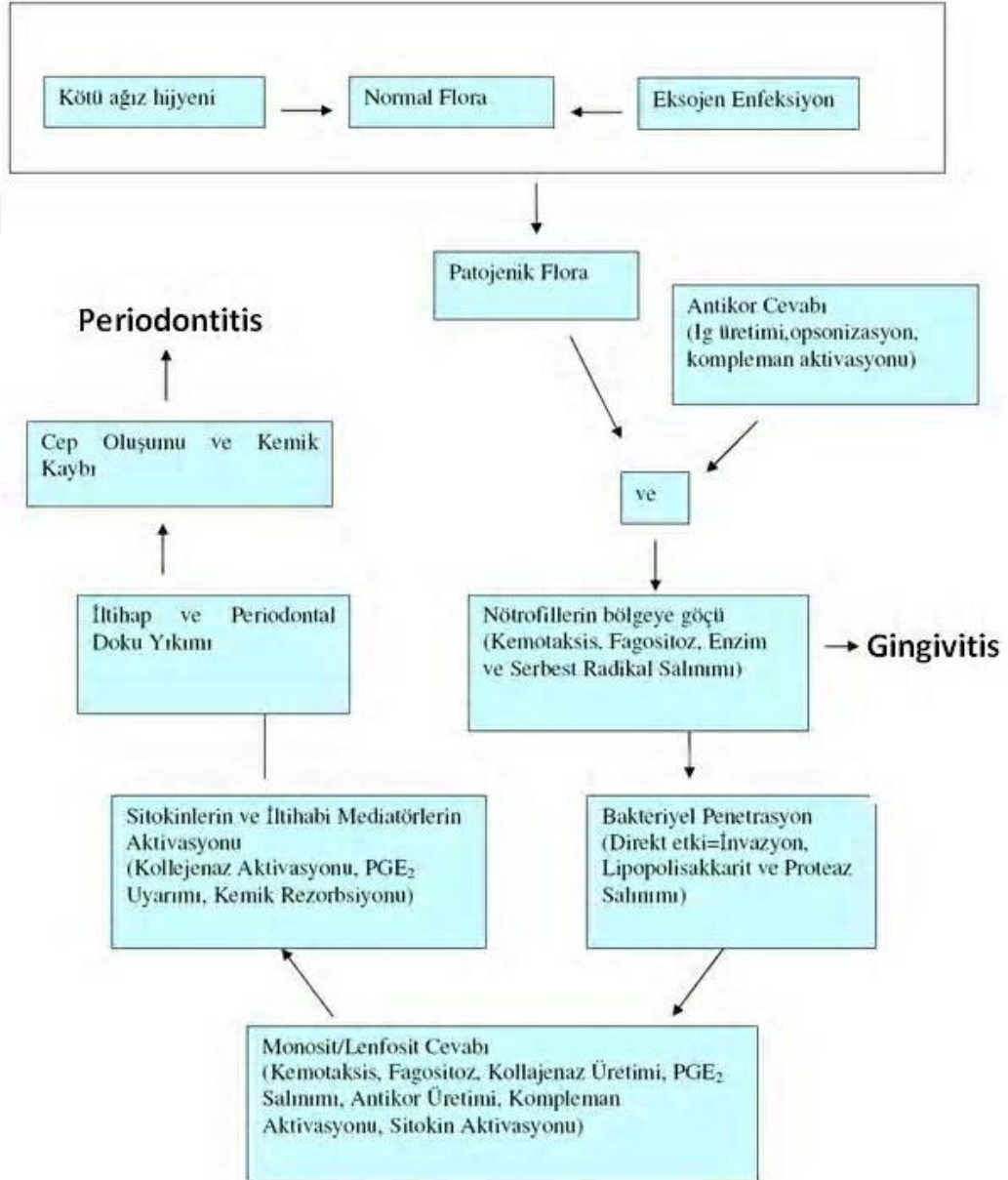
replenishsome olarak sınıflandırılmış çeşitli stoplazmik granüllerle savaşırlar. Primer (Azurofilik) granüller: lizozomlar, MPO, katyonik proteinler ve nötral proteinazları içerirler. Sekonder (Spesifik) granüller: laktoferrin ve vitamin B12 bağlayıcı protein ile oluşurlar. Tersiyer granüller: stimulusya bir cevap olarak dokulara salıverilirler. Replenishsome: C3bi reseptörleri, sitokrom b, alkalen fosfatazdır.²⁷

Periodontal bölgede mikroorganizmalar tarafından üretilen, birleşim epiteli boyunca difüzyon gösterebilen ve dokular için toksik olan bütirik ve propionik asit gibi yağ asitleri, lökositler için güçlü kemoatraktan olan N-formil-metiyonil-lösil-fenilalanin tip peptidler ve lipopolisakkarit gibi metabolitlere karşı periodontal dokular cevap oluşturur.²² Bu metabolitler bağlantı epitelindeki hücreleri uyararak; interlökin-8 (IL-8), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin 1 beta (IL-1 β), prostaglandin E2 (PGE2) ve matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi enflamatuvar medyatörlerin salınımına yol açar. Salınan IL-8 nötrofilleri harekete geçirir. Daha sonra monositler nötrofillerin görevini devralır. Aktive olan makrofajlar; IL-1 β , IL-1 reseptör antagonisti, IL-6, IL-10, IL-12, TNF- α , PGE2, MMP'ler ve interferon gama (IFN- γ) gibi enflamatuvar mediatörleri üretir. Enflamasyonun ileri evrelerinde lenfositler baskın hale gelir.²⁸

Periodontal hastalık patogenezinde reaksiyonlar şu şekilde sıralanabilir:

- Periodontal ceplerde patojen bakterilerin çoğalması
- Küçük kan damarlarında vaskulit oluşumu
- Bakteriler ve bakteri ürünlerinin -özellikle lipopolisakaritler (LPS)- bağlantı ve cep epitelini aşarak bağ dokusu ve kan damarlarına erişimi
- Kan ve serumun bütün komponentleri bağ dokusuna geçmesi
- Dokuda B- ve T-lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajların artışı
- LPS'nin, monositler ve makrofajları etkileyerek, hücrelerden çok miktarda IL-1, TNF- α , PGE₂ ve matrix metalloproteinase sentezi

- IL-1, TNF- α , ve PGE₂ salınımı sonucu kemik rezorpsiyonu
- Matrix metalloproteinase etkisi ile kollajen bağ dokusunu bozulmaya başlaması
- Bağ dokusu harabiyeti ve kemik metabolizmasının bozulması sonucu, hastalığın klinik belirtilerinin ortaya çıkışı



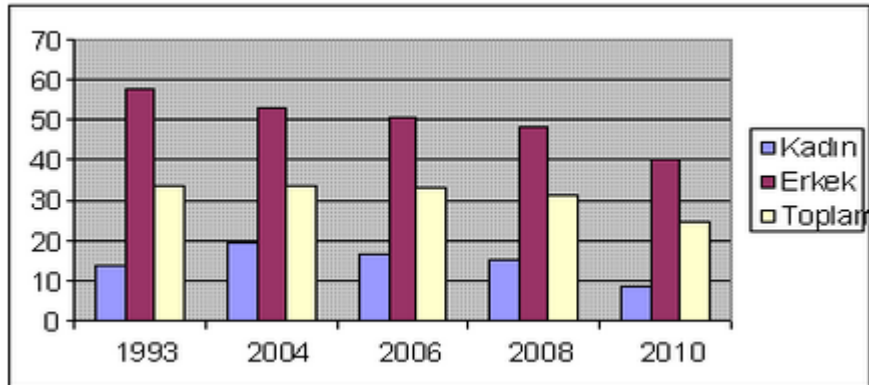
Şekil 2.2. Periodontal hastalık patogenezi²⁹

Periodontal hastalıklardaki doku kaybına büyük oranda monosit, lenfosit, fibroblast ve diğer konak hücrelerinin aktivasyonuna karşı gelişen konak dokuların

cevabı yol açar. Ancak, hastalığın şiddeti ve ilerleme hızının bireyden bireye farklılık göstermesi konak cevabındaki farklılara bağlanmaktadır. Farklı bireylerde aynı uyarılara karşı birbirinden farklı tepkiler ve dolayısıyla farklı klinik görünüm ortaya çıkabilmektedir. Konak cevabını pek çok genetik, çevresel ve kazanılmış faktör etkileyebilir.^{9, 16} Bu edinilmiş, çevresel faktörlerin en önemlilerinden bir tanesi sigara kullanımınıdır.

2.2. Sigara

Tütün, milattan önce 6000 yıllarından günümüze değin insanlar tarafından keyif verici özelliği sebebiyle kullanılmaktadır. İçeriğinde yaklaşık 4000 adet kimyasal madde bulunan sigara, puro ve nargiledeki en zararlı kimyasallar nikotin ve katrandır. Bunların 2000 tanesi insan vücudu için zehirli; 55 tanesinin ise kanser yapıcı olduğu bilinmektedir.³⁰ Bu maddeler; DNA yapısını, gen ekspresyonunu bozabilir. Hücre içerisinde proteinlere bağlanarak yapılarını bozabilir, hücre lipidlerinde değişime yol açabilir. Toksik maddeler vücutta birçok hücresel elementle etkileşime girebilir; ve bireyin hastalığa yatkınlığını artırabilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tahminlerine göre dünyada yaklaşık 1 milyar erkek, 250 milyon da kadın sigara içicisi vardır. Türkiye'de yaklaşık 30 milyon kişinin sigara içtiği tahmin edilmektedir.³¹



Şekil 2.3. Türkiye'de sigara içme oranları

2.2.1. Sigara ve Periodontal Hastalık

Risk faktörü, bireyin davranışları ve yaşam tarzı, çevresel ve genetik faktörleri içerip belirli bir hastalığın başlamasında, seyrinde etkili olup; konağı hastalığa yatkın hale getiren bir etken olarak tanımlanabilir. Sigara kullanımı kazanılmış risk faktörleri arasında önemli bir yere sahiptir. Sigara kullanımı ve periodontal hastalık arasındaki ilişki epidemiyolojik ve klinik olarak araştırılmış; sigaranın periodontal sağlığı negatif yönde etkilediği, klinik ataşman seviyesi ve alveol kemik kaybı ile ölçülen periodontal yıkımın sigara kullanımı ile birlikte 2-8 kat arttığı ortaya çıkmıştır.³²⁻³⁵ Ataşman kaybının şiddetinin günde 1 sigara içildiğinde %0.5, 10 sigara içildiğinde %5 ve 20 sigara içildiğinde %10 arttığı bulunmuştur.³⁶ Yapılan çalışmalarda, sigara içen kişilerde hiç sigara içmeyenlere göre 5-7 kat daha fazla oranda, şiddetli periodontitis gelişme olasılığı bulunduğu ve şiddetli periodontal hastalığa sahip bireylerin büyük çoğunluğunun aynı zamanda sigara kullanan kişilerden oluştuğu gösterilmiştir.³⁷

Yapılan diğer çalışmalar sigara içen bireylerde; daha fazla ortalama ağız içi sondalama derinliği, sondalama derinliği yüksek olan daha fazla bölge sayısı, daha fazla dişeti çekilme miktarı bulunduğunu ve dolayısıyla hastalığın daha şiddetli ve yaygın olduğunu ortaya koymuştur.^{32, 38, 39} Yine sigara içen ve içmeyen gruplar kıyaslandığında, sigara içen grupta furkasyon problemlerinin, kemik kaybının, molar diş kaybı ve vertikal defekt sayısının daha fazla olduğu gözlenmiştir.^{40, 41} Sigara içenler ve hiç içmeyenlerin kemik yapısı incelendiğinde, sigara içen grupta azalmış kemik mineral içeriği tespit edilmiştir.⁴² Günde on adetten az sigara kullananlarda kemik kalitesinin %17.6, daha fazla kullananlarda ise kemik kalitesinin %37.9 oranında azaldığı izlenmiştir.⁴³ Literatürler incelendiğinde nikotinin periodontal dokular üzerindeki olumsuz etkileri anlaşılmaktadır. Dişeti fibroblast kültürüne düşük dozda nikotin uygulandığında, Tip-1 kollajen üretimlerinin azaldığı ve kollajenaz aktivitesinin arttığı;

- Enfeksiyon nötralizasyonunda normal konak cevabını bozarak

Yaşları 25 ile 74 arasında olan 4516 kadın ve erkekle yapılan bir çalışmanın sonucunda, hiç içmeyen bireylere kıyasla sigara içen bireylerin kan örneklerinde, konak yanıtının sistemik sonuçları olarak değerlendirilebilecek beyaz kan hücre miktarının, C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen düzeyinin ve plazma viskozitesinin arttığı görülmüştür.⁴⁸

Sigara kullanıcılarında:^{49, 50}

- Azalmış Immünglobulin G2 üretimi,
- Kan akısı ve damarlanmada azalma,
- Nötrofil fonksiyonlarında bozukluk,
- Sitokin ve büyüme faktörleri üzerine negatif etkiler,
- Fibroblast büyümesi, ataşman ve kollajen üretiminde azalma
- Lenfosit proliferasyonunda azalma
- Periodontal patojenlerin prevalansında artma,
- Mekanik tedavi ile patojenlerin eliminasyonunda zorluklar görülmektedir.

Bakteriyel enfeksiyon söz konusu olduğunda, enfeksiyona karşı koyan ilk savunma hücreleri nötrofillerdir. Özellikle akut lezyonlarda bazı kemoatraktanlar aracılığıyla enfeksiyon alanına gelip çoğu mikroorganizmayı fagosite ederek ortamdan uzaklaştırırlar. Enzimleri sayesinde mikroorganizmaları öldürür, sindirir ve nötralize ederler. Sigara kullanımı dolaşımdaki nötrofillerin sayısında artışa neden olmasına rağmen; ağız boşluğuna veya dişeti oluğuna geçen nötrofil sayısını etkilemediği hatta azalttığı bildirilmiştir.^{51, 52}

Sigara nötrofiller üzerindeki olumsuz etkilerini oral ve periferal nötrofillerin kemotaksis, fagositoz, hidrojen peroksit ve proteaz inhibitör üretimi gibi çok sayıda fonksiyonunu bozarak gösterirler. Nikotine maruz kalan nötrofillerin, süperoksit iyonu

salgılama yeteneklerinin azaldığı da rapor edilmiştir.⁵³ Sigara kullanımı sonucu pulmoner damar ve dokularda hasara yol açan, nötrofil kaynaklı MMP ve elastaz gibi proteolitik enzimlerin seviyesinde anlamlı derecede artış olur. Sigara içenlerde nötrofillerin uyarılmasıyla birlikte ortama salınan TNF- α , IL-8 ve oksijen radikalleri, sigara içmeyenlere göre daha fazladır.^{54, 55} Sigara ve içeriğindeki sitotoksik maddeler, T ve B lenfositlerinin proliferasyon kapasitesini ve koruyucu antikor üretimini azaltır.⁵⁶

2.2.3. Sigara ve Periodontal Mikroflora

Literatürde sigara kullanımının mikrobiyal dental plak üzerine etkilerini araştıran çalışmalar farklı sonuçlara ulaşmıştır. Sigara içenlerde plak miktarı ve virulanslığının daha fazla olduğu düşünülmektedir. Ancak farklı çalışmalarda periodontal hastalıklı sigara içen ve içmeyen bireylerde aynı subgingival mikroflora ve plak miktarı gözlenmektedir. Sigara içenlerde plak birikim miktarının daha az olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{57, 58}

Yapılan çalışmalar subgingival floraya bakıldığında, sigara içenler ve içmeyenler arasında derin ceplerden elde edilen periodontal patojenlerin arasında yüzde bakımından fark olmadığını göstermiştir. Zambon ve ark. ise A.a, P.g ve T.f oranının sigara içenlerde daha yüksek olduğunu; ve mekanik tedaviyi takiben bu mikroorganizmaların sigara içenlerde içmeyenlerden daha fazla direnç gösterdiğini bulmuşlardır. Yapılan bir başka çalışmada P.g, T.f'nin subgingival mikroflorada baskın olduğu bulunmuştur.^{59, 60}

Sigara subgingival mikroflora üzerindeki olumsuz etkilerini derin periodontal ceplerde lokal oksijen basıncının azalmasına bağlı olarak anaerobik bakterilerin kolonizasyonu ve epitel hücrelerine bakteriyel tutunmayı artırarak; antimikrobiyal fonksiyonu bozarak veya periodontal dokularda öncelikle vazodilatasyon, daha sonra nikotinin etkisiyle vazokonstrüksiyon sonucu kan akımının azalmasıyla ve dolayısı ile

dişeti enflamasyonu, kızarıklık ve kanama gibi periodontal problemlerin erken belirtilerinin maskelenmesiyle gösterebilir.⁶¹

2.2.4. Sigara ve Oksidatif Stres

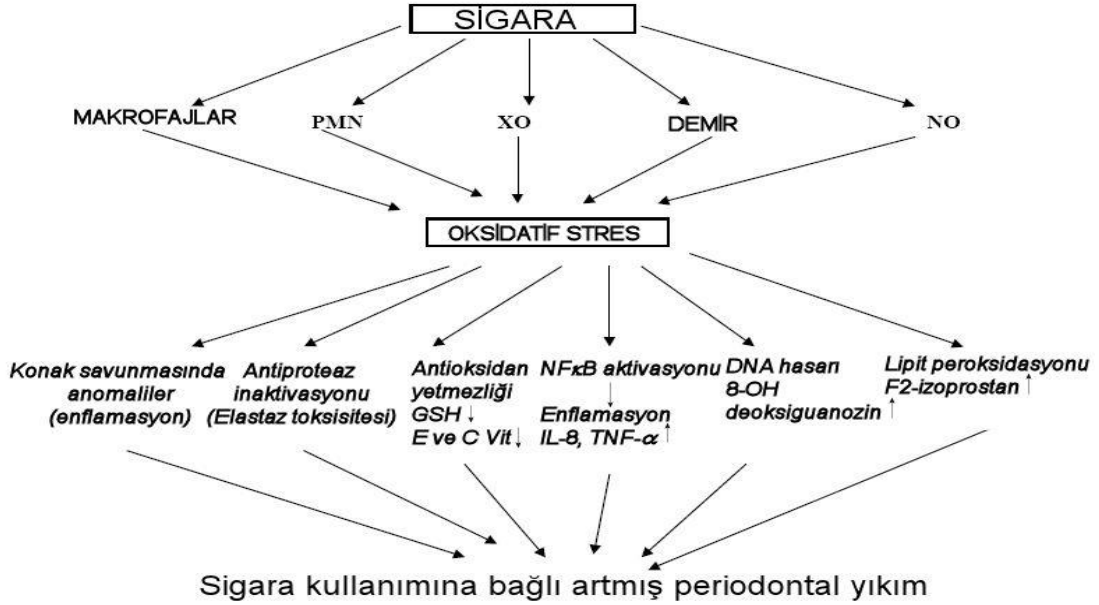
Sigara dumanı ile solunan gaz ve parçacıkların yapısında yer alan karbonmonoksit, karbondioksit, amonyak, hidrojen dioksit, hidrojen siyanit, uçucu sülfür bileşikleri, nitrojen oksitler, diğer nitrojen içeren bileşikler, nikotin, su ve katranın bünyesinde pek çok serbest radikal ve oksidan bulunmaktadır; ve bu maddelerin biyomolekül hasarında önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. Ciğerlere ulaşan sigara dumanının gaz fazında her üflemede yaklaşık 10^{15} , katran fazında 10^{14} adet serbest radikal bulunmaktadır.⁶²⁻⁶⁴

Nikotin, sigara içindeki başlıca farmakolojik aktif maddedir; ve plazma proteinlerine % 5-20 oranında bağlanarak oksidatif stresi artırıp, antioksidan savunma mekanizmasını olumsuz yönde etkileyebildiği belirtilmiştir.⁶⁵ Nikotinin oksidatif stres oluşturucu etkisinin doza bağlı olduğu düşünülmektedir. Yüksek doz nikotin, oksidatif stresi stimule edip nörotoksisiteyi indüklerken, düşük konsantrasyonların ise antioksidan gibi davranıp nöroprotektif etkisinin olabileceği rapor edilmiştir.⁶⁶

Sigara dumanı içerisindeki serbest radikaller DNA-RNA hasarı, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve hatta hücre apoptozisi ile oksidatif hasara yol açmaktadır. Klinik çalışmalarda, protein, lipid ve DNA'daki serbest radikal aracılı hasarın sigara kullanımıyla arttığı gösterilmiştir.^{62, 67} İn vivo olarak dolaşımdaki T-lenfositlerinde ve lökositlerdeki artmış mutasyon, sigaranın ROT'a bağlı DNA hasarına neden olduğunun kanıtıdır.⁶⁸

Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde sigaranın periodontal dokulardaki yıkıma yol açan konak cevabını ve enflamasyonu stimüle, antioksidan ve rejeneratif

mekanizmaları inhibe ederek yapım ve yıkım mekanizmaları arasındaki dengeyi bozduğu sonucuna varılabilir.



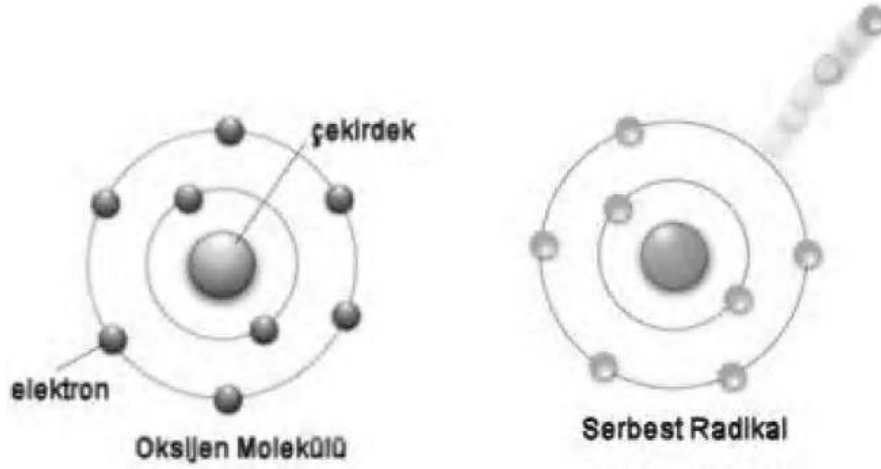
Şekil 2.5. Periodontal hastalıkta sigaranın oksidatif stres aracılı olası hasar mekanizması⁶⁹

2.3. Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

2.3.1. Serbest Radikaller

Organizma normal işlevini sürdürürken ve bunun için oksijen kullanırken ortaya çıkan atık maddelere serbest radikaller (SR) denir. SR'ler bağımsız olarak var olabilen, dış orbitlerinde bir veya daha fazla bağımsız elektrona sahip olan ve bu nedenle stabil olmayan, çok aktif basit moleküllerdir. Yarılanma ömürleri 10^{-9} - 10^{-6} saniyedir. SR'ler gerekli elektronu alarak stabil duruma kavuşmak için en yakındaki bileşikten elektronu alır ve elektron aldığı bileşik SR halini alır. İki SR'nin reaksiyonunda ise her iki madde de radikal özelliklerini kaybeder. SR'ler, tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilir ve hücrelerin tüm fonksiyonları sonucunda meydana gelebilirler. SR'ler hücre ve doku fonksiyonlarında hayati öneme sahip birçok biyomolekülden elektron sökerek, biyomolekülleri okside ederek yapı ve fonksiyonlarının bozulmasına neden olmaktadır.

Moleküller pozitif ve negatif yüklü veya yüksüz olarak bulunabilir, hem oksidan hem de redüktan olarak rol alabilir.^{67, 70, 71}



Şekil 2.6. Serbest radikallerin yapısı⁶⁹

SR oluşum hızı ile temizlenme hızı arasında denge bozulduğunda, oksidanların arttığı veya antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda organizma oksidatif strese maruz kalır. Oksidatif stres, hücrel metabolizma işleyişinin bozulmasına neden olur. Oluşan moleküler yıkım ile kalp, böbrek, karaciğer, mide, akciğer, beyin gibi pek çok organlarda doku hasarı meydana gelir.⁷²

2.3.2. Oksidatif Stres Yapıcı Durumlar

Oksidatif strese yol açan durumlar aşağıdaki listede özetlenmiştir.⁶⁹

1. İskemi - hemoraji - travma - radyoaktivite - intoksikasyon
2. Ksenobiotik maddelerin etkisi
 - a. İnhale edilenler
 - b. Alışkanlık yapan maddeler
 - c. İlaçlar
3. Oksidan enzimler
 - d. Ksantin oksidaz
 - e. İndolamin dioksigenaz
 - f. Triptofan dioksigenaz

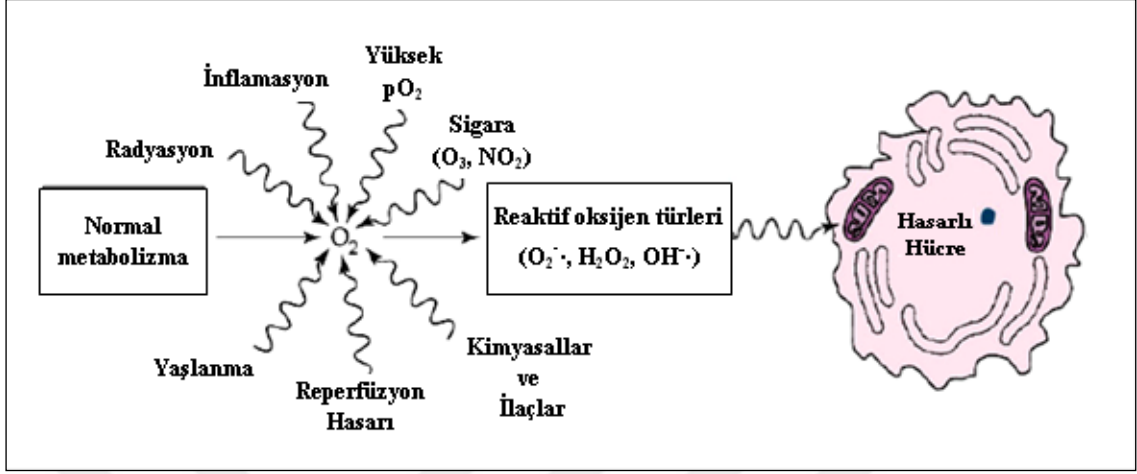
- g. Galaktoz oksidaz
 - h. Siklooksigenaz
 - i. Lipooksigenaz
 - j. Monoaminooksidaz
4. Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu
 5. Fagositik enflamasyon hücrelerinden salgılanma (nötrofil, monosit, makrofaj, eozinofil, endotelyal hücreler)
 6. Uzun süreli metabolik hastalıklar
 7. Diğer nedenler: Sıcak şoku, güneş ışını, sigara, radyasyon, ozon

2.3.3. Reaktif Oksijen Türleri

ROT kaynağını moleküler oksijenden alan bir grup kimyasal reaktif moleküldür. ROT, süperoksit (O₂⁻), hidroksil radikali (OH[.]) ve nitrik oksit (NO[.]) gibi gerçek radikaller yanı sıra hidrojen peroksit (H₂O₂), HOCl, singlet oksijen (1O₂) ve ozon (O₃) gibi radikal olmayan fakat intra veya ekstrasellüler ortamlarda radikal oluşturma özelliğine sahip reaktif türleri de kapsayan genel bir terimdir. Biyolojik sistemlerde meydana gelen SR'lerin en önemlisi reaktif oksijen türleridir.^{67, 73}

Önemli moleküllerin hücresel süreçlerinin düzenlenmesinde rol oynarlar; ancak canlı organizmalarda büyük hasarlara yol açabilecek zararlı etkilere de sahiptirler.⁷⁴ SR'ler romatoid artrit, kanser, yaşlanma ve periodontitis gibi kronik enflamatuar hastalıkların patogenezinde doku yıkımını sürekli hale getirebilirler.⁷⁵ Antioksidanlar, SR'leri etkisiz hale getirerek oksidatif doku yıkımının etkilerini azaltmak ve yaralanmalardan korunmak için hemen hemen tüm memeli hücrelerinde üretilirler.⁷⁶ Isı, ultraviyole ışınlar, terapötik ilaçlar, radyasyon, ozon, sıcaklık, travma, aşırı egzersiz, sigara gibi kaynakların etkisiyle üretilen ROT'a ekstrensek kaynaklı; hücresel fonksiyonlar sonucu üretilen ROT'a intrensek kaynaklı ROT denir. Nötrofillerin

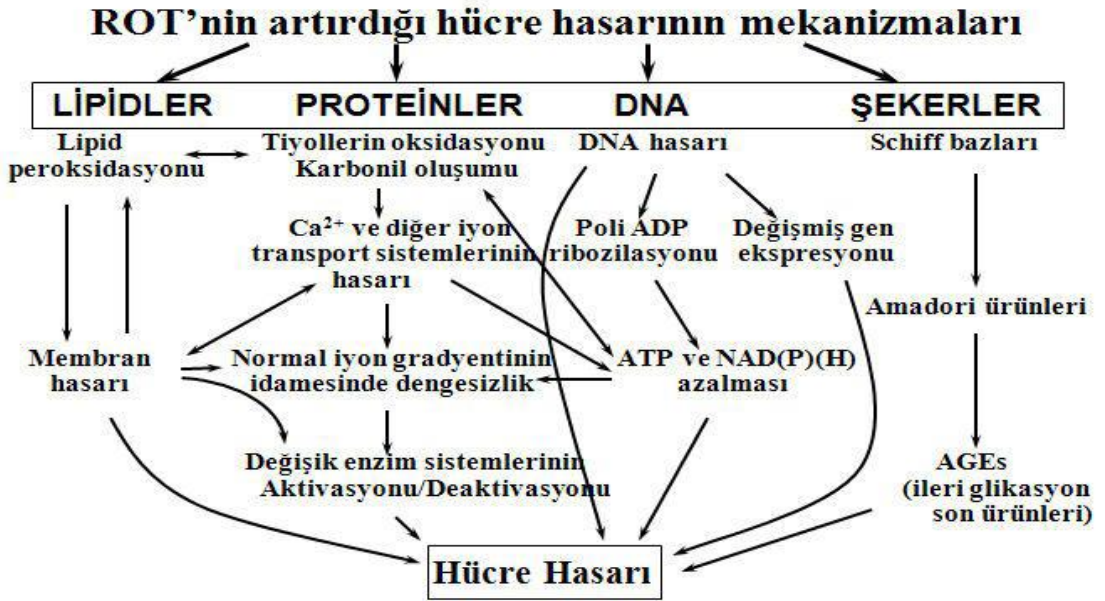
bakterileri fagositozu esnasında aşırı miktardaki ROT üretimi çevre dokularda yıkıma yol açar.^{77, 78}



Şekil 2.7. ROT oluşumu ve hücresel hasar⁶⁷

2.3.4. ROT'un Periodontal Dokularda Oluşturduğu Hasarlar

Radikaller savunma mekanizmalarının kapasitesinin üzerinde üretilirse hücrelerde lipit, protein, DNA, karbonhidrat, sitokin ve enzim gibi önemli bileşenlerde hasara yol açarlar. Serbest radikal hasarından en çok lipitler etkilenirler.⁷⁹



Şekil 2.8. ROT kaynaklı hücre hasarı mekanizmaları⁸⁰

2.3.4.1. Lipid Peroksidasyonu (LPO)

Lipit peroksidasyonu; serbest radikaller tarafından başlatılan, membran fosfolipitlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu ile membran lipit yapısını değiştirerek hücre yapı ve fonksiyonlarını bozan ve ve otokatalitik zincir reaksiyonları şeklinde devam eden kimyasal bir olaydır. serbest radikallerin etkilerinden en fazla zararı gören lipidlerdir. Singlet oksijen, hidroksil radikali ve peroksil radikali LPO'ya neden olan en önemli radikallerdir.⁶⁷

2.3.4.2. Protein Hasarı

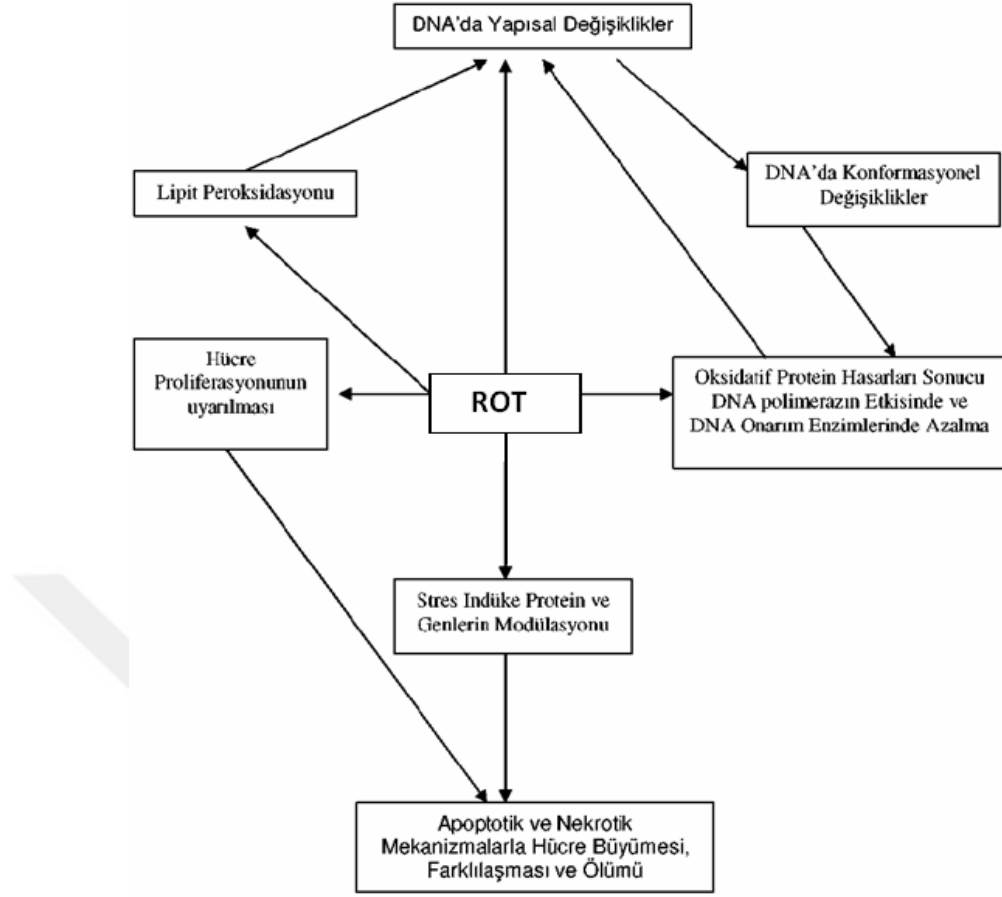
Enflamasyon durumunda PMNL'ler tarafından üretilen ROT'lar kollojen, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar (GAG) gibi periodontal dokularda major ekstraselluler matriks yapılarında hasara yol açar. Protein molekülleri üzerindeki sülfhidril veya amino gruplarıyla SR'lerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler meydana gelir.⁸¹

2.3.4.3. Karbonhidrat Hasarı

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu H₂O₂, peroksitler ve okzoaldehitler gibi, kronik hastalıkların patogeneğinde rol alan ürünler oluşmaktadır. Bağdokusunun önemli bir mukopolisakkariti olan hiyaluronik asidin, enflamatuvar eklem hastalıklarında sinovial sıvıda artmış olan H₂O₂ ve O₂ •- ile parçalanmaktadır.⁸²

2.3.4.4. DNA Hasarı

Hidroksil radikalının DNA molekülünün tüm bileşenleriyle reaksiyona girererek; pürin, pirimidin bazları ve deoksiriboz iskeletinde hasara yol açar. Oksidatif hasara bağlı olarak DNA'da tek ve çift dal kırıkları, mitokondrial DNA'da fragmentasyon ve silinmeler, baz eşlenme mutasyonları, kontrolsüz baz dizilimi, baz modifikasyonları, depürinasyonlar ve DNA-protein arasında çapraz bağlanmalar meydana gelebilir.⁸³⁻⁸⁵



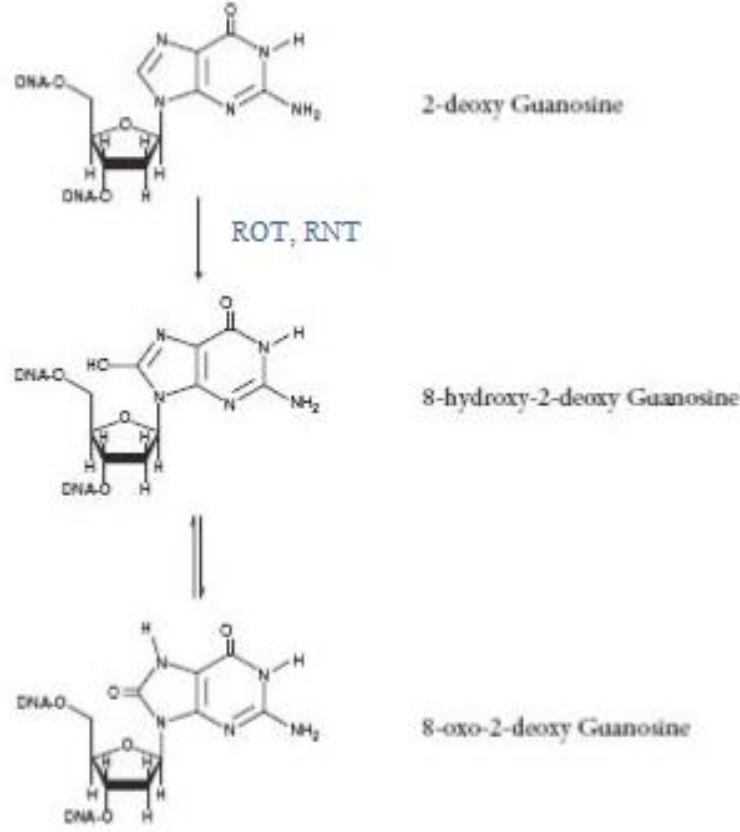
Şekil 2.9. ROT'a bağlı DNA'da yapısal değişiklikler⁸⁶

DNA'da oluşan hasar ve guaninin 8-hidroksilasyonu sonucunda, DNA bazlarının oksidasyonunu gösteren ve en fazla üretilen DNA baz lezyonu 8-OHdG oluşmaktadır. Bu ürün KP'li hastalarda DNA hasarının gerçekleştiğine dair bir belirteç olarak değerlendirilebilir.⁸³

2.4. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine

ROT'un DNA'da yaptığı yaklaşık 23 tane oksidatif baz hasar ürününden en sık karşılaşılan, en stabil ve mutajenitesi en iyi bilinen 8-OHdG'dir. ROT'un en önemli hedeflerinden biri en düşük iyonizasyon özelliğine sahip olan Guanin'dir.⁸⁷ 8-OHdG, ROT kaynaklı oksidatif DNA hasarının en yaygın ürünüdür. Nörodejeneratif hastalıklar, Helicobacter Pylori enfeksiyonları, diyabet, kanser, kronik renal yetmezlik, romatoid artrit, Sjögren Sendromu, aterosklerotik kalp hastalıkları, Alzheimer, kronik kolesistit

ve kronik periodontitis gibi pek çok hastalıkta vücut sıvılarında ve dokularında 8-OHdG seviyesi arttığı için oksidatif stresin bir belirteci olarak düşünülmektedir.⁸⁸⁻⁹⁰ 8-OHdG, DNA tamiri ile vücut sıvılarında atılan oksidize bir nükleosiddir. DNA'da oluşan 8-OHdG seviyesi, askorbat ve beta-karoten gibi antioksidanların ve asetilsalisik asit gibi antiinflamatuvarların kullanımından da etkilenebilir.⁶⁷ Aşırı fiziksel egzersiz, sigara kullanımı ve alkol kullanımı durumlarında oksidatif stresin artışına bağlı olarak vücut sıvılarında 8-OHdG seviyesi de yükselir.^{91, 92} Periodontitiste artan bu doku yıkım ürününün, periodontal tedavi sonrası enflamasyonun giderilmesi ve periodontopatolojik bakterilerin sayısında azalma ile birlikte seviyesi de düşmektedir.⁹³



Şekil 2.10. 8-OHdG oluşum şeması

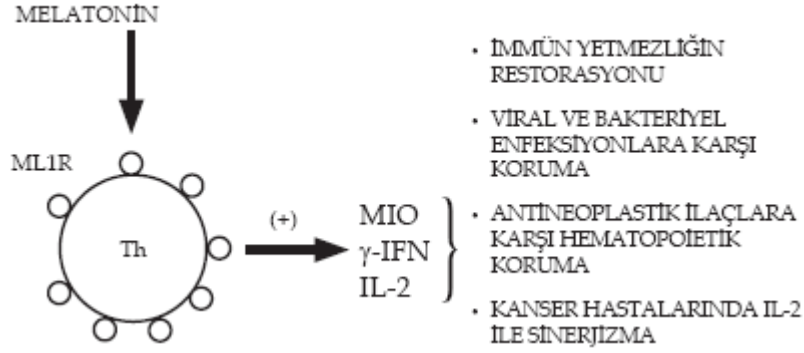
2.5. Melatonin

MLT, memelilerde başlıca beyinde serebral yarıküreler arasındaki pineal bezden ve ayrıca over, lens, kemik iliği hücreleri, plasenta, Harder bezi, böbrekler ile safra ve

gastrointestinal sistemden sentezlenip salgılanabilen, kan dolaşımına katıldıktan sonra tükürüğe difüze olabilen bir hormondur.⁹⁴ MLT sentezi sirkadyen ritme bağlı olarak farklılık gösterir. Gece 20.00-23.00 arası yükselen MLT düzeyi 24.00-02.00 arası en yüksek değerlere ulaşır ve gündüz düşer. Sağlıklı kişilerde plazma MLT düzeyi gündüz 0-20 pg/ml, gece 20-200 pg/ml (ortalama 60-70 pg/ml) dir. Bir günde üretilen MLT miktarı yaklaşık 30 mg'dır (%80 i gece). Burgess ve arkadaşları sigara, alkol, ışığa maruz kalma ve ilerleyen yaşın tükürük MLT seviyesinde düşüşe neden olduğunu belirtmişlerdir. Yaşla birlikte miktarı azalan tek antioksidan MLT'dir.⁹⁵

MLT'nin, enflamatuvar durum ve oksidatif hasara karşı koyan güçlü antioksidan etkileri vardır. MLT lipofilik bir madde olması nedeniyle, vücudun her bölgesine kolaylıkla girebilir ve bu nedenle yüksek oranda antioksidan etki göstermektedir. MLT, hücre çekirdeğine girebilmesi ve DNA'yı oksidatif hasardan koruması nedeniyle diğer antioksidanlardan daha üstün özelliklere sahiptir.⁹⁶ MLT ayrıca ağız kavitesinde immünomodülatör, kemik formasyonunu destekleyici ve tip 1 kollajenin proliferasyonu ve sentezini stimüle ederek fonksiyon görmektedir.⁹⁷ Buna ek olarak, MLT metal bağlanma kapasitesi, özellikle periodontal hastalıkla ilişkili olan gram-negatif mikroorganizmaların in vitro olarak büyümelerini inhibe eder.⁹⁸ Yapılan çalışmalarda periodontitis hastalarındaki tükürük, serum ve dişeti oluğundaki MLT seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur.^{99, 100}

MLT başta sirkadyen ritim olmak üzere uyku, duygu durumu, immunoregülasyon, termoregülasyon, cinsel olgunlaşma ve üreme gibi çeşitli biyolojik etkileri vardır. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda MLT'nin en güçlü antioksidanlardan biri olduğu ortaya çıkmıştır. Antioksidan etkisini direk veya prooksidan enzim aracılı ve antioksidan enzim aracılı indirekt yolla gerçekleştirebilir.¹⁰¹



Şekil 2.11. Melatoninin immün sisteme etkileri¹⁰²

MLT kemik formasyonunu ve osteoblast farklılaşmasını artırırken, 12-21 günlük periyotta kemik sialoprotein sentezini, preosteoblastlarda osteokalsin ve osteopontin, alkalın fosfataz ve kemiğe ait diğer protein belirteçlerini artırmakta, osteoklast farklılaşmasını azaltmakta, osteoblast farklılaşmasını ise 21 günden 12'ye düşürmektedir.⁹⁷ MLT kemik üzerine direkt etki eder. MLT sekresyonunun baskılanması serum kalsiyum konsantrasyonunu düşürürken, MLT uygulaması ise artırır. Ovariectomi yapılan sıçanlara MLT uygulaması ile kemik kaybının azaldığı görülmüştür.¹⁰³

Antioksidan etkisiyle MLT serbest radikal temizleyici, immunitiyi destekleyici fonksiyonunun yanı sıra kemik rejenerasyonu ve fibroblast aktivitesi üzerine yararlı etkileri ile periodontal hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadır.¹⁰⁴ Enflamatuvar süreç, periodontitiste plazma ve oral kavitede MLT konsantrasyonunda artışına sebep olmaktadır. Ayrıca aşırı periodontal hasara sahip yaşlı hastalarda MLT seviyesinde anlamlı düzeyde artış olduğu görülmüştür.⁹⁹ Bir başka çalışmada ise tükürük MLT düzeyinin periodontal hastalığın derecesine göre değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir.

Periodontal hastalığın derecesi artarken tükürük MLT seviyesinin azaldığı bildirilmiştir. Tükürük MLT seviyesinin normalden daha az olduğu hastalarda oral kavitede hastalık gelişim riski artabilir. Bu nedenle MLT'nin lokal veya sistemik olarak uygulanması düşünülebilir.¹⁰⁵

2.6. Myeloperoksidaz

Myeloperoksidaz (MPO; EC(1.11.1.7)), 17 nolu kromozomda kodlanan, monosit ve PMNL hücrelerinde ve memeli nötrofillerinin azurofilik granüllerinde yer alan, fagosite edilmiş bakterilerin öldürülmesinde rol alan, klorin içeren antimikrobiyal özelliği olan bir enzimdir. Enzimler protein kökenli katalizörlerdir; ve hücrelerin lizozomlarında depolanırlar. Biyokimyasal reaksiyonların katalizasyonunda rol alır ve aktivasyon enerjisini düşürerek oluşan reaksiyonu kolaylaştırırlar. MPO aktivitesini bloke edebilen “Azide” olarak adlandırılan gibi bir inhibitörü vardır.¹⁰⁶

Nötrofillerden salgılanan MPO, hidrojen peroksiti substrat olarak kullanır; ve ROT türlerinden bir diğeri olan HOCl'e çevirir.⁶⁷ HOCl ve diğeri ROT'i dokuda hasar oluşturma potansiyeline sahiptirler. Bazı oral bakteriler MPO salınımını stimüle eder; gingivitis ve KP'de hastalıklı bölgelerdeki MPO seviyesi dişeti oluğu sıvısında sağlıklı bireylerdekine göre daha yüksektir. Başarılı bir periodontal tedavinin ardından klinik parametreler ile orantılı olarak MPO seviyesi azalmaktadır.¹⁰⁷ MPO sistemi ile üretilen HOCl'in PMNL granüllerindeki inaktif formdaki kollajenaz ve jelatinazı aktive edebildiği ve bu yolla doku yıkımına katıldığı ileri sürülmektedir. Hastalıklı bölgelerde dokulardaki nötrofil infiltrasyonu sonucu MPO seviyesiyle birlikte; buna bağlı HOCl ve diğeri ROT'ların lokal üretimi sonucunda oksidatif yük ve doku hasarı artmıştır.¹⁰⁸ Yapılan çalışmalarda periodontal hastalıklı ve sağlıklı bölgeden alınan DOS ve dişeti dokusu örnekleri incelendiğinde hastalıklı grupta daha yüksek bir MPO düzeyi bulunmuştur.^{109, 110}

2.7. Isı Şok Proteinleri (HSP)

Hücrede miktarı stresle artan ve moleküler şaperon olarak bilinen, keşfedildiklerinde sadece ısı artışı ile sentezlendiği düşünülen proteinlere genel olarak “ısı şok proteinleri (heat shock protein)” denir. Bu proteinler ısı artışı dışında anoksi,

oksiteleyici ajanlar, infeksiyonlar, ağır metaller, alkol ve iskemik reperfüzyon yaralanmaları gibi çeşitli stres faktörlerine bağlı olarak intrasellüler birikim yaptığı için “stres proteinleri” olarak da adlandırılır.^{23, 24} Isı şoku proteinleri, proteinlerin bağlanması, translokasyonu, protein komplekslerinin toplanması ve dağılmasında oynadıkları rol sebebiyle moleküler şaperon olarak adlandırılırlar. Stres nedeniyle denatüre olan proteinleri yapışarak stabil hale getirirler. Yanlış bağlanmış veya olgunlaşmamış polipeptidlerin agregasyonunu engellerler.¹¹¹ HSP’ler, genelde yaklaşık 15-175 kDa aralığında değişen moleküler ağırlıklarına göre ve fonksiyonlarına göre sınıflandırılırlar: küçük HSP ailesi, HSP40, 60, 70, 90 ve 110.¹¹²

HSP sentezi bakteriyel ve viral enfeksiyon, enflamasyon, ortam ısısındaki ani değişiklik, ağır metal, toksin, oksidaz, pH, ultraviyole, etanol ve ilaçlar gibi kimyasal faktörler, büyüme faktörlerinde eksiklik, hormonal dengesizlik, bazı sitokinler, kanser gelişimi, alkol ve nikotin kullanımı vb. durumlar tarafından oluşturulan stres varlığında prokaryotik ve ökaryotik hücreleri korumak için artar.^{111, 112} HSP normal fizyolojik şartlarda hücre sel dengenin devamının sağlanmasında ve hücrenin bazal metabolik çalışmasına yardımcı , stres altında ise hücre hasarının engellenmesinde önemli rol oynarlar.¹¹³⁻¹¹⁵ Hücre sel düzeyde strese cevaptan başlıca sorumlu olan ise ısı şok proteinleridir.¹¹³

Çevresel stress koşulları	Patofizyolojik stres koşulları	Normal koşullar
<ul style="list-style-type: none"> *Isı *Ağır metaller *Organikler *Oksidanlar *UV ışınları *Alkol, etanol 	<ul style="list-style-type: none"> *Mikrobiyal enfeksiyonlar *Doku travmaları *Genetik lezyonlar 	<ul style="list-style-type: none"> *Hücre döngüsü *Embriyonik gelişim *Hücre farklılaşması *Hormonal stimülasyon

Şekil 2.12. HSP sentezine neden olan faktörler¹¹⁶

2.7.1. HSP 70

HSP ailesi içinde en iyi korunmuş ve en çok bilinen gruptur. Hsp 70 sitoplazma, çekirdek, endoplazmik retikulum ve mitokondride protein taşınmasında görev alır.¹¹² HSP'nin aşırı sentezlendiği hücreler; TNF, NO, oksidatif stres, kemoterapötik ajan veya radyasyon tarafından indüklenen sitotoksiteye karşı hücrelerin yaşama şansını artırır.¹¹⁷

Hsp 70 ailesinin hücredeki görevleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir:¹¹⁸

- a. Stres altında proteinleri korur,
- b. Sitozol, endoplazmik retikulum, mitokondrideki proteinlerin katlanmasına,
- c. Katlanmamış proteinlerin kümeleşmesine,
- d. Katlanmamış ve yanlış katlanmış proteinler arasındaki dengeyi sağlamaya,
- e. Kararsız proteinlerin yıkımına,
- f. Protein komplekslerinin çözünmesine,
- g. Protein agregasyonunun engellenmesine,
- h. Apoptosise (programlı hücre ölümü),
- i. Isı şok proteinlerin transkripsiyonunun kontrolünün sağlanmasına yardımcı olurlar.

2.7.2. HSP 60

HSP 60 proteinlerin intrasellüler bağlanma ve traslokasyonuna aracılık eden, çoğunlukla mitokondri ve sitoplazmada bulunan önemli bir HSP ailesidir.^{112, 119} HSP60 mitokondriyal proteinlerin katlanmasında ve yanlış katlanmış veya denatüre olmuş proteinlerin proteolitik yıkımlarında, vasküler endotel hücrelerden, kas hücrelerinden ve makrofajlardan IL-6 salınımının indüklenmesinde fonksiyon görür.^{23, 112} HSP60'ın kronik olgularda ve enflamatuar durumlarda; enflamasyona karşı koruyucu olarak salgılandığı belirtilmiştir. HSP60 hem kazanılmış, hem de doğal bağışıklık cevabını

tetikleyebilir. HSP'lerin özellikle inflamatuvar hastalıklarda doğal immün sistemin aktivasyonunda rol aldığı düşünülmektedir.^{120, 121} Mitokondriyal HSP60'a karşı oluşan immün yanıtın kronik inflamatuvar hastalıkları başlattığı düşünülmektedir; ve bazı kronik inflamatuvar hastalıklarda HSP60'a karşı yüksek antikor titresini belirlenmiştir.¹²² HSP sentezinin artışı; makrofajlardan spesifik proinflamatuvar mediyatörler olan NO ve TNF- α ile bazı IL'lerin ve T yardımcı (Th) hücrelerinin indüksiyonu ile de IL-2, IL-15 gibi sitokinlerin ekspresyonlarını artırmaktadır.^{123, 124}

Yapılan çalışmalarda, kronik inflamatuvar bir hastalık olan periodontitiste ve periimplantitiste HSP60 seviyelerinin artmış olduğunun görülmesiyle, hastalığın prognozunda HSP seviyesinin biyolojik marker olabileceği düşünülmüştür.^{125, 126}

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma Materyali

Çalışma materyalini, 2012-2014 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne farklı nedenlerden dolayı müracaat eden yetişkin 60 birey oluşturdu. Tüm bireylere aydınlatılmış onam formu kapsamında çalışmanın içeriği ve yapılacak işlemler hakkında bilgi verildi ve onayları alındı. Aynı zamanda, çalışma için Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulu'na başvuruldu ve 2012.4.1/14 nolu etik kurul onayı elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerde bazı özellikler arandı. Bu özellikler:

- Bireylerin tükürük bezi patolojileri dahil medikasyon gerektirecek ya da gerektirmeyecek herhangi bir sistemik rahatsızlığının bulunmaması,
- Bireylerin son 6 ay içerisinde sürekli olarak antienflamatuar, antioksidan veya benzeri herhangi bir ilaç tedavisi görmüş olmaması,
- Bireylerin 6 ay öncesine kadar periodontal tedavi görmemiş olması,
- Bireylerin en az 14 dişe sahip olmaları
- Bireylerin herhangi bir madde bağımlısı olmaması
- Bireylerin ergenlik dönemini atlattığı ve örnek alındığı zamanda ve 6 ay öncesine kadar hamilelik ve emzirme gibi herhangi bir hormonal değişim yaşamamış olması,
- Radyoterapi, kemoterapi almamış olmaları,
- Human immunodeficiency virüs (HIV), Hepatit A, B veya C virüsleri taşınamaması,
- Sigara içen hastaların en az son 5 yıldır günde ≥ 10 adet sigara içiyor olması,
- Sigara içmeyen hastaların hayatında hiç sigara içmemiş olması ya da en az 1 yıl önce sigarayı bırakmış olması

KP teşhisi için en az dört veya daha fazla dişte 5mm veya daha derin sondalanabilir cep derinliği ve klinik ataşman kaybı olması kriter olarak belirlendi.

Sigara içme durumu bireye sorma yöntemi ile belirlenmiştir. Bir diğer yöntem ise bireyin maruz kaldığı gerçek sigara miktarının daha objektif bir biçimde saptanabileceği ‘serum kotinin seviyesi ölçümü’ gibi biyokimyasal analiz yöntemleri de kullanılabilir. Yapılan çalışmalar, bireye sorma yöntemi ile elde edilen verilerin, serum kotinin seviyesi ile uyumlu olduğunu destekler niteliktedir.¹²⁷ Yapılan çalışmalarda sigaranın bırakılmasını takiben 1 yıl içerisinde dişeti dokusunun fibrotik ve kalınlaşmış durumundan normal kontur ve anatomisine döndüğü bildirilmiş ve sigara kullanımını en az 1 yıl önce bırakmış bireylerin hiç sigara içmeyen bireylerle aynı grupta ‘sigara içmeyen’ olarak değerlendirilmesinin uygun olduğu belirtilmiştir.¹²⁸

3.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışma protokolü gereği yukardaki kriterlere göre seçilen bireyler klinik ve radyografik incelemeler sonucu, her bir grupta 15 kişi olacak şekilde 4 gruba ayrıldı:

- 1. grup (P-S-)** : periodontal açıdan sağlıklı ve sigara içmeyen bireyler
- 2. grup (P-S+)** : periodontal açıdan sağlıklı ve sigara içen bireyler
- 3. grup (P+S-)** : kronik periodontitisli ve sigara içmeyen bireyler
- 4. grup (P+S+)** : kronik periodontitisli ve sigara içen bireyler

3.3. Klinik Periodontal Değerlendirme

Çalışma kapsamına alınan tüm bireylerin klinik periodontal muayeneleri yapıldı. Klinik muayenede her bir bireyin periodontal durumunu saptamak amacıyla plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondalanabilir cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman seviyesi (KAS) ölçümleri yapıldı.

3.3.1. Plak İndeksi Skorları: (Silness ve L e 1964)¹²⁹

1. Dişeti bölgesinde bakteri plağı yok.
2. Çıplak gözle fark edilemeyen, ancak sond ucunun gingival sulkusta gezdirilmesiyle açığa çıkarılan plak varlığı.
3. Gözle görülür tarzda dişeti kenarında ve diş yüzeyinde orta dereceli plak varlığı.
4. Dişetinde ve diş yüzeyinde yoğun yumuşak birikintilerin mevcudiyeti.

3.3.2. Gingival İndeks Skorları: (L e ve Silness 1963)¹³⁰

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

Tüm klinik ölçümler, her bir dişin mezial, distal, lingual (palatinal) ve labial (bukkal) olmak üzere 4 yüzeyinden elde edildi. Ölçümlerde Williams'ın periodontal sondu (Williams, Aesculap, Germany) kullanıldı.

3.3.3. Sondalanabilir Cep Derinliği ve Klinik Ataşman Seviyesi:

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

3.4. Radyografik Değerlendirme

Tüm bireylerden klinik periodontal muayeneyi takiben tam teşhis amacıyla ortopantomograf ve periapikal radyografiler alındı. Periodontal olarak sağlıklı bir ağızda alveoler kemik kreti yaklaşık olarak mine-sement sınırının 1.5-2 mm apikalindedir. Radyografide alveoler kemik yıkımının varlığı, şekli ve derecesi değerlendirildi.

3.5. Biyokimyasal Çalışmalar için Örneklerin Alınması

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerden biyokimyasal analizlerin yapılması amacıyla tükürük ve DOS örnekleri alındı. Alınan örnekler biyokimyasal analizler için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'na götürüldü.

3.5.1. Tükürük Örneklerinin Alınması

Örneklerin alımından önce hastalardan herhangi bir besin maddesi tüketmemeleri ve çiklet çiğnememeleri, macun içerisindeki herhangi bir maddenin özellikle 8-OHdG molekülüyle etkileşiminin önüne geçilmesi için sabah dişlerini macunsuz olarak fırçaladıktan sonra kliniğe örneklerin alınması için başvurmaları istendi. Hastaların rahat ve dinlenme pozisyonunda oturabilecekleri ortam koşulları sağlandı. Örnekler sabah 9-12 saatleri arası tükürük bezleri uyarılmaksızın düz tüpe 5 ml alındı. Hastadan alınan örnekler çalışma süresine kadar Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalında -80°C'de saklandı.

3.5.2. DOS Örneği Alınacak Dişlerin Tespiti ve Numunelerin Alınması

Hastaların mevcut periodontal durumlarını etkilememek amacıyla, DOS örneklerinin alımı öncesi hastalara herhangi bir periodontal işlemde bulunulmadı ve DOS toplamak için özellikle günün belirli saatleri tercih edildi. Çalışma grubundaki tüm bireylerden alt ve üst çenelerden ikişer diş olmak üzere, sağ çenede ve sol çenede birer adet cep derinliği en fazla olan toplam dört dişten DOS örnekleri alındı. Ancak, SCD

eşit olduğu durumlarda 16, 21, 36, 41 numaralı dişlerden, bunların eksik olduğu durumlarda ise eksik olan dişe yakın diştten DOS örneği alındı.

DOS örnekleri boyutları ve emiciliği standart olup Periotron 8000[®] cihazlarında kullanılmak üzere üretilmiş 2x14 mm ebatlarındaki kağıt şeritler (Periopaper[®]) kullanılarak toplandı. Örnek alınacak bölgeler pamuk tampon ile izole edilip tükürük emici kullanılarak ve hava spreyi ile var olan tükürük uzaklaştırılarak kontaminasyon önleildi. Her bir filtre kağıdı dişeti cebi içine hafif direnç hissedilene kadar yerleştirilip (Brill tekniği), 30 sn cep içinde bekletildi. DOS hacmi Periotron 8000 cihazı ile ölçüldü. Kan ile kontamine olan örnekler çalışmaya dahil edilmedi. Örneklerin her biri içerisinde 150 µl/ml PBS (Phosphate Buffer Saline; PBSpH 7.4) bulunan 1,5 mililitrelik ependorf tüplerine koyularak -80°C’de analiz gününe kadar saklandı.

3.6. Histopatolojik Çalışmalar için Örneklerin Alınması

3.6.1. Dişeti Biyopsi Örneklerinin Alınması

KP grubu hastalardan birinci basamak tedavi uygulanmasından sonra (diştaşı temizliği) gerçekleştirilen flep operasyonu esnasında vestibüler dişetinden elde edildi. Kontrol grubunda ise hastalarda mevcut tam gömülü 20 yaş dişlerinin çıkarılması esnasında bölgedeki veya kuron boyu uzatılması işlemi yapılan hastalarda çalışma bölgesindeki sağlıklı dişetinden elde edildi. Tüm gruplardan toplanan doku örnekleri %10’luk formalin ile fikse edilerek plastik tüplere yerleştirildi ve analiz gününe kadar -20 derecede bekletildi. Histolojik ve immünohistokimyasal inceleme için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarına götürüldü.

3.7. Biyokimyasal İncelemeler

3.7.1. 8-OHdG Ölçümü

8-OHdG konsantrasyonu ölçümü, ticari olarak üretilmiş kit kullanılarak yapıldı (Northwest Life Science Specialties, LLC, Vancouver, WA 98662, USA). Ölçüm

metodu, yarışmalı enzyme-linked immune-sorbent assay (ELISA) tekniğine dayanıyordu. Yüksek hassasiyetli 8-OHdG analizi, üretici firmanın önerdiği ölçüm yöntemine göre yapıldı (High Sensitivity 8-OHdG ELISA Kit, Katalog No: NWK-80HDG02, Lot: HS80H-2075). 8-OHdG ölçüm prensibi aşağıdaki gibiydi: 8-OHdG ile kaplanmış her bir mikroyuvarlak kuyucuğuna 50'şer mikrolitre analiz edilecek örnek, standart ve 8-OHdG monoklonal antikorları pipetlendi ve 4 °C'de 18 saat süreyle inkübasyona bırakıldı. 8-OHdG monoklonal antikorları, örnekteki 8-OHdG'ler ve mikroyuvarlak kuyucuklardaki 8-OHdG'lerle bağlanmak için inkübasyon süresince yarışır. Numune içerisinde ne kadar çok 8-OHdG varsa mikroyuvarlak kuyucuklardaki 8-OHdG'lere monoklonal antikorlar o kadar az bağlanacaktır. Inkübasyon sonrası analiz edilen örnek içerisindeki 8-OHdG'lere bağlanmış 8-OHdG monoklonal antikorları yıkılarak ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra enzimle işaretli sekonder antikorlar mikroyuvarlak kuyucuklara pipetlendi. Bu aşamada sekonder antikorlar, mikroyuvarlak kuyucuklara bağlı bulunan 8-OHdG'lere bağlanmış monoklonal antikorlara bağlanacaktır. Bağlanmamış olan enzimle işaretlenmiş sekonder antikorlar tekrar yıkama işlemi ile ortamdan uzaklaştırıldı. Bir sonraki aşamada mikroyuvarlak kuyucuklara renklendirici substrat pipetlendi. Substrat, enzimle reaksiyona girerek renkli bir bileşik meydana gelir ve mikroyuvarlak kuyucuklara bağlanan antikorların miktarı ile orantılı bir renk yoğunluğu oluşur. Her bir mikroyuvarlak kuyucuk içinde oluşan renklenmenin absorbansı 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucu cihazda (Bio-Tek PowerWave XS, USA) ölçüldü. Ölçüm cihazının bilgisayar yazılımı (KC Junior software, Bio-Tek Inc., USA) yardımıyla 8-OHdG için standart grafik oluşturuldu ve her bir örneğin 8-OHdG konsantrasyonu otomatik olarak hesaplandı. 8-OHdG standart grafik aralığı, 0.125 ng/ml – 10 ng/ml idi. 8-OHdG ölçüm kitinin en düşük ölçebilme limiti 0.125 ng/ml ve intra-assay ve inter-assay CV değerleri %10'dan azdı.

3.7.2. Melatonin Ölçümü

MLT konsantrasyonu tayini, ticari olarak üretilmiş ölçüm kiti kullanılarak yapıldı (DRG Instruments GmbH, D-35039 Marburg, Germany). Ölçüm metodu, yarışmalı enzyme-linked immune-sorbent assay (ELISA) tekniğine dayanıyordu. MLT analizi, üretici firmanın önerdiği ölçüm yöntemine göre yapıldı (Non-Extraction Melatonin Saliva ELISA Kit, Katalog No: SLV-4779, Lot: ESM123). Ölçüm prensibi, belli sayıda antikor ile kaplı kuyucuklara pipetlenen biyotinle işaretli ve biyotinle işaretlenmemiş antijenlerin (melatonin) kuyucuk içerisindeki antikorlara bağlanması için yarışması esasına dayanıyordu. Kısaca MLT antikorları ile kaplı 96 kuyucuklu mikropileyte standartlar, kontrol serumu ve her bir klinik örnekten (3000 x g'de 10 dk santrifüj edilmiş tükürük) 100'er mikrolitre pipetlendi, ardından üzerlerine 50'şer mikrolitre Antiserum çözeltisi ilave edildi ve 4 °C'de 18 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası kuyucuklar 4 kez yıkama tamponu ile yıkandıktan sonra kuyucuklara 100'er mikrolitre Biyotin çözeltisi pipetlenerek tekrar 2 saat oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Ardından 4 kez yıkama tamponu ile yıkanan kuyucuklara enzim konjugatı ve TMB substrat çözeltisi ilave edilerek renk reaksiyonu için 15 dakik a oda sıcaklığında inkübe edildi. Ardından TMB Stop çözeltisi ilave edilerek reaksiyon durduruldu ve bekletilmeden 450 nm'de ELISA pileyt okuyucu cihazda (Bio-Tek PowerWave XS, USA) absorbans ölçümü yapıldı. Ölçüm cihazının bilgisayar yazılımı (KC Junior software, Bio-Tek Inc., USA) yardımıyla MLT için standart grafik oluşturuldu ve her bir örneğin MLT konsantrasyonu otomatik olarak hesaplandı. MLT standart grafik aralığı, 0.0 pg/ml – 50 pg/ml idi. MLT ölçüm kitinin en düşük ölçebilme limiti < 1 pg/ml ve intra-assay ve inter-assay CV değerleri %10'dan azdı.

3.7.3. Myeloperoksidaz Ölçümü

MPO aktivitesi ölçümü, ticari olarak üretilmiş kit kullanılarak yapıldı (BioVision Incorporated, Milpitas, CA 95035, USA). Ölçüm metodu, kolorimetrik analiz tekniğine dayanmaktadır. MPO aktivite ölçümü, üretici firmanın önerdiği prosedürüne göre yapıldı (BioVision Myeloperoxidase Activity Colorimetric Assay Kit, Katalog No: K744-100). MPO ölçüm prensibi aşağıdaki gibiydi: MPO, hidrojen peroksit ve Cl⁻dan hipoklorür asit (HClO) sentezini katalizler. MPO aktivitesinin belirlenmesi, oluşan HClO ile taurinin meydana getirdiği “taurin kloramin” renklenme reaksiyonunun TNB probu ile elimine edilmesi esasına dayanmaktadır. Kit önerileri doğrultusunda 0, 10, 20, 30, 40 ve 50 nmol konsantrasyonunda TNB reaktifi ile standart grafik oluşturuldu. Her bir örneğin, pozitif kontrolün ve standartların absorbans değerleri 412 nm dalga boyunda ELISA pilyet okuyucu cihazda (Bio-Tek PowerWave XS, USA) ölçüldü. Bir MPO enzim ünitesi, 25°C’de dakikada 1 mikromol TNB tüketilmesine yol açan taurin kloramin oluşturan MPO miktarı olarak tanımlandı. MPO aktivitesi aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

3.7.3.1. MPO Aktivitesi (mU/ml) = [B / (TxV)] x Örnek Seyrelme Faktörü

B: Standart grafikten hesaplanan TNB konsantrasyonu (nmol)

T: İnkübasyon süresi (45 dk)

V: Reaksiyon kuyucuklarına katılan dilüsyonu yapılmış örnek hacmi (ml)

3.8. İmmunohistokimyasal İnceleme

Laboratuarda doku örnekleri otomatik doku takip cihazına (Leica TP1050, Leica Microsystems – Biosystems Division, Wetzlar, Germany) konuldu ve ayrı parafin bloklara gömüldü. Mikrotom cihazı (Leica RM2155, Leica Microsystems – Biosystems Division, Wetzlar, Germany) ile ve 4µm’lik kesitler hazırlandı. Her dokudan en az beş kesit immünohistokimyasal inceleme için hazırlandı.

3.8.1. İmmünohistokimyasal Boyamada Kullanılan Cihaz, Kimyasal Kit ve Malzemeler

Cihazlar:

1. Otomatik immünohistokimyasal boyama Cihazı: Leica Bond-Max, (Leica Microsystems – Biosystems Division, Wetzlar, Germany)
2. Doku takip Cihazı: Leica TP1050, (Leica Microsystems – Biosystems Division, Wetzlar, Germany)
3. Mikrotom Cihazı: Leica RM2155, (Leica Microsystems – Biosystems Division, Wetzlar, Germany)

Kimyasal Kit ve Malzemeler:

1. Görüntüleme Kiti (Bond polimer rafine detection kit) : Leica, (Leica Microsystems – Biosystems Division, Wetzlar, Germany)
2. Primer antikorlar:
 - a- Goat antihuman HSP60 (N-20) poliklonal antikor (Katalog no: sc-1052, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA)
 - b- Mouse antihuman HSP70 (3A3) monoklonal antikor (Katalog no: sc-32239, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA)
 - c-MPO antikor (NCL-MYELO Leica New Castle, UK)
3. Wash Buffer Solüsyon: Leica, (Leica Microsystems – Biosystems Division, Wetzlar, Germany)
4. Dewax Solüsyon: Leica, (Leica Microsystems – Biosystems Division, Wetzlar, Germany)
5. Etilalkol: Riedel De Haën, (Riedel De Haën GmbH, Seelze, Germany)
6. Formalin %37'lik: Merck, (Merck KGaA, Darmstadt, Germany)

7. Antijen retrieval solüsyon (Epitop 2): Leica, (Leica Microsystems – Biosystems Division, Wetzlar, Germany)
8. Entellan (Lamel kapatma solüsyonu): Merck, (Merck KGaA, Darmstadt, Germany)
9. Pozitif şajlı lam: Menzel, (Gerhard Menzel Glasbearbeitungswerk GmbH & Co. KG, Braunschweig, Germany)
10. Lamel: Menzel, (Gerhard Menzel Glasbearbeitungswerk GmbH & Co. KG, Braunschweig, Germany)
11. Antibody Diluent Solusyon: Novocastra, (Newcastle upon Tyne, UK)

İmmunohistokimyasal inceleme için aşağıdaki yol izlendi:

Primer antikorlar; goat antihuman HSP60 (N-20) poliklonal antikor (Katalog no: sc-1052, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA), Mouse antihuman HSP70 (3A3) monoklonal antikor (Katalog no: sc-32239, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA), MPO antikor (NCL-MYELO Leica New Castle, UK) antibody diluent solüsyonu ile her biri 1:50 oranında olacak şekilde dilüe edildi. 4 µm kalınlığındaki kesitler pozitif şajlı lamlara alındı. Daha sonra Leica Bond-Max (Leica Microsystems – Biosystems Division, Wetzlar, Germany) otomatik immünohistokimya cihazına yerleştirildi.

Cihaz tarafından aşağıdaki işlemler sırasıyla gerçekleştirildi:

1. 30 dakika 60 derecede parafininin erimesi ve lama daha iyi tutunması sağlandı,
2. 15 dakika dewax solüsyonunda tutularak deparafinizasyon işlemi gerçekleştirildi,
3. 15 dakika %99' luk etilalkolde tutularak rehidratasyon gerçekleştirildi,
4. Wash Buffer solüsyonunda 3 dakika yıkandı,

5. Epitop 2 solüsyonunda 100 oC'de 10 dakika tutularak antijen retrieval işlemi gerçekleştirildi,
6. Wash Buffer solüsyonunda 3 dakika yıkandı,
7. Endojen peroksidaz aktivitesini elimine etmek için %3 lük hidrojen peroksidaz da 10 dakika bekletildi,
8. Wash Buffer solüsyonunda 3 dakika yıkandı,
9. Antikor damlatılıp 60 dakika beklendi,
10. Wash Buffer solüsyonunda 3 dakika yıkandı,
11. Post Primer solüsyon damlatılarak 10 dakika bekletildi,
12. Wash Buffer solüsyonunda 3 dakika yıkandı,
13. Polimer solüsyon damlatılarak 10 dakika bekletildi,
14. Wash Buffer solüsyonunda 3 dakika yıkandı,
15. Saf suda 3 dakika yıkandı,
16. DAB+Chromogen damlatılır 3 dakika bekletildi,
17. Distile su ile yıkandı,
18. Hematoksilende 5 dakika boyandı,
19. Distile su ile yıkandı,

Lamlar cihazdan çıkarılarak manuel olarak aşağıdaki işlemler yapıldı:

1. % 99' luk etilalkolde 5 dakika tutuldu,
2. Ksilol de 5 dakika tutuldu,
3. Daha sonra lamlara Entellan (Merck marka) kapatma solüsyonu damlatılarak lamelle kapatıldı.

Preparat bu haliyle mikroskop altında incelenmek üzere laboratuvara alındı.

3.8.2. HSP60, HSP70, MPO boyanmalarının değerlendirme yöntemi

Hücrelerin HSP60, HSP70, MPO antikorları ile boyanma yoğunlukları inflamatuvar hücrelerde yüzde olarak değerlendirildi.

3.9. İstatistiksel Analizler

Tüm bu istatistiksel değerlendirmeler SPSS® 18,0 Windows® (SPSS Inc., Chicago, USA) programı ile yapıldı. Çalışmamızda gruptan elde ettiğimiz örnekler farklı bireylerden alınmış örnekler olduğundan bu değerlendirmede bağımsız veri analizleri kullanıldı. Ayrıca aynı bireyden alınan farklı verilerin karşılaştırılmasında ise bağımlı veri analizleri uygulandı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplara göre verilen aritmetik değerler, ortalama \pm standart sapma ile gösterildi. Verilerin değerlendirilmesinde post-hoc Duncan ve çoklu karşılaştırma testi uygulandı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 31 erkek 29 kadın toplam 60 bireyin oluşturduğu 4 grubun demografik bulguları Tablo 4.1'de verilmiştir. En düşük yaş grubu ortalamasının 35.69 ± 4.22 ile (P-S+) grubunda olduğu görülmekte iken, en yüksek yaş grubu ortalamasının 37.35 ± 4.84 ile (P-S-) grubunda olduğu görülmektedir. Gruplar arası istatistiksel incelemede yaş ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Demografik parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması

	P-S- (n=15)	P-S+ (n=15)	P+S- (n=15)	P+S+
ERKEK	2	12	7	10
KADIN	13	3	8	5
YAŞ	37.35 ± 4.84	35.69 ± 4.22	36.70 ± 4.52	37.12 ± 4.61

*Gruplara ait yaş verileri Ortalama \pm Standart Sapma (SD) olarak verilmiştir.

4.2. Klinik Bulgular

Tüm gruplarının Pİ, Gİ, Kİ, SCD ve KAS değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Klinik parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması

	P-S- (n=15)	P-S+ (n=15)	P+S- (n=15)	P+S+ (n=15)
Gİ	0.47 ± 0.01^a	0.31 ± 0.02^a	2.20 ± 0.50^b	2.01 ± 0.40^b
Pİ	0.27 ± 0.01^a	0.33 ± 0.01^a	1.85 ± 0.75^b	1.93 ± 0.36^b
SCD	1.47 ± 0.19^a	1.53 ± 0.18^a	3.72 ± 0.32^b	4.11 ± 0.48^b
KAS	0.20 ± 0.01^a	0.27 ± 0.01^a	3.39 ± 0.30^b	3.52 ± 0.41^b

*a,b harfleri gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir. $p<0.05$

Klinik parametrelerin tümünün periodontitisli gruplarda (P+S-), (P+S+) periodontal olarak sağlıklı gruplara (P-S-), (P-S+) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 4.2).

Her iki periodontitisli gruplar arasında ve her iki periodontal olarak sağlıklı bireylerin oluşturduğu gruplar arasında ise Pİ, Gİ, SCD ve KAS değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görüldü (Tablo 4.2).

4.3. Laboratuvar Bulguları

Tablo 4.3. Tüm gruplarda tükürük 8-OHdG düzeylerinin ortalama değerleri ve bu değerlerin gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılması

		P-S- (n=15)	P-S+ (n=15)	P+S- (n=15)	P+S+ (n=15)
TÜKÜRÜK	8-OHDG	1.00 ±0.09 ^a	2.11 ±0.59 ^b	2.56 ±0.61 ^b	2.58 ±0.52 ^b
	MELATONİN	5.83 ±1.12 ^a	4.41 ±1.22 ^a	1.65 ±0.42 ^b	1.05 ±0.27 ^b
DOS	MPO	16.39 ±3.51 ^a	46.15 ±7.69 ^b	48.67 ±8.23 ^b	49.59 ±7,94 ^b

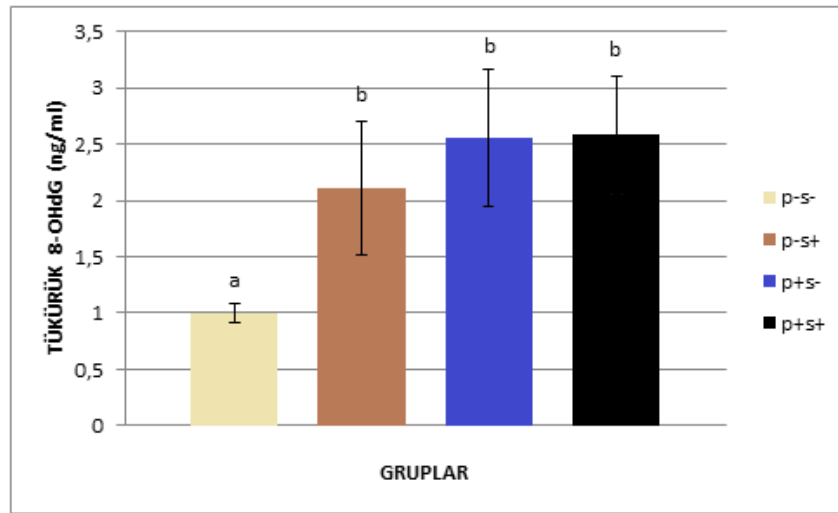
*a,b harfleri gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir. $p<0.05$

p-s- : sigara içmeyen periodontal açıdan sağlıklı bireyler

p-s+ : sigara içen periodontal açıdan sağlıklı bireyler

p+s- : sigara içmeyen periodontitisli bireyler

p+s+ : sigara içen periodontitisli bireyler



Şekil 4.1. Tüm gruplarda tükürük 8-OHdG düzeylerinin ortalama değerleri ve bu değerlerin gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılması

*a,b harfleri gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir. $p<0.05$

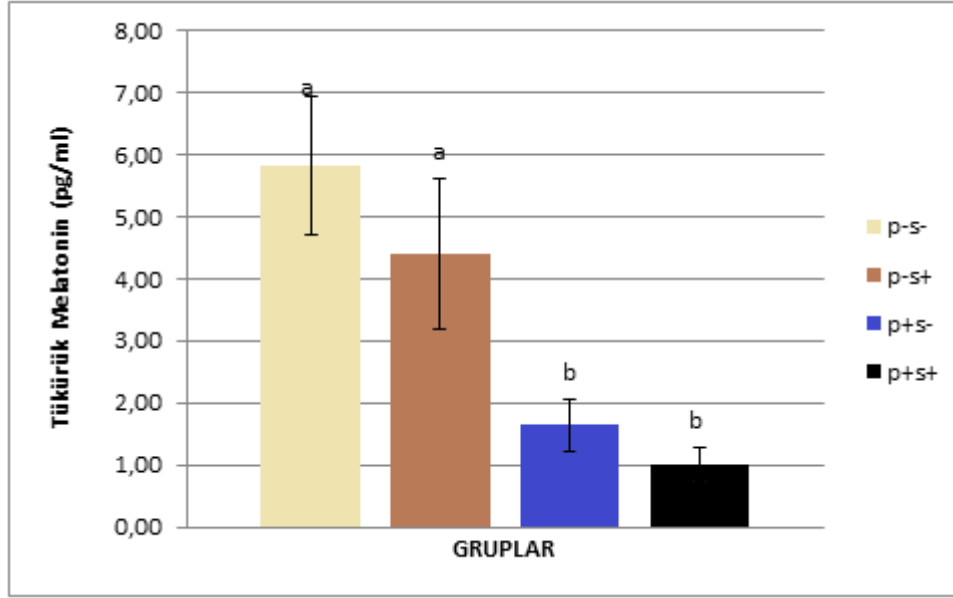
p-s- : sigara içmeyen periodontal açıdan sağlıklı bireyler

p-s+ : sigara içen periodontal açıdan sağlıklı bireyler

p+s- : sigara içmeyen periodontitisli bireyler

p+s+ : sigara içen periodontitisli bireyler

Tablo incelendiğinde tükürük 8-OHdG düzeyi için (P-S-) grubundaki değerlerin diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi.



Şekil 4.2. Tüm gruplarda tükürük melatonin düzeylerinin ortalama değerleri ve bu değerlerin gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılması

*a,b harfleri gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir. $p < 0.05$

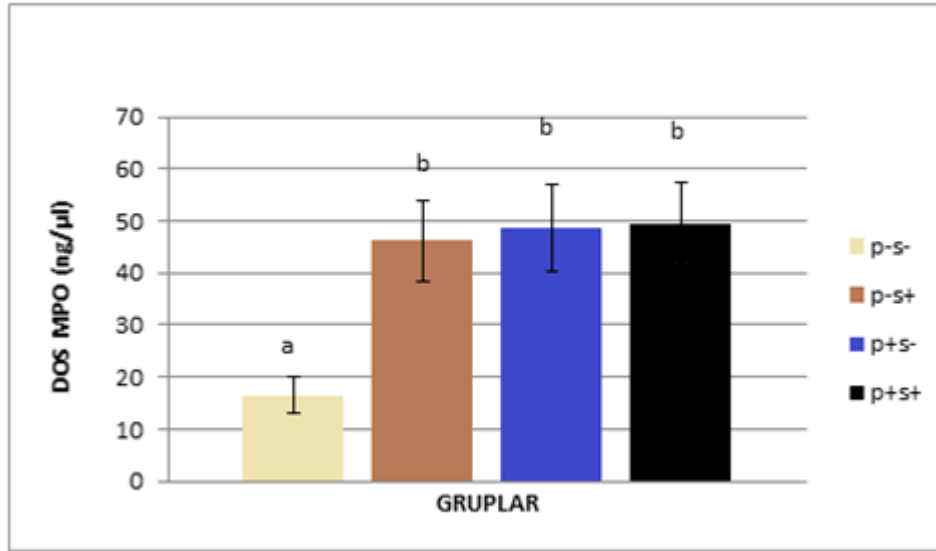
p-s- : sigara içmeyen periodontal açıdan sağlıklı bireyler

p-s+ : sigara içen periodontal açıdan sağlıklı bireyler

p+s- : sigara içmeyen periodontitisli bireyler

p+s+ : sigara içen periodontitisli bireyler

Tablo incelendiğinde tükürük MLT düzeyi (P-S-) grubunda en yüksek değerde bulunurken, (P+S+) grubunda ise en düşük değerde bulunmuştur. Veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında değerlerin periodontitisli gruplarda (P+S-), (P+S+); periodontal olarak sağlıklı gruplara (P-S-), (P-S+) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlemlendi



Şekil 4.3. Tüm gruplarda DOS MPO düzeylerinin ortalama değerleri ve bu değerlerin gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılması

*a,b harfleri gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir. $p < 0.05$

p-s- : sigara içmeyen periodontal açıdan sağlıklı bireyler

p-s+ : sigara içen periodontal açıdan sağlıklı bireyler

p+s- : sigara içmeyen periodontitisli bireyler

p+s+ : sigara içen periodontitisli bireyler

(P-S-) grubunda DOS MPO seviyesinin diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlenirken; diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi.

Tablo 4.3. Tüm gruplarda dişeti HSP60, HSP70, MPO düzeylerinin ortalama değerleri ve bu değerlerin gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılması

	P-S- (n=15)	P-S+ (n=15)	P+S- (n=15)	P+S+ (n=15)
HSP 60	8.73 ± 2.14 ^a	10.00 ± 1.96 ^a	16.13 ± 2.94 ^a	26.67 ± 3,67 ^b
HSP70	6.33 ± 0.62 ^a	6.40 ± 1.11 ^a	18.67 ± 2.74 ^b	40.33 ± 5.81 ^c
MPO	0.93 ± 0.13	2.67 ± 0.56	3.47 ± 1.00	3.53 ± 0.86

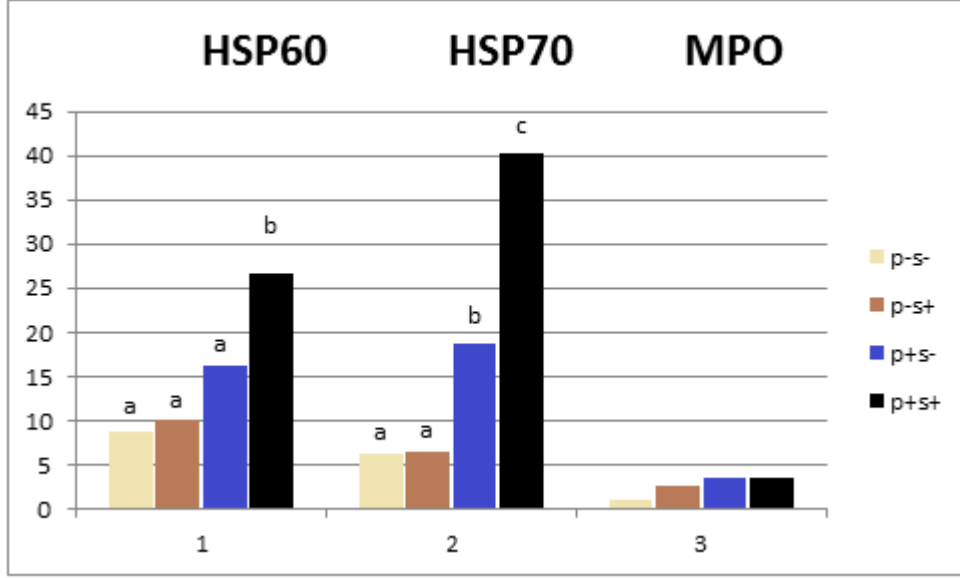
*a,b harfleri gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir. $p < 0.05$

p-s- : sigara içmeyen periodontal açıdan sağlıklı bireyler

p-s+ : sigara içen periodontal açıdan sağlıklı bireyler

p+s- : sigara içmeyen periodontitisli bireyler

p+s+ : sigara içen periodontitisli bireyler



Şekil 4.4. Tüm gruplarda dişeti HSP60, HSP70, MPO düzeylerinin ortalama değerleri ve bu değerlerin gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılması

*a,b harfleri gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir. $p < 0.05$

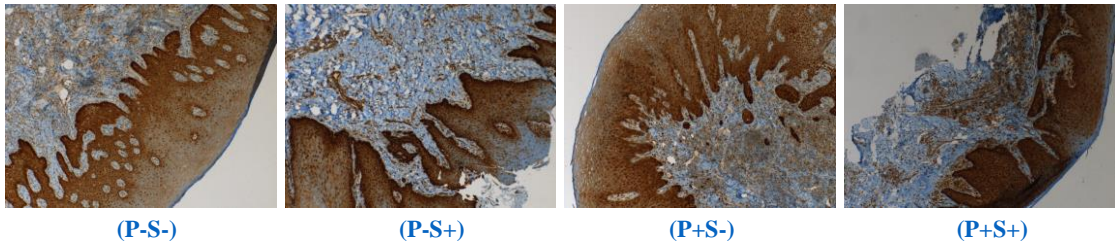
p-s- : sigara içmeyen periodontal açıdan sağlıklı bireyler

p-s+ : sigara içen periodontal açıdan sağlıklı bireyler

p+s- : sigara içmeyen periodontitisli bireyler

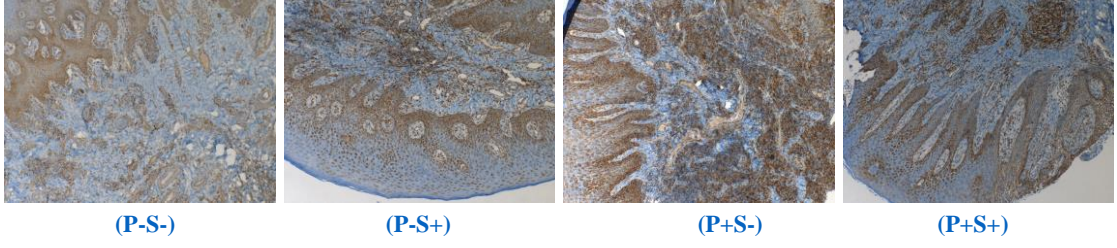
p+s+ : sigara içen periodontitisli bireyler

Tablo HSP60 değerleri için incelendiğinde boyanma yüzdesinin inflamatuvar hücrelerde (P+S+) grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu, diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmektedir.



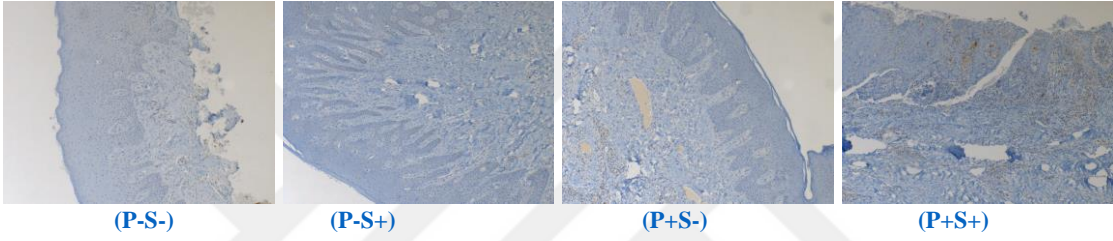
Şekil 4.5. HSP60 için gruplar arası boyanma görselleri (100X büyütme)

Tabloyu HSP70 seviyeleri açısından değerlendirdiğimizde, inflamatuvar hücrelerde periodontitisli gruplarda anlamlı derecede yüksek boyanma olduğu; periodontitisli gruplar arası değerlendirmede ise (P+S+) grubunda boyanmanın, (P+S-) grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir.



Şekil 4.6. HSP70 için gruplar arası boyanma görselleri (100X büyütme)

Tabloyu MPO aktivitesi açısından incelediğimizde inflamatuvar hücreler arasında periodontitis ve sigara varlığı değerlerde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte artışa neden olmaktadır.



Şekil 4.7. MPO için gruplar arası boyanma görselleri (100X büyütme)

5. TARTIŞMA

Periodontal hastalıklar kompleks ve multifaktöriyel etiyolojiye sahip çok yönlü rahatsızlıklardır. Hastalığın ana etkeni mikrobiyal dental plak olsa da sigara, diyabet, immün defektler gibi pek çok lokal ve sistemik risk faktörlerinden etkilenir; ve toplumda tüm yaşlarda görülebilen oral patolojiler arasında ikinci sıradadır.¹³¹ Periodontal dokulardaki yıkım bakteriler ve bakteriyel enfeksiyona karşı gelişen immün sistem tarafından üretilen toksik ürünlerin sonucudur. Ayrıca bakteriler ve immün cevap sonucu üretilen serbest radikaller de periodontitiste dikkat çeken konulardandır.¹³² Her ne kadar KP'de oksidatif stres biyomarkırlarının arttığı ve antioksidan savunmanın azaldığı gösterilmişse de periodontitiste ROT üretiminin hangi mekanizma ile değişikliğe uğradığı tam olarak bilinmemektedir.⁶⁷ Periodontitis ve oksidatif stres ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde, sigaranın hastalığın şiddetine ve sigara içme miktarına bağlı olarak periodontal ataşman ve/veya kemik kaybını 2-8 kat oranında artırması sebebiyle periodontitis için bir risk faktörü olduğu, ROT üretimini ve oksidatif stresi arttırdığı bildirilmiştir.^{50, 76} Sigara oksidatif stres yaratabilen bir faktör olarak serbest radikallerin dış kaynağıdır. Serbest radikaller sigarada iki ana grup halinde bulunmaktadır. Birinci grup katran fazında, ikinci grup gaz fazda yer almaktadır. Sigara dumanının bir kez içe çekilmesi yaklaşık olarak katran fazında 10^{14} adet, gaz fazında ise 10^{15} adet radikal molekülünün vücuda girişine yol açar.¹³³

Çalışmamızın amacı sigara kullanan ve kullanmayan, KP tanısı konulan ve periodontal açıdan sağlıklı bireylerden alınan tükürük örneklerinde MLT ve 8-OHDG, DOS örneklerinde MPO seviyelerinin; enfeksiyon alanındaki durumu doğrudan yansıtabilmesi, sigara dumanı nedeniyle hem sistemik yolla etkilenmesi hem de doğrudan temas eden doku olması sebebiyle dişeti dokusundan alınan numunelerde

HSP60-70 ve MPO seviyelerinin sigara kullanımının etkisini de göz önüne alarak incelenmesidir.

Çalışmamızın klinik bulguları değerlendirildiğinde; KP'li bireylerin tüm ağız Gİ ortalamaları, sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Sigaranın periodontal klinik parametreler üzerine etkisini araştıran cross-sectional çalışmalar, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında içenlerde Gİ skorlarının daha düşük olduğunu, sigara kullanımının dişeti iltihabının belirtilerini baskıladığını göstermektedir.^{32, 45, 134} Çalışmamızda periodontal açıdan sağlıklı gruplar arasında ve KP'li gruplar arasında sigara içen gruplardaki Gİ değerleri, sigara içmeyen gruplardan istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte düşük bulunmuştur. Sigara ve Gİ arasındaki ilişki, çalışmamızda literatürdeki genel yaklaşımı destekler biçimdedir. Dişeti iltihabının sigara içenlerde baskılama mekanizması sigaranın içindeki nikotin insan derisindeki vazokonstriktif, aynı zamanda vasküler dinamik ve hücrel metabolizma üzerindeki uzun süreli kronik etkisinden dolayı da olabileceğini düşündürmektedir.¹³⁵

Çalışmamızda, KP'li bireylerin tüm ağız Pİ ortalamaları, sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Gruplar sigara içme durumuna göre değerlendirildiğinde anlamlı olmamakla birlikte Pİ'nin, sigara içenlerde içmeyenlere göre yüksek olduğu saptanmıştır. Birçok klinik çalışmada sigara içen ve içmeyen gruplar arasında klinik cevaplar bakımından farklı sonuçlar elde edilmiştir. Sigara kullanımının periodontal hastalık üzerine etkisini inceleyen çoğu araştırmacı sigara içenlerde Pİ değerlerinin içmeyenlere göre yüksek olduğunu belirtirken sigaranın periodontal parametreler üzerinde etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{134, 136}

Çalışmamızda tüm ağız SCD ortalaması, KP'li gruplarda sağlıklı gruplardan anlamlı derecede yüksek olmakla birlikte; sigara içme durumunun literatürle uyumlu

olarak SCD bulgularını arttırdığı fakat anlamlı bir etki oluşturmadığı görülmüştür.^{32, 58.}

137

Çalışmamızda KP'li gruplarda tüm klinik ataşman kaybı ortalaması, sağlıklı gruplara kıyasla fazla ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Sigara içen periodontitisli bireylerin tüm ağız klinik ataşman kaybı ortalaması, sigara içmeyen periodontitisli bireylerden daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak bir anlamlılık taşımamaktadır. Çalışmamızdaki bulgular genel literatürle uyumluluk göstermektedir.¹³⁴

Çalışmamızdan elde edilen tükürük 8-OHdG bulguları değerlendirildiğinde; DNA hasarı, lipid peroksidasyonu, protein hasarı, enzim oksidasyonu ve monosit ve makrofajlar tarafından pro-inflamatuar sitokinlerin stimülasyonu gibi farklı mekanizmalar vasıtasıyla doku hasarına yol açan oksidatif stresin 100'ün üzerinde hastalıkta ve son zamanlarda periodontitiste önemli bir etken olduğu gösterilmiştir.^{81, 138} Lipidler, proteinler ve DNA'nın oksidatif hasar ürünlerinin ölçülmesi, oksidatif stresin direkt değerlendirilmesini sağlamaktadır.¹³⁹ İlk defa 1984 yılında Kasai ve Nishimura tarafından tespit edilen 8-OHdG seviyesinin doku ve vücut sıvılarındaki değişimi günümüzde oksidatif DNA hasarının en yaygın ve en stabil belirteci olarak kullanılmaktadır.¹⁴⁰ Yapılan çalışmalarda 8-OHdG seviyesinin periodontitiste klinik belirtiler başlamadan veya klinik iyileşme belirtileri başlamadan değişiyor olması, periodontitis için erken tanıda ve yapılan tedavinin etkinliğini değerlendirmede önemli bir biomarker olduğunu düşündürmektedir.¹⁴¹

Çalışmamızda sigara ve periodontitisin DNA hasarı üzerindeki etkisini araştırmak için 8-OHdG düzeyleri incelendi. 8-OHdG seviyesi (P-S-) grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmakla birlikte, periodontitisli gruplar arasında sigara kullanımının 8-OHdG seviyesini artırmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık sağlamadığı görülmüştür. Takane ve arkadaşları 8-OHdG

molekölünün tükürük seviyesinin KP'li bireylerde arttığını ve periodontal tedaviden 2 ila 4 ay sonra 8-OHdG seviyelerinde azalma olduğunu gözlemlemişlerdir.⁸³ Sawamoto ve arkadaşları ise KP'li bireylerin tükürük 8-OHdG seviyelerinin periodontal olarak sağlıklı bireylerdekinden anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.⁹³ Yapılan diğer çalışmalarda oksidatif strese bağlı olarak 8-OHdG seviyesinin KP gibi kronik iltihabi hastalıklarda vücut sıvılarında ve dokularında arttığı saptanmıştır.^{90, 142, 143} Çanakçı ve ark. KP'li hastaların tükürüklerindeki 8- OHdG seviyelerini, sağlıklı bireylere göre önemli derecede yüksek bulmuşlardır.^{144, 145} Bizim çalışmamızda da KP'li gruplarda 8-OHdG seviyelerinde anlamlı artış olması literatürdeki benzer çalışmalarla uyum göstermektedir. Bu durum enflamatuvar aktivasyona bağlı olarak artan oksidatif stresin DNA molekölü üzerinde hasar meydana getirebileceğinin göstergesi olarak kabul edilebilir.

DNA yıkımını araştırmak, sigara tüketimi ile arasındaki ilişkiyi değerlendirmek, sigara kullanımının tükürük 8-OHdG seviyesi üzerine etkisini incelemek amacıyla yapılan çalışmalarda 8-OHdG'nin sigara kullanan bireylerin lökositlerinde artmış olduğunu; ancak tükürük 8-OHdG seviyesi üzerine anlamlı bir etki meydana getirmediğini rapor etmişlerdir.^{83, 146} Sorensen ve ark. ise sigara içen sağlıklı bireylerde, idrarda 8-OHdG miktarının arttığını belirtmişlerdir.¹⁴⁷ Sigara ve oksidatif streslerle ilgili gerçekleştirilen diğer çalışmalarda da sigara kullanımıyla oksidatif streslerin arttığı belirtilmektedir.^{91, 92} Bizim çalışmamızda da periodontal açıdan sağlıklı gruplar arasında sigara kullanımı 8-OHdG seviyesini anlamlı derecede artırırken; periodontitisli gruplar arası kıyaslamada sigara içen grupta anlamlı olmamakla birlikte 8-OHdG seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Periodontitisli gruptaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olmayışı, halihazırda mevcut enflamasyona bağlı olarak artan DNA hasarının ve oksidatif yükün, sigaraya bağlı meydana gelen değişimleri maskeliyor olması olabilir.

Tükürük MLT seviyesine dair bulgular değerlendirildiğinde; periodontitis, periodontopatojenik bakteriler ve konağın immünoinflamatuar yanıtı arasındaki kompleks etkileşime bağlı olarak oluşur ve periodontal dokuların yıkımı ile karakterize kronik bir hastalıktır.⁷ Periodontal doku yıkımı antioksidanların eksikliği ve artmış oksidatif stres tarafından tetiklenmektedir.¹⁴⁸ Bakteriyele stimulusyona karsı nötrofillerin gingival bölgeye toplanması, proteolitik enzimlerin ve ROT'un salınması, konak yanıtının esas komponentleridir.¹⁴⁹ MLT oral kavitede bir hormondan ziyade antioksidan ve serbest radikalleri uzaklaştırıcı, bağışıklığı düzenleyici, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, yaşlanmayı geciktirici ve kemik formasyonunu destekleyici rol oynar.⁹⁷

¹⁵⁰ Periodontitisli hastalarda yapılan pek çok çalışmada serum ve tükürükte azalmış MLT seviyesi bulunmuştur. ^{99, 100, 105, 151} Cutando ve ark. yaptıkları çalışmada periodontal hastalığın şiddetinin arttıkça tükürük MLT seviyesinin azaldığını belirtmişlerdir.⁹⁷ Bertl ve ark. başarılı bir cerrahi olmayan periodontal tedavinin ardından tükürük MLT seviyesinde %25 oranında artış gözlemlemişlerdir.¹⁵¹

Literatürdeki klinik çalışmalara ek olarak in-vitro bir çalışmada MLT'nin periodontal hastalıkla ilişkili olan gram negatif bakterilerin büyümesini inhibe ettiği belirtilmiştir.⁹⁸

Bizim çalışmamızda periodontitisli gruplarda, periodontal açıdan sağlıklı gruplardan anlamlı derecede düşük MLT seviyesi ölçülmüştür. Burgess ve ark.nın yaptıkları çalışmada sigara kullanımının tükürük MLT seviyesinde düşüşe yol açtığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da gruplar sigara kullanımı açısından değerlendirildiğinde, sigara içen gruplarda anlamlı olmamakla birlikte daha düşük MLT seviyesi ölçülmüştür.⁹⁵

Periodontal hastalık ve sigara kullanımının enfeksiyöz, antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleriyle vücudu bakteriyel saldırılara karşı koruyan MLT seviyelerinde düşüşe yol açması, periodontal hastalık ve sigaranın organizmada oluşturduğu hasarın ve sigara tüketiminin özellikle oksidatif strese olan katkısının; yine sigara içen bireylerde MLT

seviyesinin daha düşük bulunması, sigara kullanımının periodontal hastalığın şiddetini ve bireyin hastalığa yakalanma riskini artırdığının göstergesi olarak düşünülebilir.

DOS'tan ve dişeti dokusundan elde edilen örneklerde MPO değerleri incelendiğinde, periodontal hastalıkların en önemli etiyolojik faktörü mikrobiyal dental plaktır.¹⁵² Bakterilerin kendisinin veya ürünlerinin çevre dokulara invazyonu hastalığın ilerlemesinde rol oynar. Plak bakterileri konak savunmasını etkileyen, konak savunma sistemini zayıflatan bir dizi enzim salgırlarlar. Periodontal hastalığın prognozunda oksidasyon-redüksiyon dengesizliği veya oksidatif stresin de rol oynadığı bulunmuştur. Konak savunmasında çok önemli görevleri olan nötrofiller fagositoz yapma özelliklerinin yanı sıra bünyelerinde bulunan lizozomal enzimleri de salgırlarlar. nötrofillerde yer alan MPO enzimi ise antibakteriyel mekanizma ile konak savunmasına yönelik bir enzimdir.¹⁵³ Periodontal hastalığa bağlı olarak antioksidan sistemindeki değişimlerin sistemik yansımaları değerlendirilmedi veya sistemik antioksidan eksikliğinin periodontal dokular üzerine etkinliğini değerlendirmek amacıyla dişeti dokusu, tükürük ve DOS kullanılabilir. Oksidatif stresin bir belirteci olarak DOS'ta MPO artışından literatürde bahsedilmektedir.^{67, 154, 155} Smith ve ark. MPO'nun periodontitiste önemli bir bulgu olduğunu, periodontal tedaviyi takiben seviyesinde önemli bir düşüş görüldüğünü yaptıkları çalışmalarda belirtmişlerdir.¹⁰⁹ Bu veriler değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda da periodontitisli gruplarda yüksek MPO seviyesi ölçüldüğünden benzer bulgular elde edilmiştir. Dişeti dokusunda ise inflamatuvar hücreler incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmaksızın periodontitisli gruplarda daha yüksek değerler ölçülmüştür. Konuyla ilgili daha önceden yapılmış doku çalışmalarında da benzer bulgular elde edilmiştir.^{156, 157} DOS'tan alınan numunelerde periodontitisli gruplarda MPO seviyesinin yüksek bulunması hastalıklı

ceplerde MPO birikimine, cep içerisine göç eden nötrofillerin varlığına ve bu bölgelerde artan oksidatif yüke bağlı doku yıkımına yorulabilir.

Vücuda dış kaynaklı olarak serbest radikal girişi olabilir ve periodontal hastalık için en önemli risk faktörlerinden biri olan sigara ekzojen ROT kaynağıdır. Ayrıca sigara içen bireylerde makrofaj ve PMNL'lerde oksidatif metabolizmanın arttığı bildirilmiştir. Oksidatif metabolizmadaki artış sigara içen bireylerde ROT'nin ve MPO üretiminin de artmasına neden olmaktadır.¹³³ Literatürdeki yayınların genelinden farklı olarak Bolzan ve ark. yaptıkları çalışmada sigara içenlerde antioksidan enzim aktivitelerinin sigara içmeyenlere göre farklı olmadığını bulmuşlardır.¹⁵⁸ Bizim çalışmamızda da periodontal açıdan sağlıklı gruplar arasında sigara kullanımı DOS'ta MPO seviyesini anlamlı derecede artırırken; periodontitisli gruplar kıyaslandığında sigara içen grupta anlamlı olmamakla birlikte MPO daha yüksek seviyede bulunmuştur. Periodontitisli gruptaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olmayışı, halihazırda mevcut enflamasyona bağlı olarak artan enzim aktivitesinin ve oksidatif yükün, sigaraya bağlı meydana gelen değişimleri maskeliyor olması olabilir. Dişeti dokusunda inflamatuvar hücrelerde yine anlamlı olmamakla sigara içen gruplarda MPO seviyesinde az miktarda bir artış ölçülmüştür. Sigara içen gruplarda daha yüksek MPO seviyesi ise sigaranın periodontal dokular üzerindeki olumsuz etkisinin ve oksidatif strese olan katkısının göstergesi olarak kabul edilebilir.

Çalışmamızda elde edilen HSP değerleri incelendiğinde, periodontal hastalığın patogenezinde immün sistemin ve ısı şok proteinlerinin rolü henüz tam olarak anlaşılammıştır. Fedi ve Killoy'un yaptıkları çalışmada enflamasyonlu periodontal ceplerde 2°'lik ısı artışı tespit etmişlerdir.¹⁵⁹ Ayrıca enflamasyonlu periodontal dokularda çeşitli proenflamatuvar mediatörler üretilir. Stres kaynağı bu mediatörler periodontitis hastalarının periodontal dokularında endojen HSP artışına yol açabilir.¹⁶⁰

Lundqvist ve ark. periodontitis hastalarının gingival dokularından alınan örneklerin epitel hücrelerinde, periodontal olarak sağlıklı gruptakilerle kıyaslandığında daha yüksek HSP60 tespit etmişlerdir.¹⁶¹ Bununla birlikte periodontal dokulardaki enflamasyon, enfeksiyona neden olan bakterinin stres düzenleyici proteinlerinde bir artışa, ve bunun sonucu olarak enfekte periodontal dokuda artmış eksojen bakteriyel HSP seviyesine yol açabilir. Pek çok periodontal patojenik bakterilerin HSP salgılayarak ısı-şok cevabı verdiği bulunmuştur. Literatürdeki çeşitli çalışmalarda hem eksojen hem de endojen ısı şok proteinlerinin periodontitisin gelişiminde rol oynadığı ve enflamasyona cevap olarak seviyelerinde artış meydana geldiği belirtilmiştir.^{162, 163} Tabeta ve ark. ise yaptıkları çalışmada, bu sonuçlara benzer sonuçlar elde ettiklerini belirterek, HSP60'ın hem hastalığın kronik seyri ile hem de doku destrüksiyonu ile ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır.¹²²

Çalışmamızda dişetinden alınan örneklerin histopatolojik incelemesinde KP'li gruplarda HSP60 ve HSP70 seviyeleri periodontal açıdan sağlıklı gruplara kıyasla yüksek bulunmuştur. Sigara kullanımı periodontal açıdan sağlıklı gruplarda HSP seviyelerinde belirgin bir artışa yol açmazken; periodontitisli gruplar arasında sigara içen bireylerde anlamlı derecede artış gözlenmiştir. HSP60 ve HSP70'in artmış salınımının enflamatuar durumla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Anlamlı derecede yüksek HSP 60-70 boyanma skorları gözlenmesi gingival dokuda kronik enflamatuar aktivitenin şiddetlenerek devam ettiğinin ve bu hastalığın daha büyük boyutlara ulaşabileceğinin göstergesi olabilir. Sigara içen KP'li bireylerdeki anlamlı artış ise sigaranın mevcut enflamatuar durumu ve oksidatif stresi de artırarak kötüleştirdiğinin, konak savunmasını olumsuz etkileyerek iyileşmeyi engellediğinin göstergesi olarak düşünülebilir. Çalışmamız sigara ile HSP arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.

Çalışmamızdan elde edilen veriler değerlendirildiğinde tükürük, DOS ve dişeti dokusunun periodontal hastalık durumunun belirlenmesinde ve sigara kullanımının periodontal sağlığa olan olumsuz etkilerinin gösterilmesinde kullanıma uygun materyaller olduğu görülmüştür. Tezimizin sonuçları doğrultusunda kronik periodontitis ve sigara kullanımının oksidatif stres parametrelerini etkilediği görülmüştür



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. KP'li bireylerin tükürük 8-OHdG seviyelerinin periodontal olarak sağlıklı bireylerin tükürük 8-OHdG seviyelerinden yüksek olduğu tespit edildi.
2. Periodontal olarak sağlıklı gruplar arasında sigara içen bireylerin tükürük 8-OHdG seviyelerinin, sigara içmeyen bireylerin tükürük 8-OHdG seviyelerinden anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. KP'li gruplar arasında sigara içen ve sigara içmeyen bireylerin tükürük 8-OHdG seviyelerinin benzer olduğu tespit edildi.
3. KP'li bireylerin tükürük MLT seviyelerinin periodontal olarak sağlıklı bireylerin tükürük MLT seviyelerinden anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi.
4. Periodontal olarak sağlıklı gruplar arasında ve KP'li gruplar arasında sigara içen bireylerin tükürük MLT seviyelerinin, sigara içmeyen bireylerin tükürük MLT seviyelerinden düşük olduğu tespit edildi. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.
5. KP'li bireylerin DOS MPO seviyelerinin periodontal olarak sağlıklı bireylerin DOS MPO seviyelerinden yüksek olduğu tespit edildi.
6. Periodontal olarak sağlıklı gruplar arasında sigara içen bireylerin DOS MPO seviyelerinin, sigara içmeyen bireylerin DOS MPO seviyelerinden anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. KP'li gruplar arasında sigara içen ve sigara içmeyen bireylerin DOS MPO seviyelerinin benzer olduğu tespit edildi.
7. Dişeti doku örneklerinde MPO düzeyleri bakımından dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.
8. KP'li bireylerin dişeti HSP 60 VE HSP 70 seviyelerinin periodontal olarak sağlıklı bireylerin dişeti HSP 60 VE HSP 70 seviyelerinden yüksek olduğu tespit edildi.
9. KP'li gruplar arasında sigara içen bireylerin dişeti HSP 60 VE HSP 70 seviyelerinin, sigara içmeyen bireylerin dişeti HSP 60 VE HSP 70 seviyelerinden

yüksek olduğu tespit edildi. Periodontal olarak sağlıklı gruplar arasında sigara içen ve sigara içmeyen bireylerin dişeti HSP 60 VE HSP 70 seviyelerinin benzer olduğu tespit edildi.

Periodontal hastalığın engellenmesi ve hastalık durumunda yapılacak tedavilerin başarılı olabilmesi için oksidatif hasarın minimuma indirilmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir. Bu sebeple direk bir oksidatif stres kaynağı sayılabilecek sigaranın kullanımının önüne geçilmesi, hali hazırda sigara içicisi olan bireylerin bu alışkanlığını bırakabilmesi, özellikle gençleri sigaranın zararlı etkilerinden korumak için gerekli önemlerin alınmasının toplum sağlığı için faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda oksidatif stresin periodontal yıkıma olan olumsuz katkısı ve sigara kullanımının oksidatif stresi ve dolayısıyla mevcut periodontal yıkımı artırıcı etkisi ortaya koymaya çalışıldı. Literatürde bulgularımızın bir kısmını tartışabileceğimiz çalışmalar mevcut değildi. Dolayısıyla çalışmamızda araştırılan konuları içeren daha geniş popülasyonları kapsayan ileri çalışmaların yapılması fayda sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Gursoy UK, Marakoglu I, Ersan S. Periodontal status and cytoplasmic enzyme activities in gingival crevicular fluid of type 2 diabetic and/or obese patients with chronic periodontitis. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 2006, 8: 2-5.
2. Brown LJ, Loe H. Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 1993, 2: 57-71.
3. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology*, 1999, 4: 1-6.
4. Williams RC. Periodontal disease. *The New England Journal of Medicine*, 1990, 322: 373-382.
5. Trombelli L, Farina R, Manfrini R, Tatakis DN. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis: effect of incisor crown form. *Journal of Dental Research*, 2004, 83: 728-731.
6. Kinane DF, Peterson M, Stathopoulou PG. Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 2006, 40: 107-119.
7. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *Journal of Periodontology*, 2008, 79: 1560-1568.
8. Ramseier CA. Potential impact of subject-based risk factor control on periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 2005, 32 Suppl 6: 283-290.
9. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*, 1997, 14: 9-11.
10. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Australian Dental Journal*, 2009, 54 Suppl 1: S11-26.

11. Hugoson A, Laurell L. A prospective longitudinal study on periodontal bone height changes in a Swedish population. *Journal of Clinical Periodontology*, 2000, 27: 665-674.
12. Ozmeric N. Advances in periodontal disease markers. *Clinica Chimica Acta*, 2004, 343: 1-16.
13. Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 2004, 34: 9-21.
14. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 1994, 5: 78-111.
15. Noyan U, Yilmaz S, Kuru B, Kadir T, Acar O, Buget E. A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in adult periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 1997, 24: 158-165.
16. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Annals of Periodontology*, 1996, 1: 821-878.
17. Seymour GJ. Importance of the host response in the periodontium. *Journal of Clinical Periodontology*, 1991, 18: 421-426.
18. Seymour GJ, Taylor JJ. Shouts and whispers: An introduction to immunoregulation in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 2004, 35: 9-13.
19. Haffajee AD, Socransky SS. Microbiology of periodontal diseases: introduction. *Periodontology 2000*, 2005, 38: 9-12.
20. Slots J. Subgingival microflora and periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 1979, 6: 351-382.
21. Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts. *Journal of Periodontology*, 1992, 63: 338-355.

22. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000*, 1997, 14: 33-53.
23. Pockley AG. Heat shock proteins as regulators of the immune response. *The Lancet*, 2003, 362: 469-476.
24. Leonardi R, Villari L, Caltabiano M, Travali S. Heat shock protein 27 expression in the epithelium of periapical lesions. *Journal of Endodontics* 2001, 27: 89-92.
25. Nanci A, Bosshardt DD. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontology 2000*, 2006, 40: 11-28.
26. Feng Z, Weinberg A. Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. *Periodontology 2000*, 2006, 40: 50-76.
27. Aras H. Periodontal hastalıklı bireylerde non-steroid antiinflatuar ilaçların dişeti oluğu elastaz ve myeloperoksidiaz enzim düzeyleri üzerine etkisinin incelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 1999.
28. Pirhan D. Kronik periodontitis ile MMP-1 ve MMP-13 promoter polimorfizminin ilişkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi, İzmir: Ege Üniversitesi, 2007.
29. Özcengiz M. Tip II diabetes mellituslu hastalarda periodontal tedavi ve antioksidan kullanımının metabolik kontrol üzerine etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi, 2006.
30. Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *Journal of Internal Medicine*, 2002, 252: 206-224.
31. Yildiz D. Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects. *Toxicol*, 2004, 43: 619-632.

32. Calsina G, Ramon JM, Echeverria JJ. Effects of smoking on periodontal tissues. *Journal of Clinical Periodontology*, 2002, 29: 771-776.
33. Bergstrom J. Tobacco smoking and risk for periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 2003, 30: 107-113.
34. Preshaw PM, Heasman L, Stacey F, Steen N, McCracken GI, Heasman PA. The effect of quitting smoking on chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 2005, 32: 869-879.
35. Gilbert GH, Shelton BJ, Fisher MA. Forty-eight-month periodontal attachment loss incidence in a population-based cohort study: role of baseline status, incident tooth loss, and specific behavioral factors. *Journal of Periodontology*, 2005, 76: 1161-1170.
36. Martinez-Canut P, Lorca A, Magan R. Smoking and periodontal disease severity. *Journal of Clinical Periodontology*, 1995, 22: 743-749.
37. Ojima M, Hanioka T, Tanaka K, Inoshita E, Aoyama H. Relationship between smoking status and periodontal conditions: findings from national databases in Japan. *Journal of Periodontal Research*, 2006, 41: 573-579.
38. Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *Journal of Periodontology*, 2000, 71: 1874-1881.
39. Torrungruang K, Nisapakultorn K, Sutdhibhisal S, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Vanichjakvong O, Prapakamol S, Prensirinirund T, Pusiri T, Jaratkulangkoon O, Kusump S, Rajatanavin R. The effect of cigarette smoking on the severity of periodontal disease among older Thai adults. *Journal of Periodontology*, 2005, 76: 566-572.

40. Kerdvongbundit V, Wikesjo UM. Effect of smoking on periodontal health in molar teeth. *Journal of Periodontology*, 2000, 71: 433-437.
41. Baljoon M, Natto S, Bergstrom J. The association of smoking with vertical periodontal bone loss. *Journal of Periodontology*, 2004, 75: 844-851.
42. Bergstrom J, Eliasson S, Preber H. Cigarette smoking and periodontal bone loss. *Journal of Periodontology*, 1991, 62: 242-246.
43. Karoussis IK, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJ, Bragger U, Hammerle CH, Lang NP. Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System. *Clinical Oral Implants Research*, 2003, 14: 329-339.
44. Fang Y, Svoboda KK. Nicotine inhibits human gingival fibroblast migration via modulation of Rac signalling pathways. *Journal of Clinical Periodontology*, 2005, 32: 1200-1207.
45. Johnson GK, Hill M. Cigarette smoking and the periodontal patient. *Journal of Periodontology*, 2004, 75: 196-209.
46. Grossi SG. Effect of tobacco smoking and alcohol use on periodontal diseases. *Periodontics, medicine, surgery and implant. Elsevier Mosby*, 2004, 34: 868-880.
47. Graswinckel JE, van der Velden U, van Winkelhoff AJ, Hoek FJ, Loos BG. Plasma antibody levels in periodontitis patients and controls. *Journal of Clinical Periodontology*, 2004, 31: 562-568.
48. Frohlich M, Sund M, Lowel H, Imhof A, Hoffmeister A, Koenig W. Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men. Results from a representative sample of the general population (MONICA Augsburg Survey 1994/95). *European Heart Journal*, 2003, 24: 1365-1372.

49. Ryder MI. The influence of smoking on host responses in periodontal infections. *Periodontology 2000*, 2007, 43: 267-277.
50. Johnson GK, Guthmiller JM. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontology 2000*, 2007, 44: 178-194.
51. Pauletto NC, Liede K, Nieminen A, Larjava H, Uitto VJ. Effect of cigarette smoking on oral elastase activity in adult periodontitis patients. *Journal of Periodontology*, 2000, 71: 58-62.
52. Sorensen LT, Nielsen HB, Kharazmi A, Gottrup F. Effect of smoking and abstention on oxidative burst and reactivity of neutrophils and monocytes. *Surgery*, 2004, 136: 1047-1053.
53. Kanehira T, Shibata K, Kashiwazaki H, Inoue N, Morita M. Comparison of antioxidant enzymes in saliva of elderly smokers and non-smokers. *Gerodontology*, 2006, 23: 38-42.
54. Duarte PM, da Rocha M, Sampaio E, Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Bastos MF, Favari M. Serum levels of cytokines in subjects with generalized chronic and aggressive periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy: a pilot study. *Journal of Periodontology*, 2010, 81: 1056-1063.
55. Iho S, Tanaka Y, Takauji R, Kobayashi C, Muramatsu I, Iwasaki H, Nakamura K, Sasaki Y, Nakao K, Takahashi T. Nicotine induces human neutrophils to produce IL-8 through the generation of peroxynitrite and subsequent activation of NF-kappaB. *Journal of Leukocyte Biology*, 2003, 74: 942-951.
56. Kinane DF, Radvar M. The effect of smoking on mechanical and antimicrobial periodontal therapy. *Journal of Periodontology*, 1997, 68: 467-472.
57. Bergstrom J, Eliasson S, Dock J. Exposure to tobacco smoking and periodontal health. *Journal of Clinical Periodontology*, 2000, 27: 61-68.

58. Machuca G, Rosales I, Lacalle JR, Machuca C, Bullon P. Effect of cigarette smoking on periodontal status of healthy young adults. *Journal of Periodontology*, 2000, 71: 73-78.
59. Bostrom L, Bergstrom J, Dahlen G, Linder LE. Smoking and subgingival microflora in periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 2001, 28: 212-219.
60. Tansel M. Sigara kullanımının periodontal dokular üzerine olan etkisi. *Dicle Tıp Dergisi*, 2005, 32: 102-107.
61. Turnbull B. Smoking and periodontal disease. A review. *Journal of the New Zealand Society of Periodontology*, 1995: 10-15.
62. Hu Y, Zhang Z, Yang C. The determination of hydrogen peroxide generated from cigarette smoke with an ultrasensitive and highly selective chemiluminescence method. *Analytica Chimica Acta*, 2007, 601: 95-100.
63. Wei XM, Kim HS, Kumar RK, Heywood GJ, Hunt JE, McNeil HP, Thomas PS. Effects of cigarette smoke on degranulation and NO production by mast cells and epithelial cells. *Respiratory Research*, 2005, 6: 108.
64. Jiao ZX, Ao QL, Xiong M. Cigarette smoke extract inhibits the proliferation of alveolar epithelial cells and induces apoptosis. *Sheng Li Xue Bao*, 2006, 58: 244-254.
65. Newman MB, Arendash GW, Shytle RD, Bickford PC, Tighe T, Sanberg PR. Nicotine's oxidative and antioxidant properties in CNS. *Life Sciences*, 2002, 71: 2807-2820.
66. Guan ZZ, Yu WF, Nordberg A. Dual effects of nicotine on oxidative stress and neuroprotection in PC12 cells. *Neurochemistry International*, 2003, 43: 243-249.

67. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontology 2000*, 2007, 43: 160-232.
68. Piperakis SM, Petrakou E, Tsilimigaki S. Effects of air pollution and smoking on DNA damage of human lymphocytes. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2000, 36: 243-249.
69. Karabulut, N. Sigara içen kronik periodontitisli bireylerde dişeti oluşu sırasında total antioksidan seviyelerinin belirlenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi, Ankara: Başkent Üniversitesi, 2009.
70. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2007, 39: 44-84.
71. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2007, 18: 567-579.
72. Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants: how do we know that they are working? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1995, 35: 21-39.
73. Chapple IL, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *Journal of Clinical Periodontology*, 2007, 34: 103-110.
74. Shackelford RE, Kaufmann WK, Paules RS. Oxidative stress and cell cycle checkpoint function. *Free Radical Biology & Medicine*, 2000, 28: 1387-1404.
75. Diab-Ladki R, Pellat B, Chahine R. Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal diseases. *Clinical Oral Investigations*, 2003, 7: 103-107.

76. Akalin FA, Baltacioglu E, Alver A, Karabulut E. Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in pregnant women with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 2009, 80: 457-467.
77. Esposito K, Ciotola M, Schisano B, Misso L, Giannetti G, Ceriello A, Giugliano D. Oxidative stress in the metabolic syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2006, 29: 791-795.
78. Akbayram S, Dogan M, Akgun C, Mukul Y, Peker E, Bay A, Caksen H, Oner AF. The association of oxidant status and antioxidant capacity in children with acute and chronic ITP. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2010, 32: 277-281.
79. Halliwell B. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Haemostasis*, 1993, 23 Suppl 1: 118-126.
80. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 2006, 160: 1-40.
81. Canakci CF, Cicek Y, Canakci V. Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases. *Biochemistry (Moscow)*, 2005, 70: 619-628.
82. Allen RG, Tresini M. Oxidative stress and gene regulation. *Free Radical Biology & Medicine*, 2000, 28: 463-499.
83. Takane M, Sugano N, Iwasaki H, Iwano Y, Shimizu N, Ito K. New biomarker evidence of oxidative DNA damage in whole saliva from clinically healthy and periodontally diseased individuals. *Journal of Periodontology*, 2002, 73: 551-554.
84. Canakci CF, Tatar A, Canakci V, Cicek Y, Oztas S, Orbak R. New evidence of premature oxidative DNA damage: mitochondrial DNA deletion in gingival tissue of patients with periodontitis. *Journal of Periodontology*, 2006, 77: 1894-1900.

85. Bahar G, Feinmesser R, Shpitzer T, Popovtzer A, Nagler RM. Salivary analysis in oral cancer patients: DNA and protein oxidation, reactive nitrogen species, and antioxidant profile. *Cancer*, 2007, 109: 54-59.
86. Yazıcıoğlu Ç. Fetal hidrosefali ve nöral tüp defekti olan gebelerde total oksidan seviye, total antioksidan kapasite, oksidatif stres indeksinin değerlendirilmesi: Prospektif kontrollü klinik çalışma. Tıpta uzmanlık tezi. *Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziantep*, 2008.
87. Wu LL, Chiou CC, Chang PY, Wu JT. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clinica Chimica Acta*, 2004, 339: 1-9.
88. Arana C, Cutando A, Ferrera MJ, Gomez-Moreno G, Worf CV, Bolanos MJ, Escames G, Acuna-Castroviejo D. Parameters of oxidative stress in saliva from diabetic and parenteral drug addict patients. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 2006, 35: 554-559.
89. Ekuni D, Tomofuji T, Tamaki N, Sanbe T, Azuma T, Yamanaka R, Yamamoto T, Watanabe T. Mechanical stimulation of gingiva reduces plasma 8-OHdG level in rat periodontitis. *Archives of Oral Biology*, 2008, 53: 324-329.
90. Su H, Gornitsky M, Velly AM, Yu H, Benarroch M, Schipper HM. Salivary DNA, lipid, and protein oxidation in nonsmokers with periodontal disease. *Free Radical Biology & Medicine*, 2009, 46: 914-921.
91. Aoshiba K, Nagai A. Oxidative stress, cell death, and other damage to alveolar epithelial cells induced by cigarette smoke. *Tobacco Induced Diseases*, 2003, 1: 219-226.
92. Konopka T, Krol K, Kopec W. [Influence of tobacco smoking and periodontitis on selected factors of oxidative stress]. *Wiad Lek journal*, 2006, 59: 463-470.

93. Sawamoto Y, Sugano N, Tanaka H, Ito K. Detection of periodontopathic bacteria and an oxidative stress marker in saliva from periodontitis patients. *Oral microbiology and immunology*, 2005, 20: 216-220.
94. Cutando A, Arana C, Gomez-Moreno G, Escames G, Lopez A, Ferrera MJ, Reiter RJ, Acuna-Castroviejo D. Local application of melatonin into alveolar sockets of beagle dogs reduces tooth removal-induced oxidative stress. *Journal of Periodontology*, 2007, 78: 576-583.
95. Burgess HJ, Fogg LF. Individual differences in the amount and timing of salivary melatonin secretion. *PLoS One*, 2008, 3: e3055.
96. Reiter RJ. Cytoprotective properties of melatonin: presumed association with oxidative damage and aging. *Nutrition*, 1998, 14: 691-696.
97. Cutando A, Gomez-Moreno G, Arana C, Acuna-Castroviejo D, Reiter RJ. Melatonin: potential functions in the oral cavity. *Journal of Periodontology*, 2007, 78: 1094-1102.
98. Tekbas OF, Ogur R, Korkmaz A, Kilic A, Reiter RJ. Melatonin as an antibiotic: new insights into the actions of this ubiquitous molecule. *Journal of Pineal Research*, 2008, 44: 222-226.
99. Cutando A, Gomez-Moreno G, Villalba J, Ferrera MJ, Escames G, Acuna-Castroviejo D. Relationship between salivary melatonin levels and periodontal status in diabetic patients. *Journal of Pineal Research*, 2003, 35: 239-244.
100. Srinath R, Acharya AB, Thakur SL. Salivary and gingival crevicular fluid melatonin in periodontal health and disease. *Journal of Periodontology*, 2010, 81: 277-283.
101. Brzezinski A. Melatonin in humans. *The New England Journal of Medicine*, 1997, 336: 186-195.

102. Maestroni GJ. T-helper-2 lymphocytes as a peripheral target of melatonin. *Journal of Pineal Research*, 1995, 18: 84-89.
103. Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Marek B, Kajdaniuk D, Staszewicz P, Szapska B, Strzelczyk J. The influence of pinealectomy and melatonin administration on the dynamic pattern of biochemical markers of bone metabolism in experimental osteoporosis in the rat. *Neuroendocrinology Letters* 2002, 23 Suppl 1: 104-109.
104. Cardinali DP, Ladizesky MG, Boggio V, Cutrera RA, Mautalen C. Melatonin effects on bone: experimental facts and clinical perspectives. *Journal of Pineal Research*, 2003, 34: 81-87.
105. Cutando A, Galindo P, Gomez-Moreno G, Arana C, Bolanos J, Acuna-Castroviejo D, Wang HL. Relationship between salivary melatonin and severity of periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 2006, 77: 1533-1538.
106. Fenna RE. Crystallization and subunit structure of canine myeloperoxidase. *Journal of Molecular Biology*, 1987, 196: 919-925.
107. Cao CF, Smith QT. Crevicular fluid myeloperoxidase at healthy, gingivitis and periodontitis sites. *Journal of Clinical Periodontology*, 1989, 16: 17-20.
108. Carr AC, McCall MR, Frei B. Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2000, 20: 1716-1723.
109. Smith QT, Au GS, Freese PL, Osborn JB, Stoltenberg JL. Five parameters of gingival crevicular fluid from eight surfaces in periodontal health and disease. *Journal of Periodontal Research*, 1992, 27: 466-475.
110. Çağlayan F, Yamalık N, Kılınç K, Ray B. Erişkin periodontitisli hastalarda dişeti örneklerinde myeloperoxidase düzeylerinin incelenmesi. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 1994, 4.

111. Zugel U, Kaufmann SH. Role of heat shock proteins in protection from and pathogenesis of infectious diseases. *Clinical Microbiology Reviews*, 1999, 12: 19-39.
112. Garrido C, Gurbuxani S, Ravagnan L, Kroemer G. Heat shock proteins: endogenous modulators of apoptotic cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2001, 286: 433-442.
113. Tsan MF, Gao B. Heat shock protein and innate immunity. *Cellular & Molecular Immunology*, 2004, 1: 274-279.
114. Keller ET, Murtha JM. The use of mature zebrafish (*Danio rerio*) as a model for human aging and disease. *Comparative Biochemistry Physiology C Toxicology Pharmacology*, 2004, 138: 335-341.
115. Romano CC, Benedetto N, Catania MR, Rizzo A, Galle F, Losi E, Hasty DL, Rossano F. Commonly used antibiotics induce expression of Hsp 27 and Hsp 60 and protect human lymphocytes from apoptosis. *International Immunopharmacology* 2004, 4: 1067-1073.
116. Schlesinger MJ. Heat shock proteins. *The Journal of Biological Chemistry*, 1990, 265: 12111-12114.
117. Lang D, Hubrich A, Dohle F, Terstesse M, Saleh H, Schmidt M, Pauels HG, Heidenreich S. Differential expression of heat shock protein 70 (hsp70) in human monocytes rendered apoptotic by IL-4 or serum deprivation. *Journal of Leukocyte Biology*, 2000, 68: 729-736.
118. Clark JI, Muchowski PJ. Small heat-shock proteins and their potential role in human disease. *Current Opinion in Structural Biology*, 2000, 10: 52-59.
119. Pockley AG. Heat shock proteins in health and disease: therapeutic targets or therapeutic agents? *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 2001, 3: 1-21.

120. Tavassol F, Starke OF, Volker B, Kokemuller H, Eckardt A. Heat-shock protein expression and topical treatment with tacrolimus in oral lichen planus: an immunohistochemical study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2008, 37: 66-69.
121. Vercoulen Y, van Teijlingen NH, de Kleer IM, Kamphuis S, Albani S, Prakken BJ. Heat shock protein 60 reactive T cells in juvenile idiopathic arthritis: what is new? *Arthritis Research & Therapy*, 2009, 11: 231.
122. Tabeta K, Yamazaki K, Hotokezaka H, Yoshie H, Hara K. Elevated humoral immune response to heat shock protein 60 (hsp60) family in periodontitis patients. *Clinical & Experimental Immunology* 2000, 120: 285-293.
123. Ford PJ, Gemmell E, Hamlet SM, Hasan A, Walker PJ, West MJ, Cullinan MP, Seymour GJ. Cross-reactivity of GroEL antibodies with human heat shock protein 60 and quantification of pathogens in atherosclerosis. *Oral microbiology and immunology*, 2005, 20: 296-302.
124. Pockley AG, Muthana M, Calderwood SK. The dual immunoregulatory roles of stress proteins. *Trends in Biochemical Sciences*, 2008, 33: 71-79.
125. Borsani E, Salgarello S, Stacchiotti A, Mensi M, Boninsegna R, Ricci F, Zanotti L, Rezzani R, Sapelli P, Bianchi R, Rodella LF. Altered immunolocalization of heat-shock proteins in human peri-implant gingiva. *Acta Histochemica*, 2007, 109: 221-227.
126. Yamazaki K, Ueki-Maruyama K, Honda T, Nakajima T, Seymour GJ. Effect of periodontal treatment on the serum antibody levels to heat shock proteins. *Clinical & Experimental Immunology*, 2004, 135: 478-482.

127. Yaman D. Sigara içme ve periodontal hastalık arasındaki ilişkinin serum kotinin seviyesine göre incelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 2004.
128. Hanioka T, Tanaka M, Ojima M, Takaya K, Matsumori Y, Shizukuishi S. Oxygen sufficiency in the gingiva of smokers and non-smokers with periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 2000, 71: 1846-1851.
129. Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontologica Scandinavica*, 1964, 22: 121-135.
130. Loe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *Journal of Periodontology*, 1967, 38: Suppl:610-616.
131. Petersen PE. The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century--the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 2003, 31 Suppl 1: 3-23.
132. Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocrine Reviews*, 1991, 12: 151-180.
133. Abu-Amsa Caccetta R, Burke V, Mori TA, Beilin LJ, Puddey IB, Croft KD. Red wine polyphenols, in the absence of alcohol, reduce lipid peroxidative stress in smoking subjects. *Free Radical Biology & Medicine*, 2001, 30: 636-642.
134. Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to attachment level profiles. *Journal of Clinical Periodontology*, 2001, 28: 283-295.
135. Mavropoulos A, Aars H, Brodin P. Hyperaemic response to cigarette smoking in healthy gingiva. *Journal of Clinical Periodontology*, 2003, 30: 214-221.

136. Sheiham A. Periodontal disease and oral cleanliness in tobacco smokers. *Journal of Periodontology*, 1971, 42: 259-263.
137. Bergstrom J, Eliasson S, Dock J. A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *Journal of Periodontology*, 2000, 71: 1338-1347.
138. Chapple IL. Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal diseases. *Clinical Molecular Pathology*, 1996, 49: M247-255.
139. Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Australian Dental Journal*, 2010, 55: 70-78.
140. Kasai H, Nishimura S. Hydroxylation of deoxyguanosine at the C-8 position by ascorbic acid and other reducing agents. *Nucleic Acids Research*, 1984, 12: 2137-2145.
141. Takane M, Sugano N, Ezawa T, Uchiyama T, Ito K. A marker of oxidative stress in saliva: association with periodontally-involved teeth of a hopeless prognosis. *Journal of Oral Science*, 2005, 47: 53-57.
142. Takane M, Sugano R, Ezawa T, Uchiyama T, Ito K. A marker of oxidative stress in saliva: association with periodontally-involved teeth of a hopeless prognosis. *journal of oral science*, 2005, 47: 53-57
143. Wolfram RM, Budinsky AC, Eder A, Presenhuber C, Nell A, Sperr W, Sinzinger H. Salivary isoprostanes indicate increased oxidation injury in periodontitis with additional tobacco abuse. *BioFactors*, 2006, 28: 21-31.
144. Canakci CF, Canakci V, Tatar A, Eltas A, Sezer U, Cicek Y, Oztas S. Increased salivary level of 8-hydroxydeoxyguanosine is a marker of premature oxidative

- mitochondrial DNA damage in gingival tissue of patients with periodontitis. *Archivum Immunologiae et Therapia Experimentalis (Warsz)*, 2009, 57: 205-211.
145. Canakci CF, Cicek Y, Yildirim A, Sezer U, Canakci V. Increased levels of 8-hydroxydeoxyguanosine and malondialdehyde and its relationship with antioxidant enzymes in saliva of periodontitis patients. *European Journal of Dentistry*, 2009, 3: 100-106.
146. Lodovici M, Casalini C, Cariaggi R, Michelucci L, Dolara P. Levels of 8-hydroxydeoxyguanosine as a marker of DNA damage in human leukocytes. *Free Radical Biology & Medicine*, 2000, 28: 13-17.
147. Sorensen LT, Jorgensen S, Petersen LJ, Hemmingsen U, Bulow J, Loft S, Gottrup F. Acute effects of nicotine and smoking on blood flow, tissue oxygen, and aerobic metabolism of the skin and subcutis. *Journal of Surgical Research*, 2009, 152: 224-230.
148. Sculley DV, Langley-Evans SC. Salivary antioxidants and periodontal disease status. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2002, 61: 137-143.
149. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *Journal of Dental Research*, 2010, 89: 1241-1246.
150. Gomez-Moreno G, Guardia J, Ferrera MJ, Cutando A, Reiter RJ. Melatonin in diseases of the oral cavity. *Oral Diseases*, 2010, 16: 242-247.
151. Bertl K, Schoiber A, Haririan H, Laky M, Steiner I, Rausch WD, Andrukhov O, Rausch-Fan X. Non-surgical periodontal therapy influences salivary melatonin levels. *Clinical Oral Investigations*, 2013, 17: 1219-1225.
152. Kornman KS. Nature of periodontal diseases: assessment and diagnosis. *Journal of Periodontal Research*, 1987, 22: 192-204.

153. Halliwell B. Oral inflammation and reactive species: a missed opportunity? *Oral Diseases*, 2000, 6: 136-137.
154. Yamalik N, Caglayan F, Kilinc K, Kilinc A, Tumer C. The importance of data presentation regarding gingival crevicular fluid myeloperoxidase and elastase-like activity in periodontal disease and health status. *Journal of Periodontology*, 2000, 71: 460-467.
155. Wei PF, Ho KY, Ho YP, Wu YM, Yang YH, Tsai CC. The investigation of glutathione peroxidase, lactoferrin, myeloperoxidase and interleukin-1beta in gingival crevicular fluid: implications for oxidative stress in human periodontal diseases. *Journal of Periodontal Research*, 2004, 39: 287-293.
156. Çağlayan F, Yamalık N, Kılınç K, Giray B. Erişkin periodontitisli hastalarda dişeti örneklerinde myeloperoksidaz düzeylerinin incelenmesi. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 1994, 18.
157. Develioğlu H. Erişkin periodontitisli ve sağlıklı bireylerin dişeti cebi sıvıları ve dişeti doku örneklerinde myeloperoksidaz aktivite düzeylerinin tespiti. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 1997: 73-77.
158. Bolzan AD, Bianchi MS, Bianchi NO. Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in human blood: influence of sex, age and cigarette smoking. *Clinical Biochemistry*, 1997, 30: 449-454.
159. Fedi PF, Jr., Killoy WJ. Temperature differences at periodontal sites in health and disease. *Journal of Periodontology*, 1992, 63: 24-27.
160. Petit MD, Wassenaar A, van der Velden U, van Eden W, Loos BG. Depressed responsiveness of peripheral blood mononuclear cells to heat-shock proteins in periodontitis patients. *Journal of Dental Research*, 1999, 78: 1393-1400.

161. Lundqvist C, Baranov V, Teglund S, Hammarstrom S, Hammarstrom ML. Cytokine profile and ultrastructure of intraepithelial gamma delta T cells in chronically inflamed human gingiva suggest a cytotoxic effector function. *The Journal of Immunology*, 1994, 153: 2302-2312.
162. Bayramgurler D, Ozkara SK, Apaydin R, Ercin C, Bilen N. Heat shock proteins 60 and 70 expression of cutaneous lichen planus: comparison with normal skin and psoriasis vulgaris. *Journal of Cutaneous Pathology*, 2004, 31: 586-594.
163. Ueki K, Tabeta K, Yoshie H, Yamazaki K. Self-heat shock protein 60 induces tumour necrosis factor-alpha in monocyte-derived macrophage: possible role in chronic inflammatory periodontal disease. *Clinical & Experimental Immunology*, 2002, 127: 72-77.

EKLER

EK-I. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Didem ÖZKAL EMİNOĞLU
Doğum tarihi: 1986
Doğum yeri: ERZURUM
Medeni hali: Evli
Uyruğu: TC
Adres: Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, 25240, ERZURUM
Tel: 0442 231 3563
Faks: 0442 235 0945
E-mail: ddm_ozkal@hotmail.com
Eğitim
Lise: Erzurum Anadolu Lisesi
Lisans: Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi
Yüksek lisans: -
Doktora: Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Erzurum (2009-2013)
Yabancı Dil Bilgisi
(ÜDS: 72.50)
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
İlgi Alanları ve Hobiler

EK-II. HASTA BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU

HASTA BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU

Sayın katılımcı, bu araştırma Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalında tez çalışması olarak yürütülmektedir. Çalışmaya toplam 60 hasta dahil edilecektir. Bu çalışmayı kabul etmeniz durumunda size sırasıyla şu işlemler uygulanacaktır; akşam yemeğinizi yemenizi ve ağız hijyeni uygulamalarınızı yapmayı takiben, sabah kalkınca su harici bir şey tüketmeksizin kliniğimize gelmeniz gerekmektedir. Başlangıçta anamnez alınıp rutin periodontal muayeneleriniz yapılacak ve böylece dişeti hastalığınızın olup olmadığı belirlenecek, varsa hastalık tanımlanacaktır. Daha sonra araştırma materyeli olarak sizden tükürük, dişeti oluğu sıvısı ve dişeti dokusu alınacaktır. Bu örnekler biyokimyasal ve histopatolojik olarak çalışılacaktır. Daha sonra ise rutin periodontal tedavileriniz yapılacaktır.

Araştırmayı reddetme hakkına sahipsiniz. Size herhangi bir ücret ödenmeyecek ve sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. İstedığınız zaman çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. İlgi ve yardımınız için teşekkür ederim.

Arş. Gör. Dt. Didem ÖZKAL EMİNOĞLU
Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji AD
Katılımcının beyanı

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

Katılımcı adı-soyadı;

İmza;

EK-III. ANAMNEZ VE KLİNİK MUAYENE FORMU

ANAMNEZ VE MUAYENE FORMU Grup:.....

Grup No:

Tarih: .../.../201...

Katılımcı Adı-Soyadı:.....

Doğum Tarihi:.....

Cinsiyet:

Meslek:

Tel No:.....

Adres:

1.Eğitim Durumu: 1.Okunamış <input type="checkbox"/> 2.İlkokul <input type="checkbox"/> 3.Ortaokul <input type="checkbox"/> 4.Lise <input type="checkbox"/> 5.Üniversite <input type="checkbox"/>
2.Dışhekimine ne kadar sıklıkla gideriniz? 1. Evet, 6 ayda bir <input type="checkbox"/> 2. Bir şikayetim olduğu zaman <input type="checkbox"/> 3. Çok uzun zaman aralıklarıyla geliyorum <input type="checkbox"/>
3.Dış kaybı var mı? 1.Evet 2.Hayır <i>(Cevap evet ise)</i> 4.Dış kayıp nedeni? 1. Periodontal hastalık <input type="checkbox"/> 2. Çürük <input type="checkbox"/> 3. Diğer <input type="checkbox"/>
5.Daha önce Periodontal tedavi gördünüz mü? 1. Evet <input type="checkbox"/> 2. Hayır <input type="checkbox"/> Cevap evet ise: Sadece 1 defa <input type="checkbox"/> 2. 2 defa <input type="checkbox"/> 3. 3 ve üzeri <input type="checkbox"/> Ne kadar zaman önce:.....
6.Son 6 ay içerisinde herhangi bir nedenle antibiyotik veya antienflamatuar ilaç kullandınız mı? 1-Hayır <input type="checkbox"/> 2-Evet <input type="checkbox"/>
7.Alkol kullanıyor musunuz? 1-Hayır <input type="checkbox"/> 2- <input type="checkbox"/> vet <input type="checkbox"/>
8.Sigara kullanıyor musunuz? 1-Hayır <input type="checkbox"/> 2- <input type="checkbox"/> vet <input type="checkbox"/>
9.Sistemik bir rahatsızlık var mı? 1-Hayır <input type="checkbox"/> 2-Evet <input type="checkbox"/> Cevap evet ise:
10. Boy: (m) Ağırlık: (kg) Beden-kitle indeksi: (kg/m ²) Bel çevresi: (cm) OGGT: (mg/dl) HbA1c: %

PERİODONTAL MUAYENE

PLAK İNDEKSİ (Løe & Silness)

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

GİNGİVAL İNDEKS (Løe & Silness)

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

SONDALANABİLİR CEP DERİNLİĞİ

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

KLİNİK ATAŞMAN SEVİYESİ

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

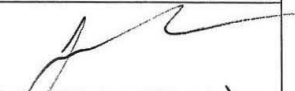
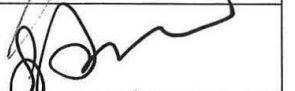
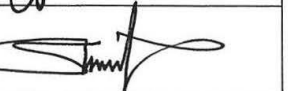
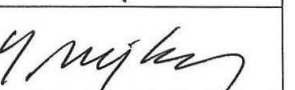


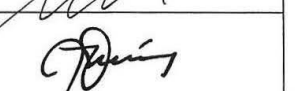
RADYOGRAFİK DEĞERLENDİRME:

TANI:

EK IV. ETİK KURUL ONAY FORMU

“2012. 4.1/ 14 “SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURUL KARARI 28.09.2012

4.1/14- Enstitümüz Periodontoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Didem ÖZKAL EMİNOĞLU'nun “ Sigara İçen ve İçmeyen Kronik Periodontitisli ve Sağlıklı Bireylerin DOS Tükürük Ve Dişetinden Alınan Örneklerde Melatonin Myeloperoksidaz 8-OHDG HSP60-70 Değerlerinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi ” tez konusu görüşüldü;
İlgilinin tez konusunun etik değerlere uygun olduğu mevcudun oybirliği ile,

ADI SOYADI	GÖREVİ	İMZA
Prof. Dr. Funda BAYINDIR	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Başkanı	
Doç. Dr. Ayşe OKANLI	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Başkan Yardımcısı	
Prof. Dr. Samih DİYARBAKIR	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Prof.Dr.Yavuz Selim SAĞLAM	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Prof. Dr. H. İnci GÜL	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Doç.Dr. Ahmet YILDIZ	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Doç. Dr.Abdulkadir YILDIRIM	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Yrd.Doç.Dr.Engin SAYGIN	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. İlhan ŞEN	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi ve Raportör	Katılmadı