

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PERİODONTAL FLEP CERRAHİSİ İŞLEMİNİN TÜKÜRÜK SALGISINDAKİ
EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ VE İMMÜNGLOBULİN SEVİYELERİNE
ETKİSİ**

Dt. Yasin TEKİN
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Bülend İNANÇ

VAN 2015

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PERİODONTAL FLEP CERRAHİSİ İŞLEMİNİN TÜKÜRÜK SALGISINDAKİ
EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ VE İMMÜNGLOBULİN SEVİYELERİNE
ETKİSİ**

Dt. Yasin TEKİN
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Bülend İNANÇ

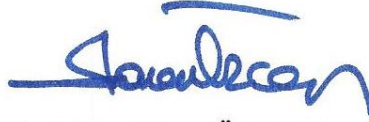
VAN 2015

Bu araştırma Yüzüncü Yıl üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Daire Başkanlığı tarafından 2014-SBE-D023 nolu proje olarak desteklenmiştir.

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PERİODONTAL FLEP CERRAHİSİ İŞLEMİNİN TÜKÜRÜK
SALGISINDAKİ EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ VE
İMMÜNGLOBULİN SEVİYELERİNE ETKİSİ**

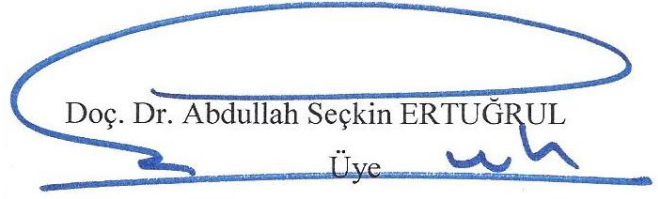
Dt. Yasin TEKİN
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ



Prof. Dr. Gönen ÖZCAN
Jüri Başkanı



Doç. Dr. Bülend İNANÇ
Üye



Doç. Dr. Abdullah Seçkin ERTUĞRUL
Üye

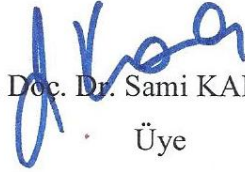
Doç. Dr. Eylem Ayhan ALKAN

Üye



Yrd. Doç. Dr. Sami KARA

Üye



TEZ KABUL TARİHİ

09.04.2015

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince klinik ve akademik gelişimimde büyük katkıları olan, bilgi ve tecrübelerini büyük bir sabır ve titizlikle paylaşmaktan hiçbir zaman çekinmeyen, daima yanında olduğunu bildiğim değerli danışman hocam Doç. Dr. Bülend İnanç'a,

Engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, akademisyenliğe olan ilgimin ve sevgimin filizlenmesinde çok önemli rolü olan değerli hocam, sayın dekanım Prof. Dr. Gürcan Eskitaşçıoğlu'na,

Doktora eğitimi ve tez süresince her konuda çalışmalarına desteğini esirgemeyen, değerli bölüm hocalarım Doç. Dr. Abdullah Seçkin Ertuğrul'a ve Doç. Dr. Eylem Ayhan Alkan'a ve doktora sürecimizin her aşamasında yanımızda olan Gazi Üniversitesi Periodontoloji AD. öğretim üyelerine ve asistanlarına,

Birlikte çalışmaktan ve aynı çalışma ortamını paylaşmaktan büyük mutluluk duyduğum, çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarım Nafi Onur, Ahu Dikilitaş, Nazlı Zeynep Alparslan Yaylı, Hacer Şahin Aydınıyurt, Ahmet Cemil Talmaç, Emre Gürkan Eroğlu, Burak Ak, Yusuf Ziya Yüncü'ye ve yol arkadaşım Alihan BOZOĞLAN'a,

Tezimin biyokimyasal analizlerinin laboratuvar aşamasındaki büyük emeklerinden dolayı Araş. Gör. Tahsin Karakoyun'a ve istatistik konusundaki değerli bilgileriyle tezime ışık tutan Yrd. Doç. Dr. Gürol Zırhlıoğlu'na ve tezime verdiği destek için Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Daire Başkanlığı'na, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne,

Hayatım boyunca şartlar ne olursa olsun beni her konuda destekleyen, karşılıksız sevgilerini ve emeklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bu günlere gelmemi sağlayan, hayatımın en zor, en mutlu ve en güzel anlarında her zaman yanımda olan, varlıklarıyla hayatıma anlam katan, kendilerine hiçbir şükran ve teşekkürün yetmeyeceğini bildiğim; çocukları olmaktan çok büyük gurur duyduğum sevgili annem Berrin Tekin, babam Kadri Tekin ve biricik kardeşim Yasemin Tekin'e,

Yaşamımın anlamına anlam katan, varlığıyla bana huzur, mutluluk veren, sevgi ve desteğini her konuda ve her zaman hissettiğim, tezimin her aşamasında çok büyük emeği ve yardımları olan, teşekkür ve aşk kelimelerinin yetersiz kaldığı, hayattan tat almamı sağlayan, canımdan çok sevdiğim eşim Merve Tekin'e;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	I
Teşekkür.....	II
İçindekiler.....	III
Simgeler ve Kısaltmalar.....	VI
Şekiller.....	VIII
Tablolar.....	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Periodontal Hastalıklar.....	5
2.1.1. Periodontal hastalıkların sınıflandırılması.....	8
2.2. Periodontal Hastalıkların Klinik Özellikleri.....	9
2.2.1. Gingivitis.....	9
2.2.2. Periodontitis.....	12
2.2.2.1. Kronik periodontitis.....	12
2.3. Periodontal Hastalıklarda Doku Yıkımı.....	13
2.3.1. Direkt yıkım.....	14
2.3.2. İndirekt yıkım.....	14
2.4. Periodontal Tedavinin Amacı ve Uygulanan Teknikler.....	15
2.4.1. Başlangıç periodontal tedavi.....	16
2.4.2. Cerrahi periodontal tedavi.....	18
2.5. Periodontal Tedavi Sonrası Yara İyileşmesi.....	22
2.5.1. Yara iyileşmesinin fizyolojisi	23
2.5.1.1. Hemostaz ve enflamasyon evresi.....	24
2.5.1.2. Vasküler yanıt.....	24
2.5.1.3. Hücresel yanıt.....	26
2.5.1.4. Proliferasyon evresi.....	28
2.5.1.5. Granülasyon dokusunun oluşumu.....	28

2.5.1.6. Fibroplazia.....	29
2.5.1.7. Anjiogenezis.....	30
2.5.1.8. Epitelizasyon.....	32
2.5.1.9. Yara kontraksiyonu.....	33
2.5.1.10. Maturasyon ve remodeling evresi.....	33
2.6. Periodontal Flep Operasyonu Sonrası Yara İyileşmesi.....	34
2.7. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler.....	36
2.8. Büyüme Faktörleri.....	37
2.9. Büyüme Faktörlerinin Reseptörleri	37
2.10. Büyüme Faktörleri ve Yara İyileşmesi.....	38
2.11. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF).....	41
2.11.1. EGF'nin biyokimyasal özellikleri.....	41
2.11.2. EGF reseptörü.....	42
2.11.3. EGF ve yara iyileşmesi.....	44
2.12. Tükürük Salgısının Önemi.....	47
2.13. İmmünite (Bağışıklık) ve İmmünglobulinler.....	51
2.13.1. Doğal immün sistem.....	51
2.13.2. Kazanılmış immün sistem.....	52
2.12.3. İmmünglobulinler.....	53
2.12.3.1. İmmünglobulin A (IgA).....	56
2.12.3.2. İmmünglobulin M (IgM).....	58
2.14. Tezin Grekçesi.....	59
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	61
3.1. Hasta Seçim Kriterleri	61
3.2. Başlangıç Periodontal Tedavi	61
3.3. Araştırma Planı ve Hasta Grubu	62
3.4. Klinik Periodontal Değerlendirme.....	66
3.4.1. Plak indeksi (PI).....	66

3.4.2. Gingival indeks (GI).....	67
3.4.3. Sondlamada kanama (SK).....	67
3.4.4. Sondlanan cep derinliği (SCD).....	68
3.4.5. Klinik ataşman seviyesi (KAS).....	68
3.5. Radyografik Değerlendirme.....	68
3.6. Tükürük Örneklerinin Elde Edilmesi.....	69
3.7. Periodontal Flep Operasyonu.....	69
3.8. Operasyon Sonrası Enfeksiyon Kontrolü ve Bakım.....	71
3.9. Tükürük Örneklerinde EGF, IgM, IgA Seviyelerinin Ölçülmesi ve Laboratuvar İşlemleri.....	71
3.9.1. Tükürükte EGF seviyesinin ölçümü.....	72
3.9.2. Tükürükte IgM seviyesinin ölçümü.....	73
3.9.3. Tükürükte IgA seviyesinin ölçümü.....	74
3.10. İstatistiksel Değerlendirmeler.....	75
4. BULGULAR.....	77
4.1. Demografik Bulgular	77
4.2. Klinik Bulgular	78
4.3. Laboratuvar Bulguları.....	82
5. TARTIşMA VE SONUÇ.....	104
ÖZET.....	133
SUMMARY.....	134
KAYNAKLAR	135
ÖZGEÇMİş.....	155
EK 1.....	156

SİMGELER VE KISALTMALAR

bFGF	: Bazik fibroblast büyüme faktörü
BTP	: Başlangıç periodontal tedavi
COPT	: Cerrahi olmayan periodontal tedavi
CPT	: Cerrahi periodontal tedavi
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
ELISA	: Enzime bağlı immünbağlayıcı sandwich tekniği
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
GI	: Gingival indeks
IgA	: İmmünglobulin A
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IgG	: İmmünglobulin G
IgM	: İmmünglobulin M
IL	: İnterlökin
IL-1	: İnterlökin-1
IL-2	: İnterlökin-2
IL-6	: İnterlökin-6
KAS	: Klinik ataşman seviyesi
kDa	: Kilodalton
MDP	: Mikrobiyal ental plak
ml	: Mililitre
MMP	: Matriks metalloproteinazlar
ng	: Nanogram
NGF	: Sinir büyüme faktörü
NK hücreler	: Doğal öldürücü hücreler
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PI	: Plak indeksi
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
Poli-IgR	: Polimerik immünglobulin reseptörü
RTK	: Reseptör tirozin kinaz
SCD	: Sondlanan cep derinliği

sIgA	: Salgısal İmmünglobulin A
sIgM	: Sekretuar İmmünglobulin M
SK	: Sondlamada kanama
SRP	: Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü-beta
TIMP	: Doku inhibitörü metalloproteinazlar
TNF	: Tümör nekroz faktör
TNF-α	: Transforme edici büyüme faktörü-alfa
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
μg	: Mikrogram
μl	: Mikrolitre
®	: Kayıtlı marka

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. EGF'nin moleküler yapısı.....	41
Şekil 2. EGFR'nin yapısı.....	43
Şekil 3. EGF'nin sinyalizasyon yolu.....	44
Şekil 4. Ig'nin moleküler yapısı.....	56
Şekil 5. sIgA'nın moleküler yapısı.....	57
Şekil 6. IgM'nin moleküler yapısı.....	58
Şekil 7. Araştırma uygulama planı.....	65
Şekil 8. Operasyon öncesi ve sonrası klinik fotoğraflar.....	70
Şekil 9. Hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	77
Şekil 10. PI değerlerinin karşılaştırılması.....	80
Şekil 11. GI değerlerinin karşılaştırılması.....	80
Şekil 12. SK(%) değerlerinin karşılaştırılması.....	81
Şekil 13. SCD değerlerinin karşılaştırılması.....	81
Şekil 14. KAS değerlerinin karşılaştırılması.....	82
Şekil 15. Ortalama EGF miktarının 6 farklı zaman noktasındaki değişimi.....	85
Şekil 16. Ortalama IgA miktarının 6 farklı zaman noktasındaki değişimi.....	88
Şekil 17. Ortalama IgM miktarının 6 farklı zaman noktasındaki değişimi.....	91
Şekil 18. Ortalama EGF miktarının 6 farklı zaman noktasında cinsiyete göre değişimi.....	93
Şekil 19. Ortalama IgA miktarının 6 farklı zaman noktasında cinsiyete göre değişimi.....	95
Şekil 20. Ortalama IgM miktarının 6 farklı zaman noktasında cinsiyete göre değişimi.....	97
Şekil 21. Ortalama EGF miktarının 6 farklı zaman noktasında yaş gruplarına göre değişimi.....	99
Şekil 22. Ortalama IgA miktarının 6 farklı zaman noktasında yaş gruplarına göre değişimi.....	101
Şekil 23. Ortalama IgM miktarının 6 farklı zaman noktasında yaş gruplarına göre değişimi.....	103

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. MDP'deki mikroorganizma türleri ve grupları.....	7
Tablo 2. Periodontal hastalık ve durumların sınıflandırılması.....	9
Tablo 3. Büyüme Faktörlerinin kaynağı ve etkisi.....	40
Tablo 4. Plak indeks değerleri.....	66
Tablo 5. Gingival indeks değerleri.....	67
Tablo 6. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı.....	77
Tablo 7. Operasyon öncesi ve sonrası klinik indeks değerleri.....	79
Tablo 8. Tüm hastalarda ölçülen EGF miktarları değerlerinin karşılaştırılması.....	83
Tablo 9. Tüm hastalarda ölçülen IgA miktarları değerlerinin karşılaştırılması.....	86
Tablo 10. Tüm hastalarda ölçülen IgM miktarları değerlerinin karşılaştırılması.....	89
Tablo 11. Cinsiyete göre EGF değerlerinin dağılımı ve karşılaştırılması.....	92
Tablo 12. Cinsiyete göre IgA değerlerinin dağılımı ve karşılaştırılması.....	94
Tablo 13. Cinsiyete göre IgM değerlerinin dağılımı ve karşılaştırılması.....	96
Tablo 14. Yaş gruplarına göre EGF değerlerinin dağılımı ve karşılaştırılması.....	98
Tablo 15. Yaş gruplarına göre IgA değerlerinin dağılımı ve karşılaştırılması.....	100
Tablo 16. Yaş gruplarına göre IgM değerlerinin dağılımı ve karşılaştırılması.....	102

1. GİRİŞ

Periodontal hastalık; bakteriyel enfeksiyonlara karşı dişleri çevreleyen destek dokuların (dişeti, kök sementi, periodontal ligament ve alveol kemik) lokalize enflamatuvar reaksiyonu olarak başlayan, devamında destek dokuların yapısının ve bütünlüğün bozulması ile sonuçlanan patolojik bir durumdur (Iwata ve ark., 2014).

Mikrobiyal dental plak ve bakterilerin toksik ürünlerinin dişeti kenarında başlattığı enfeksiyon, derin dokulara yayılarak epitelyal ataşmanın altındaki dentogingival liflerin parçalanmasına, böylece birleşim epitelinin kök yüzeyi boyunca apikale ilerlemesine ve periodontal cebin oluşmasına yol açar. Bu aşamada mikrobiyal dental plak ve etki eden lokal faktörler elimine edilmezse bağ dokusunda ve alveol kemikte başlayan rezorbsiyonlar ilerleyerek dişin kaybedilmesine neden olur (Dabra ve ark., 2012).

Periodontal tedavinin amacı, patojenik periodontal mikrofloranın uzaklaştırılarak periodontal enfeksiyonu ortadan kaldırılmak, periodontal hastalığın tekrarını engellenmek ve mümkünse kaybedilen doku ve fonksiyonu tekrar kazandırmaktır (Ramfjord ve ark., 1987; Cobb, 2002; Koshy ve Ishikawa, 2004). Bu kapsamda periodontal tedavi; Ağız hijyen eğitimi, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesini içeren başlangıç periodontal tedavisini ve bunu takiben eğer gerekliyse periodontal cerrahi işlemlerini ve hastanın kontrol seanslarıyla takip edildiği destekleyici tedaviyi içerir (Listgarten, 1992).

Başlangıç periodontal tedavi, sistemik açıdan sağlıklı hastalarda dişetlerindeki iltihabi süreci ve buna bağlı yıkımları durdurabilmektedir. Derin periodontal cepleri bulunan dişlerin tedavisi ve prognozunun iyileştirilmesi için ise hastalıktan etkilenen kök yüzeyinin tamamının düzleştirilmesi, anaerob patojenik mikroorganizmaların baskılanarak cep içi plak yapısını hastalıkla ilişkili olmayan anaerob ya da fakültatif türler lehine değiştirmek gerekmektedir. Başlangıç periodontal tedavi sonrası, sondlanan cep derinliği 5-6 mm den fazla olan bölgelere periodontal flep operasyonu yapılmaktadır (Heitz-Mayfield ve ark., 2002).

Periodontal cep tedavisinde pek çok yöntem kullanılmaktadır fakat kök yüzeyindeki birikintilere kolayca ulaşmaya imkan sağladığı, cep duvarını keserek cep derinliğini elimine etmeyi veya azaltmayı, rejeneratif yöntemlerin uygulanabilmesini sağladığı için en çok kullanılan yöntem periodontal flep operasyonlarıdır (Kotsakis ve ark., 2015).

Bütün cerrahi işlemlerde olduğu gibi, periodontal flep cerrahisi sonrası da yara iyileşmesinin hızlı ve sorunsuz olması istenir. Flep operasyonu sonrası oluşan yaranın hızlı bir şekilde iyileşmesi hastanın; konuşma, yemek yeme, nefes alma gibi günlük fonksiyonlarını rahat bir şekilde sürdürebilmesi açısından oldukça önemlidir. Hızlı yara iyileşmesinin avantajları; enfeksiyon riskini azaltmak, sistemik bakteriyemi riskini azaltmak, hasta konforunu arttırmak, hastanın ağrısını azaltmak, diş çekimi sonrası alveolit olma riskini azaltmak, rejeneratif periodontal tedavilerde membranın ağız ortamına açılarak kontamine olmasını engellemek, rejeneratif periodontal tedavilerde epitelin kök boyunca ilerlemesini azaltmak, kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda bakteriyemi riskini azaltmak, şeker hastalığı olanlarda enfeksiyona yatkınlığı azaltmak olarak sayılabilir. Yara iyileşme süreci kan ve dokuda bulunan birçok enflamatuar mediyatör ve hücrel faktör tarafından düzenlenir. Bu mediyatörlerde gözlenen bireysel farklılıklar, kişisel yara iyileşme hızı ve başarısını da önemli ölçüde etkilemektedir.

Periodontal flep operasyonu ile yumuşak dokularda açık yara yüzeyi oluşturulmasını takiben zedelenen kan damarlarından kanama gerçekleşir. Pıhtılaşma sonrasında meydana gelen fibrin tıkaçının ardından, doku iyileşme sürecinin ilk aşaması başlar ve daha sonra granülasyon dokusu oluşumu, savunma hücrelerinin yara bölgesini temizlemesi ve doku remodeling süreçleri gerçekleşir (Eming ve ark., 2007; Velnar ve ark., 2009). Bu aşamada doku kontaminasyonunu engellemek için hızlı bir epitelizasyon gerçekleşir. Flebin primer olarak kapatılmasından sonraki ilk birkaç gün içerisinde epitel hücreleri, yara kenarlarından proliferasyon olarak bağ dokusu yüzeyini kapatır (Takei ve Carranza, 2011). Epitelizasyonda olduğu gibi, bağ dokusu iyileşmesinde de kritik faktörlerden birisi Epidermal Büyüme Faktörü'dür (Barrientos ve ark., 2008). Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), bölgedeki epitel hücreleri, monositler, makrofajlar ve yeni proliferasyon olan fibroblastlarda üretilip lokal çevreye salınır ve hücreler arası etkileşimde

önemli rol oynar (Fujisawa ve ark., 2003). EGF'nin en belirgin etkilerinden biri ise özellikle keratinosit ve fibroblast gibi hem mezodermal hem de ektodermal kökenli hücrelerin proliferasyonunu uyarmasıdır (Schultz ve ark., 1991; Barrientos ve ark., 2008). EGF'nin; epitelizasyonu, granülasyon dokusu oluşumunu ve yeni damar oluşumunu (anjiojenezis) uyarak yara iyileşmesini hızlandırdığını bildirmiştir (Bhora ve ark., 1995; Hong ve Park, 2014). Birçok dokuda varlığı gösterilen EGF, en yüksek miktarda tükürük bezlerinde ve tükürük salgısında bulunur (Carpenter ve Cohen, 1990).

Ağız bölgesinde uygulanan cerrahi tedaviler, yumuşak dokuları ve organizmayı lokal kaynaklı bakteriyemiye maruz bırakmaktadır. Çok çeşitli mikroorganizmaların bulunduğu çevrede böyle bir kontaminasyon sistemik dolaşıma da ulaşmakta ancak organizma, bu istenmeyen durumu asgari seviyede tutabilmek ve sınırlandırabilmek için çeşitli savunma mekanizmalarına sahiptir. Bunlardan ilki doku bütünlüğü ve epitel bariyer ile temsil edilmektedir (Socransky ve Haffajee, 1992). İkinci savunma hattını başta polimorfonükleer nötrofiller olmak üzere, monositik ve lenfoid seriden köken alan hücreler oluşturmaktadır (Liu ve ark., 2001). Monositlerden farklılaşan doku makrofajları ile T ve B lenfositler doğal ve kazanılmış immün yanıtta rol alırlar (Alberts ve ark., 2002a).

Antijen işlenmesi ve tanıtılması sonrasında B lenfositler, plazma hücrelerine dönüşerek immünglobülin üretir ve humoral immün yanıtı tetikler (Alberts ve ark., 2002b; Borghesi ve Milcarek, 2006). İmmünglobulinler (Ig), antikor aktivitesi gösteren ve kendilerinin oluşmasına neden olan antijenlerle özgül olarak birleşebilen, reaksiyonlara yol açabilen glikoprotein yapısındaki moleküllerdir (Alberts ve ark., 2002b). Ağız bölgesinde, özellikle tükürük salgısında ve dişeti oluşu sıvısında sürekli bir antijen varlığına karşı immünglobülinler bulunmaktadır. Bunlardan İmmünglobulin M (IgM) ve İmmünglobulin G (IgG) spesifik immün reaksiyonlarda görev alırken, İmmünglobulin A (IgA) tükürük salgısında diğer dokulara göre çok daha yüksek oranda bulunduğundan salgısal İmmünglobulin A (sIgA) olarak tanımlanır (Shifa ve ark., 2008). Tükürük içeriğinde bulunan çeşitli enzimlerin yanı sıra savunmaya yönelik immünglobülinlerin varlığı, bakteriyel saldırılara karşı tükürüğün önemli bir savunma mekanizması olduğunu göstermektedir (Kaufman ve Lamster, 2000).

Literatürlerde EGF'nin yara iyileşmesi üzerindeki etkinliği ve IgA, IgM'nin tükürük salgısındaki antibakteriyel etkisi, birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak hem EGF hem de IgA ve IgM seviyelerinin ikisinin birlikte periodontal flep cerrahisi işleminden sonra erken yara iyileşme sürecinde tükürük salgısındaki değişimleri ile ilgili çalışmalar konusunda bilimsel literatürde boşluk bulunmaktadır. Bu bilgiler ışığında bu çalışmada; tükürük salgısında bulunan; yara iyileşmesinde son derece etkili olan EGF'nin ve primer olarak kapatılan cerrahi kesi bölgesinin bakteriyel saldırılara karşı savunmasında görev alan IgA ve IgM'nin, flep operasyonu öncesi ve sonrasında erken yara iyileşmesi sürecindeki değişimlerinin incelenmesi ve periodontal flep operasyonunun, kronik periodontitisin tedavisindeki etkinliğinin klinik periodontal parametreler kullanılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalıklar, dişetinde gelişen enfeksiyonun dişeti bağ dokusu, periodontal ligament ve alveoler kemiğe ilerlemesi ile diş destek dokularının yıkımıyla karakterize, patojen mikroorganizmalar ve konak arasındaki ilişkilere bağlı olarak gelişen spesifik enfeksiyonlardır (Berezow ve Darveau, 2011; Iwata ve ark., 2014). Periodontal hastalık, insanlarda görülen bakteriyel enfeksiyonların en yaygın olanıdır. Bu enfeksiyonların gelişiminde birincil etiyolojik ajan, mikrobiyal dental plak (MDP)'tir (Cullinan ve Westerman, 2001).

MDP, konak ve mikroorganizmalar tarafından salgılan polimerler tarafından oluşmuştur (Cullinan ve Westerman, 2001). Ağız boşluğunda 700'ün üzerinde bakteri türü olduğu ve bu bakterilerin dişler üzerinde birikip çoğalmasıyla, MDP'yi oluşturduğu belirlenmiştir (Park ve ark., 2014).

Miller tarafından oluşturulan, günümüzde geçerliliğini yitirmiş olan non-spesifik plak hipotezine göre; MDP içindeki tüm mikroorganizmaların periodontal hastalığa eşit oranda sebebiyet verdiği ve periodontal hastalık ile MDP miktarı arasında pozitif bir ilişki olduğu düşünülmüştür (Gold, 1985). Bu hipoteze göre plak miktarı ve buna bağlı ortaya çıkan zararlı ürünler arttıkça konak savunması yetersiz kalmakta ve periodontal hastalık gelişmektedir. Ancak yapılan birçok çalışma bu görüşü desteklememektedir. Bütün gingivitis vakalarının periodontitise dönüşmemesi ve periodontal lezyonlarda oluşan yıkımların farklı seyir göstermesi, belirli tipteki mikroorganizmaların sayısının artışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Periodontitis teşhisi konulmuş bireylerde periodontal hastalığın şiddeti tüm periodontal alanlarda aynı değildir; bazı bölgeler hastalıktan etkilenmezken, bazı bölgelerde şiddetli ataşman kayıpları gözlenmektedir. Ayrıca periodontal lezyonu olan bir bireyin sağlıklı ve hastalıklı bölgelerinden alınan subgingival plak içeriklerinin farklı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu bulgular MDP'nin farklı patojenik potansiyelleri olabileceğini düşündürmüştür. Walter Loesche'nin 1976 yılındaki spesifik plak hipotezine göre, periodontal hastalığa neden olan bir takım spesifik mikroorganizma mevcuttur ve bu mikroorganizmaların virülans faktörleri hastalık yapma potansiyelleri ile ilişkilidir (Teughels ve ark., 2011).

MDP oluşumunun ilk safhası pelikül oluşumdur. Diş temizliğinden birkaç saniye sonra dişler pelikül ile kaplanır. Pelikül; glikoproteinler, fosfoproteinler, prolinden zengin proteinler, enzimler ve bakterilerin tutunmasını sağlayan reseptörlerden oluşmaktadır. Bakterilerin diş yüzeyine tutunmaları için pelikül oluşumu gereklidir (Nield-Gehrig, 2005).

MDP oluşumunun ikinci safhası ise başlangıç adezyonu ve bakterilerin diş yüzeyine tutunmasıdır. Bakteriler, çekici van der Waals kuvvetleri ve itici elektrostatik kuvvetlerle dişlerle zayıf bir bağlantı kurarlar. Bu başlangıç tutunmasından sonra bakteri ve diş yüzeyi arasında kovalent, iyonik ve hidrojen bağlar sonucu sıkı bir bağ oluşmaktadır (Nield-Gehrig, 2005). Bakteri ve pelikül arasındaki tutunma, bakterilerin spesifik ekstraselüler proteinimsi komponentleri olan "adezinler" ve pelikül üzerinde bulunan glikoprotein veya polisakkaritler gibi tamamlayıcı reseptörler sayesinde oluşmaktadır. Pelikül ile kaplı diş yüzeyine ilk olarak *Actinomyces* ve *Streptococcus* türleri tutunur (Berezow ve Darveau, 2011). *Actinomyces* türleri aynı zamanda ilk kolonizerler olarak görev yapmaktadır. *Actinomyces viscosus* (*A. viscosus*), fimbriya adı verilen adezinleri sayesinde diş üzerindeki pelikülün prolinden zengin proteinlerine tutunur. MDP, ilk kolonizerlerin ve kolonizerlere tutunan sekonder kolonizerlerin çoğalması ile olgun hale gelir (Nield-Gehrig, 2005).

MDP oluşumunun üçüncü safhası ise kolonizasyon ve plak maturasyonudur. Bazı bakteri türleri pelikül ile kaplı diş yüzeylerine doğrudan tutunamazlar. Bu bakteriler plak içinde bulunan diğer bakterilere tutunurlar. Bu tutunma koagregasyon olarak adlandırılır. Koagregasyon yeni bakteriyel kolonizerlerin, plak içerisinde önceden tutunmuş olan kolonizerlere tutunabilme yeteneğine denir. Sekonder kolonizerler çeşitli adezinler ile başlangıç kolonizerlere tutunur. Plak maturasyonu için koagregasyonun önemi büyüktür (Kuboniwa ve Lamont, 2010). Konak ile periodontal floranın ilişkisi bir uyum ve denge içerisindeydir. Bu uyumun değişmesi periodontal hastalıkların başlamasını, şiddetini ve ilerlemesini belirleyen en önemli faktördür (Novak, 2006; Armitage ve Cullinan, 2010).

Diş yüzeyine ilk tutunan mikroorganizmalar olan *Actinomyces* ve *Streptococcus* türleri MDP'nin iskeletini oluşturur (Socransky ve ark., 1998; Socransky

ve Haffajee, 2002). MDP'deki mikroorganizma türleri ve grupları Tablo 1'de görülmektedir (Socransky ve Haffajee, 2005).

Tablo 1. MDP'deki mikroorganizma türleri ve grupları (Socransky ve Haffajee, 2005)

Mavi kompleks	Actinomyces türleri
Sarı kompleks	Streptococcus türleri; Streptococcus sanguis, Streptococcus mitis, Streptococcus oralis, Streptococcus gordonii, Streptococcus intermedius
Yeşil kompleks	Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Eikenella corrodens, Capnocytophage gingivalis
Mor kompleks	Veillonella parvula, Actinomyces odontolyticus
Turuncu kompleks	Fusobacterium nucleatum, Prevotella intermedia, Prevotella nigrescens, Campylobacter rectus, Campylobacter gracilis, Peptostreptococcus micros, Eubacterium nodatum
Kırmızı kompleks	Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, Tannerella forsythia eski adıyla Bacteroides forsythus

Mavi, sarı, yeşil ve mor kompleks bakteri türleri, erken dönemde diş yüzeyinde kolonize olurlar. Bu bakteri grupları, turuncu ve kırmızı kompleks bakteri gruplarının çoğalmasından önce ortamda baskın olarak bulunurlar.

Periodontal hastalıkla, Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis), Aggregatibacter actinomycetemcomitans (A. actinomycetemcomitans) ve Tannerella forsythia (T. Forsythia) türleri yüksek düzeyde ilişki gösterirken, Campylobacter rectus (C. rectus), Fusobacterium nucleatum (F. nucleatum), Prevotella intermedia (P. intermedia), Prevotella nigrescens (P. nigrescens), Eubacterium nodatum (E. nodatum), Peptostreptococcus micros (P. micros) ve bazı spiroket türleri de periodontal hastalıkla ilişkilidir.

Cytomegalovirus, Epstein-Barr virüsü, Papilloma virüsü ve Herpes simplex virüsü gibi virüslerin de konak yanıtını değiştirerek periodontal hastalık oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (Socransky ve Haffajee, 2002; Socransky ve Haffajee, 2005)

Periodontal hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde MDP ürünlerinin ve bakterilerinin yanı sıra konak savunma sistemi ve bireysel farklılıklar da önemlidir (Socransky ve Haffajee, 1992). Periodontal hastalık gelişirken periodontal alanda kolonize olmuş bakteri ve virüslere karşı enflamatuvar ve immün yanıt oluşur (Chapple ve Matthews, 2007). Mikroorganizmalar ve konak arasında, sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerini kapsayan hücrel ve humoral faktörlerin etkileşimi söz konusudur (Armitage ve Cullinan, 2010).

Periodontal hastalığın başlaması ve yıkım miktarı; mevcut hastalığın şiddetine, lokal etiyolojik faktörelere, subgingival floraya, konağın bağışıklık sisteminin etkene karşı oluşturduğu cevaba ve konağa ait genetik özelliklere bağlı olarak değişebilmektedir (Page ve ark., 1997).

2.1.1. Periodontal hastalıkların sınıflandırılması

Periodontal hastalıklar geçmişten günümüze farklı şekillerde sınıflandırılmıştır. Günümüzde kullandığımız sınıflandırma, uluslararası düzeyde kabul gören Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından 1999 yılında önerilen sınıflandırmadır (Armitage, 1999). Periodontal hastalık ve durumların sınıflandırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Periodontal Hastalık ve Durumların Sınıflandırılması (Armitage, 1999)

I. Gingival Hastalıklar	II. Kronik Periodontitis
A. Dental Plağa Bağlı Gingival Hastalıklar (Gingivitisler)	III. Agresif Periodontitis
B. Plaktan Bağımsız Gingival Lezyonlar	IV. Sistemik hastaların Bulgusu Olarak Periodontitis
	V. Nekrotize Periodontal Hastalıklar
	VI. Periodonsiyum Abseleri
	VII. Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitis
	VIII. Gelişimsel veya Kazanılmış Deformite ve Durumlar

2.2. Periodontal Hastalıkların Klinik Özellikleri

2.2.1. Gingivitis

Gingivitisler etiyojilerine göre, plağa bağlı olan ve plağa bağlı olmayan olarak ikiye ayrılmıştır ve bunlar da pek çok alt grupta incelenmiştir. Periodontal hastalıklar arasında en sık gözlenen gingivitis tipinin plağa bağlı gingivitis olduğu bildirilmiştir (Mariotti, 1999). Plağa bağlı gingivitisin ana nedeni MDP'dir. Bunun yanı sıra plak retansiyonunu arttıran lokal faktörler de (diştaşı varlığı, uygun olmayan restorasyonlar, dişin anatomik yapısı, kök çürüğü vb.) gingivitisin oluşumunda ve ilerlemesinde

etkilidir (Lindhe ve ark., 2008). Bazı sistemik faktörler konak cevabı üzerinde etkili olarak gingivitisin oluşumuna katkıda bulunabilir. Puberte, hamilelik veya menstrual siklus süresince, hormonların seviyelerinde meydana gelen fizyolojik değişiklikler ve diyabetin, gingivitisin etiolojisinde rol oynadığı bildirilmiştir (Emrich, 1991; Tatakis ve Trombelli, 2004).

Gingivitis, dişte ataşman kaybı olmaksızın, dişeti enflamasyonu ile karakterize geri dönüşümlü bir hastalıktır. Gingivitisin klinik semptomları, dişetinde renk değişimi, ödem, form bozukluğu ve sondlamada kanamadır (Position Paper, 1999). Bu klinik semptomlara iltihabın diğer belirtileri eşlik edebilir (Armitage, 1999). Sağlıklı dişetinde açık pembe olan dişeti rengi gingivitiste keratinizasyonun azalması ve damar sayısının artması ile daha kırmızı bir renge dönüşür. Dişetin bıçak sırtı formu ödem sonucu bozularak daha yuvarlak bir hal alır. Sağlıklı dişetin mat ve portakal kabuğu görüntüsü, ödem ve keratinizasyonun azalması sonucunda parlak ve düzgün bir yüzeye dönüşür. Gingivitisin klinik semptomlarından biri olan sondlamada kanama; keratinizasyonun azalması, cep epitelinin bütünlüğünün bozulması ve damar sayısının artması sebebiyle oluşur (Novak, 2006).

Gingivitiste ataşman kaybı ve radyografide kemik kaybı gözlenmez, hastalık genellikle ağrısız olarak seyreder (Brown ve Loe, 1993). Hastalığın süresine ve seyrine göre gingivitis; akut, kronik ve rekürrent olarak sınıflandırılır. Ağızda etkilenen bölgeye göre lokalize ya da generalize gingivitis olarak adlandırılabilir. Ayrıca dişetin etkilenen kısmına göre; papiller, marjinal veya diffüz gingivitis olarak da adlandırılabilir (Lindhe ve ark., 2008).

Dişeti hastalığının histopatolojisi, Page ve Schroeder tarafından başlangıç, erken ve yerleşmiş gingival lezyonlar ile ilerlemiş periodontal lezyon olmak üzere dört safhada tanımlanmıştır. Kinane ve Lindhe bu sınıflandırmaya ilave bilgiler katmışlar ve sağlıklı dişetini iki farklı tipte değerlendirmişlerdir. Bunlar histopatolojik olarak enflamatuar infiltratın çok az veya hiç bulunmadığı "süper sağlık" veya "pristine" durumu ile klinik açıdan sağlıklı görünen, fakat histopatolojik olarak enflamatuar infiltrat özelliği bulunan "klinik olarak sağlıklı" durumdur.

"Pristine" veya "süper sağlık" durumu, günlük ağız bakımı ile desteklenen profesyonel bakımın olduğu durumda görülebilir. Sağlıklı dişeti tabiri genellikle "klinik olarak sağlıklı" durumu tarif eder. Page ve Schroeder tarafından ileri sürülen modeli temel alan Kinane ve Lindhe dişeti hastalığının geniş bir histopatolojik tanımını yapmışlardır. Bu tanıma göre başlangıç ve erken lezyon, gingivitisin erken safhasının histopatolojik değişikliklerini yansıtırken, yerleşmiş lezyon kronik gingivitisin histopatolojisini ortaya koyar. İlerlemiş lezyon ise gingivitisten periodontitise geçişi ve periodontitisin histopatolojik özelliklerini tanımlar (Page ve Schroeder, 1976; Kinane, 2001).

Başlangıç lezyonu, plak birikimini takiben 4. günde akut enflamatuvar cevap olarak oluşur. Başlangıç lezyonunda enfeksiyon, dişeti oluşu bölgesinde konumlanmıştır ve bağlantı epitelinin bir kısmı ile bağ dokusunun en koronal kısmını kapsamaktadır. Histopatolojik incelemede dentogingival pleksustaki arterler, kapiller ve venlerin genişlediği ve aynı zamanda geçirgenliğinin arttığı görülmüştür. Bunun sonucu olarak kan akım hızı ve dişeti oluşu sıvısının artması ve nötrofil migrasyonunun görülmesi başlangıç lezyonunun en önemli özelliklerinden biridir. Epitelin altındaki bağ dokusunun % 5-10'unda enflamatuvar infiltrat görülmektedir ve kollejen kaybı enflamatuvar infiltrat bölgesinde lokalizedir (Payne ve ark., 1975; Schroeder ve ark., 1975).

Plak birikimini takiben 7. günde, başlangıç lezyonundaki enflamatuvar infiltratın birikimi sonucu erken lezyon görülmeye başlar. Plazma hücrelerinin seyrek bulunduğu lezyonun çevresinde lenfosit ve makrofajlar baskındır. Bağ dokusunda % 15 oranında enflamatuvar infiltratın mevcut olduğu ve bu alanda % 60-70 oranında kollejen yıkımı bulunduğu rapor edilmiştir. Enflamatuvar değişiklikler klinik olarak ödem ve eritem olarak görünür hale gelir (Loe ve ark., 1965).

Plak birikiminin başlangıcından 2-3 hafta sonra erken lezyon yerleşik lezyona dönüşür ve plazma hücreleri ile lenfositler baskın hücre haline gelir. Yerleşik lezyonda dişeti oluşu derinleşmiş ve bağlantı epitelinin koronal kısmı cep epiteline dönüşmüştür. Cep epiteli diş yüzeyine bağlı değildir. Cep epiteli içinde, epiteli baştan başa saran nötrofillerin baskın olduğu şiddetli bir lökosit infiltrasyonu mevcuttur (Brecx ve ark., 1988).

Yerleşik lezyonu takiben ilerlemiş lezyon oluşmaktadır. İlerlemiş lezyon periodontal cep oluşumu, epitelde ülserasyon ve süpürasyon, alveoler kemik ve periodontal ligament yıkımı, dişte mobilite, migrasyon ve sonuçta diş kaybı ile karakterizedir. İlerlemiş lezyonda gingivitis tablosu, periodontitise dönüşmüştür (Kinane, 2001).

Gingivitis olarak başlayan hastalık tedavi edilmediği zaman, MDP'deki patojen bakteriler ve konak doku savunma mekanizmalarındaki değişimler sonucu ataşman kaybı, alveol kemik yıkımı ve periodontal cep oluşumu sonucu periodontitise dönüşebilmektedir. Her periodontitisin öncesinde gingivitis hikayesi bulunmasına rağmen her gingivitis, periodontitis ile sonuçlanmayabilir (Brown ve Løe, 1993).

2.2.2. Periodontitis

2.2.2.1. Kronik periodontitis

Kronik periodontitis, dişeti iltihabı ile başlayan, tedavi edilmediğinde hastalığın ilerlemesi sonucu ataşman kaybı, alveol kemik yıkımı ve periodontal cep oluşumu ile karakterize kronik iltihabi bir hastalıktır (Armitage, 1999; Flemmig, 1999). Periodontitisin en sık görülen tipi kronik periodontitistir. Önceleri "erişkin periodontitis" olarak adlandırılan kronik periodontitis, genellikle 35 yaş üzeri bireylerde görülmesine rağmen daha küçük yaşlarda da gözlenebilir (Flemmig, 1999). Hastalığın prevalansı ve şiddeti, yaş ile artmakta ve doğrudan MDP, diştışı ve çevresel faktörlerle ilişkilidir (Armitage, 1999). Epidemiyolojik çalışmalarda, erişkin bireylerin % 80-90'ında geçirilmiş ya da aktif periodontitis bulgusu veren klinik ataşman kaybı veya radyografik olarak kemik kaybı görüldüğü bildirilmiştir (Hugoson ve Laurell, 2000).

Kronik periodontitiste oluşan iltihabın klinik belirtileri, gingivitis ile benzerlik göstermektedir. Gingivitisten farklı olarak kronik periodontitiste; periodontal cep oluşumu, klinik ataşman kaybı ve alveol kemik kaybı gibi doku yıkımı görülmektedir (Flemmig, 1999).

Kronik periodontitis, etkilenen diş sayısına göre lokalize ve generalize olmak üzere iki grupta tanımlanır. Etkilenen dişlerin sayısı mevcut dişlerin % 30'dan az ise lokalize kronik periodontitis, etkilenen dişler mevcut dişlerin % 30' undan fazla ise

generalize kronik periodontitis olarak adlandırılır. Klinik ataşman kaybı miktarına göre üç alt gruba ayrılır; klinik ataşman kaybı 1-3 mm arasında ise "hafif", 3-5 mm arasında ise "orta", 5 mm veya daha fazla klinik ataşman kaybı mevcut ise "şiddetli" kronik periodontitis olarak adlandırılır (Armitage, 1999).

Kronik periodontitisin ana nedeninin MDP olduğu bilinmektedir (Flemmig, 1999). MDP'nin birikmesini kolaylaştıran veya etkisini arttıran restorasyonlar, dişin anatomik yapısı, çürük ve kök rezorbsiyonları gibi lokal faktörler periodontal hastalığın oluşmasında ve ilerlemesinde önemlidir. Diabetes Mellitus, osteoporoz, genetik faktörler, hamilelik gibi hormonal değişimler ve AIDS gibi hastalıklar da periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde etkili olan sistemik faktörlerdir. Bununla birlikte sigara ve alkol kullanımı, beslenme alışkanlığı, stres gibi etkenler de periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde etkili olan çevresel faktörlerdir (Novak, 2006).

Kronik periodontitis aktif ve durağan dönemleri olan episodik bir hastalıktır, bu sebeple bazı dönemlerde yavaş, bazı dönemlerde ise hızlı doku yıkımı görülebilir (Armitage ve Cullinan, 2010; Kinney ve ark., 2014). Ayrıca aynı hastanın farklı bölgelerinde hatta aynı dişin farklı bölgelerinde hastalık ilerleyişinde değişkenlik gösterebilir (Kinney ve ark., 2014). Hastalığın ilerleme hızının artmasına konak-bakteri etkileşimini etkileyen lokal, sistemik ve çevresel faktörler neden olabilir (Novak, 2006). Dişetindeki mikroorganizmalar ile konak savunma mekanizması arasında bir denge mevcuttur. Bu denge bozulursa hastalık şiddetlenerek daha fazla ataşman kaybına yol açabilir ve sonunda diş kaybına neden olabilir (Armitage, 1999).

2.3. Periodontal Hastalıklarda Doku Yıkımı

Periodontal dokuların savunma mekanizmalarından olan dişetin keratinize yapısı, birleşim epiteli, bağ dokusu ataşmanı, sulkuler epitel ve dişeti oluğu sıvısı, bir bütünlük içerisinde patojen mikroorganizmaların ve ürünlerinin derin periodontal dokulara geçişini ve hastalık oluşturmasını engellemede ilk savunma basamağı olarak görev yapar. Tükürüğün; yıkama, temizleme ve tamponlama özelliği mikroorganizmalar üzerinde etkili bir başka savunma aracıdır (Kaufman ve Lamster, 2000; Sahingur ve Cohen, 2004). Bir diğer savunma mekanizması ise konak savunmasının ilk cephesini oluşturan polimorfonükleer lökositler (PMNL)'lerdir (Liu ve ark., 2001).

Tükürüğün ve dişeti oluğu sıvısının, diş yüzeyindeki ve periodontal cep içerisindeki bakterileri uzaklaştıracak şekilde akışı, çiğneme ve konuşma gibi mekanik etkiler bakterilerin ortamdaki uzaklaştırılmasını sağlar. Tükürük içerisindeki immünglobulinler, glikoproteinler, müsinler ve prolinden zengin proteinler bakterilerin adezyonunu önler ve antibakteriyel etki gösterir (Kaufman ve Lamster, 2000). Epitelin turn-over özelliği, epitel hücrelerine tutunan patojenlerin uzaklaştırılmasında etkilidir (Socransky ve Haffajee, 1992).

Periodontal hastalıklarda doku yıkımı, birkaç mekanizmanın etkisiyle direkt ve indirekt olmak üzere iki şekilde gerçekleşir. Diş yüzeyi, gingival sulkus ve periodontal cep bölgesinde kolonize olan bakteriler ve bakterilerden kaynaklı çeşitli enzimler direkt doku yıkımından sorumludur. İndirekt yıkım ise konak dokuda bakteriyel faktörlere karşı oluşan doku cevabının meydana getirdiği doku yıkımıdır.

2.3.1. Direkt yıkım

MDP'nin olgunlaşması ile dokularda yıkıma neden olan periodontal patojenlerin oranları plak kompozisyonunda artmaktadır. MDP içeriğindeki periodontopatojen bakteriler, enzimleri ve toksik ürünleri aracılığıyla direkt doku yıkımına neden olabilir. Toksik ürünler; protein yapıda direkt doku yıkımına neden olan eksotoksinler ve lipopolisakkarit yapıdaki gram negatif bakterilerin lizisi sonucu açığa çıkan endotoksinlerdir. Bakteriyel orjinli enzimlerin, proteaz, kollojenaz hyaluronidaz, kondradin sulfataz gibi birçok çeşitleri vardır. Proteaz enzimleri, epitel dokunun yapısal bariyerlerini yıkarak bakteriyel penetrasyonu kolaylaştırır. Doku içerisine penetre olabilen bakteri türleri ayrıca fibrinolitik enzimlere sahiptir ve bu enzimlerle fibrin yapılarını yıkıma uğratırlar (Fine ve ark., 1978; Eley ve Cox, 2003).

2.3.2. İndirekt yıkım

Periodontal hastalıklarda doku yıkımı birincil olarak bakterilerle ilişkilidir. Gingival sulkus bölgesinde, diş yüzeyine kolonize olan bakteriler, çoğalarak apikale doğru ilerleyerek epitel ve bağ dokusu fibrillerinin diş yüzeyinden ayrılmasına neden olur. Bakteriler doğrudan toksik etkilerinin yanı sıra, yıkıcı immünolojik ve diğer iltihabi reaksiyonları da başlatarak indirekt doku yıkımı yapar. Dişetinden başlayan bu

iltihabi olaylar dizisinin, dişin destek dokularını yıkıma uğratması ile diş kayıpları oluşabilir (Ximénez-Fyvie ve ark., 2000).

Kronik enflamasyon ile oluşan konak cevap, yıkım (destruction) ve yeniden oluşum (reconstruction) döngüsü içinde gerçekleşir. Bu döngü içerisinde yıkımın fazla olması veya yeniden oluşumun yetersiz gerçekleşmesi, doku yıkımı ve periodontal hastalıkla sonuçlanır. Konak doku cevabının bir parçası olarak üretilen doku cevabı mediyatörlerinin de bu yıkımda rolü vardır. Bu mediyatörler; proteinazlar, sitokinler ve prostoglandinler'dir. Kollojenaz özelliğine sahip olan Matriks Metalloproteinaz (MMP), periodontal doku yıkımından sorumludur ve ekstraselüler matriks moleküllerini yıkıma uğratır (Ingman ve ark., 1996). Diğer proteinazlar ise hemen hemen aynı etkiye sahip olan nötrofil serin proteinaz, elastaz, katepsin G'dir. Sitokinler periodontitisin karakteristik enflamatuvar cevabını düzenleyen en önemli düzenleyicilerdir. Periodontal doku yıkımında IL-1, TNF gibi önemli enflamatuvar sitokinler rol oynamaktadır. TNF- α , periodontal hastalık boyunca aktive olmuş monositler, makrofajlar ve T-lenfositler tarafından salınır. IL- β , TNF- α ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinler, osteoklast aktivasyonuna dolayısıyla kemik rezorpsiyonuna neden olur (Page ve ark., 1997).

Bakteri ve bakterilerin metabolik enzimleri, PMNL'lerin bölgeye migrasyonuna ve immün sistemin uyarılmasına neden olur (Liu ve ark., 2001). PMNL'ler periodontal patojenlere karşı ilk savunmayı oluşturur. PMNL'lerin patojenler için salgıladığı enzimler, dokuların indirek yıkılmasına neden olur. Lökosit adezyon eksikliği, kronik nötropeni, ve siklik nötropeni gibi lökositleri etkileyen hastalıklarda periodontitis daha şiddetli olabilmektedir (Schenkein, 2006).

2.4. Periodontal Tedavinin Amacı ve Uygulanan Teknikler

MDP ve bakterilerin toksik ürünlerinin dişeti kenarında başlattığı enfeksiyon, derin dokulara yayılarak epitelyal ataşmanın altındaki dentogingival liflerin parçalanmasına, böylece birleşim epitelinin kök yüzeyi boyunca apikale ilerlemesine ve periodontal cebin oluşmasına yol açar. Bu aşamada MDP ve etki eden lokal faktörler elimine edilmezse bağ dokusunda ve alveol kemikte başlayan rezorbsiyonlar ilerleyerek dişin kaybedilmesine neden olur (Kornman ve Robertson, 2000; Proye ve ark., 1982). Dolayısıyla periodontal tedavinin amacı, patojenik periodontal mikrofloranın

uzaklaştırılarak periodontal enfeksiyonun ortadan kaldırılması, periodontal hastalığın tekrarının engellenmesi ve mümkünse kaybedilen doku ve fonksiyonu tekrar kazandırmaktır (Ramfjord ve ark., 1987; Cobb, 2002; Koshy ve Ishikawa, 2004). Bu kapsamda periodontal tedavi; Ağız hijyen eğitimi, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesini (SRP) içeren başlangıç periodontal tedavisini ve bunu takiben eğer gerekliyse periodontal cerrahi işlemlerini ve hastanın kontrol seanslarıyla takip edildiği destekleyici tedaviyi içeren 3 ana fazdan oluşmaktadır (Listgarten, 1992).

2.4.1. Başlangıç periodontal tedavi

Başlangıç periodontal tedavi (BPT); "Faz 1 tedavi", "cerrahi olmayan periodontal tedavi" (COPT) ve "nedenle ilgili tedavi" olmak üzere birçok şekilde adlandırılmaktadır. BPT tek başına bir tedavi yöntemi olmakla beraber diğer 2 fazın temelini oluşturmaktadır (Pucher ve ark., 1997). Mekanik olarak uygulanan COPT'nin temelinde diş yüzeyi temizliği (scaling) ve kök yüzeyi düzleştirilmesi (root planning) vardır. Scaling; supragingival ve subgingival alandaki plak, kalsifiye olmamış ve kalsifiye eklentiler ve diştaşlarının el veya sonik aletler yardımıyla uzaklaştırılması işlemine verilen isimdir. Root planning ise subgingival alandaki diştaşlarının ve periodontal cep içerisinde bulunan MDP ile birlikte enfekte sement ve dentin dokusunu uzaklaştırmak, daha pürüzsüz, temiz ve sert bir kök yüzeyi oluşturmak amacıyla uygulanan kazıma işlemine denir (Low, 1995; Pattison ve Pattison, 2011).

SRP'yi içeren BPT kronik periodontitis tedavisinin temelini oluşturmaktadır (Lindhe ve ark., 2008). Klinik çalışmalarda periodontal tedavinin uzun dönemde BPT'nin başarısına bağlı olduğu gösterilmiştir (Perry ve Takei, 2011).

BPT'de esas amaç; diş yüzeyine supragingival ve subgingival olarak yerleşen mikrobiyal birikintilerin ortadan kaldırılması ve tekrar oluşmasının kontrol altına alınmasıdır. Bu amaçla BPT kapsamında; hastaların periodontal hastalık konusunda bilgilendirilmesi, ağız hijyen eğitimi ve motivasyonu, SRP ve plak retansiyonuna neden olan faktörlerin ortadan kaldırılması (taşkın restorasyon, çürük vb.) işlemleri yapılmaktadır (Drisko, 2001; Adriaens ve Adriaens, 2004).

SRP işleminden sonra klinik ataşman kazancı, sondlanan cep derinliğinde ve klinik enflamasyonda azalma gözlenmektedir. Gerçekleşen bu iyileşmenin, periodontal cepteki mikrobiyal yoğunluğun azalmasından veya periodontal mikrofloranın daha az patojenik duruma dönüşmesinden kaynaklandığı bildirilmiştir (Drisko, 2001). Cerrahi olmayan periodontal tedavinin ardından *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *A.a.* gibi spiroket ve hareketli mikroorganizmaların sayısında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Periodontal tedavi sonrası hastanın plak kontrolü iyi değilse patojenik plak 4 hafta içinde eski haline dönebilmektedir (DOUNGUDOMDACHA ve ark., 2001). Bu durum patojen mikroorganizmaların, periodontal aletlerin ulaşamadığı furkasyon bölgesi ve kök konkaviteği gibi subgingival bölgelerde kaldığına, dentil tübüllerine ve gingival dokulara invaze olmasına bağlı gelişebilmektedir (Quirynen ve ark., 2006).

BPT'nin ideal olarak uygulanmasının sonucu olarak meydana gelen iyileşmenin uzun bağlantı epiteliyle olması beklenmektedir (Caffesse ve Quinones, 1993). SRP işleminden sonra yeni bağlantı epitelinin oluşumu yaklaşık 2 hafta içinde tamamlanır ancak periodontal cebin yumuşak doku duvarındaki granülasyon dokusunun tamamen iyileşmesi biraz daha zaman alabilir.

BPT sonrasında dişeti çekilmesi veya ataşman kazancına bağlı olarak cep derinliğinde azalma meydana gelmektedir. İlhıtabin iyileşmesini takiben dokunun renginin kırmızıdan soluk pembeye dönmesi, kıvamında sıkılaşma meydana gelmesi, ödemin ortadan kalkmasıyla birlikte sondlamada kanamanın azalması ve dişeti çekilmesi beklenmektedir (Adriaens ve Adriaens, 2004). Ancak kök anatomisi, furkasyon varlığı, periodontal cep derinliği, kemik defektlerinin morfolojisi ve dişlerin pozisyonu kök yüzeyi düzleştirilmesi işleminin etkinliğini sınırlayan önemli faktörlerdendir (Low, 1995). Yapılan çalışmalar, BPT'nin subgingival alanda lokalize olan tüm mikroorganizma ve diştaşlarını tamamen uzaklaştıramadığını göstermektedir (Brayer ve ark., 1989; Nagy ve ark., 1992; Wylam ve ark., 1993; Anderson ve ark., 1996; Clifford ve ark., 1999; Kocher ve Langenbeck, 2000; Adriaens ve Adriaens, 2004). Subgingival alanda kalan diştaşı ve plak miktarının sondlama cep derinliği ile direkt ilişkili olduğu görülmektedir. Sondlama cep derinliği 0-3 mm arasında olan ceplerde diştaşı ve plak kalma oranı % 4-43 arasında iken, 4-6 mm arasındaki ceplerde % 15-38, 6 mm ve üstü ceplerde ise % 19-66 aralığında olmaktadır (Brayer ve ark.,

1989; Clifford ve ark., 1999; Carey ve Daly, 2001; Adriaens ve Adriaens, 2004). COPT ile yeterli görüş sağlanmadığı için etkili bir şekilde subgingival diştaşlarının ve depozitlerin temizlenmesi mümkün olmamaktadır (Johnson ve ark., 2002).

Özetle BPT periodontal hastalıkların tedavisinin çok önemli bir parçasıdır. BPT işleminden en az dört hafta sonra tedavi sonuçlarını belirlemek için hasta tekrar değerlendirilmelidir. Uygulanan tedavi başarılı ise destekleyici periodontal tedaviye geçilir. Hasta plak kontrolünü etkin bir şekilde yapıyorsa ve hekim doğru tedaviyi uygulamasına rağmen BPT başarılı olmamışsa; sondlanan cep derinliğinde önemli azalma olmadığında veya 5 mm ve daha üstü derin periodontal cep varlığında cerrahi periodontal tedavinin yapılması gündeme gelir. Cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra hastanın plak kontrolü zayıf veya yeterli değilse cerrahi periodontal tedavi fazına geçilmez.

2.4.2. Cerrahi periodontal tedavi

Cerrahi periodontal tedavi (CPT); temizlenebilir bir dentogingival yapı sağlayarak hastanın oral hijyenini kolaylaştırmak, dişetine fizyolojik formunu kazandırmak, cerrahi olmayan periodontal tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemleri için giriş sağlamak, rejeneratif yaklaşımlarla kaybedilen periodontal dokuları kazandırmak amacıyla uygulanır. CPT'nin diğer bir amacı da periodontal cep derinliğini azaltarak cep eliminasyonunu sağlamaktır (Kaldahl ve ark., 1993; Palcanis, 1996; Takei ve Carranza, 2011). Bu amaçla gerçekleştirilen periodontal cerrahi işlemler; gingivoplasti, gingivektomi, periodontal flepler ve mukogingival cerrahi tedavileri içermektedir. Periodontal tedavinin başarısı diş yüzeyindeki diştaşı ve plağın, enfekte sement dokusunun tümüyle elimine edilmesiyle ilişkilidir. Periodontal cep derinliğinin fazla olduğu, kök anatomisinin uygun olmadığı ve çok miktarda diştaşının olduğu durumlarda cerrahi olmayan periodontal tedaviyle yapılan SRP işleminde yeterli görüş sağlanamadığı için kök yüzeyinde temizlenemeyen alanlar kalabilmekte ve enflamasyon belirtileri devam etmektedir (Johnson ve ark., 2002; Kim ve ark., 2007). Bu gibi durumlarda diştaşını temizlemek ve pürüzsüz bir yüzey oluşturmak amacıyla rutin SRP işlemine ilave olarak periodontal flep ile tedavi gerçekleştirilebilir (Rateitschak-Pluss ve ark., 1992). Kronik periodontitisin tedavisinde

flep operasyonu; kemik defektleri varlığında, molar ve premolar gibi kök yüzeyindeki iritasyonların tamamen uzaklaştırılmayacağı düşünülen dişlerde, ikinci ve üçüncü sınıf furkasyon defektlerinde, rezektif veya rejeneratif tedavi gereksiniminde, orta ve derin periodontal ceplerin tedavisinde endikedir (Takei ve Carranza, 2011). Periodontal flep, kemik ve kök yüzeyinin daha iyi görülebilmesi ve bölgeye daha rahat ulaşabilmek için, dişeti veya mukozanın cerrahi olarak alttaki dokulardan ayrılan parçasına denir (Academy of Periodontology, 1996). Flep, kemiğin açıkta bırakılıp bırakılmayacağına göre tam kalınlık (mukoperiostal) veya yarım kalınlık (mukozal) olarak kaldırılabilir (Takei ve Carranza, 2011). Tam kalınlık flepte, periostu da kapsayan bütün yumuşak dokular alttaki kemiği açıkta bırakacak şekilde kaldırılır. Yarım kalınlık flep, epiteli ve alttaki bir miktar bağdokusunu içerir. Kemik, periostu da içeren bağ dokusu ile örtülü kalır (Mazzocco ve ark., 2011). Periodontal cep tedavisinde pek çok farklı yöntem kullanılmaktadır fakat kök yüzeyindeki birikintilere daha geniş görüş açısıyla ulaşmaya imkan sağladığı, cep duvarını keserek cep derinliğini elimine etmeyi veya azaltmayı ve rejeneratif yöntemlerin uygulanabilmesini sağladığı için en çok kullanılan yöntem periodontal flep operasyonlarıdır (Kotsakis ve ark., 2015). Periodontal cep tedavisinde kullanılan bir diğer teknik olan gingivektomi işleminin kemik içi ceplerde etkisiz kalması ve iltihabi durumların tekrarından dolayı periodontal flep operasyonları, kemik içi ceplerin tedavisinde daha çok tercih edilmektedir (Crea ve ark., 2014). Geçmişten günümüze birçok flep tekniği kullanılmıştır.

Robert Neumann 1912 yılında ilk defa flep operasyonu tekniklerinden bahsetmiştir (Gold, 1982). Ancak cep eliminasyonunda kullanılan flep işleminin ilk detaylı açıklaması 1918 yılında Leonard Widman tarafından yapılmıştır. Orjinal Widman flep tekniği olarak adlandırılan bu işlemde, cep epiteli ve granülasyon dokularının uzaklaştırılarak kök yüzeylerinin temizlenmesi amaçlanmıştır. Orjinal Widman flepte alveol mukozaya uzanan iki tane vertikal insizyon bulunur ve vertikal insizyonlar, gingival marjini takip eden, iltihabi bağ dokusunu ve cep epitelini uzaklaştıran horizontal insizyonla birleşir. Flep, marjinal alveol kemik yüzeyi 2-3 mm açığa çıkana kadar mukoperiosteal olarak kaldırılır ve operasyon sonunda cebi elimine etmek için dişeti kenarı kemikle aynı seviyeye getirilerek dikilir. Bu tekniğin gingivektomiye göre avantajları ise hastanın iyileşme döneminde daha az rahatsızlık

hissetmesi ve açılı kemik defektlerinde alveol kemiğin konturunun şekillendirilmesine olanak sağlamasıdır (Everett ve ark., 1971).

Birkaç yıl sonra Neumann (1920), Orjinal Widman flepten bazı farklılıkları olan flep tekniğini tarif etmiştir. Neumann flep tekniğinde, dişeti cebinin tabanına uzanan intrakreviküler (cep içi) insizyon yapılmakta ve flep mukoperiostal olarak kaldırılmaktadır. Bu teknikte de orjinal widman flepte olduğu gibi vertikal insizyonlar bulunmaktadır. Widman ile Neumann tekniğinin farkları;

- Neumann, lingualde veya palatinalde periodontal cep yok ise flebin sadece bukkal veya labial bölgede kaldırılabilceğini,
- Widman, operasyonunu en fazla 3 diş genişliğindeki bölgede yapılabileceğini,
- Neumann, daha geniş bir bölgede bu operasyonun yapılabileceğini, daha geniş alanda yapılan flep işleminin, kemik cerrahisi ve gingival uyum için daha iyi sonuçlar verdiğini savunmaktadır (Gold, 1982).

Daha sonraları Kirkland 1931 yılında modifiye flep operasyonunu tarif etmiştir. Bu teknikte öncekilerden farklı olarak vertikal insizyonlar bulunmamakta ve intrakreviküler insizyonlar mezial ve distal yönde uzatılmaktadır. Bu yöntemde; cep epiteli elimine edilir, granülasyon dokuları uzaklaştırılır ve kök yüzeyleri düzleştirildikten sonra flep orjinal pozisyonuna getirilerek dikilmektedir (Kirkland, 1931). Modiyife flepte, vertikal insizyonlar bulunmadığı için periodontal dokularda minimal travma oluşmakta ve hasta için daha konforlu bir iyileşme dönemi gerçekleşmektedir (Lindhe ve ark., 2008).

1954 yılında Nabers "yapışık dişetinin repoziyonu" adlı cerrahi teknikten bahsetmiştir. 1957 yılında Ariaudo ve Tyrrell bu cerrahi tekniği modifiye etmişlerdir ancak günümüzde kullanılan teknik 1962 yılında Friedman tarafından apikale repoziyone flep operasyonu adıyla oluşturulmuştur. Apikale repoziyone flep tekniğinde internal bevel insizyon, sulkuler insizyon, interdental insizyon ve vertikal insizyonlar kullanılır, kök yüzeylerine ulaşım sağlanarak bütün granülasyon dokuları ve depozitler temizlenir, gerekliyse kemik cerrahisi yapılır ve flep apikale konumlandırılarak dikilir. Amacına göre tam kalınlık veya yarım kalınlık olabilir. Bu

teknikte, yumuşak doku duvarının apikale yer değiştirmesiyle cep elimine edilir ve yapışık dişeti genişliği korunur veya artar. Yapışık dişeti genişliğinin artmasının sebebi ise cep duvarının yapışık dişetine dönüşmesidir. Apikale pozisyone flep; özellikle cep tabanı mukogingival birleşime kadar uzanan orta veya derin ceplerin varlığında, furkasyon problemi olan dişlerde ve diş kron boyu uzatılıcaksa endikedir. Apikale repozisyone flep kozmetik estetik sebeplerden dolayı üst çene anterior bölgede ve çürük riski fazla olan hastalarda kök yüzeylerinin açığa çıkmasından dolayı kontrendikedir (Lindhe ve ark., 2008).

1974 yılında Ramfjord ve Nissle, Orjinal Widman flep tekniğini geliştirerek günümüzde yaygın olarak kullanılan Modifiye Widman flep tekniğini tarif etmişlerdir (Ramfjord ve Nissle, 1974). Modifiye Widman flep diğer ismiyle *açık flep küretajı* tekniğine cep eliminasyonu için kemiğe yönelik işlemler ve flebin apikale konumlandırılması işlemleri yapılmaz. Bu teknikte amaç; alveoler kretin koronalinde kalan kök yüzeyinin görülebilmesi için cep duvarına komşu yumuşak dokuyu kaldırmak, daha koronal seviyede yeni ataşman oluşturmaaktır. Cep derinliğini azaltmaya veya elimine etmeye yönelik bir teknik olamamasına rağmen operasyon sonrası doku büzülmesi ve iltihabi durumun azalması sonucu cep derinliği azalabilir. Modifiye Widman flep tekniğinde, cep epitelinin uzaklaştırmak için gingival marjinden yaklaşık 1 mm uzaklıkta kemik teması alınarak başlangıç insizyonu olan internal bevel insizyon yapılır. İnternal bevel insizyon dişin uzun eksenine paralel olacak şekilde ve dişetini takip eden dantel formunda yapılır. Estetik kaygılar varsa veya yapışık dişeti genişliği az veya yetersiz ise direkt olarak ikinci insizyon olan intrakreviküler insizyon ya da sulkuler insizyon gerçekleştirilebilir. Üçüncü insizyon horizontal olarak yapılır, vertikal rahatlatıcı insizyonlar genellikle kullanılmamaktadır. Alveoler kemik kretinin bir kısmı görünecek şekilde bukkal ve palatinal yüzeyde flep mukoperiostal olarak kaldırılır. Cep epiteli ve granülasyon dokuları uzaklaştırılıp kök yüzeyi düzleştirme işlemleri yapıldıktan sonra flep interproksimal kemiği tam örtecek şekilde dikilir (Ramfjord ve Nissle, 1974; Lindhe ve ark., 2008).

Takei ve ark. 1985 yılında papil korumalı flep tekniğini tarif etmişlerdir. Bu teknikte, sulkuler insizyon yapılır ancak insizyon papillerin ortasından geçmez. Papili korumak için, lingual veya palatinal bölgede papil tepesinin en az 5 mm apikalinde

seminular insizyonlar kullanılır. Papiller; lingual veya palatinal bölgeden, fasiyal veya bukkal flebe bağlı kalacak şekilde serbestleştirilir (Takei ve ark., 1985).

Son yıllardaki rejeneratif işlemlerde, kemik grefti ve membran uygulamaları başarılı sonuçlar vermektedir. Rejeneratif işlemlere imkan vermesi, membran ve kemik greftinin ağız içi ortama açılmaması ve periodontal cep tedavisini daha az dişeti ve papil kaybıyla gerçekleştirmek için uygulanan iki çeşit flep tekniği vardır. Bu teknikler; papil korumalı flep ve sadece sulkuler insizyonun kullanıldığı konvansiyonel flep'tir. Papil korumalı flep uygulanacaksa papiller, operasyon sonunda defekt bölgesinin üstünü örtecek şekilde kalmalıdır. Bu flep yöntemini kullanabilmek için interdental bölgeler, papillerin bukkal ve lingual flepte kalmasına müsaade edecek genişlikte olmalıdır. İnterdental bölgeler dar ise konvansiyonel flep kullanılır (Carranza ve ark., 2011).

Günümüzde en çok kullanılan yöntem ise sadece sulkuler insizyon ile yapılan konvansiyonel fleptir. Bu teknik diğer tekniklere kıyasla daha az yumuşak doku kaybı ve daha iyi bir görüş sağladığı için yaygın olarak kullanılmaktadır. Konvansiyonel flep tekniğinde, cep tabanından kemik kretine doğru sulkuler insizyon yapılır ve papil kontakt noktasının altında ikiye ayrılır. Flep, mukoperiostal olarak kaldırılır ve diğer yöntemlerde olduğu gibi flepte inceltme yapılmaz. Flep yeteri kadar kalın olduğunda primer olarak kapatılan bölgede yara iyileşmesi daha konforlu ve komplikasyonsuz gerçekleşir (Carranza ve ark., 2011).

2.5. Periodontal Tedavi Sonrası Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi, erken ve geç dönem komplikasyonları olabilen zorlu bir klinik problemdir (Irvin, 1985). Yara iyileşmesinde amaç, yara bölgesinin kapatılması ve takip eden süreçte hastanın fonksiyonel ve estetik beklentilerinin karşılanarak, hasta konforunun sağlanmasıdır. Bu süreçte kanama kontrolü, enfeksiyondan korunma ve yara iyileşmesi için uygun şartların sağlanması gerekmektedir (Velnar ve ark., 2009). Cerrahi insizyon ile oluşan yaralanma sonrası periodonsiyumun cevabı diğer organ sistemlerindeki yara iyileşme mekanizmasıyla benzer şekildedir (Ataoglu ve Gürsel, 1999). Uygun ve etkili bir tedavi ile komplikasyonsuz yara iyileşmesini sağlamak için yara iyileşme fizyolojisinin iyi anlaşılması gerekmektedir.

2.5.1. Yara iyileşmesinin fizyolojisi

Yara iyileşmesinde; fonksiyonel ve yapısal doku bütünlüğünü geri kazanmaya yönelik karmaşık bir takım hücresel ve biyokimyasal olaylar gerçekleşmektedir. (Shah ve ark., 2012). Doku bütünlüğünün bozulduğu durumlarda; keratinosit, fibroblast, endotel, makrofaj ve trombositler gibi birçok hücrenin rol aldığı bir süreç başlar. Bu hücrelerin migrasyon, infiltrasyon, proliferasyon ve diferansiyasyonu ile yeni doku yapımı ve sonuçta yara iyileşmesi meydana gelir. Bu süreçte rol alan büyüme faktörleri, sitokin ve kemokinlerden en önemlileri; epidermal büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), interlökin ailesi (IL), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve tümör nekroz faktör (TNF)'dür (Hantash ve ark., 2008). Bu biyokimyasal mediyatörler, zararlı maddelerin uzaklaştırılması, konak savunması ve iyileşmenin gerçekleşmesi için gerekli olan hücresel olayları stimüle veya inhibe eder (Childress ve Stechmiller, 2002).

Yara iyileşmesi; enflamasyon, hücre migrasyonu, anjiogenez, matriks sentezi, yeni kollajen oluşumu ve epitelizasyon gibi çeşitli hücresel ve moleküler basamakları kapsayan kompleks bir süreçtir (Pierce ve Mustoe, 1995; Eming ve ark., 2007). Zarar görmüş dokunun onarımını içeren yara iyileşmesi, biyolojik bir cevaptır (Dinçer ve ark., 1996). Yaralanma olayı sonrasında lokal ve sistemik immün yanıtlar aktive olmaktadır. Doku bütünlüğünün bir travma sonucu bozulması, travma türüne bağlı olmaksızın yara bölgesinin fonksiyonel ve morfolojik özelliklerinin yeniden kazanılmasını sağlayacak olan bir seri fizyolojik olaylar zincirini başlatır (MacKay ve Miller, 2003).

Yaralanma sonrası yer alan olaylar, birbiri ardına süreklilik taşıyan, başlangıcı ve sonu kesin sınırlarla ayrılamayan üç aşamadan oluşmaktadır (MacKay ve Miller, 2003). Bu aşamalar; hemostaz ve enflamasyon evresi, proliferasyon (kollajen yapım) evresi, maturasyon ve remodeling evresi olarak sıralanabilir (Clark, 1993a). Hemostaz ve enflamasyon evresinde, yara oluşumu ile başlayan uyarıya karşı vasküler ve hücresel yanıt oluşur (Eming ve ark., 2007). Proliferasyon evresi, ekstraselüler matriks depozisyonu ve yara bölgesine fibroblast göçü sonrası fibroblastların bölgede hakim olmasıyla; granülasyon dokusunun oluşumu, epitelizasyon ve yara kontraksiyonu ile karakterizedir (Velnar ve ark., 2009). Maturasyon ve remodeling evresi ise oluşan tamir

dokusunun yapısal dayanıklılık ve fonksiyonel yeterliliğinin şekillendiği evredir (Shah ve ark., 2012). Yara iyileşmesinde en önemli özellik ise bir faz tamamlanamadığı zaman devam eden fazın başlamaması ve iyileşmenin durmasıdır (MacKay ve Miller, 2003).

2.5.1.1. Hemostaz ve enflamasyon evresi (0. - 5. Gün)

Travma veya cerrahi müdahale sonucu oluşan doku hasarına, organizmanın cevabı enflamasyonla başlar (Stashak, 1991; Eming ve ark., 2007). Enflamasyon, lökositlerin doğrudan migrasyonu ile enflamasyon bölgesinde birikmesi sonucu organizmayı kan kaybına karşı korumak, yabancı maddelerin invazyonunu önlemek ve yara bölgesini onarıma hazır hale getirmek için organizmanın gösterdiği vasküler, hümmoral ve hüresel bir reaksiyondur (Stashak, 1991; Singer ve Clark, 1999; Theoret, 2004). Enflamasyon, damar genişlemesi (vazodilatasyon) ve kılcal damar geçirgenliğinin (permeabilite) artışıyla sonuçlanır (Singer ve Clark, 1999). Yaralanma sonrası damar ve doku bütünlüğü bozularak kanama meydana gelir (Deodhar ve Rana, 1997; Singer ve Clark, 1999; Li ve ark., 2007). Kanamayla birlikte başlayan hemostaz evresi ile yara iyileşmesinin ilk aşaması başlar (Singer ve Clark, 1999; Li ve ark., 2007;). Kan damarları bu dönemin en önemli elemanlarıdır. Doku travması veya cerrahisi ile oluşan kanama sonrası Hageman faktörünün aktive olmasıyla trombositlerce yönetilen pıhtılaşma mekanizması devreye girer. Bu evrede, bir fibrin pıhtısı boyunca toplanmış trombositler; başlangıç trombüsünü oluşturur, doku onarımıyla sonuçlanacak olan bir takım düzenli olaylar serisini başlatır ve çeşitli büyüme faktörleri ve mediyatörleri salgılar (Kirsner ve Eaglstein, 1993; Lazarus ve ark., 1994). Bu mediyatörler ve büyüme faktörleri, nötrofil ve makrofajlar için kemoatraktan görevi üstlenir. Yara bölgesine gelen nötrofil ve makrofajlar nekrotik doku, bakteri ve ürünlerinin ortamdaki uzaklaştırılmasını sağlar. Enflamatuvar evrede, yara oluşumu ile başlayan etkiye karşı vasküler ve hüresel yanıt oluşur (Hantash ve ark., 2008).

2.5.1.2. Vasküler yanıt

İlk vasküler yanıt, kanama sonrası gerçekleşen kısa ve geçici bir damar daralması (vazokonstriksiyon) ve hemostazı içerir. Hemostaz ile yara bölgesini nekrotik dokudan ve yabancı maddelerden temizleyen, bölgeyi doku iyileşmesine ve

rejenerasyonuna hazırlayan bir yanıt başlar (Kirsner ve Eaglestein, 1993; Lazarus ve ark., 1994). Doku hasarından sonra hücre membranları, tromboksan A2 ve prostaglandin F2 α gibi vazoaaktif komponentler salgılar. Bu komponentler, hasar gören damarlarda 5 ila 10 dakikalık geçici bir vazokonstrüksiyona neden olur (Theoret, 2004; Broughton ve ark., 2006a). Bu geçici damar daralması, kan akım miktarını azaltarak kan kaybını önler ve hemostazın şekillenmesine yardımcı olur (Mutsaers ve ark., 1997; Phillips, 2000; Strodtbeck, 2001). Kan damarlarında meydana gelen hasar, kan bileşenlerinin dokular arası boşluğa sızmasına neden olur. Damarın endotel bütünlüğünün bozulması sonucu subendotelyal yapı ve bağ doku bileşenleri açığa çıkar. Vasküler subendotelyal kollajenin açığa çıkması, dolaşımdaki trombositlerin hızla yara bölgesinde kümelenmesine (agregasyon) ve yapısal proteinlere bağlanmasına (adezyon) neden olur. Kümeleşen trombositlerin, damarı tıkaması ve Hageman faktörünü aktive etmesiyle pıhtılaşma süreci başlar (Regan ve Barbul, 1994; Li ve ark., 2007).

Kollajenin yapısında bulunan prolin ve hidroksprolin aminoasitleri trombositlerin kollajenle teması sırasında trombositleri aktive eder. Trombositlerin aktive olmasından sonra, trombositler granül içeriklerini boşaltarak yeni trombositlerin aktif hale gelmesini sağlar. Aktive olmuş trombositler kümeleşerek geçici bir pıhtı tabakası oluşturur. Trombositlerin salgıladığı trombin, fibrinojenin fibrine proteolizisini başlatır. Fibrin ağı, stabil hemostatik tıkaçı oluşturmak üzere trombosit kümelenmesini güçlendirir. Oluşan hemostatik tıkaç, hemostazı sağlar ve buraya gelecek olan hücreler için iskelet görevi üstlenir (Karukonda ve ark., 2000). Ayrıca aktive olan trombositler, granül içeriklerini boşaltarak; kemotaktik, vazoaaktif mediyatörlerin ortama salınmasını sağlar. Bunlar trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), trombosit faktör IV, fibronektin, serotonin, tromboksan A2, fibrinojen, von Willebrand faktör ve trombozpondin gibi faktörler ile tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin- 1 (IL-1), biojenik aminler, prostoglandinler gibi sitokinlerdir (Kirsner ve Eaglestein, 1993; Stadelmann ve ark., 1998; Beanes ve ark., 2004; Li ve ark., 2007). Bu salgılanan büyüme faktörü ve sitokinler; nötrofilleri, makrofajları, endotelyal hücreleri ve fibroblastları aktive ederek yara iyileşmesinin evrelerinde önemli rol alırlar (Regan ve Barbul, 1994).

Oluşan geçici vazokonstrüksiyondan yaklaşık 20 dakika sonra mast hücrelerinden salınan histamin, serotonin, prostaglandin E1 ve prostaglandin E2 aracılığı ile gerçekleşen vazodilatasyon ve permeabilite (geçirgenlik) artışı sonucu, kan hücrelerinin diapedezi, sıvı ve proteinlerin damar dışına çıkışı gerçekleşir (Regan ve Barbul, 1994; Stadelmann ve ark., 1998; Govindarajan ve ark., 2004). Gerçekleşen vazodilatasyon 72 saat boyunca devam etmektedir. Fibrinojen, trombin ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin yardımı ile oluşan pıhtı; fibrin, fibronektin, trombin, trombosit, vitronektin, von Willebrand faktör ve trombozpondin gibi kan proteinleri ile eritrosit ve lökosit gibi şekilli elementleri içerir. Pıhtıyı oluşturan bu faktörler, enflamatuar reaksiyonu başlatan sitokin ve büyüme faktörlerini salgılar. Pıhtı ile kontaminasyon önlenir ve yara iyileşmesi için geçici bir matriks sağlanmış olur. Ayrıca fibrin pıhtıları yara bölgesindeki lenfatikleri tıkayarak sıvının yara bölgesinden drene olmasını önler. Böylece enflamasyon lokalize bir olay olarak kalır. Enflamasyonun lokalize olmasıyla bölgede kızarıklık, şişlik, ısı artışı ve yara bölgesinden salınan nöropeptitlerden kaynaklanan ağrı görülür (Stashak, 1991; Regan ve Barbul, 1994). Pıhtılaşma sürecinde aktive olan komponentlerden, mast hücrelerinden, yaralı ve aktive olmuş mezenseyal hücrelerden salgılanan çeşitli vazoaktif mediyatörler ve kemoatraktanlar aracılığı ile kan dolaşımından yara bölgesine ilk olarak enflamatuar lökositler gelir ve böylece enflamatuar hücre göçü başlamış olur (Kirsner ve Eaglstein, 1993; Singer ve Clark, 1999; Theoret, 2004).

2.5.1.3. Hücresel yanıt

Enflamatuar evrede hücresel yanıt, vasküler değişikliklerin görülmesinden kısa bir süre sonra başlar. Hemostaz gerçekleştikten sonra yaralanmanın erken döneminde gelişen vazokonstrüksiyonun yerini histamin, serotonin, prostoglandin E1 ve prostoglandin E2 aracılığı ile şekillenen vazodilatasyon süreci alır. Bu aşamada, hasarlı dokunun ve bakterilerin uzaklaştırılması için gerekli birçok farklı hücre tipinin infiltrasyonu gerçekleşir. Damar geçirgenliğinin artışı ile birlikte plazma ve nötrofillerin damar dışına çıkışı gerçekleşir. Trombosit ve bakteriler tarafından salgılanan TGF- β ve kompleman bileşenleri gibi kemoatraktan ajanlar nötrofillerin yara bölgesinde toplanmasını sağlar (Childress ve Stechmiller, 2002). Travmayı takiben ilk 6 saat içinde yara bölgesine gelen ilk lökositler, nötrofillerdir ve kısa sürede bölgedeki sayıları artar

(Kirsner ve Eaglstein, 1993; Regan ve Barbul, 1994). Yara bölgesinde mikroorganizma mevcut ise nötrofiller bölgeye daha hızlı bir şekilde göç eder (Strodtbeck, 2001). Yara bölgesinde nötrofillerin sayısı maksimum seviyeye 24 ile 48. saatlerde ulaşır (Regan ve Barbul, 1994; Theoret, 2004). Nötrofiller yara bölgesindeki bakterileri, nekrotik dokuları ve yabancı cisimleri fagosite eder (Deodhar ve Rana, 1997; Stadelmann ve ark., 1998; Aukhil, 2000; Schultz, 2012). Bu süreçte proenflamatuar sitokinler olarak bilinen IL-1 ve TNF- α 'da önemli rol oynar (Aukhil, 2000; Theoret, 2004; Schultz, 2012). Nötrofiller farklı tiplerde çeşitli proteazlara sahiptir. Bunlardan serin proteazlar geniş bir etkiye sahipken, metalloproteinazlar özellikle kollajeni sindirir. Her iki proteaz da yara bölgesinde önceden var olan ekstraselüler matriksi yıkıma uğratar. Ayrıca nötrofiller, prostaglandin E ve çeşitli enzimler salgılayarak nekrotik dokunun yıkımını kolaylaştırır (Broughton ve ark., 2006a). Enfeksiyonun bulunmadığı durumda yara bölgesindeki nötrofillerin sayısı üçüncü günden sonra hızla azalır. Enfeksiyon varlığında ise nötrofil infiltrasyonu enfeksiyon kontrol altına alınıncaya kadar devam eder dolayısıyla yara bölgesinde kalma süreleri ve sayıları artar (Stashak, 1991; Aukhil, 2000; Strodtbeck, 2001). Nötrofil aktivitesi, bakteri ve ürünlerinin uzaklaştırılmasının ardından sonlanır. Nötrofiller, yaralanmadan sonraki 48-72 saat içinde yerini monosit/makrofajlara bırakır (Broughton ve ark., 2006a; Novak ve Koh, 2013). Yara bölgesindeki ölen nötrofillerin lizozomal enzimleri, nekrotik dokuları yıkıma uğratarak enflamatuar reaksiyona katkıda bulunur ve ortamdaki ölü nötrofiller, doku makrofajları tarafından fagosite edilir (Singer ve Clark, 1999; Beanes ve ark., 2004; Li ve ark., 2007).

Enflamatuar evrenin diğer önemli hücresi, makrofajlardır. Makrofajlar, kandaki monositlerin dokuya geçmesiyle oluşan mononükleer fagositik hücrelerdir (Stashak, 1991). Monositlerin, enflamasyon bölgesine gelmelerine; fibrin, alginat, hipoksik ortam, artmış laktat konsantrasyonu, matriks yıkım ürünleri, trombin, enflamatuar proteinler, bakteri endotoksinleri, enflamatuar hücre ürünleri, nötrofil ve trombositlerden salınan birçok kemoatraktan madde aracılık eder. Makrofajlar, nekrotik dokuları, bakterileri ve fonksiyonel olmayan nötrofilleri fagosite etmenin yanı sıra proenflamatuar sitokin (IL-1 ve IL-8) ve büyüme faktörü (FGF, EGF, TGF- β ve PDGF) salgılayarak enflamatuar yanıtı güçlendirir. Ayrıca makrofajlar, granülasyon dokusu yapımını başlatır ve proteolitik enzimlerle (matriks metalloproteinaz ve kollajenaz) lokal dokunun yeniden

oluşumunu düzenler (Stashak, 1991; Kirsner ve Eaglstein, 1993; Theoret, 2004; Barrientos ve ark., 2008; Kondo ve Ishida, 2010). Önceden makrofajların sadece fagositik fonksiyonları olduğu düşünülürken bugün yara iyileşme sürecinde çok önemli bir hücre olduğu gösterilmiştir. Bunun en önemli nedeni yara iyileşmesi için gerekli; TGF- β , TNF- α , IL-1 PDGF, FGF ve EGF gibi büyüme faktörlerini sentezleyerek salgılamalarıdır (Novak ve Koh, 2013). Trombosit ve nötrofiller tarafından başlatılan yara onarımı, makrofajlar tarafından sürdürülür. Aşırı kontamine olan yaralar; makrofajların daha fazla uyarılmasına, enflamatuar fazın uzamasına, dolayısıyla iyileşmenin gecikmesine neden olabilir. Makrofajların sayısı ve aktivitesi yaralanmadan sonra azalsa da makrofajların etkisi yara iyileşmesi tamamlanana kadar devam eder (Novak ve Koh, 2013).

2.5.1.4. Proliferasyon evresi (3. - 14. Gün)

Enflamatuar evrede salınan büyüme faktörleri ve sitokinler yara iyileşmesinin ikinci evresi olan proliferasyon evresinin başlamasını uyarır. Proliferasyon evresi yara bölgesinde doku makrofajlarının ve fibroblastların artması, lökositlerin azalması ile karakterizedir. Bu evre enflamasyonu takiben yaralanmadan sonraki 3. ile 5. günler arasında, yaradaki kan pıhtısı, nekrotik doku, yabancı cisimler ve enfeksiyon gibi bariyerler kalktıktan sonra başlar.

Proliferatif dönemde, fibroblastların yara bölgesinde baskın hücre olmasıyla; granülasyon dokusunun oluşumu, epitelizasyon ve yara kontraksiyonu olayları gerçekleşir (Regan ve Barbul, 1994; Singer ve Clark, 1999; Beanes ve ark., 2004; Theoret, 2004).

2.5.1.5. Granülasyon dokusunun oluşumu

Granülasyon dokusu oluşumu yaralanmadan sonraki 3. ile 6. günler arasında başlar (Theoret, 2004). Granülasyon dokusu; fibronektin, hyaluronik asit ve kollajenden oluşan geçici bir matriks içindeki kan damarları, fibroblast, makrofaj ve enflamasyon hücrelerini içeren dokudur. Granülasyon terimi, yara yüzeyindeki dokunun parlak, kırmızı ve granüler görünümünden kaynaklanmaktadır (Kirsner ve Eaglstein, 1993; Regan ve Barbul, 1994; Singer ve Clark, 1999; Theoret, 2004; Schultz, 2012).

Granülasyon dokusu, yaraların iyileşmesinde, sistemik bir enfeksiyona karşı bariyer görevi üstlenir ve epitel hücrelerinin göç etmesi için bir zemin oluşturur (Stashak, 1991; Broughton ve ark., 2006a;). Enflamatuar evre sürecinde şekillenen geçici matriks, içerdiği büyüme faktörleri, sitokinler, hyaluronan ve fibronektin vasıtasıyla, granülasyon dokusu oluşumunu destekler (Kessides ve Khachemoune, 2014).

Granülasyon dokusunun oluşumu, fibroplazia olarak tanımlanan fibroblastların aktivasyonu ile yeni damar oluşum süreci olan, anjiogenezis ile karakterizedir (Kirsner ve Eaglstein, 1993; Regan ve Barbul, 1994; Theoret, 2004).

2.5.1.6. Fibroplazia

Yara iyileşmesi, ekstraselüler matriks komponentlerinin sentezi ve birikiminde anahtar rol oynayan fibroblastların proliferasyonunu içerir (Clark, 1993a; Theoret, 2004). Fibroplazia, yara bölgesinde granülasyon dokusu oluşumu ile başlayan, fibroblastların yara kenarlarından köken alarak yara bölgesine göç edip proliferolmaları, kollajen üretmeleri ve kollajenin yara bölgesinde birikim süreci olarak tanımlanır (Clark, 1993b). Enflamatuar hücrelerden salınan EGF ve TGF gibi büyüme faktörleri, fibroblastların yara bölgesine göç etmesinde ve proliferasyonunda rol oynarlar (Gray ve ark., 1990; Stashak, 1991). Fibroblastlar bağ dokusunu çevreleyen farklılaşmamış mezenşimal hücrelerden köken alarak, önceden oluşan fibrin pıhtısı içindeki lifler ve yeni gelişen kapiller boyunca sitoplazmik uzantılar oluşturarak yaranın içine doğru hareket eder (Stadelmann ve ark., 1998; Singer ve Clark, 1999;). Fibroblastlar yaralanmadan sonraki 3–4. günlerde yara bölgesinde görülmeye başlar ve 7. günde pik seviyeye ulaşır, 15–21. güne kadar yara bölgesinde aktif olarak kalır (Stashak, 1991; Deodhar ve Rana, 1997; Theoret, 2004; Broughton ve ark., 2006b).

Yara bölgesine gelen fibroblastlar, yeni ekstraselüler matriks ve matür olmayan kollajenin (tip III) sentezini gerçekleştirir (Deodhar ve Rana, 1997). Fibroblastlar, fibrin pıhtısını geçici matriks olarak kullanır ve bu geçici matriks hızla glikoprotein (fibronektin–laminin), proteoglikan (hyaluronik asit) ve kollajenden (başlangıçta tip III, daha sonra tip I) oluşan gevşek bir yapıya sahip ekstraselüler matriks ile yer değiştirir (Stashak, 1991; Regan ve Barbul, 1994; Deodhar ve Rana, 1997).

Bağ dokusunun ana makromolekölü kollajendir. Kollajen molekülü pek çok hücreden sentez edilebilir, fakat en önemli kaynak fibroblasttır. Fibroblastlar, yumuşak doku zedelenmesinin iyileşmesinde temel ürün olan kollajeni sentezleyerek yara bölgesinin direncini sağlar. Kollajen sentezi 2. haftada hızlanır, birikimi 2. ve 3. haftalarda en yüksek seviyededir, 3. hafta sonunda sentez ve yıkımı dengededir, 4. haftadan sonra sentezi azalır. Kollajenin yapısı ağırlıklı olarak hidroksiprolin ve hidroksilizin aminoasitlerinden oluşur. Kollajen oluşumu, tropokollajen moleküllerinin ekstraselüler matrikse bırakılmasıyla şekillenmeye başlar. Başlangıçta oluşan olgunlaşmamış kollajen fibrilleri, birbirleriyle çapraz bağlantı kurarak olgun kollajeni oluşturur (Stashak, 1991; Diegelmann, 2001). Yarada erken dönemde gerilim direncinin artması kollajen formasyonuna bağlı iken, sonraki direnç artışı skar dokusunun olgunlaşmasına bağlıdır (Natori ve ark., 1999). İnsizyon yaralarının oluşumundan 3–4 gün sonra yara içindeki pıhtının fibrin iplikleri yara yüzeyine dikey olarak yönelirler. Yaklaşık 6 gün sonra ise, insizyonel yara arasındaki kapiller, fibroblastlar ve kollajen lifleri yara yüzeyine paralel bir yapı olarak yara dudaklarını birbirine bağlar (Regan ve Barbul, 1994). Yara bölgesindeki düşük oksijen seviyesi ve asidik ortam, fibroblast proliferasyonunu uyarır (Kirsner ve Eaglstein, 1993). Anjiogenezis sürecinde şekillenen yeni damar oluşumu, yara bölgesinde oksijen seviyesini arttırarak fibroblast proliferasyonu azaltır. Oksijensiz ortam kollajenlerin çapraz bağlanmasını engeller. Kollajenlerin çapraz bağlanması için oksijen zorunludur (Kirsner ve Eaglstein, 1993; Regan ve Barbul, 1994).

Matriksin birikmesi ve fibroblastlarda protein sentezinin sona ermesinden sonra, fibroblastlar fenotipik karakterlerini değiştirerek miyofibroblast formuna dönüşür (Theoret, 2004; Nauta ve ark., 2011;). Miyofibroblastlar elektron mikroskopunda yapı olarak, hem düz kas hücrelerinin hem de fibroblastların özelliklerini gösterir ve özellikle onarım sürecinin 2. haftasında yara kontraksiyonuna katkıda bulunur (Kirsner ve Eaglstein, 1993; Hakkinen ve ark., 2000).

2.5.1.7. Anjiogenezis

Yara yüzeyi başlangıçta iskemiktir, oksijen ve besin transferi olmadan iyileşme gerçekleşemez (Robson ve ark., 1990). Proliferasyon evresinde, rejeneren dokuların

artan metabolik ihtiyaçlarını karşılamak üzere oksijen ve besin sağlamak amacıyla lokal bir mikrodolaşım sağlanmalıdır. Bu amaçla, VEGF ve bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi büyüme faktörlerinin etkisi altında endotel hücreler yara kenarlarından yaranın merkezine doğru göç eder. Böylece birçok yeni kapiller damar içeren mikrovasküler bir aę oluşur (Velnar ve ark., 2009). Mevcut damarların kapiller tomurcuklanması ile yeni kapiller damarların oluştuğu bu olaya anjiogenezis denilmektedir.

Anjiogenezis sonrası yara bölgesinde kan akımı artar. Bu sayede, enflamatuar hücrelerin birbirleri ile etkileşimi ve kan damarlarından yara bölgesine geçişleri mümkün olur (Kondo ve Ishida, 2010). Anjiogenez yaralanmadan sonraki 4. günde başlar. Yara iyileşmesinde fibroblastların proliferasyon süreci ile paralel olarak gelişen anjiogenezis, yara bölgesinde var olan endotel hücrelerden yeni kan damarları oluşumunu kapsar (Clark, 1993a; Kirsner ve Eaglstein, 1993; Stadelmann ve ark., 1998; Theoret, 2004). Yara onarımında mezenşimal hücrelerin migrasyonu, proliferasyonu ve sentez işlemini gerçekleştirebilmeleri için gerekli oksijen ve enerji, yeni oluşan kan damarları ile sağlanır (Stadelmann ve ark., 1998; Singer ve Clark, 1999).

Anjiogenezis, serum ve ekstraselüler ortamdaki kaynaklanan birçok faktör tarafından aktive edilir. Yaralanma, dokuda yıkıma ve hipoksiye yol açarak, makrofaj ve trombosit gibi hücrelerden enflamasyon mediyatörlerinin salgılanmasına neden olur (Theoret, 2004). Özellikle bFGF, proteazların sentezini stimüle ederek, endotel hücrelerinin migrasyonunu destekler (Regan ve Barbul, 1994). Yara kenarlarındaki keratinositlerden, fibroblastlardan, makrofajlardan, trombositlerden ve diğer endotel hücrelerinden salgılanan VEGF, ekstraselüler matriks komponentlerinin bağlanması aracılığıyla eden bir çok yüzey reseptörlerini indükleyerek hücreler migrasyonu kolaylaştırır (Theoret, 2004; Broughton ve ark., 2006b; Li ve ark., 2007;). Endotel hücrelerinin proliferasyonu ile yara yüzeyinde kapiller tomurcuklar oluşur. Böylece anjiogenik uyarılara cevap olarak yaralanmadan sonraki ikinci günde kapillerin ucunda bulunan endotel hücreler yara içine doğru hareket eder ve ard arda dizilerek kapiller tomurcuklanmayı ve diğer yönlerden gelen tomurcuklarla birleşip kapiller dallanma oluşturarak kapiller ağı şekillendirir (Kirsner ve Eaglstein, 1993; Regan ve Barbul, 1994; Singer ve Clark, 1999).

2.5.1.8. Epitelizasyon

Epitelizasyon, yaralanmadan sonra dokunun bariyer özelliğinin yeniden kazandırılması amacıyla epitel hücrelerinin ayrılmasını, göç etmesini, çoğalmasını, organize ve keratinize olmasını kapsayan bir süreçtir (Deodhar ve Rana, 1997; Singer ve Clark, 1999). Tam kalınlıktaki açık yaralarda epitelizasyon, yara kenarlarındaki epitel hücrelerinden köken alır (Kirsner ve Eaglstein, 1993; Regan ve Barbul, 1994; Singer ve Clark, 1999; Broughton ve ark., 2006a). Yaranın meydana gelmesinden sonra oluşan pıhtı tabakası epitelizasyon için geçici bir engel oluşturur (Novak ve Koh, 2013). Keratinositler; tip V kollajen, nötral proteazlar, plazminojen aktivatörü, kollajenaz ve fibronektin üreterek epitelizasyon sürecine katkıda bulunur (Kessides ve Khachemoune, 2014). Fibronektin, epitel hücrelerinin yara tabanına doğru hareket etmelerine rehberlik eder (Deodhar ve Rana, 1997). Kollajenaz ve diğer proteazlar ise; epitel hücreler yalnızca canlı yüzeyler üzerinde göç edebildikleri için, pıhtı ile canlı yüzey arasındaki bağlantıyı ayırarak epitel hücrelerine göç edecek zemini oluşturur (Deodhar ve Rana, 1997). Epitelizasyon, serbest yara kenarları tarafından başlar ve epitel hücrelerinin ilerlemesi başka bir doğrultudan gelen hücrelerle karşılaşınca kadar devam eder, bu noktada kontak inhibisyonu kurulur ve ilerleme durur (Theoret, 2004). Dikiş uygulanan yaralarda epitelizasyon hemen başlar ve 24–48 saat içinde yaranın iki dudağı arasında periferden merkeze tek katlı epitel bir köprü oluşur. Bu köprü, yaranın dışarıdan gelebilecek tehlikelere karşı oluşturduğu ilk koruma engelidir (Regan ve Barbul, 1994). Ayrıca, epitel hücreler dikiş ipliğinin doku içinde kalan bölümü boyunca da göç eder (Stashak, 1991). Enfeksiyonun bulunmadığı, nemli ortam ve yeterli oksijen koşullarının sağlandığı yaralarda, epitel hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonu maksimumdur (Singer ve Clark, 1999). Aşırı granülasyon dokusu gelişimi, kronik enflamasyon varlığı ve yara yatağındaki fibrin kalıntıları epitelizasyonun bozulmasına neden olur (Kessides ve Khachemoune, 2014).

Epitelizasyon süreci, derinin aksine oral mukozada daha hızlı gerçekleşir. EGF, TGF- α ve FGF gibi büyüme faktörlerinin salınımı, epitel hücre migrasyonu ve proliferasyonunu uyararak epitelizasyonu hızlandırır (Kondo ve Ishida, 2010).

Yara dokusundan ve enflamatuar hücrelerden (makrofaj ve nötrofil) köken alan sitokin ve büyüme faktörlerine yanıt olarak fibroblastlar, yara bölgesine göç eder

(Kondo ve Ishida, 2010). Fibroblastlar, yara iyileşmesinde görev alan en önemli mezenşimal hücrelerdir. Hem "üretim" hem de "mekanik" görevleri vardır. Fibroblastlar, geçici matriksin yerini alacak olan kollajen bazlı matriksin üretiminden sorumludur. Tek bir fibroblastın tüm ekstraselüler matriks komponentlerini ard arda ya da aynı anda sentezleme kapasitesi vardır. Mekanik görevleri ise; kontraktıl özellikleri sayesinde yara kontraksiyonunu sağlamalarıdır (Gabbiani, 2003).

2.5.1.9. Yara kontraksiyonu

Yara kapamasının gerçekleşmesi amacıyla yara kenarlarının yara merkezine doğru hareketi olarak tanımlanan yara kontraksiyonu yaralanmadan sonraki 1. ve 2. haftalarda gerçekleşir (Grinnell, 1994). Granülasyon dokusundaki fibroblastlar, PDGF ve TGF- β 'nın etkisi ile fenotipik olarak miyofibroblastlara dönüşür (Hakkinen ve ark., 2000; Nauta ve ark., 2011). Miyofibroblastlar, fibroblastlardan köken alan, sitoplazmasında düz kas benzeri mikrofilamentler içeren hücrelerdir (Kirsner ve Eaglstein, 1993; Nauta ve ark., 2011). Yara kontraksiyonunda miyofibroblastların düz kas hücreleri gibi davrandıkları ve aktin-miyozin içerdiği düşünülmektedir (Gabbiani, 2003). Bu hücreler sadece yara dokusunda bulunur, sağlam bağ dokusunda bulunmaz (Clark, 1993b; Theoret, 2004). Elektron mikroskop çalışmaları, yaralanmalarda özellikle granülasyon dokusunda miyofibroblastların sayısının yüksek olduğunu ortaya koymuştur (Kirsner ve Eaglstein, 1993; Hakkinen ve ark., 2000; Kondo ve Ishida, 2010).

2.5.1.10. Maturasyon ve remodeling evresi (Olgunlaşma ve Yeniden Şekillenme Evresi) (7. Gün - 1. Yıl)

Maturasyon ve yeniden şekillenme evresi yara iyileşmesinin en uzun süren evresidir. Bu evre, yaralanmadan sonraki 1. haftada başlar aylar hatta yıllar boyunca devam eder (Regan ve Barbul, 1994). Bu evrede, hücresel yoğunluğu ve damarlanması fazla olan granülasyon dokusunun yerini daha az hücre ve damardan oluşan skar dokusu alır. İyileşen yaranın metabolik ihtiyacı azaldıkça yoğun kapiller ağı gerilemeye başlar. Bu fazın en önemli özelliği, kollajen birikimi ve düzenlenmesidir. Kesintisiz kollajen sentezi yaralanmadan sonra 5. haftaya kadar devam eder (Broughton ve ark., 2006a). Kollajen matriksi; sitokin ve büyüme faktörlerinin etkisi altında sürekli parçalanır,

yeniden sentezlenir, düzenlenir ve çapraz bağlarla skar dokusunun içinde sabitleşir. Biriken Tip III kollajen'in yerini yavaş yavaş daha güçlü olan Tip I kollajen alır. Böylece yara dokusunun gerilim gücü giderek artar ve en sonunda orijinal gücünün % 80'ine ulaşır (Shah ve ark., 2012).

Yara iyileşmesinde yapım kadar yıkım olayları da önemlidir. Yeniden şekillenme evresi boyunca devam eden kollajen yıkımı, büyük ölçüde matriks metalloproteinazlar (MMP) tarafından düzenlenir (Li ve ark., 2007). MMP aktivitesi, doku inhibitörü metalloproteinazlar (TIMP) tarafından düzenlenir. TIMP'lar, skar formasyonu içerisindeki proteolitik aktivitenin kontrolünü sağlar. Bu dengenin herhangi bir şekilde bozulması, aşırı ya da yetersiz matriks oluşumu ya da yaranın açık kalması ile sonuçlanır (Schultz ve Mast, 1999).

Periodontal tedavide hedef, zarar görmüş periodontal dokuların yapı ve fonksiyonlarını tamamen yerine koymaktır. Rejenerasyon, zarar görmüş dokuların yeniden gelişmesidir. Ancak periodonsiyumdaki yara iyileşmesi, periodonsiyumun kompleks yapısı nedeniyle, genellikle tamir ile gerçekleşmektedir. Tamir şeklindeki iyileşme, kaybedilen dokuların skar oluşumuyla yerine konmasıdır ancak diğer bağ dokularından farklı olarak dişetinde skar formasyonu gözlenmez (Wong ve ark., 2009). Periodonsiyumda tamir; uzun bağlantı epiteli, kök rezorpsiyonu ve bağ dokusu adezyonu, kök rezorpsiyonu ve ankiloz şeklinde olabilmektedir (Takata, 1994). İyileşmenin şekli uygulanan tedaviye göre değişmektedir. SRP ve periodontal flep operasyonu sonrası iyileşmenin, uzun bağlantı epiteli ile olduğu ve yeni bağ dokusu ataşmanı oluşumunun engellendiği insan ve hayvan histolojik çalışmalarında gösterilmiştir (Stahl, 1979; Egelberg, 1987).

2.6. Periodontal Flep Operasyonu Sonrası Yara İyileşmesi

Kan damarlarının bütünlüğünün bozulması sonucu kanama meydana gelir. Kan hücreleri transgingival olarak diş ve flep arasını doldurur. Saniyeler içinde plazma proteinleri, birincil olarak fibrinojen, yara yüzeylerine geçer ve fibrin örtüsünün adherensi için başlangıç oluşturur. 1 saat içinde iyileşmenin erken enflamatuvar fazı mukogingival flepten bu fibrin örtüsüne nötrofil infiltrasyonu ile başlar ve kök yüzeyi nötrofillerle kaplanır. Nötrofiller, zarar görmüş ve nekrotik dokuyu fagosite eder. Üç

gün içinde enflamasyon reaksiyonu geç faza girer. Nötrofil infiltrasyonu azalır, makrofajlar artar. Makrofajlar kırmızı kan hücrelerini, nötrofilleri ve rezidüel doku artıklarını uzaklaştırır. (Novak ve Koh, 2013). Dikiş atıldıktan sonra ilk 24 saat içinde flep, diş ve kemik dokusu arasında pıhtı oluşur. Pıhtının içeriğini; fibrin, polimorfonükleer lökositler, eritrositler ve yara kenarlarındaki kapiller ayrıca doku yaralanması sonucu bakteri ve eksüda oluşturur. Oluşan pıhtı flep için stabilizasyon sağlar ve 3-4. günden sonra rezorbe olmaya başlar. Kök yüzeyine yakın yara bölgesindeki periodontal ligamentin proliferasyonu ile yeni ataşman meydana gelir. Ataşman sement veya dentin üzerinde olabilir. Flepte sağlanan yeni ataşman iyileşme sırasında dentogingival epitelin apikale migrasyonunu önler. Pıhtı rezorpsiyonu 6. veya 7. günde son bulur. Epitel, 3. günde dişe atake olur ve 5. gün normal hemidesmozomları gösterir.

1 hafta sonra; kök üzerindeki hemidesmozom ve bazal lamina aracılığı ile epitelyal ataşman oluşur ve pıhtı; dişeti bağ dokusu, kemik ve periodontal ligamentten kaynaklanan granülasyon dokusu ile yer değiştirir. 7 gün içinde granülasyon dokusunun oluşum fazı, yara iyileşmesinin 3. fazı olan hücreden zengin dokunun maturasyona uğrayıp fonksiyon görmek için remodeling olduğu faza geçer (Wikesjö ve Selvig, 1999).

2. haftada kollajen lifler kök yüzeyine paraleldir. Flebin dişle bağlantısı hala zayıftır çünkü olgunlaşmamış kollajen lifler mevcuttur. Klinik görünüm ise normaldir (Takei ve Carranza, 2011). 1 ay sonra sulkus duvarı epitelize olmuş ve uzun birleşim epiteli oluşmuştur. Rejenere olan bağ dokusu alveol kretini örtüp kalınlaşır ve periosteal yüzey osteoblastik ve minimal osteoklastik aktivite gösterir.

4. ve 5. haftada ise yara iyileşmesi bütün dokuların tamiri ve olgunlaşması ile devam eder. Dişeti cebinde tamamen epitelize olmuş epitelyal ataşman vardır. Yara iyileşmesinin 2. ayından 3. ayına doğru flep sıkıca diş ve semente yapışır. Kemikte ise apozisyon başlar. Kemik içi defektlerinde flep operasyonu ve defektin küretajından sonra kemik rejenere olup defekti doldurabilir. Flep operasyonu sırasında kemik açıkta bırakılırsa, kemiğin açık olduğu alanda önemli ölçüde kemik rezorpsiyonu oluşur (Takei ve Carranza, 2011).

2.7. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara iyileşmesinin çeşitli aşamalarını, hücresel veya biyokimyasal olarak etkileyen bir çok faktör mevcuttur. Bu faktörler aşağıda sıralanmıştır:

1. Enfeksiyon
2. Travma
3. Zedelenmenin özelliği ve lokalizasyonu
4. İlaç kullanımı
5. Isı
6. Nem
7. Radyoterapi
8. Diabet
9. Beslenme
10. Yaş,cinsiyet ve ırk
11. Yabancı cisimler ve kontaminasyon
12. İskemi
13. Sigara tüketimi
14. Lokal kan dolaşımı
15. Ödem
16. Genetik ve immünolojik bozukluklar
17. Büyüme faktörleri (Fetil, 2007; Tıkız, 2007).

Bu faktörler, dokunun morfolojik ve fonksiyonel yapısında olumlu veya olumsuz değişimlere sebep olarak yara iyileşmesinde etkin rol oynamaktadır.

2.8. Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri, hücrelerin farklılaşmalarını ve büyümelerini lokal veya sistemik yollarla etkileyen polipeptid yapılı proteinlerdir (Lee, 2000; Anusaksathien ve Giannobile, 2002). Büyüme faktörlerinin, molekül ağırlıkları 4000 ile 60000 Da arasında değişir ve çok az miktarları bile hücrel aktiviteyi etkileyebilir (Steenfos, 1994). Stanley Cohen, ilk olarak 1974 yılında "büyüme faktörü" terimini, çözülebilir olan, T lenfositleri ve makrofajlar tarafından üretilen bir madde için kullanmıştır (Rice ve Chard, 1998). Büyüme faktörleri; hücrelerin proliferasyonu, kemotaksisi, farklılaşması ve matriks sentezi gibi doku tamirindeki önemli hücrel olayları, özgün reseptörlerine bağlanarak düzenler (Barrientos ve ark., 2008). Genel olarak büyüme faktörleri kısmen veya tamamen inaktif öncü moleküller olarak ortamda bulunur ve proteolitik mekanizmalarla aktif hale gelirler. Hedef hücrelerin yüzeylerinde bulunan reseptörlere bağlandıktan sonra protein kinazları aktive edip hücre içi sinyal yolunu başlatarak etki gösterirler (Shimono ve ark., 2003).

Büyüme faktörleri, hücreleri endokrin, parakrin, otokrin, justraktin ve intraktin mekanizmalarıyla etkileyebilmektedir. Bu faktörlerin kana salınımı, uzak hedeflere ulaşmasını ve buradaki hücreleri etkilemesini sağlar ki bu endokrin yoldur. Parakrin yolda ise hücre orijinli büyüme faktörleri diğer hücreleri etkileyebilmek için kısa mesafelere difuze olabilir ve komşu hücreleri etkileyebilir. Büyüme faktörleri otokrin yol ile üretildikleri hücrede faaliyet gösterebilir. Justraktin yolda büyüme faktörleri salgılandıkları hücre zarına bağlanarak komşu hücreyi etkileyebilir. İntraktin yolda ise büyüme faktörü ve reseptör kompleksi hücre içine alınır. Bu farklı mekanizmalarla büyüme faktörleri; hücrelerin çoğalmasını, farklılaşmasını, migrasyonlarını, protein sentezlerini ve atışman özelliklerini artırabilir veya azaltabilir, morfolojik özelliklerini değiştirebilir (Wikesjö ve Selvig, 1999; Shimono ve ark., 2003).

2.9. Büyüme Faktörlerinin Reseptörleri

Büyüme faktörlerinin herhangi bir hücreyi etkileyebilmesi; hedef hücrenin, o faktöre özgü reseptöre sahip olup olmamasına bağlıdır. Reseptörlere bağlanma sonucu hücre içinde özgün bir cevaba neden olan bir seri sinyal ortaya çıkar. Etki çoğunlukla

tirozin kinaz uyarılarak sağlanır. Her hücrenin farklı büyüme faktörleri için farklı sayıda reseptörleri bulunur (Lawrence ve Diegelmann, 1994; Steenfos, 1994).

Büyüme faktörlerinin, hücrel ve çekirdek fonksiyonlarının düzenlenmesi, hücre yüzeyi reseptörlerinin aktive olmasıyla başlar. Tüm reseptörler, ligand bağlacıyı bir alana (domain) ve ligand bağlanmasından sonra biyolojik cevabın oluşmasını başlatan bir alana sahiptir. Ligant-reseptör etkileşimi ile aktif hale gelen proteinler, tirozin kinazlardır (Barrientos ve ark., 2008). Tirozin kinaz reseptörler, zardan yayılan moleküllerdir ve sitoplazmik etki alanlarında kinaz etkiye sahiptirler. Kinaz etkisi, fosfat grubu ekleme yani fosforilasyon becerisidir. Büyüme faktörünün reseptöre bağlanmasıyla kinaz etkisi başlar (Kumar ve Thompson, 1999).

2.10. Büyüme Faktörleri ve Yara İyileşmesi

Büyüme faktörleri, kemotaktik ve hücrel proliferasyonu uyarması, hücreler arası sinyalizasyonu sağlaması, ekstraselüler matriks oluşumu ve angiogenezi kontrol etmesi, yara kontraksiyon sürecini düzenlemesi ve doku bütünlüğünü yeniden kurmasıyla yara iyileşme sürecinde temel bir rol oynar (Position Paper, 1996; Aukhil, 2000). Periodontal yaraların iyileşmesindeki hücrel ve moleküler olayların çoğu, vücudun diğer bölgelerindeki yara iyileşmeleri ile benzerlik göstermektedir. Diğer dokularla periodontal dokular arasındaki fark, periodontal yaralarda iyileşmenin hem sert hem de yumuşak dokuyu kapsayarak epitel ve bağ dokusu ile mineralize doku arasında olmasıdır (Listgarten, 1986; Aukhil, 2000). Büyüme faktörleri, kemotaktik etkileri sayesinde inflamatuvar hücrelerin ve fibroblastların yara bölgesine göç etmesini sağlar ve hücre proliferasyonunu sağlayan mitojenik aktivite gösterir (Steenfos, 1994).

Periodontal dokulardaki yara iyileşmesinde etkinliği tanımlanmış başlıca büyüme faktörleri;

- Epidermal Büyüme Faktörü (EGF),
- Transforme edici Büyüme Faktörü alfa ve beta (TGF- α ve TGF- β),
- Trombosit kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF),
- Asidik ve bazik Fibroblast Büyüme Faktörü (FGFs),
- İnsülin benzeri Büyüme Faktörü (IGF),

- Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF),
- İnterlökin 1 (IL-1),
- İnterlökin 2 (IL-2),
- Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α)'dır (Anusaksathien ve Giannobile, 2002).

Bu büyüme faktörlerinin kaynağı ve yara iyileşmesindeki etkileri Tablo 3'de gösterilmiştir (Barrientos ve ark., 2008).

Tablo-3. Büyüme Faktörlerinin kaynağı ve etkisi

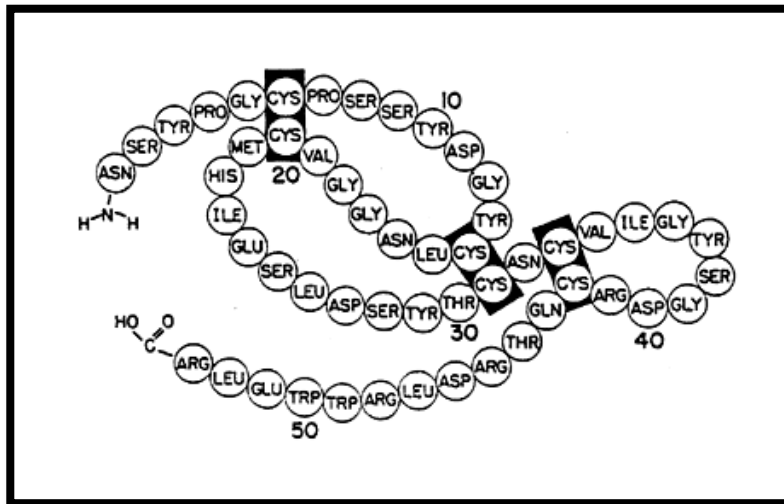
Büyüme Faktörü	Kaynağı	Etkisi
Trombosit kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF) (Platelet-Derived Growth Factor)	Trombosit, monosit/makrofaj, endotel hücreleri	Fibroblast proliferasyonu, nötrofil makrofaj kemotaksisi ve proliferasyonu, anjiogenez
Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) (Fibroblast Growth Factor)	Makrofaj, endotel hücreler, beyin, diğer doku ve hücreler	Epitel hücre ve fibroblast proliferasyonu, matriks depolanması, anjiogenez, yara kontraksiyonu
Transforme edici Büyüme Faktörü-β (TGF-β) (Transforming Growth Factor-β)	Trombosit, T-lenfosit, nötrofil, monosit/makrofaj,	Osteoblast ve fibroblast proliferasyonu, anjiogenez, kollejen sentezi, diğer büyüme faktörlerinin etkilerine yardım
Transforme edici Büyüme Faktörü-α (TGF-α) (Transforming Growth Factor-α)	Trombosit, makrofaj, keratinosit	Re-epitelizasyon EGF'ye benzer etkiye sahip
Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) (Epidermal Growth Factor)	Trombosit, monosit/makrofaj, fibroblast, tükürük, idrar, anne sütü, plazma	Epitel hücre ve fibroblast proliferasyonunun ve granülasyon dokusu oluşumunun uyarılması, re-epitelizasyon
İnsülin benzeri Büyüme Faktörü (IGF) (Insulin Like Growth Factor)	Karaciğer, plazma, fibroblast, osteoblast, makrofaj	Osteoblast sentezi ve proliferasyonu, anjiogenez, fibroblast proliferasyonu
Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) (Vascular Endothelial Growth Factor)	Trombosit, makrofaj, keratinosit	Anjiogenez
İnterlökin 1,2 (IL-1,2) (Interleukin 1,2)	Makrofaj, lenfosit, birçok doku ve hücre	Fibroblast proliferasyonu, nötrofil kemotaksisi, kollajenaz etki
Tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) (Tumor Necrosis Factor-α)	Makrofaj, mast hücresi, T-lenfosit	Fibroblast proliferasyonu

2.11. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)

1962 yılında Stanley Cohen tarafından sinir büyüme faktörü (Nerve Growth Factor, NGF) izole etmek ve etkilerini araştırmak için başlatılan bir çalışmada, erkek fare submandibular tükürük bezinden izole ettikleri bir maddenin yeni doğan farelere enjekte edildiğinde sinir hücreleri üzerindeki etkisine ilaveten dişlerin sürmesini hızlandırdığı ve göz kapaklarının erken açılmasını sağladığı görülmüştür (Stanley Cohen, 1962). Cohen, daha sonraki çalışmalarında fare submandibular tükürük bezi içeriğinde bulunan etken maddeyi izole etmiş ve bu maddeye epidermis gelişimini hızlandırıcı etkisinden dolayı, Epidermal Büyüme Faktörü (Epidermal Growth Factor, EGF) adını vermiştir (Cohen ve Carpenter, 1975; Carpenter ve Cohen, 1979).

2.11.1. EGF'nin biyokimyasal özellikleri

EGF, 6000 Da moleküler ağırlığında, amino asit dizisinde lizin, fenilalanin ve alanin bulundurmayan 53 amino asitten oluşmuş, tek zincirli bir polipeptid'tir (D.-G. Kim ve ark., 2015). Molekülün bir ucu $-NH_2$ grubu, diğer ucu ise $-COOH$ grubu ile sonlanmaktadır. Polipeptid yapı, altı sistein köküne sahiptir ve üç tane disülfid bağı içerir. Bu disülfid bağları molekülün biyolojik aktivitesi için çok gereklidir. EGF'nin öncül (prekürsor) molekülü ise 1217 amino asit içerir. Bu sayı olgun EGF'den yaklaşık 24 kat daha büyüktür ve prepro EGF olarak adlandırılır (Carpenter ve Cohen, 1990). EGF'nin moleküler yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil-1. EGF'nin moleküler yapısı (Savage Jr, 1973)

2.11.2. EGF reseptörü

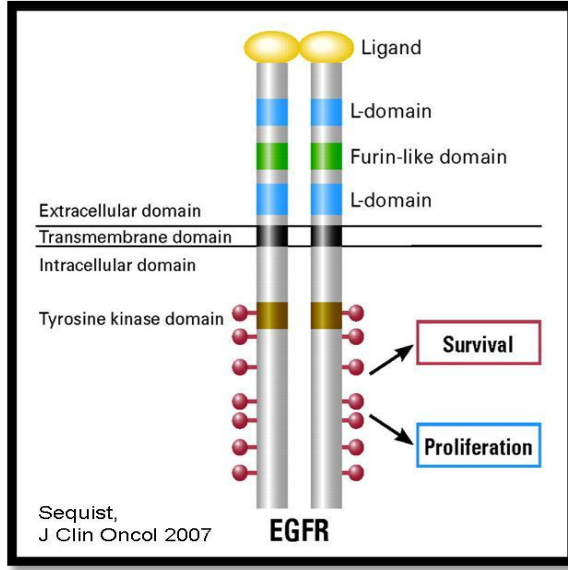
Hücrelerin ve dokuların çoğunda EGF'ye ait reseptörler mevcuttur. En çok sayıda reseptör epitel hücrelerinde bulunur. Endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinde de EGF reseptörleri vardır. Bu hücrelerdeki reseptörler, EGF ile etkileşime girerek, angiogenezi ve kollajenaz aktivitesini uyarır. EGF'ye ait reseptörler ayrıca plazma, süt, idrar, tükürük gibi biyolojik sıvılarda da bulunmaktadır. EGF hedef hücrelerle, epitel hücrelerin sitoplazmik membranında bulunan, bir tirozin kinaz transmembran glikoproteini olan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörüne (EGFR) bağlanarak etkileşime geçer (Carpenter ve Cohen, 1990).

EGFR, diğer büyüme faktör reseptörleri gibi sinyalin başlatılmasında rol oynayan tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Membranda yerleşim gösteren proteinlere, Reseptör Tirozin Kinazlar (RTK) adı verilmektedir. RTK süperailesinde 58 transmembran proteini bulunmaktadır. Bu reseptörler arasında büyüme faktörlerinin reseptörleri de (EGF, VEGF, PDGF, FGF) yer almaktadır (Dijke ve Iwata, 1989; Malcherek ve ark., 1994). Yapısal olarak EGFR, birbirine benzeyen ancak fonksiyonel olarak farklı; erbB1(HER1:EGFR), erbB2(HER2/neu), erbB3(HER3), erbB4(HER4) adı verilen 4 adet reseptörden ve en az 11 ligandtan oluşan RTK ailesinin üyesidir (Wells, 1999; Zhang ve ark., 2007).

EGFR; hücreSEL büyüme, diferansiyasyon ve proliferasyonu etkileyen çeşitli sinyal iletim sistemlerini içeren, 170000 Da molekül ağırlığında olan bir transmembran glikoproteinidir (Zhang ve ark., 2007; Wieduwilt ve Moasser, 2008).

EGFR 3 bölgeden oluşmaktadır.

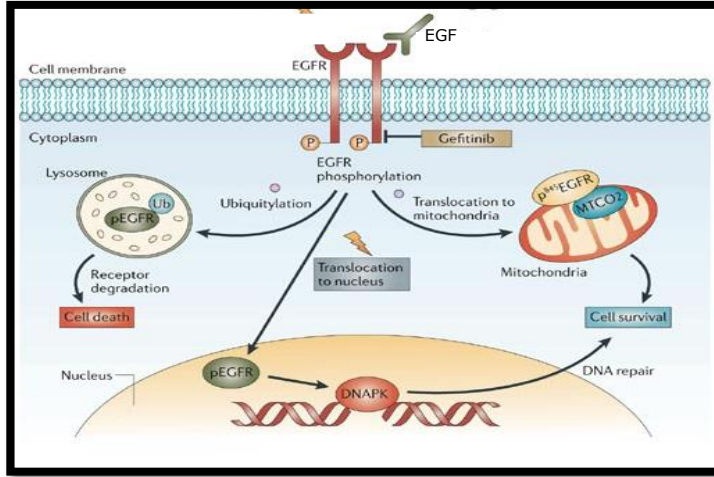
1. Ekstraselüler bölge: Membran dışında bulunan ve EGF'yi tanıyan kısım,
2. Transmembran bölge: Hücre membranını geçen kısım
3. İntraselüler bölge: Sinyali hücre içine ileten bölgedir ve tirozin kinaz aktivitesini içerir (Wells, 1999). EGFR'nin yapısı Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil-2. EGFR'nin yapısı (Sequist, 2007)

Reseptörlerin, sitoplazmik kısımlarında aktivasyondan sorumlu tirozin kinaz bölgesi bulunur. Reseptörün ekstraselüler kısmına EGF'nin bağlanmasıyla, intraselüler kısmında aktive olan tirozin kinazın, mitozla sonuçlanan reaksiyon zincirinin ilk adımı başlar. Aktive olan kinaz etkisi, EGFR' nin kendisini fosforilize eder. Bu olaya otofosforilasyon denir. EGFR, sitoplazmadaki hedef proteinler ile etkileşime girerek sinyal iletimini gerçekleştirir. EGF, reseptör ile birleşip agregasyon ve fosforilasyon olayı meydana geldikten sonra EGF+reseptör birlikte sitoplazmaya geçer. Sitoplazmada lizozomlar ile birleşerek reseptozomları oluşturur ve parçalanır. Alternatif bir yol olarak, EGF+reseptör direkt olarak hücre çekirdeğine gider ve kopyalanmayı başlatır (Zhang ve ark., 2007).

EGF+reseptör aktivasyonu; hücre replikasyonunu, transkripsiyonu ve DNA sentezini başlatır. RTK aktivasyonunun sonlandırılmasından, fosfataz grubu proteinler sorumludur. Son adımda, EGFR-ligand kompleksinin sitoplazmada endositozu gerçekleşir ve EGFR aktivitesi sonlanır (Wieduwilt ve Moasser, 2008). EGF'nin sinyalizasyon yolu Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil-3. EGF'nin sinyalizasyon yolu (Nyati, 2006)

2.11.3. EGF ve yara iyileşmesi

Yara iyileşmesi; epitel, endotel, enflamatuar hücrelerinin, trombosit ve fibroblastların işlevlerini belli bir sıra ve düzen içinde yapmalarıyla gerçekleşmektedir. Yara iyileşmesi döneminde gerçekleşen olaylar; fagositoz, kemotaksis, mitogenez, kollajen sentezi ve diğer matris komponentlerinin sentezidir (Larjava, 2012).

EGF, özellikle keratinosit ve fibroblast gibi hem mezodermal hem de ektodermal kökenli hücreler üzerinde proliferatif etkiye sahiptir. Fibroblastlarda reseptörü bulunan ve bu hücreler için potent bir gelişme faktörü olan EGF, keratinositlerin ve fibroblastların mitogenezini, keratinositlerin göçünü stimüle eder ve granülasyon dokusu, kollajen ve glikozaminoglikan düzeyini artırır; sonuçta epitelizasyon hızlanır ve yara gerilim kuvveti artar (Schultz ve ark., 1991; Barrientos ve ark., 2008).

EGF, başta tükürük salgısı olmak üzere birçok vücut sıvısında, 0.3 mg/ml ile 300 mg/ml arasında bulunan, epitel hücreleri ile birlikte birçok hücre tipinin proliferasyonunu stimüle eden etkili bir mitojendir (Stanley Cohen, 1962). EGF endojen olarak insan submandibular tükürük bezinden salgılanır ancak parotis ve diğer tükürük bezlerinde de yüksek konsantrasyonlarda bulunur (Thesleff ve ark., 1988; Chen ve ark., 1993).

EGF, submandibular tükürük bezinin homojenatında moleküler ağırlığı 29.000 Da olan bir "arjinin esteraz" proteinine bağlı olarak bulunur. İki molekül "arjinin

esteraz" ile iki molekül "EGF" birlikte yüksek molekül ağırlık "High Molecular Weight (HMW)" kompleksini oluşturur (Marti ve ark., 1989). EGF bir sinyal molekülü olarak ağız yaralarının iyileşmesini uyararak oral mukozanın devamlılığına katkıda bulunmaktadır.

EGF İlk kez erişkin erkek fare submandibular bezinin ekstresinden elde edilmiştir. Radioimmunoassay ile yapılan ölçümlerde erkek fare submandibular tükürük bezinde en fazla 1000 ng/mg, dişi fare submandibular tükürük bezinde ise en fazla 70 ng/mg EGF bulunduğu belirtilmiştir. EGF, fare submandibular tükürük bezinde sentezlenip tübüler kanal hücrelerinde depo edilmektedir. Ancak farelerde submandibular tükürük bezinin çıkarılması sonrasında plazma EGF düzeyinde herhangi bir değişikliğin olmaması, EGF'nin organizmada başka bir yerde de sentezlendiğini göstermektedir (Marti ve ark., 1989).

En yüksek miktarda tükürük bezlerinde bulunan EGF; duodenum, brunner bezi, tiroid, pankreas, adrenal bez, ovaryum, karaciğer, özofagus, mide, kolon, kalp, prostat, iskelet kası, düz kas ve akciğerde de mevcuttur (Carpenter ve Cohen, 1990). EGF, böbrekler, tükürük bezleri ve lakrimal bez tarafından da üretildiğinden idrar, tükürük ve gözyaşında bol miktarda bulunur (Yeler ve ark., 1999).

EGF, etkin olduğu hücrelerde iyon alımını, glikolizi, DNA ve RNA sentezini arttırıcı özelliğe sahiptir (Carpenter ve Cohen, 1990). Çeşitli epitel hücre kültürlerinde EGF; büyümeyi, çoğalmayı ve farklılaşmayı arttırmaktadır (Carpenter, 1985). Epitel hücre çoğalmasının direkt olarak EGF ile ilişkisi, ilk defa Cohen tarafından, tavuk embriyosundan elde edilen deri parçacıklarından hazırlanan organ kültür sistemlerinde gösterilmiştir (Carpenter ve Cohen, 1979).

Gerek genel tıp alanında, gerekse ağız cerrahisinde yapılan çalışmalarda, EGF'nin yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Fisher ve Lakshmanan, 1990). Tükürük salgısında bulunan EGF'nin yara iyileşmesindeki etkisi, enflamasyon fazı, proliferasyon fazı ve remodeling fazı olmak üzere birinin içinde diğerinin geliştiği üç süreçten geçmektedir (Dijke ve Iwata, 1989; Malcherek ve ark., 1994). Mitojenik bir polipeptid olan EGF, yara iyileşmesine enflamasyon fazının

bitiminde etki etmeye başlar ve granülasyon dokusunun oluşumu ile epitelizasyonu uyarır (Hong ve Park, 2014).

Ağız cerrahisinde, ağız içinde oluşan yaralanmalarda iyileşme sürecinin hızlı olarak gerçekleştirilmesinin oldukça önemli olduğu bilinmektedir. Cerrahi işlemlerden sonra oluşan yaralarda ve oral mukoza ülserlerinin tedavisinde EGF'nin olumlu etkisinin olduğu ve yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (Fujisawa ve ark., 2003).

Dişetlerinde ülserler oluşturulmuş tavşanlardan izole edilen dokuların in-vitro kültürlerinde EGF ve bFGF'nin fibroblastların proliferasyonunu; sadece EGF'nin ise keratinositlerin proliferasyonunu uyardığı bildirilmiştir. Tükürük bezleri çıkarılmış, dişetlerinde ülser oluşturulmuş tavşanlarda EGF ve bFGF'nin sistemik enjeksiyonu ve bFGF'nin topikal uygulaması yara iyileşmesini hızlandırmıştır (Fujisawa ve ark., 2003).

Topikal olarak EGF uygulamasının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin incelendiği araştırmalarda EGF'nin epitelizasyonu uyardığı, yara iyileşmesinin erken safhalarında dermis oluşumunun üzerine kesin etkisinin olduğu ve kronik yaraların iyileşmesini uyardığı bildirilmiştir (Nanney, 1990; Yeler ve ark., 1999). EGF'nin sistemik yoldan uygulanması ile ilgili yapılan çalışmalarda EGF'nin; epitelizasyonu, granülasyon dokusu oluşumunu ve angiogenezisi uyarak yara iyileşmesini hızlandırdığını bildirmiştir (Bhora ve ark., 1995).

Tükürük bezlerinde sentezlenen EGF'nin, dermal ve gastrik yara iyileşmesinde etkili olduğu ve doku hasarının tükürükte EGF sentezinin artmasına yol açtığı gösterilmiştir (Laato ve ark., 1986).

Özetle; EGF'nin makrofaj migrasyonunu ve fibroblast proliferasyonunu arttırdığı, kollajen sentezini uyardığı ve yara iyileşmesini hızlandırdığı yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. Ayrıca EGF, epitel hücrelerin migrasyon ve proliferasyonunu sağlayarak epitelizasyonda önemli rol oynar.

Ağız mukozasında oluşan yaralarda yara ortamı çok sayıda bakteriyle kontamine olmasına karşın enfeksiyon nadir görülür. Bunun nedeni ağız mukozasının rejenerasyon yeteneğinin ve kan dolaşımının çok iyi olması, tükürüğün bakteristatik etkisi ve enfeksiyona karşı gösterdiği lokal immünitedir.

2.12. Tükürük Salgısının Önemi

Önemli fonksiyonları olan tükürük, tükürük bezleri tarafından salgılanır. Tükürük bezleri majör (*Glandula salivariae majores*) ve minör tükürük bezleri (*Glandula salivariae minores*) olmak üzere iki gruba ayrılır. Majör tükürük bezleri; parotis (*Glandula parotidea*), submandibular (*Glandula submandibularis*) ve sublingual (*Glandula sublingualis*) tükürük bezlerini kapsar ve tükürük üretiminde ana role sahiptir. Minör tükürük bezlerinin ise tükürük üretimine katkısı azdır.

Parotis bezi, insandaki en büyük tükürük bezidir. Anatomik olarak dış kulağın önünde, tabanı arcus zygomaticus'ta, tepesi angulus mandibulada yer alan bir piramit şeklindedir. Parotis bezi, Stenon kanalı (ductus parotideus) ile üst 2. büyük azı dişlerin hızasında ağız boşluğuna açılır. Submandibuler tükürük bezi mylohyoid kasın altında yer alır ve submandibular bez, Wharton kanalı (Ductus submandibularis) ile lingual frenilumun lateralinde ağız boşluğuna açılır. Birçok küçük bezin birleşiminden meydana gelen sublingual tükürük bezi mylohyoid kasın üstünde yer alır ve Bartholin kanalı (Ductus sublingualis) aracılığıyla birçok minör boşaltım kanalı ve ductus submandibularis ile birleşerek ağız boşluğuna açılır (Yurdakoş, 2007). İnsanlarda 24 saat boyunca salgılanan tükürük miktarı ortalama 1-1,5 litredir. Bir günlük tükürük salgısının % 30'u parotis, % 60'ı submandibular, % 5'i sublingual ve % 5'i de minör tükürük bezlerinden sağlanır. Salgı hızı, öğünler esnasında artar. Sublingual ve minör tükürük bezleri toplam tükürüğün %10'unu oluşturmalarına rağmen, birlikte muköz salgının büyük kısmını oluşturur ve oral mukozayı örten müsün tabakanın devamlılığında önemli rol oynarlar (Dodds ve ark., 2005).

Tükürük % 99'u su olan, organik ve inorganik maddelerden oluşan dilüe bir sıvıdır. Organik maddeler; α -amilaz, karbohidrataz, esteraz, lipaz, lizozim, peptidaz, fosfataz, ribonükleaz, laktoperoksidaz gibi proteinleri, müsün, prolinden zengin peptid gibi glikoproteinleri, glukoz, lipit, azot, sialik asit, üre, ürik asit gibi küçük organik molekülleri ayrıca staterin ve sialin, albumin, fibronektin, gustin, Ig, laktoferrin, EGF gibi polipeptidleri içerir. İnorganik maddeler ise; sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, flor, fosfat sülfat, bikarbonat, magnezyum gibi elektrolitleri içerir (Uehara ve ark., 2003).

Müsinler, molekül ağırlıklarının % 60-80'i karbonhidratlardan oluşan glikoproteinlerdir. Epitel dokunun, mekanik etkilerden ve dehidratasyondan korunmasını sağlar (Mathison, 1995). MDP bakterileri ve metabolitlerinin uzun süreli lokal uyarıları sonucu meydana gelen periodontal hastalıkların başlangıcında, enflamasyonun ilerlemesinde ve ağız boşluğunu ilgilendiren çeşitli enfeksiyonların gelişiminde tükürüğün önemli rol oynadığı bilinmektedir (Shinohara ve ark., 1994).

Tükürük, çürüğe yatkınlığın (Bradshaw ve Marsh, 1998; Bratthall ve Hänsel Petersson, 2005), periodontitisin (Christodoulides ve ark., 2007; Zhang ve ark., 2009), oral ve göğüs kanserlerinin, tükürük bezi hastalıklarının, hepatit, HIV gibi sistemik hastalıkların ve enfeksiyon hastalıklarının belirlenmesinde teşhis sıvısı olarak kullanılmaktadır (Zhang ve ark., 2010). Biyokimyasal yöntemle analiz edilerek, hastalığın başlama riski ve şiddetinin öngörülmesi, hastalığın seyrinin değerlendirilmesinde kullanılabilir (Zhang ve ark., 2009).

Tükürük, toplama yöntemleri açısından değerlendirildiğinde, herhangi bir uyarı olmadan veya çiğneme ve tat alma duyusuna yanıt olarak, parafin mum, steril pamuk rulo, lastik bant ve sitrik asit gibi bir uyarı ile tükürük elde edilebilir.

Uyarılmamış tükürüğün toplanmasında çeşitli yöntemler kullanılmaktadır;

1. Akıtma metodu: Öncelikle hastadan ağız içerisindeki tüm tükürüğü yutması istenir, 2 dakika sonra ağızda biriken tükürük silindirik bir tüpe akıtılarak toplanmaktadır.
2. Tükürme metodu: Akıtma metodundan farklı olarak kişi her 60 saniyede bir tükürme işlemini gerçekleştirmektedir.
3. Suction metodu: Ağız tabanında biriken tükürük suction tüp yardımıyla çekilerek toplanır.
4. Swab metodu: Abzorbe etme özelliği olan swablar, ağız içerisine yerleştirilmektedir. Toplama işleminin sonrasında, swab içindeki tükürük başka bir tüpe aktarılmaktadır (Dawes, 1987; Edgar, 1992; Navazesh, 1993).

Tükürük bezlerinin sekretuar kapasiteleri hakkında bilgi vermesi açısından uyarılmış tükürük toplamanın yararlı olduğu bildirilmektedir. Uyarılmış tükürük; genellikle asitle sağlanan sindirim stimülasyonu ya da parafin çiğnetilerek elde edilen

mekanik stimölasyonla elde edilmektedir. Farmakolojik stimölasyon nadiren kullanılmaktadır.

1. Sindirim stimölasyonu: Akış hızının sabit olmaması nedeniyle, 15-60 saniye boyunca belirli aralıklarla bireyin diline birkaç damla 0.1 mol/L sitrik asit damlatılmaktadır.
2. Mekanik stimölasyon: Dakikada 70 çiğneme gerçekleştirilecek şekilde parafin mum veya steril pamuk rulo çiğnetilmektedir. Sonrasında pamuk rulolar içindeki tükürük şırınga yardımıyla toplanmaktadır. (Dawes, 1987; Edgar, 1992; Navazesh, 1993; Chiappin ve ark., 2007).

Bu tükürük toplama yöntemlerine ek olarak, elde edildiği kaynak açısından da tüm (total) veya beze özgü olarak gruplanmaktadır. Uyarılmamış tüm tükürük; parotis, submandibular, sublingual ve minör tükürük bezlerinin salgıları, dişeti oluşu sıvısı, epitel hücre döküntüleri, mikroorganizmalar, lökosit hücreleri, besin kalıntılarını içerir (Mandel, 1987; Sahingur ve Cohen, 2004). Ağızdaki tüm tükürüğün uyarılmamış olarak toplanması altın standart olarak kabul gören basit ve en çok kullanılan yöntemdir. Uyarılmamış tüm tükürüğün, uyarılmış tükürüğe göre hastanın sistemik durumunu daha güvenilir seviyede yansıttığı belirtilmiştir (Munro ve ark., 2006).

Tükürüğün teşhis sıvısı olarak kullanımı, farklı tükürük bezleri, dişeti oluşu sıvısı, epitel hücre döküntüleri, besin artıkları gibi farklı ve kompleks kaynaklara sahip olması nedeniyle risk taşısa da, geniş popölasyonlara ait bilgi sağlaması, sitokinler, büyüme faktörleri, immünglobulinler ve konak savunma mediyatörlerinin tükürük analizlerinde daha kolay saptanabilmesi nedeniyle önemlidir (Sahingur ve Cohen, 2004). Periodontal teşhis için çalışılan tükürük belirteçleri, konak kökenli proteinler (enzimler ve immünoglobulinler), fenotipik belirteçler, konak hücreleri, hormonlar, büyüme faktörleri, bakteri ve bakteri ürünleri, iyonlar ve gaz haline dönüşebilen bileşiklerdir (Kaufman ve Lamster, 2000).

Tükürüğün içeriği ayrıntılı olarak ele alındığında, içeriğindeki müsünler, prolinden zengin glikoproteinler ve su aracılığıyla nemlendirme; lizozim, laktoferin, laktoperoksidaz, müsünler, statinler, histatinler, immünglobulinler, prolinden zengin glikoproteinler ile antimikrobiyal etki; müsünler, elektrolitler ve su yardımıyla mukozal

bütünlük; su aracılığı ile temizlik; bikarbonat ve fosfat iyonları ile tamponlama; kalsiyum, fosfat, staterin, anyonik prolinden zengin glikoproteinler aracılığı ile remineralizasyon sağladığı görülmektedir. Bunlara ek olarak, içeriğindeki su, müsin, amilaz, lipaz, ribonükleaz, proteaz, gustinlerle besinlerin sindirim için hazırlanması, sindirimi, tat alma ve konuşma fonksiyonlarına yardımcı olduğu bilinmektedir (Kaufman ve Lamster, 2000; Teeuw ve ark., 2004; Yurdakoş, 2007; Han ve Dao, 2007). Ayrıca tükürük salgısı içinde bulunan EGF gibi büyüme faktörlerinin varlığı, tükürüğün yara iyileşmesi sürecinde etkili bir faktör olduğu göstermektedir (Thesleff ve ark., 1988; Mathison, 1995).

Tükürüğün önemli savunma faktörlerinden olan Ig'ler, bakterilerin oral yüzeylere bağlanmasını bozarak ya da bakterilere direkt yolla zarar vererek antibakteriyel etki göstermektedir (Seemann ve ark., 2004). Ig'ler, bakteri ve virüslere karşı ilk immünolojik savunmayı gerçekleştirir. Tükürük içinde bulunan Ig'ler, immunglobulin A (IgA), immunglobulin G (IgG), ve immunglobulin M (IgM)'dir. IgA, tükürük Ig'lerinin % 60'ını oluşturur (Shifa ve ark., 2008). IgA bakterilerin agregasyonunu ve adezyonunu önlemede öncü rol oynar (Alberts ve ark., 2002b). Sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında, periodontal hastalığa sahip bireylerin tükürüğünde yüksek miktarda IgA, IgG ve IgM tespit edilmiştir (Seemann ve ark., 2004). Tükürükte IgA'nın yüksek seviyede bulunması ile periodontal kaynaklı patojenik enfeksiyona sahip olan ya da periodontal hastalık gelişme potansiyeli yüksek olan kişiler belirlenebilmektedir (Giannobile ve ark., 2009). Tükürükte normalde az miktarda bulunan IgG'nin yüksek düzeylere ulaşması olası bir viral enfeksiyonun habercisi olabilir. Yapılan çalışmalarda, Hepatit C, Hepatit A, sitomegalovirüs ve rubella virüsü varlığında serum ve tükürükteki IgG seviyeleri benzer bulunmuştur (Yaari ve ark., 2006). IgM antijene karşı ilk sentezlenen antikordur ve kompleman sisteminin aktivasyonunda görev alır (Alberts ve ark., 2002b).

Cerrahi periodontal tedavi, yumuşak dokuları ve organizmayı lokal kaynaklı bakteriyemiye maruz bırakmaktadır. Çok çeşitli mikroorganizmaların bulunduğu çevrede böyle bir kontaminasyon sistemik dolaşıma da ulaşmakta ancak organizma, bu istenmeyen durumu asgari seviyede tutabilmek ve sınırlandırabilmek için çeşitli savunma mekanizmalarına sahiptir.

2.13. İmmünite (Bağışıklık) ve İmmünglobulinler

Konak hücreleri ve ürettikleri moleküller, patolojik mikroorganizmalara ve metabolik ürünlerine karşı direnç gösterme yeteneğine sahiptir. Bu özellik bağışıklık (immünite) adını alır. İmmünite, organizmanın kendisini yabancı olan çevresel ajanlardan korunmak amacı ile kullandığı mekanizmaların tümüdür. İmmün sistem, oluşan immün cevap sayesinde şekillenir.

İmmün cevap; organizmanın, patojen mikrobiyal ajanlar ve neoplastik değişim gösteren hücreler üzerinde bulunan kendisine yabancı molekülleri tanıyıp tepki verme, yok etme yeteneğidir; İmmün sistem ise, immün cevabı oluşturma ile görevli organ ve hücre serilerinden oluşmuş yapı olarak tanımlanır.

İmmün sistem fonksiyonel açıdan doğal ve kazanılmış immün sistem olarak iki bölümde incelenir (Abbas, 2007).

2.13.1. Doğal immün sistem

Doğum ile birlikte kazanılan doğal immün sistem, organizmayı yabancı ajanlara karşı korumada en erken ve ilk sırada rol oynayan elemanlardan oluşur. Doğal immüitenin önemli elemanları; polimorfonükleer lökositler (PMNL), monosit-makrofajlar, fagositler ve doğal öldürücü (Natural Killer, NK cell) hücreler, müköz membranlar, silier uzantılara sahip epitelyal hücreler gibi fiziksel bariyerler, pH, yağ asitleri, enzim-lizozimler gibi kimyasal bariyerler, serum proteinleri, interferon, kompleman gibi çözülebilir elemanlardır (Abbas, 2007).

NK hücreler, lenfositlerin bir popülasyonudur ancak B ve T lenfositlerinde yer alan antijen reseptörlerine sahip değildir. Bu hücreler, enfekte olan hücrelerin yüzeyinde meydana gelen değişiklikleri tanır ve hücre içinde mikroorganizmalarla enfekte olmuş konak hücrelerini ortadan kaldırır. NK hücreler, etkilerini kompleman ve diğer sistemler üzerinden gösterir ve saldırdıkları hücreler büyük ölçüde osmotik lizis veya apoptoz yoluyla ölür (Lee ve ark., 2015).

Nötrofiller (Polimorfonükleer lökositler, PMNL), dolaşımdaki total lökositlerin yaklaşık % 40-70'ini oluşturarak en baskın lökosit tipini oluşturmaktadır (Witko-

Sarsat ve ark., 2000; Nathan, 2006). Dolaşımdaki birincil fagositik hücre olan nötrofiller, bakterilere karşı savunma hücresi olarak görev alır dolayısıyla periodontal hastalıklarda önemli bir role sahiptir. Dişeti oluğu, bağ dokusu ve birleşim epitelindeki hücrelerin büyük çoğunluğunu PMNL'ler oluşturmaktadır (Ratasirayakorn ve ark., 1999; Liu ve ark., 2001). PMNL'ler mikroorganizma ve zararlı ürünlerini, fagosit ve nötralize etmede görev alır (Hickey ve Kubes, 2009).

Monosit-makrofajlar, yüksek fagositoz yeteneğine sahip hücrelerdir. Kemik iliğinde monoblast, kanda monosit ve dokularda ise makrofaj olarak bulunurlar. İltihabi lezyonlarda makrofajlar, kan yolu ile lezyon bölgesine taşınan monositlerden farklılaşırlar (Swirski ve ark., 2009). Makrofajlar; mikroorganizmaları, yabancı partikülleri, damar dışına çıkan proteinleri, ölü nötrofilleri ve hasarlı hücreleri fagosit eder ve lizozomal proteazlarla sindirir (Shapira ve ark., 1996).

Doğal immünite elemanları sayesinde vücuda giren yabancı ajan etkisiz hale getirilir ve hastalık oluşmadan engellenir. Doğal immün sistemle korunmanın sağlanamadığı ve hastalık olduğu durumlarda, kazanılmış immün sistem devreye girer.

2.13.2. Kazanılmış immün sistem

Doğal immün sisteme göre daha geç devreye giren bu sistem, enfeksiyon ajanlarına karşı spesifik reaksiyon oluştur ve organizmayı bu ajanlara karşı korur. Kazanılmış immün cevabın gelişebilmesi için konağın aynı ajanla daha önceden karşılaşmış olması gereklidir. Bu şekilde spesifik bellek yerleşir ve iyileşme sağlanır (Abbas, 2007).

Kazanılmış immün cevabın başlangıç ve efektör faz olmak üzere iki bölümü vardır. Başlangıç fazı, yabancı antijenin tanınması ve bu antijene cevap oluşturabilecek lenfositin çoğalmasını içerirken, efektör faz, tanınan antijenin etkisiz hale getirilip ortadan kaldırılmasını sağlayan sistemlerin aktivasyonunu kapsar. Kazanılmış immün cevabın başlangıç fazında T lenfositler, B lenfositler ve makrofajlar; efektör fazında ise PMNL, makrofajlar, mast hücreleri, CD8⁺ T lenfositler (sitotoksik T lenfositler), CD4⁺ T lenfositler (helper T lenfosit) ve NK hücreler rol oynar ve kazanılmış immünitenin

hücre kolunu oluştururlar. Sitotoksik T hücreleri, kendilerini etkinleştiren antijene sahip hücrelere saldırır ve bunları apoptozla öldürür (Alberts ve ark., 2002a).

Makrofajlar ve B lenfositler, antijeni T lenfositlerin tanıyabileceği bir duruma getirdikten sonra T lenfositlere sunarlar. T lenfositleri tarafından tanınan antijen, PMNL ve sitotoksik hücreler sayesinde yok edilir. Lenfositlerin, antijenleri tekrar karşılaştıklarında hatırlamalarını sağlayan bellek yetenekleri, kazanılmış hücre immün cevabın temelini oluşturur (Alberts ve ark., 2002a; Abbas, 2007).

Kazanılmış immün cevabın bir diğer elemanı ise antikor aktivitesi olan serum globülinleridir. Belirli bir antijene karşı cevap olarak B lenfositler, antikor üreten plazma hücrelerine farklılaşırlar. Antijene özgü olan bu immünglobülinler (Ig) kazanılmış immün cevabın hümorale kolunu oluştururlar (Abbas, 2007).

İmmünglobülinler, B lenfositleri tarafından üretilir ve kompleman sistemini etkinleştirerek antijenleri nötralize eder. B lenfositler, hümorale immünitenin temel hücre grubudur ve en önemli fonksiyonları kazanılmış immün sistemde rol alan immünglobülinleri (Ig) sentezleyip, salgılamaları ile organizmayı mikroorganizma ve diğer antijenlere karşı korumaktır. Ayrıca B lenfositlerin salgıladığı Ig'ler birçok otoimmün (kollajen doku, böbrek, deri hastalıkları, nörolojik, hematolojik hastalıklar v.b.) ve alerjik hastalıklarda temel rol oynar. B lenfositler periferik kandaki lenfositlerin % 10-15'ini oluşturur. B lenfositlerin, T lenfositler veya antijenlerle aktif olduklarında bazıları bellek B lenfositlere dönüşür, bazıları ise plazma hücrelerine farklılaşır. Plazma hücrelerine dönüşen B lenfositlerinden antijene özel antikor salınımı sağlanır (Alberts ve ark., 2002b; Abbas, 2007).

2.13.3. İmmünglobülinler

İmmünglobülinler, antikor aktivitesi gösteren ve kendilerinin oluşmasına neden olan antijenlerle özgül olarak birleşebilen, reaksiyonlara yol açabilen glikoprotein yapısındaki moleküllerdir (Alberts ve ark., 2002b). Bu moleküllere Dünya Sağlık Örgütü'nün de önerisi ile İmmünglobülin adı verilmiş ve Ig şeklinde sembolize edilmiştir.

Makrofajlar gibi antijen sunan hücreler, antijen parçalarını T-hücrelerine, üzerindeki Major Histocompatibility Complex (MHC) ile tanıtır. T hücreleri ile B hücrelerinin fiziksel ilişkisinden sonra T hücrelerine bağlı antijenlere cevap oluşturmak için B hücreleri plazma hücresine dönüşür. Konak; mikroorganizmalara ve ürünlerine, antijenik uyarım sonucu B-lenfositlerin değişimi ile oluşan plazma hücreleri tarafından sentezlenen Ig'ler ile cevap verir (Borghesi ve Milcarek, 2006).

Hümmoral immünitede yer alan glikoprotein yapısındaki Ig'ler, kanda, doku sıvılarında ve tükürük salgısında bulunur. Ig'lerin ve alt gruplarının benzer yapısal özellikleri olmasına rağmen, biyolojik özelliklerine, karbonhidrat içeriklerine, molekül ağırlıklarına, elektroforez hızlarına, amino asit dizilimlerine, taşıdıkları polipeptid zinciri tipine göre farklılık gösterirler (Alberts ve ark., 2002b).

Ig molekülü 4 ayrı polipeptid zinciri içerir bunlar; iki uzun-ağır (H, Heavy) polipeptid zinciri ile iki kısa-hafif (L, Light) polipeptid zinciridir. Bir H zinciri ortalama 420 amino asitten oluşur ve 55 kDa molekül ağırlığındadır, bir L zinciri ise ortalama 210 amino asitten oluşur ve 23 kDa molekül ağırlığına sahiptir. Her bir zincir Ig domainlerinden oluşur. L zinciri 2 domaine, H zinciri ise 4 veya 5 domaine sahiptir. Domainler ve zincirler, kendi içlerinde ve birbirleri arasında kovalent ve nonkovalent bağlarla bağlıdır. Zincirlerin bir ucunda NH₂, diğer ucunda COOH molekülleri bulunmaktadır. NH₂ bulunan uca Aminoterminal (N terminal), COOH bulunan uca Karboksiterminal (C terminal) denilmektedir (Charles ve ark., 2001; Alberts ve ark., 2002b).

L zincirinin değişken bölgesi (VL, variable domain) proteinin N terminalindedir ve V kapa ile V lambda genleri tarafından kodlanır. L zincirinin bağlanma bölgesi (JL, joining domain), C terminalinin küçük bir kısmıdır ve J kappa ile J lambda genleri tarafından kodlanır. L zincirinin sabit bölgesi (CL, constant domain) C terminalinin yarı kısmıdır ve C kappa veya C lambda geni tarafından kodlanır. Benzer şekilde H zincirinin değişken bölgesi (VH, variable domain) molekülün N terminali kısmındadır. H zinciri bağlanma bölgesi (JH, joining region) C terminalinde bulunur. H zincirinin sabit bölgesi (CH, constant domain) L zincirindeki sabit bölgeden çok daha büyüktür. VH, VL ve CL bölgeleri hepsi sadece bir domainden oluşurken, CH üç veya dört domainden oluşur. CH bölgesi domainleri, VH'ye en yakın olan CH1 ve C

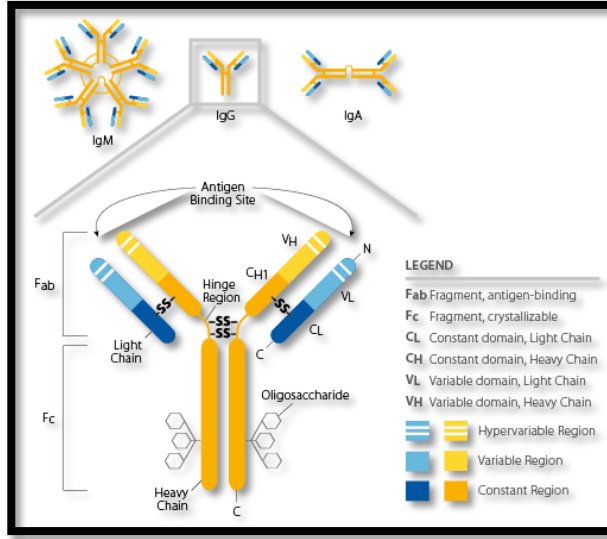
terminaline en yakın olan CH3 ve/veya CH4 olacak şekilde numaralanır (Charles ve ark., 2001). Ig'yi oluşturan polipeptid zincirleri birbirine disülfid bağları (-S-S-) ile bağlıdır (Alberts ve ark., 2002b).

H ve L zincirlerinin değişken bölgeleri (VL,VH) antikorun, antijenle bağlama bölgesini (Antigen Binding Site) içerir ve buraya antijenler bağlanır. Bağlanma bölgesi sayıları molekülün valansı olarak bilinir. IgG de 2 valans, salgısal IgA (sIgA) da 4 valans, IgM de 10 valans vardır. H ve L zincirlerinin değişken bölgelerinde (VH, VL), aminoasitlerin çok çeşitlendiği belirli alanlar bulunur. Bu bölgelere, aşırı değişken bölge (Hypervariable region) denir. Aşırı değişken bölgeler, tersiyer protein yapısında dış yerleşimli olarak bulunurlar ve antijenlerle temasa geçen bölgeler olarak görev alırlar.

Bir Ig molekülünün ağır zincirlerinde, moleküle esneklik veren ve antijenle birleşme durumuna göre, gerektiğinde Y şeklinden T şekline dönebilmesini sağlayan Mentşe bölgesi (Hinge region) bulunur. Bu bölge belirli Ig'lerde (IgG, IgA ve IgD) CH1 ve CH2 bölgeleri arasında yer alır. Bu bölge standart CH domaininden daha esnektir ve Ig molekülünün, antijenin iki bölgesine aynı anda bağlanmasını sağlar. IgM ve IgE' nin eklem bölgeleri CH2' nin C terminalinde bulunur (Charles ve ark., 2001).

Ig moleküllerinde bir çok glikolizasyon bölgesi bulunur. Bu alanlar daha çok H zincirinde görülür. Oligosakkaridler, Ig'leri daha çözünebilir hale getirir ve yıkımdan korur. Aynı zamanda Ig'lerin; Ig reseptörleri, bağlanma faktörleri ve kompleman sistemleri gibi diğer serum proteinleriyle etkileşimlerinde rol alır (Charles ve ark., 2001; Alberts ve ark., 2002b).

Ig molekülü Fab ve Fc kısımlarına sahiptir. H ve L zincirlerinden oluşan Fab kısmında antijenle spesifik olarak bağlantı gerçekleşir. Sadece H zincirinden oluşan Fc kısmında ise biyolojik aktiviteler gerçekleşir ve non-spesifik olarak Fc reseptörü taşıyan hücrelerle (nötrofil, makrofaj, mast hücreleri) bağlanabilir. Ig'nin moleküler yapısı Şekil 4' de gösterilmiştir.



Şekil-4. Ig'nin moleküler yapısı (Anonim, 2015)

Ig'ler, H zincirinin C terminalindeki antijenik farklılıklara göre 5 farklı sınıfa ayrılır. Ig'nin hangi sınıfa dahil olacağı H zinciri tarafından belirlenir. Her Ig benzer L zincirlerine sahiptir ancak H zincirleri antijenik olarak farklıdır. H zinciri, IgG, IgA ve IgD'de üç CH domainine sahipken, IgM ve IgE'de bu sayı dördür. Buna göre de birbirinden farklı beş ayrı özellikte Ig grubu ayrılmış ve İmmünglobulin G (IgG), İmmünglobulin A (IgA), İmmünglobulin M (IgM), İmmünglobulin D (IgD), İmmünglobulin E (IgE) olarak adlandırılmışlardır (Charles ve ark., 2001; Alberts ve ark., 2002b).

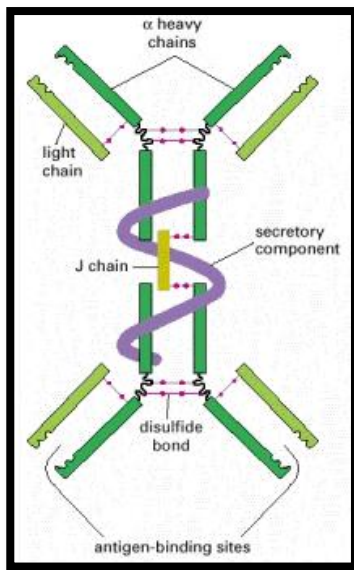
2.12.3.1. IgA

Molekül ağırlığı monomer için 160 kDa, dimer için 400 kDa olan, serumda % 80 monomer, vücut sekresyonlarında ise çoğunlukla dimer, çok az da polimer yapıda olan bir Ig'dir. Serumdaki total Ig'lerin % 15'ini IgA oluşturur (Macpherson ve Slack, 2007). Serumdaki IgA'nın % 90'nı IgA1, % 10'u da IgA2 dir. Sekresyonlarda ise bu oran yarı yarıdır. Serum konsantrasyonu yaklaşık 50-350 mg/dl civarındadır, ancak vücut salgılarında baskın olan IgA'nın alt grubudur (Delacroix ve ark., 1982). IgA, salgılarda bulunan temel Ig'dir ve mukus sekresyonu ile örtülü dış yüzeylerde organizmanın lokal immün savunmasından sorumludur. Solunum, sindirim ve genital sistem salgıları ile gözyaşı, tükürük, kolostrum ve sütte IgA bulunur. Bakterilerin yıkım enzimlerine

dayanıklı olmaları nedeniyle IgA antikorları, vücut sıvılarını mikroorganizmaların etkisinden korurlar (Alberts ve ark., 2002b; Seemann ve ark., 2004).

Salgısal IgA molekülleri sIgA şeklinde gösterilirler. sIgA molekülünün dimer yapısı, disülfid bağları ile bağlı bir J zinciri (Joining chain) ve sekretuvar komponentten (Secretory component) oluşur. Tükürükte bulunan sIgA ile serumda bulunan IgA farklı özellikler gösterir. Bu farklılık, monomer ve dimer yapı farklılığı göstermeleri ve sIgA'da ek olarak sekretuvar komponentin bulunmasından kaynaklanmaktadır (Charles ve ark., 2001; Alberts ve ark., 2002b).

Plazma hücrelerinde önce iki ağır (H) ve iki hafif (L) zincirli monomerik IgA sentezlenir. sIgA birbirine peptid yapısındaki J zinciri ile bağlanmış iki monomerik IgA'dan oluşur. Polimerik IgA, epitel hücrelerin bazolateral bölümünde Polimerik İmmunglobulin Reseptörüne (poli-IgR) bağlanır. sIgA, epitelyal hücre içinden geçip epitel yüzeyine poli-IgR tarafından taşındıktan sonra poli-IgR reseptörü parçalanarak sIgA'yi hücrenin dış yüzeyine bırakır. Bu sırada reseptörün sekretuvar komponenti kovalent bağlı bir şekilde sIgA ile kalır ve sIgA molekülünü güçlendirerek proteolitik etkiden korur. Poli-IgR'nin aynı zamanda sekretuvar IgM (sIgM) taşıma kapasitesi de vardır. Ancak sIgM, reseptör ile kovalent bir bağ kurmadığı için proteolitik enzimlere karşı daha az dirençlidir. sIgA eksikliğinde sIgM önemli etkinliğe sahiptir (Snoeck ve ark., 2006; Mantis ve ark., 2011). sIgA'nın moleküler yapısı Şekil 5'de gösterilmiştir.

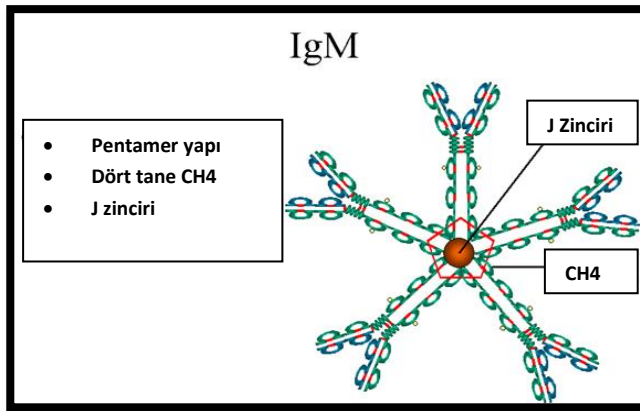


Şekil 5. sIgA'nın moleküler yapısı (Alberts ve ark., 2002b)

Serum IgA'sından farklı olarak sIgA'lar, sekreteruar komponente sahip oldukları için proteolitik enzimlere karşı dayanıklıdır. sIgA'ların oluşmasında sistemik enfeksiyonlardan çok lokal enfeksiyonların veya lokal antijenik uyarımların rolü vardır. sIgA, mikroorganizmaların mukoza hücrelerine bağlanmalarını, yerleşmelerini ve enfeksiyon oluşturmalarını engeller. Ayrıca çeşitli mikroorganizmalar tarafından oluşturulan toksik veya litik enzimleri de etkisiz hale getirir (Mantis ve ark., 2011). Bu koruyucu özellikleri nedeniyle tükürükte bulunan sIgA, periodontal cerrahi işlemler sonrası primer olarak kapatılan yara bölgesinde, tükürüğün yara bölgesiyle doğrudan teması ile yara bölgesinin lokal savunmasında çok önemli role sahiptir.

2.12.3.2. IgM

IgM, B lenfosit membranındayken monomer yapıda olup, salındığı zaman ise 970 kDa molekül ağırlığında olan pentamer yapıdadır. Pentamerik IgM, disülfid bağlar ile birbirine bağlı beş tane monomerden oluşur ve molekülün bütünlüğünü koruyan bir tane J zinciri içerir (Brewer ve ark., 1994; Alberts ve ark., 2002b; Bours ve ark., 2005). IgM'de menteşe bölgesi yoktur; bunun yerine 130 aminoasitlik ek CH4 domaini içerirler. IgM, J zinciri taşıyan polimerler oluşturarak, poli-IgR aracılığı ile epitel yüzeylere geçebilir. Serumdaki total Ig'lerin % 8-10 kadarını IgM oluşturur. En büyük Ig'dir ve makroglobulin de denir. İnsanda IgM'nin, IgM1 ve IgM2 olmak üzere iki alt sınıfı bulunmaktadır. IgM molekülünün, 10 tane Fab bölgesi olması nedeniyle 10 antijeni bağlama kapasitesine sahiptir (Wiersma ve ark., 1998; Charles ve ark., 2001; Alberts ve ark., 2002b). IgM'nin moleküler yapısı Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil-6. IgM'nin moleküler yapısı (Mayer ve Hudrisier, 2012)

IgM'nin önemli özelliği her türlü antijenik uyarımda ilk ve en erken sentezlenen Ig olmasıdır. Birincil immün cevapta sentezlenen ana Ig sınıfıdır; yani birçok antijene karşı ilk oluşan antikor sınıfıdır. Bağışıklık sistemi bileşenlerinin enfeksiyon bölgesinde toplanmasında, kompleman adlı moleküllerin sabitlenmesi olayında ve hücreleri öldürmede önemli etkileri vardır. Kompleman sistemi etkinleştirmek için antijene bağlı iki IgG molekülü gerekirken, tek bir IgM molekülünün antijenle birleşmesi kompleman sistemi aktive eder. Serum örneğinde veya tükürük örneğinde, yüksek miktarlarda IgM saptanması akut (henüz geçirilmekte olan veya çok yeni geçirilmiş) bir enfeksiyonu düşündürür.

IgM esas itibariyle serumda bulunur fakat sekreter dokularda lokal olarak üretildiği, mukoza hücrelerinden sekreter mekanizma ile sekresyonlara geçebildiği de bilinmektedir. IgM, IgA gibi epitelden selektif olarak ağız boşluğuna geçebilmektedir. IgM çok etkili aglütinasyon ve sitolize sebep olur. Enfeksiyona karşı erken oluştuklarından ve kan dolaşımında daha uzun süre kaldıklarından dolayı bakteriyemilerde önemli rol oynar (Wiersma ve ark., 1998; Charles ve ark., 2001; Alberts ve ark., 2002b; Bours ve ark., 2005).

2.14. Tezin Gerekçesi

Kronik periodontitis periodontal dokularda yıkıma neden olan, tedavi edilmezse diş kaybıyla sonuçlanabilen kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Periodontal tedavinin temel amacı; periodontal hastalığın ilerlemesine engel olmak ve diş kaybını önlemektir. Bu amaçla gerçekleştirilen periodontal tedaviler; başlangıç periodontal tedavisi, periodontal flep cerrahisi ve destekleyici periodontal tedavidir.

Periodontal flep cerrahisi sonrası yara bölgesinin iyileşmesi, hastanın konforu ve hekimin başarısı açısından oldukça önemlidir. Yara iyileşme süreci kan ve dokuda bulunan birçok enflamatuvar mediyatör ve hücrel faktör tarafından düzenlenir. Bu mediyatörlerde gözlenen bireysel farklılıklar, kişisel yara iyileşme hızı ve başarısını da önemli ölçüde etkilemektedir. Periodontal cerrahi sonrası doku bütünlüğünün bozulmasını takiben yara iyileşme sürecinde hemostaz, proliferasyon, granülasyon dokusu oluşumu, yeni damar ağı oluşumu (anjiogenezis), epitelizasyon ve remodeling aşamaları gerçekleşir. Hızlı bir şekilde gerçekleşecek epitelizasyon, olası bir doku

kontaminasyonunu engellemek için önemlidir. Yara iyileşme sürecinin bir çok aşamasında olduğu gibi, epitelizasyon ve bağ dokusu iyileşmesinde kritik faktörlerden birisi EGF'dir. EGF'nin en belirgin etkilerinden birisi hücre proliferasyonunu uyarmasıdır. Tükürük salgısında yüksek miktarda bulunan EGF; epitelizasyonu, granülasyon dokusu oluşumunu ve anjiogenezisi uyararak ağız bölgesindeki yaralarının iyileşmesini hızlandırmaktadır.

Periodontal cerrahi tedavi sonrası zedelene kan damarları, ağız ortamındaki mikroorganizmalar için giriş yolu oluşturmakta ve bu durum lokal bakteriyemiye neden olmaktadır. İmmün sistem aracılığı ile organizma, bakteriyemi'den korunmak için savunma reaksiyonu gösterir. Bu savunma, erken ve geç hücre sel yanıtlar ve hümoral yanıtları kapsamaktadır. Tükürük salgısı içinde bulunan IgA ve IgM, sıvısal immün yanıtı temsil etmektedirler. IgM spesifik immün reaksiyonlarda görev alırken, IgA tükürük salgısında diğer dokulara göre çok daha yüksek oranda bulunduğundan sIgA olarak tanımlanmaktadır. Tükürük salgısında bulunan EGF ve Ig'lerin varlığı, yara iyileşme sürecinde ve bakteriyel saldırılara karşı ilk savunmada tükürüğün periodontal dokular için önemini vurgulamaktadır.

Sunulan tüm literatür bilgileri değerlendirilerek çalışmamızda;

1. Kronik periodontitis hastalarında, derin periodontal ceplerin tedavisinde uygulanan periodontal flep operasyonunun etkisinin klinik periodontal parametreler kullanılarak değerlendirilmesi,
2. EGF, IgA ve IgM'nin erken yara iyileşme döneminde, cerrahi periodontal tedaviyi etkileyen lokal faktörlerden biri olan tükürük salgısı içindeki oranlarının değerlendirilmesi,
3. Cerrahi periodontal tedavi sonrası erken yara iyileşmesi sürecinde, bireyler arasında EGF, IgA ve IgM'nin değişiklik gösterip göstermediğinin araştırılması,
4. Söz konusu faktörlerin bu süreçte cinsiyet, yaş gibi bireysel farklılıklardan etkilenip etkilenmediğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçim Kriterleri

Araştırmaya, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne çeşitli şikayetler nedeniyle başvuran, yapılan klinik ve radyografik muayeneler sonucunda kronik periodontitis teşhisi konulan hastalar dahil edildi.

Hastaların seçiminde aşağıdaki şartlara uygunluk arandı;

1. Tükürük bezi patolojisi dahil hiçbir sistemik hastalığı bulunmayan,
2. Son altı aylık dönemde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olan,
3. Hamilelik durumu ve emzirme döneminde olmayan,
4. Son altı aylık dönemde tükürük salgısını ve immün sistemi etkileyen ilaçları kullanmamış,
5. Sigara ve tütün ürünleri kullanmayan (daha önce hiç kullanmamış),
6. Başlangıç periodontal tedaviyi takiben plak indeksi (PI) değerlerinin <1 olması,
7. Başlangıç periodontal tedaviyi takiben, cerrahi işlem öncesi araştırma bölgesinde ≥ 5 mm sondlanan cep derinliği (SCD) bulunan, bireyler çalışmaya dahil edildi.
8. Tüm hastaların kooperasyonlarının iyi olmasına dikkat edildi.

Araştırmanın gereç ve yöntemi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından B.30.2.YYU.0.01.00.00/29 sayılı etik kurul kararı ile kabul edildi.

3.2. Başlangıç Periodontal Tedavi

Çalışmaya dahil edilme şartlarına uygunluk gösteren hastalara herhangi bir işlem yapılmadan önce periodontal hastalıklar, periodontal hastalığın nedeni olan MDP, MDP'yi önleme yöntemleri, ağız hijyen eğitimleri, uygulanacak olan periodontal tedaviler, tükürük örneği alınması ve periodontal cerrahi sonrasında kullanılacak ilaçlar hakkında detaylı bilgiler verilerek hastaların sözlü ve yazılı onayları alındı. Hastalara

modifiye Bass diş fırçalama yöntemiyle dişlerini günde en az iki kere fırçalamaları, diş ipi kullanımı ve arayüz fırçası kullanımı öğretildi (Bass, 1954).

Tüm hastalara başlangıç periodontal tedavi kapsamında; hastaların periodontal hastalık konusunda bilgilendirilmesi, ağız hijyen eğitimi ve motivasyonu, SRP, plak retansiyonuna neden olan faktörlerin ortadan kaldırılması (taşkın restorasyon, çürük vb.) ve okluzal travmaya neden olabilecek faktörlerin elimine edilmesi işlemleri gerçekleştirildi. SRP işleminde ultrasonik aletler¹, scaler² ve Gracey küretler³ kullanıldı. Kontrol seanlarında, hastalara anlatılan MDP'yi uzaklaştırma yöntemlerini doğru uygulayıp uygulamadıkları kontrol edildi. Başlangıç periodontal tedavisinden yaklaşık 4 hafta sonra gerçekleştirilen klinik ölçümlerle hastaların genel şartlara uygunlukları değerlendirildi. Uygun görülen hastalarda periodontal cerrahi aşamasına geçildi. Çalışmada, başlangıç periodontal tedaviden 4 hafta sonra elde edilen klinik ölçümler başlangıç değeri olarak kabul edildi.

3.3 Araştırma Planı ve Hasta Grubu

Başlangıç periodontal tedavisi tamamlanan ve hasta seçim şartlarına uygunluk gösteren, kronik periodontitis tanısı konulmuş 21'i kadın, 19'u erkek toplam 40 hasta araştırmaya dahil edildi. Tüm hastalara, kronik periodontitisin cerrahi tedavi yöntemi olan periodontal flep operasyonu uygulandı. Hastalara uygulanan işlemlerin, aşağıdaki şekilde yapılması planlanmıştır ve araştırma uygulama planı Şekil 7'de görülmektedir.

İlk muayene;

- Çalışmaya dahil edilme şartlarına uygun hasta seçimi
- Panaromik radyograflerinin alınması
- Hastaya ait klinik periodontal parametrelerin kaydedilmesi
- Başlangıç periodontal tedavisinin planlanması.

¹ Piezon® Standart built-in kit, EMS, İsviçre

² Scaler, SH6/79, Hu-Friedy, Chicago, USA

³ Gracey, SG1/2, SG3/4, SG5/6, SG7/8, SG9/10, SG11/12, SG13/14, Hu-Friedy, Chicago, USA

Başlangıç periodontal tedavisi;

- Ağız hijyen eğitimi ve motivasyonu
- SRP
- Politür.

Kontrol ve değerlendirme seansı;

- Periodontal flep endikasyonunun değerlendirilmesi
- Hastaya ait klinik periodontal parametrelerin kaydedilmesi
- Operasyon gününün belirlenmesi
- Hastalardan bilgilendirilmiş onam alınması.

Operasyon günü;

- Hastadan ilk tükürük örneğinin alınması
- Hastaya ait klinik periodontal parametrelerin kaydedilmesi (Başlangıç klinik periodontal parametreler)
- Periodontal flep operasyonunun gerçekleştirilmesi
- Hastaya uygun reçetenin düzenlenmesi.

Operasyon sonrası 30. dakika;

- Operasyon bölgesinin kanama kontrolünün sağlanması
- Hastadan ikinci tükürük örneğinin alınması.

Operasyon sonrası 1. gün;

- Operasyon bölgesinin kontrolü
- Hastadan üçüncü tükürük örneğinin alınması.

Operasyon sonrası 3. gün;

- Operasyon bölgesinin kontrolü
- Hastadan dördüncü tükürük örneğinin alınması.

Operasyon sonrası 7. gün;

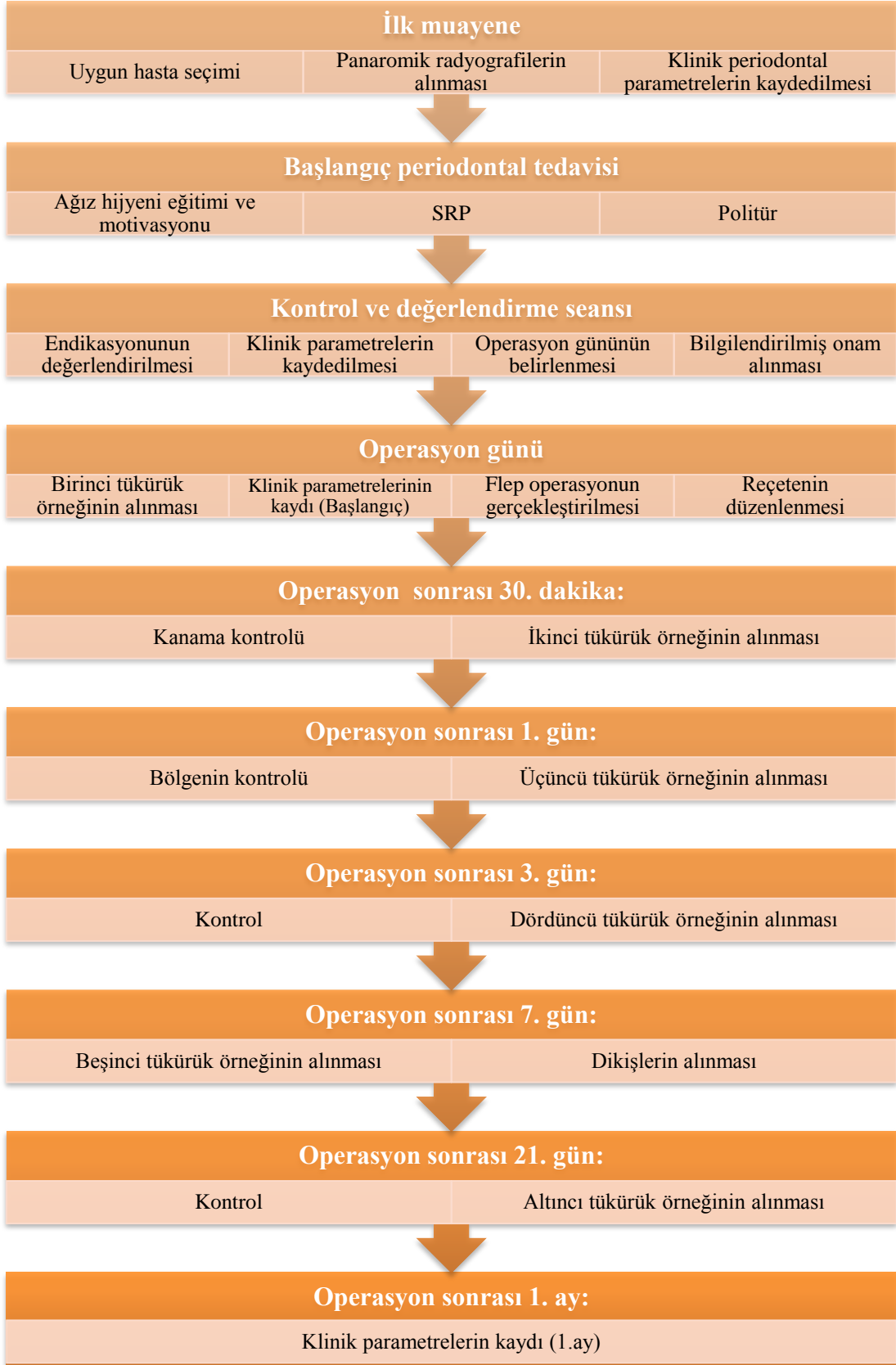
- Hastadan beşinci tükürük örneğinin alınması
- Dikişlerin alınması.

Operasyon sonrası 21. gün;

- Operasyon bölgesinin kontrolü
- Hastadan altıncı tükürük örneğinin alınması

Operasyon sonrası 1. ay;

- Hastaya ait klinik periodontal parametrelerin kaydedilmesi (1. ay klinik periodontal parametreler)



Şekil 7. Araştırma uygulama planı

Çalışmaya dahil edilen hastalardan, periodontal flep operasyonunun öncesinde ve operasyonun ardından bölgenin kanama kontrolü sağlandıktan 30 dakika sonra, 1. gün, 3. gün, 7. gün, 21. gün tükürük örnekleri alındı. Klinik indeks ve ölçümler ise operasyon öncesi (başlangıç) ve operasyon sonrası 1. ayda olmak üzere iki farklı zamanda alındı.

3.4 Klinik Periodontal Değerlendirme

Araştırmada kullanılan klinik indeks ve ölçümler, periodontal flep operasyonundan hemen önce (başlangıç) ve operasyondan sonraki 1. ayda kaydedildi. Tüm klinik indeks ölçümleri, aynı tip periodontal sond⁴ yardımıyla ve aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan indeksler ve ölçümler aşağıda belirtilmiştir.

3.4.1. Plak indeksi (PI)

PI, dişeti kenarı boyunca bulunan plak miktarını yansıtmaktadır. Periodontal hastalık için bu alanlar önem teşkil etmektedir. Dişler üzerindeki plak miktarı, meziyo-bukkal, bukkal orta nokta, disto-bukkal ve oral orta nokta olmak üzere 4 noktadan, dişler hava ile kurutulup pamuk tamponlarla izole edildikten sonra, gözle ve sond yardımı ile değerlendirildi ve 0-3 arasında plak indeks değerleri verildi. Plak indeks değerleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Plak indeks değerleri (Silness ve Løe, 1964)

Skor	Ölçüt
0	Diş yüzeyinin dişeti bölgesinde hiç plak yok
1	Diş yüzeyinde gözle fark edilemeyen fakat sondun ucunun diş çevresinde gezdirilmesiyle açığa çıkarılan plak varlığı
2	Gözle görülür seviyede dişeti kenarında ve diş yüzeyinde ince ve orta derecede plak varlığı
3	Fazla miktarda yumuşak eklenti, dişeti oluğu ve interdental bölgede yoğun plak varlığı

⁴ PQW7 Williams, Hu-Friedy, Chicago, USA

Her bir dişin dört yüzeyinden elde edilen skor değerleri toplanıp ortalamaları alınarak bir dişin PI ortalaması; bu skor değerleri toplanıp ortalamaları alınarak da bireylerin PI ortalaması elde edildi.

3.4.2. Gingival indeks (GI)

GI, dişetindeki enflamasyonun şiddetinin ve miktarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Dişler meziyo-bukkal, bukkal orta nokta, disto-bukkal ve oral orta nokta olmak üzere 4 yüzde değerlendirildi ve 0-3 arasında GI değerleri verildi. Gingival indeks değerleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Gingival indeks değerleri (Le ve Silness, 1963)

Skor	lt
0	Sağlıklı dişeti
1	Hafif enflamasyon, dişetinin rengine hafif değişim, ancak sondlamada kanama yok
2	Orta derecede enflamasyon, dişetinde ödem, parlaklık. Sondlamada kanama varlığı
3	şiddetli enflamasyon, belirgin eritem ve ödem, spontan kanama ve ülserasyon varlığı

Her bir dişin dört yüzeyinden elde edilen skor değerleri toplanıp ortalamaları alınarak bir dişin GI ortalaması; bu skor değerleri toplanıp ortalamaları alınarak da bireylerin GI ortalaması elde edildi.

3.4.3 Sondlamada kanama (SK)

Her dişin meziyo-bukkal, bukkal orta nokta, disto-bukkal ve oral orta nokta olmak üzere dört yüzeyinde derecelendirme olmaksızın, sondlamadan 10 sn. sonra kanamanın olup olmadığı değerlendirildi (Ainamo ve Bay, 1975).

(+) : Sondlamada kanama var.

(-) : Sondlamada kanama yok.

SK' nın varlığı % (yüzde) olarak belirlendi. Bireyin SK değeri hesaplanırken aşağıdaki formül kullanıldı.

$$SK = (\text{kanayan bölgelerin sayısı} / \text{ölçülen bölge sayısı}) \times 100$$

3.4.4. Sondlanan cep derinliği (SCD)

Periodontal sond yardımıyla dişeti kenarı ile periodontal cep tabanı arası mesafe, her dişin hem oral hem bukkal yüzeylerinde; mezial, distal ve orta nokta olmak üzere toplam 6 bölgede mm olarak ölçüldü. Ölçüm esnasında periodontal sondun, dişin uzun aksına paralel olmasına, pseudo cep olmamasına dikkat edildi. Her bir dişin 6 noktasından elde edilen değerler toplanıp, ortalamaları alınarak bir dişin ortalama SCD değeri; bu ortalama SCD değerleri toplanıp, diş sayısına bölünerek bireye ait ortalama SCD değeri belirlendi.

3.4.5. Klinik ataşman seviyesi (KAS)

Periodontal sond yardımıyla mine-sement sınırı ile periodontal cep tabanı arası mesafe ölçülerek kaydedildi. KAS, her dişin hem oral hem bukkal yüzeylerinde; mezial, distal ve orta nokta olmak üzere toplam 6 bölgede mm olarak ölçüldü. Her bir dişin 6 noktasından elde edilen değerler toplanıp, ortalamaları alınarak bir dişin ortalama KAS değeri; bu ortalama KAS değerleri toplanıp, diş sayısına bölünerek bireye ait ortalama KAS değeri belirlendi.

3.5. Radyografik Değerlendirme

Tüm hastalardan başlangıç periodontal tedavi öncesi alveoler kemiği değerlendirmek amacıyla panoramik radyograflar (68kvp, 8 mA, ışın ekspoz süresi: 18 sn) alındı. Radyografide alveoler kemiğin anatomisi, kemik yıkımının varlığı ve şiddeti, patolojik durumların varlığı ve dişlerin periodontal durumları değerlendirildi. Periodontal olarak sağlıklı bir çenede alveoler kemik kreti seviyesi yaklaşık olarak mine-sement sınırınının 1.5-2 mm apikalinde seyretmektedir.

3.6 Tükürük Örneklerinin Elde Edilmesi

Tüm hastaların tükürük örnekleri, periodontal flep operasyonundan hemen önce, operasyonu takiben kanama kontrolü sağlandıktan 30 dakika sonra, 1. günde, 3. günde, 7. günde ve 21. günde olacak şekilde altı farklı zaman noktasında alındı. Tükürük toplama işlemi günün hep aynı saatlerinde sabah 9 ile 11 arasında gerçekleştirildi. Örneklerin toplanmasından en az 1 saat önce hastaların herhangi bir besin maddesi tüketmemeleri, dişlerini fırçalamamaları, tükürük salgısını arttıracak sakız çiğnememeleri ve ağız gargarası kullanmamaları istendi. Hastaların rahat ve dinlenme pozisyonunda oturabilecekleri ortam koşulları sağlanarak, stres altında kalmamaları sağlandı. Hastalardan, tükürük toplama yöntemlerinde altın standart olan uyarılmamış tüm tükürük örnekleri elde edildi. Uyarılmamış tüm tükürük elde etmek için, hastaların 5 dk boyunca tükürüklerini ağızda biriktirmeleri istendi ve biriken tükürük mikropipet ucu ve aspiratör yardımıyla eppendorf tüplere aktarıldı. Bu işlem tükürük örneği 1.5 ml olana kadar tekrarlandı. Elde edilen tükürük örnekleri -20°C'de saklandı.

3.7. Periodontal Flep Operasyonu

Operasyondan önce 1 dakika süreyle % 0.12 klorheksidin glukonat içeren ağız gargarası ile ağız çalkatıldı ve ağız dışı yüz bölgesi % 10 povidon iyot⁵ içeren antiseptik solüsyonla temizlendi. Operasyon bölgesinin vestibül ve palatinal alanlarına lokal infiltratif anestezi⁶ uygulandı. Lokal anesteziyi takiben konvansiyonel flep operasyonu yöntemi ile mümkün olan en az yumuşak doku kaybı prensibiyle serbest dişeti kenarını takip eden sulkuler insizyonlar yapıldı. İnsizyonlar, interproksimalde papillerin korunmasına imkan sağlayacak şekilde gerçekleştirildi. Rahatlatıcı dikey insizyonlar kullanılmadı. Vestibül ve palatinal bölgelerden tam kalınlık mukoperiostal flep kaldırıldı. Açığa çıkan kök yüzeyleri ve defekt bölgesindeki tüm granülasyon dokuları temizlendi. Kemiğe yapışık granülasyon dokuları elimine edildi. Kök yüzeyleri hafif kuvvetler uygulanarak el aletleri ile düzleştirildi. Kemik cerrahisi işlemleri uygulanmadı. Flep iç yüzünde gevşek tutunan yumuşak doku artıkları uzaklaştırıldı. Kanamanın kontrol altına alınmasından sonra operasyon bölgesi, serum fizyolojik ile

⁵ Batikon, Drogsan, Türkiye

⁶ Ultracain® D-S forte, Hoechst Marion Roussel San. ve TİC. A.Ş., Türkiye.

yıkandı. Bu işlemlerin sonunda flep 3-0 ipek dikişlerle⁷ primer olarak kapatıldı. Operasyon öncesi ve sonrası alınan klinik fotoğraflar Şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8. Operasyon öncesi ve sonrası klinik fotoğraflar

- | | |
|------------------------------|-------------------------------|
| A. Operasyon öncesi | B. Peridontal flep operasyonu |
| C. Dikiş ve kanama kontrolü | D. Operasyon sonrası 1. gün |
| E. Operasyon sonrası 3. gün | F. Operasyon sonrası 7. gün |
| G. Operasyon sonrası 21. gün | |

⁷ **3-0 Atravmatik ipek**, İpek Plastik Kimya- Boya ve Sağlık Ürünleri San. Tic. A.Ş. İstanbul, Türkiye

3.8. Operasyon Sonrası Enfeksiyon Kontrolü ve Bakım

Operasyon sonrası hastalara, enfeksiyon kontrolü amacıyla 5 gün süre ile kullanmaları için, sistemik amoksisilin+klavulanik asit⁸ içerikli antibiyotik (1000 mg, 2×1), parasetamol⁹ içerikli analjezik (500 mg, 2×1) ve klorheksidin glukonat¹⁰ içerikli gargara (%0.2, 2×1) reçete edildi. Hiç bir hastanın penisilin alerjisi olmadığı için tüm hastalara aynı reçete yazıldı.

Hastalardan operasyon bölgelerinde bir hafta fırçalama ve arayüz temizliği işlemlerini yapmamaları istendi. Hastalara, bu süre içerisinde oral hijyenlerini koruyabilmeleri için operasyon bölgesi dışındaki bölgelerde normal günlük ağız bakımına devam etmeleri ve fırçalama işleminden en az yarım saat sonra reçete edilen ağız gargarası ile ağızlarını 1 dakika süre ile çalkalamaları önerildi. Hastalara sabah saatlerindeki kontrol seanslarına gelmeden önce, tükürük örneği alınacağı için ağız gargarasını kullanmamaları ve dişlerini macunla fırçalamamaları önerildi.

Operasyondan sonra hastaların operasyon bölgelerinde kanama kontrolü sağlandı ve tükürük örneği alınıp ertesi güne randevu verildi. 1. ve 3. günde tükürük örnekleri alınıp operasyon bölgesi serum fizyolojik ile yıkandı. 7. günde dikişler alındıktan sonra kanama ihtimali olacağı için ilk önce tükürük örneği alındı daha sonra dikişler uzaklaştırıldı ve operasyon bölgesi serum fizyolojik ile yıkandı. 21. günde tükürük örneği alınıp irrigasyon işlemleri tekrarlandı. Operasyon sonrası 1. ayda ise klinik periodontal ölçümler kaydedildi.

3.9. Tükürük Örneklerinde EGF, IgM ve IgA Seviyelerinin Ölçülmesi ve Laboratuvar İşlemleri

Çalışmada, tükürük salgısında bulunan EGF, IgM ve IgA seviyelerinin belirlemesi amacıyla, enzime bağlı immünbağlayıcı sandwich tekniği (Enzyme-Linked Immunosorbent Sandwich Assay) (ELISA) yöntemi kullanıldı. Elde edilen tükürük örnekleri Yüzüncü Yıl Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında incelendi. Tükürük örnekleri, tükürükte EGF, IgM ve IgA seviyelerini araştıran literatürlerde tarif

⁸ **Augmentin 1000mg BID**, GlaxoSmithKline İlaçları A.Ş., İstanbul, Türkiye.

⁹ **Parol, 500 mg**, Polyod, Drogan, Türkiye.

¹⁰ **Klorhex % 0.2** Drog-San İlaçları San. ve Tic. A.Ş., Ankara, Türkiye.

edilen protokoller çerçevesinde toplandı ve -20°C saklandı. ELISA testi üretici firmanın uyarıları doğrultusunda gerçekleştirildi.

3.9.1. Tükürükte EGF seviyesinin ölçümü

Tükürük salgısında EGF seviyesinin belirlenmesi amacıyla, İnsan EGF ELISA Kit¹¹ kullanıldı. İnsan EGF ELISA Kiti, enzime bağlı immünbağlayıcı Sandwich tekniği metoduyla insan EGF seviyesinin idrar, tükürük, süt ve hücre kültürü örneklerinde belirlenmesi amacıyla kullanılan bir kittir. Kullanılan kitin en düşük saptama düzeyi 0.01 ng/ml'dir. Hastalardan toplanan ve -20°C de saklanan tükürük örnekleri oda sıcaklığında çözüldü. Tükürük örnekleri eppendorf tüplerinde 800 × g'de 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Elde edilen tükürük örnekleri, dereceli mikropipet yardımıyla 96 kuyucuklu plakaya uygulandı ve ELISA testi ile tükürük salgısındaki EGF seviyesi ölçüldü. İnsan EGF ELISA kitinin uygulama aşamaları aşağıda anlatılan şekilde gerçekleştirildi.

Uygulama Aşamaları:

1. Bütün kit ajanları ve örnekler kullanmadan önce oda sıcaklığına getirildi.
2. Bütün kit ajanları ve tükürük örnekleri uygulamaya hazır hale getirildi.
3. Her kuyucuk içerisine 50 µl örnek veya standart ilave edildi. Son örneğin uygulanmasından sonra plaka'nın üstü bantla sıkı bir şekilde kapatılarak 2 saat boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi.
4. İnkübasyon sonrası plaka içeriği yıkama cihazında 6 kez 300 µl yıkama solusyonu ile yıkandı ve kurutuldu.
5. Her kuyucuğa 50 µl Biotinli İnsan EGF antikoru eklendi, plaka'nın üstü bantla kapatıldı ve 2 saat boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi.
6. İnkübasyon sonrası, daha önce yapılan yıkama ve kurutma işlemi tekrarlandı.
7. Her kuyucuğa 50 µl Streptavidin-Peroxidase Conjugate eklendi, plaka'nın üstü bantla kapatıldı ve 30 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi.
8. İnkübasyon sonrası, daha önce yapılan yıkama ve kurutma işlemi tekrarlandı.
9. Her kuyucuğa mavi renk veren 50 µl Chromogen Substrate eklendi, plaka'nın üstü bantla kapatıldı ve 15 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi.

¹¹ Assaypro LLC 30 Triad South Drive.

10. Her bir kuyucuğa rengi maviden sarıya dönüştüren, 50 µl reaksiyon sonlandırıcı solusyon (stop solution) eklendi.
11. Reaksiyonun sonlandırılmasından hemen sonra absorbans değerleri 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucu ile okundu.
12. Tükürük örneklerindeki EGF seviyelerinin saptanmasında standart eğri grafiği kullanıldı. EGF absorbans değerleri, KC Junior yazılım programı kullanılarak hesaplandı.

3.9.2. Tükürükte IgM seviyesinin ölçümü

Tükürük salgısında IgM seviyesinin belirlenmesi amacıyla İnsan IgM ELISA Kit¹² kullanıldı. İnsan IgM ELISA Kiti, enzime bağlı immünbağlayıcı sandwich tekniği metoduyla insan IgM seviyesinin plazma, serum, idrar, tükürük, süt ve hücre kültürü örneklerinde belirlenmesi amacıyla kullanılan bir kittir. Kullanılan kitin en düşük saptama düzeyi 1.5 ng/ml'dir. Hastalardan toplanan ve -20°C de saklanan tükürük örnekleri oda sıcaklığında çözüldü. Tükürük örnekleri eppendorf tüplerinde 800 × g'de 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Elde edilen tükürük örnekleri, dereceli mikropipet yardımıyla 96 kuyucuklu plakaya uygulandı ve ELISA testi ile tükürük salgısındaki IgM seviyesi ölçüldü. İnsan IgM ELISA kitinin uygulama aşamaları aşağıda anlatılan şekilde gerçekleştirildi.

Uygulama Aşamaları:

1. Bütün kit ajanları ve örnekler kullanmadan önce oda sıcaklığına getirildi.
2. Tükürük örnekleri, 1 e 200 oranında dilüsyon solusyonuyla sulandırıldı ve uygulamaya hazır hale getirildi.
3. Her kuyucuk içerisine 50 µl örnek veya standart ilave edildi. Son örneğin uygulanmasından sonra plaka'nın üstü bantla sıkı bir şekilde kapatılarak 2 saat boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi.
4. İnkübasyon sonrası plaka içeriği yıkama cihazında 6 kez 300 µl yıkama solusyonu ile yıkandı ve kurutuldu.
5. Her kuyucuga 50 µl Biotinli İnsan IgM antikoru eklendi, plaka'nın üstü bantla kapatıldı ve 1 saat boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi.

¹² Assaypro LLC 30 Triad South Drive.

6. İnkübasyon sonrası, daha önce yapılan yıkama ve kurutma işlemi tekrarlandı.
7. Her kuyucuğa 50 µl Streptavidin-Peroxidase Conjugate eklendi, plaka'nın üstü bantla kapatıldı ve 30 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi.
8. İnkübasyon sonrası, daha önce yapılan yıkama ve kurutma işlemi tekrarlandı.
9. Her kuyucuğa mavi renk veren 50 µl Chromogen Substrate eklendi, plaka'nın üstü bantla kapatıldı ve 10 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi.
10. Her bir kuyucuğa rengi maviden sarıya dönüştüren, 50 µl reaksiyon sonlandırıcı solusyon (stop solution) eklendi.
11. Reaksiyonun sonlandırılmasından hemen sonra absorbans değerleri 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucu ile okundu.
12. Tükürük örneklerindeki IgM seviyelerinin saptanmasında standart eğri grafiği kullanıldı. IgM absorbans değerleri, KC Junior yazılım programı kullanılarak hesaplandı.

3.9.3. Tükürükte IgA seviyesinin ölçümü

Tükürük salgısında IgA seviyesinin belirlenmesi amacıyla IgA Saliva ELISA Kit¹³ kullanıldı. IgA Saliva ELISA Kiti, enzime bağlı immünbağlayıcı sandwich tekniği metoduyla salgısal IgA seviyesinin tükürük örneklerinde belirlenmesi amacıyla kullanılan bir kittir. IgA için kullanılan kitin en düşük saptama düzeyi 0.5 µg/ml ve en yüksek saptama düzeyi 400 µg/ml'dir. Hastalardan toplanan ve -20°C de saklanan tükürük örnekleri oda sıcaklığında çözüldü.

Tükürük örnekleri eppendorf tüplerinde 800 × g'de 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Elde edilen tükürük örnekleri, dereceli mikropipet yardımıyla 96 kuyucuklu plakaya uygulandı ve ELISA testi ile tükürük salgısındaki IgA seviyesi ölçüldü. IgA Saliva Elisa Kiti'nin uygulama aşamaları aşağıda anlatılan şekilde gerçekleştirildi.

Uygulama Aşamaları:

1. Bütün kit ajanları ve örnekler kullanmadan önce oda sıcaklığına getirildi.
2. Tükürük örnekleri, 1 e 20 oranında dilüsyon solusyonuyla sulandırıldı ve 5 dakika boyunca orbital karıştırıcı ile karıştırıldı. Elde edilen örnekler, 1 e 50

¹³ **Diametra** IgA Saliva ELISA kit, perugia, Italy

oranında dilüsyon solüsyonu ile sulandırıldı ve 5 dk boyunca orbital karıştırıcı ile karıştırıldı. Son sulandırma oranı 1 e 1000 olacak şekilde hazırlandı ve uygulamaya hazır hale getirildi.

3. Her kuyucuk içerisine 25 µl örnek veya standart ilave edildi.
4. Her kuyucuğa 100 µl diluted conjugate poliklonal antikor çözeltisi (antibody anti IgA conjugated with horseradish peroxidase (HRP)) eklendi. Son örneğin konulmasından sonra plaka'nın üstü bantla sıkı bir şekilde kapatılarak 1 saat boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi.
5. İnkübasyon sonrası plaka içeriği yıkama cihazında 3 kez 300 µl yıkama solusyonu ile yıkandı ve kurtuldu.
6. Her kuyucuğa mavi renk veren 100 µl H₂O₂-TMB Substrate eklendi, plaka'nın üstü bantla kapatıldı ve 15 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi.
7. Her bir kuyucuğa rengi maviden sarıya dönüştüren, 100 µl reaksiyon sonlandırıcı solusyon (stop solution) eklendi ve solüsyonun her yere dağılması için hafifçe çalkalandı.
8. Reaksiyonun sonlandırılmasından hemen sonra absorbans değerleri 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucu ile okundu.
9. Tükürük örneklerindeki IgA seviyelerinin saptanmasında standart eğri grafiği kullanıldı. IgA absorbans değerleri, KC Junior yazılım programı kullanılarak hesaplandı.

3.10 İstatistiksel Değerlendirmeler

Bu araştırmada; istatistiksel analizler SPSS 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

Tüm klinik ölçümler ile EGF, IgM ve IgA seviyelerinin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler (Ortalama, Standart sapma) kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılıkların test edilmesinde kullanılacak olan istatistiksel yöntemin belirlenebilmesi amacıyla öncelikle verilerin normal dağılım gösterip göstermediği test edildi. Gruplardaki gözlem sayısı 50'den az olduğundan yüksek duyarlılık düzeyi için Shapiro Wilks normalite testi kullanıldı. Yapılan analizler; sadece IgM değişkenlerinin normal

dağılım gösterdiğini, diğer parametrelere ilişkin değerlerin ise normal dağılım göstermediğini ortaya koydu.

Normalite testi sonuçlarına göre normal dağılım gösteren veriler için parametrik istatistiksel yöntemler kullanılırken, normal dağılıma uymayan veriler için parametrik olmayan istatistiksel yöntemler kullanıldı. Normal dağılım gösteren gruplar için bağımsız ve sayıları ikiden fazla değişkenlerin karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA), bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında ise eşleştirilmiş *t* testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde bağımlı ikiden fazla grubu olan değişkenlerin karşılaştırılmasında Friedman F testi, bağımlı iki grubun karşılaştırılması için Wilcoxon İşaret-Sıralama Testi (Wilcoxon Signed Ranks), bağımsız ikiden fazla grubun karşılaştırılması için (yaş grupları için) Kruskal Wallis H testi ve bağımsız iki grubun karşılaştırılması için (cinsiyet için) ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda α önem seviyesi 0.05 olarak alındı ve $p \leq 0.05$ 'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

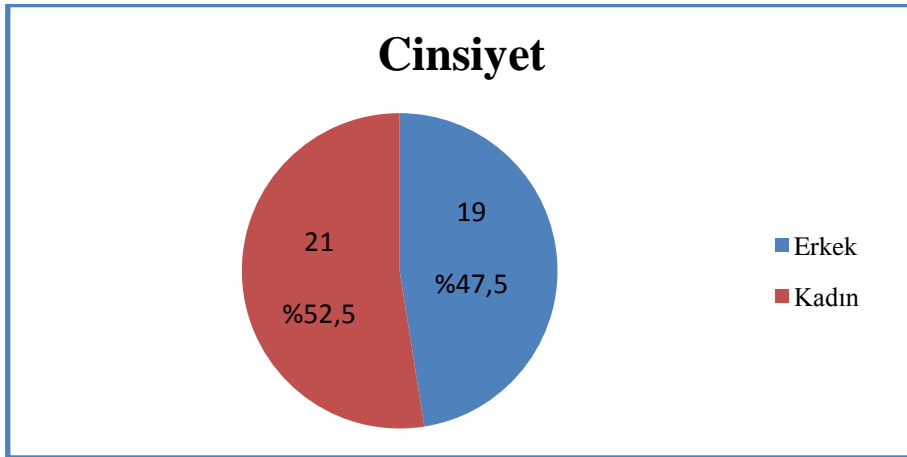
4.1. Demografik Bulgular

Araştırma kapsamında çalışmaya yaşları 19 ile 55 arasında değişen, 19 erkek ve 21 kadın olmak üzere toplam 40 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş ortalaması $35,43 \pm 9,86$ olarak belirlendi. Yaşları 28 ile 53 arasında değişen 19 erkek hastanın yaş ortalaması $38,00 \pm 7,86$ ve yaşları 19 ile 55 arasında değişen 21 kadın hastanın yaş ortalaması $33,10 \pm 11,04$ olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların % 47,5'i erkek ve % 52,5'i kadındır. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 6 ve Şekil 9'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

(Min.: Minimum değer, Max.: Maksimum değer, Ort±Ss: Ortalama değer±Standart sapma, %: Yüzdeler oranı)

Cinsiyet	N	Min.	Max.	Yaş Ort. ± Ss	%
Erkek	19	28	53	$38,00 \pm 7,86$	47,5
Kadın	21	19	55	$33,10 \pm 11,04$	52,5
Toplam	40	19	55	$35,43 \pm 9,86$	100



Şekil 9. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Çalışmada elde edilen bulgular, klinik ve laboratuvar bulguları olmak üzere iki kategoride ele alındı.

4.2 Klinik Bulgular

Tüm hastaların, ağız hijyeni eğitimi ve motivasyonu, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemlerini içeren başlangıç periodontal tedavisinin tamamlanmasının ardından ortalama 4 hafta sonra klinik parametrelerden Plak İndeksi (PI), Gingival İndeks (GI), Sondlamada Kanama (SK), Sondlanan Cep Derinliği (SCD) ve Klinik Ataşman Seviyeleri (KAS) ölçümleri yapıldı. Ölçülen klinik indekslerin skorlarına göre hastaların cerrahi tedavi gereksinimi belirlendi.

Periodontal flep operasyonu endikasyonu konan bölgelerin klinik operasyon öncesi ve operasyondan sonraki 1. ayın sonunda klinik indeks değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Böylece flep operasyonunun, uygulandığı bölgenin periodontal sağlığı işaret eden parametreler açısından etkisi incelenmiş oldu. Tüm ağızı kapsayan klinik indeks değerleri tedavi sürecinin bir unsuru olarak kaydedildi. Flep operasyonunun etkisini göstermesi beklenmeyen bu değerler çalışma kapsamında istatistiksel analize tabi tutulmadı.

PI, GI, SK, SCD ve KAS değerlerinin operasyon öncesi ve operasyondan 1 ay sonrasındaki ortalama değerleri ve istatistiksel olarak karşılaştırılmaları Tablo 7 ve Şekil 10, Şekil 11, Şekil 12, Şekil 13 ve Şekil 14'deki grafiklerde görülmektedir.

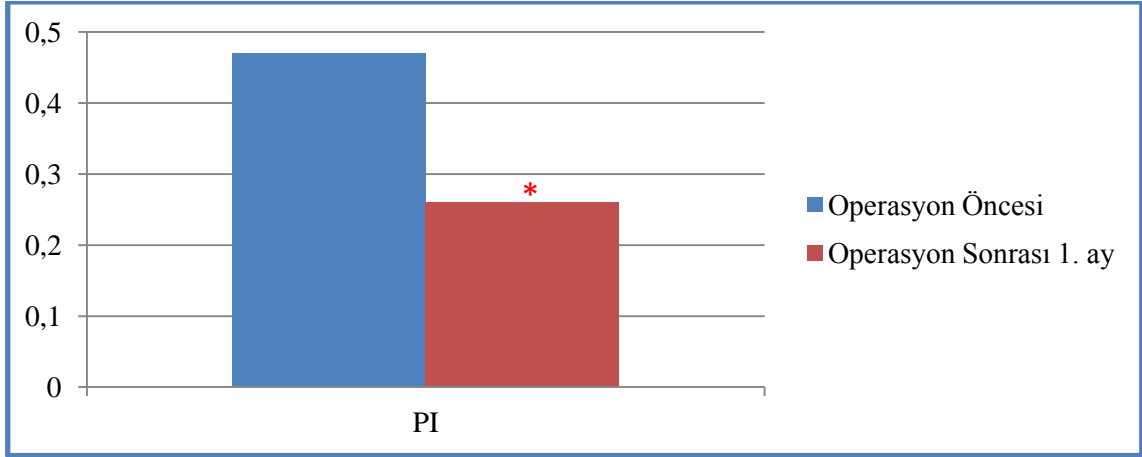
Tablo 7. Operasyon öncesi ve sonrası klinik indeks değerleri

(Pre-Op: Operasyon öncesi, Post-Op-1: Operasyon sonrası 1. Ay, Ort.±Ss: Ortalama değer±Standart Sapma, Min.: Minimum değer, Max.: Maksimum değer)

* Operasyon öncesi ve sonrası değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı değişim (p<0.05)

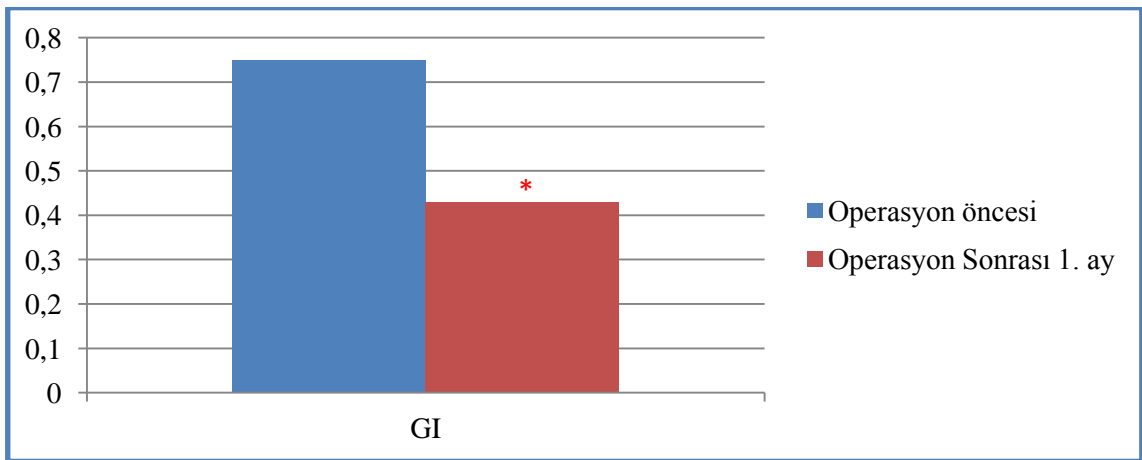
	Tedavi	Min.	Max.	Ort.±Ss	p değeri
PI	Pre-Op	0,25	0,75	0,47±0,12	0.0001*
	Post-Op-1	0,18	0,50	0,26±0,05	
GI	Pre-Op	0,25	1,25	0,75±0,20	0.0001*
	Post-Op-1	0,25	0,75	0,43±0,12	
SK (%)	Pre-Op	12,5	58,30	35,62±11,56	0.0001*
	Post-Op-1	12,5	37,50	18,82±6,30	
SCD (mm)	Pre-Op	3,04	6,08	4,30±0,68	0.0001*
	Post-Op-1	1,83	4,16	2,62±0,50	
KAS (mm)	Pre-Op	3,16	6,41	4,63±0,76	0.0001*
	Post-Op-1	2,16	4,16	3,04±0,55	

PI verileri operasyon öncesi ve operasyon sonrası 1. ayda ölçüldü. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama PI değeri operasyon öncesi $0,47\pm 0,12$ ve operasyon sonrası 1. ayda ise $0,26\pm 0,05$ olarak kaydedildi. Operasyon sonrası PI değerinin operasyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$). Operasyon öncesi ve sonrası 1. ay PI değerlerinin karşılaştırılması Şekil 10' daki grafikte görülmektedir.



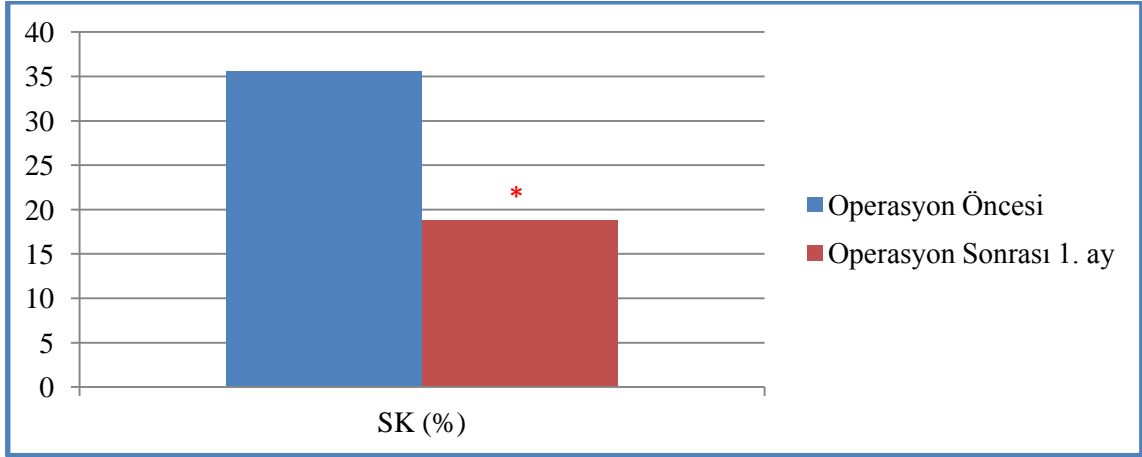
Şekil 10. PI değerlerinin karşılaştırılması (* $p<0.05$)

Operasyon öncesi ve operasyon sonrası 1. ayda ölçülen ortalama GI değerleri, sırasıyla $0,75\pm 0,20$ ve $0,43\pm 0,12$ olarak kaydedildi. Operasyon sonrası GI değerinin operasyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$). Operasyon öncesi ve sonrası 1. ay GI değerlerinin karşılaştırılması Şekil 11' deki grafikte görülmektedir.



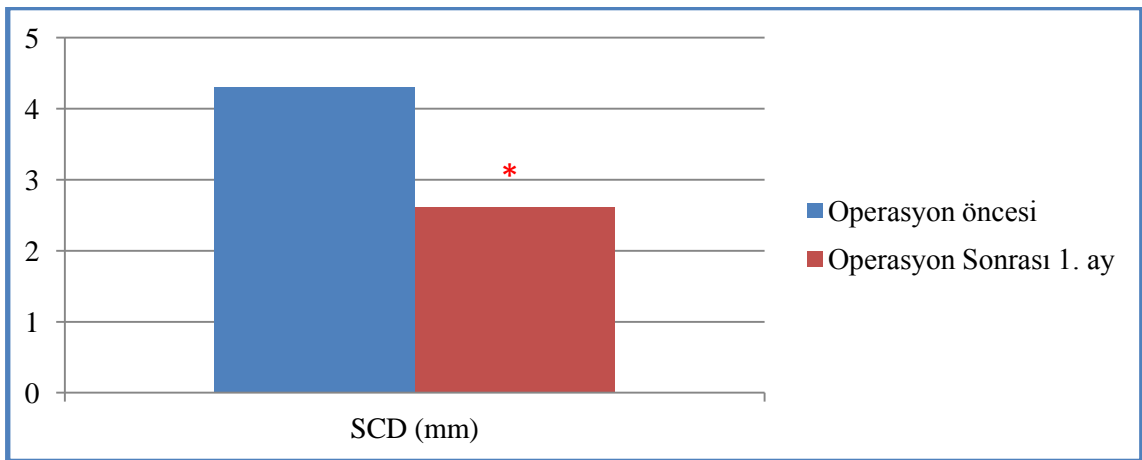
Şekil 11. GI değerlerinin karşılaştırılması (* $p<0.05$)

SK değerleri operasyon öncesi ve operasyon sonrası 1. ayda % olarak kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda operasyon öncesi ortalama SK değeri % $35,62 \pm 11,56$ ve operasyon sonrası 1. ayda % $18,82 \pm 6,30$ olarak kaydedildi. Operasyon sonrası SK değerinin operasyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi ($p < 0,05$). Operasyon öncesi ve sonrası 1. ay SK değerlerinin karşılaştırılması Şekil 12'deki grafikte görülmektedir.



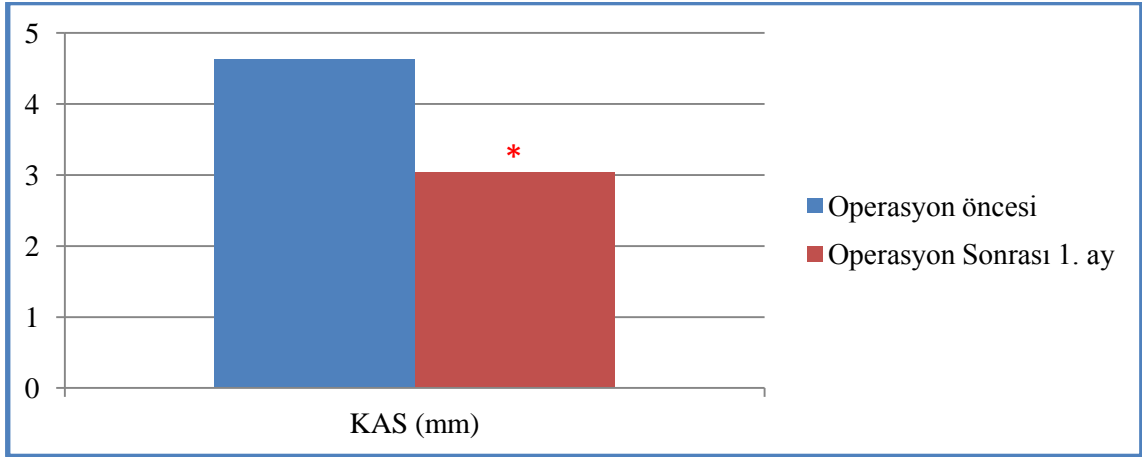
Şekil 12. SK (%) değerlerinin karşılaştırılması (* $p < 0,05$)

Operasyon öncesi ve operasyon sonrası 1. ayda ölçülen ortalama SCD değerleri, sırasıyla $4,30 \pm 0,68$ mm ve $2,62 \pm 0,50$ mm olarak kaydedildi. Operasyon sonrası SCD değerinin operasyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi ($p < 0,05$). Operasyon öncesi ve sonrası 1. ay SCD değerlerinin karşılaştırılması Şekil 13'deki grafikte görülmektedir.



Şekil 13. SCD değerlerinin karşılaştırılması (* $p < 0,05$)

Operasyon öncesi ve operasyon sonrası 1. ayda ölçülen ortalama KAS değerleri, sırasıyla $4,63 \pm 0,76$ mm ve $3,04 \pm 0,55$ mm olarak kaydedildi. Operasyon sonrası KAS değerinde operasyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$). Operasyon öncesi ve sonrası 1. ay KAS değerlerinin karşılaştırılması Şekil 14'deki grafikte görülmektedir.



Şekil 14. KAS değerlerinin karşılaştırılması (* $p < 0,05$)

4.3. Laboratuvar Bulguları

Tüm denek popülasyonunda epitelizasyon ve yara iyileşmesi ile doğrudan ilgili olan EGF seviyeleri ve yara iyileşmesinin erken aşamalarında dış ortama (ağız içi) açık olan dokuların mikrobiyal invazyondan korunması ve bakteriyemi riskinin azaltılmasında görev alan salgısal immünglobulin A (IgA) ve immün yanıtta önemli rolü olan immünglobulin M (IgM) seviyelerindeki değişim, flep operasyonu işlemi ve sonrasında yara iyileşmesi süreci boyunca incelendi. Bu veriler, tükürük konsantrasyonu baz alınarak toplanmıştır. Operasyonun etkisini yansıtabilmek için cerrahi işlemden hemen önce ve yaranın primer olarak dikişlerle kapatılmasının ardından 30 dakika sonra olmak üzere 1. ve 2. zaman noktaları belirlendi. 3. zaman noktası operasyon sonrası 1. gün, 4. zaman noktası 3. gün, 5. zaman noktası 7. gün ve son zaman noktası da 21. gün olarak seçildi. Uyarılmamış tüm tükürük örnekleri, 1000 μ l'lik steril mikropipet uçları ile mikropipet pompası yardımıyla ağız içinden toplanarak eppendorf tüplere aktarıldı. Elde edilen toplam 1,5 ml'lik tükürük steril olmayan 2 ml'lik eppendorf tüplerinde toplandı. İşlemin tamamlanmasından hemen sonra örnekler -20°C 'de derin dondurucuda saklandı. Tüm örnekler elde edildikten sonra

her bir parametre için Enzime Bağlı İmmünbağlayıcı Sandwich Yöntemi (ELISA) işlemleri ile EGF, IgM ve IgA seviyeleri belirlendi. Her bir parametre için elde edilen veriler 6 zaman noktasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Belirlenen 6 zaman noktasındaki EGF değerleri Tablo 8 ve Şekil 15'de görülmektedir.

Tablo 8. Tüm hastalarda ölçülen EGF miktarları değerlerinin karşılaştırılması (Op.Ö: Operasyon öncesi, Op.S(30dk): Operasyon sonrası 30. dakika, Min.: Minimum değer, Max.: Maksimum değer, Ort±Ss: Ortalama değer±Standart sapma)
* istatistiksel olarak anlamlı değişim (p<0.05)

EGF (ng/ml)	N	Min.	Max.	Ort±Ss	p değeri				
					Op.ö- Op.S	Op.ö- 1.gün	Op.ö- 3.gün	Op.ö- 7.gün	Op.ö- 21.gün
Op.Ö	40	0,040	0,721	0,235±0,164	0.001*	0.270	0.904	0.925	0.752
Op.S (30.dk)	40	0,014	0,400	0,158±0,100		Op.S- 1.gün	Op.S- 3.gün	Op.S- 7.gün	Op.S- 21.gün
						0.001*	0.037*	0.041*	0.008*
1. gün	40	0,034	0,939	0,282±0,226			1.gün- 3.gün	1.gün- 7.gün	1.gün- 21.gün
							0.117	0.094	0.042*
3. gün	40	0,016	0,795	0,227±0,169				3.gün- 7.gün	3.gün- 21.gün
								0.614	0.602
7. gün	40	0,010	0,687	0,240±0,188					7.gün- 21.gün
									0.747
21. gün	40	0,001	0,766	0,225±0,158					

Çalışmaya dahil edilen 40 hastadan 6 farklı zamanda toplanan tükürük örneklerinde bulunan EGF değerleri, saptanabilir düzeylerde bulunmuştur. EGF değerleri için yapılan analizler neticesinde farklı zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Oluşan bu farklılığın hangi zaman noktalarından kaynaklandığını gösteren analiz sonuçları Tablo 8'de gösterildi. Tablo 8' de belirtilen değerler incelendiğinde ortalama EGF değerleri, operasyon öncesi $0,235 \pm 0,164$ ng/ml, operasyon sonrası 30. dakika $0,158 \pm 0,100$ ng/ml, 1. gün $0,282 \pm 0,226$ ng/ml, 3. gün $0,227 \pm 0,169$ ng/ml, 7. gün $0,240 \pm 0,188$ ng/ml ve 21. gün $0,225 \pm 0,158$ ng/ml olarak ölçüldü.

Bu değerler karşılaştırıldığında 6 farklı zaman noktaları arasında ortalama EGF değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği Friedman testi ile belirlendi (Asymp. Sig.=0.012; $p < 0.05$). Farklılığın araştırılması için Wilcoxon İşaretli-Sıralar testi uygulandı. Operasyon öncesi ortalama EGF değerinin diğer 5 farklı zaman noktası ile karşılaştırılması için yapılan istatistiksel analiz sonucuna göre operasyon öncesi ve operasyon sonrası 30. dakika ortalama EGF değerleri için $p=0.001$ olarak belirlendi ve iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p < 0.05$). Operasyon öncesi ile 1. gün, 3. gün, 7. gün ve 21. gün ortalama EGF değerlerini karşılaştırmak için yapılan istatistiksel analizler sonucunda belirlenen p değerleri sırasıyla; operasyon öncesi ile 1.gün $p=0.270$, operasyon öncesi ile 3. gün $p=0.904$, operasyon öncesi ile 7. gün $p=0.925$, operasyon öncesi ile 21. gün $p=0.752$ olarak belirlendi ve karşılaştırılan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

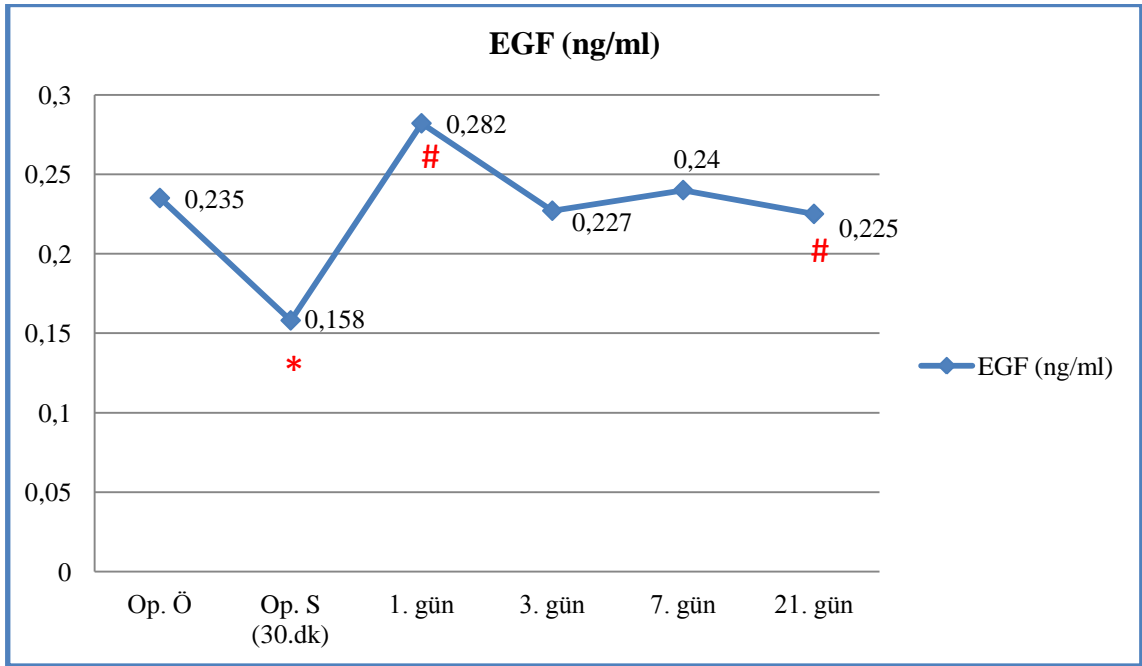
Operasyon sonrası 30. dakika ile 1. gün, 3. gün, 7. gün ve 21. gün ortalama EGF değerlerini karşılaştırmak için yapılan istatistiksel analizler sonucunda belirlenen p değerleri sırasıyla; operasyon sonrası 30. dakika ile 1.gün $p=0.001$, operasyon sonrası 30. dakika ile 3. gün $p=0.037$, operasyon sonrası 30. dakika ile 7. gün $p=0.041$, operasyon sonrası 30. dakika ile 21. gün $p=0.008$ olarak belirlendi. Bu p değerleri sonucunda; Operasyon sonrası 30. dakika ile karşılaştırılan diğer tüm zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p < 0.05$).

1. gün ile 3. gün, 7. gün ve 21. gün ortalama EGF değerlerini karşılaştırmak için yapılan istatistiksel analizler sonucunda belirlenen p değerleri sırasıyla; 1. gün ile 3. gün

p=0.117, 1. gün ile 7. gün p=0.094, 1. gün ile 21. gün p=0.042 olarak belirlendi. Bu p değerleri sonucunda; 1.gün ile 21. gün arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülürken (p<0.05), karşılaştırılan diğer zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p>0.05).

3. gün ile 7. gün ve 21. gün ortalama EGF değerlerini karşılaştırmak için yapılan istatistiksel analizler sonucunda belirlenen p değerleri sırasıyla; 3. gün ile 7. gün p=0.614, 3. gün ile 21. gün p=0.602 olarak belirlendi. Bu p değerleri sonucunda; 3. gün ile karşılaştırılan diğer tüm zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p>0.05).

7. gün ile 21. gün ortalama EGF değerlerini karşılaştırılmak için yapılan istatistiksel analizler sonucu p=0.747 olarak bulundu ve bu zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p>0.05).



Şekil 15. Ortalama EGF miktarının 6 farklı zaman noktasındaki değişimi (p<0.05, # 1. gün ile 21. gün arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark, * operasyon sonrası 30. Dakika ile diğer zaman noktaları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark)

Belirlenen 6 zaman noktasındaki ortalama IgA değerleri Tablo 9 ve Şekil 16'da görülmektedir.

Tablo 9. Tüm hastalarda ölçülen IgA miktarları değerlerinin karşılaştırılması (Op.Ö: Operasyon öncesi, Op.S(30dk): Operasyon sonrası 30. dakika, Min.: Minimum değer, Max.: Maksimum değer, Ort±Ss: Ortalama değer±Standart sapma)
* İstatistiksel olarak anlamlı değişim (p<0.05)

IgA (µg/ml)	N	Min.	Max.	Ort±Ss	p değeri				
					Op.ö- Op.S	Op.ö- 1.gün	Op.ö- 3.gün	Op.ö- 7.gün	Op.ö- 21.gün
Op.Ö	40	20,78	152,49	54,73±30,84	0.001*	0.830	0.747	0.638	0.757
Op.S (30.dk)	40	3,65	74,81	27,12±14,12		Op.S- 1.gün	Op.S- 3.gün	Op.S- 7.gün	Op.S- 21.gün
						0.001*	0.001*	0.001*	0.001*
1. gün	40	4,75	216,43	53,63±35,82			1.gün- 3.gün	1.gün- 7.gün	1.gün- 21.gün
							0.861	0.485	0.979
3. gün	40	11,40	285,60	56,97±52,52				3.gün- 7.gün	3.gün- 21.gün
								0.686	0.872
7. gün	40	19,77	208,47	55,87±42,35					7.gün- 21.gün
									0.638
21. gün	40	16,16	226,34	55,12±39,91					

IgA değerleri için yapılan analizler sonucunda farklı zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olduğu belirlendi ($p<0.05$). Oluşan bu farklılığın hangi zaman noktalarından kaynaklandığını gösteren analiz sonuçları Tablo 9'da gösterildi. Tablo 9'da belirtilen değerler incelendiğinde ortalama IgA değerleri, operasyon öncesi $54,73\pm 30,84$ $\mu\text{g/ml}$, operasyon sonrası 30. dakika $27,12\pm 14,12$ $\mu\text{g/ml}$, 1. gün $53,63\pm 35,82$ $\mu\text{g/ml}$, 3. gün $56,97\pm 52,52$ $\mu\text{g/ml}$, 7. gün $55,87\pm 42,35$ $\mu\text{g/ml}$ ve 21. gün $55,12\pm 39,91$ $\mu\text{g/ml}$ olarak lld.

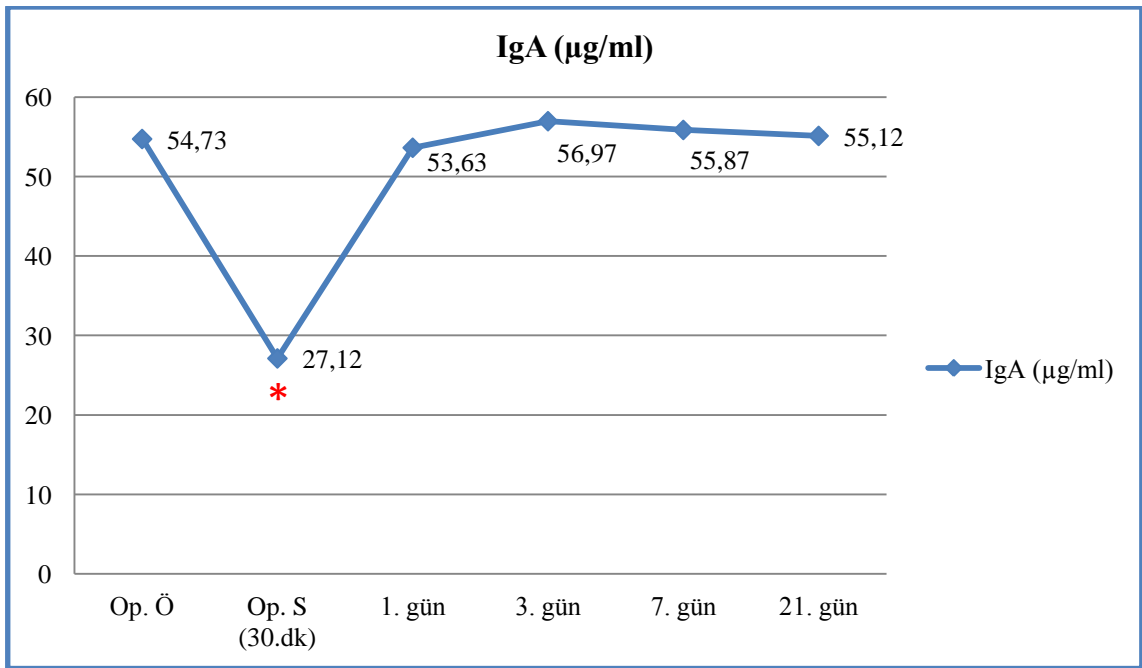
Bu değerler karşılaştırıldığında 6 farklı zaman noktası arasında tükürükteki ortalama IgA değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği Friedman testi ile belirlendi (Asymp. Sig.=0.000; $p<0.05$). Farklılığın belirlenmesi için Wilcoxon İşaretli-Sıralar testi uygulandı. Operasyon ncesi ortalama IgA değerinin diğer 5 farklı zaman noktası ile karşılaştırılması için yapılan istatistiksel analiz sonucuna göre operasyon öncesi ve operasyon sonrası 30. dakika ortalama IgA değerleri için $p=0.001$ olarak belirlendi ve iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p<0.05$). Operasyon ncesi ile 1. gün, 3. gün, 7. gün ve 21. gün ortalama IgA değerlerini karşılaştırmak için yapılan istatistiksel analizler sonucunda belirlenen p değerleri sırasıyla; operasyon öncesi ile 1. gün $p=0.830$, operasyon öncesi ile 3. gün $p=0.747$, operasyon öncesi ile 7. gün $p=0.638$, operasyon öncesi ile 21. gün $p=0.757$ olarak belirlendi ve karşılaştırılan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Operasyon sonrası 30. dakika ile 1. gün, 3. gün, 7. gün ve 21. gün ortalama IgA değerlerini karşılaştırmak için yapılan istatistiksel analizler sonucunda p değeri tüm zaman noktalarında $p=0.001$ olarak belirlendi. Bu p değerleri sonucunda; operasyon sonrası 30. dakika ile karşılaştırılan diğer tüm zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p<0.05$).

1. gün ile 3. gün, 7. gün ve 21. gün ortalama IgA değerlerini karşılaştırmak için yapılan istatistiksel analizler sonucunda belirlenen p değerleri sırasıyla; 1. gün ile 3. gün $p=0.861$, 1. gün ile 7. gün $p=0.485$, 1. gün ile 21. gün $p=0.979$ olarak belirlendi. Bu p değerleri sonucunda; 1. gün ile karşılaştırılan diğer zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

3. gün ile 7. gün ve 21. gün ortalama IgA değerlerini karşılaştırmak için yapılan istatistiksel analizler sonucunda belirlenen p değerleri sırasıyla 3. gün ile 7. gün $p=0.686$, 3. gün ile 21. gün $p=0.872$ olarak belirlendi. Bu p değerleri sonucunda; 3. gün ile karşılaştırılan diğer tüm zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

7. gün ile 21. gün ortalama IgA değerlerini karşılaştırılmak için yapılan istatistiksel analizler sonucu $p=0.638$ olarak bulundu ve bu zaman noktaları arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).



Şekil 16. Ortalama IgA miktarının 6 farklı zaman noktasındaki değişimi ($*p<0.05$)

Belirlenen 6 zaman noktasındaki ortalama IgM değerleri Tablo 10 ve Şekil 17'de görülmektedir.

Tablo 10. Tüm hastalarda ölçülen IgM miktarları değerlerinin karşılaştırılması (Op.Ö: Operasyon öncesi, Op.S(30dk): Operasyon sonrası 30. dakika, Min.: Minimum değer, Max.: Maksimum değer, Ort±Ss: Ortalama değer±Standart sapma)
* İstatistiksel olarak anlamlı değişim (p<0.05)

IgM (ng/ml)	N	Min.	Max.	Ort±Ss	p değeri				
					Op.ö- Op.S	Op.ö- 1.gün	Op.ö- 3.gün	Op.ö- 7.gün	Op.ö- 21.gün
Op.Ö	40	0,949	3,731	2,010±0,651	0.130	0.706	0.226	0.245	0.495
Op.S (30dk)	40	0,132	2,922	1,833±0,700		Op.S- 1.gün	Op.S- 3.gün	Op.S- 7.gün	Op.S- 21.gün
						0.102	0.765	0.655	0.286
1. gün	40	0,421	3,383	1,968±0,627			1.gün- 3.gün	1.gün- 7.gün	1.gün- 21.gün
							0.160	0.265	0.710
3. gün	40	0,657	2,833	1,855±0,617				3.gün- 7.gün	3.gün- 21.gün
								0.863	0.489
7. gün	40	0,421	2,792	1,868±0,645					7.gün- 21.gün
									0.506
21. gün	40	0,210	3,112	1,923±0,666					

IgM değerleri için yapılan analizler sonucunda farklı zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Oluşan bu farklılığın hangi zaman noktalarından kaynaklandığını gösteren analiz sonuçları Tablo 10'da gösterildi. Tablo 10'da belirtilen değerler incelendiğinde ortalama IgM değerleri, operasyon öncesi $2,010\pm0,651$ ng/ml, operasyon sonrası 30. dakika $1,833\pm0,700$ ng/ml, 1. gün $1,968\pm0,627$ ng/ml, 3. gün $1,855\pm0,617$ ng/ml, 7. gün $1,868\pm0,645$ ng/ml ve 21. gün $1,923\pm0,666$ ng/ml olarak ölçüldü.

Bu değerler karşılaştırıldığında 6 farklı zaman noktası arasında tükürükteki ortalama IgM değerlerinin istatistiksel analizi için Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) uygulandı ($p<0.05$). Zaman noktaları arasındaki farklılığın araştırması için eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Operasyon ncesi ortalama IgM değerinin diğer 5 zaman noktası ile karşılaştırılması için yapılan istatistiksel analiz sonucuna göre p değerleri sırasıyla; operasyon öncesi ile operasyon sonrası 30. dakika $p=0.130$, operasyon öncesi ile 1. gün $p=0.706$, operasyon öncesi ile 3. gün $p=0.226$, operasyon öncesi ile 7. gün $p=0.245$, operasyon öncesi ile 21. gün $p=0.495$ olarak belirlendi. operasyon öncesi ile operasyon sonrası 30. dakika ortalama IgM değerleri karşılaştırıldığında rakamsal olarak azalma gözlenmesine rağmen bu azalama istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Operasyon ncesi ile karşılaştırılan diğer zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$).

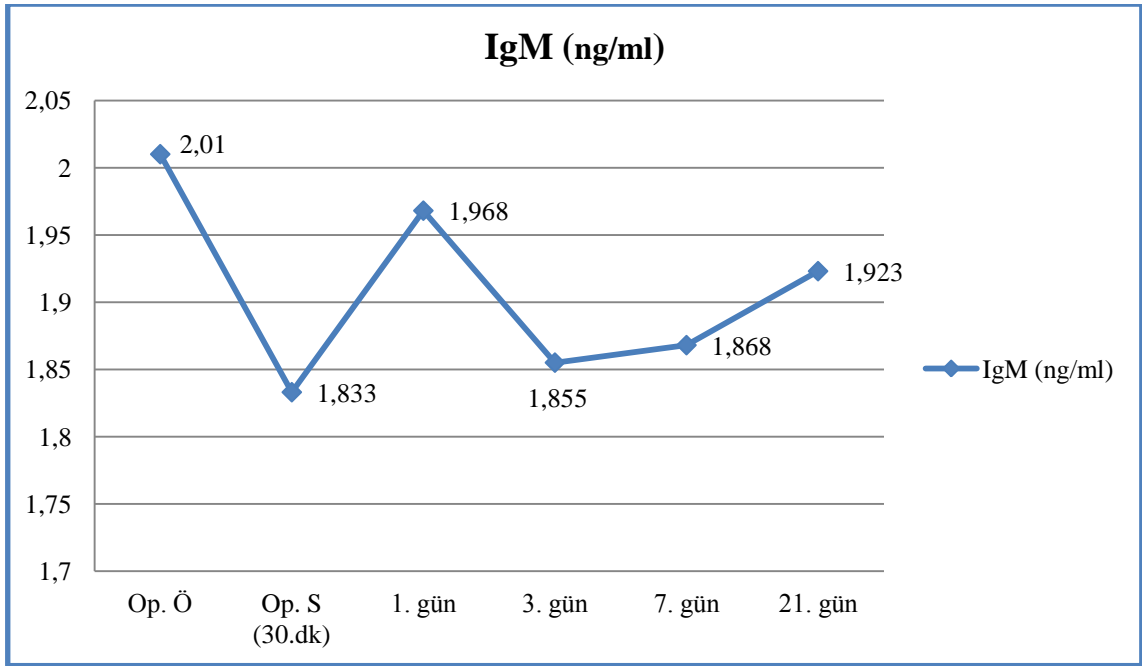
Operasyon sonrası 30. dakika ile 1. gün, 3. gün, 7. gün ve 21. gün ortalama IgM değerlerini karşılaştırmak için yapılan istatistiksel analizler sonucunda belirlenen p değerleri sırasıyla; operasyon sonrası 30. dakika ile 1.gün $p=0.102$, operasyon sonrası 30. dakika ile 3. gün $p=0.765$, operasyon sonrası 30. dakika ile 7. gün $p=0.655$ operasyon sonrası 30. dakika ile 21. gün $p=0.286$ olarak belirlendi. Bu p değerleri sonucunda; operasyon sonrası 30. dakika ile 1. gün arasında ortalama IgM değerinde rakamsal olarak artış gözlenmesine rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Operasyon sonrası 30. dakika ile karşılaştırılan diğer tüm zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

1. gün ile 3. gün, 7. gün ve 21. gün ortalama IgM değerlerini karşılaştırmak için yapılan istatistiksel analizler sonucunda belirlenen p değerleri sırasıyla; 1. gün ile 3. gün $p=0.160$, 1. gün ile 7. gün $p=0.265$, 1. gün ile 21. gün $p=0.710$ olarak belirlendi. Bu p

değerleri sonucunda; 1. gün ile karşılaştırılan zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

3. gün ile 7. gün ve 21. gün ortalama IgM değerlerini karşılaştırmak için yapılan istatistiksel analizler sonucunda belirlenen p değerleri sırasıyla; 3. gün ile 7. gün $p=0.863$, 3. gün ile 21. gün $p=0.489$ olarak belirlendi. Bu p değerleri sonucunda; 3. gün ile karşılaştırılan diğer tüm zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

7. gün ile 21. gün ortalama IgM değerlerini karşılaştırmak için yapılan istatistiksel analizler sonucu $p=0.506$ olarak bulundu ve iki zaman noktası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).



Şekil 17. Ortalama IgM miktarının 6 farklı zaman noktasındaki değişimi

EGF, IgA, IgM değerlerinin cinsiyet ve yaş gibi değişkenlerden etkilenip etkilenmediklerini anlamak için hasta popülasyonu üç ayrı yaş grubu ve cinsiyet göz önüne alınarak iki farklı şekilde incelenmiştir. Cinsiyetlere göre yapılan ayırımda EGF değerleri dağılımı Tablo 11 ve Şekil 18'de görülmektedir.

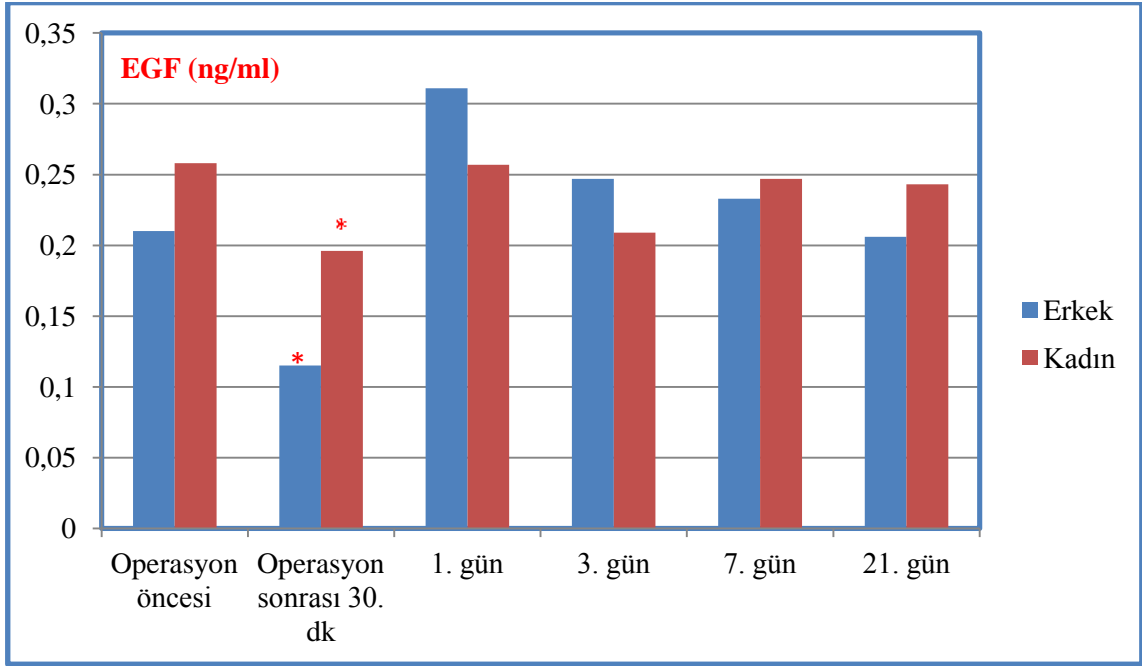
Tablo 11. Cinsiyete göre EGF değerlerinin dağılımı ve karşılaştırılması (Op.Ö: Operasyon öncesi, Op.S(30dk): Operasyon sonrası 30. dakika, Min.: Minimum değer, Max.: Maksimum değer, Ort±Ss: Ortalama değer±Standart sapma)
* İstatistiksel olarak anlamlı değişim (p<0.05)

EGF (ng/ml)	Cinsiyet	N	Min.	Max.	Ort±Ss	p
Op.ö	Erkek	19	0,040	0,661	0,210±0,146	0.424
	Kadın	21	0,073	0,721	0,258±0,179	
Op.S (30dk)	Erkek	19	0,014	0,372	0,115±0,079	0.011*
	Kadın	21	0,043	0,400	0,196±0,104	
1. gün	Erkek	19	0,043	0,828	0,311±0,242	0.560
	Kadın	21	0,034	0,939	0,257±0,213	
3. gün	Erkek	19	0,016	0,795	0,247±0,203	0.766
	Kadın	21	0,050	0,478	0,209±0,133	
7. gün	Erkek	19	0,010	0,670	0,233±0,184	0.828
	Kadın	21	0,042	0,687	0,247±0,196	
21. gün	Erkek	19	0,001	0,766	0,206±0,176	0.323
	Kadın	21	0,040	0,514	0,243±0,141	

Operasyon öncesi ve sonrası 6 farklı zaman noktasındaki ortalama EGF değerlerinin cinsiyet açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması için Mann Whitney-U testi kullanıldı. Tablo 11'de erkek ve kadın hastaların zaman noktalarındaki ortalama EGF değerleri belirtilmiştir.

Erkek hastalar için bu değerler sırası ile; operasyon öncesi 0,210±0,146, operasyon sonrası 30. dakika 0,115±0,079 ng/ml, 1. gün 0,311±0,242 ng/ml, 3. gün 0,247±0,203 ng/ml, 7. gün 0,233±0,184 ng/ml ve 21. gün 0,206±0,176 ng/ml olarak ölçüldü. Kadın hastalar için ise bu değerler sırası ile; operasyon öncesi 0,258±0,179 ng/ml, operasyon sonrası 30. dakika 0,196±0,104 ng/ml, 1. gün 0,257±0,213 ng/ml, 3. gün 0,209±0,133 ng/ml, 7. gün 0,247±0,196 ng/ml ve 21. gün 0,243±0,141 ng/ml olarak ölçüldü.

Erkek ve kadın hasta gruplarının, operasyon sonrası 30. dakika ortalama EGF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). Operasyon öncesi, 1. gün, 3. gün, 7. gün ve 21. gün ortalama EGF değerleri karşılaştırıldığında erkek ve kadın hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 18. Ortalama EGF miktarının 6 farklı zaman noktasında cinsiyete göre değişimi (* $p<0.05$)

Cinsiyetlere göre yapılan ayırımında IgA değerleri dağılımı Tablo 12 ve Şekil 19' da görülmektedir.

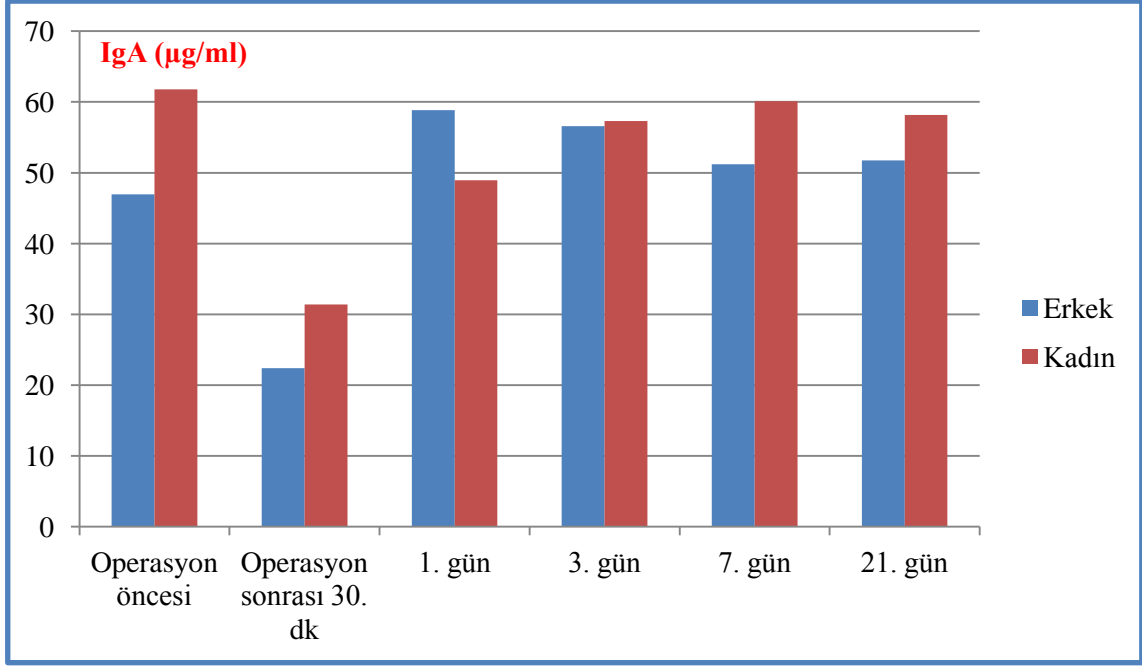
Tablo 12. Cinsiyete göre IgA değerlerinin dağılımı ve karşılaştırılması (Op.Ö: Operasyon öncesi, Op.S(30dk): Operasyon sonrası 30. dakika, Min.: Minimum değer, Max.: Maksimum değer, Ort±Ss: Ortalama değer±Standart sapma)
* İstatistiksel olarak anlamlı değişim (p<0.05)

IgA (µg/ml)	Cinsiyet	N	Min.	Max.	Ort±Ss	p
Op.Ö	Erkek	19	22,88	88,43	46,96±21,45	0.297
	Kadın	21	20,78	152,49	61,77±36,49	
Op.S (30dk)	Erkek	19	9,53	42,49	22,40±8,19	0.072
	Kadın	21	3,65	74,81	31,39±16,97	
1. gün	Erkek	19	23,04	216,43	58,83±42,25	0.310
	Kadın	21	4,75	107,86	48,93±29,09	
3. gün	Erkek	19	18,39	285,60	56,60±57,88	0.616
	Kadın	21	11,40	194,20	57,30±48,62	
7. gün	Erkek	19	19,77	208,47	51,21±41,17	0.695
	Kadın	21	20,93	193,20	60,09±43,96	
21. gün	Erkek	19	18,66	226,34	51,73±45,99	0.350
	Kadın	21	16,16	143,05	58,18±34,37	

Operasyon öncesi ve sonrası 6 farklı zaman noktasındaki ortalama IgA değerlerinin cinsiyet açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması için Mann Whitney-U testi uygulandı. Tablo 12'de erkek ve kadın hastaların 6 farklı zaman noktasındaki ortalama IgA değerleri belirtilmiştir.

Erkek hastalar için bu değerler sırası ile; operasyon öncesi 46,96±21,45 µg/ml, operasyon sonrası 30. dakika 22,40±8,19 µg/ml, 1. gün 58,83±42,25 µg/ml, 3. gün 56,60±57,88 µg/ml, 7. gün 51,21±41,17 µg/ml ve 21. gün 51,73±45,99 µg/ml olarak ölçüldü. Kadın hastalar için ise bu değerler sırası ile; operasyon öncesi 61,77±36,49 µg/ml, operasyon sonrası 30. dakika 31,39±16,97 µg/ml, 1. gün 48,93±29,09 µg/ml, 3. gün 57,30±48,62 µg/ml, 7. gün 60,09±43,96 µg/ml ve 21. gün 58,18±34,37 µg/ml olarak ölçüldü.

Erkek ve kadın hasta gruplarının, operasyon öncesi, operasyon sonrası 30. dakika, 1. gün, 3. gün, 7. gün ve 21. gün ortalama IgA değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 19. Ortalama IgA miktarının 6 farklı zaman noktasında cinsiyete göre değişimi

Cinsiyetlere göre yapılan ayırmada IgM değerleri dağılımı Tablo 13 ve Şekil 20' de görülmektedir.

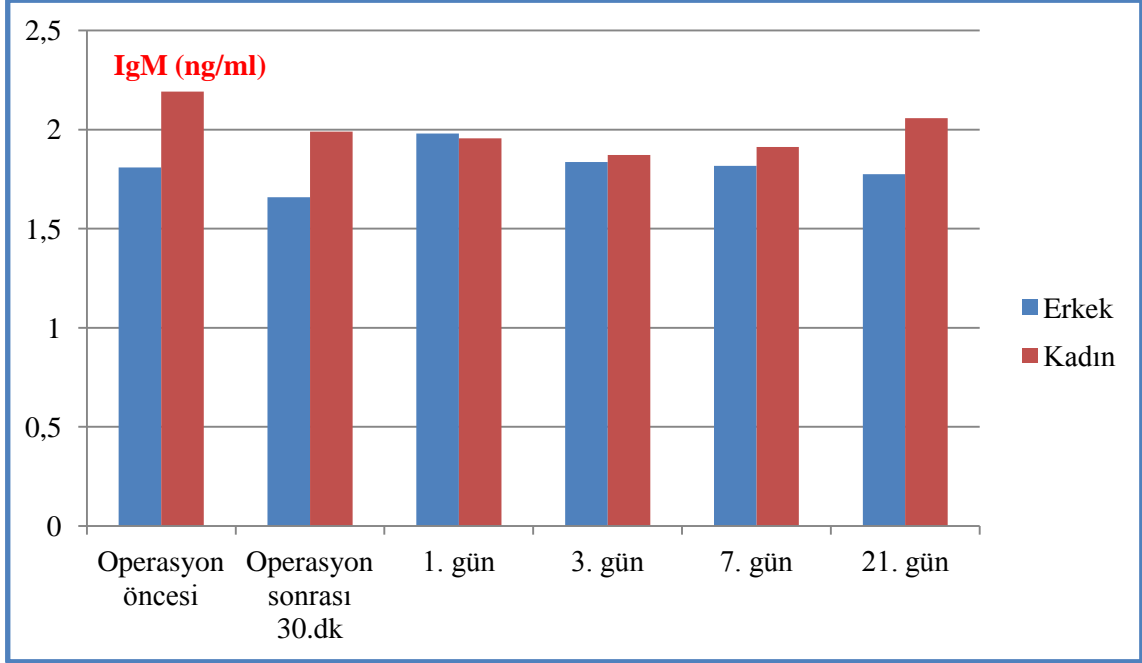
Tablo 13. Cinsiyete göre IgM değerlerinin dağılımı ve karşılaştırılması (Op.Ö: Operasyon öncesi, Op.S(30dk): Operasyon sonrası 30. dakika, Min.: Minimum değer, Max.: Maksimum değer, Ort±Ss: Ortalama değer±Standart sapma)
* İstatistiksel olarak anlamlı değişim (p<0.05)

IgM (ng/ml)	Cinsiyet	N	Min.	Max.	Ort±Ss	p
Op.Ö	Erkek	19	0,949	2,767	1,809±0,561	0.064
	Kadın	21	1,118	3,731	2,192±0,686	
Op.S (30dk)	Erkek	19	0,132	2,706	1,659±0,689	0.218
	Kadın	21	0,807	2,922	1,990±0,688	
1. gün	Erkek	19	1,056	3,383	1,981±0,656	0.860
	Kadın	21	0,421	2,778	1,956±0,616	
3. gün	Erkek	19	0,881	2,833	1,836±0,598	0.755
	Kadın	21	0,657	2,706	1,872±0,649	
7. gün	Erkek	19	0,421	2,792	1,818±0,710	0.735
	Kadın	21	0,695	2,758	1,913±0,594	
21. gün	Erkek	19	0,210	3,112	1,775±0,679	0.163
	Kadın	21	0,819	2,830	2,058±0,642	

Operasyon öncesi ve sonrası 6 farklı zaman noktasındaki ortalama IgM değerlerinin cinsiyet açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması için Mann Whitney-U testi uygulandı. Tablo 13'de erkek ve kadın hastaların 6 farklı zaman noktasındaki ortalama IgM değerleri belirtilmiştir.

Erkek hastalar için bu değerler sırası ile; operasyon öncesi 1,809±0,561 ng/ml, operasyon sonrası 30. dakika 1,659±0,689 ng/ml, 1. gün 1,981±0,656 ng/ml, 3. gün 1,836±0,598 ng/ml, 7. gün 1,818±0,710 ng/ml ve 21. gün 1,775±0,679 ng/ml olarak ölçüldü. Kadın hastalar için ise bu değerler sırası ile; operasyon öncesi 2,192±0,686 ng/ml, operasyon sonrası 30. dakika 1,19±0,688 ng/ml, 1. gün 1,956±0,616 ng/ml, 3. gün 1,872±0,649 ng/ml, 7. gün 1,913±0,594 ng/ml ve 21. gün 2,058±0,642 ng/ml olarak ölçüldü.

Erkek ve kadın hasta gruplarının, operasyon öncesi, operasyon sonrası 30. dakika, 1. gün, 3. gün, 7. gün ve 21. gün ortalama IgM değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 20. Ortalama IgM miktarının 6 farklı zaman noktasında cinsiyete göre değişimi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama EGF, IgA ve IgM değerlerinin, yaş faktörü açısından değişim gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla hasta popülasyonu üç ayrı yaş grubunda incelenmiştir. Yaşları 19 ile 31 arasında olan 14 hasta 1. Grup, yaşları 32-44 arasında olan 18 hasta 2. Grup, yaşları 45-57 arasında olan 8 hasta 3. Grup olarak kodlandı. Yaş gruplarına göre yapılan ayırmda EGF değerleri dağılımı Tablo 14 ve Şekil 21'de görülmektedir.

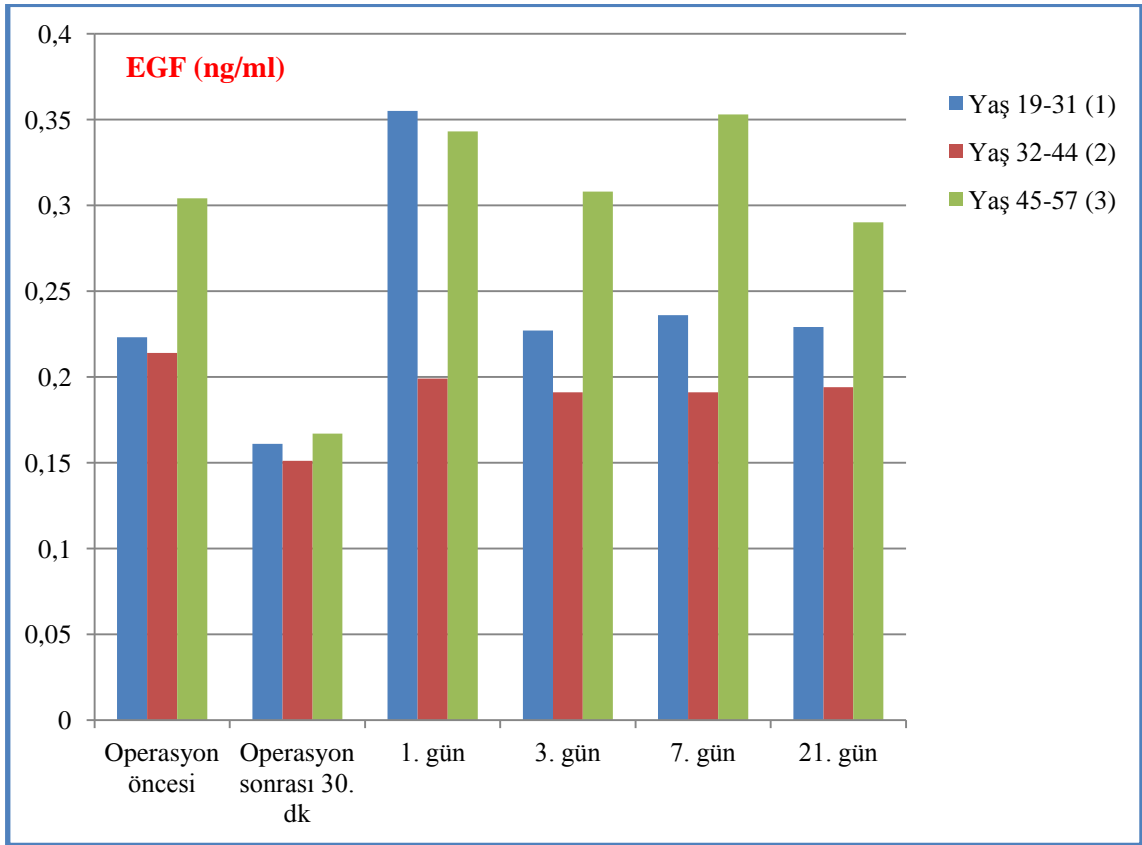
Tablo 14. Yaş gruplarına göre EGF değerlerinin dağılımı ve karşılaştırılması (Op.Ö: Operasyon öncesi, Op.S(30dk): Operasyon sonrası 30. dakika, Min.: Minimum değer, Max.: Maksimum değer, Ort±Ss: Ortalama değer±Standart sapma)
* İstatistiksel olarak anlamlı değişim (p<0.05)

EGF (ng/ml)	Yaş aralığı (grup)	N (40)	Min.	Max.	Ort±Ss	p
Op.Ö	19-31 (1)	14	0,050	0,516	0,223±0,132	0.810
	32-44 (2)	18	0,040	0,617	0,214±0,144	
	45-57 (3)	8	0,129	0,721	0,304±0,246	
Op.S (30dk.)	19-31 (1)	14	0,014	0,400	0,161±0,126	0.737
	32-44 (2)	18	0,017	0,372	0,151±0,096	
	45-57 (3)	8	0,105	0,313	0,167±0,064	
1. gün	19-31 (1)	14	0,084	0,939	0,355±0,281	0.235
	32-44 (2)	18	0,034	0,447	0,199±0,119	
	45-57 (3)	8	0,138	0,828	0,343±0,265	
3. gün	19-31 (1)	14	0,016	0,478	0,227±0,142	0.397
	32-44 (2)	18	0,037	0,554	0,191±0,142	
	45-57 (3)	8	0,104	0,795	0,308±0,249	
7. gün	19-31 (1)	14	0,010	0,544	0,239±0,161	0.088
	32-44 (2)	18	0,030	0,637	0,191±0,182	
	45-57 (3)	8	0,116	0,687	0,353±0,219	
21. gün	19-31 (1)	14	0,001	0,454	0,229±0,154	0.539
	32-44 (2)	18	0,035	0,514	0,194±0,126	
	45-57 (3)	8	0,120	0,766	0,290±0,222	

Tüm zaman noktasındaki ortalama EGF değerlerinin yaş faktörü açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Tablo 14'de üç farklı yaş grubunun 6 farklı zaman noktasındaki ortalama EGF değerleri belirtilmiştir. Yaş grupları için bu değerler sırası ile; operasyon öncesi 1. grup 0,223±0,132 ng/ml, 2.

grup $0,214 \pm 0,144$ ng/ml, 3. grup $0,304 \pm 0,246$ ng/ml, operasyon sonrası 30. dakika 1. grup $0,161 \pm 0,126$ ng/ml, 2. grup $0,151 \pm 0,096$ ng/ml, 3. grup $0,167 \pm 0,064$ ng/ml, 1. gün 1. grup $0,355 \pm 0,281$ ng/ml, 2. grup $0,199 \pm 0,119$ ng/ml, 3. grup $0,343 \pm 0,265$ ng/ml, 3. gün 1. grup $0,227 \pm 0,142$ ng/ml, 2. grup $0,191 \pm 0,142$ ng/ml, 3. grup $0,308 \pm 0,249$ ng/ml, 7. gün 1. grup $0,239 \pm 0,161$ ng/ml, 2. grup $0,191 \pm 0,182$ ng/ml, 3. grup $0,353 \pm 0,219$ ng/ml ve 21. gün 1. grup $0,229 \pm 0,154$ ng/ml, 2. grup $0,194 \pm 0,126$ ng/ml, 3. grup $0,290 \pm 0,222$ ng/ml olarak kaydedildi.

Üç farklı yaş grubu arasında; operasyon öncesi, operasyon sonrası 30. dakika, 1. gün, 3. gün, 7. gün ve 21. gün ortalama EGF değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).



Şekil 21. Ortalama EGF miktarının 6 farklı zaman noktasında yaş gruplarına göre değişimi

Yaş gruplarına göre yapılan ayırımında IgA değerleri dağılımı Tablo 15 ve Şekil 22'de görülmektedir.

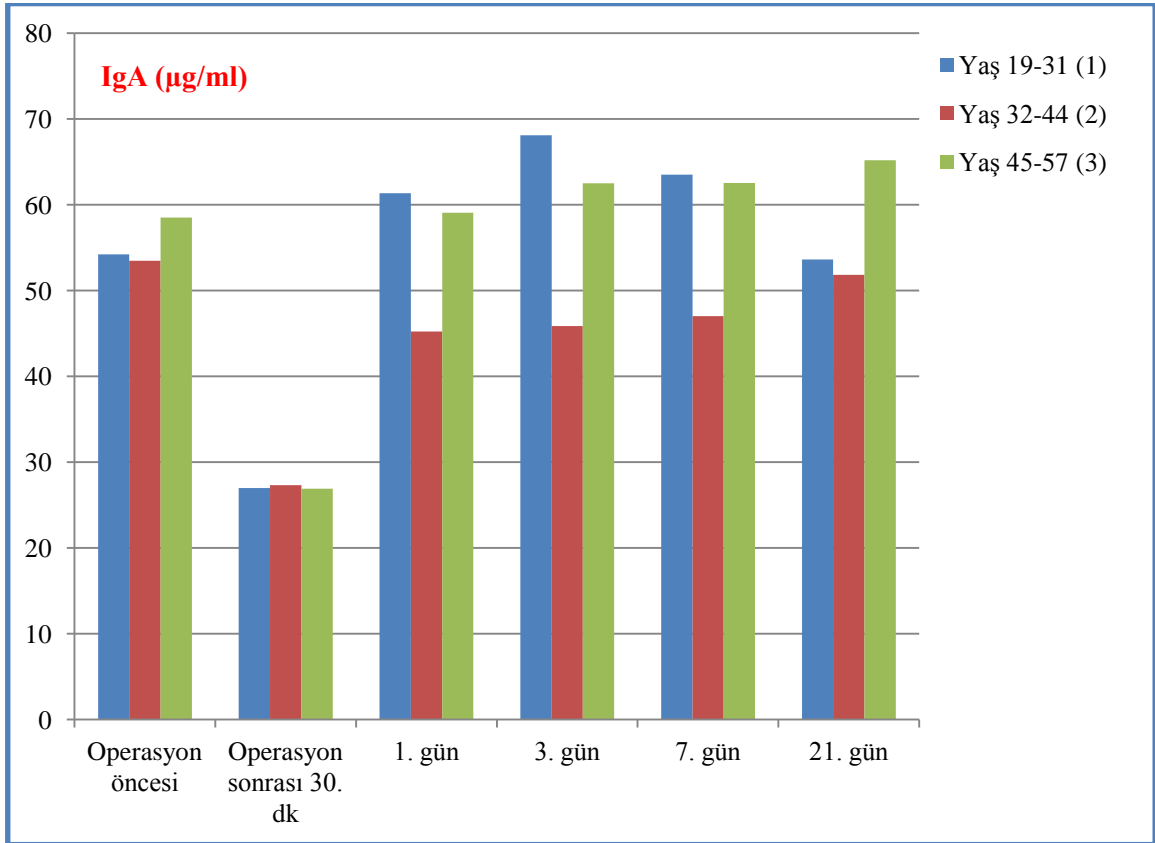
Tablo 15. Yaş gruplarına göre IgA değerlerinin dağılımı ve karşılaştırılması (Op.Ö: Operasyon öncesi, Op.S(30dk): Operasyon sonrası 30. dakika, Min.: Minimum değer, Max.: Maksimum değer, Ort±Ss: Ortalama değer±Standart sapma)
* İstatistiksel olarak anlamlı değişim (p<0.05)

IgA (µg/ml)	Yaş aralığı (grup)	N (40)	Min.	Max.	Ort±Ss	p
Op.Ö	19-31 (1)	14	20,78	152,49	54,21±33,38	0.933
	32-44 (2)	18	21,59	92,82	53,47±23,17	
	45-57 (3)	8	23,90	146,57	58,50±43,66	
Op.S (30dk.)	19-31 (1)	14	3,65	74,81	26,98±18,69	0.636
	32-44 (2)	18	14,69	54,67	27,32±9,54	
	45-57 (3)	8	11,30	57,61	26,91±15,48	
1. gün	19-31 (1)	14	4,75	107,86	61,35±30,53	0.180
	32-44 (2)	18	16,16	90,24	45,21±19,11	
	45-57 (3)	8	13,35	216,43	59,06±64,77	
3. gün	19-31 (1)	14	19,56	194,20	68,09±49,29	0.244
	32-44 (2)	18	18,39	123,58	45,86±28,04	
	45-57 (3)	8	11,40	285,60	62,50±91,37	
7. gün	19-31 (1)	14	19,77	132,83	63,49±33,86	0.154
	32-44 (2)	18	20,93	193,20	46,99±39,64	
	45-57 (3)	8	27,11	208,47	62,54±60,65	
21. gün	19-31 (1)	14	17,58	106,02	53,61±31,10	0.989
	32-44 (2)	18	17,91	143,05	51,82±31,26	
	45-57 (3)	8	16,16	226,34	65,17±67,51	

Tüm zaman noktasındaki ortalama IgA değerlerinin yaş faktörü açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Tablo 15'de üç farklı yaş grubunun 6 farklı zaman noktasındaki ortalama IgA değerleri belirtilmiştir.

Yaş grupları için bu değerler sırası ile; operasyon öncesi 1. grup 54,21±33,38 µg/ml, 2. grup 53,47±23,17 µg/ml, 3. grup 58,50±43,66 µg/ml, operasyon sonrası 30. dakika 1. grup 26,98±18,69 µg/ml, 2. grup 27,32±9,54 µg/ml, 3. grup 26,91±15,48 µg/ml, 1. gün 1. grup 61,35±30,53 µg/ml, 2. grup 45,21±19,11 µg/ml, 3. grup 59,06±64,77 µg/ml, 3. gün 1. grup 68,09±49,29 µg/ml, 2. grup 45,86±28,04 µg/ml, 3. grup 62,50±91,37 µg/ml, 7. gün 1. grup 63,49±33,86 µg/ml, 2. grup 46,99±39,64 µg/ml, 3. grup 62,54±60,65 µg/ml ve 21. gün 1. grup 53,61±31,10 µg/ml, 2. grup 51,82±31,26 µg/ml, 3. grup 65,17±67,51 µg/ml olarak kaydedildi.

Üç farklı yaş grubu arasında; operasyon öncesi, operasyon sonrası 30. dakika, 1. gün, 3. gün, 7. gün ve 21. gün ortalama IgA değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05).



Şekil 22. Ortalama IgA miktarının 6 farklı zaman noktasında yaş gruplarına göre değişimi

Yaş gruplarına göre yapılan ayırımında IgM değerleri dağılımı Tablo 16 ve Şekil 23'de görülmektedir.

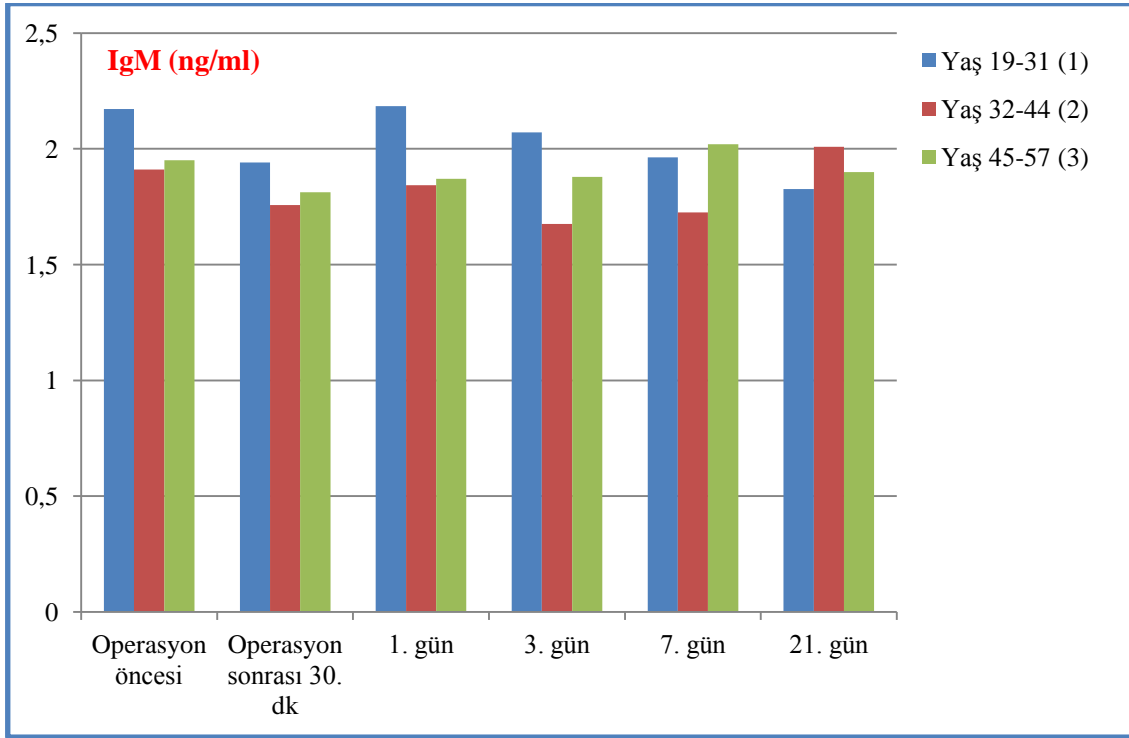
Tablo 16. Yaş gruplarına göre IgM değerlerinin dağılımı ve karşılaştırılması (Op.Ö: Operasyon öncesi, Op.S(30dk): Operasyon sonrası 30. dakika, Min.: Minimum değer, Max.: Maksimum değer, Ort±Ss: Ortalama değer±Standart sapma)
* İstatistiksel olarak anlamlı değişim (p<0.05)

IgM (ng/ml)	Yaş aralığı (grup)	N (40)	Min.	Max.	Ort±Ss	p
Op.Ö	19-31 (1)	14	1,115	3,731	2,172±0,701	0.521
	32-44 (2)	18	0,949	3,003	1,910±0,650	
	45-57 (3)	8	1,316	2,643	1,951±0,585	
Op.S (30dk.)	19-31 (1)	14	0,857	2,922	1,941±0,692	0.768
	32-44 (2)	18	0,132	2,918	1,757±0,750	
	45-57 (3)	8	0,969	2,780	1,812±0,659	
1. gün	19-31 (1)	14	1,379	2,927	2,184±0,473	0.285
	32-44 (2)	18	0,421	3,383	1,843±0,730	
	45-57 (3)	8	1,053	2,888	1,871±0,649	
3. gün	19-31 (1)	14	0,881	2,833	2,071±0,531	0.202
	32-44 (2)	18	0,657	2,737	1,676±0,698	
	45-57 (3)	8	1,165	2,660	1,879±0,489	
7. gün	19-31 (1)	14	0,421	2,758	1,963±0,668	0.456
	32-44 (2)	18	0,695	2,792	1,726±0,712	
	45-57 (3)	8	1,439	2,492	2,020±0,401	
21. gün	19-31 (1)	14	0,210	2,830	1,827±0,752	0.749
	32-44 (2)	18	0,819	3,112	2,009±0,601	
	45-57 (3)	8	1,049	2,735	1,899±0,713	

Tüm zaman noktasındaki ortalama IgM değerlerinin yaş faktörü açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Tablo 16'da üç farklı yaş grubunun 6 farklı zaman noktasındaki ortalama IgM değerleri belirtilmiştir.

Yaş grupları için bu değerler sırası ile; operasyon öncesi 1. grup 2,172±0,701 ng/ml, 2. grup 1,910±0,650 ng/ml, 3. grup 1,951±0,585 ng/ml, operasyon sonrası 30. dakika 1. grup 1,941±0,692 ng/ml, 2. grup 1,757±0,750 ng/ml, 3. grup 1,812±0,659 ng/ml, 1. gün 1. grup 2,184±0,473 ng/ml, 2. grup 1,843±0,730 ng/ml, 3. grup 1,871±0,649 ng/ml, 3. gün 1. grup 2,071±0,531 ng/ml, 2. grup 1,676±0,698 ng/ml, 3. grup 1,879±0,489 ng/ml, 7. gün 1. grup 1,963±0,668 ng/ml, 2. grup 1,726±0,712 ng/ml, 3. grup 2,020±0,401 ng/ml ve 21. gün 1. grup 1,827±0,752 ng/ml, 2. grup 2,009±0,601 ng/ml, 3. grup 1,899±0,713 ng/ml olarak kaydedildi.

Üç farklı yaş grubu arasında; operasyon öncesi, operasyon sonrası 30. dakika, 1. gün, 3. gün, 7. gün ve 21. gün ortalama IgM değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 23. Ortalama IgM miktarının 6 farklı zaman noktasında yaş gruplarına göre değişimi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Organizmanın sorunsuz işleyişi, organ sistemlerinin sağlığına ve dokuların işlevsel bütünlüğünü sürdürmesine bağlıdır. Doku homeostazı, hücreler ve onları destekleyen hücre dışı matriks bütünlüğü ile sürekli değişen, mikroçevrede kurulan dengeler sayesinde korunabilmektedir. Bu süreçler kapsamında besin ve metabolitlerin düzenli değişimi, oksijen ve glukoz temini, mineraller, vitaminler ve esansiyel diğer elementlerin varlığı, hücreler arası iletişim, etkileşim ve yenilenme süreçlerini temelden etkilemektedir. Gerek mikroorganizmaların, gerek dışsal travmaların neden olduğu hasarlarda evrimsel olarak şekillenmiş karmaşık biyokimyasal süreçler devreye girerek hasarlı kısımların onarımı ve olabildiğince normal işlevsel ortamı sağlamaya yönelik süreçler tetiklenmektedir.

Ağızdaki yumuşak ve sert dokular, özellikle dış çevresi bağlantı mekanizmasını sağlayan periodontal dokular, dışarıdan gelen etkilere son derece açıktır. Gıdaların tüketim sıklığı, çok farklı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olması gibi etkenler nedeniyle ağızdaki yumuşak dokuları kaplayan epitel tabaka sürekli olarak minör hasarlara maruz kaldığından bunları tolere edebilecek özelliklere sahip bir doku haline gelmiştir. Çok katlı yassı epitelin bütünlüğü, ağız ortamında yüksek sayı ve çeşitlilikte bulunan mikroorganizmalar ve ürünlerine karşı bariyer görevi görmektedir. Gerek dil, gerekse dişetleri yüzeyindeki epitel, yaralanmalarda skar dokusu bırakmadan iyileşebilme kabiliyetine sahiptir (Wong ve ark., 2009). Bu özellik, yüksek rejeneratif kapasiteye işaret etmekte ve bazal tabaka hücrelerindeki kök ve progenitör hücre sayısı ve onların proliferatif kapasitesiyle yakından ilişkilidir (Sciubba ve ark., 1978; Schrementi ve ark., 2008;). Mikroorganizmalar ve ürünlerinin doku bütünlüğünü aşabilecekleri en zayıf bölge, dişeti oluşu tabanında bulunan bağlantı epiteli zonudur. Keratinize olmayan ve geçirgen bir bölge olan epitel doku, hemidezmozomlar ve bazal lamina aracılığı ile dış yüzeyine tutunmakta, hem mikroorganizma ürünleri hem de savunma hücreleri açısından geçirgen bir yapıya sahiptir. Bu özellik subepitelyal pleksus olarak adlandırılan ve çapları 40 µm civarında olan venül damar ağı ile de desteklenmektedir (Hakkinen ve ark., 2000).

Ağız yoluyla doku bütünlüğünü tehdit edebilecek mikroorganizma ve toksik ürünlerini baskılamaya yönelik immün sistem mekanizmaları, organizmanın genel immün yanıtının yanı sıra özelleşmiş bölgesel farklılıklar da göstermektedir. Hem beslenme hem de savunma sisteminde önemli bir işlevi olan tükürük, *Glandula Parotis*, *Glandula Submandibularis* ve *Glandula Sublingualis* adlı büyük tükürük bezleri ve çok sayıda ağız mukozası küçük tükürük bezleri tarafından salgılanmaktadır. Tükürük içeriğinde bulunan çeşitli enzimlerin yanı sıra savunmaya yönelik Ig'lerin varlığı tükürüğün; bakteriyel saldırılara karşı ilk önemli savunma hattını oluşturduğunu ve içeriğindeki büyüme faktörleri ile periodontal dokularda gerçekleşen yara iyileşmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Periodontal hastalıklar, MDP ile konak cevabı arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşan kronik enflamatuvar hastalıklardır. Periodontitis ise, bağ dokusu ve alveoler kemik yıkımı ile beraber görülen enflamatuvar bir hastalıktır. Enflamatuvar periodontal hastalıklar tedavi edilmediği durumlarda, diş çevresindeki yumuşak ve sert dokularda hasara ve kayıplara yol açmaktadır (Caffesse ve Quinones, 1993). Bu hasarlar MDP içeriğinde bulunan patojenik mikroorganizmalar ve onların yıkıcı ürünleri ve bu etkenlere karşı dokularda tetiklenen iltihabi yanıt süreçlerinden kaynaklanmaktadır. Enflamatuvar reaksiyonlar mikroorganizma türleri ve patojeniteleri ile ilgili olduğu kadar, konak savunma mekanizmalarının genetik olarak tetiklenme paternlerine de bağlıdır. Bu genetik özellikler, toplulukta bireyler arasında benzer mikrofloralara karşı farklı şiddette ve yıkıcılıkta reaksiyonlar ortaya çıkmasına yol açar. Periodontal doku yıkımı progresif olarak ilerleyerek zamanla diş destek dokularını ortadan kaldırıp diş kayıpları ile sonuçlandığından, tedavisi antimikrobiyal yöntemler ve lokal çevreyi değiştirmeye dayanmaktadır. Başlangıç aşamalarında periodontal sağlığın restorasyonu mikrobiyal çevreyi mekanik ve kimyasal yöntemlerle değiştirmeye dayansada, ilerlemiş hastalığın bulunduğu bölgelerde periodontal anatomi anaerop mikroflorayı sürekli destekleyen derin periodontal cepler ve açıl kemik defektleri şeklini almaktadır. MDP'nin düzenli uzaklaştırılmasının hastaya öğretilmesi ve uygulanmasının sağlanması ve diş yüzeyindeki patolojik birikintilerin uzaklaştırılmasını kapsayan Faz-I periodontal tedavi ile sağlıklı lokal çevreyi destekleyici ortam oluşturulamadığında, periodontal ceplerin eliminasyonu ve/veya kemik defektlerinin onarımını sağlamak için periodontal flep operasyonu, tedavinin önemli bir aşamasını oluşturmaktadır.

Başlangıç periodontal tedavi, periodontal hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde ilk ve en önemli aşamadır. Periodontal cebin eliminasyonu, periodontal tedavinin başarısında önemli bir odak noktası durumundadır. Supra ve subgingival debridman yoluyla bakteriyel plak ve diştaşının bölgeden uzaklaştırılması genellikle periodontal hastalığın iyileşmesiyle sonuçlanmaktadır. Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemleri, subgingival bölgedeki inflamasyonu çözmekte ve cep derinliğini azaltmaktadır, ayrıca ataşman seviyelerini iyileştirmekte veya korumaktadır. Fakat kök yüzeyi düzleştirmesinin etkinliğini sınırlayan önemli faktörler mevcuttur. Bunlar; köklerin anatomisi, ceplerin derinliği ve dişlerin pozisyonlarıdır (Low, 1995). Yapılan çalışmalarda BPT ile subgingival alanda lokalize olan tüm mikroorganizma ve diştaşlarının tamamen uzaklaştırılmadığı gösterilmiş olup bu oran 4-6 mm arasındaki ceplerde % 15-38, 6 mm ve üstü ceplerde ise % 19-66 arasındadır (Anderson ve ark., 1996; Adriaens ve Adriaens, 2004). Yapılan bir diğer çalışmaya göre cerrahi olmayan periodontal tedavi ile yeterli görüş sağlanamadığı için etkili bir şekilde subgingival diştaşlarının ve depozitlerin temizlenmesi mümkün olmamaktadır (Johnson ve ark., 2002). Başlangıç periodontal tedavi sonrası, sondlanan cep derinliğinde önemli azalma olmadığında veya sondlanan cep derinliği 5-6 mm den fazla olan periodontal cep varlığında periodontal flep operasyonu uygulanmaktadır (Heitz-Mayfield ve ark., 2002). Literatürdeki bu bilgiler ışığında, başlangıç periodontal tedavi sonrası 5 mm ve üstü sondlanan cep derinliği olan bireyler periodontal flep cerrahisi uygulanmak üzere çalışmamıza dahil edildi.

Kronik periodontitis yavaş seyreden ve cinsiyet ayrımı gözetmeksizin periodontitisin en fazla görülen tipidir. Plak kontrolü sağlandığında ve risk faktörleri kontrol altına alındığında hastalık süreci konak lehine dönerek tedaviye olumlu cevap vermektedir. Yapılan çalışmalarda kronik periodontitisli hastalarda patogenezin daha iyi anlaşıldığı ve bu hastalarda periodontal doku cevabının daha iyi olduğu bildirilmektedir (Novak, 2006). Hastalara ait bireysel özellikler periodontal tedavinin sonuçlarına etki eden önemli faktörlerden biridir. Periodontal hastalıklar çeşitli risk faktörleri ile ilişkilidir ve bu faktörlerin en başında hastanın sistemik durumu gelmektedir. Diabet, lösemi, trombositopeni ve lökosit hastalıkları gibi immün sistem yetmezliği ve otoimmün hastalıklarda, konak cevabı ve immün fonksiyon bozulmaktadır. Bunun sonucunda enfeksiyon riski artarak periodontitis şiddeti artmakta ve yara iyileşmesi

geciktirmektedir (Emrich, 1991; Pihlstrom ve ark., 2005). Doku cevabını bozan ve enfeksiyon riskini arttıran bu hastalıkların, tedavisinde kullanılan kortikosteroid veya immünsüpresif ilaçların periodontal tedavinin başarısını etkileyeceği düşünülmektedir (Alani ve Seymour, 2014). Ağız bölgesinde veya tükürük bezlerinde oluşan patolojilerin tükürük EGF, IgA ve IgM seviyeleri üzerine etkisi düşünülerek çalışmaya dahil edilen bireylerin, tükürük salgısında EGF veya Ig seviyelerini araştıran diğer çalışmalarda da olduğu gibi herhangi bir oral patoloji tanısı konulmamış olmasına dikkat edildi (Shifa ve ark., 2008; Moosavijazi ve ark., 2014). Hamilelik ve emzirme dönemindeki kadın hastaların hormonal seviyesindeki değişimin, periodontal dokuların lokal irritanlara karşı verdiği doku cevabını şiddetlendirdiği rapor edilmiştir (Patil ve ark., 2012). Bu nedenle çalışmaya dahil edilen bireylerin hamilelik ve emzirme döneminde olmamasına özen gösterildi. Tüm bu hastalıkların ve ilaçların, periodontal tedavi ve yara iyileşmesi sonuçları üzerindeki olası olumsuz etkisinin ortadan kaldırılması ve mümkün olan en homojen popülasyonun oluşturulabilmesi için araştırmamıza, hastalardan detaylı anamnez alınarak, sistemik olarak sağlıklı olan, son altı aylık dönemde tükürük salgısını ve immün sistemi etkileyen ilaçları kullanmamış, klinik ve radyografik olarak kronik periodontitis teşhisi konulmuş bireyler dahil edildi.

Sigara kullanımı, periodontal tedavilere karşı doku cevabını azaltan, yara iyileşmesini geciktiren, dolayısıyla periodontal hastalıklardaki ataşman ve kemik kaybının artmasına neden olan bir diğer risk faktörüdür. Sigaranın içerdiği nikotinin; sistemik olarak, periferel kandaki nötrofil fonksiyonunu engellediği, fibroblastlara bağlanarak kollajen sentezi ve protein sekresyonu için gerekli olan hücre metabolizmasını olumsuz yönde etkilediği, serum ve tükürükte bulunan IgA ve IgG üretimini azalttığı rapor edilmiştir. Nikotinin lokal olarak periferel kan damarları üzerinde gösterdiği vazokonstriktif etkisi ile dişetine ulaşan kan elemanlarının ve oksijen miktarının azalmasına bağlı beslenme yetersizliğine neden olarak dişeti kan akımını azalttığı ve yara iyileşmesini olumsuz etkilediği bildirilmiştir (Kotsakis ve ark., 2015). Sigara ile periodontitis gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre sigara içmeyenlerde içenlere göre daha çok kanama görülürken sigara içenlerde ataşman kaybı ve cep derinliği daha fazla bulunmuştur (Haffajee ve Socransky, 2001). Sigara içenlerde zayıf oral hijyene bağlı olarak plak miktarının daha fazla olduğu ve ayrıca tükürük akış hızının artmasına ve

tükürükteki kalsiyum fosfataz oranının artmasına bağlı olarak dıştaşı birikiminin daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Shimazaki ve ark., 2006). Kemik cerrahisi ve flep operasyonu gibi cerrahi tedaviyi takiben sigara içenlerde, sigara içmeyenlere göre daha az klinik ataşman kazancı ve SCD azalması görüldüğü bildirilmiştir. Sigaranın, cerrahi işlemlerden sonra damarlanmayı bozarak ve büyüme faktörü üretimini baskılayarak iyileşmeyi geciktirdiği gösterilmiştir (Scabbia ve ark., 2001). Sigaranın periodontal dokular üzerine etkisini değerlendiren klinik çalışmalarda ise, sigara içen bireylerde periodontal hastalığa yatkınlığın arttığı, periodontal yıkımın şiddetlendiği ve peridontal tedaviye verilen olumlu cevabın azaldığı ortaya konmuştur (Haber ve Wattles, 1993; Haffajee ve Socransky, 2001; Shimazaki ve ark., 2006; Kotsakis ve ark., 2015). Sigaranın bu olumsuz etkileri düşünülerek tedavi sonuçlarının etkilenme ihtimalini ortadan kaldırmak ve incelediğimiz tükürükteki EGF ve Ig seviyelerinin olumsuz yönde etkilenmemesi amacıyla çalışmamıza sigara içmeyen bireyler dahil edilmiştir.

Hastalarda kronik periodontitis oluşumundaki birincil etken faktör MDP ve ürünleridir. Hastaların etkin bir biçimde tedavi edilebilmeleri için ağızdaki tüm patojenlerin elimine edilmesi ve hastanın plak kontrolünü idame edebilmesi gerekmektedir (Drisko, 2001; Adriaens ve Adriaens, 2004).

Yapılan bir çalışmada ileri kronik periodontitis teşhisi konan 24 hastaya başlangıç periodontal tedavisinin ardından plak kontrol yöntemleri anlatılmıştır. Daha sonra hastalara periodontal cerrahi işlem uygulanmış ve 12 hasta 2 haftada bir düzenli kontrollere çağırılarak profesyonel diş temizliği yapılmıştır. Diğer 12 hasta grubu ise yılda 1 kez kontrole çağırılmıştır. İki yıllık takip süresi sonunda düzenli kontrollere gelen hastalarda bir miktar kemik kazancı gözlenirken, yılda 1 kez kontrole gelen hastaların periodontal dokularında yıkım görülmüştür. Bu çalışmaya göre düzenli plak kontrolleri periodontal tedavi sonuçlarını etkilemektedir (Rosling ve ark., 1976).

Çalışmamıza katılan tüm hastalara başlangıç periodontal tedavi kapsamında; hastaların periodontal hastalık konusunda bilgilendirilmesi, ağız hijyen eğitimi ve motivasyonu, SRP, plak retansiyonuna neden olan faktörlerin ortadan kaldırılması (taşkın restorasyon, çürük vb.) ve okluzal travmaya neden olabilecek faktörlerin elimine edilmesi işlemleri gerçekleştirildi. Kontrol seanslarında, hastalara anlatılan MDP'yi uzaklaştırma yöntemlerini doğru uygulayıp uygulamadıkları kontrol edildi. Başlangıç

periodontal tedavisinden yaklaşık 4 hafta sonra gerçekleştirilen klinik ölçümlerle hastaların genel şartlara uygunlukları değerlendirildi. Uygun görülen hastalarda periodontal cerrahi aşamasına geçildi. Hastaların, cerrahi uygulanan bölgelere 1 ay süre ile diş ipi ve ara yüz fırçası kullanmamaları ve ilk 2 hafta yumuşak fırça kullanarak dişlerini hafifçe fırçalamaları daha sonraki süreçte normal bir şekilde günde 2 kere fırçalamaları gerektiği anlatıldı. Çalışmada, başlangıç periodontal tedaviden 4 hafta sonra elde edilen klinik ölçümler başlangıç değeri (operasyon öncesi değeri) olarak kabul edildi.

Araştırmamıza dahil edilen hastaların MDP miktarının ve ağız hijyeni seviyesinin tespiti için Sillness-Löe PI kullanıldı. Bu indekste dişeti kenarı ile temasta olan supragingival dental plak miktarı ölçülmektedir (Silness ve Löe, 1964). Çalışmamızda periodontal flep operasyonu sonrası 1. ayda yapılan ölçümlerde ortalama PI değerleri başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gösterdi ($p<0.05$). Bu bulgu, araştırmamıza dahil edilen tüm hastaların, araştırma süresi boyunca ideal ağız hijyeni seviyesini sağlayabildiklerini ve ağız hijyeni eksikliğine bağlı olumsuzlukların tedavinin sonuçlarını etkileme riskini ortadan kaldırdığını göstermektedir.

Çalışmamızda, periodontal flep operasyonu öncesinde tüm hastalara başlangıç periodontal tedavi kapsamında SRP işlemleri yapıldı. Bu şekilde dişeti iltihabı en az düzeye indirilmeye çalışılarak, iltihaba ait klinik belirtiler ve bunların tedavi sonuçlarını etkileme olasılığının azaltılması amaçlanmıştır. Operasyon öncesinde ve sonrasında, dişetin marjinal bölgesindeki inflamasyonunu ölçmek için Löe-Sillness GI ve subgingival inflamasyonun varlığını değerlendirmek amacıyla ise SK (%) kullanılmıştır (Löe ve Silness, 1963; Ainamo ve Bay, 1975). Her iki yöntem de uyarana karşı dokunun kanama ile verdiği yanıtı temel alsa da bu yöntemlerde kanamanın dişetin farklı bölgelerinden kaynaklanması sebebiyle bu iki indeksin birbirlerinin yerine geçemeyeceği bildirilmiştir (Demirel ve ark., 1996).

Çalışmamızda periodontal flep operasyonu sonrası 1. ayda yapılan ölçümlerde ortalama GI ve SK (%) değerleri başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gösterdi ($p<0.05$). GI değerlerinin operasyon öncesine göre anlamlı derecede azalması dişeti iltihabının klinik olarak operasyon sonrası, operasyon öncesi

seviyesinden daha iyi bir noktaya geldiğini göstermektedir. PI değerleri ile benzer bulgular elde edilmesi her üç değer birbirini ile ilişkili olduğunu ve etkin plak kontrolü ile gingival inflamasyonun ve kanamanın engellenebildiğini göstermektedir.

SCD ve KAS değerleri periodontal flep operasyonunun başarısını gösteren klinik periodontal parametrelerdir. Periodontal tedavi sonrası görülen SCD'deki azalma, diş eti çekilme miktarına ve klinik ataşman kazancına bağlı olarak değişmektedir. Çalışmamızda periodontal flep operasyonu sonrası 1. ayın sonunda elde edilen değerlere göre tüm hasta grubunda SCD değerlerinde operasyon sonrası operasyon öncesine göre oluşan azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama SCD değerleri operasyon öncesi $4,30\pm 0,68$ mm iken operasyon sonrası 1. ayda $2,62\pm 0,50$ mm olarak ölçüldü. Tedavi sonrasındaki ortalama SCD değerindeki azalma ise $1,68\pm 0,18$ mm olarak bulundu. Operasyon sonrası 1. ayın sonunda elde edilen ortalama KAS değerleri ise operasyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Operasyon öncesi ve operasyon sonrası 1. ayda ölçülen ortalama KAS değerleri, sırasıyla $4,63\pm 0,76$ mm ve $3,04\pm 0,55$ mm olarak kaydedildi. Tedavi sonrasındaki ortalama KAS değerindeki kazanç ise $1,59\pm 0,21$ mm olarak bulundu. Bu sonuçlar kronik periodontitise sahip hastalarda görülen derin periodontal ceplerin ($SCD>5$ mm) tedavisinde uygulanan periodontal flep operasyonunun periodontal cep eliminasyonunda etkili bir tedavi yöntemi olduğunu ortaya koymaktadır. Periodontal cep eliminasyonunda periodontal flep operasyonu yöntemini değerlendiren bir çok klinik çalışma mevcuttur.

Kim ve ark. (2007), tarafından yapılan bir çalışmada, tek köklü dişlere uygulanan periodontal flep cerrahisi sonrası SCD ve KAS değişimleri, operasyon öncesi ve 3. ayda ölçülmüştür. Elde edilen 3. aydaki sonuçlara göre; SCD değerindeki azalma $0,95\pm 0,87$ mm ve KAS değerindeki kazanç ise $0,29\pm 0,31$ mm olarak ölçülmüştür.

Trombelli ve ark. (2003), tarafından yapılan bir çalışmada furkasyon defektlerinin tedavisinde uygulanan periodontal flep cerrahisinden önce ve 6 ay sonra olmak üzere SCD ve KAS miktarlarındaki değişiklikler değerlendirilmiştir. Alınan sonuçlara göre 6. ayda SCD'deki azalma $1,80\pm 1,30$ mm ve KAS değerindeki kazanç ise $1,30\pm 1,10$ mm olarak bulunmuştur.

Scabbia ve ark.'ın (2001) çalışmasında ise ileri kronik periodontitis teşhisi konulan hastalara uygulanan periodontal flep cerrahisi klinik başarısı değerlendirilmiştir. Çalışmada operasyon öncesi ve sonrası 6. ayda ölçülen SCD ve KAS değerlerindeki değişiklikler incelenmiştir. 6. ayda elde edilen sonuçlara göre SCD'deki azalma $2,4\pm 0,9$ mm olup, KAS değerindeki kazanç $1,60\pm 0,70$ mm olarak ölçülmüştür. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz SCD değerlerindeki azalma ve KAS değerlerindeki kazanç yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Periodontal flep operasyonunun etkinliğinin değerlendirildiği klinik çalışmalar genellikle 3 aylık veya daha uzun takip süresi olan çalışmalardır. Bizim çalışmamızın ana amacı periodontal flep operasyonu sonucu oluşan kesi yarasının ve periodontal dokuların iyileşme sürecinde tükürük salgısı içindeki EGF ve Ig seviyelerinin değişimini değerlendirmek olduğu için klinik periodontal parametreler operasyon öncesi ve operasyon sonrası 1. ayda yani erken periodontal iyileşme döneminde değerlendirildi.

Diş çekimi, periodontal operasyonlar, apse drenajları, gömülü dişlerin sürdürülmesi gibi cerrahi işlemler, ağız ortamı ile epitel altı dokuları arasında açık bir temas yüzeyi oluşturmaktadır. Zedelenen kan damarları, dış ortamdaki mikroorganizmalar için giriş yolu oluşturmakta ve bu durum her zaman lokal bir bakteriyemiye neden olmaktadır (Robson ve ark., 1990; Gilchrist, 1995). Çok çeşitli mikroorganizmaların bulunduğu çevrede böyle bir kontaminasyon sistemik dolaşıma da ulaşmakta ancak organizma, bu istenmeyen durumu asgari seviyede tutabilmek ve sınırlandırabilmek için çeşitli savunma mekanizmalarına sahiptir. Bunlardan ilki doku bütünlüğü ve epitel bariyer ile temsil edilmektedir (Socransky ve Haffajee, 1992). İkinci savunma hattını başta polimorfonükleer nötrofiller olmak üzere, monositik ve lenfoid seriden köken alan hücreler oluşturmaktadır (Liu ve ark., 2001). Monositlerden farklılaşan doku makrofajları ile T ve B lenfositler, doğal ve kazanılmış immün yanıtta rol alırlar (Alberts ve ark., 2002a). Antijen işlenmesi ve tanıtılması sonrasında B lenfositleri plazma hücrelerine dönüşerek Ig üretir ve humoral immün yanıtı tetikler (Alberts ve ark., 2002b; Borghesi ve Milcarek, 2006).

Ig'ler; virüsler, bakteriler, protozoanlar, mantarlar, tümör hücrelerinin veya dokularının, hücre yüzeyi antijenlerinin varlığına cevap olarak organizmanın immün sisteminde özel hücreler tarafından üretilen glikoprotein yapısındaki moleküllerdir

(Shilpashree ve Sarapur, 2012). Ig'lerin görevi özellikle antijen moleküllerini bağlamaktır, bunun sonucunda, toksinler ve mikroorganizma içerikleri organizmadan elimine ve/veya inaktive edilir (Sistig ve ark., 2002). Ağız bölgesinde, özellikle tükürük salgısında ve dişeti oluşu sıvısında sürekli bir antijen varlığına karşı Ig'ler bulunmaktadır. Ig'lerin beş alt sınıfı tanımlanmıştır. IgG'lerin en önemli işlevi doğrudan antijene bağlanarak onu etkisiz hale getirmektir. Güçlü bir antibakteriyel olan IgG, antijen çökertici etkiye sahiptir. Bakteri ve virüslere karşı vücudu korur, toksinlerin etkisini yok eder. IgE'ler, alerjik reaksiyondan sonra üretilir ve organizmayı parazit enfeksiyonlarına karşı korumaktadır. IgE'nin büyük bir bölümü, savunma hücreleri olan bazofil ve mast hücrelerinin yüzeyine bağlı durumdadır. IgD'ler, B lenfositlerin yüzeyinde antijen almacı olarak önemli rol oynar. Bu nedenle antijene uygun lenfositlerin uyarılmalarında ve çoğalmalarında etkin rol oynarlar. IgM'ler, birincil immün cevapta sentezlenen ana Ig sınıfıdır; yani birçok antijene karşı ilk oluşan antikor sınıfıdır. Bağışıklık sistem bileşenlerinin enfeksiyon bölgesinde toplanmasında, kompleman moleküllerin stabilizasyonunda ve hücre öldürmede önemli etkinlikleri vardır. Kompleman sistemini etkinleştirmek için antijene bağlı iki IgG molekülüne gerekirken, tek bir IgM molekülünün antijenle birleşmesi kompleman sistemini aktive eder. IgM çoğunlukla plazmada bulunmasına rağmen sekreter dokularda lokal olarak yapıldığı, mukoza hücrelerinden sekreter mekanizma ile salgılara geçebildiği de bilinmektedir. IgA tükürük salgısında diğer dokulara göre çok daha yüksek oranda bulunduğundan salgısal IgA (sIgA) olarak tanımlanır (Shifa ve ark., 2008). IgA, esas itibarıyla mukoza sekresyonlarının majör Ig'sidir ve bu nedenle sekresyon (mukus) ile örtülü dış yüzeylerde organizmanın lokal sıvısal immün yanıtından sorumludur. Mikroorganizmaların yıkım enzimlere dayanıklı olmaları nedeniyle IgA antikorları, vücut sıvılarını mikroorganizmaların etkisinden korur. Ayrıca özel konumları nedeniyle salgılara yabancı moleküllerin karışmasını engeller ve organizmayı lokal enfeksiyonlara karşı korumaktadırlar (Alberts ve ark., 2002b; Giuca ve ark., 2014; Lee ve ark., 2015).

Tükürük içeriğinde bulunan çeşitli enzimlerin yanı sıra savunmaya yönelik Ig'lerin varlığı, tükürüğün bakteriyel saldırılara karşı ilk önemli savunma hattını oluşturduğunu göstermektedir (Kaufman ve Lamster, 2000).

Tükürükte bulunan Ig lerin özellikleri ve etkileri göz önünde bulundurularak, çalışmamızda periodontal cerrahi sonrası gerçekleşen yara iyileşme döneminde tükürük salgısında bulunan IgA ve IgM seviyeleri altı farklı zaman noktasında ölçülerek değerlendirildi. Elde edilen sonuçlara göre; tükürükteki ortalama IgA değerleri, operasyon öncesi $54,73 \pm 30,84$ $\mu\text{g/ml}$, operasyon sonrası 30. dakika $27,12 \pm 14,12$ $\mu\text{g/ml}$, 1. gün $53,63 \pm 35,82$ $\mu\text{g/ml}$, 3. gün $56,97 \pm 52,52$ $\mu\text{g/ml}$, 7. gün $55,87 \pm 42,35$ $\mu\text{g/ml}$ ve 21. gün $55,12 \pm 39,91$ $\mu\text{g/ml}$ olarak ölçüldü. Operasyon sonrası 30. dakika ile karşılaştırılan diğer zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p < 0.05$). Tükürükteki ortalama IgA seviyeleri değerlendirildiğinde, operasyon sonrası 30. dakikada operasyon öncesine göre bir düşüş görülmektedir. Operasyon sonrası 1. günde tekrar yükselen IgA değerleri, 3. günde tüm zaman noktaları arasında en yüksek seviyeye ulaşmıştır. Diğer kontrol zamanlarında ise operasyon öncesindeki değerden daha yüksek bulunmuştur.

Tükürükteki ortalama IgM değerleri ise, operasyon öncesi $2,010 \pm 0,651$ ng/ml , operasyon sonrası 30. dakika $1,833 \pm 0,700$ ng/ml , 1. gün $1,968 \pm 0,627$ ng/ml , 3. gün $1,855 \pm 0,617$ ng/ml , 7. gün $1,868 \pm 0,645$ ng/ml ve 21. gün $1,923 \pm 0,666$ ng/ml olarak ölçüldü. Yapılan istatistiksel analizlere göre IgM değerleri için, karşılaştırılan tüm zaman noktaları arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$). İstatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen tükürükteki ortalama IgM değerleri de operasyondan sonra 30. dakikada tıpkı IgA değerlerinde olduğu gibi düşüş göstermiş ardından 1. günde tekrar artarak operasyon öncesindeki seviyelere gelmiştir.

Giuca ve ark. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada, sigara kullanan ve kullanmayan hastaların periodontal durumu ve tükürükteki Ig seviyeleri değerlendirilmiştir. 30 sigara kullanan (test grubu) ve 30 sigara kullanmayan (kontrol grubu) bireyden uyarılmamış tükürük örnekleri toplanmış ve IgA, IgM ve IgG seviyeleri ölçülmüştür. Ayrıca tüm hastaların PI, GI, SCD, ve KAS değerleri kaydedilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, test grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük Ig seviyeleri ölçülmüştür ($p < 0.05$). Klinik periodontal parametreler ise test grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek değerlerde bulunmuştur ($p < 0.05$). Sigara kullanımının tükürük Ig seviyeleri üzerindeki

olumsuz etkileri sebebiyle çalışma sonuçlarını etkileyebileceği düşünülerek çalışmamıza sigara kullanan bireyler dahil edilmemiştir.

Wang ve ark. (2006) yaptıkları bir çalışmada periodontal tedavi sonrası antikor seviyelerindeki değişimi değerlendirmişlerdir. Çalışmada periodontal tedavi işleminden önce ve işlemin bitiminden hemen sonra elde edilen örneklerde Ig seviyeleri ölçülmüştür. Çalışmanın sonucuna göre, tek seans tüm-ağız ultrasonik debridman tedavisinden sonra periodontal bakterilere karşı oluşan antikor seviyelerinde düşüş ve antikorların antijenlere olan bağlanma yeteneğinde artış saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da operasyon sonrası 30. dakikada ölçülen tükürük IgA ve IgM değerlerinde düşüş saptanmıştır. Travma, cerrahi yada cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası periodontal doku bütünlüğünün bozulduğu durumlarda, organizma enfeksiyondan sorumlu mikroorganizmalara karşı reaksiyon göstermektedir. Gerçekleşen reaksiyonun ardından tükürükteki IgA ve IgM'nin enfeksiyon bölgesindeki antijenlerle bağlanmasının artması sonucu tükürükteki Ig konsantrasyonunun düşmüş olabileceği düşünülmektedir.

Rashkova ve Toncheva (2010) tarafından yapılan bir çalışmada gingival hastalık ile uyarılmamış tükürükteki sIgA seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmaya yaş ortalamaları 15 olan, 30 sağlıklı dişetine sahip birey ve 30 plağa bağlı gingivitise sahip birey dahil edilmiştir. Tükürükteki sIgA konsantrasyonları ELISA yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, gingivitise sahip bireylerde ölçülen ortalama sIgA seviyesi ($41,07 \pm 32,14 \mu\text{g/ml}$), sağlıklı dişetine sahip bireylere göre ($48,3 \pm 32,41 \mu\text{g/ml}$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Bu çalışma, gingival enflamasyon durumunda tükürükteki Ig seviyelerinde düşüş olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda, bu çalışmayla orantılı olarak başlangıç periodontal tedavi sonrası azalan periodontal inflamasyondan sonra yapılan flep operasyonunun indüklediği inflamasyonun hemen ardından ölçtüğümüz sIgA seviyelerinde düşüş görüldü.

Sandholm ve Grönblad (1984) tarafından yapılan bir çalışmada juvenil periodontitise sahip bireylerde tükürük salgısındaki IgA, IgM ve IgG konsantrasyonları değerlendirilmiştir. Çalışmaya 21 juvenil periodontitis, 27 juvenil periodondititise sahip bireylerin sağlıklı kuzenleri ve 17 sağlıklı hasta dahil edilmiştir. Elde edilen sonuca göre

tükürükteki IgA, IgM ve IgG konsantrasyonları juvenil periodontitis hasta grubunda sağlıklı kuzen ve kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Bizim çalışmamızda, juvenil periodontitisin tükürük Ig'leri üzerindeki etkisi düşünülerek çalışmaya kronik periodontitis teşhisi konulan bireyler dahil edilmiştir.

Raney ve ark. (1981), ileri periodontal hastalığa sahip genç yetişkinlerde yaptıkları bir araştırmada parafin ile uyarılmış tüm tükürükteki IgA seviyelerinin uyarılmamış tüm tükürükteki IgA seviyelerinden çok daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalarda uyarılmış tükürükten ve uyarılmamış tükürükten elde edilen sIgA seviyelerinde anlamlı farklılıklar gözlenmiş olup uyarılmış tükürükteki sIgA dağılımının daha düzensiz olduğu rapor edilmiştir. Bu kapsamda yapılan diğer çalışmalarda ise, uyarılmış tükürüğün IgA ve IgM seviyelerinde düşüşe neden olduğu rapor edilmiştir (Sandholm ve Grönblad, 1984). Bizim çalışmamızda uyarılmış tükürükteki IgA ve IgM seviyelerinin düzensiz ve düşük bulunması sebebiyle uyarılmamış tükürük toplama yöntemi tercih edilmiştir.

Rashkova ve Toncheva (2010) tarafından yapılan bir çalışmaya göre azalmış tükürük IgA seviyelerinin, artmış gingival inflamasyon dereceleriyle ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda da gerçekleştirilen periodontal flep operasyonundan sonra oluşan inflamasyonla orantılı olarak ölçülen ilk zaman noktasında tükürük IgA seviyelerinde düşüş görülmüştür. Bu düşüşün ardından lokal bakteriyeminin kontrol altına alınmasıyla IgA seviyelerinin yükselerek tekrar operasyon öncesi seviyelere geldiği ayrıca yara iyileşmesi sürecinde benzer seviyelerde seyrettiği görülmüştür. Bu çalışmada inflamasyonun belirtisi olan klinik periodontal parametrelerden GI ve SK (%) ile tükürükteki Ig seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda GI ve SK (%) parametreleri ile Ig'ler arasında korelasyon analizi yapılmamıştır. Bunun nedenleri; GI ve SK (%) indekslerinin ve tükürükteki Ig seviyelerinin ölçülme zamanlarının farklı olması, korelasyon analizinin yapılabilmesi için iki faktöründe aynı zaman noktalarında elde edilmesi gerektiği, periodontal flep operasyonu sonrası 30. dakikada ve iyileşme sürecindeki zaman noktalarında GI ve SK (%) indekslerinin kaydedilememesi olarak sıralanabilir.

Challacombe ve ark. (1995) tarafından yapılan bir çalışmada tükürük Ig seviyelerinin yaş faktörü ile ilişkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmaya sağlıklı olan 116 hasta dahil edilmiş olup hastalar dört farklı yaş grubunda (20-39, 40-59, 60-79, ≥ 80) değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre; uyarılmamış tüm tükürükteki IgA seviyesi en yaşlı grupta (≥ 80) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ($p < 0.05$) fakat diğer yaş grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$). Uyarılmamış tüm tükürükteki IgM seviyesi ile tüm yaş grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına benzer olarak bizim çalışmamızda da uyarılmamış tüm tükürükteki ortalama IgA ve IgM değerleri altı farklı zaman noktasında yaş faktörüne göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu çalışmada anlamlı farklılık bulunan yaş grubu 80 yaş ve üstü bireyler olmakla birlikte bizim çalışmamızda bu yaş grubunda birey bulunmamaktadır.

Uyarılmamış tüm tükürük konsantrasyonlarında IgA ve IgM seviyelerinin cinsiyete göre değişimini araştıran sınırlı sayıda araştırma olmakla birlikte, bizim çalışmamızda IgA ve IgM seviyelerini gösteren altı zaman noktasında cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

IgA, IgM ve IgG' nin tükürük salgısında bulunduğunu gösteren bir çok çalışma mevcuttur (Doni ve ark., 2013). IgA ve IgM salgısal Ig'ler olup, IgG ise ağız boşluğuna pasif transmisyon (taşınma) yolu ile gelmektedir. IgG'nin tükürük salgısındaki konsantrasyonlarının IgA ve IgM konsantrasyonlarına göre daha düşük olması ve IgG'nin etki mekanizmasının daha spesifik olmasından dolayı çalışmamızda tükürük salgısındaki IgA ve IgM seviyeleri değerlendirilmiştir (Alberts ve ark., 2002b; Sistig ve ark., 2002; Giuca ve ark., 2014).

Literatürde tükürükteki Ig seviyelerini araştıran çalışmalara bakıldığında, bizim çalışmamızdaki gibi cerrahi yöntem uygulandıktan sonra tükürük salgısındaki Ig seviyelerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma periodontal cerrahi sonrası tükürükteki Ig seviyelerinin değişimi hakkında bilgi vermesi ve bu konuda yapılan ilk çalışma olmasından dolayı önemlidir. Dolayısıyla sınırlı sayıdaki literatürlerin ışığında periodontal cerrahi tedavi sonrası tükürük IgA ve IgM seviyelerinin değişimi bazı bulgular ve verilerle mukayese edilerek sonuca varılmaya çalışılmıştır.

Yara bölgesinin süratle kapatılması vücudun dış etkenlere karşı geliştirdiği bir diğer savunma mekanizmasıdır. Doku bütünlüğünün bozulması ve damarların zedelenmesi kanama ile sonuçlanır ve fibrinojen-fibrin sistemine dayalı pıhtı tıkaçı, trombosit tıkaçından sonra devreye girer (Karukonda ve ark., 2000; Larjava, 2012). Kanamanın durdurulması sonrasında oluşan pıhtı iyileşme mekanizmalarında merkezi bir görev üstlenir. Fibrin ağı savunma hücreleri ve sonrasında fibroblastların göçü için iskelet görevi görür (Karukonda ve ark., 2000). Polimorfonükleer nötrofillerin başlangıçtaki reaksiyonunu takiben bölgede monositlerden farklılaşan makrofajlar ve lenfoid seriden T ve B lenfositleri ağırlık kazanmaktadır. Bölgedeki antijenler bu şekilde hümmoral hücrelere (B lenfositleri) tanıtılarak sıvısal immünite devreye girer (Charles ve ark., 2001; Alberts ve ark., 2002a; Abbas, 2007). Ig'ler, hem mikroorganizmaları hem de zedelenmiş hücreleri opsonizasyona hazırlayarak kompleman sistemi aracılığı ile ortadan kaldırmaktadır (Alberts ve ark., 2002a; Mantis ve ark., 2011).

Yara iyileşme süreçlerinde granülasyon dokusu içine göç eden fibroblastlar bağ dokusunun hücre dışı matriksini oluştururken, komşu bölgelerdeki sağlam epitel de hızla proliferer olur ve yaranın yüzeyini kapatır. Böylece zedelenmiş olan bölge dış ortamdan tecrit edilmiş olur (Velnar ve ark., 2009; Larjava, 2012).

Yara iyileşmesinin başarısı trombosit tıkaçı ve pıhtılaşma mekanizması ile kanın durdurulması, granülasyon dokusu oluşumu ve olgunlaşması, epitelyal kapanmanın gerçekleşmesi ve geçici onarıcı matriksin dönüştürülerek doku remodeling süreçlerinin zamanlama ve kusursuz işleyişine bağlıdır (Eming ve ark., 2007; Velnar ve ark., 2009). Bu işleyiş hücrel ve biyokimyasal süreçler temelinde gerçekleşir ve sistemik sağlık kadar lokal faktörlerin etkisi de büyük önem taşımaktadır. Trombosit işlevleri ve pıhtılaşma mekanizmalarındaki anormallikler yara iyileşmesinde gecikmeler ve komplikasyonlara yol açmaktadır. Buna örnek olarak hemofili, lösemi, trombositopeni, platelet agregasyon defektleri gibi durumlar gösterilebilir (Schenkein, 2006). Yara iyileşmesinde etkili lokal faktörler ise hücreler tarafından üretilip salgılanan büyüme ve farklılaşma faktörleridir (Childress ve Stechmiller, 2002). Büyüme faktörleri bağ dokusu hücrelerinin göçünü ve proliferasyonunu, protein sentezini ve ekstrasellüler matriksi oluşturan diğer öğeleri düzenleyen biyolojik medyatörlerdir. Hedef hücrelerin

büyüme faktörlerine olan reaksiyonu, bu faktörlerin kendi reseptörlerinin sentezlenmesine bağlıdır. Büyüme faktörleri reseptörleri periodontal hastalığın başlangıcında ve yara iyileşmesini içeren rejenerasyon sürecinde büyük rol oynar (Ekuni ve ark., 2006). Bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF), insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF-1, ve IGF-2), Dönüştürücü büyüme faktörü (TGF- α ve TGF- β), Tümör baskılayıcı faktör (TNF), Kemik morfogenetik proteinleri (BMP-2, BMP-4, BMP-7, vb.) interlökinler ve interferonlar değişik düzeylerde, konum ve zamana özgü bir etkileşimde hücre sel çoğalma ve farklılaşmayı etkilemektedir (Hantash ve ark., 2008). Epitel kapanması ve yara iyileşmesinde, ayrıca fibroblast işlevlerinde son derece etkili olan büyüme faktörlerinden birisi de Epidermal Büyüme Faktörüdür (EGF) (Marti ve ark., 1989). EGF hem epitelyel, hem de fibroblastik proliferasyonda ve farklılaşmada çeşitli işlevlere sahiptir (Carpenter ve Cohen, 1979; Epstein ve ark., 2000; Gope, 2002).

EGF, kendisine özgü reseptörlere bağlanarak hücre proliferasyonunu içeren değişik biyolojik etkilere sahip multifaktöriyel bir büyüme faktörüdür. Epitelizasyon ve yara iyileşmesinde önemli fonksiyonlara sahip olan EGF polipeptid bir molekül yapısındadır. Hücre üzerindeki etkilerini hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak gösterir. EGF reseptörleri, gingival epitelde bazal hücre tabakalarının yüzeyinde büyük miktarlarda bulunmaktadır (Nordlund ve ark., 1991). Periodontal hastalık aslında bir dizi akut ve kronik reaksiyonların kombine olarak mikroorganizma ve ürünlerine karşı gösterdiği bir cevap olup; kemik kaybını içeren ekstrasellüler matriksin yıkımı ile teşhis edilir. Periodontal dokuların şiddetli yıkımı kollajenazlardan türeyen proteinazların artmış aktivitesi ile ilişkilidir bu yüzden EGF, kollajenazın önemli bir stimülatörü olup çalışmamızda yara iyileşmesi sürecinde EGF seviyelerinin izlenmesi süreç hakkında önemli bilgi vermektedir. EGF'nin gingival dokularda ve tükürükteki mevcudiyeti yapılan birçok çalışmayla doğrulanmıştır (Birkedal-Hansen, 1993; Lyons ve ark., 1993). Enflamasyon sürecinde EGF'nin gingival reseptörlerinin aktifleşmesi, yara iyileşmesindeki etkinliğinin yanında periodontal hastalığın patogenezi de önemli bir mediatör olduğunu göstermektedir (Tajima ve ark., 1992). Bazı araştırmalar EGF'yi yara iyileştirici bir faktör olarak göstermekle birlikte, araştırmacılar EGF'nin bu etkisinin periodontal hastalığın patogenezi kontrol eden bir biyolojik faktör olabileceğini bildirmişlerdir (Oxford ve ark., 2000; Dogan ve ark., 2009).

EGF, özellikle keratinosit ve fibroblast gibi hem mezodermal hem de ektodermal kökenli hücreler üzerinde proliferatif etkiye sahiptir. Fibroblastlarda reseptörü bulunan ve bu hücreler için potent bir gelişme faktörü olan EGF, keratinositlerin ve fibroblastların mitogenezi, keratinositlerin göçünü stimüle eder ve granülasyon dokusu, kollajen ve glikozaminoglikan düzeyini arttırır; sonuçta epitelizasyon hızlanır ve yara gerilim kuvveti artar (Schultz ve ark., 1991; Barrientos ve ark., 2008).

Gerek genel tıp alanında, gerekse ağız cerrahisinde yapılan çalışmalarda, EGF'nin yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Fisher ve Lakshmanan, 1990). Tükürük salgısında bol miktarda bulunan EGF'nin yara iyileşmesindeki etkisi, enflamasyon fazı, proliferasyon fazı ve remodeling fazı olmak üzere birinin içinde diğerinin geliştiği üç süreçten geçmektedir (Dijke ve Iwata, 1989; Malcherek ve ark., 1994). Mitojenik bir polipeptid olan EGF, yara iyileşmesine inflamasyon fazının bitiminde etki etmeye başlar ve granülasyon dokusunun oluşumu ile epitelizasyonu uyarır (Hong ve Park, 2014).

Zieske ve ark. (2000) yaptıkları çalışmada, EGF ve EGF ailesinin; hücre göçü, proliferasyonu, bazal membran ve ekstraselüler matriks komponentlerinin sentezini uyararak epidermal yara iyileşmesini hızlandırdığını göstermişlerdir.

Ağız cerrahisinde, ağız içinde oluşan yaralanmalarda iyileşme sürecinin hızlı olarak gerçekleştirilmesinin oldukça önemli olduğu bilinmektedir. Cerrahi işlemlerden sonra oluşan yaralarda ve oral mukoza ülserlerinin tedavisinde EGF'nin olumlu etkisinin olduğu ve yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (Fujisawa ve ark., 2003).

Bu bilgilerden yola çıkarak bu çalışmada, periodontal cerrahi sonrası tükürüğün yara bölgesiyle doğrudan temas etmesi ve bölgeyi temizleme etkisi düşünülerek, yara iyileşme sürecinde önemli rol alan ve tükürük salgısında bulunan EGF'nin periodontal flep operasyonu sonrası gerçekleşen erken iyileşme sürecinde tükürük salgısındaki EGF miktarları değerlendirilmiştir.

Oxford ve ark. (2000) tarafından yapılan bir çalışmada sağlıklı hastalarda ve diabetik hastalarda ağız sağlığının idamesinde ve yara iyileşmesinde rol oynayan EGF seviyeleri değerlendirilmiştir. 21 sağlıklı ve 21 diabetik hastadan alınan uyarılmamış tükürük örneklerindeki EGF miktarları immünolojik test kullanılarak belirlenmiştir.

EGF konsantrasyonu, diabetik hastalarda $873,43 \pm 106,5$ pg/ml iken sağlıklı hastalarda $1101,09 \pm 116,8$ pg/ml bulunmuştur. EGF seviyesi diabetik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az görülmüştür ($p < 0,05$). Bu çalışmaya göre diabetik hastalarda tükürük salgısındaki EGF seviyelerinin düşük olmasında, bu hastalardaki oral mukozal hastalıkların ve sistemik komplikasyonların rolü olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı ve diabetik hastalarda tükürük EGF seviyelerinin farklı bulunması nedeniyle çalışmamıza diabetik hastalar dahil edilmemiştir.

Hormia ve ark. (1993), juvenil periodontitis ve periodontal açıdan sağlıklı bireylerdeki tükürük EGF seviyeleri üzerine yaptıkları çalışmada, juvenil periodontitise sahip bireylerde EGF seviyeleri sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p < 0,05$). Juvenil periodontitisin patogenetik mekanizmasının farklı olması nedeniyle EGF seviyelerinin düzen göstermemesi sonucu, çalışmamıza sadece kronik periodontitis teşhisi konmuş bireyler dahil edilmiştir.

Laurina ve ark. (2009), yaşları 30-50 arasında değişen 5 sağlıklı ve 6 kronik periodontitis hastadan oluşan iki grupta, periodontal hastalığın patogenezinde rol oynayan büyüme faktörleri, sitokinler ve defensinlerin ilişkilerini değerlendirdikleri çalışmanın sonucuna göre kronik periodontitisli hastalarda gingival epiteldeki EGF seviyesi, periodontal cep epitelindeki EGF seviyesinden daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuca göre tükürüğün, subgingival alandan çok supragingival alanda etkili olduğu dolayısıyla periodontal flep operasyonu sonrası oluşan açık yara yüzeyinde içerisindeki EGF ile daha fazla etki göstereceği düşünülmektedir.

Tükürüğün teşhis sıvısı olarak kullanımı, farklı tükürük bezleri, dişeti oluşu sıvısı, epitel hücre döküntüleri, besin artıkları gibi farklı ve kompleks kaynaklara sahip olması nedeniyle risk taşısa da, geniş popülasyonlara ait bilgi sağlaması, sitokinler, büyüme faktörleri, immünglobulinler ve konak savunma mediyatörlerinin tükürük analizlerinde daha kolay saptanabilmesi nedeniyle önemlidir (Sahingur ve Cohen, 2004). Periodontal teşhis için çalışılan tükürük işaretçileri, konak kaynaklı proteinler (enzimler ve immünoglobulinler), fenotipik işaretçiler, konak hücreleri, hormonlar, büyüme faktörleri, bakteri ve bakteri ürünleri, iyonlar ve gaz haline dönüşebilen bileşiklerdir (Kaufman ve Lamster, 2000). Tükürük salgısı yaş, cinsiyet, uyku düzeni,

beslenme alışkanlıkları, duygusal gerilim, sistemik hastalıklar ve bazı ilaçlara bağlı olarak değişiklikler gösterebilmektedir. Gün içinde özellikle sabah saatlerinde daha az olan salgılama, ilerleyen saatlerde artış gösterir. Havanın ısı derecesi, nem oranı, çiğneme fonksiyonu, karanlık ortam ve yorgunluk salgıyı etkileyen önemli faktörlerdendir (Edgar, 1992).

Tükürük, toplama yöntemleri açısından değerlendirildiğinde, herhangi bir uyarıcı olmadan veya çiğneme ve tat alma duyusuna yanıt olarak, parafin mum, steril pamuk rulo, lastik bant ve sitrik asit gibi bir uyarıcıyla tükürük elde edilebilir. Bu tükürük toplama yöntemlerine ek olarak, elde edildiği kaynak açısından da tüm (total) veya beze özgü olarak gruplanmaktadır (Edgar, 1992; Navazesh, 1993; Chiappin ve ark., 2007).

Uyarılmamış tüm tükürük; parotis, submandibular, sublingual ve minör tükürük bezlerinin salgıları, dişeti oluşu sıvısı, epitel hücre döküntüleri, mikroorganizmalar, lökosit hücreleri, besin kalıntılarını içerir (Mandel, 1987; Sahingur ve Cohen, 2004). Ağızdaki tüm tükürüğün uyarılmamış olarak toplanması altın standart olarak kabul gören basit ve en çok kullanılan yöntemdir. Uyarılmamış tüm tükürüğün, uyarılmış tükürüğe göre hastanın sistemik durumunu daha güvenilir seviyede yansıttığı belirtilmiştir (Munro ve ark., 2006). Ayrıca uyarılmış tükürüğün tükürük bezi kanalından doğrudan elde edilmesi, kanalın travmatize olabilmesi ve başka iyileşme süreci oluşturabilmesi nedeniyle bu teknik bizim çalışmamızda tercih edilmemiştir.

Tükürükte EGF, IgA ve IgM seviyelerini araştıran bir çok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da tükürükteki EGF, IgA ve IgM seviyelerinin tespitinde standardizasyonun sağlanabilmesi amacıyla, hastanın rahat ve dinlenme pozisyonunda olmasına, örnek alımından 1 saat öncesine kadar herhangi bir besin tüketmemiş olmasına, dişlerini fırçalamamalarına, tükürük salgısını arttıracak sakız çiğnememelerine ve ağız gargarası kullanmamalarına, işlemin sabah ve aynı saatlerde yapılmasına dikkat edildi. Bu şekilde hastalardan, tükürük toplama yöntemlerinde altın standart olan uyarılmamış total (tüm) tükürük örnekleri elde edildi (Hormia ve ark., 1993; Navazesh, 1993; Oxford ve ark., 2000; Wang ve ark., 2006; Laurina ve ark., 2009; Rashkova ve Toncheva, 2010; Giuca ve ark., 2014).

Çalışmamızda standardizasyonun sağlanabilmesi amacıyla, uyarılmamış tüm tükürük örnekleri, aynı araştırmacı tarafından ve aynı tükürük toplama yöntemi kullanılarak elde edildi. Tükürük toplama yöntemi ve biyokimyasal analiz farklılıkları, tükürükteki EGF konsantrasyonlarını değiştirebilmektedir. Çalışmamızda tükürük salgısındaki EGF, IgA ve IgM seviyelerinin belirlenmesinde benzer çalışmalarda da olduğu gibi ELISA yöntemi kullanılmıştır. ELISA yöntemi diğer biyokimyasal testlerle karşılaştırıldığında kesin bilimsel prensiplere dayanan, ekonomik, uygulaması kolay ekipmana sahiptir (Oxford ve ark., 1998; Oxford ve ark., 2000; Giuca ve ark., 2014).

Moosavijazi ve ark. (2014), gingivitis, kronik periodontitis ve sağlıklı bireylerdeki tükürük EGF seviyeleri üzerine yaptıkları *in vivo* bir çalışmada 11 kronik periodontitis, 13 gingivitis ve 16 sağlıklı bireyde tükürükteki ortalama EGF seviyelerini araştırmışlardır. Her hastada PI, SK, SCD ve KAS parametreleri ölçülüp kaydedilmiştir. İlerlemiş periodontitis tanımlamasında patolojik periodontal cep derinliği ≥ 5 mm olan bireyler çalışmaya dâhil edilmiştir. Örnekler, çalışmaya dâhil edilen hastalardan herhangi bir tedavi protokolüne başlanmadan alınmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, yapılan istatistiksel analizlerde 3 grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. Tükürükteki ortalama EGF seviyeleri sağlıklı bireylerde, gingivitise sahip bireylerden daha yüksek, gingivitise sahip bireylerde ise kronik periodontitise sahip bireylerden daha yüksek bulunmuştur. Bu araştırma, periodontal hastalığa sahip bireylerde tükürük EGF seviyesinde ciddi düşüşler görülebileceğini ve EGF seviyesindeki değişikliklerin periodontal hastalığın patogeneziyle ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Yapılan hayvan çalışmalarında tükürükteki EGF'nin oral mukoza tarafından sistematik olarak absorbe edildiği gösterilmiştir (Thornburg ve ark., 1984; Purushotham ve ark., 1995). Söz konusu araştırmalarda da belirtildiği gibi periodontal olarak sağlıklı dokulardan gingivitise, gingivitisten periodontitise geçerken tükürük EGF seviyeleri düşüş göstermiştir. Periodontal patolojinin ilerlemesi EGF'nin tükürükten dokuya geçişini arttırmaktadır. Aynı şekilde periodontal cerrahi sonrası doku bütünlüğünün bozulduğu durumlarda tükürükteki EGF nin yara bölgesine absorpsiyonu sonucu tükürükteki EGF seviyesi düşüş göstermiş olabilir.

Tükürük EGF seviyesindeki artış, travmaya uğramış bölgelerde EGF reseptörlerinin EGF'ye bağlanıp tirozin kinaz yolunu uyarması mekanizmasıyla

rejeneratif süreci arttırır. EGF'nin kendi reseptörlerine bağlanmasının artması epitelyal proliferasyon, anjiyogenezis gibi değişik biyolojik etkilerle sonuçlanabilir (Schultz ve ark., 1991; Chen ve ark., 1993). Tükürükteki EGF miktarının geçici şekilde artış göstermesi, EGF'nin ağız mukoza yaralanmalarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda tüm denek popülasyonunda epitelizasyon ve yara iyileşmesi ile doğrudan ilgili olan tükürükteki EGF seviyelerindeki değişim, flep operasyonu işlemi ve sonrasındaki yara iyileşmesi süreci boyunca incelendi. Flep operasyonunun etkisini yansıtabilmek için cerrahi işlemde hemen önce ve yaranın primer olarak dikişlerle kapatılmasının ardından 30 dakika sonra, operasyon sonrası 1. gün, 3. gün, 7. gün ve 21. gün olmak üzere altı farklı zaman noktasında uyarılmamış tüm tükürük örnekleri, 1000 µl'lik steril mikropipet uçları ile mikropipet pompası yardımıyla ağız içinden toplanarak eppendorf tüplere aktarıldı. Elde edilen toplam 1,5 ml'lik tükürük steril olmayan 2 ml'lik eppendorf tüplerinde toplandı. İşlemin tamamlanmasından hemen sonra örnekler -20°C de derin dondurucuda saklandı. Tüm örnekler elde edildikten sonra her bir parametre için Enzime Bağlı İmmünbağlayıcı Sandwich Yöntemi (ELISA) işlemleri ile EGF, IgM ve IgA seviyeleri belirlendi. Her bir parametre için elde edilen veriler 6 zaman noktasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Tükürükteki ortalama EGF seviyeleri değerlendirildiğinde, operasyon sonrası 30. dakikada operasyon öncesine göre düşüş görüldü. Operasyon sonrası 1. günde tüm zaman noktaları arasında en yüksek seviyeye ulaşan EGF değeri diğer kontrol zamanlarında operasyon öncesindeki seviyelere gelmiştir. Operasyon sonrası 21. günde ise operasyon öncesi değer altına düşse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Operasyon sonrası 30. dakika ile karşılaştırılan diğer tüm zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Ayrıca operasyon sonrası 1. gün ile 21. gün arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

Periodontal cerrahi sonrası tükürükteki EGF seviyelerinin incelendiği sınırlı sayıda araştırma mevcuttur. Bizim çalışmamıza benzerlik gösteren Oxford ve ark.'ın (1999) yaptıkları çalışmada, ağızda yapılan cerrahi işlemlerden önce ve sonra tükürükteki EGF seviyelerini değerlendirmişlerdir. Hastalar; parotis tükürük bezi tümörünün cerrahi rezeksiyonu yapılan, periodontal cerrahi gerektiren periodontal hastalığı bulunan ve periodontal açıdan sağlıklı kontrol olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır.

Hastalardan uyarılmamış tüm tükürük örnekleri cerrahiden önce ve cerrahiden sonra belirli zaman noktalarında toplanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre cerrahi operasyon yapılan gruplarda tükürükteki EGF seviyesi cerrahi sonrası 24. saatte artmıştır. Periodontal cerrahi yapılan grupta ise ikinci ufak artış 36. ve 48. saatler arasında gözlenmiştir. Daha sonraki zaman noktalarında ise her iki deney grubundaki EGF seviyeleri kontrol grubuyla aynı seviyelere gelmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre lokal hücrelerin cerrahi alanda büyüme faktörlerini üretip salgılayabilme yetenekleri olmaları nedeniyle gerçekleştirilen cerrahi prosedürden sonra tükürükteki büyüme faktörlerinin üretilmesi ve salgılanmasında artış gözlenmiştir. Büyüme faktörlerinin tükürükteki seviyelerinin artmasının yara iyileşmesine katkı sağladığı düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızla benzerlik gösteren bir diğer çalışma ise Oxford ve ark. (1998) tarafından yapılan, periodontitis teşhisi konulan ve rezektif kemik periodontal cerrahi işlemleri uygulanan 11 yetişkin hastanın iyileşme sürecindeki tükürük EGF miktarındaki değişimi inceledikleri çalışmadır. Çalışmaya, cerrahiden en az 3 ay öncesine kadar herhangi bir ilaç kullanmamış olan, sistemik olarak sağlıklı, sigara kullanmayan ve son 3 aya kadar akut oral enfeksiyon geçirmemiş hastalar dahil edilmiştir. Yaşları 27 ile 70 arasında değişen 11 hastadan, cerrahiden önce ve sonraki 6., 12., 18., 24., 30., 36. ve 42. saatlerde, 2. ve 6. haftalarda uyarılmamış tüm tükürük örnekleri elde edilmiştir. Toplanan örnekler ELISA yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. Hastalardan elde edilen operasyon öncesi ve sonrası ortalama tükürük EGF değerleri sırasıyla; operasyon öncesi 2440 pg/ml, 6. saat 1940 pg/ml, 12. saat 2614 pg/ml, 18. saat 3348 pg/ml, 24. saat 2426 pg/ml, 30. saat 3008 pg/ml, 36. saat 1978 pg/ml, 42. saat 1738pg/ml, 2. hafta 1871 pg/ml ve 6. hafta 1212 pg/ml değerlerinde bulunmuştur. Çalışmanın sonuçlarına göre tükürükteki ortalama EGF seviyeleri operasyon sonrası 6. saate düşüş göstermekte, 6. saatten 12. ve 18. saatlerde düzenli yükseliş göstermektedir. 18. saatlerde en yüksek seviyelerine ulaşmıştır. 24. saatte operasyon öncesi değerlere benzer seviyeye düşüş göstermiştir. 30. saatte ise ikinci bir yükseliş göstererek operasyon öncesindeki değerini üstüne çıkmıştır. Daha sonraki zaman noktalarında düşüş göstererek operasyon öncesi seviyelerinin altına inmiştir. Bu çalışmanın amacı, periodontal cerrahi ile oluşan ağız içi yaraları nedeniyle artan tükürük EGF seviyelerini tespit etmek olduğu için sadece 18. saatteki artan EGF değeri ile operasyon öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunmuştur ($p<0.05$). 30. saatteki EGF değerlerindeki yükseliş ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Bizim çalışmamızda elde edilen ortalama tükürük EGF miktarı "ng/ml" cinsinde olup, özdeş birimler değerlendirildiğinde Oxford ve ark.'ın (1998) ve bizim çalışmamızın sonuçları benzer olmakla birlikte bizim örneklerimizden elde edilen operasyon öncesi ortalama tükürük EGF değerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Bunun nedeni, çalışmamızda tüm hastalara SRP'yi içeren başlangıç periodontal tedavisi yapılması, SRP işleminden yaklaşık dört hafta sonra periodontal dokularda gerçekleşen iyileşmenin ardından operasyon öncesi tükürük örneklerinin elde edilmiş olması olabilir.

Oxford ve ark.'ın (1998) çalışmasında temel aldıkları periodontal cerrahi işleminde, kemik rezeksiyonunu içeren periodontal cerrahi yöntemleri kullanılmış olup bizim çalışmamızda periodontal flep operasyonu öncesi yapılan detaylı SRP işlemlerinin yapıp yapılmadığı net olarak belirtilmemiştir. Alınan operasyon öncesi veriler karşılaştırıldığında bu farkın gerçekleştirilen periodontal cerrahi işlemde kaynaklandığı düşünülebilir.

Oxford ve ark.'ın (1998) çalışmasında, operasyon sonrasındaki ilk 6 saatte ortalama tükürük EGF miktarlarında operasyon öncesi değerlerine göre azalma ve ardından 12. ve 18. saatlerde ortalama tükürük EGF miktarlarında operasyon öncesindeki değerlere göre artış saptamışlardır. Bu bulgular bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Bizler operasyon sonrası yara iyileşme döneminde yaptığımız ölçümlerden elde edilecek ortalama tükürük EGF değerlerinin operasyon öncesine göre artışını beklediğimiz halde, operasyon sonrası 30. dakikada alınan ortalama tükürük EGF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş gözlemlendi. Periodontal cerrahi sonrası doku bütünlüğünün bozulduğu durumlarda tükürükteki EGF nin yara bölgesine absorpsiyonu sonucu tükürükteki EGF seviyesi düşüş göstermiş olabilir. Periodontal cerrahi sonrası oluşan travma nedeniyle tükürük EGF seviyelerinde düşüşün olduğu düşünülmektedir. Operasyon sonrası 30. dakikada ki düşüşün ardından doku hasarına organizmanın gösterdiği cevap sonucu 1. günde tükürükteki EGF seviyelerinin yükselmesi yara iyileşmesi sürecinde EGF'nin etkili bir büyüme faktörü olduğunu göstermektedir.

Tükürükte EGF seviyelerinin artması, EGF'nin kendi özgü hücre yüzey reseptörlerine bağlanması ve hücre büyümesini içeren sitoplazmik tirozin kinaz yolağını harekete geçirmesi ile yara iyileşmesi sürecinde etki etmeye başlar. Tükürük EGF'sinin kendi reseptörüne artmış bağlanma aktivitesi epitelyal iyileşme, anjiyogenezis, gastrik salgıların baskılanması ve yara iyileşmesini içeren değişik biyolojik etkileri indükler (Carpenter ve Cohen, 1990).

Hormon benzeri özellikleriyle sinyal transdüksiyon mekanizması yoluyla proliferasyonu sağlayan EGF, kendine özgü reseptörlerine bağlanarak epitelyal hücreleri uyarmasıyla işlev görür. EGF; keratinositler, aktive olmuş makrofajlar, beyin, hipofiz ve çeşitli embriyonik hücreler tarafından salgılanabilmesine rağmen normalde epitelyal hücreler tarafından salgılanır (Derynck, 1990). İnsanlarda EGF'nin birincil kaynağı tükürük bezleri olmasına rağmen, diğer vücut sıvılarında (kan ve üre) az miktarlarda bulunabilmektedir. İnsan dokularında EGF, böbreklerden, tiroid bezlerinden ve tükürük bezlerinden izole edilmiştir (Carpenter ve Cohen, 1990; Chen ve ark., 1993; Yeler ve ark., 1999).

Tükürük EGF'sinin yara iyileşmesindeki önemli etkileri, yapılan birçok çalışmayla gösterilmiştir.

Buckley ve ark. (1985) tarafından yapılan bir in vitro çalışmada, ikisi EGF emdirilmiş, ikisi EGF emdirilmemiş (plasebo) olan toplam dört adet sünger disk farelerin deri altlarına yerleştirilerek yara onarım modelleri oluşturulmuş ve EGF'nin yara iyileşme döneminde 3., 7. ve 14. gündeki etkileri histolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmiştir. Çalışmadan alınan sonuçlara göre, 3. ve 14. günlerde süngerler arasında biyokimyasal farklılık gözlenmemiş olmasına rağmen 7. gün yapılan gözlemlerde EGF emdirilmiş süngerler emdirilmemiş olanlara göre daha yüksek oranda granülasyon dokusuyla organize olmuş ayrıca DNA ve protein içeriğinde artış görülmüştür. 7. günde günlük 10 µg yavaş EGF salınımı yapan süngerlerde 1.14 mg kollajen tespit edilmişken plasebo süngerlerde sadece 0.81 mg kollajen içeriği tespit edilmiştir. Günlük EGF salınımı 10 µg'dan fazla olsa bile kollajen içeriğinde artış tespit edilmemiştir. Elde edilen sonuçlara göre, yara bölgesinde EGF'nin lokal ve devamlı olarak salınımının, yara iyileşme döneminde özellikle anjiyogenezis (yeniden

damarlanmayı), fibroblastların organizasyonu ve kollejenin akümülyasyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir.

Schultz ve ark. (1991), EGF'nin yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada geleneksel tedaviye karşı iyileşmeye dirençli yaraya sahip 9 hastaya günde iki kez 10 µg EGF uygulanmıştır. Bu çalışmaya göre düzenli EGF uygulanan 9 yara bölgesinin 8'inde yara yüzeyinin % 80'inden fazlasının kapandığı gösterilmiştir. Çalışmanın sonuçları, EGF'nin yara iyileşmesi üzerinde önemli katkı sağladığını göstermektedir.

Yara bölgesinin EGF yüklü tükürük ile düzenli olarak yıkanması, iyileşme sürecini hızlandıran doku cevabını oluşturup, yara iyileşmesini arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir.

Hutson ve ark. (1979) tükürük bezleri alınmış farelerde, tükürüğün yara iyileşmesine olan etkilerini araştırdıkları çalışmada farelerin sırtlarında standart yaralar oluşturulmuş ve bu yaraları hayvanların yalamaları engellenmiştir. Çalışmanın sonucuna göre yara iyileşmesi sürecinde gerçekleşen yara kontraksiyonunda (daralma) gecikme izlenmiş, ancak yaralar üzerine EGF uygulanınca iyileşmenin düzenlendiği görülmüştür.

Noguchi ve ark. (1991), EGF'nin fare parmaklarındaki yumuşak doku yaraları üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Elde edilen sonuçlara göre, tükürük bezleri alınan farelerdeki yaraların iyileşmesinde önemli derecede yavaşlama olduğu ve bu yavaşlamanın EGF eksikliğine dayalı olduğu gösterilmiştir.

Dayan ve ark. (1992) tarafında yapılan bir çalışmada, fare molar diş çekimi gerçekleştirilerek oluşturulan iyileşme modellerinde tükürük bezlerindeki hipofonksiyon nedeniyle azalan EGF konsantrasyonu sonucu hem yumuşak hem de sert dokudaki yara iyileşmesinin geciktiği bildirilmiştir.

Çalışmamızda periodontal flep operasyonu sonrası gerçekleşen iyileşme döneminde tükürükteki ortalama EGF değerlerinin, cinsiyet ve yaş gibi bireysel farklılıklarda değişim gösterip göstermediği incelendi. Yaş faktörünün tükürükteki EGF seviyeleri üzerindeki etkisini daha net araştırabilmek için hasta popülyasyonu üç ayrı yaş

grubuna ayrıldı. Yaşları 19 ile 31 arasında olan 14 hasta 1. grup, yaşları 32-44 arasında olan 18 hasta 2. grup, yaşları 45-57 arasında olan 8 hasta ise 3. grup olarak kodlandı. Yapılan istatistiksel incelemeler sonucunda üç farklı yaş grubu arasında farklı zaman noktalarındaki ortalama EGF seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Erkek ve kadın hasta grupları arasında, sadece operasyon sonrası 30. dakika ortalama EGF değerleri arasında anlamlı fark bulunurken ($p<0.05$) diğer zaman noktalarında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Tükürükteki EGF seviyesinin ağızdaki yaralar üzerine etkilerinin cinsiyet ve yaş gibi değişkenlerden etkilenip etkilenmediklerini araştıran çalışmalar bilimsel literatürde bulunmaktadır.

Oxford ve ark. (1999) tarafından yapılan çalışmada EGF'nin periodontal cerrahi sonrası yara iyileşmesi üzerine olan etkileri yaş ve cinsiyete göre değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, yara iyileşmesi döneminde farklı zaman noktalarında ölçülen ortalama tükürük EGF seviyeleri erkek ve kadınlarda benzer bulunup aralarında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Ayrıca tükürükteki EGF seviyelerinde yara iyileşme sürecinde yaş grupları arasında da anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$).

Ino ve ark. (1993) tarafından yapılan, tükürükte bulunan EGF'nin çeşitli dokuların büyüme ve farklılaşmaları üzerine olan etkilerini araştırdıkları çalışmada yaş ve cinsiyet faktörleri de değerlendirilmiştir. Çalışmadaki yaş grupları değerlendirildiğinde tükürükteki ortalama EGF seviyeleri, genç grupta (0-9 yaş), daha yaşlı gruba (10-79) göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Fakat yaşlı grubun kendi içinde yapılan değerlendirmede ortalama EGF seviyeleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$). Aynı şekilde kadın ve erkek tükürük EGF seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu çalışmaların sonuçları bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir. Yara iyileşmesi sürecinde tükürükteki EGF seviyelerinin yaş ve cinsiyet gibi bireysel farklılıklardan etkilenmemesi EGF'nin yara iyileşmesinde etkili bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır.

Gönül ve ark.'ın (2003) EGF'nin ağız yaralarındaki etkisini saptamak amacıyla yaptıkları hayvan çalışmasında, 10'ar deneklik 3 grup oluşturulmuş, oluşturulan ağız

kesi yarasına, ilk grupta titanyum halka yerleştirilmiş, ikinci grupta titanyum halka polietilen glikol ile, üçüncü grupta titanyum halka içinde polietilen glikol ile hazırlanmış 40 ng'lik EGF yerleştirilmiştir. Tüm kesi yaraları iki dikiş ile kapatılıp beş gün sonunda yara iyileşmesi histolojik olarak ve yara yırtılım kuvveti ve hidrokspirolin içeriği olarak kontrol edilmiştir. Beşinci günün sonunda alınan histolojik kesitlerde 2. grupta tek katlı epitel tabakası görülürken 3. gruptaki epitelin çok katlı ve düzgün olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları EGF'nin epitelizasyon sürecinde önemli rol oynadığını ve ağız mukozal yaralarının iyileşmesini arttırdığı göstermektedir.

Yapılan in vitro çalışmalarda, EGF reseptörlerinin aktivasyonlarının akut yaralarda; reepitelizasyonu, keratinosit proliferasyonunu ve hücre migrasyonunu arttırarak yara iyileşmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Martin, 1997; Barrientos ve ark., 2008).

Tokumar ve ark. (2000) tarafından yapılan in vitro çalışmada EGF nin hücre sel düzeyde etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre; EGF'nin keratinositler için güçlü bir mitojen olduğu ve EGF'nin, EGFR ile bağlanması sonucunda keratinositlerin migrasyonunu ve proliferasyonunu uyararak yara iyileşmesi sürecinde reepitelizasyonu hızlandırdığı rapor edilmiştir.

McCawley ve ark. (1998) tarafından yapılan in vitro çalışmada ise keratinositler için mitojenik özellikte olan EGF'nin reepitelizasyonu hızlandırdığı bildirilmiştir.

Repertinger ve ark. (2004) tarafından yapılan çalışmaya göre; EGFR, deri yaralarının iyileşme sürecinde, inflamasyon safhasında, yara kontraksiyonunda, proliferasyon safhasında ve anjiyogeneziste önemli rol oynadığı rapor edilmiştir.

Ino ve ark. (1993), tükürükte bulunan EGF'nin farklı dokular üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada, tükürük EGF seviyelerinin, oral inflamasyona (aftöz stomatitis, peritonsiller abse) ve baş-boyun tümörüne (skuamoz hücreli karsinom) sahip hastalarda ciddi derecede daha düşük olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmaya göre tükürükteki düşük EGF seviyeleri, fizyokimyasal ajanlar tarafından oluşan yaralanmalara karşı oral mukozal savunma mekanizmasının savaşabilme kapasitesinin düşmesine neden olabilmektedir.

Bu çalışmada yara iyileşmesinde son derece etkili olan EGF'nin flep operasyonu ve sonrasındaki erken yara iyileşmesi sürecindeki değişimi; aynı şekilde IgM ve IgA da gerçekleşen değişimler incelendi. Hipotez olarak gerek büyüme faktörü, gerekse Ig seviyelerinde operasyon sonrasında belirgin bir artış beklenmekteydi. Sonuçlar alınırken operasyondan hemen önce, dikiş işleminden yarım saat sonra, 1., 3., 7. ve 21. günlerde tükürük salgısındaki seviyeler ELISA metotlarıyla belirlendi. Çalışmanın en belirgin bulgusu, beklenenin aksine gerek Ig, gerek EGF de operasyondan sonraki ilk yarım saatin sonunda belirgin bir düşüşün gözlenmesiydi. Bu düşüş seviyeleri, cerrahi başarıda işlem sonrasındaki ilk saatlerin önemini ve hassasiyetini açıklamaktadır. Bakteriyel kontaminasyon ve buna bağlı komplikasyonlar, primer kapatmanın yapılamadığı durumlarda daha fazla görülmektedir. Ayrıca kontaminasyon ve yara iyileşmesinin bozulması, işlemlerden hemen sonra sigara kullanımı ya da hastaların bölgeyi travmatik etkilere açık bırakması ile gerçekleşir ve sonucu belirgin derecede etkilemektedir. Gerek rejeneratif, gerek rezektif cerrahide dikiş sonrası doku savunmasının biyokimyasal düzeyde etkilendiği anlaşılmaktadır. İlginç olan diğer bir bulgu, işlemlerden 24 saat sonra EGF ve Ig seviyelerinin operasyon öncesi seviyelere çıkabilmesidir. Bazı hastalarda ilerleyen zaman noktalarında Ig'lerin ve EGF'nin artış gösterdiği, bazılarında da belirgin bir seviyede kaldığı görüldü. Bu bireysel değişkenler istatistiksel olarak polülasyonda belirgin bir artış olmayışını açıklamaktadır. EGF'nin epitelizasyon ile yara kapanmasını etkileyen önemli bir mediyatör olduğu düşünülünce, cerrahi sonrası birinci günden itibaren operasyon öncesi seviyelerde kalması, bazı hastalarda da bu seviyelerin üzerine çıkışı, travmaya bağlı olarak organizmada yara kapatmasını uyarıcı reaksiyonun tetiklendiğini göstermektedir. Bu çalışmanın bulguları, cerrahi flep operasyonu sonrası yara iyileşme mekanizmalarının aydınlatılmasına katkı sağladığı gibi, bireysel farklılıklar göz önünde bulundurularak belirli endikasyonların konması yönünde hekimleri yönlendirmeye yönelik protokollerin geliştirilmesine de katkı sağlayabilir. Daha geniş yelpazede yara iyileşme mediyatörlerinin belirli periodontal cerrahi işlemler sırasında ve sonrasında incelenmesi, toplumda yaygın olarak gözlenen periodontal hastalıkların tedavi başarılarını artırmaya yönelik uygulamalara da zemin hazırlayacaktır.

Sonuç ve öneriler:

Tükürük salgısında bulunan; yara iyileşmesinde son derece etkili olan EGF'nin ve primer olarak kapatılan cerrahi kesi bölgesinin bakteriyel saldırılara karşı savunmasında görev alan IgA ve IgM'nin, periodontal flep operasyonu ve sonrasında erken yara iyileşmesi sürecindeki değişimlerinin incelenmesi ve periodontal flep operasyonunun, kronik periodontitisin tedavisindeki etkinliğinin klinik periodontal parametreler kullanılarak değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmamızın sonuçlarına göre;

1. Derin periodontal ceplerin tedavisinde (SCD>5mm) başlangıç periodontal tedavi sonrası uygulanan periodontal flep operasyonu başarılı bir yöntemdir.
2. Periodontal flep operasyonu sonrasında PI, GI ve SK (%) değerlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi.
3. Periodontal flep operasyonu sonrasında SCD değerlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi.
4. Periodontal flep operasyonu sonrasında KAS değerlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı kazanç bulundu.
5. Tükürük salgısı içinde bulunan EGF ve Ig'ler ile periodontal hastalık ve periodontal dokuların yara iyileşme sürecinde önemli bir rol oynamaktadır.
6. Tükürükteki ortalama EGF miktarında, operasyon sonrası 30. dakika ile karşılaştırılan diğer zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi.
7. Tükürükteki ortalama IgA miktarında, operasyon sonrası 30. dakika ile karşılaştırılan diğer zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi.
8. Tükürükteki ortalama IgM miktarında, periodontal yara iyileşme sürecinde karşılaştırılan zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemesine rağmen operasyon sonrası 30. dakikada operasyon öncesine göre azalma görüldü.
9. EGF ve IgA seviyelerinde cerrahi flep operasyonu sonrası 30. dakikada operasyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü.

10. Tükürükteki ortalama EGF, IgA ve IgM miktarları, operasyon sonrasındaki azalmanın ardından 1. günde operasyondan önceki seviyelere çıkmıştır.
11. Periodontal yara iyileşme sürecinde altı farklı zaman noktasında cinsiyetler arasında tükürükteki ortalama EGF, IgA ve IgM miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.
12. Periodontal yara iyileşme sürecinde altı farklı zaman noktasında yaş grupları arasında tükürükteki ortalama EGF, IgA ve IgM miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.
13. Periodontal cerrahi sonrası tükürükteki ortalama IgA ve IgM seviyelerinin azalmasının ardından 24. saatte tekrar yükselip iyileşme süreci boyunca aynı seviyelerde kalması, cerrahi bölgesinde oluşan lokal bakteriyemiye karşı tükürüğün içinde bulunan Ig'lerin önemli bir savunma mekanizması olduğunu göstermektedir.
14. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarda bireysel farklılıklar olmasına rağmen tükürükteki ortalama EGF seviyelerinin operasyon sonrası azalıp ardından tekrar operasyon öncesi seviyelere çıkması ve yara iyileşme süreci boyunca aynı seviyelerde kalması EGF'nin periodontal yara iyileşme sürecinde etkili bir büyüme faktörü olduğunu göstermektedir.

Bu sonuçlarla birlikte, periodontal cerrahi sonrası hızlı bir şekilde gerçekleşecek epitelizasyon olası bir doku kontaminasyonunu veya rejeneratif tedavilerde membranın açıkta kalmasını engellemek için önemlidir. Yara iyileşme sürecinin bir çok aşamasında olduğu gibi, epitelizasyon ve bağ dokusu iyileşmesinde kritik faktörlerden birisi olan EGF'nin en belirgin etkilerinden birisi hücre proliferasyonunu uyarmasıdır. Tükürük salgısında yüksek miktarda bulunan EGF; epitelizasyonu, granülasyon dokusu oluşumunu ve anjiogenezisi uyararak ağız bölgesindeki yaralarının iyileşmesini hızlandırmaktadır. Ağız bölgesindeki cerrahi operasyonlardan sonra yara iyileşme döneminde etkin rol oynayan EGF'nin yara bölgesine dışarıdan topikal olarak uygulanmasının gelecekte iyileşmeyi destekleyici bir tedavi olarak klinik kullanıma girme potansiyeli bulunmaktadır.

ÖZET

Tekin Y, Periodontal flep cerrahisi işleminin tükürük salgısındaki epidermal büyüme faktörü ve immünglobulin seviyelerine etkisi, Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Van, 2015. Bu çalışmanın amacı; tükürük salgısında bulunan; yara iyileşme sürecinde etkin rol oynayan epidermal büyüme faktörü (EGF)'nin ve primer olarak kapatılan cerrahi kesi bölgesinin bakteriyel saldırılara karşı savunmasında görev alan immünglobulin A (IgA) ve immünglobulin M (IgM)'nin, flep operasyonu öncesi ve sonrasında erken yara iyileşmesi sürecindeki değişimlerinin incelenmesi ve periodontal flep operasyonunun, kronik periodontitisin tedavisindeki etkinliğinin klinik periodontal parametreler kullanılarak değerlendirilmesidir. Yaşları 19-55 (ortalama 35,43±9,86) arasında değişen kronik periodontitis teşhisi konulmuş 40 hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalara uygulanan başlangıç periodontal tedavisini takiben araştırma bölgesinde sondlanan cep derinliği ≥ 5 mm olan bölgelere periodontal flep operasyonu uygulanmıştır. Plak indeksi (PI), gingival indeks (GI), sondlamada kanama (SK), sondlanan cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman seviyesini (KAS) içeren klinik periodontal parametreler flep operasyonu öncesinde ve operasyon sonrası 1. ayda değerlendirilmiştir. Hastalardan, 1.5 ml uyarılmamış tüm (total) tükürük örnekleri flep operasyonundan hemen önce, dikiş işleminden yarım saat sonra, 1, 3, 7 ve 21 günlerde toplanmıştır. Tükürük salgısındaki EGF, IgA ve IgM seviyeleri enzime bağlı immünbağlayıcı sandwich tekniği (ELISA) ile belirlenmiştir. Her bir parametre için elde edilen veriler altı farklı zaman noktasında istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Periodontal flep operasyonu sonrası 1. ayda operasyon öncesine göre klinik periodontal parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ($p < 0.05$). Operasyondan yarım saat sonraki ortalama EGF değeri ile karşılaştırılan diğer zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Ayrıca ortalama EGF değerleri için operasyon sonrası 1. gün ile 21. gün arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Operasyondan yarım saat sonraki ortalama IgA değeri ile karşılaştırılan diğer zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Ortalama IgM değerleri için karşılaştırılan tüm zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Tükürük salgısındaki ortalama EGF, IgA ve IgM değerleri operasyondan sonraki ilk yarım saatin sonunda belirgin bir düşüş göstermiş ve operasyondan 24 saat sonra ise operasyon öncesi seviyelere çıkmıştır. Altı farklı zaman noktasında değerlendirilen ortalama EGF, IgA ve IgM değerlerinde yaş grupları ve cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). EGF, IgA ve IgM'nin cerrahi sonrası birinci günden itibaren operasyon öncesi seviyelerde kalması, bazı hastalarda da bu seviyelerin üzerine çıkması, epitelizasyon ile yara kapanmasını etkileyen önemli bir mediyatör olan EGF'nin travmaya bağlı olarak organizmada yara kapanmasını uyarıcı reaksiyonu tetiklediğini ve cerrahi kesi bölgesinde oluşan lokal bakteriyemiye karşı etkili olan IgA ve IgM'nin doku savunması biyokimyasal düzeyde etkilediğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Epidermal büyüme faktörü, immünglobulin A, immünglobulin M, periodontal flep operasyonu, yara iyileşmesi, kronik periodontitis, epitelizasyon

SUMMARY

Tekin Y, The effects of periodontal flap surgery on the salivary levels of epidermal growth factor and immunoglobulins, Yuzuncu Yil University, Institute of Health Sciences Department of Periodontology, Phd Thesis, Van, 2015. The aim of the present study was to evaluate the effects of periodontal flap surgery on the salivary concentrations of epidermal growth factor (EGF), immunoglobulin M (IgM), and immunoglobulin A (IgA) during early wound healing in humans. Change of periodontal parameters prior and following surgical procedures was also evaluated through periodontal index measurements. 40 patients between ages 19-55 (Mean 35.43±9.86) diagnosed with chronic periodontitis were included in the study. Following phase I therapy, the patients were evaluated 4 weeks upon the completion of the treatments and the periodontal sites with probing depths greater than 5 mm were selected for flap surgery. Following indices were recorded immediately before surgery and 1 month after the procedure: Plaque Index (PI), Gingival Index (GI), Bleeding on Probing (BoP), Probing Depth (PD), and Clinical Attachment Level (CAL). 1.5 ml of unstimulated whole saliva samples were collected from the patients immediately before flap surgery and at 30 minutes, 1. Day, 3. Day, 7. Day and 21. Day after the completion of the wound suturing. EGF, IgA, and IgM levels in saliva were determined by Enzyme-linked Immunosorbent (ELISA). Data from 6 different points were statistically analyzed, comparison being made for every independent variable. Periodontal index levels indicated significant improvement at 1 month post-surgery compared to pre-surgical levels ($p<0.05$). EGF levels dropped significantly at 30 minute time point compared to the rest of measurements ($p<0.05$). There was significant difference also between Day 1 and Day 21 levels ($p<0.05$). IgA showed statistically significant decrease at 30 minutes post-surgery, while the IgM levels remained comparable at all time points. The decrease in EGF, IgM and IgA levels at 30 minutes was compensated with increase at 24 hours following the surgical procedure, with levels equaling pre surgical measurements. There was not a statistically significant difference between EGF, IgM and IgA in all 6 time points with regard to gender and age parameters. The rapid restoration in the 24 hours of EGF, IgM and IgA levels in saliva after initial sharp decrease following periodontal surgery indicates the crucial role of EGF in reepithelisation and wound healing, as well as the indispensable function of both IgM and IgA against bacterial contamination of the wound area.

Key words: Epidermal growth factor, immunoglobulin A, immunoglobulin M, periodontal flap surgery, wound healing, chronic periodontitis, epithelialization

KAYNAKLAR

- Abbas AK (2007). Temel immünoloji, İmmün sistemin işlev ve bozuklukları, 21-39.
- Academy of Periodontology (1996). Glossary of Periodontal Terms. 4th edition 2001, *Journal of Periodontal*, 1-53.
- Adriaens P ve Adriaens L (2004). Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues, *Periodontology 2000*, 36, 121–145.
- Ainamo J ve Bay I (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque, in *International Dental Journal*, 25, 4, 229–235.
- Alani A ve Seymour R (2014). Systemic medication and the inflammatory cascade, *Periodontology 2000*, 64, 1, 198–210.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K ve Walter P (2002a). The Adaptive Immune System, *Garland Science*.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K ve Walter P (2002b). B Cells and Antibodies, *Garland Science*.
- Anderson GB, Palmer JA, Bye FL, Smith BA ve Caffesse RG (1996). Effectiveness of subgingival scaling and root planing: single versus multiple episodes of instrumentation, *Journal of Periodontology*, 67, 4, 367–373.
- Anonim (2015). [http// www.ebioscience.com](http://www.ebioscience.com), Erişim tarihi:03.01.2015
- Anusaksathien O ve Giannobile W (2002). Growth Factor Delivery to Re-Engineer Periodontal Tissues, *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 3, 2, 129–139.
- Armitage GC (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions, *Annals of Periodontology / the American Academy of Periodontology*, 4, 1, 1–6.
- Armitage GC ve Cullinan MP (2010). Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis, *Periodontology 2000*, 53, 12–27.
- Ataoğlu T ve Gürsel M (1999). Periodontoloji 3.Baskı. Damla Ofset A.Ş.,Konya, 112-125.
- Aukhil I (2000). Biology of wound healing, *Periodontology 2000*, 22, 44–50.
- Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H ve Tomic-Canic M (2008). Growth factors and cytokines in wound healing, *Wound repair and regeneration official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 16, 5, 585–601.

- Bass CC (1954). An effective method of personal oral hygiene, part II, *The Journal of the Louisiana State Medical Society official organ of the Louisiana State Medical Society*, 106, 3, 100–112.
- Beanes SR, Dang C, Soo C ve Ting K (2004). Skin repair and scar formation, the central role of TGF-[beta], *Expert Reviews, Molecular Medicine*, 5, 08, 1–22.
- Berezow A ve Darveau R (2011). Microbial shift and periodontitis, *Periodontology 2000*, 55, 18, 36–47.
- Berezow AB ve Darveau RP (2011). Microbial shift and periodontitis, *Periodontology 2000*, 55, 1, 36–47.
- Bhora FY, Dunkin BJ, Batzri S, Aly HM, Bass BL, Sidawy AN ve Harmon JW (1995). Effect of growth factors on cell proliferation and epithelialization in human skin, *The Journal of Surgical Research*, 59, 2, 236–244.
- Birkedal-Hansen H (1993). Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases, *Journal of Periodontology*, 64, 5 Suppl, 474–484.
- Borghesi L ve Milcarek C (2006). From B cell to plasma cell: regulation of V(D)J recombination and antibody secretion, *Immunologic Research*, 36, 1-3, 27–32.
- Bours J, Reitz C, Strobel J ve Breipohl W (2005). Detection of secretory IgM in tears during rhino-conjunctivitis, *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, Albrecht von Graefes Archiv für Klinische und Experimentelle Ophthalmologie*, 243, 5, 456–463.
- Bradshaw DJ ve Marsh PD (1998). Analysis of pH-driven disruption of oral microbial communities in vitro, *Caries Research*, 32, 6, 456–462.
- Bratthall D ve Hänsel Petersson G (2005). Cariogram--a multifactorial risk assessment model for a multifactorial disease, *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 33, 4, 256–264.
- Brayer WK, Mellonig JT, Dunlap RM, Marinak KW ve Carson RE (1989). Scaling and root planing effectiveness, the effect of root surface access and operator experience, *Journal of Periodontology*, 60, 1, 67–72.
- Brex MC, Fröhlicher I, Gehr P ve Lang NP (1988). Stereological observations on long-term experimental gingivitis in man, *Journal of Clinical Periodontology*, 15, 10, 621–627.
- Brewer JW, Randall TD, Parkhouse RM ve Corley RB (1994). IgM hexamers?, *Immunology Today*, 15, 4, 165–8.
- Broughton G, Janis JE ve Attinger CE (2006a). Wound healing: an overview, *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117, 7, 1-32.

Broughton G, Janis JE ve Attinger CE (2006b). The basic science of wound healing, *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117, 7, 12–34.

Brown LJ ve Løe H (1993). Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease, *Periodontology 2000*, 2, 1, 57–71.

Buckley A, Davidson JM, Kamerath CD, Wolt TB ve Woodward SC (1985). Sustained release of epidermal growth factor accelerates wound repair, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 82, 21, 7340–7344.

Caffesse RG ve Quinones CR (1993). Polypeptide growth factors and attachment proteins in periodontal wound healing and regeneration, *Periodontology 2000*, 1, 1, 69–79.

Carey HM ve Daly CG (2001). Subgingival debridement of root surfaces with a micro-brush: macroscopic and ultrastructural assessment, *Journal of Clinical Periodontology*, 28, 9, 820–827.

Carpenter G (1985). Epidermal growth factor: biology and receptor metabolism, *Journal of Cell Science Supplement*, 3, 1–9.

Carpenter G ve Cohen S (1979). Epidermal growth factor, *Annual Review of Biochemistry*, 48, 193–216.

Carpenter G ve Cohen S (1990). Epidermal growth factor, *The Journal of Biological Chemistry*, 265, 14, 7709–7712.

Carranza FA, Takei HH ve Shin K (2011). The Flap Technique for Pocket Therapy, chapter 59, *Carranza's Clinical Periodontology* Editor, PK ve FC MG Newman, HH Takei, 11th., 562–571, Blackwell Publishing Company, St. Louis.

Challacombe SJ, Percival RS ve Marsh PD (1995). Age-related changes in immunoglobulin isotypes in whole and parotid saliva and serum in healthy individuals, *Oral Microbiology and Immunology*, 10, 4, 202–207.

Chapple ILC ve Matthews JB (2007). The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction, *Periodontology 2000*, 43, 160–232.

Charles AJ, Travers P, Walport M ve Shlomchik MJ (2001). Structural variation in immunoglobulin constant regions, *Garland Science*.

Chen JD, Kim JP, Zhang K, Sarret Y, Wynn KC, Kramer RH ve Woodley DT (1993). Epidermal growth factor (EGF) promotes human keratinocyte locomotion on collagen by increasing the alpha 2 integrin subunit, *Experimental Cell Research*, 209, 2, 216–223.

Chiappin S, Antonelli G, Gatti R ve De Palo EF (2007). Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation, *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 383, 1-2, 30–40.

Childress BB ve Stechmiller JK (2002). Role of Nitric Oxide in Wound Healing, *Biological Research for Nursing*, 4, 1, 5–15.

Christodoulides N, Floriano PN, Miller CS, Ebersole JL, Mohanty S, Dharshan P ve McDevitt JT (2007). Lab-on-a-chip methods for point-of-care measurements of salivary biomarkers of periodontitis, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1098, 411–428.

Clark RA (1993a). Basics of cutaneous wound repair, *The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology*, 19, 8, 693–706.

Clark RA (1993b). Regulation of fibroplasia in cutaneous wound repair, *The American Journal of The Medical Sciences*, 306, 1, 42–48.

Clifford LR, Needleman IG ve Chan YK (1999). Comparison of periodontal pocket penetration by conventional and microultrasonic inserts, *Journal of Clinical Periodontology*, 26, 2, 124–130.

Cobb CM (2002). Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing, *Journal of Clinical Periodontology*, 29, 2, 6–16.

Cohen S (1962). Isolation of a Mouse Submaxillary Gland Protein Accelerating Incisor Eruption and Eyelid Opening in the New-born Animal, *Journal of Biological Chemistry*, 237, 5, 1555–1562.

Cohen S ve Carpenter G (1975). Human epidermal growth factor: isolation and chemical and biological properties, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 72, 4, 1317–1321.

Crea A, Deli G, Littarru C, Lajolo C, Orgeas GV ve Tatakis DN (2014). Intrabony defects, open-flap debridement, and decortication: a randomized clinical trial, *Journal of Periodontology*, 85, 1, 34–42.

Cullinan M ve Westerman B (2001). A longitudinal study of interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal disease in a general adult population, *Journal of Clinical Periodontology*, 1, 1997, 1137–1144.

Dabra S, Chhina K, Soni N ve Bhatnagar R (2012). Tissue engineering in periodontal regeneration: A brief review, *Dental Research Journal*, 9, 6, 671–680.

Dawes C (1987). Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man, *Journal of Dental Research*, 66 Spec No, 648–653.

Dayan D, Bodner L ve Horowitz I (1992). Effect of salivary gland hypofunction on the healing of extraction wounds: a histomorphometric study in rats, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery Official Journal of The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 50, 4, 354–358.

Delacroix DL, Dive C, Rambaud JC ve Vaerman JP (1982). IgA subclasses in various secretions and in serum, *Immunology*, 47, 2, 383–385.

Demirel K, Dişçi R ve Meriç H (1996). Periodontal yıkım görülmeyen bölgelerde gingival indeks ve sondalamada kanama değerlendirmelerinin ilişkisi, the relationship of bleeding on probing and gingival index at sites without periodontal breakdown, *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*.

Deodhar AK ve Rana RE (1997). Surgical physiology of wound healing a review, *Journal of Postgraduate Medicine*, 43, 2, 52–56.

Derynck R (1990). Transforming growth factor-alpha, *Molecular Reproduction and Development*, 27, 1, 3–9.

Diegelmann RF (2001). Collagen metabolism, wounds, *A Compendium of Clinical Research and Practice*, 13, 5, 177–182.

Dijke P ve Iwata KK (1989). Growth Factors For Wound Healing, *Bio/Technology*, 7, 8, 793–798.

Dinçer S, Babül A, Erdoğan D, Ozoğul C ve Dinçer SL (1996). Effect of taurine on wound healing, *Amino Acids*, 10, 1, 59–71.

Dodds MWJ, Johnson DA ve Yeh C-K (2005). Health benefits of saliva: a review, *Journal of Dentistry*, 33, 3, 223–233.

Dogan S, Demirer S, Kepenekci I, Erkek B, Kiziltay A, Hasirci N ve Kuterdem E (2009). Epidermal growth factor-containing wound closure enhances wound healing in non-diabetic and diabetic rats, *International Wound Journal*, 6, 2, 107–115.

Doni BR, Patil S, Peerapur B V, Kadaganchi H ve Bhat KG (2013). Estimation and comparison of salivary immunoglobulin A levels in tobacco chewers, tobacco smokers and normal subjects, *Oral Health and Dental Management*, 12, 2, 105–111.

Doungudomdacha S, Rawlinson A, Walsh TF ve Douglas CW (2001). Effect of non-surgical periodontal treatment on clinical parameters and the numbers of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* at adult periodontitis sites, *Journal of Clinical Periodontology*, 28, 5, 437–445.

Drisko C (2001). Nonsurgical periodontal therapy, *Periodontology 2000*, 25, 1, 77–88.

Edgar WM (1992). Saliva, its secretion, composition and functions, *British Dental Journal*, 172, 8, 305–312.

Egelberg J (1987). Regeneration and repair of periodontal tissues, *Journal of Periodontal Research*, 22, 3, 233–242.

Ekuni D, Firth JD ve Putnins EE (2006). Regulation of epithelial cell growth factor receptor protein and gene expression using a rat periodontitis model, *Journal of Periodontal Research*, 41, 4, 340–349.

Eley BM ve Cox SW (2003). Proteolytic and hydrolytic enzymes from putative periodontal pathogens: characterization, molecular genetics, effects on host defenses and tissues and detection in gingival crevice fluid, *Periodontology 2000*, 31, 105–124.

Eming SA, Krieg T ve Davidson JM (2007). Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms, *The Journal of Investigative Dermatology*, 127, 3, 514–525.

Emrich L (1991). Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Journal of Periodontology*.

Epstein J, Gorsky M, Guglietta A, Le N ve Sonis S (2000). The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy, *American Cancer Society*, 2258–2265.

Everett FG, Waerhaug J ve Widman A (1971). Leonard Widman: surgical treatment of pyorrhea alveolaris, *Journal of Periodontology*, 42, 9, 571–579.

Fetil E (2007). Yara İyileşmesi ve Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler, *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 3, 48, 13–17.

Fine DH, Tabak L, Oshrain H, Salkind A ve Siegel K (1978). Studies in plaque pathogenicity. I. Plaque collection and limulus lysate screening of adherent and loosely adherent plaque, *Journal of Periodontal Research*, 13, 1, 17–23.

Fisher DA ve Lakshmanan J (1990). Metabolism and effects of epidermal growth factor and related growth factors in mammals, *Endocrine Reviews*, 11, 3, 418–442.

Flemmig TF (1999). Periodontitis, *Annals of Periodontology / The American Academy of Periodontology*, 4, 1, 32–38.

Fujisawa K, Miyamoto Y ve Nagayama M (2003). Basic fibroblast growth factor and epidermal growth factor reverse impaired ulcer healing of the rabbit oral mucosa, *Journal of Oral Pathology & Medicine, Official Publication of The International Association of Oral Pathologists and The American Academy of Oral Pathology*, 32, 6, 358–366.

Gabbiani G (2003). The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases, *The Journal of Pathology*, 200, 4, 500–503.

- Giannobile W V, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T ve Wong DT (2009). Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions, in *Periodontology 2000*, 50, 52–64.
- Gilchrist B (1995). Wound Healing and Skin Physiology, *Springer Berlin Heidelberg*, 387–391.
- Giuca MR, Pasini M, Tecco S, Giuca G ve Marzo G (2014). Levels of salivary immunoglobulins and periodontal evaluation in smoking patients, *BMC Immunology*, 15, 5.
- Gold SI (1982). Robert Neumann, a pioneer in periodontal flap surgery, *Journal of Periodontology*, 53, 7, 456–459.
- Gold SI (1985). Paeriodontics The past Microbiology Part (III), *Journal of Clinical Periodontology*, 12, 4, 257–269.
- Gope R (2002). The effect of epidermal growth factor & platelet-derived growth factors on wound healing process, *The Indian Journal of Medical Research*, 116, 201–206.
- Govindarajan R, Vijayakumar M, Rao CV, Shirwaikar A, Mehrotra S ve Pushpangadan P (2004). Healing potential of *Anogeissus latifolia* for dermal wounds in rats, *Acta Pharmaceutica*, 54, 4, 331–338.
- Gönül B, Karataş F, Özoğul C, Gelir E ve Acartürk F (2003). Effect of Epidermal Growth Factor on Titanium Implanted Oral Mucosal Wound Healing in The Rabbit, *Gazi Medical Journal*.
- Gray AJ, Reeves JT, Harrison NK, Winlove P ve Laurent GJ (1990). Growth factors for human fibroblasts in the solute remaining after clot formation, *Journal of Cell Science*, 96, 271–274.
- Grinnell F (1994). Fibroblasts, myofibroblasts, and wound contraction, *The Journal of Cell Biology*, 124, 4, 401–404.
- Haber J ve Wattles J (1993). Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis, *Journal of Periodontology*, 16–23.
- Haffajee AD ve Socransky SS (2001). Relationship of cigarette smoking to attachment level profiles, *Journal of Clinical Periodontology*, 28, 4, 283–295.
- Hakkinen L, Uitto V-J ve Larjava H (2000). Cell biology of gingival wound healing, *Periodontology 2000*, 24, 1, 127.
- Han TK ve Dao ML (2007). Enhancement of salivary IgA response to a DNA vaccine against *Streptococcus mutans* wall-associated protein A in mice by plasmid-based adjuvants, *Journal of Medical Microbiology*, 56, 675–680.

- Hantash BM, Zhao L, Knowles JA ve Lorenz HP (2008). Adult and fetal wound healing, *Frontiers in Bioscience, A Journal and Virtual Library*, 13, 51–61.
- Heitz-Mayfield LJA, Trombelli L, Heitz F, Needleman I ve Moles D (2002). A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis, *Journal of Clinical Periodontology*, 29, 3, 92–102.
- Hickey MJ ve Kubes P (2009). Intravascular immunity, the host-pathogen encounter in blood vessels, *Nature Reviews Immunology*, 9, 5, 364–375.
- Hong JP ve Park SW (2014). The combined effect of recombinant human epidermal growth factor and erythropoietin on full-thickness wound healing in diabetic rat model, *International Wound Journal*, 11, 4, 373–378.
- Hormia M, Thesleff I, Perheentupa J, Pesonen K ve Saxén L (1993). Increased rate of salivary epidermal growth factor secretion in patients with juvenile periodontitis, *Scandinavian Journal of Dental Research*, 101, 3, 138–144.
- Hugoson A ve Laurell L (2000). A prospective longitudinal study on periodontal bone height changes in a Swedish population, *Journal of Clinical Periodontology*, 27, 9, 665–674.
- Hutson JM, Niall M, Evans D ve Fowler R (1979). Effect of salivary glands on wound contraction in mice, *Nature*, 279, 5716, 793–795.
- Ingman T, Tervahartiala T, Ding Y, Tschesche H, Haerian A, Kinane D ve Sorsa T (1996). Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients, *Journal of Clinical Periodontology*, 23, 12, 1132.
- Ino M, Ushiro K, Ino C, Yamashita T ve Kumazawa T (1993). Kinetics of epidermal growth factor in saliva, *Acta Oto-Laryngologica, Supplementum*, 500, 126–130.
- Irvin TT (1985). Wound healing, *Archives of Emergency Medicine*, 2, 1, 3–10.
- Iwata T, Yamato M, Ishikawa I, Ando T ve Okano T (2014). Tissue engineering in periodontal tissue, *Anatomical Record*, 297, 1, 16–25.
- Johnson LR, Stoller NH, Polson A, Harrold CQ, Ryder M ve Garrett S (2002). The effects of subgingival calculus on the clinical outcomes of locally-delivered controlled-release doxycycline compared to scaling and root planing, *Journal of Clinical Periodontology*, 29, 2, 87–91.
- Kaldahl WB, Kalkwarf KL ve Patil KD (1993). A review of longitudinal studies that compared periodontal therapies, *Journal of Periodontology*, 64, 4, 243–253.

- Karukonda SRK, Flynn TC, Boh EE, McBurney EI, Russo GG ve Millikan LE (2000). The effects of drugs on wound healing part 1, *International Journal of Dermatology*, 39, 4, 250–257.
- Kaufman E ve Lamster IB (2000). Analysis of saliva for periodontal diagnosis--a review, *Journal of Clinical Periodontology*, 27, 7, 453–465.
- Kessides MC ve Khachemoune A (2014). A review of epidermal maturation arrest: a unique entity or another description of persistent granulation tissue?, *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 7, 12, 46–50.
- Kim D-G, Kim E-Y, Kim Y-R ve Kong I-S (2015). Construction of chimeric human epidermal growth factor containing short collagen-binding domain moieties for use as a wound tissue healing agent, *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 25, 1, 119–126.
- Kim T-S, Schenk A, Lungeanu D, Reitmeir P ve Eickholz P (2007). Nonsurgical and surgical periodontal therapy in single-rooted teeth, *Clinical Oral Investigations*, 11, 4, 391–399.
- Kinane DF (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease, *Periodontology 2000*, 25, 1, 8–20.
- Kinney JS, Morelli T, Oh M, Braun TM, Ramseier CA, Sugai J V ve Giannobile W V (2014). Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression, *Journal of Clinical Periodontology*, 41, 2, 113–120.
- Kirkland O (1931). The Suppurative Periodontal Pus Pocket, Its Treatment by the Modified Flap Operation, Read before the Section on Periodontia at the Seventy-Second Annual Session of the American Dental Association, Denver, Colo, July 23, 1930, *The Journal of the American Dental Association (1922)*, 18, 8, 1462–1470.
- Kirsner RS ve Eaglstein WH (1993). The wound healing process, *Dermatologic Clinics*, 11, 4, 629–640.
- Kocher T ve Langenbeck M (2000). Subgingival polishing with a teflon-coated sonic scaler insert in comparison to conventional instruments as assessed on extracted teeth, *Journal of Clinical Periodontol*, 243–249.
- Kondo T ve Ishida Y (2010). Molecular pathology of wound healing, *Forensic Science International*, 203, 1-3, 93–98.
- Kornman KS ve Robertson PB (2000). Fundamental principles affecting the outcomes of therapy for osseous lesions, *Periodontology 2000*, 22, 1, 22–43.
- Koshy G ve Ishikawa I (2004). A full-mouth disinfection approach to nonsurgical periodontal therapy—prevention of reinfection from bacterial reservoirs, *Periodontology 2000*, 36, 77, 166–178.

- Kotsakis GA, Javed F, Hinrichs JE, Karoussis IK ve Romanos GE (2015). Impact of cigarette smoking on clinical outcomes of periodontal flap surgical procedures, a systematic review and meta-analysis, *Journal of Periodontology*, 86, 2, 254–263.
- Kuboniwa M ve Lamont RJ (2010). Subgingival biofilm formation, *Periodontology 2000*, 52, 1, 38–52.
- Kumar R ve Thompson EB (1999). The structure of the nuclear hormone receptors, *Steroids*, 64, 5, 310–319.
- Laato M, Niinikoski J, Lebel L ve Gerdin B (1986). Stimulation of wound healing by epidermal growth factor, A dose-dependent effect, *Annals of Surgery*, 203, 4, 379–381.
- Larjava H (2012). Oral Wound Healing, *An Overview*, 1–10.
- Laurina Z, Pilmane M ve Care R (2009). Growth factors/cytokines/defensins and apoptosis in periodontal pathologies, *Stomatologija / Issued by Public Institution Odontologijos Studija*, 11, 2, 48–54.
- Lawrence WT ve Diegelmann RF (1994). Growth factors in wound healing, *Clinics in Dermatology*, 12, 1, 157–169.
- Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Margolis DJ, Pecoraro RE, Rodeheaver G ve Robson MC (1994). Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing, *Archives of Dermatology*, 130, 4, 489–493.
- Lee SJ (2000). Cytokine delivery and tissue engineering, *Yonsei Medical Journal*, 41, 6, 704–719.
- Lee SK, Kim CJ, Kim D-J ve Kang J-H (2015). Immune cells in the female reproductive tract, *Immune Network*, 15, 1, 16–26.
- Li J, Chen J ve Kirsner R (2007). Pathophysiology of acute wound healing, *Clinics in Dermatology*, 25, 1, 9–18.
- Lindhe J, Lang NP ve Karring T (2008). Clinical periodontology and implant dentistry, 5th, *British Dental Journal*, 205, 4, 216.
- Lindhe J, Wennström JL ve Heijl L (2008). Periodontal Surgery Access Therapy, chapter 38, *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* Editor, NL ve TK J Lindhe, 5th, 783–822, Blackwell Munksgaard company.
- Listgarten MA (1986). Pathogenesis of periodontitis, *Journal of Clinical Periodontology*, 13, 5, 418–430.
- Listgarten MA (1992). Microbiological testing in the diagnosis of periodontal disease, *Journal of Periodontology*, 63, 4, 332–337.

- Liu RK, Cao CF, Meng HX ve Gao Y (2001). Polymorphonuclear neutrophils and their mediators in gingival tissues from generalized aggressive periodontitis, *Journal of Periodontology*, 72, 11, 1545–1553.
- Loe H, Theilade E ve Jensen SB (1965). Experimental Gingivitis In Man, *The Journal of Periodontology*, 36, 177–187.
- Low SB (1995). Clinical considerations in nonsurgical mechanical therapy, *Periodontology 2000*, 9, 1, 23–26.
- Løe H ve Silness J (1963). Periodontal Disease In Pregnancy, I. Prevalence And Severity, *Acta Odontologica Scandinavica*, 21, 533–551.
- Lyons JG, Birkedal-Hansen B, Pierson MC, Whitelock JM ve Birkedal-Hansen H (1993). Interleukin-1 beta and transforming growth factor-alpha/epidermal growth factor induce expression of M(r) 95,000 type IV collagenase/gelatinase and interstitial fibroblast-type collagenase by rat mucosal keratinocytes, *The Journal of Biological Chemistry*, 268, 25, 19,143–151.
- MacKay D ve Miller AL (2003). Nutritional support for wound healing, *Alternative Medicine Review, Journal of Clinical Therapeutic*, 8, 4, 359–377.
- Macpherson AJ ve Slack E (2007). The functional interactions of commensal bacteria with intestinal secretory IgA, *Current Opinion in Gastroenterology*, 23, 6, 673–678.
- Malcherek P, Schultz G, Wingren U ve Franzén L (1994). Formation of healing tissue and angiogenesis in repair of connective tissue stimulated by epidermal growth factor, *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, 28, 1, 1–7.
- Mandel ID (1987). The functions of saliva, *Journal of Dental Research*, 66, 623–627.
- Mantis NJ, Rol N ve Corthésy B (2011). Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut, *Mucosal Immunology*, 4, 6, 603–611.
- Mariotti a (1999). Dental plaque-induced gingival diseases, *Annals of Periodontology / the American Academy of Periodontology*, 4, 1, 7–19.
- Marti U, Burwen SJ ve Jones AL (1989). Biological effects of epidermal growth factor, with emphasis on the gastrointestinal tract and liver, an update, *Hepatology*, 9, 1, 126–138.
- Martin P (1997). Wound healing, aiming for perfect skin regeneration, *Science*, 276, 5309, 75–81.
- Mathison R (1995). The submandibular glands: a role in homeostasis and allostasis, *Biomedical Reviews*, 4, 61.

- Mayer G ve Hudrisier D (2012). Immunology, Chapter 4, Immunoglobulins Structure and Function, 110-113.
- Mazzocco F, Comuzzi L, Stefani R, Milan Y, Favero G ve Stellini E (2011). Coronally advanced flap combined with a subepithelial connective tissue graft using full- or partial-thickness flap reflection, *Journal of Periodontology*, 82, 11, 1524–1529.
- McCawley LJ, O’Brien P ve Hudson LG (1998). Epidermal growth factor (EGF)- and scatter factor/hepatocyte growth factor (SF/HGF)- mediated keratinocyte migration is coincident with induction of matrix metalloproteinase (MMP)-9, *Journal of Cellular Physiology*, 176, 2, 255–265.
- Moosavijazi M, Rasouli Ghahroudi AA, Yaghoobee S, Bayani M, Salehi E ve Sadrimanesh R (2014). Comparison of salivary epidermal growth factor levels in patients with gingivitis and advanced periodontitis and healthy subjects, *Journal of Dentistry*, 11, 5, 516–522.
- Munro CL, Grap MJ, Jablonski R ve Boyle A (2006). Oral health measurement in nursing research, state of the science, *Biological Research for Nursing*, 8, 1, 35–42.
- Mutsaers SE, Bishop JE, McGrouther G ve Laurent GJ (1997). Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 29, 1, 5–17.
- Nagy RJ, Otomo-Corgel J ve Stambaugh R (1992). The effectiveness of scaling and root planing with curets designed for deep pockets, *Journal of Periodontology*, 63, 12, 954–959.
- Nanney LB (1990). Epidermal and dermal effects of epidermal growth factor during wound repair, *The Journal of Investigative Dermatology*, 94, 5, 624–629.
- Nathan C (2006). Neutrophils and immunity: challenges and opportunities, *Nature Reviews, Immunology*, 6, 3, 173–182.
- Natori J, Shimizu K, Nagahama M ve Tanaka S (1999). The influence of hypothyroidism on wound healing, An experimental study, *Nihon Ika Daigaku Zasshi*, 66, 3, 176–180.
- Nauta A, Gurtner GC ve Longaker MT (2011). Wound healing and regenerative strategies, *Oral Diseases*, 17, 6, 541–549.
- Navazesh M (1993). Methods for Collecting Saliva, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 694, 1, 72–77.
- Nield-Gehrig J (2005). Dental plaque biofilms, *Journal of Practical Hygiene*, 1–6.

- Noguchi S, Ohba Y ve Oka T (1991). Effect of salivary epidermal growth factor on wound healing of tongue in mice, *The American Journal of Physiology*, 260, 4, 1,620–625.
- Nordlund L, Hormia M, Saxén L ve Thesleff I (1991). Immunohistochemical localization of epidermal growth factor receptors in human gingival epithelia, *Journal of Periodontal Research*, 26, 4, 333–338.
- Novak M (2006). Classification of diseases and conditions affecting the periodontium, *Carranza's Clinical Periodontology* Editor, TH and KP Carranza FA, Newman MG, 10th, 100–109, St. Louis, Missouri, Saunders Elsevier.
- Novak ML ve Koh TJ (2013). Macrophage phenotypes during tissue repair, *Journal of Leukocyte Biology*, 93, 6, 875–881.
- Nyati MK, Morgan MA, Feng FY ve Lawrence TS (2006). Integration of EGFR inhibitors with radiochemotherapy, *Nature Reviews Cancer*, 6, 876-885.
- Oxford GE, Jonsson R, Olofsson J, Zelles T ve Humphreys-Beher MG (1999). Elevated levels of human salivary epidermal growth factor after oral and juxtaoral surgery, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 57, 2, 154–158.
- Oxford GE, Nguyen KHT, Alford CE, Tanaka Y ve Humphreys-Beher MG (1998). Elevated Salivary EGF Levels Stimulated by Periodontal Surgery, *Journal of Periodontology*, 69, 4, 479–484.
- Oxford GE, Tayari L, Barfoot MD, Peck AB, Tanaka Y ve Humphreys-Beher MG (2000). Salivary EGF levels reduced in diabetic patients, *Journal of Diabetes and its Complications*, 14, 3, 140–145.
- Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ ve Kornman KS (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions, *Periodontology 2000*, 14, 216–248.
- Page RC ve Schroeder HE (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work, *Laboratory Investigation, A Journal of Technical Methods and Pathology*, 34, 3, 235–249.
- Palcanis KG (1996). Surgical pocket therapy, *Annals of Periodontology / The American Academy of Periodontology*, 1, 1, 589–617.
- Park JH, Lee J-K, Um H-S, Chang B-S ve Lee S-Y (2014). A periodontitis-associated multispecies model of an oral biofilm, *Journal of Periodontal & Implant Science*, 44, 2, 79–84.

- Patil SN, Kalburgi NB, Koregol AC, Warad SB, Patil S ve Ugale MS (2012). Female sex hormones and periodontal health-awareness among gynecologists - A questionnaire survey, *The Saudi Dental Journal*, 24, 2, 99–104.
- Pattison AM ve Pattison GL (2011). Scaling and Root Planing, chapter 45, *Carranza's Clinical Periodontology* Editor, PK ve FC MG Newman, HH Takei, 11th, 461–473. Blackwell Publishing Company, St. Louis.
- Payne W, Page RC, Ogilvie A ve Hall W (1975). Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man, *Journal of Periodontal Research*, 10, 2, 51–64.
- Perry DA ve Takei HH (2011). Phase I Periodontal Therapy, chapter 43, *Carranza's Clinical Periodontology* Editor, PK ve FC MG Newman, HH Takei, 11th, 448–451. Blackwell Publishing Company, St. Louis.
- Phillips SJ (2000). Physiology of wound healing and surgical wound care, *American Society for Artificial Internal Organs Journal*, 46, 6, 2–5.
- Pierce GF ve Mustoe TA (1995). Pharmacologic enhancement of wound healing, *Annual Review of Medicine*, 46, 467–481.
- Pihlstrom BL, Michalowicz BS ve Johnson NW (2005). Periodontal diseases, *Lancet*, 366, 9499, 1809–1820.
- Position Paper (1996). The potential role of growth and differentiation factors in periodontal regeneration, *Journal of Periodontology*, 67, 545–553.
- Position Paper (1999). Academy Reports 457–470.
- Proye M, Caton J ve Polson A (1982). Initial Healing of Periodontal Pockets After a Single Episode of Root Planing Monitored by Controlled Probing Forces, *Journal of Periodontology*, 296–301.
- Pucher JJ, Shibley O, Dentino AR ve Ciancio SG (1997). Results of limited initial periodontal therapy in smokers and non-smokers, *Journal of Periodontology*, 68, 9, 851–856.
- Purushotham KR, Offenmüller K, Bui AT, Zelles T, Blazsek J, Schultz GS ve Humphreys-Beher MG (1995). Absorption of epidermal growth factor occurs through the gastrointestinal tract and oral cavity in adult rats, *The American Journal of Physiology*, 269, 6 Pt 1, 867–873.
- Quirynen M, Teughels W ve van Steenberghe D (2006). Impact of antiseptics on one-stage, full-mouth disinfection, *Journal of Clinical Periodontology*, 33, 1, 49–52.

- Ramfjord SP, Caffesse RG, Morrison EC, Hill RW, Kerry GJ, Appleberry EA, Stults DL (1987). 4 modalities of periodontal treatment compared over 5 years, *Journal of Clinical Periodontology*, 14, 8, 445–452.
- Ramfjord SP ve Nissle RR (1974). The modified widman flap, *Journal of Periodontology*, 45, 8, 601–607.
- Ranney RR, Ruddy S, Tew JG, Welshimer HJ, Palcanis KG ve Segreti A (1981). Immunological studies of young adults with severe periodontitis. I. Medical evaluation and humoral factors, *Journal of Periodontal Research*, 16, 4, 390–402.
- Rashkova MP ve Toncheva AA (2010). Gingival disease and secretory immunoglobulin a in non-stimulated saliva in children, *Folia Medica*, 52, 4, 48–55.
- Ratasirayakorn W, Leone P, Leblebicioglu B ve Walters JD (1999). Polyamines found in the inflamed periodontium inhibit priming and apoptosis in human polymorphonuclear leukocytes, *Journal of Periodontology*, 70, 2, 179–184.
- Rateitschak-Pluss EM, Schwarz J-P, Guggenheim R, Duggelin M ve Rateitschak KH (1992). Non-surgical periodontal treatment: where are the limits?, An SEM study, *Journal of Clinical Periodontology*, 19, 4, 240–244.
- Regan M ve Barbul A (1994). The Cellular Biology of Wound Healing, *Wound Healing* Editor, G Schlag ve H Redl, 3–17, Springer-Verlag.
- Repertinger SK, Campagnaro E, Fuhrman J, El-Abaseri T, Yuspa SH ve Hansen LA (2004). EGFR enhances early healing after cutaneous incisional wounding, *The Journal of Investigative Dermatology*, 123, 5, 982–989.
- Rice A ve Chard T (1998). Cytokines in Implantation, *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 9, 3-4, 287–296.
- Robson MC, Stenberg BD ve Heggers JP (1990). Wound healing alterations caused by infection, *Clinics in Plastic Surgery*, 17, 3, 485–492.
- Rosling B, Nyman S ve Lindhe J (1976). The effect of systematic plaque control on bone regeneration in infrabony pockets, *Journal of Clinical Periodontology*, 3, 1, 38–53.
- Sahingur SE ve Cohen RE (2004). Analysis of host responses and risk for disease progression, *Periodontology 2000*, 34, 57–83.
- Sandholm L ve Grönblad E (1984). Salivary immunoglobulins in patients with juvenile periodontitis and their healthy siblings, *Journal of Periodontology*, 55, 1, 9–12.
- Savage Jr CR, Hash JH ve Cohen S (1973). Epidermal Growth Factor location of disulfide bonds, *Journal of Biological Chemistry*, 248, 7669-7672.

Scabbia A, Cho KS, Sigurdsson TJ, Kim CK ve Trombelli L (2001). Cigarette smoking negatively affects healing response following flap debridement surgery, *Journal of Periodontology*, 72, 1, 43–49.

Schenkein HA (2006). Host responses in maintaining periodontal health and determining periodontal disease, *Periodontology 2000*, 40, 77–93.

Schrementi ME, Ferreira AM, Zender C ve DiPietro LA (2008). Site-specific production of TGF-beta in oral mucosal and cutaneous wounds, *Wound Repair and Regeneration, Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 16, 1, 80–86.

Schroeder HE, Graf-De Beer M ve Attstrom R (1975). Initial gingivitis in dogs, *Journal of Periodontal Research*, 10, 3, 128–142.

Schultz G, Rotatori DS ve Clark W (1991). EGF and TGF-alpha in wound healing and repair, *Journal of Cellular Biochemistry*, 45, 4, 346–352.

Schultz GS (2012). The physiology of wound bed preparation, *Surgical Wound Healing and Management* Editor, LT Mark S. Granick, 1–15. CRC Press.

Schultz GS ve Mast BA (1999). Molecular Analysis of the Environments of Healing and Chronic Wounds, Cytokines, Proteases and Growth Factors, *Primary Intention*, 7–14.

Sciubba JJ, Waterhouse JP ve Meyer J (1978). A fine structural comparison of the healing of incisional wounds of mucosa and skin, *Journal of Oral Pathology*, 7, 4, 214–227.

Seemann R, Hägewald SJ, Sztankay V, Drews J, Bizhang M ve Kage A (2004). Levels of parotid and submandibular/sublingual salivary immunoglobulin A in response to experimental gingivitis in humans, *Clinical Oral Investigations*, 8, 4, 233–237.

Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ ve Haber DA (2007). Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 25, 5, 587-595.

Shah JMY, Omar E, Pai DR ve Sood S (2012). Cellular events and biomarkers of wound healing, *Indian Journal of Plastic Surgery*, 45, 2, 220–228.

Shapira L, Houry Y, Barak V, Halabi A, Soskolne WA ve Stabholz A (1996). Human monocyte response to cementum extracts from periodontally diseased teeth, effect of conditioning with tetracycline, *Journal of Periodontology*, 67, 7, 682–687.

Shifa S, Muthu MS, Amarlal D ve Rathna Prabhu V (2008). Quantitative assessment of IgA levels in the unstimulated whole saliva of caries-free and caries-active children, *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 26, 4, 158–161.

- Shilpashree HS ve Sarapur S (2012). Evaluation of salivary immunoglobulin A levels in tobacco smokers and patients with recurrent aphthous ulcers, *Journal of Natural Science Biology and Medicine*, 3, 2, 177–181.
- Shimazaki Y, Saito T, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M ve Yamashita Y (2006). The influence of current and former smoking on gingival bleeding the Hisayama study, *Journal of Periodontology*, 77, 8, 1430–1435.
- Shimono M, Ishikawa T, Ishikawa H, Matsuzaki H, Hashimoto S, Muramatsu T ve Inoue T (2003). Regulatory mechanisms of periodontal regeneration, *Microscopy Research and Technique*, 60, 5, 491–502.
- Shinohara M, Ohura K, Ogata K, Inoue H, Miyata T ve Yoshioka M (1994). The relationship between the sialic acid concentrations in the serum and whole saliva in rats with naturally occurring gingivitis, *Japanese Journal of Pharmacology*, 64, 1, 61–63.
- Silness J ve Løe H (1964). Periodontal disease in pregnancy. II. correlation between oral hygiene and periodontal condition, *Acta Odontologica Scandinavica*, 22, 121–135.
- Singer AJ ve Clark RA (1999). Cutaneous wound healing, *The New England Journal of Medicine*, 341, 10, 738–746.
- Sistig S, Vucićević-Boras V, Lukac J ve Kusić Z (2002). Salivary IgA and IgG subclasses in oral mucosal diseases, *Oral Diseases*, 8, 6, 282–286.
- Snoeck V, Peters IR ve Cox E (2006). The IgA system: a comparison of structure and function in different species, *Veterinary Research*, 37, 3, 455–467.
- Socransky SS ve Haffajee AD (1992). The bacterial etiology of destructive periodontal disease current concepts, *Journal of Periodontology*, 63, 4 Suppl, 322–331.
- Socransky SS ve Haffajee AD (2002). Dental biofilms: difficult therapeutic targets, *Periodontology 2000*, 28, 1, 12–55.
- Socransky SS ve Haffajee AD (2005). Periodontal microbial ecology, *Periodontology 2000*, 38, 135–187.
- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C ve Kent RL (1998). Microbial complexes in subgingival plaque, *Journal of Clinical Periodontology*, 25, 2, 134–144.
- Stadelmann WK, Digenis AG ve Tobin GR (1998). Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds, *The American Journal of Surgery*, 176, 2, 26–38.
- Stahl SS (1979). Repair or regeneration following periodontal therapy?, *Journal of Clinical Periodontology*, 6, 6, 389–396.
- Stashak TS (1991). Principles of wound healing, *Equine Wound Management*, Philadelphia, Editor, Lea and Febiger, 1–18.

- Steenfos HH (1994). Growth factors and wound healing, *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, 28, 2, 95–105.
- Strodtbeck F (2001). Physiology of wound healing, *Newborn and Infant Nursing Reviews*, 1, 1, 43–52.
- Swirski FK, Nahrendorf M, Etzrodt M, Wildgruber M, Cortez-Retamozo V, Panizzi P ve Pittet MJ (2009). Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites, *Science*, 325, 5940, 612–616.
- Tajima Y, Yokose S, Kashimata M, Hiramatsu M, Minami N ve Utsumi N (1992). Epidermal growth factor expression in junctional epithelium of rat gingiva, *Journal of Periodontal Research*, 27, 4 Pt 1, 299–300.
- Takata T (1994). Oral wound healing concepts in periodontology, *Current Opinion in Periodontology*, 119–127.
- Takei HH ve Carranza FA (2011). The Periodontal Flap, chapter 58, *Carranza's Clinical Periodontology* Editor, PK ve FC MG Newman, HH Takei, 550–557, Blackwell Publishing Company, St. Louis.
- Takei HH, Han TJ, Carranza FA, Kenney EB ve Lekovic V (1985). Flap technique for periodontal bone implants, Papilla preservation technique, *Journal of Periodontology*, 56, 4, 204–210.
- Tatakis DN ve Trombelli L (2004). Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis, Background review and rationale, *Journal of Clinical Periodontology*, 31, 4, 229–238.
- Teeuw W, Bosch JA, Veerman ECI ve Amerongen AVN (2004). Neuroendocrine regulation of salivary IgA synthesis and secretion: implications for oral health, *Biological Chemistry*, 385, 12, 1137–1146.
- Teughels W, Quirynen M ve Nick J (2011). Periodontal Microbiology, chapter 23, *Carranza's Clinical Periodontology*, Editor, PK ve FC MG Newman, HH Takei, 11th, 232–270, Blackwell Publishing Company, St. Louis.
- Theoret CL (2004). Update on wound repair, *Clinical Techniques in Equine Practice*, 3, 2, 110–122.
- Thesleff I, Viinikka L, Saxén L, Lehtonen E ve Perheentupa J (1988). The parotid gland is the main source of human salivary epidermal growth factor, *Life Sciences*, 43, 1, 13–18.
- Thornburg W, Matrisian L, Magun B ve Koldovský O (1984). Gastrointestinal absorption of epidermal growth factor in suckling rats, *The American Journal of Physiology*, 80–85.

Tıkız C (2007). Yara İyileşmesi, *Türkiye Klinikleri, Journal of Internal Medical Sciences*, 3, 45, 12–20.

Tokumaru S, Higashiyama S, Endo T, Nakagawa T, Miyagawa JI, Yamamori K ve Taniguchi N (2000). Ectodomain shedding of epidermal growth factor receptor ligands is required for keratinocyte migration in cutaneous wound healing, *The Journal of Cell Biology*, 151, 2, 209–220.

Trombelli L, Cho K-S, Kim C-K, Scapoli C ve Scabbia A (2003). Impaired healing response of periodontal furcation defects following flap debridement surgery in smokers. A controlled clinical trial, *Journal of Clinical Periodontology*, 30, 1, 81–87.

Uehara A, Sugawara S, Watanabe K, Echigo S, Sato M, Yamaguchi T ve Takada H (2003). Constitutive expression of a bacterial pattern recognition receptor, CD14, in human salivary glands and secretion as a soluble form in saliva, *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 10, 2, 286–292.

Velnar T, Bailey T ve Smrkolj V (2009). The wound healing process, an overview of the cellular and molecular mechanisms, *Journal of International Medical*, 37, 5, 1528–1542.

Wang D, Koshy G, Nagasawa T, Kawashima Y, Kiji M, Nitta H ve Ishikawa I (2006). Antibody response after single-visit full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant-wise therapy, *Journal of Clinical Periodontology*, 33, 9, 632–638.

Wells A (1999). EGF receptor, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 31, 6, 637–643.

Wieduwilt MJ ve Moasser MM (2008). The epidermal growth factor receptor family: biology driving targeted therapeutics, *Cellular and Molecular Life Science*, 65, 10, 1566–1584.

Wiersma EJ, Collins C, Fazel S ve Shulman MJ (1998). Structural and functional analysis of J chain-deficient IgM, *Journal of Immunology*, 160, 12, 5979–5989.

Wikesjö UM ve Selvig KA (1999). Periodontal wound healing and regeneration, *Periodontology 2000*, 19, 21–39.

Witko-Sarsat V, Rieu P, Descamps-Latscha B, Lesavre P ve Halbwachs-Mecarelli L (2000). Neutrophils, Molecules, Functions and Pathophysiological Aspects, *Laboratory Investigation*, 80, 5, 617–653.

Wong JW, Gallant-Behm C, Wiebe C, Mak K, Hart DA, Larjava H ve Häkkinen L (2009). Wound healing in oral mucosa results in reduced scar formation as compared with skin, evidence from the red Duroc pig model and humans, *Wound Repair and Regeneration Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 17, 5, 717–729.

Wylam JM, Mealey BL, Mills MP, Waldrop TC ve Moskowicz DC (1993). The clinical effectiveness of open versus closed scaling and root planing on multi-rooted teeth, *Journal of Periodontology*, 64, 11, 1023–1028.

Ximénez-Fyvie LA, Haffajee AD ve Socransky SS (2000). Comparison of the microbiota of supra- and subgingival plaque in health and periodontitis, *Journal of Clinical Periodontology*, 27, 9, 648–657.

Yaari A, Tovbin D, Zlotnick M, Mostoslavsky M, Shemer-Avni Y, Hanuka N ve Margalith M (2006). Detection of HCV salivary antibodies by a simple and rapid test, *Journal of Virological Methods*, 133, 1, 1–5.

Yeler H, Yücetaş Ş ve Yılmaz D (1999). Epidermal büyüme faktörü (egf)'nün diş çekim yarısı iyileşmesi üzerine etkisinin incelenmesi, *eskidergi.cumhuriyet.edu.tr*, 2, 1, 1–4.

Yurdakoş E (2007). Tükürük Bezlerinin Anatomi ve Fizyolojisi, *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*, 3, 36, 1–6.

Zhang H, Berezov A, Wang Q, Zhang G, Drebin J, Murali R ve Greene MI (2007). ErbB receptors: from oncogenes to targeted cancer therapies, *The Journal of Clinical Investigation*, 117, 8, 2051–2058.

Zhang L, Budiman V, Day AS, Mitchell H, Lemberg DA, Riordan SM ve Ismail Y (2010). Isolation and detection of *Campylobacter concisus* from saliva of healthy individuals and patients with inflammatory bowel disease, *Journal of Clinical Microbiology*, 48, 8, 2965–2967.

Zhang L, Henson BS, Camargo PM ve Wong DT (2009). The clinical value of salivary biomarkers for periodontal disease, *Periodontology 2000*, 51, 25–37.

Zieske JD, Takahashi H, Hutcheon AE ve Dalbone AC (2000). Activation of epidermal growth factor receptor during corneal epithelial migration, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 41, 6, 1346–1355.

ÖZGEÇMİŞ

Yasin TEKİN, 1 Ocak 1986' da Tekirdağ'ın Çorlu ilçesinde doğdu. İlkokul eğitimine Erzurum'da başlayıp, Kayseri'de Ahmet paşa ilkokulunda tamamladı. Orta okul ve lise eğitimini ise Antalya Anadolu Lisesi'nde tamamladı. Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ni 2004 yılında kazandı ve 2009 yılında diş tabibi olarak mezun oldu. 2009-2010 yılları arasında Şırnak/Akçay' da Diş Tabip Asteğmen olarak askerlik görevini tamamladı. 2011 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. 2012 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na araştırma görevlisi olarak atanan TEKİN, halen aynı kurumda görevini sürdürmektedir.

EK 1: ETİK KURUL KARARI

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:03	Tarih: 05.12.2013
	Doç.Dr.Bülend İNANÇ sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda bilgileri verilen "Periodontal cerrahi ve diş çekimi işlemlerinin tükürük salgısındaki epidermal büyüme faktörü ve immünglobulin seviyelerine etkisi" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU		
CALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç.Dr. Oğuz TUNCER	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç.Dr. Oğuz TUNCER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Şükran SEVİMLİ	Tıp Tarihi ve Etik	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Süddik KESKİN	İstatistik Uzmanı	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Mertihan KURDOĞLU	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr. H.Ali GÜMRÜKÇÜOĞLU	Kardiyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Ufuk ÇOBANOĞLU	Göğüs Cerrahi	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. İlhan GEÇİT	Üroloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Murat DOĞAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Servet KAVAK	Biyofizik Uzmanı	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Bilal ÇEĞİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç.Dr. Hüseyin BEĞENİK	Dahiliye	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Fatih GARÇA	KBB	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr. Ersoy ÖKSÜZ	Farmakoloji Uzmanı	Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Fatma PEKER	Hukuk	Van İl özel İdaresi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Çiğdem ÖNER	Üniversite Mezunu		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* : Toplantıda Bulunma