T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KRONİK PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE SİGARA BIRAKMANIN DİŞETİ OLUĞU SIVISINDAKİ RANKL, OPG, MMP-8 ÜZERİNE ETKİSİ

DUYGU BOZKURT

DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. İsmail MARAKOĞLU

KONYA- 2015

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KRONİK PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE SİGARA BIRAKMANIN DİŞETİ OLUĞU SIVISINDAKİ RANKL, OPG, MMP-8 ÜZERİNE ETKİSİ

DUYGU BOZKURT

DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. İsmail MARAKOĞLU

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 14102005 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA- 2015

ÖNSÖZ

Doktora eğitimim süresince ve tezimin hazırlanması aşamasında bilgi ve deneyimiyle bana her konuda yol gösteren, yardımını ve desteğini esirgemeyen başta doktora danışmanım Prof. Dr. İsmail MARAKOĞLU olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Tamer ATAOĞLU' na, Prof. Dr. Mihtikar GÜRSEL' e, Prof. Dr. Nilgün Özlem ALPTEKİN' e ve Prof. Dr. Sema SEZGİN HAKKI' ya,

Tezim ile ilgili her türlü yardımını ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU' na,

Çalışmamızın biyokimyasal analizinde bilgi ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Seyfullah HALİLOĞLU' na ve Arş. Hale ERGİN' e,

Çalışmamızın istatistiksel değerlendirilmelerinde değerli yorumları için Arş. Gör. Yunus AKDOĞAN' a,

Tez projemizi desteklediği için Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü' ne,

Birlikte çalıştığımız ve mezun olmuş tüm asistan arkadaşlarıma ve ayrıca tüm çalışanlara,

Sınırsız sevgisi ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Durmuş Alperen BOZKURT'a,

Bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan; karşılıksız sevgi ve desteğini esirgemeyen değerli annem, babam ve kardeşime

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
1. GİRİŞ	1
1.1. Sigaranın Özellikleri	2
1.1.1. Sigara ve Bileşenleri	3
1.2. Sigara ve Periodontal Hastalık Arasındaki İlişki	3
1.2.1. Sigaranın Periodontal Dokulara Etkisi	6
1.3. Periodontal Hastalık Patogenezi	7
1.4. Periodontal Hastalık İmmunolojisi	8
1.5. OPG/RANKL/RANK	11
1.6. MMP	14
1.7. Sigara Bırakılmasına Yönelik Tedavideki Güncel Yaklaşımlar	16
1.8. Sigarayı Bırakmanın Ağız ve Periodontal Dokulara Etkisi	18
2. GEREÇ VE YÖNTEM	20
2.1. Çalışma Grubu	20
2.2. Periodontal Teşhis	21
2.3. Çalışma Planı	21
2.4. Klinik Değerlendirme	23
2.4.1. Silness-Löe Plak İndeksi (Pİ) (Silness ve Löe 1964)	23
2.4.2. Gingival İndeks (Gİ) (Löe ve Silness, 1967)	24
2.4.3. Sondalamada Kanama Yüzdesi (SK) (Löe, 1967)	24
2.4.4. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS)	25
2.4.5. Sondalama Cep Derinliği (SCD)	25
2.6. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi	25
2.7. Biyokimyasal değerlendirme	26
2.7.1. RANKL, OPG Analizi	26
2.7.2. MMP-8 Analizi	27
2.8. Veri Analiz Yöntemleri	27
3. BULGULAR	29
3.1. Klinik Bulgular	29
3.2. Biyokimyasal Bulgular	35

4. TARTIŞMA 43
5. SONUÇ ve ÖNERİLER 52
6. KAYNAKLAR 54
7. EKLER 65
EK-A Etik Kurul Kararı 65
EK-B Bilgilendirilmiş Onam Formu 69
8. ÖZGEÇMİŞ 70

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

Ca^{+2}: Kalsiyum

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

DYT: Diş yüzey temizliği

ELİSA: *Enzime- linked immunosorbent assay*

ESM: Ekstrasellüler matriks

FDA: Food and drug administration

Gİ: Gingival indeks

ICAM: Hücreler arası bağlanma molekülü

IgA: İmmunglobulin A

IgG: İmmunglobulin G

IgG2: İmmunglobulin G2

IgM: İmmunglobulin M

IL-1: İnterlökin-1

IL-1α: İnterlölkin 1-α

IL-1β: İnterlökin 1-β

KAS: Klinik ataşman seviyesi

KP: Kronik periodontitis

KYD: Kök yüzey düzleştirmesi

LPS: Lipopolisakkarit

MMP: Matriks metalloproteinaz

MMP-8: Matriks metalloproteinaz-8

NRT: Nikotin replasman terapi

OPG: Osteoprotegerin

PBS: Fosfatla tamponlanmış salin *"phosphate buffered saline"*

PgE2: Prostoglandin E2

Pİ: Plak indeksi

PMNL: Polimorfonükleer lökosit

PTH: Paratiroid hormon

RANK: Reseptör aktivatör nükleer kappa B *" receptor activator of nuclear factor kappa-B"*

RANKL: Reseptör aktivatör nükleer kappa B Ligand *" receptor activator of nuclear factor kappa-B Ligand"*

SCD: Sondalanabilir cep derinliği

SK%: Sondalamada kanama yüzdesi

SPSS 15: *Statistical Package for the Social Sciences*

TIMP: Tissue inhibitors of metalloproteinases

TMB: 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine

TNF-α: Tümör nekroze edici factor- α

Zn^{+2}: Çinko

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KRONİK PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE SİGARA BIRAKMANIN DİŞETİ OLUĞU SIVISINDAKİ RANKL, OPG, MMP-8 ÜZERİNE ETKİSİ

Duygu BOZKURT
Periodontoloji Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ/KONYA-2015

Sigara, periodontal hastalık için risk faktörlerindendir. Sigaranın periodontal hastalıkta rol oynadığı mekanizma, henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Sigarayı bırakmanın, periodontal dokular üzerinde olumlu etkisinin olduğu bilinmektedir. Bu nedenle mevcut çalışmada, sigara içen ve sigarayı bırakan kronik periodontitisli bireylerde dişeti oluğu sıvısındaki (DOS) receptor activator of nuclear factor k B ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG), matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) üzerine etkisi araştırılmıştır.

Mevcut çalışmada, her iki grup toplamda 40 bireyden (18'i kadın 22'si erkek 27-52 yaş aralığında) oluşmaktadır. Sigara içen ve sigarayı bırakan kronik periodontitisli hastalara diş yüzey temizliği ve 8. haftada kök yüzeyi düzleştirmesi yapılarak 0. gün,1.,8. ve 12. haftada örnekleme ve ölçümler yapılmıştır.Hastaların periodontal durumlarının değerlendirilmesi amacıyla tedavi seanslarında, plak indeksi, gingival indeks, sondalamada kanama yüzdesi, klinik ataşman seviyesi, sondalama cep derinliği kayıtları alınmıştır. RANKL, OPG ve MMP-8 düzeyleri, hastaların her bir yarım çenesinden, dişin sondalama cep derinliği 4 mm ve üzerinde olan bir bölgesinden DOS örnekleri ile ELİSA yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Klinik parametrelerde her iki grupta da 12. haftanın sonunda iyileşme gözlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir. DOS hacmi ve DOS RANKL düzeyi sigarayı bırakan grupta istatistiksel olarak ($p < 0,05$) daha düşük olduğu, DOS OPG düzeyinin ise istatistiksel olarak ($p < 0,05$) daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Grupların ikisinde de DOS MMP-8 düzeyi cerrahisiz periodontal tedavi ile azalma göstermiştir. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir.

Mevcut çalışmanın sınırları içerisinde, sigaranın periodonsiyumdaki vasküler yapısını baskıladığı görülmektedir. OPG' nin osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe etmekte görevli olduğu ve RANK'ın kemik yıkımına neden olan reseptör olduğu hipotezi desteklenmektedir. Literatürde olduğu gibi cerrahisiz periodontal tedavi ile DOS' ta MMP-8 düzeyi azalmaktadır. Sigarayı bırakmanın periodontal dokulara yararlı etkisinin olduğu gözlenmiştir. Sigarayı bırakmanın periodontal dokular üzerindeki etki mekanizmasının tam olarak anlaşılabilmesi için, bu konu ile ilgili daha fazla uzun dönem takip çalışmalarına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Kronik periodontitis, Matrix Metalloproteinase 8, osteoprotegerin, RANK ligand, sigarayı bırakma.

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELCUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

THE EFFECT OF SMOKING CESSATION IN PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS ON GINGIVAL CREVICULAR FLUID RANKL, OPG, MMP-8.

Duygu BOZKURT
Department of periodontology

PhD THESIS /KONYA-2015

Smoking is one risk factor for periodontal disease. Smoking plays a role in the mechanism of periodontal disease have not been fully elucidated yet. Smoking cessation are known to have positive effects on periodontal tissues. The present study was to investigate the effect of smoking cessation on the gingival crevicular fluid (GCF) concentrations of receptor activator of nuclear factor k B ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG) and matrix metalloproteinase-8 (MMP-8).

In the present study, both groups a total of 40 individuals (18 female and 22% male age range 27-52) occurs. Chronic peridontitis patients who smoke and have quit smoking were scaling ,and then root planing in the eighth week. Initial, the first, eighth and twelfth weeks of sampling and measurements reviewed. The periodontal status of patients treated for the purpose of assessing fairy grass, plaque index, gingival index, sulcular bleeding percentage, clinical attachment level, probing pocket depth was taken from the records of. RANKL, OPG and MMP-8 levels of patients from each quadrant, the teeth with pocket depths of 4 mm and a region above me in GCF from the samples using ELISA method were evaluated.

Clinical parameters improved in both groups at the end of twelfth weeks. No difference between the groups was statistically significant observed. GCF volume was statistically significant lower in the group who have quit smoking GCF levels of RANKL, OPG, it was observed that higher levels of GCF. Both groups of GCF MMP-8 levels decreased with peridontal therapy nonsurgical. No difference between the groups was statistically significant observed.

Within the limitations of this study, the smoking inhibits vascular structure in response is observed. OPG' s made of osteoclast, are employed to inhibit bone breakdown, and rank is the receptor that causes destruction of the bone that supported the hypothesis. In the literature, as it is nonsurgical peridontal therapy, GCF MMP-8 level is observed to decrease. Quitting smoking had a beneficial effect on periodontal tissues was observed. For a full understanding of the mechanism of the effect of quitting smoking on periodontal tissues, more on this topic in long-term follow-up study, it is believed that there is a need to.

Key words: Chronic periodontitis, Matrix Metalloproteinase 8, osteoprotegerin, RANK ligand, smoking cessation.

1. GİRİŞ

Periodontitis; primer etyolojik faktörü bakteriler olan, konağın enflamasyona cevabıyla ilişkili ve diş çevresindeki yumuşak ve sert dokularda yıkımla sonuçlanan enflamatuvar bir hastalıktır (Pischon ve ark 2008).

Periodontal hastalıklar tedavi edilmedikleri zaman, dişin destek dokularında enflamasyon, alveol kemiği ve ataşman kaybı oluşur. Yıkım miktarı; mevcut hastalığın şiddetine, lokal etyolojik faktörlere, subgingival floraya, konağın bağışıklık sisteminin etkene karşı oluşturduğu cevaba ve konağa ait genetik özelliklere bağlı olarak değişebilmektedir (Grossi ve ark 1995, Kinane ve Bartold 2007). Periodontal flora ile konağın karşılıklı ilişkisi belli bir uyum ve denge içerisindedir. Bu uyumun bozulması periodontal hastalıkların başlamasına sebep olmaktadır (Socransky ve Haffajee 2005).

Periodontal dokularda meydana gelen yıkım; mikrobiyal saldırı kaynaklı virulans faktörleri, konak hücrelerini direkt uyararak veya lenfosit ve makrofajlardan sitokin salgılanması ile immun cevabın tetiklenmesi sonucu yıkım mekanizmalarının aktive olmasıyla, indirekt olarak ortaya çıkmaktadır (Katsanoulas ve ark 1992, Noyan ve ark 1997, Socransky ve ark 1998).

Periodontal hastalık multifaktöriyel etyolojisi olan bir hastalıktır. Dental biyofilmin oluşması major etyolojik faktör olarak düşünülmektedir (Timmerman ve Van der Weijden 2006). Periodontal hastalığın oluşmasında rol oynayan risk faktörlerini araştırmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Beck 1994, Grossi ve ark 1994, Grossi ve ark 1995). Periodontitis için risk faktörleri; diyabet, sigara, zayıf oral hijyen, yaş, stres olarak tanımlanmıştır (Grossi ve ark 1995, Stoykova ve ark 2014). Bu faktörlerden sigara kullanımı, periodontitis için major risk faktörlerinden birisidir (Haber ve Kent 1992).

1.1. Sigaranın Özellikleri

Tütünün, Milattan Önce 6000 yılında Amerika kıtasında bulunduğu düşünülmektedir (Thomson ve ark 2002). Sigara kullanımı en önemli mortalite ve morbitite risk faktörlerinden biridir. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre dünyada her yıl yaklaşık 6 milyon insan tütün yüzünden hayatını kaybetmektedir. Yüksek sigara kullanım oranlarının görüldüğü ülkeler, 2012 yılındaki bir rapora göre aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (The World Health Report 2013) (Şekil 1.1.). Önlemler alınmadığı takdirde 2030 yılında tütün kulanımına bağlı olan ölümlerin 8 milyonu aşacağı ve bu ölümlerin çoğunun gelişmekte olan ülkelerde yaşanacağı öngörülmektedir (The World Health Report 2003).



Şekil 1.1. Dünya sağlık raporunun 2012 verilerine göre yüksek sigara kullanım oranlarının görüldüğü ülkeler (The World Health Report 2013: Shaping the Future. World Health Organization)

Ülkemizde 2008 Küresel Yetişkin Tütün Araştırması'na (KYTAR) göre 15 yaş ve üzerindeki yetişkinlerin %32'si; erkeklerin %48'i kadınların %15'i, 2012 KYTAR sonucuna göre ise yetişkinlerin %27'si; erkeklerin %42'si kadınların %13'ü sigara kullanmaktadır.

1.1.1. Sigara ve Bileşenleri

Tütün, duman veya partikül şeklinde 4500 civarında madde içermektedir. Bu maddelerden karsinojen olduğu bilinen maddeler ve toksik ajanlar mevcuttur (Jaakkola ve Jaakkola 1997).

Tütün, büyük oranda proteinlerden ve karbonhidratlardan oluşmaktadır. Alkaloidlerin oranı % 0,5-5 arasındadır ve bunların da % 95'i nikotindir. Tütün; terpenler, polifenoller, karboksilik asitler, alkanlar, alkali nitratlar, aromatik hidrokarbonlar; Aldehitler; Ketonlar; Aminler; nitriller; N– ve O– heterosiklik bileşikler; pestisitler fazla sayıda metalik bileşik içermektedir (Cooper 2006).

Nikotin mikrodolaşıma sahip dokularda vazokonstrüksiyon etkisi ile dokuların yeteri kadar beslenmemesine neden olmaktadır. Nikotin kök yüzeyine bağlanarak; fibroblast ataşmanını, integrin salgılanmasını farklılaştırmakta ve kollajenaz üretimini arttırmaktadır. Yapılan invitro çalışmada, sigara içen bireylerde gingival fibroblastların kök yüzeyine bağlanma gücünün, sigara içemeyen bireylere göre daha az olduğu gözlenmiştir (Johnson ve Hill 2004, Tanur ve ark 2000).

1.2. Sigara ve Periodontal Hastalık Arasındaki İlişki

Sigaranın periodontitis için önemli bir çevresel risk faktörü olduğu bilinmektedir. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar sigara tüketimi ile periodontal hastalık arasında ilişki olduğunu göstermiştir (Rivera-Hidalgo 1986, Genco ve Löe 1993). Sigara kullanımı, periodontal hastalığın yayılımı ve şiddetiyle ilişkilendirilmektedir (Bergström 1989). Sigara içenlerde periodontitise yatkınlığının içmeyenlere göre altı kat daha fazla olduğu Papapanou'nun (1996) yaptığı metaanalizde ortaya konmuştur. Sigarayı bırakan bireylerde ise, hiç sigara kullanmamış bireylere göre 1,68 kat daha fazla periodontal hastalık görüldüğü bildirilmiştir (Tomar ve Asma 2000). Dişeti çekilmesi, sondalamada cep derinliği, klinik ataçman kaybı, furkasyon problemi ve diş mobilitesinin görülme sıklığı ve şiddetinin sigara içenlerde hiç içmemiş bireylere göre daha fazla olduğu gözlenmiştir (Kerdvongbundit ve Wikesjö 2002).

Sigara içme alışkanlığı, tüm vücudu etkilediği gibi ağız boşluğunda da pek çok zararlı değişikliklere sebep olmaktadır. Nikotinin periodontal dokularda önce vazodilatasyon ve daha sonra vazokonstrüktör etkisi vardır. Bunun sonucu olarak, dişeti enflamasyonunun azalmasıyla periodontal problemlerin erken belirtiler baskılanmaktadır (Turnbull 1995). Sigara içmeyenlerle kıyaslandığında sigara içenlerin, periodontal hastalığın klinik belirtilerini daha güçlü bir şekilde gösterdikleri ve daha fazla cep derinliği ve daha çok periodontal hastalıktan etkilenmiş alana sahip oldukları, hastalığın daha şiddetli ve daha yaygın olduğu bilinmektedir (Stoltenberg ve ark 1993, Linden ve Mullally 1994). Ataşman kaybı riskinin, ağır ve orta derecede sigara içme hikayesi olanlarda daha fazla olduğu belirtilmiştir (Grossi ve ark 1994). Sigara içen ve hiç sigara içmemiş bireyler arasında ortalama ataşman seviyesi açısından belirgin farklılık olduğu gözlenmiştir (Axelsson ve ark 1998).

Sigara içenlerde ve içmeyenlerde, periodontal tedavi yapılmasına rağmen tedavi sonrasında klinik parametrelerde farklılıklar gözlenmiştir. Bu durum yoğun araştırmalar yapılmasına yol açmıştır (Rivera-Hidalgo 1986, Axelson ve ark 1998, Mariggio ve ark 2001, Scabbia ve ark 2001, İmirzalıoğlu ve ark 2005).

Sigara içen ve hiç sigara içmemiş gruplar karşılaştırıldığında içen grupta daha fazla oranda furkasyon problemi ve radyografik olarak da yaklaşık olarak iki kat daha fazla kemik kaybı gözlenmiştir (Kerdvongbundit ve Wikesjö 2000). Yapılan diğer çalışmalarda ise sigara içenlerde, içmeyenlerden 2,6 ile 6 kat daha fazla periodontal yıkım gösterilmiştir (Beck ve ark 1990, Haber ve Kent 1992, Stoltenberg ve ark 1993, Grossi ve ark 1994).

Sigara içenlerde kemik mineral içeriğinin azaldığı ve alveoler kemik kaybının da daha fazla olduğu gözlenmiştir (Grossi ve ark 1995). Oral hijyenin etkisi göz önünde bulundurulduğu zaman ise sigara içenlerde yıkım daha şiddetli olmuştur. Sigara içenlerin daha fazla ataşman ve kemik kaybına, artmış cep derinliği ve diştaşı oluşumuna ve değişik seviyelerde plak ve enflamasyona sahip olduğu gözlenmektedir (Van der Weijden ve ark 2001).

Sigara içen kişilerde, içmeyenlerden daha sık ve şiddetli periodontal hastalık oluşmasının sebebi, sigaranın vücut savunma sistemlerini olumsuz etkilemesi ile açıklanabileceği düşünülmektedir (Johnson ve ark 1996). Sigaranın periodontal dokular üzerine sistemik etkisi, periferal kandaki polimorfonüklear lökositlerin (PMNL) fagositozu ve kemotaksisinde azalma ve PMNL'ye nikotinin migrasyonu ile açıklanabilmektedir. Ayrıca nikotinin superoksid ve interlökin-1β'nın (IL-1β) ürünlerini engelleyerek monosit ve nötrofillerin savunma fonksiyonunu engellediği gösterilmiştir. Nötrofillerin fonksiyonu %50 oranında azalmaktadır (Grossi ve ark 1994).

IL-1β polimorfizmlerinin periodontal hastalık ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Graves 1999, Dinarello 2000). Sigara ile birlikte IL-1β gen polimorfizmi periodontal hastalık riskini daha da artırmaktadır (Parkhill ve ark 2000, Meisel ve ark 2002).

Nikotin nabzı hızlandırmakta ve periferal vazokonstrüksiyona sebep olarak deri ısısını düşürmektedir. Nikotinin farmakokinetik etkisiyle, sempatik sinir sistemini stimule etmiş olabileceği düşünülmektedir. Nikotinin yumuşak doku üzerine irritan etkisi olduğu bilinmektedir (Johnson ve ark 1996). Sigaranın etkilerinden biri de hiposalivasyondur. Hiposalivasyonun neden olduğu ağız kuruluğu diş ve dişetleri üzerinde bakteri plaklarının tutunmasını kolaylaştırır (Grossi ve ark 1994).

Sigara içen bireylerde tükürükte immunglobulin A (IgA), IgG ve IgM düzeyinin sigara içmeyen bireylere göre, daha düşük olduğu gözlenmiştir (Giuca ve ark 2014). Son zamanlarda sigara kullanan ve şiddetli periodontal hastalığa sahip bireylerde serumdaki IgG_2 düzeyinde önemli derecede bir azalma olduğu belirtilmiştir (Grossi ve ark 1994, Kinane ve Radvar 1997).

Sigara içenlerin bozulmuş antimikrobiyal fonksiyon gösterdiği, daha fazla sayıda periodontopatojen mikroorganizma bulundurdukları ve periodontal hastalıkların daha şiddetli olduğu ileri sürülmektedir (Grossi ve ark 1996). Bununla birlikte nikotinin, mikrosirkulasyon, gingival sirkulasyon ve kan akımı üzerine de olumsuz etki ettiği anlaşılmıştır. Sigaranın sebep olduğu gingival kapillerlerin kronik

vazokonstrüksiyonu ve periodontal dokuların kronik hipoksisi periodontal hasarın ilerlemesini sağlamaktadır (Grossi ve ark 1996). Sigara doğrudan endotel hücrelerine hasar yapmasının yanı sıra, aterojenik damar duvarı değişikliklerine sebep olmaktadır (Messner ve Bernhard 2014). Nikotinin vazokonstrüktif etkisine bağlı olarak dişetinde kan akımı azalmakta ve dişetine yeterli oksijen ve kan ulaşamamaktadır (Johnson ve Hill 2004).

Tüketilen sigara miktarındaki artış ile diş kayıpları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulunmuştur (Genco 1996).

1.2.1. Sigaranın Periodontal Dokulara Etkisi

Nikotin, periodonsiyum hücreleri üzerine etkisi sebebi ile en çok araştırılan sigara bileşenidir. Sigara içenlerde oral dokular yüksek dozda nikotine maruz kalır. Dişeti oluğu sıvısında (DOS) nikotin miktarı, plazma ile karşılaştırıldığında (20ng/ml), hemen hemen 300 kat daha fazladır (Johnson ve Hill 2004).

Sigara içenlerde, içmeyenlere göre küçük kan damarlarının oranı büyük damarlara göre daha fazladır, ancak benzer vasküler yoğunluk göstermektedir (Mirbod ve ark 2001). Sigara içenlere göre hücre içi adezyon molekülü-1'i (ICAM-1) eksprese eden damar sayısının enflamasyonsuz bölgede sigara içmeyenlerde daha fazla olduğu belirtilmiştir (Rezavandi ve ark 2002). Sigara içenlerde immun cevabın başlamasıyla birlikte, endotelde görülen ICAM-1'in ekspresyonundaki azalma nötrofil migrasyonu etkileyebilmektedir (Rezavandi ve ark 2002).

Sigara içenlerde dental biyofilme karşı normal enflamatuvar cevap baskılanmaktadır. Sigara içen hastaların dişeti kanama indeksi skorları içmeyenlere göre daha düşüktür (Bergström ve Boström 2001). Sigara içen bireylerde, plak seviyesi değişmemesine rağmen, sondalamada kanama değerlerinin arttığı belirtilmiştir (Nair ve ark 2003).

Nikotinin, sigara içenlerde periodontal nedenle çekilmiş dişlerin kök yüzeyinde saptandığı ve kök yüzeyine bağlandığı gösterilmiştir. Kök yüzeyindeki

nikotin seviyesinin kök yüzeyi düzleştirme işlemlerinden sonra azaldığı gözlenmiştir (Cuff ve ark 1989).

Dişeti fibroblast kültürü düşük dozda nikotine maruz bırakıldığında, Tip-1 kollajen üretimleri azalmakta ve kollajenaz aktivitesi artmaktadır. Yüksek dozlarda ise nikotinin fibroblastlar için toksik etki gösterdiği, yara bölgesine nikotin uygulandığında ise hücre göçünün %50 azalmakta olduğu gözlenmektedir (Tipton ve Dabbous 1995, Fang ve Svobada 2005). Sigara Prostoglandin-E_2 (PGE_2), gingival fibroblast ve kollajen matrix kapasitesini etkilediği için yara iyileşmesini olumsuz olarak etkilemektedir (Romero ve ark 2015).

1.3. Periodontal Hastalık Patogenezi

Periodontal hastalığın patogenezi, konak yanıtı ve periodontal patojenler arasındaki karmaşık etkileşim mekanizmalarını içeren enflamatuvar bir süreçtir (Pischon ve ark 2008).

Mikroorganizmalar ve ürünleri konak savunma sistemlerini uyararak doku yıkımına sebep olmaktadır. Periodontal yıkımın oluşmasında periodontal patojenin varlığı tek başına yeterli değildir. Periodontal yıkım; enflamatuvar hücre birikimi, bağ dokusu yıkımı, ataşman kaybı ve alveol kemik kaybından oluşur. Ayrıca kronik enflamasyona ve doku yıkımıyla sonuçlanan aşırı ve sürekli konak cevabına yol açar. (Page ve Kornman 1997).

Periodontal hastalıklarda, periodontal cep ve birleşim epiteli içinde en fazla bulunan hücre polimorfonükleer lökositlerdir, savunmadaki ilk konak cevabı oluştururlar. Polimorfonükleer lökositler; lizozim, laktoferrin, defensinler ve elastaz gibi antimikrobiyal maddeler salgılamaktadırlar. Enflamasyona bağlı değişiklikler sonucunda kan damarları genişler ve geçirgenlikleri artmaktadır, böylece kan damarlarından nötrofiller göç eder ve savunmada yer alırlar (Kornman ve ark 1997, Mathur ve Michalowicz 1997). Periodontal hastalıkta nötrofil, makrofaj, monosit, lenfositlerde artış gözlenmektedir (Miyasaki 1991). Dişeti oluğundaki savunma hücrelerinin %2-3'ü monositler veya makrofajlardır. Monositler ve makrofajlar da nötrofillerinkine benzer bir şekilde savunmada görev yapmaktadırlar. Konağın

savunma mekanizması, doku yıkımında da etkili olmaktadır (Dennison ve Van Dyke 1997). Lenfositler immün sistemin kazanılmış veya hücresel immünitenin temel etken hücreleridir. T hücreleri ve B hücreleri lenfositlerin iki ana tipidir (Nanci ve Bosshardt 2006).

Patojen bakterilere karşı lokal konak cevabı ile enflamatuvar mediyatörler ve sitokinler salınmaktadır (Okada ve Murakami 1998). Bu sitokinler ve enflamatuvar mediatörler, dokudan gelen enzimlerin "matrix metalloproteinase (MMP)" lerin salınımını düzenlemektedir. Periodontitisteki periodontal dokularının yıkımının büyük bir kısmı konak kökenli enzimler, sitokinler ve diğer mediyatörlerin etkisi ile meydana gelmektedir (Kornman 1999). MMP; periodontal ligament ve kemiğin ekstraselüler matriksin yıkımına sebep olmaktadır (Uchida ve ark 2000).

İmmün cevap oluşumunda görev alan moleküller; lenfositler tarafından üretilen antikorlar ve sitokinler ile serumda mevcut olan diğer moleküllerdir. Antikor, kompleman, sitokin ve akut faz proteinleri gibi moleküller fagositozu kolaylaştırmaktadır (Morozumi ve ark 2004).

1.4. Periodontal Hastalık İmmunolojisi

Dişeti epiteli; bakteriler ve ürünleri için bariyer oluşturmakta ve serum komponentlerinin dişeti oluğuna geçişine olanak tanımaktadır. Dişeti sürekli olarak bakteri ve bakteri ürünleri veya mekanik irritasyonlarla karşı karşıya kalmaktadır. Bakteriler ve ürünleri birleşim epitelini geçerek bağ dokusuna penetre olurken, birleşim epiteli altındaki kan damarlarında enflamasyon başlar ve kapillerin çevresindeki damarlardan lökositler dışarı çıkarak, özellikle nötrofiller, dişeti oluğu veya periodontal cep içerisine göç ederler. Kan damarları çevresindeki kollajen ve diğer ekstrasellüler matriks (ESM) içeriği kaybolur. Supragingival biyofilm, apikal yönde ilerlediği zaman, periodontal cep oluşmaktadır. Birleşim epitelinin apikalindeki hücreler de çoğalarak apikal yönde ilerlemekte ve sulkuler epitel ülsere hale gelmektedir. Erken dönemlerde lenfositlerin özellikle T ve B hücrelerinin baskın olduğu lökosit infiltrasyonu görülmektedir. Erken dönemden sonra lezyon, B hücrelerince baskın hale gelmekteyken, ortamda aktive olmuş T hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller de bulunmaktadır. B hüreleri antikor üreten plazma

hücrelerine dönüşürken, periodontal cep derinleşmektedir, dişetinin ESM bileşimi ve periodontal ligament yıkımı gerçekleşirken, alveol kemik rezorbe olmaktadır (Page ve Kornman 1997).

Periodontal dokular bakteri atağına karşı birçok savunma sistemi geliştirmişlerdir. DOS; cep içerisini devamlı yıkamakta ve subgingival flora bakterilerine karşı kullanılacak olan serum kaynaklı antikorlarla kompleman proteinlerini içermektedir. Aynı zamanda tükürük de, ağız boşluğunu devamlı yıkamakta ve spesifik antikor sağlayarak koruyucu etki oluşturmaktadır. Dişeti epiteli, bakteri ürünlerinin periodontal dokulara penetrasyonunu engellemek için etkili bir bariyer oluşturmaktadır. Epitelin ve ekstrasellüler matriksin oluşma hızı mikroorganizmalardan zarar gören hücre ve dokuların yenilenmesini sağlayarak savunma oluşturmaktadır. Sağlıklı bağ dokusu, kollajen fibriller, elastin fibriller, proteoglikan ve albumin gibi serum kaynaklı komponentler içermektedir. Dişeti sağlıklı olduğu zaman, diş yüzeyine erken kolonize olan bakteriler dişeti kenarına komşu olurlar. Bu periodontal patojenler, gram(+) fakültatif streptokoklar ve Actinomyces türleri, gram-negatif kapnofilik Capnocytophage türleri ve gram negatif anaeroblar, *Fusobacterium nucleatum* ve *Prevotella intermedia'*dan oluşmaktadır (Listgarten ve Lai 1999).Bu bakteriler, birleşim epitelini geçebilecek yıkım ürünü salgılamaktadırlar. Bunlar dokular için toksik olan yağ asitleri, gram (-) bakteri lipopolisakkaritleri (LPS), lökositler için kemoatraktan özelliği olan moleküllerdir (Wilson ve ark 1996, Kurita-Ochial ve ark 1997). Bakteri ve bakteri ürünleri, bağ dokusundaki çeşitli hücrelerden enflamatuvar mediyatörlerin üretilmesini ve salgılanmasını sağlamakta ve endotel hücrelerini aktive etmektedir. Bunlar mast hücrelerinden salınan histamin, prostoglandinler, MMP, interlökin-1β (IL-1β) gibi sitokinlerdir. LPS'ler, kinin üretiminin uyarılmasını sağlayarak, kompleman sistemini de aktif hale getirmektedir. Periodontal patojenler, keratinositleri aktive ederek çeşitli enflamatuvar mediatörlerin salınıma sebep olmaktadırlar. Epitel hücreleri, çok sayıda sitokin salgılamaktadır. Bu sitokinler, endotel hücrelerinin adezyon moleküllerini aktive etmekte ve bu hücrelerden sitokin salınımını arttırmaktadır. Bakteri ürünlerine karşı, konak tarafından oluşturulan enflamatuvar mediatörlerin yanı sıra, aktive olmuş epitelyal hücreler tarafından üretilen nöral bileşenler ortama salınmaktadır (Page ve Schroeder 1981, Kornman ve ark 1997).

Birleşim epitelindeki proenflamatuvar uyaranların oluşması ile enflamatuvar cevabın erken aşamasında subepitelyal damarların geçirgenliği artmakta ve lökositler için aktive edici ajanlar salınmaktadır. LPS'lerin ve IL-1β, tümör nekroz faktör-α (TNF-α) gibi sitokinlerin varlığında, endotel hücreleri aktive olmaktadır. Mikrosirkülasyonun gerçekleştiği damarlarda enflamasyonla birlikte dilatasyon gerçekleşmektedir. Dokulardaki artmış plazma, komplemanın ve plazminin aktive olmasına neden olmaktadır. Damar iç yüzeyine tutunan lökositler, damar dışına çıkmaya başlamaktadır. Nötrofiller; bağ dokusu ve birleşim epitelinden gelen kemoatraktanlarla birlikte, biyofilm ve dişeti arasında tampon oluşturmak üzere hareket ederler. Nötrofiller fagositoz ve bakterileri öldürme özellikleri ile subgingival biyofilmin çoğalmasını önlemektedirler. Nötrofillerin çoğu damar dışına çıkarken, çok sayıda mononükleer hücre de perivasküler bağ dokusunda kalarak lokal enflamatuvar hücre topluluğunu oluşturmakta ve çok sayıda kemokin salınmaktadır (Kornman ve ark 1997).

Sağlıklı dişetinde, az sayıda makrofaj bulunmaktadır. Gingivitis ve periodontitiste, makrofajların sayısı fazla olmasına rağmen dokulardaki yoğunluğu diğer hücrelere göre daha azdır. Enflamasyon başladıktan sonra; mononükleer hücreler, endotelyal hücre adezyon molekülü-1 ve vasküler hücre adezyon molekülü-1'e bağlanarak ekstravasküler eksudada bulunmaktadır. Akut enflamatuvar cevabın başlamasıyla, B ve T hücreleri dokularda daha yoğun bulunmaktadırlar. Antijen ve sitokinlerin etkisiyle T hücreleri CD4+ ve CD8+ alt gruplarına, B hücreleri ise plazma hücrelerine dönüşmektedir. Makrofajlar sitokinlerle birlikte MMP ve PGE_2 üretmektedir. Monositlerden salınan, IL-1β, TNF-α ve PGE_2 periodontal lezyonlarda yüksek oranda bulunurken, daha fazla lenfosit ve monosit bölgede toplanmaktadır. Makrofajlardan salınan MMP, PGE_2 ve çeşitli sitokinler ortamı kollajen yıkımına hazır hale getirirler. MMP'ler ve doku inhibitörler ESM'nin yıkımda önemli rol oynarlar. Makrofajların aktivasyonuyla antijen spesifik CD4+ T lenfositleri sitokin üreten T hücrelerine dönüşmektedirler. Aktive olan T hücrelerinden çok sayıda sitokin ve birçok kemotaktik metabolit ortama salınmaktadır böylece plazma hücreleri dokularda çoğalarak immünglobülinleri ve sitokinleri üretirken ayrıca polimorfonükleer lökositlerin bazılarıda lökotrienler, IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, ve MMP'leri salgılamaktadır. Enflamasyonlu periodontal dokulardaki prostoglandinlerin ve lökotrienlerin asıl kaynağı makrofajlar ve fibroblastlardır.

PGE_2, periodontitisteki alveol kemik yıkımını oluşturmaktadır. Lökotrien B4 nötrofiller için kemoatraktandır. Endotelyal hücreler sitokinlerle ya da LPS'lerle aktive olduğu zaman vazodilatasyona, trombositlerin agregasyonuna ve degranülasyonuna neden olan bioktif bir lipid olan trombosit aktive edici faktör salgılamaktadırlar. Kinin ve kompleman sistemi enflamatuvar cevabın hızlı bir şekilde yayılmasını sağlamaktadır. Bradikinin, damar geçirgenliğini arttırmaktadır. Bağışık yanıtta, dokuda lenfositlerin, plazma hücrelerinin ve makrofajların sayısı artmışken fibroblastların kollajen sentezi azalmıştır (Listgarten 1986, Kornman ve ark 1997).

Bakteri ve bakteri ürünlerinin ortamda artması ile periodontitisin yıkıcı fazı ortaya çıkmaktadır. Dokularda, mononükleer hücre faaliyeti artarak ataşman kaybı başlamaktadır. IL-1β, makrofajlar, MMP, PGE_2, TNF-α salgılayarak bağ dokusu ve kemik yıkımına neden olurlar. Dokudaki enflamatuvar maddelerin miktarı gittikçe artmaktadır. MMP üreten nötrofil ve fibroblastlar artmaktadır. Çevresel faktörler, genetik faktörler ve bazı sistemik hastalıklar, nötrofil-antikor koruması ve fibroblast fonksiyonları üzerine etki oluştururlar, yapım ve yıkım sistemleri arasındaki dengeyi değiştirirler (Kornman ve ark 1997).

1.5. OPG/RANKL/RANK

Kemik, osteoklastlar tarafından yıkılıp, yerine osteoblastlar tarafından oluşturulması ile yeniden yapılanan dinamik bir sert dokudur. Fizyolojik koşullar altında kemik yıkımı ve yapımı arasında denge vardır. Patolojik olaylarda bu denge bozulmaktadır (Lerner 2004). Bu yapılanma, hücreler arasındaki bağlantılar tarafından sağlanmaktadır. Hücreler arası sinyal yolakların ve protein mediyatörlerin yapısı önemlidir (Boyce ve Xing 2007).

Fizyolojik ve patolojik kemik rezorpsiyonunu kontrol eden iki farklı protein keşfedilmiş olup, bunlardan birisi, reseptör aktivator nükleer kappa B (RANK) osteoklastlarda bulunan ve RANK ligand (RANKL) ile uyarılarak kemik yıkımına neden olan reseptördür (Simonet ve ark 1997, Tsuda ve ark 1997, Lacey ve ark 1998, Yasuda ve ark 1998).

RANKL; osteoblastlar, fibroblastlar tarafından salgılanarak ya da aktive edilmiş T ve B hücreleri tarafından bir zara bağlı ligand olarak üretilmektedir (Ikeda ve ark 2001).

RANKL kemik rezorpsiyonunun mediyatörüdür. Kemik kütlesi osteoblast ve osteoklastların birlikte çalışması ile belirlenmektedir (Hofbauer ve ark 2001, Boyce ve ark 2005).

RANKL, TNF ligand ailesinin bir üyesidir. RANKL, 40-45 kDa'luk membrana bağlı hücresel ve 32 kDa'luk biyolojik olarak aktif, çözünür iki formdan oluşan 317 amino asitlik bir peptiddir. Osteoblastlarda, lenf nodları, timus ve akciğerde dalak ve kemik iliği gibi dokularda sentezlenir. RANKL sentezi transkripsiyonel, translasyonel ve posttranslasyonel seviyelerde hormonal büyüme faktörleri ve peptidler, sitokinler ve glukokortikoidler gibi pek çok faktör tarafından düzenlenir (Lacey ve ark 1998, Blair ve ark 2007, Boyce ve Xing 2007).

RANKL; öncül ve olgun osteoklastlar, uyarılmış T ve dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan kendine ait reseptörü RANK'a bağlanarak bu hücreleri uyarır (Lacey ve ark 1998, Hofbauer ve ark 2001, Blair ve ark 2007, Boyce ve Xing 2007). RANK'ın RANKL tarafından uyarılması hücre içi sinyali başlatır. Bu uyarılma öncül osteoklastların olgun osteoklastlara farklılaşmasını, aktive olmasını sağlar **(**Blair ve ark 2007, Boyce ve Xing 2007). RANKL'ın kemikteki ana görevi ise; osteoklast oluşumunu ve apoptozisin inhibisyonunu sağlayarak kemik kaybı ve rezorpsiyonunu artırmaktır. RANKL'ın immün sistem üzerinde de önemli etkileri vardır (Schoppet ve ark 2002, Boyce ve Xing 2007).

Osteoprotegerin (OPG); tümor nekrozis faktör reseptör süper ailesinin bir üyesidir. OPG, 401 amino asit olarak sentezlenen bir polipeptid olup 21 amino asitlik propeptid kısım ve 380 amino asitlik olgun proteinden oluşmaktadır. Transmembran ve sitoplazmik kısım içermemektedir. OPG, 60 kDa'luk monomerik ve 120 kDa'luk disülfit bağı içeren homodimerik, bir glikoprotein olarak salgılanmaktadır. (Kostenuik ve Shalhoub 2001, Schoppet ve ark 2002).

OPG'nin kemikteki etkisi, RANK/RANKL'ın etkisi ile ters olmaktadır. OPG osteoklastların yaptığı kemik yıkımını engellemekte görevlidir. OPG, RANKL'a bağlanarak bir tuzak reseptör gibi fonksiyon görür ve RANK'a bağlanması engellenmektedir. OPG, osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu engellemektedir ve RANKL kemik rezorpsiyonu oluşturulamamaktadır (Khosla 2001,Kostenuik ve Shalhoub 2001, Boyce ve Xing 2007). OPG'nin biyolojik etkilerinde artmış kemik "turnover" gözlenmektedir (Cundy ve ark 2002). OPG, osteoblastlar başta olmak üzere, hematopoetik ve immün hücreler tarafından sentezlenmektedir (Khosla 2001, Boyce ve Xing 2007). Salgılanması ise pek çok peptid sitokin, hormon ve ilaçlar tarafından düzenlenmektedir (Brandstrom ve ark 2001, Kostenuik ve Shalhoub 2001).

OPG sentezini; glukokortikoidler, siklosporin-A, fibroblast büyüme faktörü-2 paratiroid hormon (PTH), PGE_2 engellemektedir (Kostenuik ve Shalhoub 2001,Whyte ve ark 2002). Yaş ilerledikçe kemik iliği hücrelerinin sentezlediği OPG'nin azaldığı görülmüştür (Makhluf ve ark 2000).

OPG/RANKL oranının kemik kütlesini belirleyen nisbi oran olduğu belirtilmiştir (Hofbauer 1999, Boyce ve Xing 2007). Osteoblastlar sentezledikleri RANKL miktarını değiştirebilirler ve RANKL sentezini indükleyen pek çok faktör osteoblastlarda OPG sentezini de düzenler. RANKL seviyesindeki artma OPG seviyesindeki azalma ile birlikte gözlenir (Hofbauer 1999, Hofbauer ve ark 2001).

RANKL'ın preosteoklastlara bağlanmasını sağlayan tek reseptör RANK 'dır. RANK, 21 amino asitlik kısa transmembran ve geniş stoplazmik kısımları hücre dışı kısmı 28 amino asitlik sinyal peptid olan ile toplam 616 amino asitlik transmembran proteinidir (Anderson ve ark 1997). Osteoklastojenez ve kalsiyum metabolizmasını kontrol eder. Fibroblastlar makrofaj ve veya monositik hücreler, T ve B lenfositleri, dendritik hücreler ve öncül ve olgun osteoklastların yüzeyinde olduğu birçok araştırmacı tarafından belirlenmiştir (Anderson ve ark 1997, Hsu ve ark 1999, Khosla 2001, Stejskal ve ark 2001, Wada ve ark 2006).

1.6. MMP

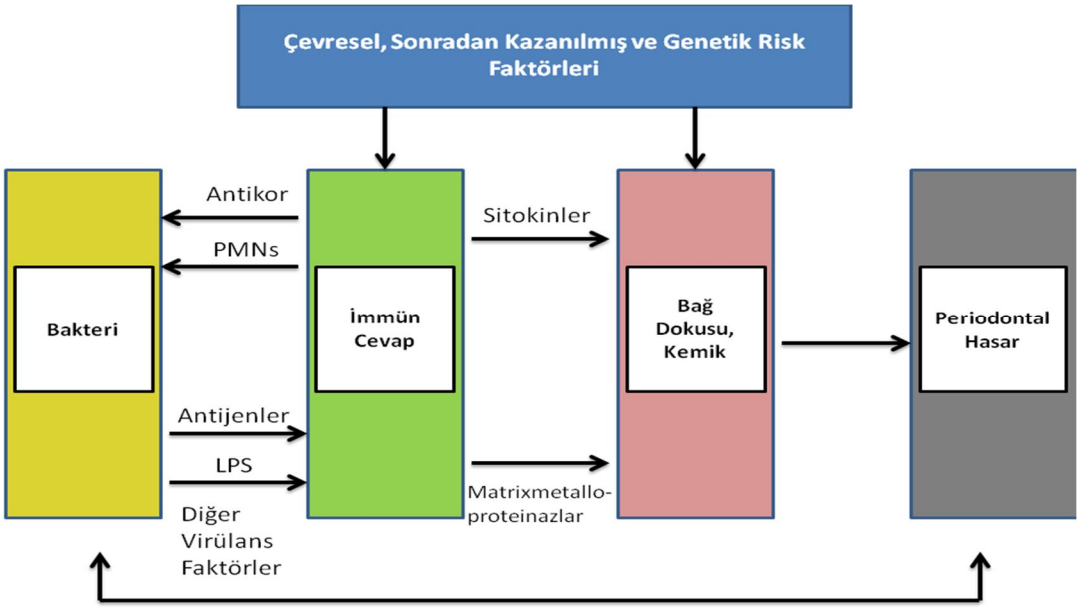
MMP'ler, çinko içeren nötral endopeptidaz enzim ailesi olup, ESM'nin tüm elemanlarını yıkma özelliğine sahiptirler. MMP'ler fetal gelişim, postnatal doku tamiri gibi durumlarda ve ESM'nin yeniden yapılanmasında görev almaktadırlar. Periodontitis, derinin otoimmün olayları, romatoid artrit, osteoartrit ve kronik ülserasyonlar gibi patolojik durumlarda da ESM'nin MMP'ler tarafından yıkımı meydana gelmektedir (Hidalgo ve Eckhardt 2001).

ESM, hücrelerarası boşlukları dolduran dinamik bir yapıdır, hücreler arasında özel bir ortam oluşturur (Libby ve Lee 2000). Dokulardaki hücrelerin bir arada tutulmasında görev almaktadır. Hücre büyümesi ve farklılaşmasını sağlayan pek çok hormon için depo görevi yapmaktadır. ESM organizmanın normal gelişimi ve fonksiyonu için önemli bir yapıdır (Massova ve ark 1998). Hücrenin matriks ile ilişkisi enzimler tarafından düzenlenmektedir. Proteolitik enzimler ESM'nin yapısını düzenleyerek, matriks molekülleri tarafından oluşturulan sinyallerin kontrolü, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve ölümünde görev yapmaktadır (Massova ve ark 1998, Jones ve ark 2003).

MMP'ler; fibroblastlar, endotel hücreleri, makrofajlar, vasküler düz kas hücreleri, T hücreler, trombositler, kondrositler, keratinositler, epitel hücreleri, mezenşimal hücreler, nötrofiller, trofoblastlar, osteoblastlar gibi oldukça çeşitli hücre tipi tarafından meydana gelmektedirler. MMP'ler ESM bileşenlerini yıkıma uğratan Zn^{+2} ve Ca^{+2}'a bağımlı nötral endopeptidaz ailesidir (Nagase ve Woessner 1999, Galis ve Khatri 2002). Fizyolojik olayların sürdürülmesinde MMP ve tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP) arasındaki ilişki belirleyicidir (Nagase ve Woessner 1999).

MMP' lerin salgılanması, fizyolojik ve patolojik koşullarda gelişen doku yapılanması sırasında artmaktadır. Bu sırada MMP'lerin üretimi TIMP'ların üretimini aşarsa, MMP'ler ve TIMP'lar arasındaki denge bozulmaktadır (Beaudeux ve ark 2004). Böylece MMP üretimi ve faaliyetlerinin artması, matriksin yıkılmasına ve sonuçta patofizyolojik olayların oluşumuna sebep olmaktadır (Nagase ve Woessner 1999) (Şekil 1.2.).

MMP gen ekspresyonu TNF-α, IL-1 gibi enflamatuvar sitokinlerle, platelet kaynaklı büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörü gibi birçok büyüme faktörü ve hormonlar ile uyarılmaktadır (Dollery ve ark 1995).



Şekil 1.2. Periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesi (Page ve Kornman 1997)

MMP'ler ESM'nin yıkımında temel rol oynayan faktörlendendir. MMP'lerin tümü preproenzim olarak sentezlenmekte ve Latent zimojenlerin aktive olması için önceden aktive olmuş MMP'lerin diğerlerini aktive etmesi gerekmektedir (Jones ve ark 2003).

MMP'lerin proteolitik aktiviteleri transkripsiyon, proenzimin aktivasyonu ve enzim aktivitesinin inhibisyonu olarak ele alınmaktadır (Dollery ve ark 1995).

MMP'ler sentez edildikten sonra zimojen olarak salgılanmaktadırlar. Latentliğin sürdürülmesinde, enzimin sisteinin sülfidril grubu ile Zn^{+2} arasındaki ilişki önemli olmaktadır. MMP'lerin temel fizyolojik aktivatörü plazmindir. Endotel hücresi, monosit-makrofaj gibi hücrelerden eksprese edilen ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü'nün aktif formunun plazminojeni plazmine dönüştürdüğü ve oluşan plazminin pro-MMP'leri aktif hale getirdiği gözlenmiştir. Urokinaz-tip plazminojen aktivatörünün ekspresyonu, steroid hormonlar, hücresel onkojenler, sitokin ve büyüme faktörleri aracılığıyla düzenlenmektedirler (McCawley ve ark 2000).

TIMP'lar bağ dokusunun yapılanmasında yer alan proteinlerdir. MMP'lerin kontrolünde doku inhibitörleri olan TIMP'lar görev yapmaktadırlar (Sternlicht ve Werb 2001). TIMP' lar dokuda ve vücut sıvılarında bulunmaktadırlar. MMP'lere irreversibl ve nonkovalent biçimde bağlanarak latent enzim formunun aktivasyonunu ve katalitik aktivitenin sürdürülmesini de baskılamaktadırlar. Böylece TIMP'lar MMP enzim aktivitesini ve MMP/TIMP dengesini kontrol altında tutarlar (Jacob 2003, Lambert ve ark 2004).

Düz kas hücreleri, endotel hücreleri, kan hücreleri, bağ dokusu hücreleri ve makrofajlar tarafından TIMP'lar sentez edilirler (Dollery ve ark 1995, Jacob 2003). MMP inhibitörleri arasında tetrasiklinler, α2-makroglobulin, sentetik inhibitörler ve heparin de aktif olarak yer alır (Dollery ve ark 1995).

DOS, kapiller damarlardaki sıvının periodontal dokulara oradan da dişeti sulkusuna veya periodontal cebe sızması ile oluşmaktadır. Akut enflamasyonlu sıvının enflamasyonlu dokulardan hücre ve doku yıkım ürünlerini, enzimleri ve doku yıkımında görev alan molekülleri içerisine aldığı düşünülmektedir. Bunlardan dolayı DOS'un aktif doku yıkımının belirlenmesinde önemli bir rol oynayacağı düşünülmektedir (Page 1991).

Periodontitis vakalarında DOS'ta, serumda, tükürükte MMP-8 artmaktadır (Mantyla ve ark 2003, Mantyla ve ark 2006). Çoğu çalışmada kronik periodontitis (KP) ile artış göstermiş olan MMP 8 seviyesi, cerrahisiz periodontal tedavi yapılarak azalma göstermiştir (Mantyla ve ark 2003, Leppilahti ve ark 2011).

1.7. Sigara Bırakılmasına Yönelik Tedavideki Güncel Yaklaşımlar

Sigara bırakma tedavisi tütün kontrolünün en önemli yöntemlerinden birisidir. Ülke çapında her yıl on binlerce insanımızın yaşamının kurtarılmasında ve sağlığın geliştirilmesinde, sigara alışkanlığı ve bağımlılığının tedavisi önemlidir. Günümüzde, doktorların hastalarına sigara bırakmayı önerme oranı ABD'de sağlık kuruluşları için bir kalite standartları arasındadır, bizim ülkemizde de hızla bir standart haline gelmelidir (Fiore 2008).

Tütün bağımlılığı, davranışsal, bilişsel ve fizyolojik olayların bir araya gelmesi ile oluştuğundan bu alışkanlıktan vazgeçmek kolay olmamaktadır (Larzelere ve Williams 2012). Tütün bağımlılığı, sıklıkla tekrarlanan müdahale gerektiren kronik bir durumdur (Fiore 2008). Ancak etkili tedaviler uzun süreli ve kalıcı bıraktırma sağlayabilir. Çok az tütün kullanıcısı ilk denemede başarıyla bu alışkanlıktan vazgeçmektedir. Sigara içen kişilerin genellikle dördüncü ve beşinci sigara bırakma denemelerinde sigarayı başarılı bırakabildikleri ve sürdürebildikleri görülmüştür (Larzelere ve Williams 2012).

Sigara bırakma tedavisinin ilk adımı hastayı sigara bırakma konusunda motive etmek, bilgilendirmek, gerekli destek ve tedaviyi uygulamaktır (U,S, Preventive Services Task Force 2009, Larzelere ve Williams 2012). Sigara bırakma tedavisinde başarılı olmak için sigarayı bırakma konusunda istekli olan hastalara yaklaşımda 5A (Ask, Advise, Assess, Assist Arrange) 5Ö (Öğren, Öner, Ölç, Önderlik et ve Örgütle) stratejisinin uygulanması önerilmektedir. (Vidrine ve ark 2013). Sigara bırakma tedavisinde bireysel davranış değişikliği ve psikoterapinin yanında Food and Drug Administration (FDA) onaylı medikal ilaçlar bulunmaktadır. Bu ilaçlar arasında ilk tercih; Nikotin Replasman Terapi (NRT) (nikotin sakızı, inhaler, pastiller, burun spreyi, dilaltı tabletleri veya patlar), Bupropion sürekli salım, nikotinik asetilkolin reseptör parsiyel agonist vareniklindir. İkinci tercih ise klonidin ve nortriptyline'dir, sigara bıraktırmada etkili olduğu klinik deneylerle gösterilmiştir ancak kullanımları yaygın değildir (Fiore 2008, Andreas ve ark 2013).

Sigara bırakmanın tedavisinde son yıllarda alternatif ve tamamlayıcı tıp tedavileride (elektroakapunktur, hipnoterapi vb.) kullanılmaya başlamıştır (Fiore 2008, Cabıoğlu ve ark 2012, Larzelere ve Williams 2012, Andreas ve ark 2013, Pihtili 2014). Bu tedaviler arasında yer alan Mora Terapi (elektroakapunktur) maddelere özgü zayıf elektromanyetik frekanslar yoluyla müdahaleyi amaçlayan, üretilmiş tıbbi cihazlar yardımıyla yapılan bir tamamlayıcı tıp yöntemidir. Mora-Biorezonans yöntemi ilk kez 1970'li yıllarda Alman doktor Franz Morell tarafından kullanılmaya başlanmıştır. Ülkemizde son 7 yıl Mora Terapi ile sigara bırakma tedavisi uygulanmaya başlanmıştır (Nienhaus ve Galle 2006). Bu tedavi yönteminin bağımlılıklar konusundaki kullanımı, deneyimli uzman hekimlerin kontrolünde,

hastanın bağımlılık, depresyon ve klinik değerlendirmesi sonucuna göre ve endikasyon durumunda yapılması uygun görülmektedir. Bu tedavinin birçok farklı endikasyonlarda kullanılabileceği gösterilmiştir (Herrmann 1998, Nienhaus ve Galle 2006).

1.8. Sigarayı Bırakmanın Ağız ve Periodontal Dokulara Etkisi

Sigara kullanımı oral kanser, oral lezyonlar ve periodontal hastalıklar için risk faktörüdür. Rekürrent aftöz lezyonların, sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Sigarayı bırakınca aftöz lezyonların oluşumunun arttığı belirlenmiştir (Mirbod ve ark 2001).

Sigarayı bıraktıktan sonra, oral lezyonlarda ilk 6 haftada artış gözlenmektedir. Lokal semptomlar orta derecede ve tölere edilebilmektedir (Wallström ve ark 1999). NRT ile rekürrent aftöz lezyonların daha az oluştuğu belirlenmiştir (Marakoğlu ve ark 2007).

Sigara içenlerde melanin pigmentasyonu görülme sıklığının içmeyenlere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Marakoğlu ve ark 2007).

Sigarayı bırakmanın periodontal dokular üzerinde uzun dönemde yararlı etkisinin olduğu gözlenmiştir (Genco 2000). Sigarayı bıraktıktan on iki ay sonra sigara içen bireylerle klinik parametreler karşılaştırıldığında sondalama cep derinliğinde önemli bir azalma gözlenmiştir (Preshaw ve ark 2005). On yıl takibi yapılan bir diğer çalışmada ise; sigarayı bırakan bireylerde içen bireylere göre radyografik olarak alveolar kemik kaybının daha az olduğu gözlenmiştir (Bolin ve ark 1993). Sigarayı bırakmanın mineralize dokulara yararlı etkisi olmaktadır (Cesar-Neto ve ark 2006).

Mevcut çalışmada, sigara içen ve sigarayı bırakan KP'li hastalara başlangıçta diş yüzey temizliği (DYT) ve 8. haftada kök yüzeyi düzleştirmesi (KYD) yapılarak başlangıç,1.,8. ve 12. haftada DOS örnekleri alınmıştır. Sigarayı bırakan KP'li hastalar çalışmanın 0. gününde sigarayı bırakmışlardır. Her iki grubun DOS 'ta

RANKL, OPG ve MMP-8 düzeyleri arasında farklılık olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Grubu

Mevcut çalışmada, hasta grubu 18'i kadın 22'si erkek toplamda 40 bireyden oluşmaktadır. Sigara içen grup (S+); Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'ne başvuran KP'li hastalardan oluşmaktadır. Sigarayı bırakan grup (S-) ise; Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilimdalı'nda sigara bırakma danışmanlık hizmeti ile sigarayı bırakan ve kliniğimize gelen KP'li hastalardan oluşmaktadır. Her iki grup 27-52 yaşları arasında olup, cinsiyet ve yaşları eş tutulmuştur. Her iki grupta KP teşhisi klinik ve radyografik muayene ile konulmuştur (Armitage 1999).

Çalışma için gerekli olan etik kurul onayı Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Bkz. Ek- A). Çalışmaya dahil edilecek bireylere çalışma ile ilgili detaylı bilgiler verilmiştir. Ayrıca çalışmaya dahil edilecek bireylerden aydınlatılmış onam formları alınmıştır (Bkz. Ek- B).

Çalışmaya dahil edilecek bireylerin;

1) Sistemik rahatsızlıklarının bulunmaması
2) Son altı ay içerisinde periodontal tedavi görmemesi
3) Son altı ay içerisinde antibiyotik, antienflamatuvar vb. gibi sistemik durumu etkileyen ilaçlar kullanmamış olması
4) Hamile olmaması
5) Ortodontik tedavi görmemiş olması,
6) İmmün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit A, B veya C virüsü taşımamasına dikkat edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardır:

- 25-60 yaş aralığında olmak
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
- Bireylerin ağzında 3.molar dişler haricinde en az 20 dişin olması
- Generalize KP teşhisi konmuş olması

- En az 8 bölgede; SCD ≥4mm
- En az 4 bölgede; KAS ≥4mm
- SK %≥30'dan fazla olmalıdır.

Çalışmaya dahil olan hastaların klinik ve radyografik değerlendirmeleri yapılmış olup bir sonraki seansta cerrahisiz periodontal tedavi uygulanmak üzere kliniğe çağrılmıştır.

2.2. Periodontal Teşhis

Hastaların periodontal durumlarının teşhisinde klinik periodontal parametreler, panoramik ve periapikal radyografiler kullanılmıştır. KP teşhisi Amerikan Periodontoloji Akademisi'nin 1999 yılında yayınladığı sınıflandırma esas alınarak yapılmıştır (Armitage 1999). KP teşhisi için, dişeti rengine ve kıvamındaki değişikliklere, dişeti enflamasyonuna, sondalamada kanama bulgusuna, patolojik cep varlığına, klinik ataşman kaybına, radyografik olarak ise alveolar kemik kaybı varlığına, ayrıca tüm ağızdaki dişlerin %30'undan çoğunun etkilenmiş olmasına dikkat edilmiştir.

2.3. Çalışma Planı

Çalışmanın başlangıcında, tüm bireylerin tedaviye başlamadan önce periodontal ölçümleri, klinik ve radyografik değerlendirmeleri yapılmıştır. S+ ve S- yaş, cinsiyet, sigara içme yılları açısından eş tutulmuştur. Expiryum havasında karbonmonooksit (CO) ölçümleri cihaz[₪] ile ölçülmüştür. CO düzeyi 0-100 ppm arasında ölçülmektedir.

S+; Sigara içen KP'li 20 bireyden oluşmaktadır. Sigara içenlerin değerlendirilmesinde ABD'de kullanılan sigara içme durum tasnifinin Türkçe sürümü kullanılmıştır (Prochaska ve ark 1994, Sezer ve ark 2001). Bireylerin sigara içme paket yılları hesaplanmıştır. Sigara içenlerin bağımlılık durumları Fagerström bağımlılık testine (Fagerström ve ark 1991) göre değerlendirilmiştir.

[₪] piCO Smokerlyzer Breath CO Monitor Bedfront Scientific England UK

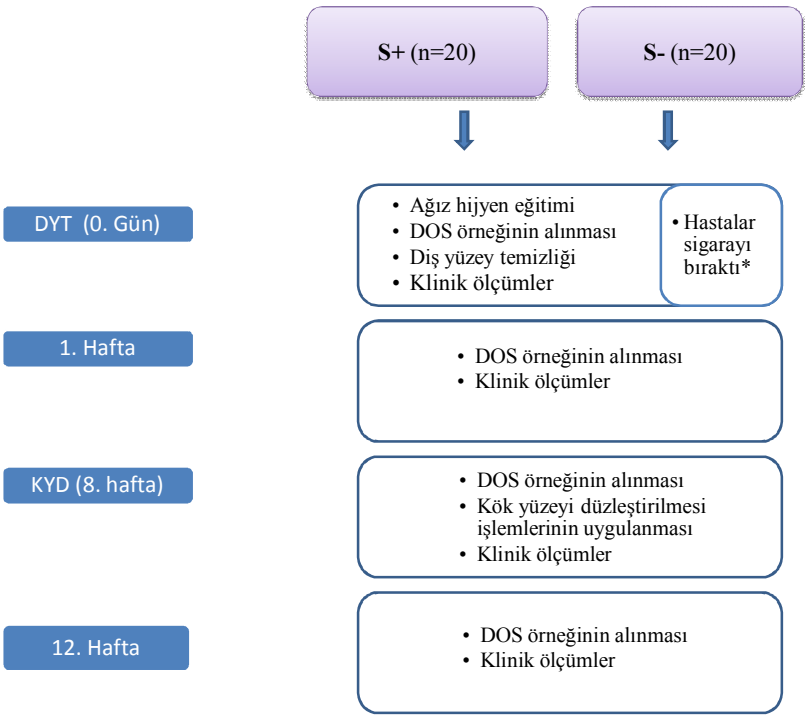
Sigara içme durumları expiryum havasındaki CO ölçümlerinin 5 ppm'den fazla olarak ölçülmesi ile doğrulanmıştır (Türkcan ve ark 2004).

S-; Sigarayı bırakan KP'li 20 bireyden oluşmaktadır. Sigara içme durumlarının değerlendirilmesinde ABD'de kullanılan sigara içme durum tasnifinin Türkçe sürümü kullanılmıştır (Prochaska ve ark 1994, Sezer ve ark 2001). Bireylerin sigara içme paket yılları hesaplanmıştır. Sigarayı bırakanların bağımlılık derecesi Fagerström bağımlılık testine (Fagerström ve ark 1991) göre değerlendirilmiştir. Sigara bırakanların expiryum havasında CO ölçümleri ölçümleri 5 ppm'den az olarak değerlendirilmiştir (Türkcan ve ark 2004).

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda sigarayı medikal tedavi almadan bırakmak isteyen, davranış değişikli ve Mora Terapisi ile bırakmak isteyenler (Mora terapi alması uygun olan hastalar) bu gruba alınmıştır. Bireyler sigara bıraktıktan bir hafta sonra, 8 hafta ve 12 hafta sonra aynı klinik tarafından kontrole çağrılarak, sigara bırakma durumları CO ölçümü yapılarak doğrulanmıştır.

Hastaların ölçümleri yapıldıktan sonraki başlangıç aşamasında, hastaların her bir quadrantından dişin sondalamada cep derinlikleri 4 mm ve üzerinde olan bir bölgesinden DOS örneği alınmıştır. Toplamda bir seansta dört dişinden DOS örneği alınmıştır. Daha sonra DYT işlemleri yapılmıştır. Diş fırçası ve diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanımını kapsayan ağız hijyen eğitimi verilmiştir.

Daha sonra hastalardan 1. hafta, 8. hafta ölçümler tekrarlanmıştır. Sekizinci hafta kök yüzeyi temizliği ve düzleştirilmesi işlemleri uygulanmıştır. Başlangıçtan 12 hafta sonra tüm ölçümler tekrarlanmıştır.



S+: Sigara içen kronik periodontisli bireyler, S-: Sigarayı bırakan kronik periodontisli bireyler. * Sadece S-.

2.4. Klinik Değerlendirme

Her hastadan öncelikle panoramik ve gerekirse periapikal radyografiler alınmıştır. Hastaların periodontal durumlarının değerlendirilmesi amacıyla başlangıç periodontal tedavi öncesi, plak indeksi (Pİ) (Silness ve Löe 1964), gingival indeks (Gİ) (Löe ve Silness 1963), sondalamada kanama yüzdesi (SK), klinik ataşman seviyesi (KAS), sondalama cep derinliği (SCD) kayıtları alınmıştır. Cep derinliği ölçümleri sırasında Williams periodontal sondun basınç yapılmaksızın kendi ağırlığı ile dişlerin uzun eksenine paralel olarak uygulanmasına dikkat edilmiştir. Klinik ölçümlerin tümü tek bir çalışmacı tarafından yapılmıştır. Klinik indeksler aşağıdaki kriterlere göre değerlendirilmiştir.

2.4.1. Silness-Löe Plak İndeksi (Pİ) (Silness ve Löe 1964)

Bütün dişlerin fasial, lingual, mesial ve distal dört yüzeyine bakılmıştır.

0: Diş yüzeyinin dişeti bölgesinde hiç bakteri plağı yok.

1: Göz ile dişin yüzeyinde bakteri plağı görülmemekte fakat sondalama işleminden sonra sondun ucunda bakteri plağı izlenmektedir.

2: Dişeti bölgesi ince ve orta düzeyde bakteri plağı ile kaplıdır ve bu birikinti gözle seçilebilmektedir.

3: Fazla miktarda yumuşak birikinti vardır, kalınlığı dişeti oluğunu tamamen doldurmuştur ve interdental bölge yumuşak debris ile doludur.

Dişin her yüzeyi için ayrı ayrı skor hesaplanmıştır ve toplam değer dörde bölünerek dişin skoru belirlenmiştir.

2.4.2. Gingival İndeks (Gİ) (Löe ve Silness, 1967)

Bütün dişlerin fasial, lingual, mesial ve distal dört yüzeyine bakılmıştır. Dişlere verilen skorlar toplanıp dörde bölünerek her bir dişin gingival indeksi hesaplanıp sonra, tüm dişlere ait ortalama değerler toplanıp diş sayısına bölünerek birey için Gİ değeri belirlenmiştir.

0: sağlıklı dişeti.

1: hafif enflamasyon, hafif renk değişikliği, ödem var, sondalamada kanama yok.

2: orta dereceli enflamasyon, dişeti parlak kırmızı, ödemli sondalamada kanama var.

3: şiddetli enflamasyon, belirgin kırmızılık ve ödem spontan kanamaya meyil ve ülserasyon var.

2.4.3. Sondalamada Kanama Yüzdesi (SK) (Löe, 1967)

Dişlerin cep derinliği ölçümünü takiben toplam altı yüzeyinden cep derinliği ölçümü 30 saniye sonra sulkusta kanama olup olamamasına göre pozitif veya negatif olarak skorlama yapılmıştır. Her hastada sondalama yüzdesi hesaplanmıştır;
kanayan yüzey sayısı \ total diş yüzey sayısı x 100.

2.4.4. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS)

Klinik ataçman seviyesi, mine-sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafenin ölçülmesi ile elde edilmiştir. Silverston, Burgett ve Ramfjord (1975), çekim öncesi ve sonrasında yaptıkları ölçümlerle, mine-sement sınırı ile bağ dokusu ataşmanının kuronal seviyesi arasındaki mesafenin sağlıklı olarak ölçülebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Williams periodontal sondu kullanılarak her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal, distolingual, lingual ve meziolingual olmak üzere altı noktadan ölçüm yapılmıştır.

Her hasta için ortalamalar hesaplanmıştır. Klinik ataşman seviyesi başlangıç ve tedavi sonrası farkı ile değerlendirilmiştir.

2.4.5. Sondalama Cep Derinliği (SCD)

Dişeti kenarı ile sondlanabilir sulkus ile cep tabanı arası mesafe Williams periodontal sondu ile ölçülmüştür. Meziobukkal, bukkal, distobukkal, distolingual, lingual ve meziolingual olmak üzere altı noktadan ölçüm yapılmıştır. Sondalama esnasında sondalama hatalarının uygulanmamasına dikkat edilmiştir. Daha sonra tüm ölçümlerin aritmetik ortalaması alınarak her bir dişe ve hastaya ait değerler belirlenmiştir.

2.6. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi

DOS örnekleri her hastanın dört farklı quadranından en derin cep derinliğine sahip birer diş olmak üzere toplam dört dişten alınmıştır. DOS örnekleri Periopaper[b] yardımıyla toplanmıştır. Bölgeler işlem öncesi steril tamponlarla tükürükten izole edilerek, supragingival biyofilm uzaklaştırılmıştır. Örneklenen diş yüzeyleri hafifçe hava sıkıp kurutularak, Periopaper sulkusta hafif direnç hissedilene kadar ilerletilerek 30 saniye bekletilmiştir.

[b] Periopaper, Oraflow, Smithtown, NY.

Kan ve tükürük ile kontamine olan stripler değerlendirilmeye alınmamıştır. Bu işlem ile hastadan elde edilen dört strip, 500 µl fosfat tampon Phosphate Buffer Saline (PBS pH 7,4) içeren eppendorf tüp içerisine konularak, -80 °C'de muhafaza edilmiştir.

Hastalardan alınan DOS örneklerinin RANKL, OPG, MMP-8 düzeylerinin ölçümü Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilimdalı Endokrinoloji laboratuvarlarında Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

2.7. Biyokimyasal değerlendirme

2.7.1. RANKL, OPG Analizi

Biyokimyasal analizler The (RD193004200R) Human sRANKL (total), OPG (The RD194003200) Human Osteoprotegeri ELISA ticari kitleri[φ] kullanılarak yapılmıştır. Analizlere başlamadan önce derin dondurucudan çıkarılan tüm örnekler ve kit içeriklerini oda ısısına getirilmesi sağlandı. Mikroplate yuvalarına 50 µl standart tampon konularak ve üzerlerine 50 µl uygun düzeylerde standartlar veya DOS örnekleri eklenmiştir. Oda ısısında iki buçuk saat inkübasyonun ardından yıkama cihazında 4 kere 300 µl yıkama solüsyonu kullanılarak yıkama yapılmıştır. Sıvı kısım tamamen boşaltıldıktan sonra yuvalara 100 µl Streptavidin solüsyonu eklenip üzeri kapatılarak bir saat oda ısısında inkübe edilmiştir. Sonrasında tekrar yıkama cihazında 4 kere 300 µl yıkama solüsyonu kullanılarak yıkama yapılmıştır ve yuvalara 100 µl Streptavidin solüsyonu ilave edilmiştir. Üzeri kapatılan plate'ler 45 dakika oda ısısında inkübe edilmiştir. Ardından tekrar yıkama cihazında 4 kere 300 µl yıkama solüsyonu kullanılarak yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. Her bir kuyucuğa 100 µl 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB) solüsyonu verilerek, oda ısısında 30 dakika inkübe edilmiştir. Bekleme süresinin sonunda 50µl stop solüsyonu (0,2 M sülfürik asit) eklenerek reaksiyon durdurulmuş ve 450 nm'de Elisa[≠] okuyucu ile örnekteki düzeyler belirlenmiştir.

[φ]Biovender Human sRANKL, Human Osteoprotegeri ELISA Kit

[≠]Biotek ELx800 Absorbance Reader USA.

2.7.2. MMP-8 Analizi

Biyokimyasal analiz ticari kitlerde belirtilen protokole uygun olarak hazırlanmıştır. MMP-8 ELISA kit[€] kullanılmıştır. Standartların hazırlanması amacıyla kit içerisindeki stok standartlar kit prosedürüne uygun olarak sulandırılmıştır. Öncelikle plate üzerindeki yuvalara uygun kosantrasyonlarda standartlar ve 100 µl DOS örnekleri ilave edilmiştir ve üzerleri kapatılarak iki buçuk saat oda ısısında inkübasyona bırakılmıştır. Daha sonra plaklar otomatik yıkayıcıda yıkama solüsyonu ile dört kez yıkanmıştır. Yıkamanın ardından 100 µl bağlantılı antikor (tracer) her bir plate yuvasına eklenmiştir ve üzerleri örtülerek bir saat oda ısısında hafif sallanarak tutulmuştur. Bekleme süresinin sonunda plak içeriği otomatik yıkayıcıda dört kez yıkama solüsyonu ile tekrar yıkanarak nonspesifik bağlanmalar uzaklaştırılmıştır. Yıkamanın ardından plate yuvalarına 100 µl Streptavidin solüsyonu verilmiş ve 45 dakika oda ısısında çalkalayıcıda bekletilmiştir. Son olarak yukarıda belirtilen yıkama işlemleri tekrarlanarak her plate yuvasına 100 µl TMB çözeltisi eklenmiş ve oda ısısında 30 dakika çalkalayıcıda inkübe edilmiştir. Bekleme süresinin sonunda 50µl asit stop solüsyonu eklenerek (0,2 M sülfürik) reaksiyon durdurulmuş ve 450 nm'de Elisa okuyucu ile örnekteki düzeyler belirlenmiştir.

2.8. Veri Analiz Yöntemleri

Verileri analiz ederken değerlerin normal dağılıma uygunluğu ve varyans eşitliğine bakılarak parametrik veya parametrik olmayan testlerin uygulanabilirliğine karar verilmiştir. Veriler için normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak, yine varyans homojenliği için Levene testi kullanılarak test edilmiştir.

Yapılan Kolmogorov-Smirnov testi ve Levene testi sonucunda verilerin analizi için Parametrik testlerden bağımlı ikiden fazla grup için Tekrarlı ANOVA(Tek Yönlü Varyans Analizi) Testi, bağımsız iki grup için Bağımsız iki örneklem Student-t testi ve bağımlı iki grup için Bağımlı iki örneklem t Testi kullanılmıştır.

[€]Raybiotech Human MMP-8 ELISA Kit

Verilerin analizinde SPSS 15 (Statistical Package for the Social Sciences) İstatistik Paket Programı kullanılmıştır.

3. BULGULAR

Mevcut çalışma, sigara içen ve sigarayı bırakan, generalize KP teşhisi konulan toplam 40 hastayla tamamlanmıştır. S+, yaşları 27-49 arasında değişen (ortalama=33,75±1,39) toplam 20 hastadan oluşmaktadır. S- ise, yaşları 27-52 arasında değişen (ortalama=34,65±1,30) toplam 20 hastadan oluşmaktadır (Çizelge 3.1.). Sigara içenlerin ve bırakanların bağımlılık durumları Fagerström bağımlılık testine (Fagerström ve ark 1991) göre değerlendirilmiştir. S+'nın %21,12' si düşük derecede bağımlı, %31,22' si orta derecede bağımlı, %47,65' i ileri derecede bağımlıdır. S-'nin ise %15,38' i düşük derecede bağımlı, %42,46' sı orta derecede bağımlı, %42,15' i ileri derecede bağımlıdır.

Çizelge 3.1. Tüm bireylerin yaş dağılımları.

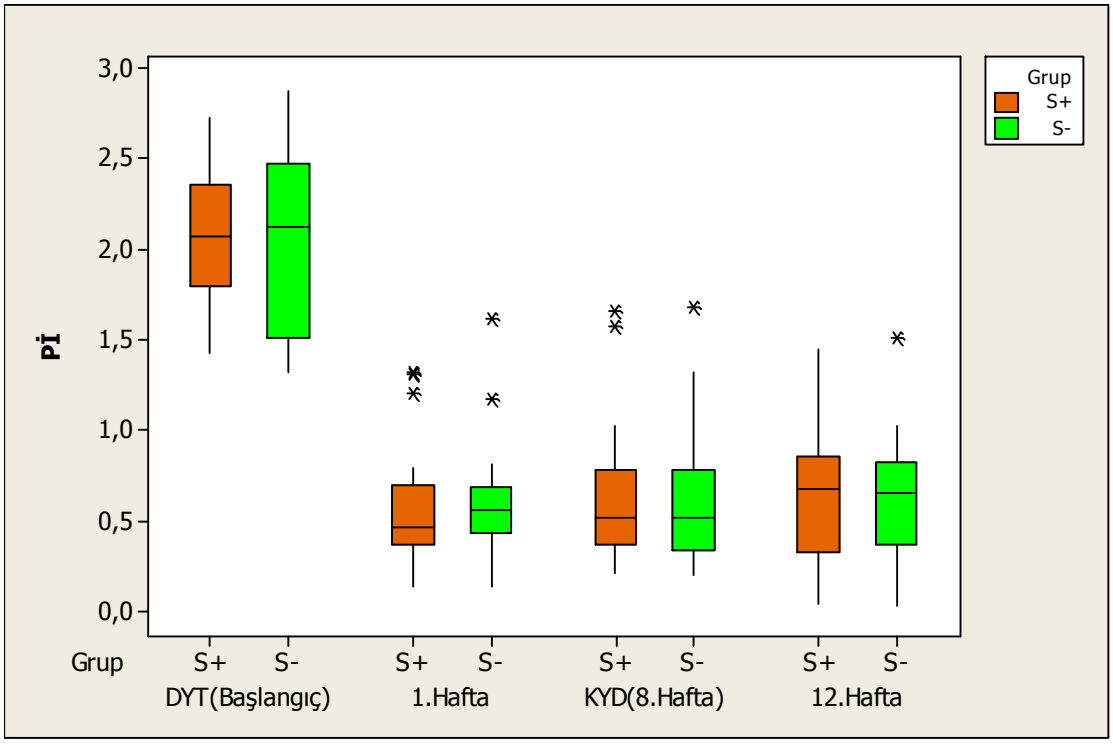
Cinsiyet (Sayı)	Kadın **(18)**		Erkek **(22)**	
	n	**Yaş**	**t**	**p**
S+	20	33,75±1,39		
			-0,472	0,640
S-	20	34,65±1,30		

Bağımsız iki grup ortalaması için Student t-testi uygulanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktur (S+: Sigara içen kronik periodontitisli bireyler, S-: Sigarayı bırakan kronik periodontitisli bireyler).

3.1. Klinik Bulgular

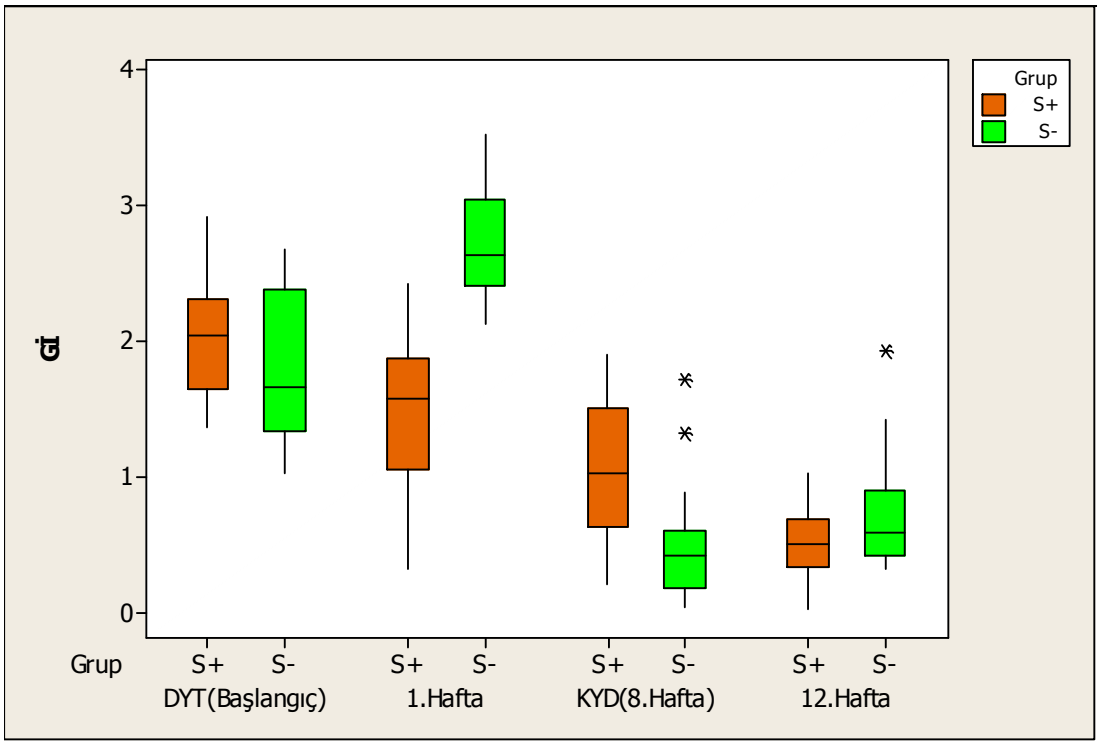
Sigara içen grubun, plak indeksi başlangıca göre tüm haftalarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterirken, başlangıç hariç diğer tüm haftalar arasında bir fark gözlenmemiştir (Şekil 3.1.). Gingival indeks, başlangıca göre tüm haftalarda, 1. haftaya göre 8. haftada, 8. haftaya göre 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Sondalamada kanama yüzdesi, başlangıca göre 1. hafta azalma gösterirken istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir. Klinik ataşman seviyesi ve sondalama cep derinliği, başlangıca göre 8.haftada anlamlı bir azalma gösterirken

başlangıç, 1. ve 8. haftaya göre 12. haftada, 12. haftada ise tüm haftalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir (Çizelge 3.2.).



Şekil 3.1. Grupların DYT (başlangıç),1. hafta, KYD (8. hafta) ve 12. hafta Pİ değerleri *İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). (S+: Sigara içen kronik periodontitisli bireyler, S-: Sigarayı bırakan kronik periodontitisli bireyler) Pİ: plak indeksi, DYT: diş yüzey temizliği, KYD: kök yüzey düzleştirmesi.

Sigarayı bırakan grubun plak indeksi, başlangıca göre tüm haftalarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir. Ayrıca1.hafta, 8. hafta ve 12. haftalar arasında fark gözlenmemiştir. Gingival indeks, 1. haftada başlangıca göre artış gösterirken başlangıca, 1. haftaya göre 8. haftada azalma ve tüm haftalara göre ise 12. haftada da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir (Şekil 3.2.).



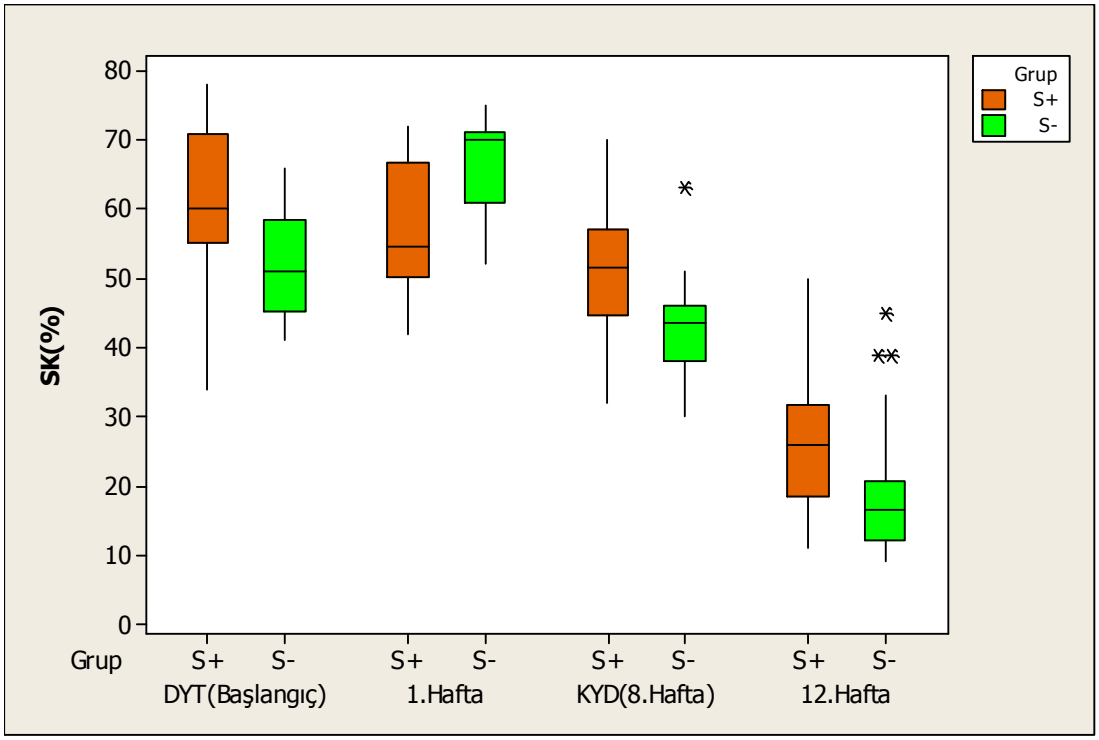
Şekil 3.2. Grupların DYT (başlangıç),1. hafta, KYD (8. hafta) ve 12. hafta Gİ değerleri*İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). (S+: Sigara içen kronik periodontitisli bireyler, S-: Sigarayı bırakan kronik periodontitisli bireyler) Gİ: gingival indeks, DYT: diş yüzey temizliği, KYD: kök yüzey düzleştirmesi.

Çizelge 3.2. Klinik ölçümlerin ağız ortalamalarının sigara içen kronik periodontitisli ve sigarayı bırakan kronik periodontitisli bireylerin grup içi değerlendirilmesi

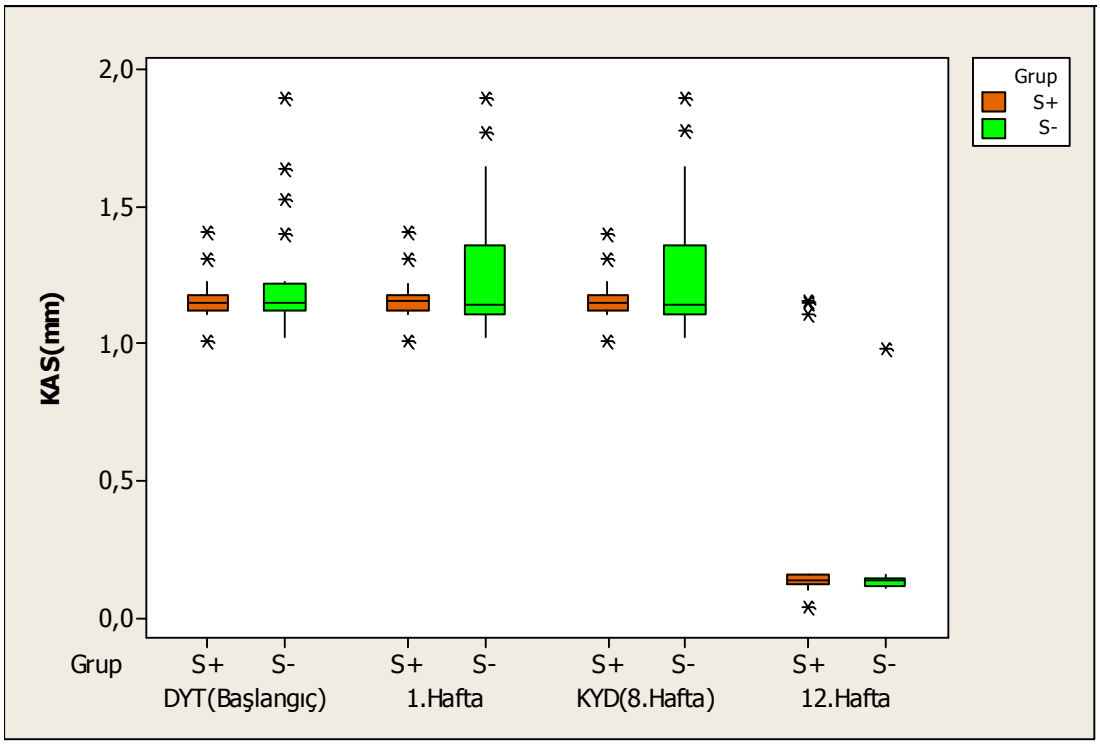
		n	Başlangıç Ort ± SE	1.Hafta Ort ± SE	8.Hafta Ort ± SE	12.Hafta Ort ± SE	p
S+	**Pİ**	20	2,0805±0,8	0,5764±0,75[a]	0,6367±0,8[a]	0,6308±0,78[a]	0,000
	Gİ	20	2,0008±0,08	1,4565±0,12[a]	1,0525±0,1[ab]	0,5243±0,5[abc]	0,000
	SK (%)	20	59,9±2,75	56,5±2,23	51,7±2,05[a]	25,8±2,14[abc]	0,000
	KAS (mm)	20	1,1651±0,02	1,1651±0,01	1,1645±0,01	0,2802±0,08[abc]	0,000
	SCD (mm)	20	3,5195±0,1	3,3920±0,09	3,3570±0,09	1,9791±1,4[abc]	0,000
S-	**Pİ**	20	2,0696±0,11	0,6125±0,7[a]	0,6273±0,08[a]	0,6385±0,07[a]	0,000
	Gİ	20	1,7991±0,12	2,7393±0,1[a]	0,4870±0,09[ab]	0,7379±0,09[abc]	0,000
	SK (%)	20	51,9±1,7	67,25±1,3[a]	42,65±1,61[ab]	19,35±2,41[abc]	0,000
	KAS (mm)	20	1,2362±0,04	1,2633±0,05	1,2627±0,05	0,1752±0,04[abc]	0,000
	SCD (mm)	20	3,1250±0,16	3,0710±0,15	3,08±0,17	2,1310±0,17[abc]	0,000

*Grup içi istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Bağımlı grupların karşılaştırılmasında Paired samples t- testi uygulanmıştır. a,b,c: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arası farklar anlamlıdır ($p<0,05$),**a:** Başlangıca göre, **b:** 1.haftaya göre, **c:** 8.haftaya göre istatistiksel fark (S+: Sigara içen kronik periodontitisli bireyler, S-: Sigarayı bırakan kronik periodontitisli bireyler).

Sondalamada kanama yüzdesi, başlangıca göre 1. haftada artış gösterirken başlangıca ve 1. haftaya göre 8. haftada, tüm haftalara göre ise 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir. Klinik ataşman seviyesi ve sondalama cep derinliği, tüm haftalara göre 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir (Şekil3.3.), **(**Şekil3.4.).



Şekil 3.3. Grupların DYT (başlangıç),1. hafta, KYD (8. hafta) ve 12. hafta SK değerleri*İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). (S+: Sigara içen kronik periodontitisli bireyler, S-: Sigarayı bırakan kronik periodontitisli bireyler) SK: sondalamada kanama yüzdesi, DYT: diş yüzey temizliği, KYD: kök yüzey düzleştirmesi.



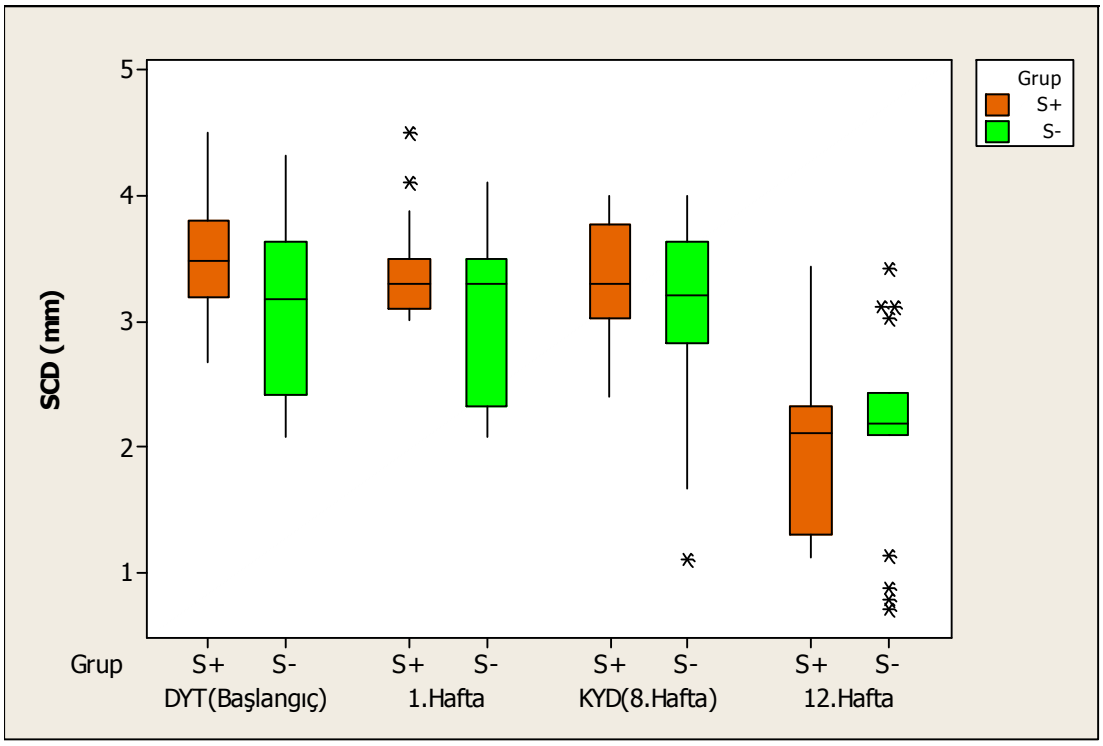
Şekil 3.4. Grupların DYT (başlangıç),1. hafta, KYD (8. hafta) ve 12. hafta KAS değerleri *İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). (S+: Sigara içen kronik periodontitisli bireyler, S-: Sigarayı bırakan kronik periodontitisli bireyler) KAS: klinik ataçman seviyesi, DYT: diş yüzey temizliği, KYD: kök yüzey düzleştirmesi.

Çizelge 3.3. Klinik ölçümlerin ağız ortalamalarının sigara içen ve sigarayı bırakan bireylerin gruplar arası değerlendirilmesi

		Başlangıç		1.Hafta		8.Hafta		12.Hafta	
		Ort ± SE	**p**	**Ort ± SE**	**p**	**Ort ± SE**	**p**	**Ort ± SE**	**p**
Pİ (n=20)	S+	2,0805 ± 0,8	0,937	0,5764 ± 0,75	0,729	0,6367 ± 0,8	0,940	0,63 ± 0,78	0,944
	S-	2,0696 ± 0,11		0,6125 ± 0,7		0,6273 ± 0,08		0,63 ± 0,07	
Gİ (n=20)	S+	2,0008 ± 0,08	0,184	1,4565 ± 0,12	0,000*	1,0525 ± 0,1	0,000*	0,5243 ± 0,5	0,059
	S-	1,7991 ± 0,12		2,7393 ± 0,1		0,4870 ± 0,09		0,7379 ± 0,09	
SK (%) (n=20)	S+	59,9 ± 2,75	0,019*	56,5 ± 2,23	0,000*	51,7 ± 2,05	0,001*	25,8 ± 2,14	0,053
	S-	51,9 ± 1,7		67,25 ± 1,3		42,65 ± 1,61		19,35 ± 2,41	
KAS (mm) (n=20)	S+	1,1651 ± 0,02	0,179	1,1651 ± 0,01	0,102	1,1645 ± 0,01	0,103	0,2802 ± 0,08	0,268
	S-	1,2362 ± 0,04		1,2633 ± 0,05		1,2627 ± 0,05		0,1752 ± 0,04	
SCD (mm) (n=20)	S+	3,5195 ± 0,1	0,044*	3,3920 ± 0,09	0,075	3,3570 ± 0,09	0,170	1,9791 ± 1,4	0,506
	S-	3,1250 ± 0,16		3,0710 ± 0,15		3,08 ± 0,17		2,1310 ± 0,17	

*Gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Bağımsız iki grup ortalaması için Student t-testi uygulanmıştır. (S+: Sigara içen kronik periodontitisli bireyler, S-: Sigarayı bırakan kronik periodontitisli bireyler).

Tedavi öncesinde sigara içen ve sigarayı bırakan gruplar arasında plak indeksi, gingival indeks ve klinik ataşman seviyesi açısından istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir. Ancak sondalamada kanama yüzdesi ve sondalama cep derinliği sigara içen grupta istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.5.).



Şekil 3.5. Grupların DYT (başlangıç),1. hafta, KYD (8. hafta) ve 12. hafta SCD değerleri *İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). (S+: Sigara içen kronik periodontitisli bireyler, S-: Sigarayı bırakan kronik periodontitisli bireyler) SCD: sondalamada cep derinliği, DYT: diş yüzey temizliği, KYD: kök yüzey düzleştirmesi.

Sigarayı bırakan KP'li bireylerin, gingival indeks ve sondalamada kanama yüzdesi 1. haftada istatistiksel olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir. Ancak plak indeksi, klinik ataşman seviyesi ve sondalama cep derinliği açısından istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir.

Sigara içen KP'li bireylerin, sigarayı bırakan KP'li bireylere göre 8. haftada gingival indeks ve sondalamada kanama yüzdesi istatistiksel olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir. Ancak plak indeksi, klinik ataşman seviyesi ve sondalama cep derinliği açısından istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir (Çizelge 3.3.).

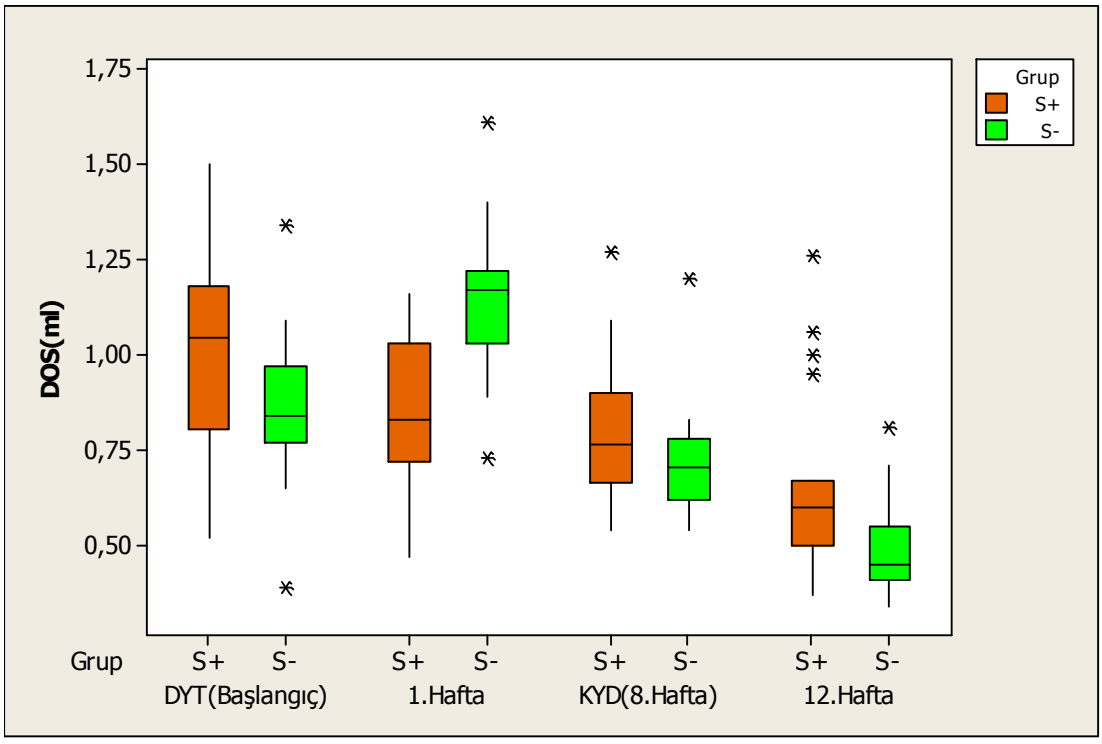
Gruplar arasında klinik ölçümler açısından, 12. haftada istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir.

3.2. Biyokimyasal Bulgular

Sigara içen grubun DOS hacmi başlangıca göre tüm haftalarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir. DOS OPG düzeyi başlangıca göre 1. haftada

artmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak 1. haftaya göre 8. haftada, başlangıca ve 1. haftaya göre ise 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı bir artma gözlenmiştir. DOS MMP-8 düzeyi başlangıca göre tüm haftalarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterirken, DOS RANKL düzeyi ve DOS RANKL/ OPG düzeyi grup içinde fark göstermemiştir (Çizelge 3.4.).

Sigarayı bırakan grupta DOS hacmi başlangıca göre 1. haftada istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterirken, başlangıç ve 1. haftaya göre 8. haftada, tüm haftalara göre 12. haftada azalma göstermiştir (Şekil 3.6.). DOS OPG düzeyi başlangıca göre 1. ve 8. haftada, başlangıç ve 1. haftaya göre 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir. DOS MMP-8 düzeyi başlangıca göre 8. ve 12. haftalarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterirken 1. haftada anlamlı bir artış göstermiştir. DOS RANKL düzeyinde tüm haftalara göre 12. haftada azalma gösterirken, DOS RANKL/OPG düzeyi grup içinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.



Şekil 3.6. Grupların DYT (başlangıç),1. hafta, KYD (8. hafta) ve 12. hafta DOS hacimleri *İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). (S+: Sigara içen kronik periodontitisli bireyler, S-: Sigarayı bırakan kronik periodontitisli bireyler). DYT: diş yüzey temizliği, KYD: kök yüzey düzleştirmesi.

Çizelge 3.4. Sigara içen ve sigarayı bırakan bireylerin grup içi DOS hacmi ve RANKL, OPG ve MMP-8 düzeylerinin karşılaştırılması

		n	Başlangıç Ort ± SE	1.Hafta Ort ± SE	8.Hafta Ort ± SE	12.Hafta Ort ± SE	P değeri
S+	**DOS** (µl)	20	1,0150±0,6	0,8530±0,04[a]	0,7970±0,04[a]	0,6450± 0,05[abc]	0,002
	OPG (ng/ml)	20	0,479±81	0,693±192	1,211±373[b]	1,823±465[ab]	0,023
	MMP-8 (ng/ml)	20	2336,223± 217,894	1262,060± 159,728[a]	1442,666± 111,039[a]	1112,746± 117,696[a]	0,000
	RANKL (ng/ml)	20	5,172± 1,909	5,194±640	4,161±527	3,723±520	0,444
	RANKL/ OPG	20	12,27±1,75	13,31±1,79	8,87±1,6	10,22±6,27	0,313
S-	**DOS** (µl)	20	0,8570± 0,04	1,1435±0,04[a]	0,7180±0,03[ab]	0,49±0,02[abc]	0,000
	OPG (ng/ml)	20	0,999± 0,115	2,181± 0,392[a]	2,798± 0,353[a]	3,678± 0,522[ab]	0,000
	MMP-8 (ng/ml)	20	2847,217± 322,795	874,363± 62,612[a]	1510,275± 147,422[ab]	1413,239± 119,259[ab]	0,000
	RANKL (ng/ml)	20	5781,7± 1182	4143,88±961	3276,44±408	1786,92± 135[abc]	0,000
	RANKL/ OPG	20	2,33±0,33	2,19±0,26	1,55±0,2	1,67±0,2	0,117

*Grup içi istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Bağımlı grupların karşılaştırılmasında Paired samples t- testi uygulanmıştır. a,b,c: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arası farklar anlamlıdır ($p<0,05$),**a:** Başlangıca göre, **b:** 1.haftaya göre, **c:** 8.haftaya göre istatistiksel fark. (S+: Sigara içen kronik periodontitisli bireyler, S-: Sigarayı bırakan kronik periodontitisli bireyler)

Sigara içen KP'li bireylerin başlangıç DOS hacmi sigarayı bırakan bireylere göre, sigarayı bırakan periodontitisli bireylerin ise başlangıç DOS OPG düzeyi sigara içen bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir. Gruplar arasında başlangıç DOS MMP-8 düzeyi ve DOS RANKL düzeyi açısından fark gözlenmemiştir. Sigara içen KP'li bireylerin başlangıç DOS RANKL/OPG oranı istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Çizelge 3.5.).

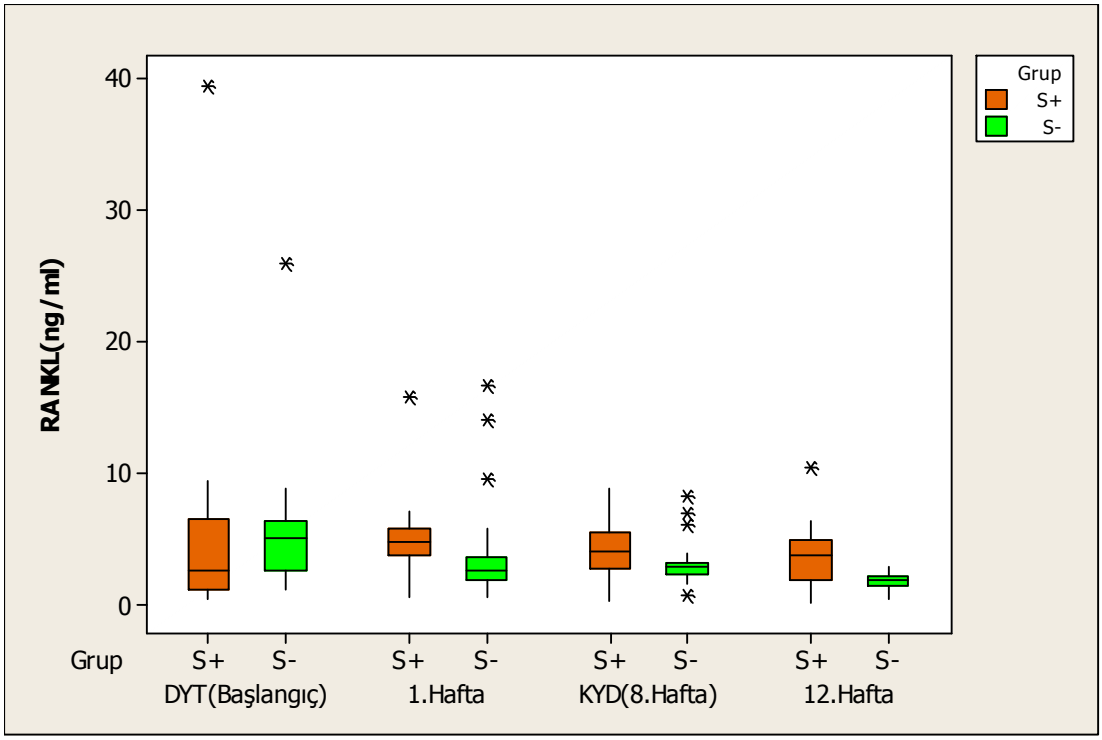
Çizelge 3.5. Sigara içen ve sigarayı bırakan bireylerin gruplar arası DOS hacmi ve RANKL, OPG ve MMP-8 düzeylerinin karşılaştırılması

		Başlangıç		1.Hafta		8.Hafta		12.Hafta	
		Ort ± SE	p	Ort ± SE	p	Ort ± SE	p	Ort ± SE	p
DOS (µl) **(n=20)**	S+	1,015 ± 0,6	0,047*	0,853 ± 0,04	0,000*	0,797 ± 0,04	0,151	0,64± 0,05	0,014*
	S-	0,857 ± 0,04		1,143 ± 0,04		0,718 ± 0,03		0,49 ± 0,02	
OPG (ng/ml) **(n=20)**	S+	0,479 ± 0,081	0,001*	0,693± 0,192	0,002*	1,211 ±0,373	0,04*	1,823 ±0,465	0,012*
	S-	0,999 ± 0,115		2,181 ± 0,392		2,798 ± 0,353		3,678 ± 0,522	
MMP-8 (ng/ml) **(n=20)**	S+	2336,223 ±217,894	0,197	126,206± 159,728	0,030*	1442,666± 111,039	0,716	1112,746± 117,696	0,081
	S-	284,721± 322,795		874,363± 62,612		1510,275± 147,422		1413,239± 119,259	
RANKL (ng/ml) **(n=20)**	S+	5,172± 1,909	0,788	5,194± 0,64	0,369	4,161 ± 0,527	0,192	3,723 ±0,52	0,001*
	S-	5,781 ± 1,182		4,143± 0,961		3,276 ± 0,408		1,786 ±0,135	
RANKL/ OPG (n=20)	S+	12,27 ± 1,75	0,000*	13,31 ± 1,79	0,000*	8,87 ± 1,6	0,000*	10,22 ± 6,27	0,181
	S-	2,33 ± 0,33		2,19 ± 0,26		1,55 ± 0,2		1,67 ± 0,2	

*Gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Bağımsız iki grup ortalaması için Student t-testi uygulanmıştır (S+: Sigara içen kronik periodontitisli bireyler, S-: Sigarayı bırakan kronik periodontitisli bireyler).

Sigarayı bırakan KP'li bireylerin 1. hafta DOS hacmi ve DOS OPG düzeyi sigara içen bireylere göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

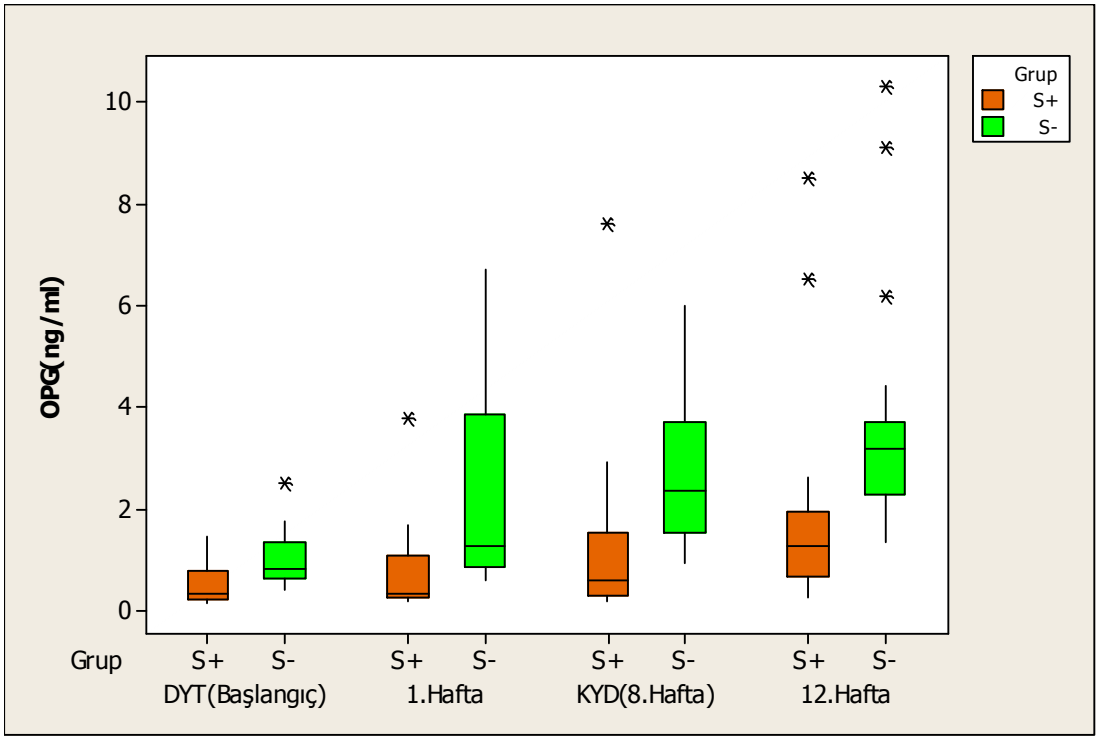
Sigara içen KP'li bireylerin 1. hafta DOS MMP-8 düzeyi istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Gruplar arasında 1. haftada DOS RANKL düzeyi açısından fark gözlenmemiştir (Şekil 3.7.).



Şekil 3.7. Grupların DYT (başlangıç),1. hafta, KYD (8. hafta) ve 12. hafta DOS' taki RANKL düzeyi *İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). (S+: Sigara içen kronik periodontitisli bireyler, S-: Sigarayı bırakan kronik periodontitisli bireyler). DYT: diş yüzey temizliği, KYD: kök yüzey düzleştirmesi.

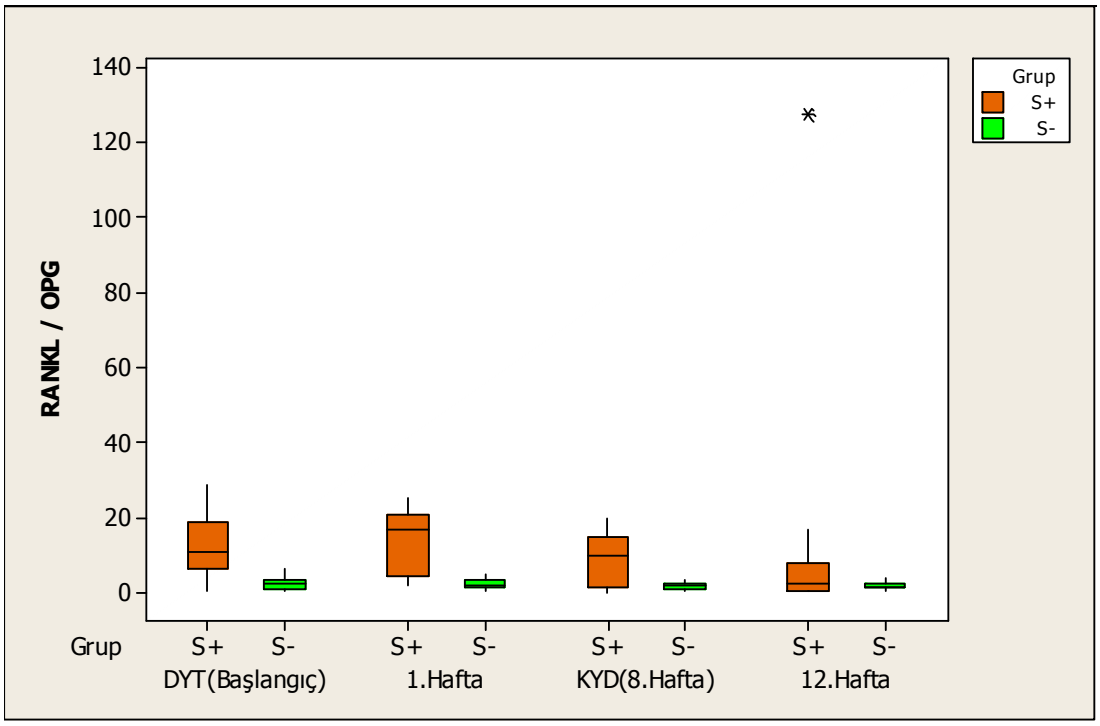
Sigara içen KP'li bireylerin 1. hafta DOS RANKL/OPG oranı istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Gruplar arasında 8. haftada DOS hacmi, MMP-8, RANKL açısından fark gözlenmemiştir. Sigarayı bırakan KP'li bireylerin 8. hafta DOS OPG düzeyi sigara içen bireylere göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.8.).



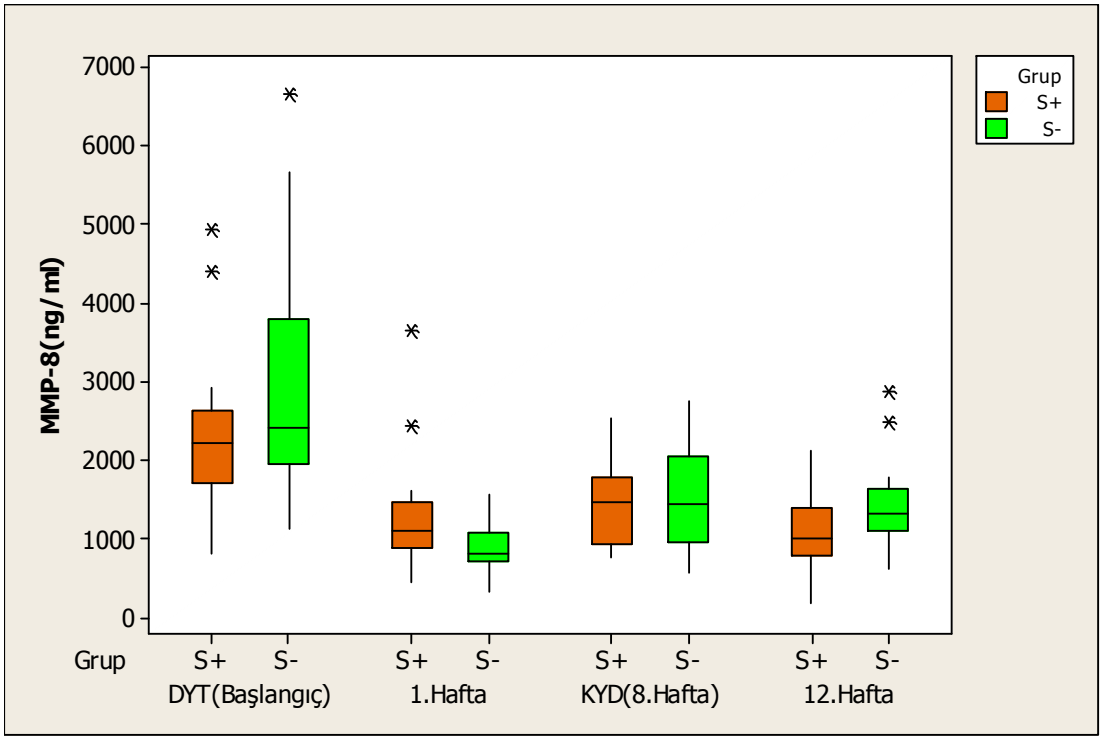
Şekil 3.8. Grupların DYT (başlangıç),1. hafta, KYD (8. hafta) ve 12. hafta DOS' taki OPG düzeyi *İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). (S+: Sigara içen kronik periodontitisli bireyler, S-: Sigarayı bırakan kronik periodontitisli bireyler). DYT: diş yüzey temizliği, KYD: kök yüzey düzleştirmesi.

Sigara içen KP'li bireylerin 8. hafta DOS RANKL/OPG oranı istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.9.).



Şekil 3.9. Grupların DYT (başlangıç),1. hafta, KYD (8. hafta) ve 12. hafta DOS' taki RANKL/OPG düzeyi *İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). (S+: Sigara içen kronik periodontitisli bireyler, S-: Sigarayı bırakan kronik periodontitisli bireyler). DYT: diş yüzey temizliği, KYD: kök yüzey düzleştirmesi.

Sigara içen KP'li bireylerin 12. hafta DOS hacmi ve DOS RANKL düzeyi sigarayı bırakan periodontitisli bireylere göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenirken, sigarayı bırakan periodontitisli bireylerin ise 12. hafta DOS OPG düzeyi sigara içen bireylere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Gruplar arasında 12. haftada DOS MMP-8 düzeyinde fark gözlenmemiştir (Şekil 3.10.).



Şekil 3.10. Grupların DYT (başlangıç),1. hafta, KYD (8. hafta) ve 12. hafta DOS' taki MMP-8 düzeyi. *İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). (S+: Sigara içen kronik periodontitisli bireyler, S-: Sigarayı bırakan kronik periodontitisli bireyler). DYT: diş yüzey temizliği, KYD: kök yüzey düzleştirmesi.

4. TARTIŞMA

Sigaranın, periodontal hastalıklarda risk faktörü olduğu ve periodontal hastalığın patogenezinde etkin olduğu bilinmektedir. Klinik çalışmalarda, sigara içenlerde içmeyenlere oranla periodontal hastalık görülme olasılığının daha fazla olduğu ve periodontal hasarın içilen sigara sayısı ile arttığı bildirilmiştir (Scabbia ve ark 2001, Williams ve ark 2001, Mahanonda ve ark 2009). Sigara içen ve içmeyen gruplar arasında klinik olarak farklılıklar saptanmıştır (Dietrich ve ark 2004, Bergström 2005, Shimazaki ve ark 2006). Sigara içmeyenlerde daha çok SK gözlenirken, sigara içenlerde ataşman kaybı ve SCD'nin daha fazla olduğu gözlenmiştir (Haffajee ve Socransky 2001, Pejcic ve ark 2007). Hastaların sigara içme miktarları ile periodontal hastalık arasında doz-yanıt ilişkisi olduğu gözlenmiştir (Walter ve ark 2007). Sigaranın, hastalığın şiddetine ve sigara içme miktarına bağlı olarak ataşman ve kemik kaybını artırdığı belirtilmiştir (Grossi ve ark 1995, Baljoon ve ark 2005, Johnson ve Guthmiller 2007).

Sigara dumanındaki oksidanların ve serbest radikallerin oksidatif hasara yol açtığı gözlenmiştir (Burke ve FitzGerald 2003). Sigaranın PMNL'lerin kemotaksis ve fagositoz fonksiyonlarında hasara yol açtığı ve doku yıkımda etkili olduğu belirtilmiştir (Barbour ve ark 1997, Fredriksson ve ark 1999, Güntsch ve ark 2006). Başlangıç periodontal tedavi, kemik cerrahisi, flep operasyonu gibi işlemlerde sigara içenlerde içmeyenlere göre daha az klinik ataşman kazancı sağlandığı gözlenmiştir (Scabbia ve ark 2001).

Sigaranın, enfeksiyonun nötralizasyonunda normal konak cevabını bozarak sağlıklı periodontal dokuların yıkımında rol oynadığı belirtilmiştir (Pabst ve ark 1995). İyileşme sürecinde sigaranın IgA ve IgG düzeylerinin çoğalma kapasitesini azalttığı görülmüştür (Evans ve ark 2000). Nikotine maruz kalan nötrofillerin birçok fonksiyonunun bozulduğu belirtilmiştir. PMNL'lerin kemotaksis özelliğinin sigara içenlerde azaldığı ayrıca doğal antikor seviyelerinin de sigara içmeyenlere göre daha düşük olduğu belirtilmiştir (Persson ve ark 2001). Sigara içen periodontitisli bireylerin DOS'ta ve tükürükte PMNL apoptozisinin fazla olduğu gözlenmiştir (Mariggio ve ark 2001, İmirzalıoğlu ve ark 2005).

Sigaranın bırakıldığı ilk haftalarda, diş fırçalama sırasında kanamanın artış gösterdiği ve sigarayı bıraktıktan sonra, kemik ve ataşman kaybı hızının da yavaşladığı belirlenmiştir (Underner ve ark 2009, Delima ve ark 2010).

Sigarayı bırakmanın alveolar kemik üzerine olumlu etkisi olduğu ve sigarayı bırakmanın mineralize dokulara yararlı etkisi olduğu gözlemlenmiştir. Sigarayı bıraktıktan 2 ay sonra sigaranın kemiğin üzerine olumsuz etkisinin geri dönebileceği savunulmaktadır (Cesar-Neto ve ark 2006). İki ay gibi kısa bir dönemde sigarayı bırakmanın ve sigarayı azaltmanın sigara kullanan sistemik rahatsızlığı olmayan bireylerde etkisinin olduğu vurgulanmıştır. Sigarayı bırakmak; alveolar makrofaj, nötrofil ve nötrofil elastaz α-antiproteaz kompleksinde azalma sağlamaktadır (Rennard ve ark 1990). Hatta balgamdaki makrofajlar da bile, sigarayı bıraktıktan 2 ay sonra azalma gözlenmiştir (Swan ve ark 1992). Sigaranın periodontal hastalıkta rol oynadığı mekanizma, tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunun için pek çok araştırma yapılmaktadır.

Sigara içenlerle içmeyenler arasında Pİ açısından fark olmayan araştırmalar mevcuttur (Axelson ve ark 1998, Calsina ve Ramon 2002). Ancak bazı araştırmalarda ise; sigara içenlerde Pİ daha yüksek olduğu gözlenmiştir ve sigara içen bireylerin ağız bakımlarının daha kötü olduğu savunulmaktadır. (Linden ve Mullally 1994, Zambon 1996). Mevcut çalışmada ise sigara içen ve sigarayı bırakan her iki grup kendi içerisinde değerlendirildiğinde başlangıca göre 1. haftada azalma göstermiş, 8. ve 12. haftada bu durum korunmuştur. Gruplar arası farklılık hiçbir zaman gözlenmemiştir. Sigara içen bireylerle sigarayı bırakan bireylerin ağız bakımlarının benzer olduğu gözlenmiştir. Bu farklı sonuçların nedeni farklı klinik indekslerin kullanılması veya çalışmaların başlangıcında plak miktarlarının eşitlenip eşitlenmemesi olabilir.

Sigara içen KP'li bireylere göre içmeyen bireylerde Gİ skorlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Feldman ve ark 1983, Axelsson ve ark 1998). Sigaranın, KP'li bireylerde enflamasyonun işareti olan Gİ ve SK' yı maskelediği savunulmaktadır (Haber ve ark 1993, Bergström ve Bergström 2001, Nair ve ark 2003) Sigarayı bırakmanın, SK ve Gİ' yi artırdığı gözlemlenmiştir (Clarke ve ark 1981, Nair ve ark 2003, Morozumi ve ark 2004).

Nikotinin, gingival dokuda etkisini araştıran Clarke ve ark (1981) gingival kan akımını azalttığını savunurken; Baab ve Oberg (1987) arttırdığını, Meekin ve ark ise (2000) değiştirmediğini savunmuşlardır. Sigarayı bırakan bireylerin 1. haftanın sonunda serumda nikotin ve kotinin konsantrasyonunun 5ng/ml ‘e (kantitatif alt sınır) düştüğü gözlemlenmiştir (Morozumi ve ark 2004).

Pİ'nde fark olmamasına rağmen Gİ 'de sigara içenlerde düşük olmasının sebebi, nikotinin vazokonstrüktif etkisi ile açıklanmıştır (Haber ve ark 1993).

Sigaranın sebep olduğu gingival kapillerlerin kronik vazokonstrüksiyonu ve periodontal dokuların kronik hipoksisi, sigara içenlerde periodontal vakaların neden daha şiddetli görüldüğünü kısmen açıklayan bir diğer mekanizmadır (Grossi ve ark 1996).Yapılan çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi, sigaranın sadece vazokonstrüktif özelliğinden dolayı değil, aynı zamanda vasküler ve hücresel metabolizmaya olan etkisinden dolayı olabileceği de düşünülmelidir (Palmer ve ark 1999, Meekin ve ark 2000, Boström ve ark 2001, Mavropoulos ve ark 2003).

Sigara içen KP ve sigara içmeyen KP olan bireylerde Gİ karşılaştırıldığında sigara içmeyenlerde Gİ' nin yüksek olduğu savunulurken (Boström ve ark 1998), bazı araştırmacılar ise fark olmadığını savunmaktadırlar (Boström ve ark 1999, Özçaka 2010). Mevcut çalışmada 12. haftada, sigara içen ve içmeyen bireyler arasında Gİ açısından fark gözlenmemiştir. Bu farklı sonuçların nedeni değişik klinik indekslerin kullanılması veya grupların benzer ağız bakımına sahip olmaması olabilir.

Mevcut çalışmadaki sonuç, sigarayı bırakan grupta 1. haftada Pİ' nin azalmasına rağmen Gİ ve SK anlamlı bir şekilde artış göstermiştir. Bu sonuç, sigaranın periodonsiyumda hemorajik cevabı baskıladığı görüşünü desteklemektedir. Mevcut çalışmanın sınırları içerisinde, SK'nın periodontal durum ile yakından ilişki olduğunu ve sigara içme durumundan da etkilendiğini düşünülmektedir.

Sigaranın SCD' yi arttırdığı savunulmaktadır (Haffajee ve Socransky 2001, Shimazaki ve ark 2006, Singh ve ark 2011, Sreedevi ve ark 2012). Sigara içen ve sigarayı 6 ay önce bırakan KP'li hastaların SCD' sinin sigarayı bırakan hastalarda

daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (Liede ve ark 1999). Sigarayı bırakmanın SCD ve KAS'a olumlu etkisi olduğu ileri sürülmüştür (Preshaw ve ark 2005).

Sigaranın cerrahisiz periodontal tedaviye olan etkisini araştırmak için yapılan sistematik incelemede sigara içen ve içmeyenler arasında SCD ile KAS açısından başlangıca göre iyileşme gözlenirken, gruplar arasında fark gözlenmemiştir (Labriola ve ark 2005). Periodontal tedavi öncesi sigara içen ve içmeyen bireyler arasında SCD açısından fark varken, cerrahisiz periodontal tedavi sonrası gruplar arasında fark gözlemlenmemiştir (Zuabi ve ark 1999).

Sigarayı bırakan hastalarda başlangıca göre grup içinde 3., 6. ve 12. aylarda SCD ve KAS'da azalma gösterdiğini ama sigara içenlerle ölçüm da fark olmadığı belirlenmiştir (Fullmer ve ark 2009). Sigarayı bırakan hastaların periodontal tedavi sonrası 12. ayda klinik ataşman kaybının azaldığı ancak 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak fark olmadığı ileri sürülmüştür. Sigara içen hastalarla karşılaştırıldığında ise 3., 6. ve 12. aylarda fark bulunamamıştır (Rosa ve ark 2011). Chambrone ve ark (2013) yaptıkları sistematik review'de sigarayı bırakmanın SCD ve KAS'a olumlu etkisi olduğunu göstermektedir. Mevcut çalışmada, sigara içen ve bırakan grupların SCD ve KAS 12. haftada tüm haftalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir. Tedavi öncesinde sigara içen grupta SCD ve KAS daha yüksektir. 1. hafta,8. hafta ve 12. hafta arasında gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktur. Mevcut çalışmanın sınırları içerisinde 12 haftalık kısa dönemde sigarayı bırakmanın, SCD 'yi değiştirmediğini görmekteyiz.

DOS, fizyolojik bir sıvıdır ve cep tabanındaki bakteri ve hücrelerin ürünlerini içerir (Özmeriç 2004). DOS kapiller damarlardaki sıvının periodontal dokulara, dişeti sulkusuna ve periodontal cebe sızması ile oluşmaktadır. Akut enflamasyonlu sıvının, enflamasyonlu dokulardan geçerken hücre ve doku yıkım ürünlerini, enzimleri ve doku yıkımında görev alan molekülleri içerisine aldığı düşünülmektedir. Bunlardan dolayı DOS, aktif doku yıkımının belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Page 1991). DOS hacmi, periodontal dokuların enflamatuvar cevabını değerlendirmek için kullanılmaktadır (Rüdiger ve ark 2002). DOS hacminin enflamatuvar dokularda arttığını ve plak birikimi arttıkça artış gösterdiğini savunulmaktadır (Rüdiger ve ark 2002). Sigara içenlerde yapılan çalışmada,

mikrobiyal dental plağa karşı normal enflamatuvar cevabın baskılandığı gözlenmiştir (Boström ve ark 2001). Sigara, DOS akış hızında ve miktarında bir azalma meydana getirmektedir (Fredriksson ve ark 2002, Champagne ve ark 2003). DOS'un hacminin sigara içenlerde içmeyenlere göre daha az olduğunu öne sürülmüştür (Hedin ve ark 1981, Persson ve ark 1999, Meekin ve ark 2000).

Moruzami (2004) sigara içen 16 hastanın sigarayı bıraktıkları andan itibaren 1., 2., 4. ve 8. hafta DOS hacmi ve kanlanmasını değerlendirdiğinde, 1. haftada anlamlı bir yükselme kaydedilmiştir. Sigarayı bırakan grupta 1. haftada anlamlı bir artış gözlenmiştir, sigara içen grupta başlangıca göre düşük olmasına rağmen 1. haftada daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Mevcut çalışmanın sonuçları Moruzami'nin (2004) yaptığı çalışma ile uyumludur. Nikotin tarafından oluşturulan kan akımı değişikliğinin belki de bir sonucu olarak DOS' ta belirgin bir artış meydana gelmektedir.

Mevcut çalışmada 8. haftada DOS hacmi açısından gruplar arasında fark yokken kök yüzeyi düzleştirmesi sonrası sigara içen grupta DOS hacminin daha yüksek olduğu gözlenmektedir. Bazı çalışmalarda ise (Hedin ve ark 1981, Persson ve ark 1999, Meekin ve ark 2000, Fredriksson ve ark 2002,Champagne ve ark 2003) sigara içenlerde DOS hacmi daha az bulunmuştur. Periodontal tedavi ile DOS hacminin azaldığı gözlenmektedir. Bu araştırmanın daha uzun dönem takibi yapılsaydı diğer araştırmalardaki gibi sigara içenlerde DOS hacmi daha az bulunabilirdi.

Sigara immün ve enflamatuvar cevabı etkileyerek cerrahisiz periodontal tedavi sonrası iyileşmeyi etkilemektedir (Grossi ve ark 1996, Grossi ve ark 1997). Sigara içmenin alveol kemik kaybını artırıp artırmadığı radyografik olarak incelendiğinde, 10 yıllık takip sonucu sigara içenlerde alveolar kemik kaybının daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (Bolin ve ark 1993). Ratlarda yapılan histolojik çalışmada sigarayı bırakmanın mineralize dokulara yararlı etkisi olduğu gözlenmiştir (Cesar-Neto ve ark 2006).

RANKL kemik rezorpsiyonunda etkilidir. Kemik kütlesi osteoblast ve osteoklastların birlikte çalışması ile belirlenmektedir (Hofbauer ve ark 2001, Boyce ve ark 2005). RANKL'ın kemikteki ana görevi ise, osteoklast oluşumunu ve apoptozun inhibisyonunu sağlayarak kemik kaybı ve rezorpsiyonunu artırmaktır. RANKL'ın immün sistem üzerinde önemli etkileri vardır (Schoppet ve ark 2002, Boyce ve Xing 2007). Enflamatuvar hastalıklara bağlı kemik kaybında T hücrelerinden de artmış miktarda RANKL salgılanması, kemik kaybında RANKL'ın etkisinin olduğunu göstermiştir (Takayanagi 2005).

OPG osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe eder. OPG, RANK/RANKL'ın etkisi ile ters olmaktadır. OPG, osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu engellemektedir ve RANKL kemik rezorpsiyonu engellenmektedir (Hofbauer ve ark 1999, Hofbauer ve ark 2001, Khosla 2001, Kostenuik ve Shalhoub 2001, Boyce ve Xing 2007). Apikal rezorbsiyonu olan dokulardan elde edilen verilerde RANKL'ın büyük miktarda üretildiğinden bahsedilmiştir. Böylece RANKL'ın osteoklastik aktiviteyi düzenlediği hipotezi desteklenmektedir (Yamaquchi 2006).

Sigara implant başarısızlığı için predispozan faktör olarak kabul edilmektedir (Kinane 2000, Strietzel ve ark 2007). Peri-implant kemik kaybı değerlendirildiğinde sigara içenlerde içmeyenlere göre peri- implantitis olasılığının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Bain ve Moy 1993). Peri-implantitis vakalarında RANKL'ın yüksek, OPG'nin ise düşük olduğu gözlenmiştir (Crotti ve ark 2003, Bostancı ve ark 2007). Peri-implantitis ile ilişkili olarak da yapılan başka bir çalışmada ise RANKL düzeyinde fark gözlenmemiştir (Alan 2015).

Sigara içen ve içmeyen KP'li bireylerde plazmada RANKL, OPG seviyesi değerlendirildiğinde, sigara içen bireylerin plazmadaki OPG oranı daha düşük bulunmuştur. RANKL/OPG oranı ise sigara içenlerde daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Özçaka ve ark 2010). Aynı şekilde sigara içen ve sigara içmeyen KP'li bireylerde serumda RANKL, OPG düzeyi incelendiğinde RANKL' da fark gözlenmezken, sigara içen grupta OPG anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Sigara içenlerdeki kemik kaybının belki de OPG düzeyinin azalması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Lappin ve ark 2007).

KP'li bireylerde RANKL ve OPG ekspresiyonu, periodontal olarak sağlıklı bireylere göre başlangıçta daha fazla bulunmaktayken, cerrahisiz periodontal tedavi sonrası ise istatistiksel olarak azalma gösterdiği belirtilmiştir (Dereka ve ark 2010). Mevcut çalışmada ise gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde DOS örneklerinde RANKL giderek azalmış, OPG düzeyi ise başlangıçtan itibaren artmıştır. Mevcut çalışma ile benzer çalışmalarda, RANKL'ın yüksek OPG'nin ise düşük olduğu gözlemlenmiştir (Crotti ve ark 2003, Lu 2006). Böylece, OPG' nin osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe etmekte görevli olduğu ve RANK'ın osteoklastlarda bulunan ve RANK ligand (RANKL) ile uyarılarak kemik yıkımına neden olan reseptör olduğu hipotezi desteklenmektedir (Simonet ve ark 1997, Tsuda ve ark 1997, Lacey ve ark 1998, Yasuda ve ark 1998).

Mevcut çalışmada, gruplar arasında başlangıç DOS örneklerinde RANKL düzeyi açısından fark gözlenmemiştir. Ancak 12. haftada gözlenen sigara içenlerde RANKL'ın yüksek, OPG'nin ise düşük olmasını kök yüzeyi düzleştirmesinin etkisi olduğu düşünülmektedir. Sigarayı bırakan grupta, periodontal iyileşme mekanizması içen gruba göre daha iyi bulunmuştur ve elde ettiğimiz veriler önceki (Crotti ve ark 2003, Lu 2006, Lappin ve ark 2007) çalışmalara benzer sonuçlar göstermiştir.

RANKL/OPG oranı kemik kütlesini belirleyen bir faktördür (Hofbauer ve ark 1999, Boyce ve Xing 2007).KP'li bireylerde, RANKL/OPG oranının daha yüksek bulunduğu gözlemlenmiştir (Bostancı ve ark 2011, Giannopoulou ve ark 2012, Toban-Arroyave ve ark 2012). Sigara içen, bırakan ve içmeyen KP'li bireyler arasında RANKL ve OPG açısından istatistiksel fark yokken, RANKL/OPG oranında sigara içenlerde daha yüksek bulunmuştur (Tang ve ark 2009).

Mevcut çalışmada RANKL/OPG oranı grupiçi değerlendirildiğinde tüm haftalar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir. Sigara içen grup DOS örneklerinde başlangıç, 1. hafta, 8. hafta sigarayı bırakan gruptan daha yüksek bulunmuş ancak 12. hafta fark bulunmamıştır. RANKL giderek düşmüş OPG ise giderek artmıştır, bu oran başlangıç, 1. hafta ve 8. hafta sigara içen grupta yüksekken 12. haftada istatistiksel olarak değişmemiştir. Diğer çalışmalarda RANKL ve OPG düzeylerinde fark gözlenmezken RANKL/OPG oranı değişmiştir. Mevcut çalışmada,

sigarayı bırakmanın kemik yıkım metabolizmasında olumlu etki gösterdiğini RANKL, OPG değişiminden anlayabiliriz.

MMP'ler ESM'nin yıkımında temel rol oynayan faktörlerindendir (Jones ve ark 2003). Sigaranın periodontal dokulardaki yıkımının elastaz aktivite seviyesindeki artış ve MMP aktivitesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Neto ve ark 2004). Periodontitis vakalarında DOS, serum ve tükürükte MMP-8' in artmış olduğu gözlenmiştir (Mantyla ve ark 2003, Mantyla ve ark 2006). KP ile artış göstermiş olan MMP 8 seviyesi, cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında azalma göstermiştir (Mantyla ve ark 2003, Leppilahti ve ark 2011).

Sigaranın nötrofillerin fonksiyonlarını etkilediği bilinmektedir (Palmer ve ark 2005). Sigara içen ve içmeyen KP'li bireylerin MMP-8 düzeyleri karşılaştırıldığında sigara içenlerde daha az olduğu gözlemlenmiştir (Ding ve ark 1994, Mantlyla 2006). Sigara içen ve içmeyen periodontal hastalıklı bireylerin periodontal bağ dokusunda MMP-8 expresyonunun artışı incelendiğinde, sistemik olarak fark gözlenmezken, sigara içenlerde lokal olarak periodontal hastalıklı bölgelerde MMP-8 oranı daha yüksek bulunmuştur. Sigaranın, nötrofil degranülasyonunu etkileyerek mikrobiyal florayı, proenflamatuvar mediatörleri ve MMP-8 seviyesini etkilediği iddia edilmiştir (Liu ve ark 2006).

Sigara içen ve son 6 ayda içmemiş KP'li bireylerde tükürükteki proteolitik enzim aktivitesi ve MMP-8 seviyesi değerlendirildiğinde, sigara içenlerde MMP-8 seviyesinin daha düşük seviyede olduğu gözlenmiştir (Kirsti ve ark 1999). MMP-8 seviyesi, cep derinliği ve ataşman kaybı ile ilişkili bulunmuştur ve sigaranın MMP-8 expresyonunu etkileyebileceği belirtilmiştir (Visvanathan ve ark 2014).

Sigara içen ve içmeyen sağlıklı bireylerde MMP-8 seviyesi, deride sigara içen bireylerde daha düşük bulunurken, serumda ve tükürükte fark gözlemlenmemiştir (Raitio ve ark 2005). Sigara içenlerde, sigara içmeyenlere göre DOS' ta MMP-8 konsantrasyonu daha düşük gözlenmiş, ancak periodontal hastalığın ilerlediği bölgelerde ise benzer sonuçlar gözlenmiştir. Başlangıç periodontal tedavi sonrasında ise MMP-8 düzeyleri sigara içen ve içmeyen bireylerde de azalma göstermiştir (Mantlyla ve ark 2006).

Özçaka ve ark (2011) sigara içen ve içmeyen bireyler arasında MMP düzeylerinde fark bulamamışlardır. Mevcut çalışmada ise, 12. haftada MMP-8 gruplar arası fark gözlenmemiştir. Ancak daha uzun dönem takip yapan bazı çalışmalarda (Raitio ve ark 2005, Mantlyla ve ark 2006) fark gözlenmiştir. Mevcut çalışmada sigara içen grupta DOS örneklerinde MMP-8 başlangıca göre tüm haftalarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir. Sigarayı bırakan grupta DOS örneklerinde MMP-8 düzeyi başlangıca göre 1. haftada istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. 8. ve 12. haftalarda ise başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterirken 1. haftaya göre anlamlı bir artış gözlenmiştir. Sigara içen KP'li bireylerin 1. hafta DOS örneklerinde MMP-8 düzeyi istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Gruplar arasında 8. ve 12.haftada DOS örneklerinde MMP-8 düzeyi açısından fark gözlenmemiştir.

Sigaranın, nötrofil degranülasyonunu etkileyerek mikrobiyal florayı, proenflamatuvar mediatörleri ve MMP-8 seviyesini etkilediği bilinmektedir (Liu ve ark 2006). Mevcut çalışma sınırları içerisinde, literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi cerrahisiz periodontal tedavinin DOS' ta MMP-8 seviyesini azalttığı gözlemlenmektedir (Mantyla ve ark 2003, Leppilahti ve ark 2011). Sigarayı bırakan grupta en fazla 1. haftada MMP-8 düzeyinde düşüş gözlenmiştir. 8. haftada kök yüzeyi düzleştirmesi yapılmasına rağmen 1. haftada MMP-8 seviyesi daha düşüktür, 1. haftada sigarayı bırakmanın ve diştaşı temizliğinin etkili olduğu görülmektedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Mevcut çalışmanın sınırları dahilinde;

- Sigara içen ve sigarayı bırakan hastalarda cerrahisiz periodontal tedaviyle 12. hafta sonunda klinik periodontal parametrelerde iyileşme gözlenmiştir.

- Sigarayı bırakan hastalarda 1. haftada özellikle Gİ ve SK anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç sigarayı bırakmanın erken dönemde dişetininin vasküler yapısını etkilediğini göstermektedir.

- Sigara içen ve bırakan hastalarda cerrahisiz periodontal tedaviyle 12. hafta sonunda DOS hacmi azalma göstermiştir. Sigarayı bırakan grupta DOS hacmi daha düşük olduğu gözlenmiştir. Sigarayı bırakmak DOS hacminin daha çok azalmasına sebep olmuştur.

- Her iki grupta da DOS RANKL düzeyi cerrahisiz periodontal tedavi ile azalmıştır. Sigara içen grupta istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlar, sigarayı bırakmanın kemik metabolizmasını pozitif yönde etkileyebileceğini göstermektedir.

- Her iki grupta da DOS OPG düzeyi cerrahisiz periodontal tedavi ile artmıştır. Sigarayı bırakan grupta istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Sigarayı bırakmanın pozitif etkisi gözlenmektedir.

- Grupların ikisinde de DOS MMP-8 düzeyi cerrahisiz periodontal tedavi ile azalma göstermiştir. Gruplar arası fark gözlenmemiştir.

Mevcut çalışmanın sınırları içerisinde, sigaranın periodonsiyumdaki vasküler yapısının baskılandığı görülmektedir. Sigara içen KP'li bireylerin sigarayı bırakan KP'li bireylere göre RANKL düzeyi yüksek, OPG düzeyi düşük olduğu gözlenmiştir. OPG' nin osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe etmekte görevli olduğu ve RANK'ın osteoklastlarda bulunan ve

RANKL ile uyarılarak kemik yıkımına neden olan reseptör olduğu hipotezi desteklenmektedir. Her iki grupta da DOS MMP-8 düzeyi cerrahisiz periodontal tedavi ile azalma göstermiştir.

6. KAYNAKLAR

Abe T, Hara Y, Aono M, 1991. Penetration, clearence and retention of antigen en route from the gingival sulkus to the draining lymph node of rats. J Periodontol Res, 26, 429-39.

Ah MK, Johnson GK, Kaldahl WB, Patil KD, Kalkwarf KL, 1994. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. J Clin Periodontol, 21, 91–7.

Alan R, 2015. Standart kısa ve mini dental implantlarda protetik yükleme sonrası peri-implant oluğu sıvısında Katepsin-K, RANKL ve OPG düzeyleri. Doktara tezi Selçuk üniversitesi sağlık bilimleri enstitüsü Konya.

Albandar JM, Tinoco EMB, 2002. Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons. Periodontol 2000, 29, 153-76.

Anderson MA, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Cosman D, Galibert L, 1997. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. Nature, 390, 175–9.

Armitage GC, 1999. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol, 4, 1-6.

Axelsson P, Paulander J, Lindhe J, 1998. Relationship between smoking and dental status in 35-,50-,65 and 75-year-old individuals. J Clin Periodontol, 25, 297-305.

Baab DA, Oberg PA, 1987. The effect of cigarette smoking on gingival blood flow in humans. J Clin Periodontol, 14, 418-24.

Barret AJ, Rawlings ND, 1992. Clasification of peptidases Biol Chem, 244, 353–73.

Beaudeux JL, Bruckert GP, Foglietti E, Chapman MJ, 2004. Matrix metalloproteinases, inflammation and atherosclerosis: Therapeutic perspectives. Clin Chem Lab Med, 42, 121-31.

Beck JD, 1994. Methods of assessing risk for periodontitis and developing multifactorial models. J Periodontol, 65, 468-78.

Beck P, Walker HK, Hall WD, Hurst JW, 1990. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations, Boston, Butterworths, 3rd ed, Chapter 225.

Bergstrom J, Bostrom L, 2001. Tobacco smoking and periodontal hemorrhagic responsiveness. J Clin Periodontol, 28, 680-5.

Bergstrom J, Preber H, 2001. Tobacco use as a risk factor. J Periodontol, 65, 545-50.

Bergstrom J, 1989. Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. Community Dent Oral Epidemiol, 1, 245-7.

Bergström J, Boström L, 2001. Tobacco smoking and periodontal hemorrhagic responsiveness. J Clin Periodontol, 28 (7), 680-5.

Bergström J, 1989. Prevalence of chronic periodontal disease using probing depth as a diagnostic test. J Clin Periodontol, 16 (9) ,588-92.

Bergström J, Eliasson S, 1987. Cigarette smoking and alveolar bone height in subjects with a high standard of oral hygiene. J Clin Periodontol, Sep, 14 (8), 466-9.

Bergström J, Preber H, 1994. Tobacco use as a risk factor. J Periodontol, May, 65(5 Suppl), 545-50.

Blair JM, Zheng Y, Dunstan CR, 2007. RANK ligand. Int J Biochem Cell Biol, 39, 1077-81.

Bolin A, Eklund G, Frithiof L, Lavstedt S, 1993. The effect ofchanged smoking habits on marginal alveolar bone loss. Alongitudinal study. Swed Dent J, 17, 211–216.

Bostanci N, Saygan B, Emingil G, Atilla G, Belibasakis GN, 2011. Effect of periodontal treatment on receptor activator of NF-κB ligand and osteoprotegerin levels and relative ratio in gingival crevicular fluid. J Clin Periodontol, 38 (5), 428-33.

Bostrom L, Bergstrom J, Dahlen G, Linder L, 2001. Smoking and subgingival microflora in periodontal disease. J Clin Periodontol, 28, 212-219.

Boström L, Linder LE, Bergström J, 1998. Clinical expression of TNF-alpha in smoking-associated periodontal disease. J Clin Periodontol, 25 (10), 767-73.

Boström L, Linder LE, Bergström J, 1999. Smoking and cervicular fluid levels of IL-6 and TNF-alpha in periodontal disease. J Clin Periodontol, 26 (6), 352-7.

Boyce BF, Xing L, Chen D, 2005. Osteoprotegerin, the bone protector, is a surprising target for beta-catenin signaling. Cell Metab, 2, 344-5.

Boyce BF, Xing L, 2007. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. Arthritis Res Ther, 9, 1.

Brandstrom H, Bjorkmann T, Ljunggren O, 2001. Regulation of osteoprotegerin secretion from primary cultures of human bone marrow stromal cells. Biochem Biophys Res Commun, 280, 831–5.

Calsina G, Ramón JM, Echeverría JJ, 2002. Effects of smoking on periodontal tissues. J Clin Periodontol, 29 (8), 771-6.

César-Neto JB, Benatti BB, Sallum EA, Casati MZ, Nociti FH Jr, 2006. The influence of cigarette smoke inhalation and its cessation on the tooth-supporting alveolar bone: a histometric study in rats. J Periodontal Res, 41 (2), 118-23.

Chambrone L, Preshaw PM, Rosa EF, Heasman PA, Romito GA, Pannuti CM, Tu YK, 2013. Effects of smoking cessation on the outcomes of non-surgical periodontal therapy: a systematic review and individual patient data meta-analysis. J Clin Periodontol Jun, 40 (6), 607-15.

Clarke NG, Shephard BC, Hirsch RS, 1981. The effects of intra-arterial epinephrine and nicotine on gingival circulation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 52 (6), 577-82.

Cooper RG, 2006. Effect of tobacco smoking on renal function. Indian J Med Res, 124, 261-8.

Crotti T, Smith MD, Hirsch R, Soukoulis S, Weedon H, Capone M, Ahern MJ, Haynes D, 2003. Receptor activator NF kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. J Periodontal Res, 38 (4), 380-7.

Cuff MJ, McQuade MJ, Scheidt MJ, Sutherland DE, Van Dyke, 1989. The presence of nicotine on root surfaces of periodontally diseased teeth in smokers. J Periodontol, 60, 564-9.

Cundy T, Hegde M, Naot D, Chong B, King A, Wallace R, Mulley J, Love DR, Seidel J, Fawkner M, Banovic T, Callon KE, Grey AB, Reid IR, Middleton-Hardie CA, Cornish J, 2002. A mutation in the gene TNFRSF11B encoding osteoprotegerin causes an idiopathic hyperphosphatasia phenotype. Hum Mol Genet, 11, 2119-27.

D'Alonzo RC, Krane SN, Partridge NC, et al, 2002. Bone proteinases. In: Krane SM, editor. Princibles of Bone Biology, Academic Pres, 2nd ed, 251-9.

Dennison DK, Van Dyke TE, 1997. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. Periodontol 2000, Jun, 14, 54-78.

Dereka XE, Markopoulou CE, Fanourakis G, Tseleni-Balafouta S, Vrotsos IA, 2010. RANKL and OPG mRNA level after non-surgical periodontal treatment. Inflammation, 33 (3), 200-6.

Dinarello CA, 2000. Proinflammatory cytokines. Chest. Aug, 118 (2), 503-8. Review.

Ding Y, Liede K, Leppä S, Ingman T, Sepper R, Konttinen YT, Sorsa T, 1994. Gingival crevicular fluid and salivary matrix metalloproteinases of heavy smokers as indicators of periodontal health. Ann N Y Acad Sci, 732, 453-5.

Dollery CM, McEwan JR and Henney AM, 1995. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. Circ Res, 77, 863-8.

Fang Y, Svobada KKH, 2005. Nicotine inhibits human gingival fibroblast migration via modulation of Rac signaling pathways. J Clin Periodontol, 32, 1200-7.

Feng X, 2005. RANKing intracellular signaling in osteoclasts. IUBMB Life, 57, 389-95.

Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, et al, 2008. Treating Tobacco Use and Dependence, 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD, U.S. Depatment of Health and Human Services. Publich Health Service.

Fullmer SC, Preshaw PM, Heasman PA, Kumar PS, 2009. Smoking cessation alters subgingival microbial recolonization. J Dent Res, 88 (6), 524-8.

Galibert L, Tometsko ME, Anderson DM, Cosman D, Dougall-WC, 1998. The involvement of multiple tumor necrosis factor receptor (TNFR)-associated factors in the signaling mechanism of receptor activator of NF-kB, a member of the TNFR super-family. J Biol Chem, 273, 34120–7.

Galis ZS, Khatri JJ, 2002. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesi: the good, the bad, and the ugly. Circ Res, 90, 251-62.

Gamal AY, Bayomy MM, 2002. Effect of cigarette smoking on human PDL fibroblasts attachment to periodontally involved root surfaces in vitro. J Clin Periodontol, 29, 763-70.

Genco R.J. and Orgnakke W.S.B, 2013. Risk factors for periodontal disease Periodontology 2000, 62, 59–94 Printed in Singapore.

Genco RJ, 1996. Current view of risk factors for periodontal diseases. J Periodontol, 67, 1041-9.

Genco RJ, Löe H, 1993. The role of systemic conditions and disorders in periodontal disease.Periodontol 2000, Jun, 2, 98-116.

Giannopoulou C, Martinelli-Klay CP, Lombardi T, 2012. Immunohistochemical expression of RANKL, RANK and OPG in gingival tissue of patients with periodontitis. Acta Odontol Scand, 70 (6), 629-34.

Giuca MR, Pasini M, Tecco S, Giuca G, 2014. Levels of salivary immunoglobulins and periodontal evaluation in smoking patients. BMC Immunol. Feb 6, 15-5.

Graves DT, 1999. The potential role of chemokines and inflammatory cytokines in periodontal disease progression. Clin Infect Dis. Mar, 28 (3), 482-90. Review.

Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R, Zambon JJ, Haussmann E, 1995. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. J Periodontol, 66, 23-29.

Grossi SG, Skrepcinski FB, De Caro T, Zambon JJ, Cummins D, Genco RJ, 1996. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. J Periodontol, 67, 1094–102.

Grossi SG, Zambon J, Machtei EE, Schifferle R, Andreana S, Genco RJ, Cummins D, Harrap G, 1997. Effects of smoking and smoking cessation on healing after mechanical periodontal therapy. J Am Dent Assoc, 128, 599–607.

Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ, 1994. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. J Periodontol, 65, 260-7.

Grossi F, Gurgo AM, 1995. Ecology and thermal parks in the context of the environment. Psychological and possible therapeutic aspects: trends in medicine. Clin Ter, 146 (12), 781-92.

Haber J, Kent RL, 1992. Cigarette smoking in periodontal practice. J Periodontol, 63, 100-6.

Háber J, Kolesková E, Straub J, Klener P.Vnitr Lek, 1993. The most common pathogens in opportunistic mycoses and their clinical manifestations. Vnitr Lek, 39 (12), 1192-8.

Haffajee AD, Socransky SS, 2001. Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. J Clin Periodontol, 28(5), 377-88.

Harper DS, Lamster IB, Celenti R, 1989. Relationship of subgingival plaque flora to lysosomal and cytoplasmic enzyme activity in gingival crevicular fluid. J Clin Periodontol, 16 (3), 164-9.

Hedin CA, Ronquist G, Forsberg O, 1981. Cyclic nucleotide content in gingival tissue of smokers and non-smokers. J Periodontal Res, 16(3), 337-43.

Herrmann E, 1998. Das MORA-Praxisbuch – Therapie mit körpereigenen Schwingungen. Haug, Heidelberg

Hidalgo M, Eckhardt SG, 2001. Development of Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy. J of Nation Cancer Ins, 93 (3), 178–84.

Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Khosla S, 1999. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. Endocrinology,140, 4382–9.

Hofbauer LC, Neubauer A, Heufelder AE, 2001. Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin: po-tential implications for the pathogenesis and treatment of malig-nant bone diseases. Cancer, 92, 460-70.

Hofbauer LC, 1999. Osteoprotegerin ligand and osteoproteger-in: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism. Eur J Endocrinol, 141, 195–210.

Hoffmann D, Rivenson A, Hecht SS, 1996. The biological significance of tobacco-specific N-nitrosamines: smoking and adenocarcinoma of the lung. Crit Rev Toxicol, 26, 199-211.

Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, Tan HL, Elliott G, Kelley MJ, Sarosi I, Wang L, Xia XZ, Elliott R, Chiu L, Black T, Scully S, Capparelli C, Morony S, Shimamoto G, Bass MB, Boyle WJ, 1999. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast dif-ferentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. Proc Natl Acad Sci USA, 96, 3540–5.

Ikeda T, Kasai M, Utsuyama M, Hirokawa K, 2001. Determination of three isoforms of the receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and their differential expression in bone and thymus. Endocrinology, 142 (4), 1419-26.

Işık E, 2011. Evidence for efficacy and effectiveness of the MORA Bioresonance method in smoking cessation. Poster presented during 4 European Congress for Integrative Medicine - Berlin.

Jaakkola MS, Jaakkola JJ, 1997. Assessment of exposure to environmental tobacco smoke. Eur Respir J, 10 (10), 2384-97.

Johnson GK, Poore TK, Payne JB, Organ CC, 1996. Effect of smokeless tobacco extract on human gingival keratinocyte levels of prostaglandin E2 and interleukin-1. J Periodontol, 67 (2), 116-24.

Jones CB, Sane DC, Herrington DM, 2003. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome. Cardiovasc Res, 59, 812-23.

Karadağ M, Karadağ S, Ediz B ve Işık E, 2011. Nikotin Bağımlılığının Sigara Bırakmadaki Etkisi. Yeni Tıp Dergisi, 29 (1), 27-31.

Katsanoulas T, Reneé I, Attström R, 1992. The effect of supragingival plaque control on the composition of the subgingival flora in periodontal pockets. J Clin Periodontol, 19, 760-5.

Kerdvongbundit V, Wikesjö UM, 2000. Effect of smoking on periodontal health in molar teeth. J Periodontol, 71 (3), 433-7.

Khosla S, 2001. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. Endocrinology, 142, 5050-5.

Kinane DF, Bartold PM, 2007. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. Periodontol 2000, 43, 278-93.

Kinane DF, Radvar M, 1997. The effect of smoking on mechanical and antimicrobial periodontal therapy. J Periodontol, 68, 467–72.

Kjeldsen M, Holmstrup P, Bendtzen K, 1993. Marjinal periodontitis and cytokines. J Periodontol, 64, 1013-22.

Klokkevold PR, Mealey BL, Carranza FA, 2002. Influence of systemic disorders and stress on the periodontium. In: Newman MG, Takei HH, Caranza FA (Eds). Clinical Periodontology, 9th Ed, W.B. Saunders Co, Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto, 204-28.

Kornman KS, Page RC, Tonetti MS, 1997. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. Periodontol 2000, 14, 33-53.

Kornman KS, 1999. Host modulation as a therapeutic strategy in the treatment of periodontal disease. Clin Infect Dis, 28, 520-6.

Kornman KS, 1996. The Pathogenesis of periodontal diseases. An overview: Fundemental of periodontics. Quitesense Publising Co. Ltd. USA, 2nd Ed, 3-7.

Kostenuik PJ, Shalhoub V, 2001. Osteoprotegerin: A Physiological and Pharmacological Inhibitor of Bone Resorption. Curr Pharm Des, 7, 613-35.

Krall EA, 2006. Osteoporosis and the risk of tooth loss. Clin Calcium, 16, 287-90.

Krizkova S, Zitka O, Masarik M, Adam V, Stiborova M, Eckschlager T, Hubalek J, Kizek R, 2011. Clinical importance of matrix metalloproteinases. Bratisl Lek Lsty, 112 (8), 435-40.

Kurita-Ochial T, Fukushima K, Ochiai K, 1997. Butyric acid-induced apoptosis of murine thymocytes, splenic T cells and human jurkat T cells. Infect Immun, 65, 35-41.

Labriola A, Needleman I, Moles DR, 2005. Systematic review of the effect of smoking on nonsurgical periodontal therapy.Periodontol 2000, 37, 124-37. Review.

Lacey DL, Timms E, Tan H-L, Kelly MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy F, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalboub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ, 1998. Osteoprotegerin (OPG) ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell, 93, 165–76.

Lambert E, Dasse E,Haye B, Petitfrère E, 2004. TIMPs as multifacial proteins. Crit Rev Oncol Hematol, 49, 187-98.

Lappin DF, Sherrabeh S, Jenkins WM, Macpherson LM, 2007. Effect of smoking on serum RANKL and OPG in sex, age and clinically matched supportive-therapy periodontitis patients. J Clin Periodontol, 34 (4), 271-7.

Leppilahti JM, Ahonen M-, Hernández M, Munjal S, Netuschil L, Uitto VJ, Sorsa T, Mäntylä P, 2011. Oral rinse MMP-8 point-of-care immuno test identifies patients with strong periodontal inflammatory burden. Oral Dis, 17, 115-22.

Lerner UH, 2004. New Mol ecules In TheTumor Necrosi s Factor Ligand And Receptor Superfamilies With Importance For Phy siological And Pathological Bo ne Resorption. Crit Rev Oral Biol Med, 15, 64–81.

Libby P, Lee RT, 2000. Matrix matters. Circulation, 102, 1874-6.

Liede KE, Haukka JK, Hietanen JH, Mattila MH, Rönkä H, Sorsa T, 1999. The association between smoking cessation and periodontal status and salivary proteinase level s. J Periodontol. Nov, 70 (11), 1361-8.

Linden GJ, Mullally BH, 1994. Cigarette smoking and periodontal destruction in young adults. J Periodontol, 65 (7), 718-23.

Lindhe J, Lang PN, Karring T, 2009. Clinical Periodontology and Implant Dentistry. The American Academy of Periodontology: Position Paper. The pathogenesis of periodontal diseases. J Periodontol, 70 (4), 32-38.

Lindhe J, 2003. Clinical periodontology and implant dentistry. In: Kinane DF, Berlung T, Lindhe J (Ed). Host-parasite interactions in periodontal diseases. Blackwell Munksgaard, Copenhagen, 4, 151-78.

Listgarten MA, 1986. Pathogenesis of periodontitis. J Clin Periodontol, 13, 418-25.

Listgarten MA, Lai CH, 1999. Comparative microbiological characteristics of failing implants and periodontally diseased teeth. J Periodontol, 70 (4), 431-7.

Liu KZ, Hynes A, Man A, Alsagheer A, Singer DL, Scott DA, 2006. Increased local matrix metalloproteinase-8 expression in the periodontal connective tissues of smokers with periodontal disease. Biochim Biophys Acta, 1762 (8), 775-80.

Lodish BA, Zipursky SL, Matsudaira P, et al, 1999. Molecular Cell Biology. WH Freeman and Company, 968-93.

Lomaga MA, Yeh WC, Sarosi I, Duncan GS, Furlonger C, Ho A, Morony S, Capparelli C, Van G, Kaufman S, van der Heiden A, Itie A, Wakeham A, Khoo W, Sasaki T, Cao Z, Penninger JM, Paige CJ, Lacey DL, Dunstan CR, Boyle WJ, Goeddel DV, Mak TW, 1999. TRAF6 deficiency results in osteopetrosis and defective nterleukin-1, CD40, and LPS signaling. Genes Dev, 13, 1015-24.

Lu HK, Chen YL, Chang HC, Li CL, Kuo MY, 2006. Identification of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue of patients with chronic periodontitis. J Periodontal Res., 41(4), 354-60.

Makhluf HA, Mueller SM, Mizuno S, Glowacki J, 2000. Age-related decline in osteoprotegerin expression by human bone marrow cells cultured inthree-dimensional collagen sponges. Biochem Biophys Res Commun, 268 (3), 669-72.

Mäntylä P, Stenman M, Kinane D, Salo T, Suomalainen K, Tikanoja S, Sorsa T, 2006. Monitoring periodontal disease status in smokers and nonsmokers using a gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8-specific chair-side test. J Periodontal Res, 41 (6), 503-12.

Mantyla P, Stenman M, Kinane DF, Tikanoja S, Luoto H, Salo T, Sorsa T, 2003. Gingival crevicular fluid collagenase-2 (MMP-8) test stick for chair-side monitoring of periodontitis. J Periodontal Res, 38, 436-9.

Massova I, Kotra LP, Fridman R, Mobashery S, 1998. Matrix metalloproteinases: structures, evolution, and diversification. FASEB J, 12, 1075-95.

Mathur A, Michalowicz BS, 1997. Cell-mediated immune system regulation in periodontal diseases. Crit Rev Oral Biol Med, 8, 76-89.

Mathur RC, Kornman KS, 1997. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. Periodontol 2000, 14, 9-11.

Mavropoulos A, Aars H, Brodin P, 2003. Hyperemic response to cigarette smoking in healthy gingiva. J Clin Periodontol, 30, 214-21.

McCawley LJ, Li S, Benavidez M, Halbleib J, Wattenberg EV, Hudson LG, 2000. Elevation of intracellular cAMP inhibits growth factor-mediated matrix metalloproteinase-9 induction and keratinocyte migration. Mol Pharmacol, 58, 145-51.

Meekin TN, Wilson RF, Scott DA, Ide M, Palmer RM, 2000. Laser Doppler flowmeter measurement of relative gingival and forehead skin blood flow in light and heavy smokers during and after smoking. J Clin Periodontol, 27, 236-42.

Messner B[1], Bernhard D, 2014. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 34 (3), 509-15.

Mirbod SM, Ahing SI, Pruthi VK, 2001. Immunohistochemical study of vestibular gingival blood vessel density and internal circumference in smokers and non-smokers. J Periodontol, 72, 1318-23.

Miyasaki KT, 1991. The neutrophil: mechanisms of controlling periodontal bacteria. J Periodontol, 62, 761-74.

Morell F, 1987: MORA-Therapie – patienteneigene und Farblicht-schwingungen. Heidelberg, Haug.

Morozumi T, Kubota T, Sugita N, Itagaki M, Yoshie H, 2004. Alterations of gene expression in human neutrophils induced by smoking cessation. J Clin Periodontol, 31, 1110-6.

Nagase H, Woessner JF, 1999. Matrix metalloproteinases. J Biol Chem, 274, 21491-4.

Nagase H, 1997. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. Biol Chem, 378, 151-60.

Nagy RJ, Novak MJ, 2002. Chronic Periodontitis. In: Newman M, Takei H, Carranza FA (Eds). Clinical Peridontology, W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto, 398-402.

Nair P, Sutherland G, Palmer R, Wilson R, Scott D, 2003. Gingival bleeding on probing increases after quitting smoking. J Clin Periodontol, 30, 435-7.

Nanci A, Bosshardt DD, 2006. Structure of periodontal tissues in health and diseasePeriodontol 2000, 40, 11-28.

Nienhaus J, Galle M, 2006. Placebokontrollierte Studie zur Wirkung einer standardisierten MORA Bioresonanztherapie auf funktionelle Magen-5-Darm-Beschwerden. Forschende Komplementärmedizin, 13, 28-34.

Noyan Ü, Yılmaz S, Kuru B, Kadir T, Acar O, Büget E, 1997. A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in early onset periodontitis. J Clin Periodontol, 24, 158-65.

Okada H, Murakami S, 1998. Cytokine expression in periodontal health and disease. Crit Rev Oral Biol Med, 9, 248-66.

Ozçaka O, Biçakci N, Pussinen P, Sorsa T, Köse T, Buduneli N, 2011.Smoking and matrix metalloproteinases, neutrophil elastase and myeloperoxidase in chronic periodontitis.Oral Dis. Jan, 17 (1), 68-76.

Ozçaka O, Nalbantsoy A, Köse T, Buduneli N, 2010. Plasma osteoprotegerin levels are decreased in smoker chronic periodontitis patients. Aust Dent J, 55 (4), 405-10.

Ozmeric N, 2004. Advances in periodontal disease markers. Clin Chim Acta, 343 (1-2), 1-16.

Page R, Schroeder H, 1982. Periodontitis in man and other animals. a comparative review. Basel: Karger, p. 330.

Page RC, Schroeder HE, 1981. Current status of the host response in chronic marginal periodontitis. J Periodontol, 52, 477-89.

Page RC, 1991. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. J Periodontal Res, 26, 230-42.

Palmer RM, Matthews JP, Wilson RF, 1999. Non-surgical periodontal treatment with and without adjunctive metranidazole in smokers an non-smokers. J Clin Periodontol, 26, 158-63.

Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA, 2005 Mechanisms of action of environmental factors tobacco smoking. J Clin Periodontol, 32, 180-95.

Papapanou PN, 1996. Periodontal diseases: epidemiology. Ann Periodontol, 1, 1-36.

Parkhill JM, Hennig BJ, Chapple IL, Heasman PA, Taylor JJ, 2000. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. J Clin Periodontol, 27 (9), 682-9.

Persson L, Bergström J, Gustafsson A, Asman B, 1999. Tobacco smoking and gingival neutrophil activity in young adults. J Clin Periodontol, 26 (1), 9-13.

Pihtili A, Galle M, Cuhadaroglu C, Kilicaslan Z, Issever H, Erkan F, Cagatay T, Gulbaran Z, 2014. Evidence for the efficacy of a bioresonance method in smoking cessation: a pilot study. Forsch Komplementmed, 21 (4), 239-45.

Pischon N, Pischon T, Kröger J, Gülmez E, Kleber BM, Bernimoulin JP, Landau H, Brinkmann PG, Schlattmann P, Zernicke J, Buttgereit F, Detert J, 2008. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. J Periodontol, 79, 979-86.

Preber H, Bergstrom J, 1990. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following surgical therapy. J Clin Periodontol, 17, 324-8.

Preber H, Bergstrom J, 1986. Influence of cigarette smoking on the development of experimental gingivitis J Periodontal Res, 21, 668-76.

Preshaw PM, Heasman L, Stacey F, Steen N, McCracken GI, Heasman PA, 2005. The effect of quitting smoking on chronic periodontitis. J Clin Periodontol, 32, 869–79.

Quirynen M, Teughels W, Haake SK, Newman MG, 2009. Microbiology of Periodontal Diseases. In: Newman MG, Takei HH, Caranza FA (Eds). Clinical Periodontology. W.B. Saunders Co, Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Torontol, 134-69.

Raitio A, Tuomas H, Kokkonen N, Salo T, Sorsa T, Hanemaaijer R, Oikarinen A, 2005. Levels of matrix metalloproteinase-2, -9 and -8 in the skin, serum and saliva of smokers and non-smokers. Arch Dermatol Res, 297 (6), 242-8.

Rennard SI, Daughton D, Fujita J, Oehlerking MB, Dobson JR, Stahl MG, Robbins RA, Thompson AB, 1990. Short-term smoking reduction is associated with reduction in measures of lower respiratory tract inflammation in heavy smokers. Eur Respir J, 3 (7), 752-9.

Rezavandi K, Palmer R, Odell E, Scott D, Wilson R, 2002. Expression of ICAM-1 and E-selektin in gingival tissues of smokers and non-smokers with periodontitis. J Oral Pathol and Med, 31, 59-64.

Rinkl L, Kirchner H, 1996. Recent progress in the tumor necrosis factor-alpha field. Int Arch Allergy Immunol, 111, 199-209.

Rivera-Hidalgo F, 1986. Smoking and periodontal disease. J Periodontol, 57 (10), 617-24.

Romero A, Cáceres M, Arancibia R, Silva D, Couve E, Martínez C, Martínez J, Smith PC, 2015. Cigarette smoke condensate inhibits collagen gel contraction and prostaglandin E2 production in human gingival fibroblasts. J Periodontal Res, 50 (3), 371-9.

Rosa EF, Corraini P, de Carvalho VF, Inoue G, Gomes EF, Lotufo JPB, De Micheli G,Pannuti CM, 2011. A prospective 12-month study of the effect of smoking cessation onperiodontal clinical parameters. J Clin Periodontol, 38, 562–71.

Rüdiger SG, Carlén A, Meurman JH, Kari K, Olsson J, 2002. Dental biofilms at healthy and inflamed gingival margins. J Clin Periodontol, 29 (6), 524-30.

Ryder MI, Fujitaki R, Lebus S, Mahboub M, Faia B, Muhaimin D, Hamada M, Hyun W, 1998. Alterations of neutrophil L-selection and CD18 expression by tobacco smoke: implications for periodontal diseases. J Periodontal Res, 33, 359-68.

Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD, 1997. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. Periodontol 2000, 14, 173-201.

Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC, 2002. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 22, 549-53.

Scott DA, Palmer RM, Stapleton JA, 2001. Validation of smoking status in clinical research into inflammatory periodontal disease. A review. J Clin Periodontol, 28, 715-22.

Seymour GJ, Gemmel E, 2001. Cytokines in periodontal disease: Where to from here. Acta Odontol Scand, 59, 167-73.

Shimazaki Y, Saito T, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Yamashita Y, 2006. The influence of current and former smoking on gingival bleeding: the Hisayama study. J Periodontol, 77 (8), 1430-5.

Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davey E, Bucay N, Renshaw- Gregg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Boyle WJ, 1997. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell, 89 (2), 309-19.

Singh GP, Rizvi I, Gupta V, Bains VK, 2011. Influence of smokeless tobacco on periodontal health status in local population of north India: A cross-sectional study. Dent Res J (Isfahan), 8 (4), 211-20.

Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr, 1998. Microbial complexes in subgingival plaque. J Clin Periodontol, 25 (2), 134-44.

Socransky SS, Haffajee AD, 2005. Periodontal microbial ecology. Periodontol 2000, 38, 135-87.

Sönmez S, Canda T, Özkara AD, 2003. Quantitative evaluation of the vasculature and fibronectin localization in gingival connective tissue of smokers and non-smokers. J Periodontol, 74, 822-9.

Sreedevi M, Ramesh A, Dwarakanath C, 2012. Periodontal status in smokers and nonsmokers: a clinical, microbiological, and histopathological study. Int J Dent, 2012, 571-90.

Stejskal D, Bartek J, Pastorkova R, Ruzicka V, Oral I, Horalik D, 2001. Osteoprotegerin, RANK, RANKL. Biomed Pap Med Fac Univ, Palacky Olomouc, Czech Repub, 145, 61-4.

Sternlicht MD, Werb Z, 2001. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. Annu Rev Cell Dev Biol.;17:463-516.

Stoltenberg JL, Osborn JB, Pihlstrom BL, Hardie NA, Aeppli DM, Huso BA, Bakdash MB, Fischer GE, 1993. Prevalence of periodontal disease in a health maintenance organization and comparisons to the national survey of oral health. J Periodontol, 64 (9), 853-8.

Swan GE, Hodgkin JE, Roby T, Mittman C, Jacobo N, Peters J, 1992. Reversibility of airways injury over a 12-month period following smoking cessation. Chest, 101 (3), 607-12.

Takayanagi H, 2005. Inflammatory bone destruction and osteoimmunology. J Periodont Res, 40, 287–93.

Tang TH, Fitzsimmons TR, Bartold PM, 2009. Effect of smoking on concentrations of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and osteoprotegerin in human gingival crevicular fluid. J Clin Periodontol, 36 (9), 713-8.

The World Health Report 2013, Shaping the Future. World Health Organization. Avaible from URL:http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html.

Thomson GW, Wilson NA, O'Dea D, Reid PJ, Howden-Chapman P, 2002. Tobacco spending and childrenin low income households. Tob Control, 11, 372-5.

Tipton DA, Dabbous MK, 1995. Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. J Periodontol, 66, 1056-64.

Tomar SL, Asma S, 2000. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutririon Examination Survey. J Periodontol, 715, 743-51.

Tsuda E, Goto M, Mochizuki SI, Yano K, Kobayashi F, Morinaga T, Higashio K, 1997. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. Biochem Biophys Res Commun, 234, 137–42.

Uchida M, Shima M, Shimoaka T, Fujieda A, Obara K, Suzuki H, Nagai Y, Ikeda T, Yamato H, Kawaguchi H, 2000. Regulation of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) by bone resorptive factors in osteoblastic cells. J Cell Physiol, 185, 207–14.

Van der Weijden GA, de Slegte C, Timmerman MF, van der Velden U, 2001. Periodontitis in smokers and non-smokers: intra-oral distribution of pockets. J Clin Periodontol, 28 (10), 955-60.

Villela B, Cogen RB, Bartolucci AA, Birkedal-Hansen H, 1987. Collagenolytic activity in crevicular fluid from patients with chronic adult periodontitis, localized juvenile periodontitis and gingivitis, and from healthy control subjects. J Periodontal Res, 22, 381-9.

Visvanathan R, Mahendra J, N A, Pandisuba, Chalini, 2014. Effect of smoking on periodontal health. J Clin Diagn Res, 8 (7), 46-9.

Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM, 2006. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. Trends Mol Med, 12, 17-25.

Wada T, Nakashima T, Oliveira-dos-Santos AJ, Gasser J, Hara H, Schett G, Penninger JM, 2005. The molecular scaffold Gab2 is a crucial component of RANK signaling and osteoclastogenesis. Nat Med, 11, 394-9.

Walter C, Saxer UP, Bornstein MM, Klingler K, Ramseier CA, 2007. Impact of tobacco use on the periodontium-an update (I)-Part 1: Epidemiologic und pathogenetic aspects of tobacco-related periodontal diseases. Schweiz Monatsschr Zahnmed, 117 (1), 45-60.

Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, Jones JL, Podgornik MN, McAlister WH, Mumm S, 2002. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. N Engl J Med, 347, 175-84.

Wilson M, Reddi K, Henderson B, 1996. Cytokine-inducing components of periodonto-pathogenic bacteria. J Periodont Res, 31, 393-407.

Winkelhoff AJ[1], Bosch-Tijhof CJ, Winkel EG, van der Reijden WA, 2001. Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. J Periodontol, 72 (5), 666-71.

Wong BR, Josien R, Young Lee S, Vologodskaia M, Steinman RM, Choi Y, 1998. The TRAF family of signal transducers mediates NF-kB activation by the TRANCE receptor. J Biol Chem, 273, 355–9.

Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, Suda T, 1998. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc Natl Acad Sci USA, 95, 3597–602.

Zambon JJ, 1996. Periodontal diseases: microbial factors. Ann Periodontol, 1 (1), 879-925.

Zuabi O, Machtei EE, Ben-Aryeh H, Ardekian L, Peled M, Laufer D, 1999. The effect of smoking and periodontal treatment on salivary composition in patients with established periodontitis. J Periodontol, 70 (10), 1240-6.

EK B: Bilgilendirilmiş Onam Formu

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ	**T.C.** **SELÇUK ÜNİVERSİTESİ** İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	

KLİNİK ÇALIŞMAYA KATILMAK İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı tarafından yürütülen bu çalışma; kliniğimize gelen dişeti hastalığı bulunan bireylerde sigara bırakmanın etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmadır. Aşağıda bu çalışma ile ilgili bilgiler bulacaksınız.

Kronik periodontitis (Dişeti Hastalığı); genellikle 35 yaşından sonra gözlenen hastada çok fazla şikayet vermeden çoğu zaman yavaş seyirli ilerleyen, hastanın tedavisinin yapılmadığı durumda dişlerin kaybına yol açan bir dişeti hastalığıdır.

Araştırmanın amacı: Sigaranın dişeti hastalığına etkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

Çalışmanın süresi ve katılım şartları: Çalışmaya katılacak olan bireylerin çalışma kapsamında kalacağı süre 3 aydır. Bu araştırmaya yaşları 25-60 arasında olan bireyler dahil edilecektir. Hastaların hamile olmaması ve anestezi için kullanılacak olan maddelere alerjisinin bulunmaması gerekmektedir.

Tedavi: Bu çalışmada, dişeti tedavisi yapılacak hastalarda sigaranın etkisi araştırılmaktadır. Hastaların dişeti tedavileri rutin kliniğimize gelen hastalar gibi diş taşları temizlenerek yapılacaktır. Sigara içen hastalardan ölçüm için başlangıç, 1. hafta,8. hafta ve 12. hafta olmak üzere toplamda 4 kez randevularına gelmeleri gerekmektedir. Sigarayı bırakan hastalar ise ölçüm için sigarayı bırakmadan önceki gün, sigarayı bıraktıktan sonra1. hafta,8. hafta ve 12. hafta olmak üzere toplamda 4 kez randevularına gelmeleri gerekmektedir. Randevularda dişetinden ölçümler yapılacak, yani dişetinin etrafında küçük kağıt parçalarına sıvı emdirilecektir.

Çalışmaya katılım tamamen isteğe bağlı olup, değerlendirme yapılan bireylerin istedikleri zaman kendi istekleri doğrultusunda çalışma dışında kalabilme hakkı vardır. Böyle bir karar Dişhekimliği Fakültesi'nin hizmetlerinden yararlanmanıza etki etmeyecektir.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Bakanlık ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllü hastaların orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimi bulunabilir ancak, bu bilgiler gizli tutulacaktır. Bu yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya yasal temsilcisi söz konusu erişime izin vermiş olacaktır. İlgili mevzuat gereğince, gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak ve kamuoyuna açıklanamayacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli kalacaktır.

Çalışmanın yürütücüsü Prof. Dr. İsmail MARAKOĞLU, yardımcı yürütücüsü Dt. Duygu BOZKURT'dur. Çalışmaya dahil olan bireylerin çalışma ile ilgili soruları en kısa sürede yanıtlanacaktır. Sorular doğrudan araştırma yürütücüsüne veya yardımcı araştırıcıya sorulabilir. Bu konuda gerekirse 0332 223 1250 veya 05312534171 numaralı telefonları ve duygugulbay@hotmail.com e-mail adreslerini kullanabilirsiniz.

Yukarıdaki 1 sayfadan oluşan metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Tedavinin başarılı olacağı veya tatminkar sonuç elde edileceği konusunda hiçbir garanti, teminat veya söz verilmedi. Bu koşullar altında "Kronik periodontitisli bireylerde sigara bırakmanın, dişeti oluğu sıvısındaki RANKL, OPG, MMP-8 üzerine etkisi" isimli klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün		Araştırıcının	
Adı	:	Adı	:
Soyadı	:	Soyadı	:
İmzası	:	İmzası	:
Adresi	:	Adresi	:
Telefonu	:	Telefonu	

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin;
Adı, Soyadı, İmzası ve Görevi:
Versiyon numarası: Tarihi:

8. ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Çaycuma/ ZONGULDAK' ta doğdu. İlk ve orta öğrenimini Malatya'da, Abdulkadir Eriş İlköğretim Okulu ve Turgut Özal Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2005 yılında başladığı Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi' nden 2010 yılında mezun oldu. 2011 yılında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora programına başladı. Halen aynı Anabilim Dalında doktora öğrencisi olarak devam etmektedir.