

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN BİREYLERDE CERRAHİ
OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN
SERUM VE DİŞETİ OLUĞU SIVISI IgG ALT GRUPLARI
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Dt. Ali ÇOMUT

DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**Danışman
Prof. Dr. İsmail MARAKOĞLU**

KONYA-2010

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN BİREYLERDE CERRAHİ OLMAYAN
PERİODONTAL TEDAVİNİN
SERUM VE DİŞETİ OLUĞU SIVISI IgG ALT GRUPLARI
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Dt. Ali ÇOMUT

DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. İsmail MARAKOĞLU

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından
09202007 proje numarası ile desteklenmiştir

KONYA-2010

ÖNSÖZ

Projemizi desteklediği için Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne;

Çalışmamızın başarıya ulaşmasında emeği geçen, S.Ü. Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim üyesi Prof. Dr. Seyfullah Haliloğlu'na ;

Doktoram süresince emeği geçen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Sayın Prof. Dr. Tamer Ataoğlu'na, Sayın Prof. Dr. Mihtikar Gürsel'e, Prof. Dr Nilgün Ö. Alptekin'e, Prof. Dr. İsmet Duran'a ve Doç. Dr. Sema S. Hakkı'ya;

Bu tezin yapımı esnasında benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme ve sevgili arkadaşım Fatma Canaslan'a;

Serum örneklerinin toplanmasında yardımcı olan bölüm hemşiremiz Aysun Büyükekiz'e ve örneklerin hazırlanmasında katkısı olan Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Araştırma Merkezi sorumlularından Niyazi Dündar'a;

Tüm bölüm arkadaşlarıma;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
1.GİRİŞ	1
1.1. Periodontal Hastalık	1
1.2. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS)	3
1.3. Periodontal Hastalık Patogenezi	3
1.4. Periodontal Hastalıkta Risk Faktörleri	6
1.5. İmmün Sistem ve Fonksiyonları	6
1.5.1. Doğal İmmünite	7
1.5.2. Edinsel İmmünite	8
1.5.3. İmmünglobülinler (Antikorlar)	10
İmmünglobülin A (IgA)	13
İmmünglobülin D (IgD)	14
İmmünglobülin E (IgE)	14
İmmünglobülin M (IgM)	15
İmmünglobülin G (IgG) ve alt grupları	16
1.6. Sigara	18
1.6.1. Sigara ve Periodontal Hastalık	20
Sigaranın konak yanıtına etkileri	21
Sigaranın mikrofloraya etkisi	22
1.6.2. Sigaranın Periodontal Tedaviye Olan Etkisi	23
1.6.3. Periodontal Hastalıkta Sigaranın IgG ve Alt gruplarına Etkisi	24
2. GEREÇ ve YÖNTEM	27
2.1 Çalışma Grubu	27
2.2. Klinik Değerlendirme	28
2.2.1. Plak İndeksi (Silness ve Løe 1964)	28
2.2.2. Gingival İndeks (Løe ve Silness 1963)	29
2.2.3. Sondlama Cep Derinliği	29

2.2.4. Klinik Ataşman Seviyesi	29
2.3. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklemesi	30
2.4. Serum Örneklerinin Toplanması	30
2.5. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi	31
2.6. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum Örneklerinin Analizi	31
2.6.1. DOS ve Serumda IgG Alt Gruplarının Analizi	32
2.7. Verilerin İstatistiksel Analizi	33
3. BULGULAR	34
3.1. Tedavi Öncesi Klinik Bulgular ve IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 Düzeyleri	34
3.2. Tedavi Sonrası Klinik Bulgular ve IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 Düzeyleri	37
3.3. Tedavi Sonrası Sigara İçen ve İçmeyen Bireylerin Klinik Bulgular ve IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 Düzeylerine Grup İçi Etkisinin Değerlendirilmesi	42
4. TARTIŞMA	48
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	57
6. ÖZET	59
7. SUMMARY	60
8. KAYNAKLAR	61
9. ÖZGEÇMİŞ	70

KISALTMALAR

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

Gİ: Gingival indeks

IgA: İmmünglobülin A

IgD: İmmünglobülin D

IgE: İmmünglobülin E

IgG: İmmünglobülin M

IgM: İmmünglobülin G

IL: İnterlökin

KAS: Klinik ataşman seviyesi

Min-Maks: Minimum-Maksimum

ml: Mililitre

mm: Milimetre

MMP: Metalloproteinaz

ng: Nanogram

NK: Natürel Killer

Ort: Ortalama

PBS: Fosfatla tamponlanmış salin

PGE2: Prostaglandin E2

Pİ: Plak indeksi

SCD: Sondlama cep derinliği

Ss: Standart sapma

TNF: Tümör nekroz faktör

µl: Mikrolitre

1.GİRİŞ

Periodontal dokular (periodonsiyum), dişeti, alveoler kemik, sement ve periodontal ligamentten oluşur. (Listgarten 1986, Albandar 2005). Periodontitis bakterilerin etkisi sonucu dişeti kenarında başlayan enflamasyonun dişi destekleyen periodontal dokulara yayılarak, gelişen enfeksiyöz bir hastalıktır (Offenbacher 1996). Klinik olarak; periodontal cep oluşumu, alveolar kemik kaybı, dişeti ödemi, kanama, iltihabi eksuda (dişeti oluşu sıvısı) gibi bulgularla teşhis edilir. Bu destek doku yıkımı, spesifik anaerob gram(-) bakterilerle, immün yanıtı oluşturan hücreler arasındaki etkileşim sonucu gerçekleşir (Genco 1992).

Periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde; lokal, çevresel, sistemik ve genetik gibi faktörler rol oynar. Çevresel faktörlerden en önemlilerinden biri sigara kullanımınıdır (Champagne ve ark 2003). Sigara kullanımı ve periodontal hastalık arasındaki ilişki uzun yıllar boyunca araştırılmış, uzun dönem epidemiyolojik araştırmalar sigara ve periodontal hastalık ilişkisine pozitif kanıt sağlamışlardır (Bergstrom 1989).

1.1. Periodontal Hastalık

Periodontal hastalıklar Dünya Sağlık Örgütü'nün raporlarında tüm toplumlarda görülen en yaygın hastalık olarak tanımlanmaktadır (WHO 1999, Petersen 2003).

Gingivitis, gingival sulkusta bulunan mikroorganizmalar ile konak savunma cevabı arasındaki dengenin bozulması ile ortaya çıkar. Gingivite iltihabi yanıt sadece dişeti dokusuyla sınırlıdır ve dişetinde enflamasyon bulgularıyla karakterizedir. Klinik olarak gingivada kontur, renk, kıvam ve sondlamada kanama gibi değişiklikler gözlenir. Periodontitis ise gingival enflamasyon ile başlayan ve tedavi edilmediği takdirde dişin destek dokularındaki yıkımın ilerlemesi ile birlikte diş kaybıyla sonuçlanabilen kronik iltihabi bir hastalıktır (Kinane 2001).

Hastalığın klinik bulguları;

Enflamasyona bağlı olarak dişetinde oluşan renk, şekil, kıvam değişikliği, sondlamada kanama, periodontal cep oluşumu, ataşman kaybı, kemik kaybı, dişlerde mobilite ve diş kaybı olarak gözlenebilir.

Genellikle ağrısız olarak ilerler. Ancak açığa ıkmiş kök yüzeyinin sıcağa veya soğuğa karşı hassas olması veya çürük gözlenmesiyle ağrı şikyetleri olabilir. Lokalize künt ve bazen de çeneye yayılan bir ağrı mevcuttur. Dişetinde dem ve kaşıntı hissi vardır. Periodontal apsenin görülmesi ile akut ağrı ortaya çıkar (Flemming 1999, Greenstein 2000).

Periodontitis her yaşta görülebilir ancak; ilk bulguları sıklıkla adolescent çağda gözlenir. Kronik periodontitisin ilerleme hızı oldukça değişkenlik göstermesine karşın hastalık genellikle yavaş seyirlidir. Hastalık kısa aktif dönemler ve uzun süreli pasif dönemleri ile birlikte epizodik karakterlidir. Kronik periodontitis, etkilediği bölgenin büyüklüğüne bağlı olarak lokalize ve generalize olmak üzere iki gruba ayrılır. Hastalık genellikle generalize seyirlidir (Greenstein 2000).

Periodontitis histopatolojik olarak;

Periodontal cebe komşu dokularda kronik iltihabi hücrelerin birikmesi, birleşim ve cep epiteline polimorfonükleer lökosit, plazma hücreleri, lenfositler ve makrofajlardan oluşan hücre infiltrasyonunu, kök yüzeyini bağ dokusuna bağlayan kollajen lifler ve alveoler kemikte yıkım, epitelyal ataşmanın apikale migrasyonu, marjinal alveoler kemik rezorpsiyonu olarak gözlenir (Flemming 1999).

Periodontal hastalıkların teşhisinde kullanılan klinik ölçümler hastalığın şiddeti hakkında bilgi verirken hastalıkların aktivasyonunun belirlenmesinde kullanılamazlar. Periodontal hastalık aktivasyonunun belirlenebilmesi için konak doku cevabının analiz edilmesi gereklidir. Dişeti oluğu sıvısı (DOS), salya ve serumun biyokimyasal, immünolojik analizlerinin periodontal hastalık aktivasyonunun saptanmasında faydalı olabileceği düşünülmektedir (Lamster 1997).

1.2. Dişeti Oluşu Sıvısı (DOS)

DOS, dişetin ekstraselüler sıvısı olup cep bölgesindeki bakteri ve konak hücrelerinin metabolik elementlerini içerir (Özmeric 2004). Genel olarak inanılan görüş DOS'un iltihabi bir sıvı olduğudur. DOS ile ilişkili araştırmalar, DOS oluşumunu dişeti oluşu ve bağlantı epitelinin altındaki bağ dokusundaki iltihabi değişikliklerle ilişkilendirmişlerdir. Bu değişiklikler aslında kimyasal ve mekanik yollarla oluşan kan damarlarındaki permeabilite artışıdır. Bu erken çalışmalar parenteral sirkülasyona katılan maddelerin DOS'ta yer aldığını göstermişlerdir (Griffiths 2003).

DOS akışının çiğneme, diş fırçalama ile uyarıldığı ayrıca intravenöz histamin enjeksiyonu ve iltihap gelişimini takiben belirgin derecede arttığı gözlenmektedir. Bu veriler, kimyasal ve mekanik bazı irritasyonların DOS üretimi için gerekli olduğunu göstermektedir. DOS, içerisinde bulundurduğu plazma proteinleri ile dişetin diş daha sıkı kavramasına yardımcı olur, dişeti oluşunu yıkayarak temizler (Goodson 2003). Ayrıca DOS, antibiyotikler gibi sirkülasyonda bulunan maddeleri ve konak kaynaklı antibakteriyel maddeleri dişeti oluşu bölgesine taşır. Bahsedilen işlevleri içerisinde en önemli olanı DOS'un yıkama fonksiyonudur. Ağız boşluğuna DOS, saatte birkaç mikrolitre gibi küçük bir akış hızına sahiptir günde ise 0.5-2.4ml DOS akışı olur. DOS epitelyal hücreler arası boşluğa oradan da dişeti oluşuna geçiş yapar (Griffiths 2003).

DOS hacminin ve akış oranının ölçümü, kanama ve renk değişimi gibi subjektif ölçümlerden ziyade iltihabın erken bir belirteci olabilir. DOS'ta konak doku cevabından kaynaklanan moleküllerin bir kısmının miktarının artışı bir kısmının ise miktarının azalması periodontal hastalık göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Akalin ve ark 2005).

1.3. Periodontal Hastalık Patogenezi

Periodontal hastalık patogenezi; periodontal sağlıktan periodontal hastalığa doğru ilerleyen olayların tümünü içerir. Mikroorganizmalar gingivitis ve periodontitis

için primer etken ajanlardır ve ağız ortamında 400'den fazla farklı mikroorganizma türünün var olduğu bilinmektedir.

Porphyromonas gingivalis, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythensis*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* ve spiroketler periodontitis oluşumu ve ilerlemesinde rol alan başlıca periodontopatojenlerdir (Page ve Kornman 1997). Bu mikroorganizmaların virülan özellikleri nedeniyle, periodontitisin enfeksiyöz yapısı önem kazanmıştır. Bu mikroorganizmalar hücre duvarlarının içerikleri ve enzimleri, dişetin ekstrasellüler matriksini yıkar ve alveol kemiği rezorpsiyonunu aktive ederler. Ancak mikroorganizmaların bulunmasının periodontal hastalığın varlığını ve şiddetini açıklamaya tek başına yeterli olmadığı gözlemlenmiştir. Bu noktada konağın mikroorganizmalara karşı verdiği yanıt, hastalığın oluşumu ve ilerlemesinde çok önemli rol oynamaktadır (Baker 2000, Madianos ve ark 2005). Konak yanıtına bağlı olarak immün mekanizmanın aktive olması ile ortama konak kaynaklı enzimlerin, sitokinlerin ve diğer medyatörlerin eklenmesi ile devam eder (Genco 1984, Laine ve ark 2001).

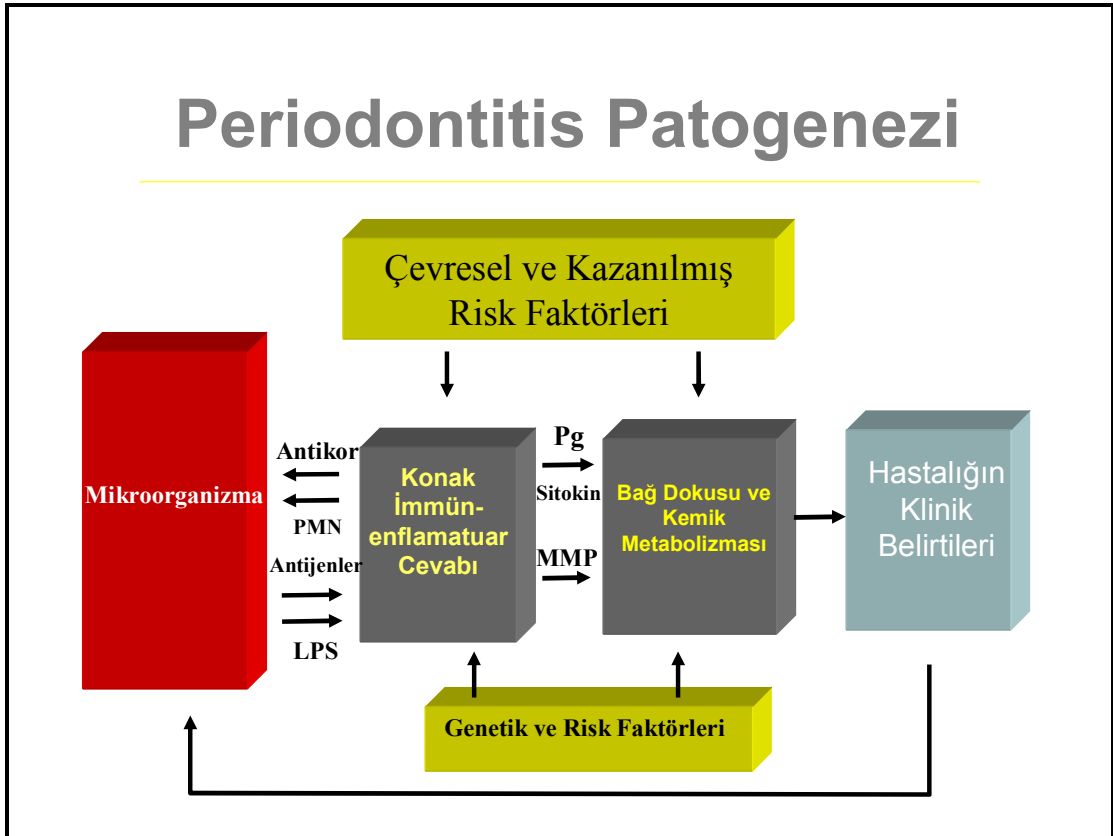
Mikrobiyal dental plaktaki mikroorganizmalar çeşitli metabolitleri üretir. Periodontal dokular mikrobiyal dental plak ve onun ürünlerine karşı bir cevap geliştirir. Periodontal dokular için toksik olan; bütirik ve propionik asit gibi yağ asitleri, lökositler için güçlü kemoatraktan olan N-formil-metiyonil-lösil-fenilalanin tip peptidler ve lipopolisakkarit gibi ürünlerdir. Bu toksik ürünler bağlantı epitelindeki hücreleri uyararak; interlökin (IL)-8, tümör nekroz faktör (TNF)- α , IL-1 α , prostaglandin E2 (PGE2) ve matriks metalloproteinaz (MMP)'ler gibi enflamatuvar medyatörlerin sentezlenmesine sebep olurlar. Mikrobiyal uyarı ile sinir uçlarından nöropeptid ve histamin üretimi ile lokal vasküler reaksiyonlar aktiflenir.

Enflamasyonun ileri safhalarında var olan plazma hücreleri immünglobülinleri ve sitokinleri üretir. Bu safhada plazma hücreleri baskındır. Bağ dokusu kan damarlarının permeabilite artışını; eksüdasyon, bağlantı epiteli hücreleri arasındaki mesafenin artması, bağlantı epitelinin dış yüzeyinden ayrılması ve periodontal cep oluşumu izler. Doku homeostazının bozulması kollagen, bağ dokusu matriksi ve

alveol kemiği yıkımına neden olur. Böylece ataşman kaybı ve sonuçta periodontitis gelişir (Kornman ve ark 1997).

İmmün yanıt mekanizmasında etkili olan moleküller ve hücrel reaksiyonlar bireysel olarak kişiden kişiye değişmektedir. Mikroorganizmaların doku yıkımına etkisi, büyük oranda konak savunma sisteminin çeşitli bileşenlerini harekete geçirmek suretiyle dolaylı yol ile oluşmaktadır (Kornman ve ark 1997, Trowbridge ve Emling 1997).

Sağlıklı periodontal dokuda, mikrobiyal dental plak içindeki mikroorganizmalar ile konak savunma sistemi arasında dinamik bir denge bulunmaktadır. Mikroorganizmalar hayatta kalabilmek için çevreye adapte olurken, konak bunların gelişimini sınırlamaktadır. Bu dinamik denge; konağın immün cevabı, mikroorganizmanın virulansı, çevresel ve kazanılmış risk faktörleri ve genetik arasındaki etkileşime göre değişebilir. Dengenin mikroorganizma lehine bozulması ile periodontal hastalık ortaya çıkmaktadır (Darveau ve ark 1997) (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Periodontitis patogenezi (Page and Kornman 1997).

1.4. Periodontal Hastalıkta Risk Faktörleri

Periodontal hastalık oluşumunda etkili olan risk faktörlerinden en önemlileri;

1. *Genetik ve Sistemik faktörler:* Etkisi tam açıklık kazanmamasına karşın, genetik faktörün neden olduğu immün sistem bozuklukları ile (Down sendromu, Chediak-Higashi sendromu, Agranülositosis, Nötropeni, Lökosit Adezyon Yetmezliği vb) periodontal hastalıkların ilişkileri araştırılmaktadır. Sistemik hastalıklar, konağın immün ve enflamatuvar savunma mekanizmalarını etkileyerek periodontitis formlarının oluşmasında rol oynamaktadırlar (Kinane ve Bartold 2007). Sistemik hastalıklar arasında özellikle diyabetin periodontal hastalıkla ilişkili olduğu birçok çalışma ile desteklenmiştir (Mattson ve Cerutis 2001).

2. *Çevresel faktörler:* Periodontal hastalık için çevresel risk faktörü olarak; yaş, cinsiyet, sosyo-ekonomik durum, eğitim, diş tedavilerinden faydalanmadan bahsedilebilir. Son dönemlerde stres, üzüntü, strese yol açan davranışlar, gibi etkenler de önem kazanmaktadır. En önemli çevresel risk faktörlerinden biri de sigaradır. Sigara kullanımı ile periodontal hastalık arası ilişki değerlendirilmekte, periodontitisi önlemede ve tedavide etkin bir bileşen olarak kabul edilmektedir (Mc Farlane ve ark 1992, Grossi ve ark1995).

3. *Lokal etkenler:* Periodontal hastalık için mikrobiyal dental plak primer etyolojik ajan olarak değerlendirilir. Mikrobiyal dental plak retansiyonunu artıracak anatomik şartlar (dişin anatomisi, dişin pozisyonu, malpozisyonlar), ağız solunumu, yumuşak doku ilişkileri ve okluzal travma lokal etkenler olarak değerlendirilebilir (Albandar ve ark 1999).

1.5. İmmün Sistem ve Fonksiyonları

İmmünite; konağın mikroorganizmalara, protein ve polisakkarit yapısındaki makromoleküller gibi yabancı maddelere karşı oluşturduğu fizyolojik bir reaksiyondur. Sağlıklı kişiler kendilerini mikroorganizmalara karşı farklı savunma mekanizmaları ile korurlar (Abbas ve Lichtman 1993).

İmmünite; bellek, özgünlük ve kendinden olmayanı tanıma gibi temel özellikleri vardır.

1- Bellek, antijen ile ilk ve sonraki karşılaşmalarda önemlidir. İlk karşılaşmadan birkaç gün sonra kanda antikorlar belirir ve zamanla azalır. İkinci karşılaşmada ise antikor yapımı daha kısa sürede ortaya çıkar ve yüksek antikor düzeyi görülür. Aşı bu ilkeye dayanır ve enfeksiyonun zarar vermesini önler.

2- Özgünlük, bir mikroorganizmanın uyardığı bellek ve buna bağlı olan immünite, başka bir mikroorganizmaya karşı vücudu korumaz. Bu durum ise immünolojinin özgünlük ilkesini oluşturmaktadır.

3- Konağın kendinden olan ve olmayanı tanıma özelliği ise, yitirildiğinde otoimmün hastalıkların ortaya çıktığı önemli immünolojik özelliklerden biridir. Mikroorganizmalar sürekli doku ve hücrelerde yerleşme ve hasar oluşturma arayışı içerisinde, insanlar bulunduğu bu ortamda belirgin bir gayret göstermeden yaşamaktadırlar. İnsan organizması iki ana grupta incelenen doğal ve edinsel (kazanılmış) immünite ile korunmaktadır (Uthaisangsook ve ark 2002).

1.5.1. Doğal İmmünite

Doğal direnç olarak da adlandırılan doğal immünite; savunmanın ilk aşamasını oluşturmaktadır. Bu immüniteyi oluşturan elemanların antijeni tanıma zorunluluğu, yani daha önceden karşılaşmış duyarlı hale gelme gereği yoktur. Doğal immüniteyi oluşturan faktörler, genetik faktörler, biyokimyasal faktörler, doku ve vücut sıvıları, kan ve doku hücreleridir.

Doku ve vücut sıvıları doğal immünitenin en önemli *hümmoral* komponenti kompleman sistemidir. Kompleman sistemi 20 protein komponentinden ibaret olup, immün sistemdeki biyolojik reaksiyonlarda görev alırlar. Bu biyolojik reaksiyonlar vasküler geçirgenliğin artması, kemotaksis opsonizasyon ile fagositoza hazırlık ve hedef organizmanın lizisidir (Uthaisangsook ve ark 2002).

Kan ve doku hücreleri, doğal immünitinin *hücre*sel yönünü oluşturur. Canlı etkenlerin dokuya girmesiyle uyarılır. Olay yerine kandan gelen hücreler (nötrofiller) ve doku makrofajları toplanır. Bu hücrelerin mikroorganizmaları fagositoz yeteneği vardır. Makrofajların ayrıca, antijenik özelliklerin T ve B hücrelerine tanıtılması gibi edinsel immüniteyi etkileyen önemli bir fonksiyonu ile tümöre karşı rol oynayan aktivitesi de vardır. Lenfoid dokularda bulunan natürel killer (NK, doğal öldürücü) adı verilen hücrelerin de bazı tümör hücrelerini, virüsle infekte olmuş hücreleri ve bazı normal hücreleri daha önce duyarlaşmadan öldürme yeteneği vardır (Uthaisangsook ve ark 2002).

1.5.2. Edinsel İmmünite

Doğal immünite ile edinsel immünite arasında kesin bir sınır yoktur. Birbirlerini tamamlayıcı özelliktedirler. Aktif ve pasif olmak üzere iki tipi vardır.

Aktif olanı, aşılarda ve hastalığın geçirilmesi ile (sessiz veya klinik belirti vererek) antijenle daha önce tanışıp ikinci karşılaşma olduğunda ortaya çıkar. İkinci karşılaşmada erken yanıt verebilecek uyarılmış bir hücre kümesi ve yeterli antikor düzeyini oluşturmaya dayanır.

Pasif olan tipi, aynı türden bir bireyde oluşan antikorların verilmesiyle sağlanır. Verilen antikorlar dolaşımdaki antijenlerle birleşerek zamanla kaybolur. Bebekler ilk aylarda annelerinden geçen antikorlarla direnç sağlarlar. Erişkin insan gammaglobulini injeksiyonları ile kızamık, infeksiyöz hepatit gibi hastalıkların kolay geçirilmesini sağlar. Ayrıca acil durumlarda kullanılan tetanoz ve difteri toksinlerine karşı oluşmuş antikorlar da pasif edinsel immünite sağlar (Sprent 1997).

Edinsel (kazanılmış) immünitinin en önemli hücresel elemanları B ve T lenfositleridir. B lenfositleri humoral immünite için antikorların üretiminden sorumludur. T lenfositleri hücresel immüniteyi yürütecek olan aktive edilmiş lenfositlerden oluşur. Ancak humoral ve hücresel immünite arasında da pek çok ilişki olduğu bilinmektedir. Her iki tip lenfosit de, embriyonel hayatta, lenfositik kök hücrelerinden kemik iliğinde gelişir. Gelişen bu hücrelerin üzerine düşen görevleri yerine getirebilmeleri için hazırlanmaları gerekir. Timusta oluşan lenfositler T

lenfositleridir. Gelişen T lenfositleri daha sonra timusu terk ederek kana karışır ve periferik lenfoid dokuların belli bölgelerine yerleşir.

Tüm lenfositlerin %10-20'sini oluşturan B lenfositlerinin fetal hayatta hangi organ veya dokuda geliştiği kesin olarak bilinmemektedir. B lenfositleri de kanda ve lenfoid dokuların belirli bölgelerinde yer alırlar. Lenfoid dokularda en az bir milyon çeşit B ve bir o kadar da T tipi lenfosit taslağı vardır. Bu lenfositlerden her biri ancak bir tip antikor ya da özgün tipte T hücresi üretebilir. Antijen tarafından aktive edilen bir B lenfosit ise, ondan türeyen hücreler bütün vücutta dolanan antikorları salgılar. Antijen tarafından aktive edilen bir T lenfosit ise, ondan türeyen lenfositler duyarlaşmış T hücrelerini oluşturur.

B lenfositleri özgün antijeni ile karşılaştığında çoğalarak bir kısmı plazma hücrelerine dönüşür ve immünglobülinleri üretirler.

T lenfositlerinin fonksiyonları açısından üç farklı tipi vardır; sitotoksik (killer) T hücreleri, yardımcı (helper) T hücreleri ve baskılayıcı (süpresör) T hücreleri. Sitotoksik T hücreleri direkt olarak saldıran hücrelerdir. Özellikle virusla infekte doku hücrelerini, kanser hücrelerini ve transplante edilmiş organ hücrelerini tahrip ederler. Yardımcı ve baskılayıcı fonksiyon ise, tüm T hücre tiplerinin, B hücrelerinin, makrofajların ve NK hücrelerinin fonksiyonlarını düzenleme amacını güder. Özgün antijeni ile ilk karşılaşmadan sonra çoğalan B veya T hücrelerinin bazıları, daha sonraki karşılaşma için bellek görevini yürütürler (Sprent 1997).

İmmün cevapların düzenlenmesinde, immün sistem hücreleri arasındaki bağlantıların çoğu polipeptid yapısındaki aracılardan serbestlenmesi ile olmaktadır. Sitokinler adı verilen bu haberci moleküller kaynaklarına göre, lenfosit kökenli ise lenfokinler, monosit kökenli ise monokinler adını alırlar. İmmünolojik kusurlar, konakta enfeksiyon ve muhtemelen tümör oluşumunu kolaylaştırır. Hiperaktif bir immün sistem ise allerjik reaksiyonlara sebep olarak ölümcül hastalıklara neden olabilir. İmmün sistemin kendinden olan ve olmayan antijenik özellikleri tanıma kapasitesini kaybetmesi ise otoimmün hastalıklarla sonlanır (Sprent 1997).

1.5.3. İmmünglobülinler (Antikorlar)

İmmünglobülinler, hüneral immüniteden sorumlu glikoprotein yapısındaki moleküllerdir ve %3-12 oranında karbonhidrat içerirler. Karbonhidratlar basit veya kompleks yan zincirler halinde daha çok oligosakkarit şeklindedirler. Oligosakkaritler genelde N-asetilglikozamin uçları ile polipeptit zincirindeki bir asparagin N-glikozit bağı ile bağlanmaktadır. Oligosakkarit dallar galaktozla sonlanır. N-asetil nöraminik asit de bu galaktoza bağlanır. Antikorların yapısında bulunan karbonhidrat moleküllerinin genellikle B hücresinden antikor salınmasını kolaylaştırarak, antikorun çözünürlüğünü artırmak ve antikoru parçalanmaktan korumak gibi işlevleri vardır (Yücel 2003). İmmünglobülinler total plazma proteinlerinin % 20'sini oluştururlar. Az miktarda dokularda, hücreler arası sıvılarda bulunurlar. Kan veya plazma pıhtılaşırda serumda yer alırlar. İçinde belli bir antijene karşı antikor bulunan seruma "antiserum" denir. Serumda antikor aranmasına dayalı deneylere de "serolojik test" adı verilir (Edelman 1970). İmmünglobülinler serum proteinlerinin elektroforezinde, başlıca gamma globülin kısmında yer alırlar. Ayrıca biraz beta globülin, çok az da alfa globülin kısmında toplanmalar olur. Bu nedenle antikor aktivitesi gösteren ve proteinlerin globülinler kısmında yer alan ve immünolojik etkinlikleri olan bu maddelere Dünya Sağlık Örgütü'nün de önerisi ile immünglobülinler adı verilmiştir (Kılıçturgay 2003).

İmmünglobülinler antijenik uyarım sonucu B-lenfositlerin değişimi ile oluşan plazma hücreleri tarafından sentezlenirler. Antikorlar kimyasal, fiziksel ve immünolojik olarak incelendiklerinde aralarında önemli farklılıklar bulunduğu saptanmıştır. Bu farklılıklar antikor moleküllerinin karbonhidrat miktarları, elektroforez hızları, moleköl ağırlıkları, amino asit yapıları, taşıdıkları ağır polipeptid zinciri tipi gibi özelliklere dayanmaktadır.

Buna göre beş farklı özellikte immünglobülinler grubu gözlenir bunlar;

İmmünglobülin G (IgG), immünglobülin A (IgA), immünglobülin M (IgM), immünglobülin D (IgD), immünglobülin E (IgE) olarak adlandırılmışlardır.

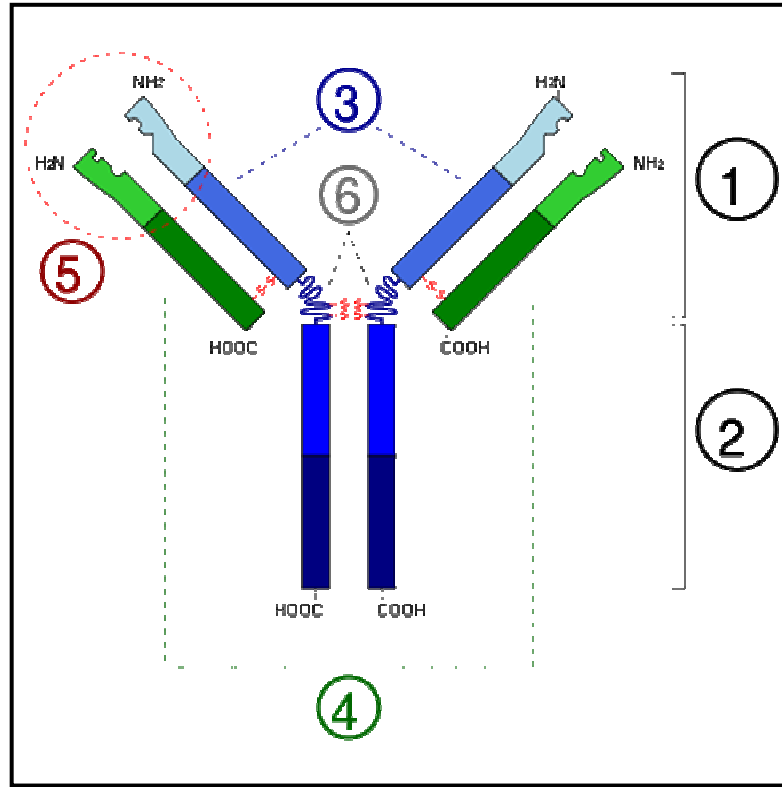
İmmünglobulin molekülü elektron mikroskopta incelendiğinde ‘Y’ harfi şeklinde görülür. İmmünglobulinler globülin yapısında protein oldukları için, polipeptid zincirlerinden meydana gelmişlerdir. Monomerden oluşan IgG molekülünde iki çeşit polipeptid zinciri vardır ve her bir çeşitten ikişer adet bulunmaktadır. (Edelman 1970). Hafif zincir (light) molekül ağırlığı daha az olan kısa zincirlerdir. K (kappa) ve L (lambda) olmak üzere iki tipi vardır. Her iki tip L zinciri de tüm immünglobülin çeşitlerinde bulunabilir. Ancak bir immünglobülin molekülündeki iki kısa zincirin tipi aynıdır ve birbirine özdeştir, biri diğerinden farklı olmaz. Bir antikor molekülünde her iki tip L zinciri beraber bulunmaz. Ağır zinciri (heavy) molekül ağırlığı fazla olan, uzun zincirlerdir. Beş immünglobülin çeşidinin de H zincirleri birbirinden farklı yapıdadır. Bunlar sırasıyla şöyle isimlendirilir. IgG (gamma) H zinciri, IgM (mü) H zinciri, IgA (alfa) H zinciri, IgD (delta) H zinciri, IgE (epsilon) H zinciri. H ve L zincirlerinde her polipeptid zincirinde olduğu gibi NH₂ ile sonlanan bir aminoterminal uç ve COOH ile sonlanan karboksiterminal uç bulunur.

İmmünglobülin molekülünde Y harfinin iki kolunun uç kısımları aminoterminal uçlardır ve antijenler bu kısımlara bağlanır. H ve L zincirlerinin aminoterminal uca yakın olan kısımlarındaki aminoasitlerin diziliş sırası değişebilir özellikte olduğundan bu bölgelere V Bölgesi (variable) adı verilir. Bu değişken kısımlar immünglobülin molekülünün oluşumuna neden olan antijen molekülüne uyacak özellikte sentezlenirler. Polipeptid zincirlerinin geri kalan kısımlarında değişkenlik görülmediğinden bu kısımlara C bölgesi (constant) adı verilir (Şekil 1.2).

İmmünglobülin molekülü domenleri; immünglobülin molekülünü oluşturan polipeptid zincirlerinde ilmik şekilde katlanmayla oluşan ve yine disülfid bağlarının tutulan kıvrım şeklinde yapılar vardır. Bunlara domen (domain) adı verilir. İmmünglobülinlerin birçok fonksiyonu bu domenlerle ilişkilidir. Değişken bölgedekiler V domenleri (hafif zincirdekine VL, ağır zincirdekine VH), değişmez bölgedekiler ise C domenleri (yine hafif zincirdekine CL, ağır zincirdekine, sayıları birden fazla olduğundan CH₁, CH₂, CH₃) olarak adlandırılırlar. Böylece hafif zincirlerde iki, ağır zincirlerde ise dört adet domen bulunur. IgM ve IgE'de ise 5 adet (ek olarak CH₄) domen vardır.

Menteşe bölgesi oldukça esnek ve enzim ve kimyasal maddelere maruz kalabilmektedir. İmmünglobülinler proteolitik enzimlerle muamele edildiklerinde, bu menteşe bölgesinin üst veya alt kısmından parçalanırlar (Kılıçturgay 2003). Papain enzimi menteşe bölgesinin üst kısmından etki ederek, immünglobülin molekülünü birbirine eş iki kol parçası ve bir gövde parçası olmak üzere üç parçaya ayırır.

İmmünglobülin molekülünün birbirine eş iki kol parçası antijen ile bağlanma özelliğindedir. Antijen bağlayabilen bu kol parçalarına Fab (fragment antijen binding) antijen bağlayan parça adı verilir (Şekil 1.2). Y şeklindeki molekülün tek parça halinde kalan ve pek çok biyolojik aktiviteden sorumlu gövde kısmına ise soğukta kristalleşme özelliğinden dolayı Fc (fragment crystallizable) kristalize olabilen parça adı verilmektedir. Doğal olarak Fab parçasında hem L, hem de H zinciri bulunur, Fc parçasında ise sadece H zincirleri bulunur. Pepsin enziminin etkisi ise Y şeklindeki molekülün menteşe bölgesinin alt kısmındadır ve immünglobülin molekülü bir Fc gövde parçası ve birbirine bağlı halde iki Fab kol parçası olmak üzere iki kısma ayrılır (Burton 1990).



Şekil 1. 2. IgG'nin şematik yapısı (1- Fab kısmı, 2- Fc kısmı, 3- Ağır zincir, 4- Hafif zincir, 5- Antijen bağlayan kol, 6- Menteşe bölgesi) (Wikipedia 2007).

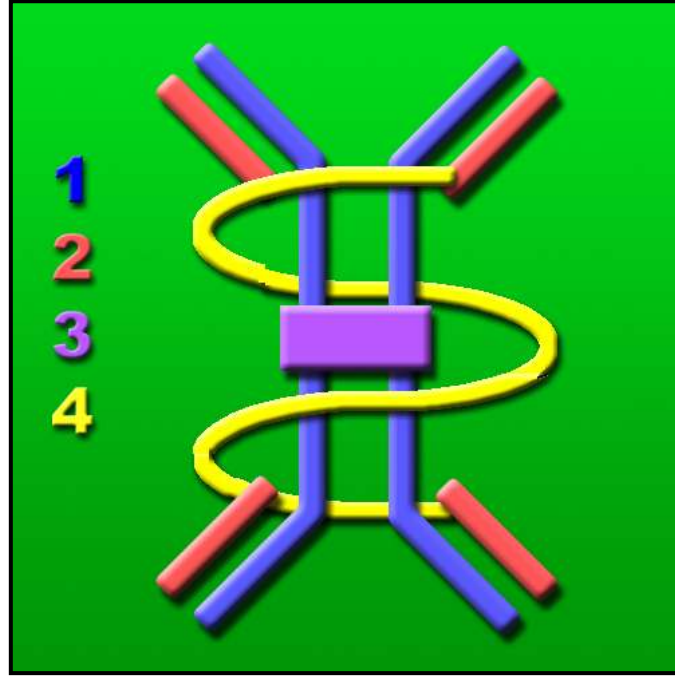
İmmünoglobülin A (IgA)

Molekül ağırlığı monomer 160 kD, dimer için 400 kD olan, plazmada %90 monomer; vücut sekresyonlarında hemen tamamen dimer olarak bulunan bir immünglobülinidir. IgA, insan serumundaki immünoglobülinlerin %15'ini oluşturur. Erişkinde 100 ml. serumda 200 mgr IgA bulunur.

IgA salgılarda bulunan temel immünoglobülinidir. Solunum, sindirim ve genital sistem salgıları ile gözyaşı, salya, kolostrum ve sütte IgA bulunur. Sekretuar IgA molekülleri sIgA şeklinde gösterilirler. Sekretuar IgA, serum IgA'sından farklılık gösterir. Bu farklılık, yukarıda da sözü edildiği gibi hem monomer ve dimer yapı farklılığı göstermeleri, hem de sIgA'da ek olarak salgısal parça (transport parça) bulunmasından ileri gelmektedir (Tomasi 1992). sIgA genellikle sekretuar dokularda, mukoza altındaki plazma hücrelerince sentezlenir ve epitel hücrelerinden geçerken salgısal parça ile birleşerek salgılanır (Şekil1.4). Salgısal parça bir (beta) globulindir. sIgA'lar serum IgA'sından farklı olarak proteolitik enzimlere dayanıklıdır.

sIgA'ların oluşmasında sistemik enfeksiyonlardan çok yerel enfeksiyonların veya yerel antijenik uyarımların rolü vardır.

sIgA dışarıdan giren mikroorganizmaların mukoza hücrelerine bağlanmalarına, burada yerleşmelerine ve enfeksiyon oluşturmalarına engel olur. sIgA, vücut savunmasında çok önemli rolü olan bir immünoglobülinidir. IgA'nın, antijenik farklılık gösteren ve IgA1 ve IgA2 olarak ifade edilen iki alt sınıfı bulunmuştur. IgA1 serumdaki IgA'nın %90'ını, IgA2 ise %10'unu oluşturur. Salgılarda ise IgA1 ve IgA2 oranı yarı yarıyadır (Tomasi 1992).



Şekil 1.3. IgA dimer şematik görünümü (1- H zinciri, 2- L zinciri, 3- J zinciri, 4-sekretuar komponent) (Wikipedia 2005).

İmmünglobülin D (IgD)

Molekül ağırlığı 180 kD olan, monomer yapıda bir immünglobülinidir. Serumdaki immünglobülinlerin %0.2 kadarını oluşturur. Isı ve proteolitik enzimlerle kolayca parçalanır ve kısa ömürlüdür. IgD'nin antikor aktivitesi olduğu kanıtlanamamıştır ve asıl işlevinin ne olduğu da tam anlaşılamamıştır. IgD, IgM ile birlikte, B-lenfositlerin yüzeylerinde bulunur. IgD muhtemelen B lenfositlerin farklılaşmasında rol oynar (Kılıçturgay 2003).

İmmünglobülin E (IgE)

Molekül ağırlığı 190 kD olan monomer yapıda bir immünoglobülinidir. Normalde serumda çok az bulunur ve Ig'lerin %0.004'ünü oluşturur. Erişkinde 100 ml serumdaki miktarı 0.05 mg'dır. IgE, Fc parçası ile mast hücresi ve bazofil lökositlere bağlanabilme özelliğindedir ve bağlandığı zaman bu hücreleri duyarlı hale getirirler. Hücrelere bağlı haldeki IgE'nin ömrü, serbest IgE'ye göre daha uzundur ve proteolitik enzimlere de daha dayanıklıdır. IgE komplemanı aktive etmez. Mast hücreleri ve bazofillere Fc uçlarından bağlı haldeki IgE'ler özgül antijenleri ile (yani allerjenle)

karşılaşıp onlarla birleşecek olursa bu hücreler uyarılır ve sitoplazmalarındaki granülleri boşaltırlar. Açığa çıkan maddeler ise çabuk tipteki (anaflaktik tip) allerjik reaksiyonları ortaya çıkarırlar (Capron ve Capron 1994).

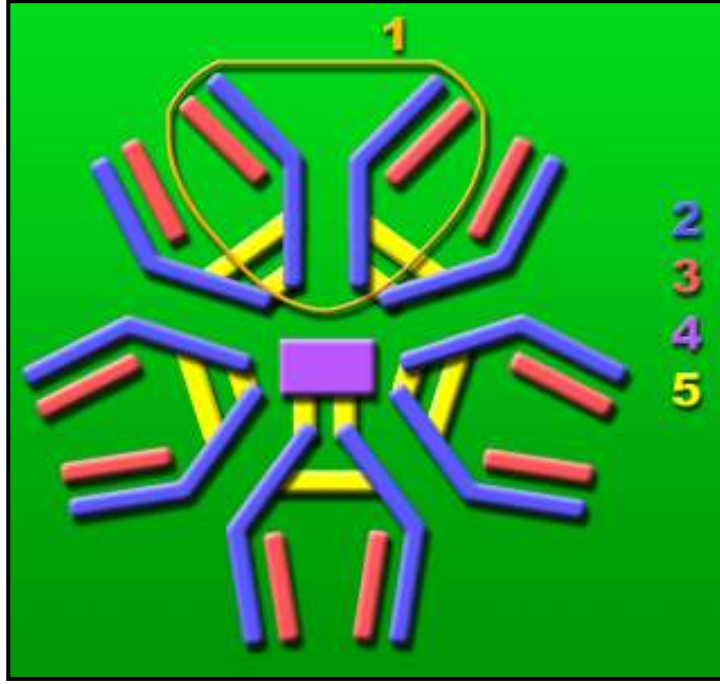
İmmünglobülin M (IgM)

IgM, normal insan serumundaki immünglobülinlerin %10'unu oluşturur. En büyük immünoglobülinidir ve makroglobulin de denir. Molekül ağırlığı 900 kD olan ve beş temel birimden oluşan bir pentamerdir. Şekil olarak IgG molekülüne benzeyen beş tane monomerin disülfid bağlarıyla bağlanmasından oluşan yıldız şeklinde bir immünoglobülinidir (Şekil 1.5). IgM molekülünde ayrıca, beş tane monomeri birbirine bağlayan J bağlayıcı polipeptidi bulunur.

IgM moleküllerinin büyük bir kısmı dolaşan kanda (%80'i). Dokulardaki yoğunluğu daha azdır. IgM molekülleri plasentadan geçemezler. Normal koşullarda IgM doğumdan itibaren sentezlenmeye başlar ve 6-9. aylarda erişkin düzeye ulaşır.

IgM'nin erişkin düzeyi 100 ml serumda 100 mg kadardır. IgM'nin diğer önemli bir özelliği her türlü antijenik uyarımda (enfeksiyon, aşı, vb) ilk ve en erken sentezlenen immünoglobülin olmasıdır. İnfeksiyon hastalıklarının akut döneminde IgM serum düzeyinde önemli artış görülür. Fakat IgM kısa ömürlü bir antikor olduğundan, serum düzeyi kısa bir süre sonra azalarak, yerini uzun süre koruyucu etkinlik gösteren IgG sınıfı antikorlara bırakırlar. Bu nedenle bir serum örneğinde IgG'e göre daha yüksek miktarlarda özgül IgM saptanması akut (henüz geçirilmekte olan veya çok yeni geçirilmiş) bir enfeksiyonu düşündürür.

IgM, antijen bağlama kapasitesi yanında, kompleman bağlama gücü de en yüksek olan immünglobülinidir ve fagositozu kolaylaştırır (Gülmezoğlu ve Ergüven 1994, Edelman 1970).



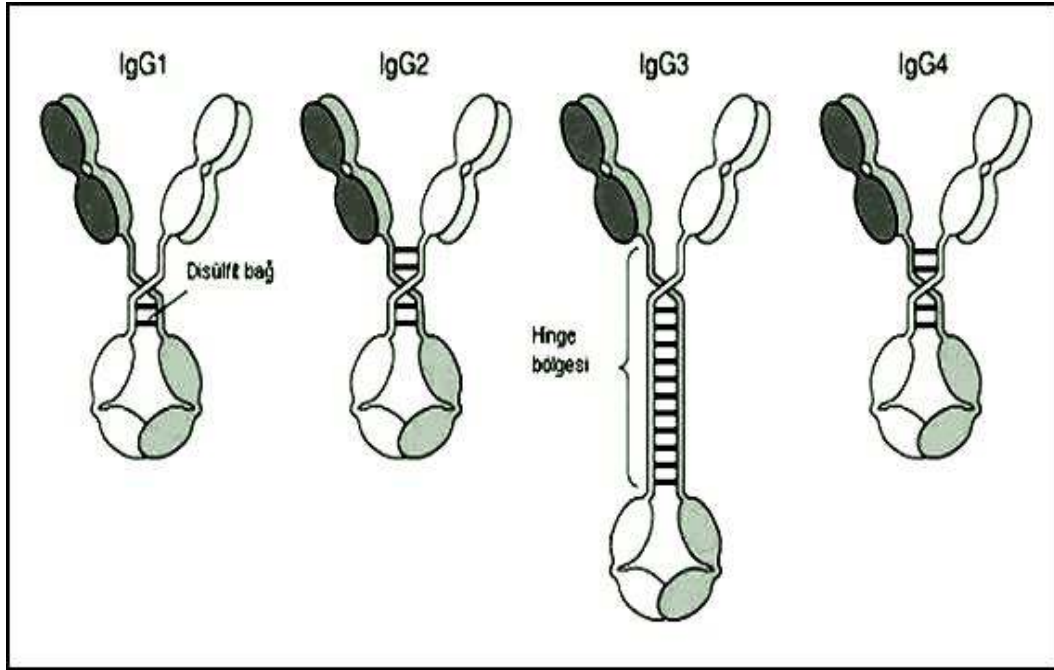
Şekil 1.4. IgM pentamer şematik görünümü (1- Baz ünite, 2- H zinciri, 3- L zinciri, 4- J zinciri, 5- intermoleküler disülfid bağı) (Wikipedia 2005).

İmmünglobülin G (IgG) ve alt grupları

Molekül ağırlığı 150 kD olan bir bazik ünitenden yapılmış monomerdir. Normal yetişkinde plazmadaki total immünglobülinlerin %75 kadarını IgG oluşturur. IgG'nin, IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 olmak üzere, antijenik farklılık gösteren 4 alt grubu bulunduğu gösterilmiştir. Alt gruplar arasındaki antijenik farklılıklar, disülfid bağlarının pozisyon ve sayısındaki farklılıklardan kaynaklanır (Şekil 1.3). IgG1, total IgG miktarının %65'ini; IgG2 %23'ünü; IgG3 %8'ini ve IgG4 %4'ünü oluşturur (Casali ve Schettino 1996, Kılıçturgay 2003).

IgG'nin kan ve dokulardaki yoğunluğu eşittir. IgG plasenta yoluyla anneden fetüse geçebilen tek immünglobülinidir. Hamileliğin 3. ve 4. ayında IgG'ler anneden bebeğe geçmeye başlar ve bu geçiş doğuma kadar giderek artan oranlarda devam eder. Yeni doğan bir bebeğin kanında anneden geçen IgG'ler dolaşır. Böylece intrauterin hayatta anneden bebeğe geçen IgG sınıfı özgül antikorlar doğumdan sonraki ilk aylarda bebeği, annenin dirençli olduğu çeşitli enfeksiyonlara karşı korumuş olur. Bebeğin kendi IgG sentezi ise doğumdan itibaren başlar ve 2 yaşında erişkin düzeye ulaşır (Kılıçturgay 2003).

Kanda bulunan IgG, transüstasyon (sızma) ile external sıvılara da geçebilir. Annelerin ilk emzirdiği süt olan kolostrumda serumdan sızan IgG'ler vardır ve bebeğin bağırsak mukozasından geçerek, yeni doğan bebeğin immünesini güçlendirirler. IgG, klasik yoldan kompleman sistemini aktive eden iki immünglobülinde biridir (diğeri IgM). IgG uzun ömürlü bir antikor olup, özellikle sekonder (ikincil) bağışık yanıtta çok yüksek miktarlara ulaşır. Birçok hücrede (özellikle fagositik hücrelerde) IgG'yi Fc kısmından bağlayan yüzey reseptör bulunur ve IgG opsonizasyonla fagositozu çok güçlendirirler (Casali ve Schettino 1996).



Şekil 1.5. IgG alt gruplarının şematik görünümü (Casali ve Schettino 1996).

IgG, antijene, IgM'den daha yüksek afinite gösterir. IgG1 ve IgG3 alt tiplerinin protein antijenlere afinitesi, IgG4 ve IgG2'den daha yüksektir. Buna karşılık IgG2, polisakkarit antijenlere diğeri alt tiplerden daha yüksek afinite gösterir. Diğeri taraftan, IgG3 komplemanı en güçlü; IgG1 orta düzeyde; IgG2 ise daha düşük düzeyde aktive ederler. IgG4 komplemanı aktive etmez (Çizelge 1.1). IgG1 ve IgG3 güçlü bir, antikora bağımlı hücresel sitotoksinite kapasitesine sahiptirler. Bu etki IgG2 ve IgG4'te zayıftır. Opsonik aktivite gösteren antikorlar özellikle IgG1 ve IgG3 molekülleridir. Fab bölümleri ile antijene, Fc bölümleri ile fagositer hücrelere bağlanarak fagositozu kolaylaştırırlar (Edelman 1970). Yukarıda açıklandığı gibi IgG4 antikorları çoğunlukla

bispesifik oldukları için, büyük immün kompleksler oluşturamazlar ve enflamasyonu başlatma yetenekleri zayıftır (Aalberse ve Schuurman 2002).

Çizelge 1.1. IgG alt gruplarının önemli özellikleri (Kılıçturgay 2003).

Özellik	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Serumda yarılanma süresi (gün)	23	23	7	23
Konsantrasyon (%)	70	20	6	4
Plasental Geçiş	+++	+	+++	+++
Kompleman bağlama	+	+	+++	-
Fc reseptör bağlama	+++	+	+++	-

1.6. Sigara

Sigara dumanı 4000 kadar kanserojen, kimyasal ve zararlı madde içermektedir. 2000 tanesi insan vücudu için zehirli olan maddelerdir (Church ve Pryor 1995). Sigara büyük miktarlarda toksik serbest oksijen radikalleri ($>10^{14}$ / sigara dumanı ve $>10^{18}$ / mg- katran) içermektedir (Janoff ve ark 1987, Pryor ve Stone 1993). Sigara dumanında karbonmonoksit yanında bazı zehirli ve kanserojen kimyasal maddeler de bulunmaktadır. Bunlar arasında kadmiyum (110 ng), çinko (60 ng), benzoik asit (14-28 µg), laktik asit (63-174 µg), anilin (360 ng), 2-toluidin (160 ng), 2-naftilamin (1,7 ng), kolesterol (22 µg), formik asit (210-490 µg), asetik asit (330-810 µg), metil klorit (150-600 µg), 1,3-bütadien (69,2 µg), nikotin (tar) (1,0-2,5 mg), fenol (60-140 µg), karbonil sülfid (12-42 µg), toluen (100-200 µg), formaldehit (70-100 µg), akrolein (60-100 µg), aseton (100-250 µg), piridin (16-40µg), hidrojen siyanit (400-500µg), metilamin (11,5 – 28,7 µg) sayılabilir (Bilgiç 2006).

Sigara dumanının önemi; süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil ve peroksinitril radikalleri gibi çeşitli reaktif oksijen türlerini ve reaktif nitrojen türlerini içermesi ve oluşturmasıdır (Aoshiba ve Nagai 2003). Sigara bağımlılarını kendisine

bağlayan nikotin; kokain, amfetamin kadar güçlü ve onlara benzer bir uyarıcıdır. Tiryakiye sürekli sigara içme isteği veren bu etkidir. Sigara içimi ile alınan nikotin, 7 saniyede beyin dokusuna ulaşır ve 15-20 saniyede tüm vücuda dağılır. Nikotin sigara içen kişiyi uyarır, kalp çarpıntısına, yüksek tansiyona, kişinin nefes alıp verişinin hızlanmasına sebep olur. Bu etkiler yirmi dakika içinde kaybolur ve tiryaki bir sigara daha yakma ihtiyacını hisseder. Sigarada bulunan karbonmonoksit, kişiyi sersemleştirir. Bu kimyasal maddeler, kısa bir süre için gerilimi, kızgınlığı ve diğer güçlü hisleri bastırır (Lerman ve ark 2004). Bunun yanında sigara içimi akciğer, larenks, ağız boşluğu ve özafagus gibi organlarda kansere sebep olabilmektedir (IARC 1986).

Sigara dumanının kanser dışındaki zararlı etkileri, içerdiği nikotin, karbonmonoksit, azotoksitler, amonyak, hidrojen siyanür ve akrolein gibi maddelere bağlıdır. Katran, sigara dumanının özel bir filtre üzerinde kalan bölümünün, suvenikotin dışındaki parçasıdır. Katran, binlerce kimyasal maddeden oluşan karmaşık bir yapıdır ve bunların çoğunun, deney hayvanlarında kanser yaptığı bilinmektedir. Ayrıca, katranda bulunan kimi maddelerde akciğerlerde bronşiyollerini daraltarak, silyostaz gelişmesine yol açmaktadır. Nikotinin en önemli metaboliti kotinindir. Dişeti oluşu sıvısında kan dolaşımında ve idrarda tespit edilmiştir. Aktif ve düzenli sigara içenlerde salyadaki kotinin düzeyinin 100 ng/ml'den fazla olduğu gözlenir (Özbek ve Karabıyıkoglu 1996).

Sigaranın ölüm nedeni olan 40 hastalık ile pozitif korelasyon göstermekte olduğu ve yıllık ölüm riskini her iki cinsten de iki katına çıkarmaktadır (Doll 1999). Sigaraya bağlı hastalıklar nedeniyle her yıl yaklaşık üç milyon insan ölmekte, 20-30 yıl sonra bu sayının on milyona ulaşacağı ve bu ölümlerinde yaklaşık yedi milyonunun az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde olacağı tahmin edilmektedir (WHO 1999).

Sigara alışkanlığı, dünya nüfusunu tehdit eden en önemli etkidir. Sigara içimi, 35-69 yaş arası ölümlerin %30'unun nedenidir. Gelişmiş ülkeler, sigara ile etkin bir savaş verdiği için, onlarda sigara tüketimi her yıl azalmasına karşın, üçüncü dünya ülkelerinde, uluslararası sigara tekellerinin yaygın tanıtım gayretleriyle sigara içimi hızla artmakta ve dolayısıyla ilgili hastalıklar çoğalmaktadır (WHO 1999).

1.6.1. Sigara ve Periodontal Hastalık

Periodontal hastalığın en önemli çevresel risk faktörlerinden biri olan sigara; dişeti damarlarındaki kronik vazokonstriksiyon ve hipoksiye yol açarak periodontal hastalığın daha şiddetli ve yaygın olmasına neden olmaktadır (Özbek ve Karabıyıkoglu 1996, Genco 1996, İşimer ve ark 1997, Johnson ve Slach 2001, Bergstrom 2003, Bergstrom 2004, Ryder 2007).

Nikotinin, periodontal dokulara lokal etkileri oldukça önemlidir. DOS'taki nikotin konsantrasyonu plazma nikotin konsantrasyonundan 300 kat daha fazladır (Benowitz ve Jacob 1984). Bu nedenle nikotin kök yüzeyine bağlanarak; fibroblast ataşmanını, integrin salgılanmasını farklılaştırır, kollejanaz üretimini artırır. Sigara içen bireylerde çekilen dişlerin kök yüzeyindeki periodontal ligament fibroblast ataşmanının, sigara içmeyen bireylere göre daha az olduğu gözlenmiştir. Kültür ortamında nikotine maruz bırakılmış gingival fibroblastlar ve keratinositler yüksek oranda proenflamatuvar sitokinlerden IL-1 ve IL-6 üretmişlerdir (Johnson ve Hill 2004). Ayrıca nikotin sert ve yumuşak doku revaskularizasyonu etkiyerek yara iyileşmesine de olumsuz etkide bulunur. Böylece nikotin periodonsiyumun reperatif ve rejeneratif potansiyelini etkileyebilir (Erdemir 2005).

Sigara içenlerde periodontal olarak; dişeti enflamasyonu, hiperemi ve sondlamada kanama gibi periodontal hastalığın erken belirtilerini maskeleyebilir. Artmış olan iltihaba karşın sondlamadaki kanama daha az görülmektedir bunun sebebi azalmış olan kapiller kan damarları ve kan akımıdır. Dişeti daha fibröz kıvamdadır ve rengi soluk pembeye dönüşmektedir (Johnson ve Slach 2001). Kan akımı azalmasına bağlı olarak dişetine yeterli oksijen ve kan hücrelerinin ulaşmasına engel olur. Bu durumda dişetin kendini koruyucu ve tamir edici özelliği zayıflar (Özbek ve Karabıyıkoglu 1996). Sondlama cep derinliği (SCD), kemik ve klinik ataşman kaybı daha fazla gözlenir ve bu yıkım sonucu diş kaybı artmaktadır (Haber ve ark 1993, Trikilis ve ark 1999).

Ayrıca sigara kullanımı implant başarısızlığında ana faktörlerden biridir (Bain ve Moy 1994). On adetten az sigara kullananlar da bile kemik kalitesi %17.6

azalırken, daha fazla kullananlarda kemik kalitesinin %37.9 azaldığı izlenmiştir. (Crawford ve Bain 1996, Karousis ve ark 2003). Ayrıca sigaranın implant marjinal kemik yıkımını arttırdığı gözlenmiştir; sigara kullananlarda 10 yıl sonunda marjinal kemik seviyesi %6 azalırken, kullanmayanlarda ise %3.9 azaldığı gözlemlenmiştir. (Bolin ve ark 1993).

Sigaranın periodontal dokulara biyolojik etkisi henüz tam aydınlatılmamış olmasına karşın, konak savunma mekanizmasını ve mikrobiyal florayı etkilediği düşünülmektedir (Johnson ve Hill 2004).

Sigaranın konak yanıtına etkileri

Sigara kullanımı; konak yanıtındaki birçok fonksiyonu olumsuz yönde etkileyebilir (Barbour ve ark 1997). Konak yanıtında en önemli savunma hücrelerinden nötrofiller, bakteriyel enfeksiyona karşı koyan ilk savunma hücreleridir. Özellikle akut lezyonlarda bazı kemoatraktanlar aracılığıyla enfeksiyon alanına gelip çoğu mikroorganizmayı fagosite ederler. Enzimleri ile mikroorganizmayı öldürür, sindirir ve nötralize ederler. Sigaranın oral ve periferal nötrofillerin kemotaksis, fagositoz, hidrojen peroksit ve proteaz inhibitör üretimi gibi çok sayıda fonksiyonunu negatif olarak etkilediği bildirilmiştir (Mc Farlane ve ark 1992, Pabst ve ark 1995). Ayrıca nikotinin süperoksit ve IL-1 β 'nin ürünlerini engelleyerek monosit ve nötrofillerin savunma fonksiyonunu engellediği gösterilmiştir. Oral nötrofillerin fonksiyonu %50 oranında azalmaktadır. Sigara içenlerde subgingival çevredeki mikrobiyal ekolojinin değişmesi ile nötrofil ve monositlerin antimikrobiyal fonksiyonları da etkilenmektedir (Grossi ve ark 1996, Bergstrom ve Eliasson 1987, Bergstrom ve ark 2000).

Sigaranın lenfosit fonksiyonları üzerinde de negatif etkisi vardır. T ve B lenfositlerinin proliferasyon kapasitesini azaltır ve koruyucu antikor üretimini azaltır. IgA, IgG alt gruplarının ve IgM'nin üretimleri bozulmuştur. Bütün bunlar iyileşme sürecinde konak dokuyu tekrar enfeksiyonlardan korumak için önemli potansiyel faktörlerdir. Sigara içen ve şiddetli periodontal hastalığa sahip bireylerde serum IgG2 düzeyinde önemli bir düşüş izlenmiştir. DOS'ta TNF- α ve PGE2 düzeyleri sigara içen bireylerde yüksek izlenebilir Sigara içen bireylerdeki periferal kan mononükleer hücre

ve DOS sitokin düzeylerindeki bu artışın doku yıkımına da neden olabildiği rapor edilmiştir (Tangada ve ark 1997, Kinane and Radvar 1997).

Sigaranın mikrofloraya etkisi

Sigara kullanımı; mikrobiyolojik olarak derin periodontal ceplerde lokal oksijen basıncının azalmasına bağlı olarak anaerobik bakterilerin kolonizasyonu ve epitel hücrelerine bakteriyal tutunmayı arttırabilir (Zambon ve ark 1996). Sigara içenlerde antimikrobiyal fonksiyon bozulur ve daha fazla sayıda periodontopatojen mikroorganizma gözlenebilir (Moss ve ark 1996).

Sigara içen bireylerin subgingival mikrofloralarını değerlendirilince *Tanerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ve *Porphyromonas gingivalis*'in baskın olduğu gösterilmiştir. Mekanik tedaviyi takiben bile bu mikroorganizmalar sigara içenlerde içmeyenlerden daha fazla direnç göstermektedir (Tansel ve Filiz 2005). Bazı araştırmacılar buna zıt olarak sigara kullanımının mikrobiyal flora üzerine etkisi olmadığını belirtmektedir. Sigara içen ve içmeyen bireylerde özellikle *Tanerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis*, *Fusobacterium nucleatum* prevelansı açısından herhangi bir farklılık olmadığını saptamışlardır (Preber ve ark 1992, Zambon ve ark 1996).

Ancak literatürde sigara kullanımı ve mikrobiyal dental plak oluşumu arasındaki ilişki tartışmalıdır ve bu ilişki hala tam olarak belirlenememiştir (Preber ve ark 1993, Johnson ve Hill 2004).

Sigara içen bireylerin ağız hijyenlerine dikkat etmemesi ve konak savunmasını etkilemesiyle periodontal hastalığa yakalanma risklerinin iki-altı kat arttırdığı gözlenmiştir (Bergstrom 1989, Salvi ve ark 1997, Işimer ve ark 1997, Erdemir 2005). Kesin olmamakla beraber, nikotinin farmakokinetik etkisi sempatik sinir sistemini stimüle ettiği düşünülmektedir. Bu etkilerinden biri de hiposalivasyondur (Özbek ve Karabıyıkoglu 1996). Hiposalivasyonun neden olduğu ağız kuruluğu diş ve dişetleri üzerinde bakteri plaklarının birikimini kolaylaştırabilir (Sandallı 1981).

Sigara kullananlardaki supragingival diştaşı oluşumundaki artıştan; sigaranın salya içeriğindeki kalsiyum ve kısmi olarak da fosfor oranını arttırarak mineralizasyon sürecinde etkili olabileceği ifade edilmiştir (Bergstrom 1981). Subgingival diştaşındaki artıştan ise sigara ve subgingival mikroflora ilişkisi sorumlu tutulmuştur (Bergstrom 2005). Sigara içen bireylerdeki subgingival mikroflorada yer alan mikroorganizma kaynaklı lipoteichoic asit ve proteinler gibi bazı maddelerin bu zincirde rol oynayabileceği dşnmştr (Nancollas ve Johnson 1994). Plak oluşumundan bağımsız olarak hem supra hem de subgingival diştaşı oluşumu ve sigara arasında pozitif bir ilişki saptamışlardır (Bergstrom 1999, Bergstrom 2005) Ancak bu ilişkiyi net olarak açıklayabilecek olası bir hipotez geliştirilmemiştir.

1.6.2. Sigaranın Periodontal Tedaviye Olan Etkisi

Sıklıkla araştırılan konuların başında sigaranın periodontal tedavi üzerindeki etkisi gelmektedir (Preber ve Bergstrom 1990, Grossi ve ark 1997). Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası sigara içen hastalarda, sigara içmeyen hastalara göre, özellikle derin periodontal ceplerde tedavi sonrası SCD’de yaklaşık 1mm civarında azalma meydana geldiği görülmüştür (Kaldahl ve ark 1996). Bu durum, fibroblastların bozulmuş fonksiyonları ile ilgili olabilir. Cerrahi olmayan tedaviden sonraki klinik ataşman kazancı, bağ dokusu fibrillerinin yoğunluğundaki artış yüzündendir. Tedaviden sonra ve enflamasyonun eliminasyonunda sigara içmeyen bir bireyde normal fibroblast fonksiyonu, fonksiyonel kollajen fibrillerin yoğunluğu büyük lde yeniden oluşur (Pucher ve ark 1997).

Sigara içen bireylerde cerrahi olmayan tedaviler sonrasında maxillar anterior ceplerin derinliğinde diğer bölgelere göre daha az iyileşme gözlemişlerdir. Böyle bir farkın neden olduğu bilinmemekle beraber; oral hijyen farklılıkları, anterior bölgenin diğer bölgelerden daha fazla sigaraya maruz kalmasının veya bunların kombinasyonunun olabileceğini düşünmüşlerdir (Preber ve Bergstrom 1986). Bu olumsuz cevap cerrahiye içeren periodontal tedavi sonrası da izlenmiştir (Johnson and Hill 2004).

Sigara içen bireylerde yönlendirilmiş doku rejenerasyonunu takiben daha az ataşman kazancı sağlanmış, serbest dişeti greftleri ve bağ dokusu greftleri kullanılarak

kök kapama prosedürlerinin sonuçları üzerine de sigaranın zararlı etkisinin olduğu gözlenmiştir (Cortellini ve ark 1996). Ayrıca oral implant uygulamalarında sigara içenlerde, içmeyenlerden daha fazla başarısızlık riski bulunmaktadır (Kinane and Radvar 1997). Diğer bir etkisi de vaskülarizasyonun azalması, lokal ve sistemik vazokonstriksiyon ile kullanılan lokal anesteziğin etki süresinin artmasıdır (Ketabi ve Hirsch 1997).

Ayrıca sigara kimyasal ve toksik etkisiyle, yara iyileşmesinin başlangıcındaki temel hücresel fonksiyonları engelleyerek, iyileşmeye zarar vermektedir. Sigaranın neden olduğu endotelial zararın ilk sonucunun bozulmuş iyileşme cevabı olduğu düşünülmektedir. Endotelin bozulmasını takiben iyileşme bölgelerine gerekli hücrelerin yapışması bozulabilir. Ek olarak, endotel hücrelerinden salgılanan hücresel büyüme faktörleri etkilenebilir. Buna bağlı olarak olgunlaşmamış hücrelerin stimülasyonu ve aktivasyonu azalabilir (Johnson and Hill 2004).

Nikotin fibroblastlara bağlanarak kollajen sentezi ve protein sekresyonu için gerekli olan hücre metabolizmasını olumsuz yönde etkilemektedir. (Raulin ve ark 1988, Tanur ve ark 2003) İnvitro olarak; nikotinin gingival fibroblastların proliferasyonunu azalttığı, kollajen ve fibronektinin üretimini engellediği, kollajen yıkımını teşvik ettiği gözlenmiştir (Grossi ve ark 1996, Tansel ve Filiz 2005).

1.6.3. Periodontal Hastalıkta Sigaranın IgG ve Alt gruplarına Etkisi

Periodontal hastalıkta antikorlar ve immünglobülinler; bakteri ve bakteri ürünlerine karşı konağın oluşturduğu bir yanıt olarak izlenmektedir (Griffiths ve ark 1997). Ağız ortamındaki immünglobülinler salya ve DOS'dan kaynak alır. DOS' daki antikorlar hem serum hem de yerel üretime bağlı olduğundan, bu sıvı içerisindeki antikor düzeyleri sistemik ve yerel yanıtın bir birleşimidir ve belirli mikrobiyal türlerin periodontal kolonizasyonunu yansıtabilirler (Ebersole ve ark 1994). Periodontopatogen mikroorganizmalara karşı antikor düzeyleri ağız içinde bölgesel farklılık gösterebilmekte, hatta bazı örnekleme bölgelerinde antikor düzeyleri serumdan daha yüksek düzeylere ulaşabilmekte veya tam tersi de gözlenebilmektedir (Dahlen ve ark 1993).

DOS'daki immünglobülinler plazmadakilerle benzer özelliklere sahiptirler. Bu antikolar bakteriyel bileşenlere özgüdür ve genel olarak lokal kolonizasyonu ve enfeksiyonu yansıtır. DOS antikolarının subgingival alanlar arasındaki farklılıkları mikrobiyal ekolojilerdeki farklılığın biyolojik değişkenliğini yansıtır. Antikoların kalitesi ise enfeksiyon düzeyini ve potansiyel olarak hastalığın ilerlemesini yansıtmaktadır (Chen ve ark 1991, Hou ve Liu 1995).

Periodontal hastalıklardaki bakterilere karşı gelişen konak cevabının içeriği DOS ve serum IgG antikorları ile değerlendirilebilir. Özellikle IgG alt gruplarının spesifik özellikleri periodontal açıdan önemlidir. IgG2, polisakkarit antijenlere diğer alt tiplerden daha yüksek afinite gösterir. Major IgG alt gruplarından biridir ve iyi bir opsonin sunar. IgG3 komplemanı en güçlü; IgG1 orta düzeyde; IgG2 ise daha düşük düzeyde aktive ederler. IgG4 komplemanı sistemini aktive etmez. IgG1 ve IgG3 antikora bağımlı güçlü bir hücresel sitotoksik kapasitesine sahiptirler (Lai ve ark 1986, Lu ve ark 1994, Quinn ve ark 1996).

Periodontitisli bireylerde IgG alt grupları total serum düzeyi artış göstermektedir. Serum düzeyindeki bu artış bakteriyel toksinlerin etkisizleştirmek için artan antikor üretiminden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, IgG antikoları enfeksiyonların ve doku yıkımının azaltılmasında önemli bir rolü vardır. (Lai ve ark 1986, Craig ve ark 2002, Califano ve ark 2004). Özellikle IgG2 cevabındaki bozulma periodontal hastalığa olan eğilimi artırır (Quinn ve ark 1996).

Sigara içen bireylerde B lenfosit fonksiyonu ve antikor üretimi için önemli olan yardımcı T lenfositlerin sayısında azalma olduğu görülmüştür (Apatzidou ve ark 2005). Sigara kullananlarda serum ve DOS IgG2 konsantrasyonları düşük gözlenmiş ve bunun sebebinin Tip1 ve Tip2 T hücre cevabı ile ilişkilendirilmiştir. Sigara içmeyen bireylerde izlenen etkin ve baskın Tip1 T hücre cevabıdır. IgG2 üretimi Tip1 T hücre cevabı ile artış gösterir. Sigara içen bireylerde T hücre cevabı Tip2'ye eğilim gösterir bu da sigara içen bireylerde daha düşük IgG2 düzeylerini açıklayan mekanizmalardandır (Finkelman ve ark 1988, Stevens ve ark 1988).

Sigara kullanımının enfeksiyona karşı konak cevabını değiştirdiği ve savunma mekanizmasını olumsuz etkilediği görülmektedir. Sigara içen periodontitis

hastalarında içmeyenlerle kıyasla daha düşük IgG alt grup düzeyleri olduğu izlenmiştir (French 1986, Gunsolley ve ark 1997).

Sonuç olarak sigara içenlerde eksik olan bu koruyucu antikor cevabı, periodontal hastalığa olan eğilimi arttırabilir (Albandar ve ark 2001). Mevcut çalışmamızda sigara içen ve içmeyen bireylerdeki serum ve DOS IgG alt grupları düzeylerine; cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası değişimlerini gözlemlemek amaçlanmıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1 Çalışma Grubu

Araştırmaya Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran, yaşları 38-56 arasında değişen (ortalama 47±6), 19'u erkek 9'u bayan olmak üzere radyografik ve klinik olarak generalize kronik periodontitis teşhisi konulan toplam 28 gönüllü hasta dahil edildi. Hasta seçiminde;

- 1) Herhangi sistemik bir rahatsızlığının bulunmamasına,
- 2) Son altı ay içerisinde herhangi bir antibiyotik kullanmamış olmasına,
- 3) Son bir yıl içerisinde periodontal tedavi görmemiş olmasına,
- 4) Herhangi bir madde bağımlısı olmamasına,
- 5) Bayan hastaların hamile olmamasına,
- 6) Tüm ağızda en az 20 daimi dişi olmasına (her bir yarım çenede en az 5 dişi olması) dikkat edildi.

Kronik periodontitis teşhisi için en az dört veya daha fazla dişte ≥ 5 mm sondlanabilir cep derinliği ve klinik ataşman kaybı olması kriter olarak belirlendi. Hastalar sigara içen ve içmeyen olarak iki gruba ayrıldı.

Sigara içmeyen grup: Hiç sigara kullanmamış ve yaşları 40-55 (ortalama 48.57±5.84) arasında değişen toplam 14 hastadan oluşmaktadır.

Sigara içen grup: Günde yaklaşık en az 10 sigara olmak üzere yaşları 38-56 (ortalama 44.92±5.58) arasında değişen toplam 14 hastadan oluşmaktadır.

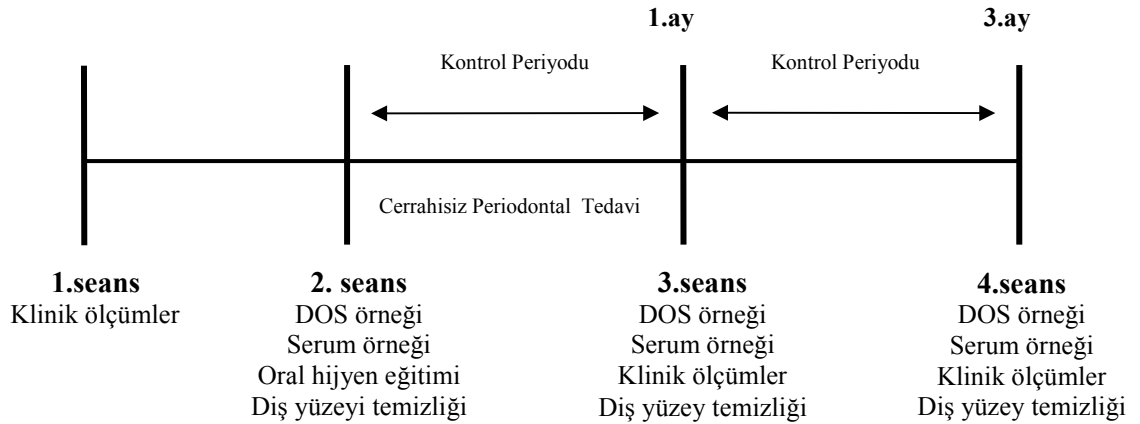
Her iki araştırma grubuna da, oral hijyen motivasyonu, diştaşı temizliği, polisaj ve 5 mm veya daha fazla sondlama cep derinliğine sahip bölgelerde kök yüzeyi düzleştirilmesi yapıldı. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulundan gerekli onay alındı.

Tüm hastalardan her yarım çenede 5 mm veya daha derin sondlama cep derinliğine sahip 4 farklı interproksimal bölge; anterior bölgede 5 mm veya daha derin

bölgelerde 2 farklı interproksimal bölge çalışma alanına dahil edildi. Ayrıca hastaların serum antikor düzeylerinin değerlendirilmesi için ön kol kübital bölgeden klinik hemşiresi tarafından 8cc kan alındı.

2.2. Klinik Değerlendirme

Klinik parametreler; başlangıçta ve cerrahi olmayan periodontal tedavi tamamlandıktan sonra 1. ve 3.ayda tüm ağızda değerlendirildi. Çalışmaya dahil olan hastaların muayene seansında başlangıç ölçümleri yapıldı ve sonraki randevuda DOS ve serum örnekleri elde edildikten sonra cerrahi olmayan periodontal tedaviye başlandı. Değerlendirilen klinik parametreler; Plak İndeksi (Pİ) (Silness ve Løe 1964), Gingival İndeks (Gİ) (Løe ve Silness 1963), Sondlama Cep Derinliği (SCD), Klinik Ataşman Seviyesi (KAS) ölçümleridir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Klinik uygulamalar ve zaman aralıkları.

2.2.1. Plak İndeksi (Silness ve Løe 1964)

Pamuk tamponla izole edilen dişler hava-su spreyi ile kurutuldu ve plak indeksi her dişin dört yüzeyinden mezial, distal, vestibül ve palatinal olarak değerlendirildi. Değerler toplanıp dörde bölünerek skor tespit edildi. Buna göre;

0: Serbest dişeti kenarında plak yok,

1: Serbest dişeti kenarına ve komşu diş yüzeyine tutunmuş film şeklinde ve sond yardımı ile görülebilen plak,

2: Dişeti cebi içerisinde ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde çıplak gözle izlenebilen orta derecede yumuşak eklenti,

3: Dişeti cebi ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde yoğun yumuşak eklenti varlığını göstermektedir.

2.2.2. Gingival İndeks (Löe ve Silness 1963)

Gingival indeks bütün dişlerin mezial, distal, vestibül ve lingual yüzeylerinden değerlendirildi.

0: Sağlıklı dişeti,

1: Hafif iltihap, hafif renk değişikliği ve hafif ödem varlığını, ancak sondlamada kanama olmadığını,

2: Orta derecede iltihap, hiperemi, ödem ve sondlamada kanama varlığını,

3: Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık, ödem ve sondlamada kanama varlığını göstermektedir.

2.2.3. Sondlama Cep Derinliği

Dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafenin milimetrik olarak periodontal sondla olan ölçümüdür. Dişlerin bukkal ve lingual yüzeylerinde mezial, orta ve distal olmak üzere toplam altı bölgeden Williams sondu* kullanılarak ölçüldü.

2.2.4. Klinik Ataşman Seviyesi

Mine-sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafenin milimetrik olarak periodontal sondla olan ölçümüdür.

2.3. Dişeti Oluğu Sıvısı Örnekleme

Periodontal tedaviye başlamadan önce en yüksek cep derinliğine ($SCD \geq 5mm$) sahip altı farklı interproksimal çalışma alanından kağıt stripler* ile DOS örnekleme

* Hu-Friedy, Chicago, Illinois, USA.

yapıldı. Örneklemeler dişlerin vestibül yüzünün interproksimal bölgelerinde yapıldı. Tüm hastalardan her yarım çenede birer diş bölgesi olmak üzere altışar örnek alanı tespit edildi.

DOS alımı için bölge pamuk rulolarla izole edildikten sonra hava-su spreyi ile tükürük, supra gingival plak ve diğer eklentiler steril küretlerle uzaklaştırıldı. Stripler sulkus tabanına hafif basınç hissedilinceye kadar yerleştirildi ve standardizasyonu sağlamak için stripler 30 saniye süreyle dişeti cebinde bekletildi. Her bir stripin DOS hacmi Periotron[∞] cihazı ile ölçülerek kaydedildi. DOS hacmi µl olarak bilgisayara kayıt edildi. Her bir hastadan alınan 6 strip, 250µl PBS (fosfatla tamponlanmış salin) ph: 7.0 içeren eppendorf tüpüne konuldu ve -80 °C'de analize kadar saklandı. DOS hacmi µl olarak bilgisayara kayıt edildi.

2.4. Serum Örneklerinin Toplanması

Başlangıç seansında DOS örneklerinin alınmasından sonra, serum IgG alt gruplarının değerlendirilmesi için ön kol kübital bölgeden 8cc kan sorumlu hemşire tarafından alındı. Aynı işlem tedavi sonrası 1. ve 3.ayda tekrarlandı. Alınan serum örnekleri jelli vakumlu kan alma tüplerinde toplandı. Santrifüj öncesi oda sıcaklığında 15 dakika bekletildi.

Tüplere alınan örnekler Selçuk Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Araştırma Merkezi'ne götürülerek 3000 devirde 10 dakika boyunca serumun oluşması için santrifüj edildi. Elde edilen serum eppendorf tüplere alınarak analize kadar -80 °C'de saklandı.

2.5. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi

Araştırmaya katılan tüm bireylerin klinik periodontal parametreleri, DOS ve serum örnekleri alındıktan sonra tedavileri yapıldı ve hastalar destekleyici periodontal

[^] Periopaper, Proflow, Inc, Amityville, NY.

[∞] Periotron 8000 Electronics, Winnipeg, Canada.

tedavi programına alındı. Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda klinik periodontal parametreleri değerlendirildi.

Başlangıç seansında hastalarımızın supragingival diştaşları kaldırıldı. Supragingival diştaşlarının uzaklaştırılmasında ultrasonik cihaz⁰ ve/veya periodontal el aletleri[¥] kullanıldı. Supragingival diştaşlarının uzaklaştırılması işlemi takiben, Modifiye Bass tekniği ile diş fırçalama yöntemi kendilerine anlatıldı. Gereksinimlerine göre diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanımı öğretildi. Hastaların diş fırçası, diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanımları bir sonraki seansta değerlendirildi ve yanlış uygulamalar düzeltildi. Aktif periodontal tedavinin sürdüğü her seansta, uygulanan periodontal tedavinin başarısının hastanın günlük plak kontrolü ile ilişkili olduğu hastalara hatırlatıldı.

Bunu izleyen seansta subgingival alanlar için lokal anestezi altında Gracey^Ω küretler kullanılarak kök yüzeyi düzleştirilmesi yapıldı. Destekleyici periodontal tedavi için, hastalar cerrahisiz periodontal tedavilerinin bitirilmesini takip eden 1. ve 3. aylarda kontrol programına alındı. Bu periyodik kontroller sırasında ağız bakımı değerlendirilerek, gerekli görülen durumlarda hastalara tekrar günlük ağız bakımı eğitimi verildi. Supragingival diştaşı varlığı söz konusu olduğunda, diş yüzeyi temizliği işlemi tekrarlandı.

2.6. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum Örneklerinin Analizi

Örnekler Selçuk Üniversitesi Veteriner Hekimliği Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Mehmet Serpek Endokrinoloji Laboratuvar'ında ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemi ile değerlendirildi.

2.6.1. DOS ve Serumda IgG Alt Gruplarının Analizi

ELISA testi antijen antikor ilişkisinin antikorla bağlanmış bir enzim aktivitesinin inceleme esasına dayanır. Aranan antikorları bağlayabilen antijenlerin

⁰ Stalec, Suprasson P5 Booster, France.

[¥] U-15-30, H6-7, Hu-Friedy, USA.

^Ω Gracey, SG 3/4, 5/6, 7/8, 11/12, 13/14, Hu-Friedy, USA.

üzerine araştırılan serum ilave edilir. Belirli bir süre bekletildikten sonra yıkama yapılır. Yıkama sonunda enzimle işaretli antiglobulini ilave edilir. Eğer serumda antikor varsa antijenle birleşmiş, yıkama sonunda ortamda kalmıştır ve üzerine eklenen enzimle işaretli antiglobulinleri tutmuştur. Enzimin substratı ilave edildiğinde meydana gelen renk değişiminden antikorun varlığı saptanır. ELISA testi ile aynı şekilde antijen aramasıda yapılır (Bilgehan 1996).

DOS ve serumdaki IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 düzeyleri ticari ELISA kiti[&] kullanılarak belirlendi. Ticari kitle belirtilen yönteme göre analizde kullanılacak çözelti ve solüsyonlar belirlendi ve her bir alt gruba spesifik antikor ve standartları hazırlandı. Standartların hazırlanması için kit içerisindeki stok standart üreticinin direktiflerine göre uygun olarak ayarlandı.

IgG1 ve IgG2 için serum örnekleri 1:2500 oranında, DOS örnekleri 1:500 oranında sulandırıldı. IgG3 için serum örnekleri 1:2500 oranında, DOS örnekleri 1:1250 oranında sulandırıldı. Son olarak IgG4 için serum örnekleri 1:2500 oranında, DOS örnekleri 1:2500 oranında sulandırıldı.

Sıfır numaralı kuyucuklar dışında bütün kuyucuklara ilgili alt grup antikorları eklendi. Sıfır numaralı kuyucuklara 50 µl dilüe serum örnekleri ve ardından 50µl dilüe tampon solüsyonu eklendi. Daha sonra 50 µl dilüe serum örnekleri, standartlar ve kullanıma hazır insan serum kontrolleri ilgili kuyucuklara eklendi ve çalkalayıcıda oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi. Bu süre sonunda yıkama solüsyonu ile üç kez yıkanan plaklara 100 µl dilüe edilmiş Anti-Human IgG Peroksidaz solüsyonu ilave edildi. Oda ısısında 30 dakika çalkalayıcıda inkübe edilen plaklar tekrar yıkama solüsyonu ile üç kez yıkanarak 100 µl TMB substrat solüsyonu eklendi ve 10 dakika daha inkübe edildi. Son olarak 100 µl stop solüsyonu hızla bütün kuyucuklara ilave edildi. Kuyucuklardaki mavi olan renk sarı renge dönüştürülerek oluşan rengin şiddeti 450nm'lik microplate optik okuyucusunda* okunarak absorbans ölçümleri yapıldı. Elde edilen standart eğriden serum IgG alt grupları değerleri ng/ml olarak ifade edildi.

[&] Human IgG Subclass Profile ELISA Kit: InvitrogenTM, California, USA.

* Quant ELISA Microplate Reader, BioTek Instruments, Winooski, VT

Elde edilen DOS IgG1 ve IgG2 değerleri sulandırma katsayısı 500'le, DOS IgG3 değerleri sulandırma katsayısı 1250'le, son olarak; DOS IgG4 2500 ile çarpıldı ve DOS hacmine bölünerek DOS'taki konsantrasyon değerleri hesaplandı (ng/ml). Total IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 (ng/30s) değerlerinin hesaplanması için konsantrasyon değerleri DOS hacmi ile çarpıldı ve her bir tüpe altı adet kağıt strip atıldığı için altıya bölündü.

2.7. Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistiksel analizler (SPSS 2007) paket programı kullanılarak yapıldı. Öncelikle periodontal klinik parametrelerin, DOS ve serum verilerinin normal dağılım gösterip göstermediği *Kolmogorov Smirnov* testi ile değerlendirildi. Eğer veriler normal dağılım göstermişse iki bağımsız grubun karşılaştırılması için *t-testi* kullanıldı. Eğer veriler normal dağılım göstermemişse iki grubun konumlarının testi için *Mann-Whitney-U* istatistiksel analizi kullanıldı. İki bağımlı grupların karşılaştırılmasında *Friedman* testi kullanıldı. İki bağımlı grubun karşılaştırılmasında *Wilcoxon* testi kullanılmıştır. Yorumlamalar 0.05 anlamlılık düzeyine göre yapılmıştır. Diğer taraftan okuyucunun değerlendirmesine katkıda bulunmak amacıyla testlerin ilgili p-değerleri verilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışma 19'u erkek 9'u bayan, generalize kronik periodontitis teşhisi konulan toplam 28 hastayla tamamlandı. Sigara içmeyen grup çalışma süresine kadar hiç sigara kullanmamış ve yaşları 40-55 arasında değişen (ortalama 48.57 ± 5.84) toplam 14 hastadan oluşmaktadır. Sigara içen grup günde yaklaşık 1 paket (ortalama 20 adet/gün) olmak üzere yaşları 38-56 arasında değişen (ortalama 44.92 ± 5.58) toplam 14 hastadan oluşmaktadır (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Tüm bireylerin cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları.

Sigara Kullanımı	Yaş (Ort±Ss)	Cinsiyet	
		Erkek	Bayan
Sigara içmeyen	48.57 ± 5.84	7	7
Sigara içen	44.92 ± 5.58	12	2

3.1. Tedavi Öncesi Klinik Bulgular ve IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 Düzeyleri

Sigara içen ve içmeyen kronik periodontitisli gruplarının tedavi öncesi tüm ağız ve örnekleme yapılan bölgelerin klinik parametreleri, toplanan DOS hacimleri Çizelge 3.2'te, DOS IgG1^{DOS}, IgG2^{DOS}, IgG3^{DOS}, IgG4^{DOS} düzeyleri ve serum IgG1^S, IgG2^S, IgG3^S, IgG4^S düzeyleri Çizelge 3.3'te gösterilmiştir.

Tedavi öncesinde iki gruba ait tüm ağız Pİ, Gİ, SCD, KAS değerleri arasında gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Örnekleme yapılan bölgelerin tedavi öncesi verileri incelendiğinde DOS hacmi ve Pİ değerleri açısından gruplar arası fark anlamlı değil iken ($p > 0.05$), Gİ, SCD, KAS, değerleri açısından gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Çizelge 3.2. Tedavi öncesi periodontal parametreler ve DOS hacmi.

Tüm Ağız			
	Sigara içmeyen	Sigara içen	P
	(Ort±Ss)	(Ort±Ss)	Değeri
Pİ	1.97±0.45	2.77±0.35	0.001*
Gİ	2.46±0.35	1.98±0.30	0.001*
SCD(mm)	3.38±0.69	4.30±0.61	0.001*
KAS(mm)	1.29±0.52	1.87±0.68	0.019*

Bölge			
	Sigara içmeyen	Sigara içen	P
	(Ort±Ss)	(Ort±Ss)	Değeri
Pİ	2.26±0.42	2.43±0.43	0.278
Gİ	2.67 ±0.42	2.21±0.54	0.017*
SCD(mm)	4.68±0.57	5.91±0.74	0.001*
KAS(mm)	2.41±0.39	3.52±0.68	0.001*
DOS(µl)	2.01±0.54	1.90±0.53	0.588

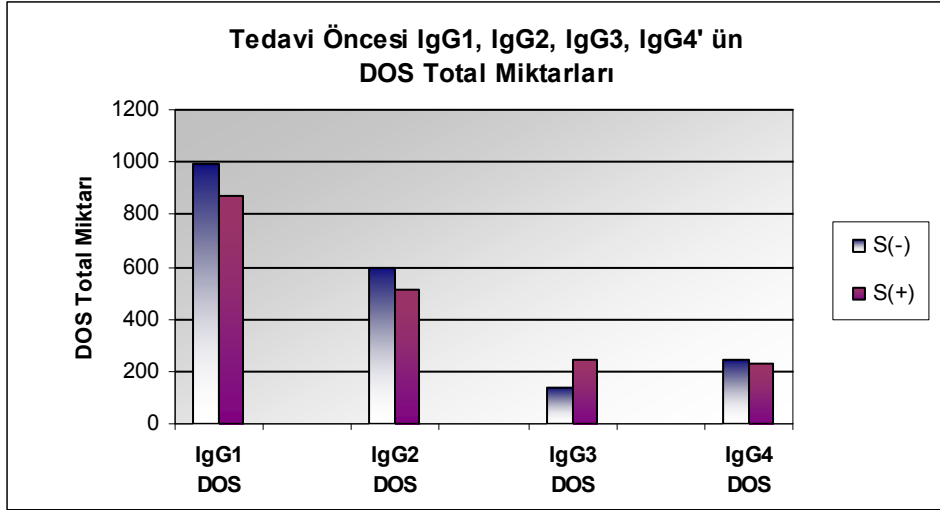
*Gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.05$). Bağımsız iki grup ortalaması için t-testi uygulanmıştır.

Tedavi öncesinde DOS, IgG1^{DOS}, IgG2^{DOS}, IgG3^{DOS}, IgG4^{DOS} 'ün total miktarları incelendiğinde gruplar arası anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Ancak tedavi öncesinde serum IgG1^S, IgG2^S, düzeyleri Sigara içmeyen grubunda Sigara içen grubuna göre anlamlı oranla daha yüksek izlendi ($p<0.05$). Tedavi öncesi serum IgG3^S, IgG4^S düzeyleri gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).

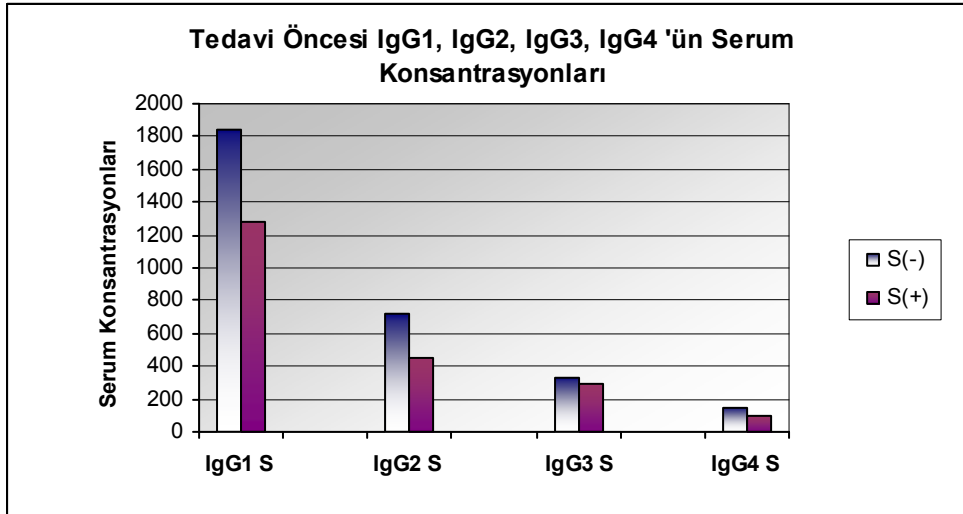
Çizelge 3.3. Tedavi öncesi IgG1, IgG2, IgG3, IgG4' ün DOS ve serum düzeyleri.

	Sigara içmeyen	Sigara içen	P
	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	Değerleri
DOS Total Miktarı (ng)			
IgG1 ^{DOS}	996.78 (543-1213)	869.35 (140-1249)	0.490
IgG2 ^{DOS}	596.14 (344-991)	514.35 (146-1097)	0.393
IgG3 ^{DOS}	141.35 (41-449)	243.85 (185-513)	0.088
IgG4 ^{DOS}	243.57 (52-406)	230.21 (41-479)	0.784
Serum Konsantrasyon (ng/ml)			
IgG1 ^S	1847.14 (1290-2492)	1276.96 (675-2310)	0.006*
IgG2 ^S	718.75 (540-932)	453.92 (200-857)	0.001*
IgG3 ^S	327.141 (140-547.5)	287.32 (155-427.5)	0.398
IgG4 ^S	145.17 (15-347.5)	98.82 (4-247.5)	0.219

*Gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.05$). Bağımsız iki grup ortalaması için t-testi uygulanmıştır.



Grafik 3.1. Sigara içen ve içmeyen gruplarda tedavi öncesi IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 DOS total miktarları (ng).



Grafik 3.2. Sigara içen ve içmeyen gruplarda tedavi öncesi IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 serum konsantrasyonları (ng/ml).

3.2. Tedavi Sonrası Klinik Bulgular ve IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 Düzeyleri

Tedavi sonrası 1. ve 3.ay tüm ağız ve bölge Gİ ve DOS hacmi gruplar arasında anlamlı fark göstermiyorken ($p>0.05$), Pİ, SCD, KAS değerleri ise tedavi sonrası 1. ve 3.ayda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0.05$) (Çizelge 3.4).

Periodontal biyokimyasal parametrelerde ise tedavi sonrası 1.ve 3.ay DOS $IgG1^{DOS}$, $IgG2^{DOS}$, $IgG3^{DOS}$, $IgG4^{DOS}$ un total miktarları incelendiğinde gruplar arası

anlamli fark izlenmedi ($p>0.05$) (Çizelge 3.4). Tedavi sonrası 1.ay IgG1^S düzeyleri sigara içmeyen ve sigara içen grupları arası istatistiksel olarak anlamli fark gözlenmedi ($p>0.05$). Ancak tedavi sonrası 1.ve 3.ay IgG2^S düzeyleri ile IgG1^S'in 3.ay serum düzeyleri sigara içmeyen grubunda, sigara içen grubuna göre istatistiksel olarak anlamli olarak yüksek izlendi ($p<0.05$) (Çizelge 3.5). Tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay serum IgG3^S, IgG4^S düzeyleri gruplar arasında anlamli fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Çizelge 3.4. Tedavi sonrası tüm ağız ve bölge klinik periodontal parametreler ve DOS hacmi

Tüm Ağız						
	1.ay		P	3.ay		P
	Sigara içmeyen	Sigara içen		Sigara içmeyen	Sigara içen	
	(Ort±Ss)	(Ort±Ss)	Değeri	(Ort±Ss)	(Ort±Ss)	Değeri
Pİ	0.93 ±0.33	1.66±0.31	0.001*	1.06±0.40	1.76±0.27	0.001*
Gİ	1.23±0.32	1.07±0.23	0.162	1.17±0.20	1.47±1.60	0.346
SCD(mm)	1.97±0.49	3.17±0.48	0.001*	2.09±0.42	3.22±0.46	0.001*
KAS(mm)	0.35±0.35	1.22±0.56	0.001*	0.54±0.36	1.53±1.12	0.004*
Bölge						
	1.ay		P	3.ay		P
	Sigara içmeyen	Sigara içen		Sigara içmeyen	Sigara içen	
	(Ort±Ss)	(Ort±Ss)	Değeri	(Ort±Ss)	(Ort±Ss)	Değeri
Pİ	0.90±0.18	1.17±0.42	0.026*	1.00±0.27	1.46±0.49	0.012*
Gİ	0.89±0.53	1.05±0.41	0.574	1.01±0.52	1.23±0.54	0.304
SCD(mm)	2.65±0.41	3.64±0.61	0.001*	2.71±0.45	3.87±0.65	0.001*
KAS(mm)	0.73±0.60	1.66±0.57	0.001*	0.96±0.60	1.73±0.54	0.002*
DOS(µl)	0.96±0.20	1.06±0.39	0.413	0.98±0.23	1.14±0.44	0.262

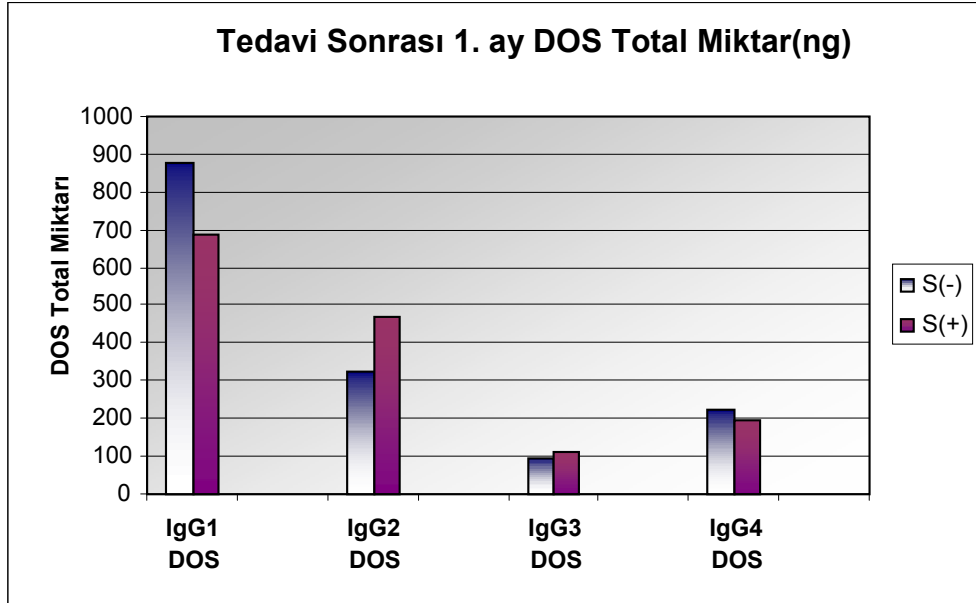
*Gruplar arası istatistiksel anlamli farklılık gözlenmiştir ($p<0.05$). Bağımsız iki grup karşılaştırılması için t-testi uygulanmıştır.

Çizelge 3.5. Tedavi sonrası IgG1, IgG2, IgG3, IgG4' ün DOS ve serum düzeyleri

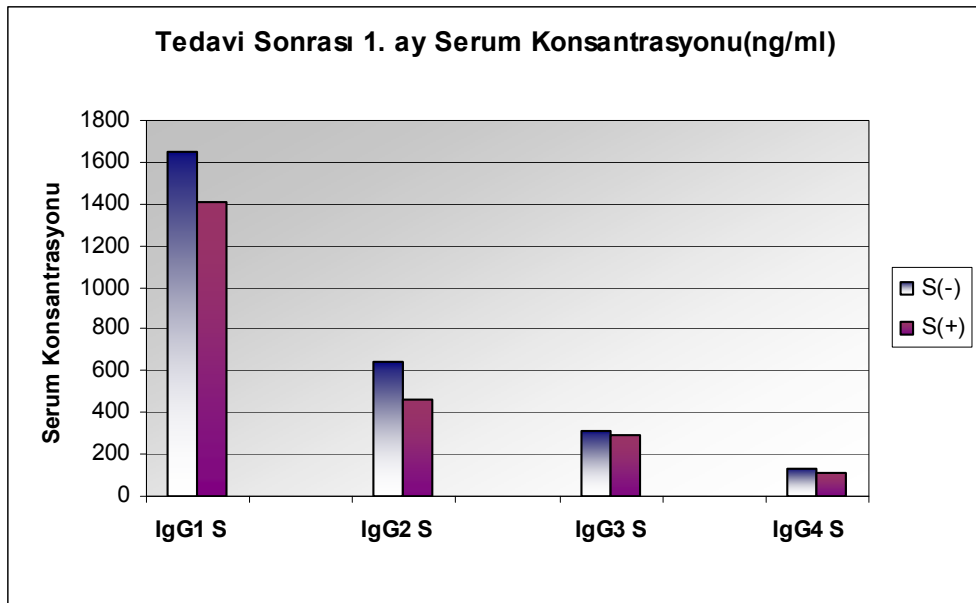
DOS Total Miktarı (ng)						
	1.ay		P	3.ay		P
	Sigara içmeyen	Sigara içen		Sigara içmeyen	Sigara içen	
	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	Değeri	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	Değeri
IgG1^{DOS}	875.50 (502-1134)	688.85 (132-1223)	0.137	769.35 (314-1184)	773.00 (202-1140)	0.972
IgG2^{DOS}	326.28 (10-924)	472.50 (10-940)	0.430	442.50 (250-960)	470.35 (32-1331)	0.557
IgG3^{DOS}	95.64 (23-285)	112.64 (8-520)	0.927	67.35 (28-159)	104.14 (8-264)	0.128
IgG4^{DOS}	224.28 (43-477)	194.57 (14-391)	0.594	190.71 (30-420)	220.00 (13-517)	0.619

Serum Konsantrasyon (ng/ml)						
	1.ay		P	3.ay		P
	Sigara içmeyen	Sigara içen		Sigara içmeyen	Sigara içen	
	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	Değeri	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	Değeri
IgG1^S	1649.35 (1006.5-2690)	1409.46 (475-4642)	0.453	1759.28 (925-2212)	1292.85 (400-2012.5)	0.038*
IgG2^S	648.78 (477.5-820)	459.10 (175-760)	0.002*	706.25 (497-1065)	510.00 (222.5-1585)	0.05*
IgG3^S	309.37 (84-632.5)	291.96 (140-587.5)	0.740	296.07 (210-570)	316.60 (132.5-532)	0.633
IgG4^S	133.89 (12-297.5)	109.28 (5-260)	0.469	130.71 (15-345)	109.10 (12.5-272.5)	0.507

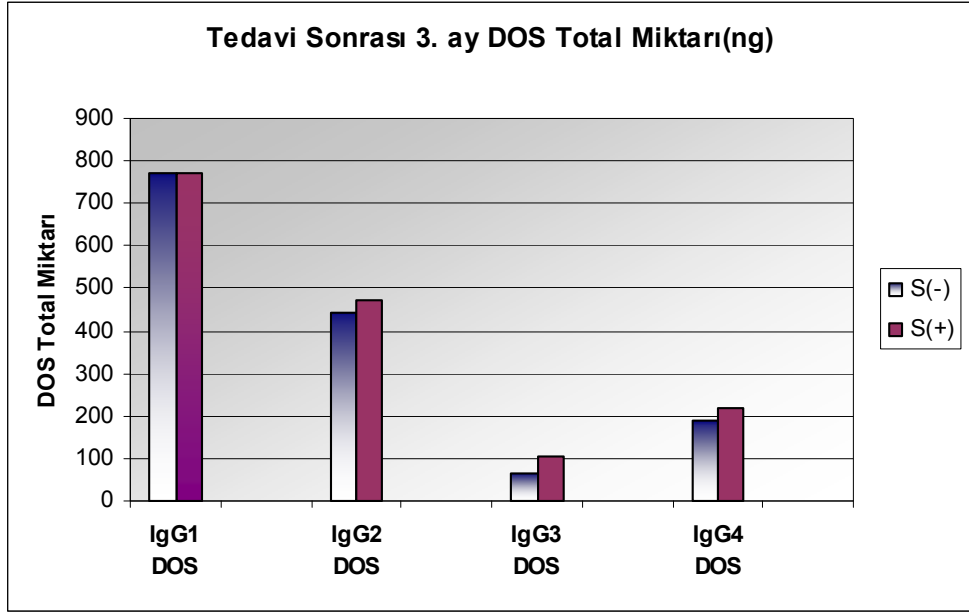
*Gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p < 0.05$). Bağımsız iki grup karşılaştırılması için t-testi uygulanmıştır.



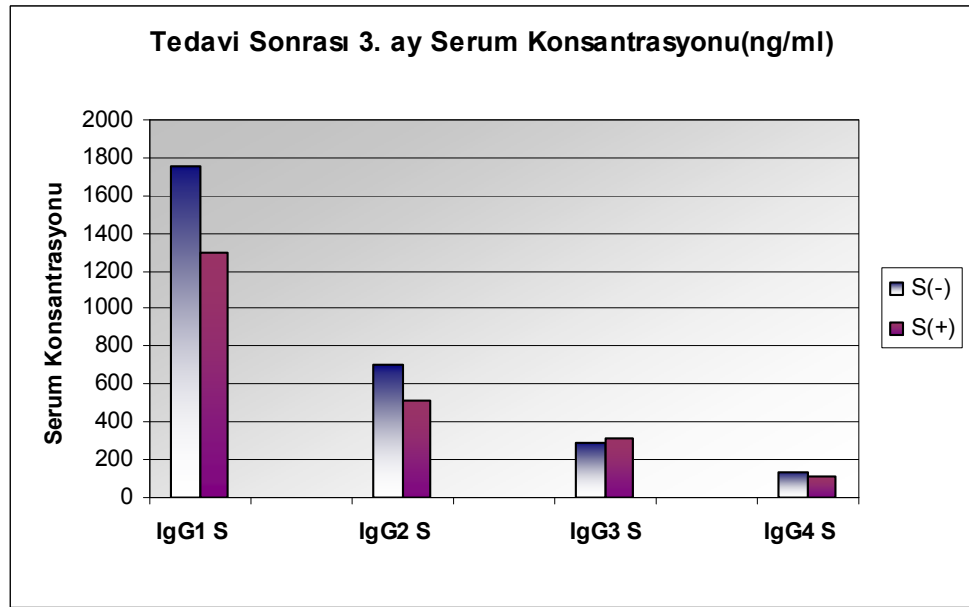
Grafik 3.3. Sigara içen ve içmeyen gruplarda tedavi sonrası 1.ay IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 DOS total miktarları (ng).



Grafik 3.4. Sigara içen ve içmeyen gruplarda tedavi sonrası 1.ay IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 serum konsantrasyonları (ng/ml)



Grafik 3.5. Sigara içen ve içmeyen gruplarda tedavi sonrası 3.ay IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 DOS total miktarları (ng).



Grafik 3.6. Sigara içen ve içmeyen gruplarda tedavi sonrası 3.ay IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 serum konsantrasyonları (ng/ml).

3.3. Tedavi Sonrası Sigara İçen ve İçmeyen Bireylerin Klinik Bulgular ve IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 Düzeylerine Grup İçi Etkisinin Değerlendirilmesi

Sigara içen ve içmeyen bireylerin grup içi değerlendirilmelerinde, tedavi sonrası 1.ayda tüm ağız ve bölge Gİ, KAS, DOS hacmi ve SCD açısından başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalmalar tespit edildi ($p<0.05$). İlgili klinik verilerin tedavi sonrası 3.ayda da istatistiksel olarak 1.aydaki düzeyini koruduğu belirlendi (izelge 3.6). Benzer olarak, sigara içmeyen grupta tedavi sonrası tüm ağız ve bölge, sigara içen grupta tüm ağız, Pİ verilerinde 1.ayda başlangıca oranla istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdiği ve tedavi sonrası 3. ay değerlerinin 1. aydaki düzeyine benzer olduğu gözlendi. Sigara içen grupta bölgesel Pİ değerlerinin tedavi sonrası 1. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdiği, 3. ayda ise 1. aya göre anlamlı derecede arttığı belirlendi ($p<0.05$).

Çizelge 3.6. Sigara içen ve içmeyen bireylerin tedavi sonrası klinik bulgular üzerine grup içi etkisinin değerlendirilmesi

Tüm Ağız Sigara içmeyen				
	Başlangıç (Ort±Ss)	1.ay (Ort±Ss)	3.ay (Ort±Ss)	P Değerleri
Pİ	1.97±0.45a	0.93±0.33b	1.06±0.40b	0.001*
Gİ	2.46±0.35a	1.23±0.32b	1.17±0.20b	0.001*
SCD(mm)	3.38±0.69a	1.97±0.49b	2.09±0.42b	0.001*
KAS(mm)	1.29±0.52a	0.35±0.35b	0.54±0.36b	0.001*
Tüm Ağız Sigara içen				
	Başlangıç (Ort±Ss)	1.ay (Ort±Ss)	3.ay (Ort±Ss)	P Değerleri
Pİ	2.77±0.35a	1.66±0.31b	1.76±0.27b	0.001*
Gİ	1.98±0.30a	1.07±0.23b	1.47±1.60b	0.001*
SCD(mm)	4.30±0.61a	3.17±0.48b	3.22±0.46b	0.001*
KAS(mm)	1.87±0.68a	1.22±0.56b	1.53±1.12b	0.001*
Bölge Sigara içmeyen				
	Başlangıç (Ort±Ss)	1.ay (Ort±Ss)	3.ay (Ort±Ss)	P Değerleri
Pİ	2.26±0.42a	0.90±0.18b	1.00±0.27b	0.001*
Gİ	2.67±0.42a	0.89±0.53b	1.01±0.52b	0.001*
SCD(mm)	4.68±0.57a	2.65±0.41b	2.71±0.45b	0.001*
KAS(mm)	2.41±0.39a	0.73±0.60b	0.96±0.60b	0.001*
DOS(µl)	2.01± 0.54a	0.96±0.20b	0.98±0.23b	0.002*
Bölge Sigara içen				
	Başlangıç (Ort±Ss)	1.ay (Ort±Ss)	3.ay (Ort±Ss)	P Değerleri
Pİ	2.43±0.43a	1.17±0.42b	1.46±0.49c	0.001*
Gİ	2.21±0.54a	1.05±0.41b	1.23±0.54b	0.001*
SCD(mm)	5.91±0.74a	3.64±0.61b	3.87±0.65b	0.001*
KAS(mm)	3.52±0.63a	1.66±0.57b	1.73±0.54b	0.001*
DOS(µl)	1.90± 0.53a	1.06±0.39b	1.14±0.44b	0.001*

*Grup içi istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.05$). Bağımlı grupların karşılaştırılmasında Friedman testi uygulanmıştır. a,b,c: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arası farklar anlamlıdır ($p<0.05$).

Çizelge 3.7. Sigara içen ve içmeyen bireylerin tedavi sonrası DOS IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 düzeylerine grup içi etkisinin değerlendirilmesi

Sigara içmeyen				
DOS Total Miktar (ng)				
	Başlangıç	1.ay	3.ay	P
	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	Değeri
IgG1^{DOS}	996.78 (543-1213)	875.50 (502-1134)	769.35 (314-1184)	0.062
IgG2^{DOS}	596.14a (344-991)	326.28b (10-924)	442.50b (250-960)	0.005*
IgG3^{DOS}	141.35 (41-449)	95.64 (23-285)	67.35 (28-159)	0.109
IgG4^{DOS}	243.57 (52-406)	224.28 (43-477)	190.71 (30-420)	0.319
Sigara içen				
DOS Total Miktar (ng)				
	Başlangıç	1.ay	3.ay	P
	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	Değeri
IgG1^{DOS}	869.35 (140-1249)	688.85 (132-1223)	773.00 (202-1140)	0.135
IgG2^{DOS}	514.35 (146-1097)	472.50 (16-940)	470.35 (32-1331)	0.395
IgG3^{DOS}	243.85a (185-513)	112.64b (8-520)	104.14b (8-264)	0.004*
IgG4^{DOS}	230.21 (52-406)	194.57 (14-391)	220.00 (13-517)	0.395

*Grup içi istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.05$). Bağımlı grupların karşılaştırılmasında Friedman testi uygulanmıştır. a,b,c: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arası farklar anlamlıdır ($p<0.05$).

Sigara içmeyen grupta; IgG1^{DOS}, IgG3^{DOS}, IgG4^{DOS} total miktarları tedavi sonrası grup içi değişimleri değerlendirildiğinde 1. ve 3 aylarda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). IgG2^{DOS} total miktarı tedavi sonrası 1.ayda başlangıca oranla istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdiği ve tedavi sonrası 3.ay değerleri 1.aydaki düzeyine benzerdi ($p<0.05$) (Çizelge 3.6).

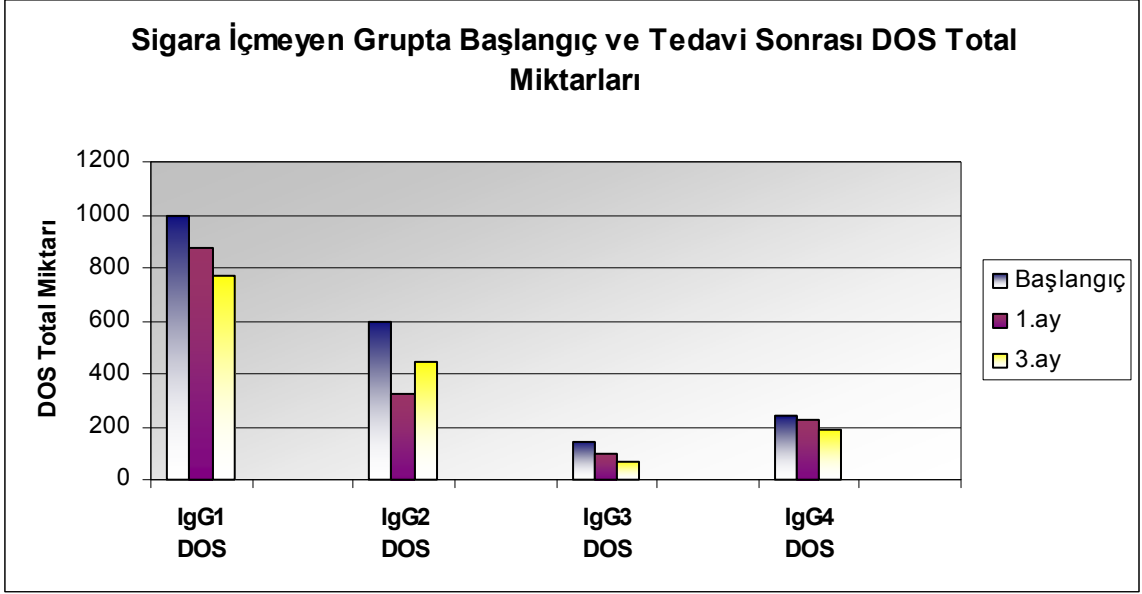
Sigara içen grupta; IgG1^{DOS}, IgG2^{DOS}, IgG4^{DOS} total miktarları tedavi sonrası grup içi değişimleri değerlendirildiğinde 1. ve 3 aylarda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). IgG3^{DOS} total miktarı ise tedavi sonrası 1. ayda anlamlı olarak azaldığı 3.ay düzeyi 1. aydaki düzeyine benzerdi ($p<0.05$).

Çizelge 3.8. Sigara içen ve içmeyen bireylerin tedavi sonrası serum IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 düzeylerine grup içi etkisinin değerlendirilmesi

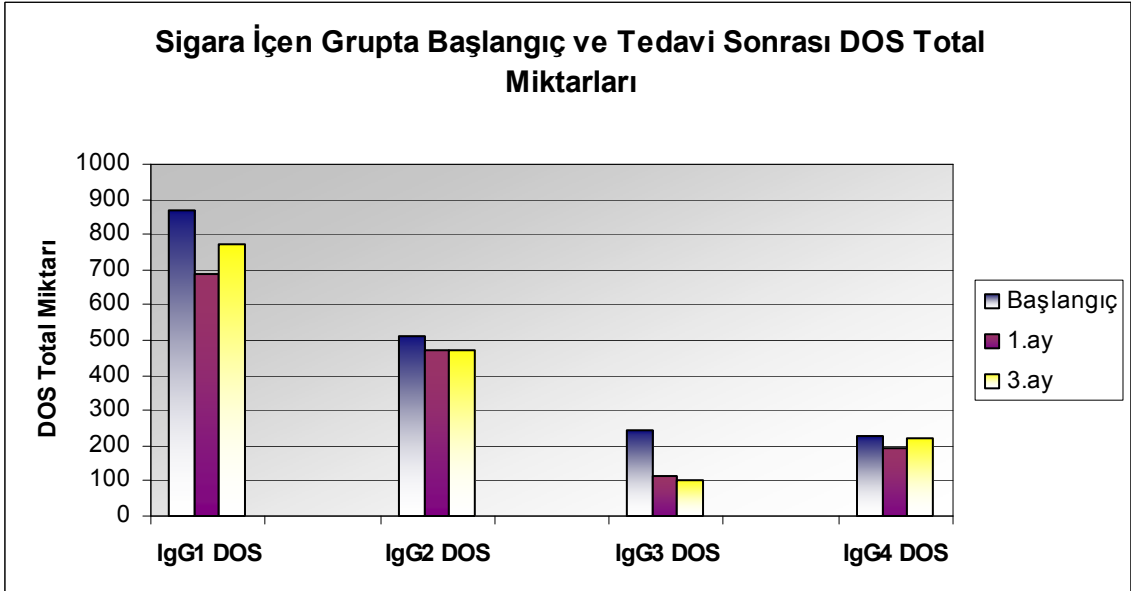
Sigara içmeyen				
Serum Konsantrasyon (ng/ml)				
	Başlangıç	1.ay	3.ay	P
	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	Değeri
IgG1^S	1847.14 (1290-2492)	1649.35 (1006.5-2690)	1759.28 (925-2212.5)	0.109
IgG2^S	718.75 (540-932)	648.78 (477.5-820)	706.25 (497.5-1065)	0.171
IgG3^S	327.141 (140-547.5)	309.37 (84-632.5)	296.07 (210-570)	0.563
IgG4^S	145.17 (15-347.5)	133.89 (12-297.5)	130.71 (15-345)	0.491
Sigara içen				
Serum Konsantrasyon (ng/ml)				
	Başlangıç	1.ay	3.ay	P
	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	Değeri
IgG1^S	1276.96 (675-2310)	1409.46 (475-4642.5)	1292.85 (400-2012.5)	0.880
IgG2^S	453.92 (200-857)	459.10 (175-760)	510.00 (222.5-1585)	0.807
IgG3^S	287.32 (155-427.5)	291.96 (140-587.5)	316.60 (132.5-532.5)	0.751
IgG4^S	98.82 (4-247.5)	109.28 (5-260)	109.10 (12.5-272.5)	0.257

*Grup içi istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.05$). Bağımlı grupların karşılaştırılmasında Friedman testi uygulanmıştır.

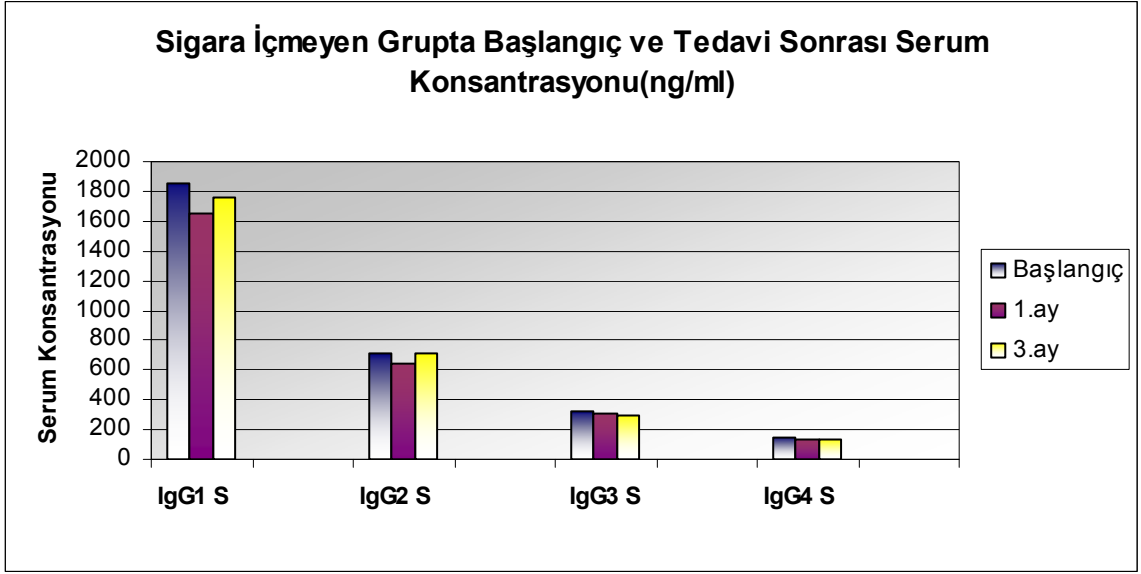
Sigara içen ve içmeyen gruplarda, IgG1^S, IgG2^S, IgG3^S, IgG4^S konsantrasyonlarının tedavi sonrası grup içi değişimleri değerlendirildiğinde; 1. ve 3. aylarda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. ($p>0.05$) (Çizelge 3.7).



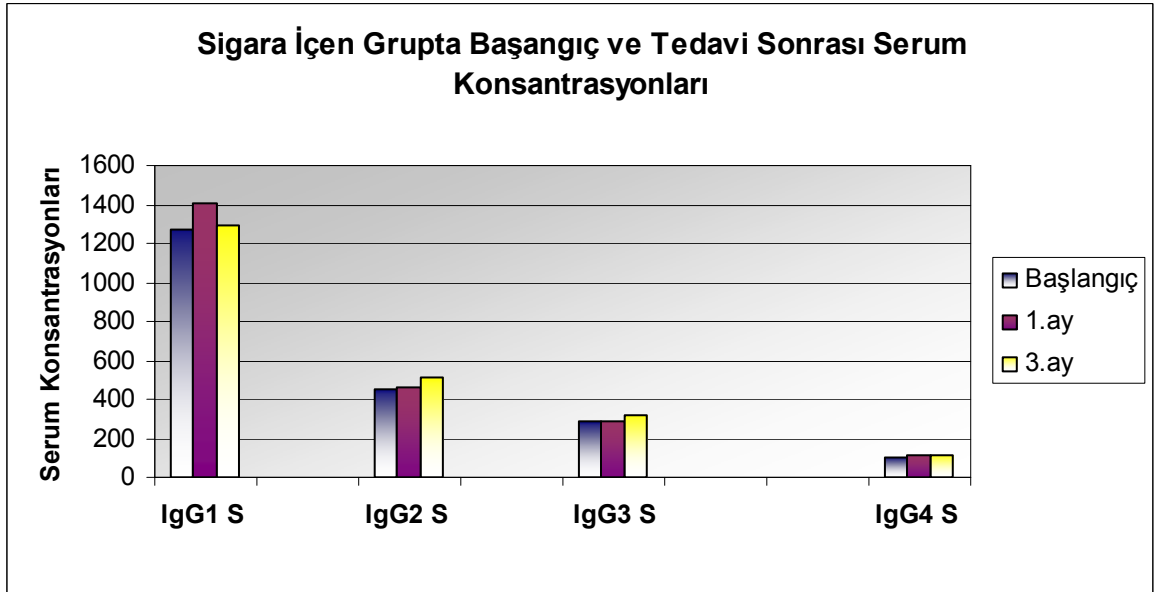
Grafik 3.7. Sigara içmeyen grupta başlangıç, tedavi sonrası 1. ve 3.ay DOS total IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 miktarları (ng)



Grafik 3.8. Sigara içen grupta başlangıç, tedavi sonrası 1. ve 3.ay DOS total IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 miktarları (ng)



Grafik 3.9. Sigara içmeyen grupta başlangıç, tedavi sonrası 1. ve 3.ay serum IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 konsantrasyonları (ng/ml).



Grafik 3.10. Sigara içen grupta başlangıç, tedavi sonrası 1. ve 3.ay serum IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 konsantrasyonları (ng/ml).

4. TARTIŞMA

Periodontitis, dişi destekleyen dokuların yıkımı ile karakterize kronik bir enfeksiyondur. Mikrobiyal dental plaktaki mikroorganizmalar ve ürünleriyle, konak yanıtı arasındaki denge; periodontal hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadır. (Lacopino ve Cutler 1993, Nunn 2003).

Periodontitisin tedavisinde temel basamak olan cerrahi olmayan periodontal tedavi ile mikrobiyal dental plağın mekanik olarak uzaklaştırılması amaçlanmaktadır. Diş üzerindeki supra ve subgingival plak, eklentiler ve endotoksinler mekanik olarak uzaklaştırılır ve periodontal mikrobiyal flora sağlıklı duruma getirilir. Bu tedaviyle; dişi çevreleyen periodontal dokular için fonksiyonel ve sağlıklı bir kök yüzeyi hazırlanır (Vandekerckhove ve ark 1996, Bollen ve ark 1998, Drisko 2001, Cobb 2002, Noguchi ve ark 2004, da Cruz ve ark 2008). Yapılan diştaşı temizliği, kök yüzeyi düzleştirilmesi ve iyi bir oral hijyen motivasyonu ile periodontal hastalık klinik olarak kontrol altına alınabilir ve periodontal dokularda iyileşme periyodu başlamış olur. Bu iyileşme periyodunda birleşim epitelinin kök yüzeyine tekrar adaptasyonu 1-2 hafta içinde, bağ dokusunun onarımı 4-8 hafta içinde gerçekleşebilir ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası kontrol seansları 4-8 hafta içinde değerlendirilmektedir (Segelnick ve Weinberg 2006). Bu çalışmada da benzer şekilde kontrol seansı 4 hafta sonra değerlendirildi.

Periodontitis için risk faktörleri arasında önemli bir yere sahip olan sigara kullanımı, periodontal hastalığın görülme sıklığı, şiddeti ve farklı periodontal tedaviler sonrası meydana gelen iyileşme yanıtı ile önemli ölçüde ilişkilendirilmektedir (Haber ve ark 1993). Sigara kullanımı ve periodontitis arasındaki ilişki tartışma konusu olmuştur. Çalışmalarda yaygın periodontal hastalığa sahip kişilerin büyük çoğunluğunun aynı zamanda sigara içen kişilerden oluştuğu görülmüştür (Breber ve Bergstrom 1990, Haber ve ark 1993, Ah ve ark 1994). Sigara içen bireylerin içmeyen bireylere oranla beş kez daha fazla periodontal hastalıklara yakalanma riski olduğu gösterilmiştir (Bergstrom ve ark 1991, Bergstrom ve Preber 1994). Ayrıca sigaranın periodontal tedavi sonrası iyileşme kalitesini bozduğunu ve iyileşmeyi geciktirdiğini gösteren yeterli kanıt mevcuttur. Genel cerrahi operasyonları

sonrası enfeksiyon riski sigara içmeyen bireylerde %7 iken, sigara içen bireylerde %22 olduğu gözlenmiştir (Kurz ve ark 1996). Bunun sebeplerinden bazıları ise; azalan kan akımı, oksijen transportunda azalma, vasküler endoteldeki değişiklikler, artan DOS sitokin düzeylerinin önemli rolleri vardır. Dokulardaki oksijen düzeyi sigara içmeyenlerde 65 ± 7 mmHg iken sigara içenlerde bu seviye 44 ± 3 mmHg düşmüştür ve böylelikle dokular enfeksiyona daha yatkın hale gelebilirler (Jensen ve ark 1991, Ah ve ark 1994, Grossi ve ark 1996). Başka çalışmalarda sigara, periodontal hastalık ve iyileşme yanıtı arasındaki ilişkiler klinik, immünolojik ve mikrobiyolojik yönleri ile araştırılmış ve çelişkili sonuçlara varılmıştır (Stoltenberg ve ark 1993, Zambon ve ark 1996, Kamma ve ark 1999, Winkelhoff ve ark 2001).

Antikorlar ve immünglobülinler periodontal hastalıkta; mikroorganizmalar ve ürünlerine karşı konağın oluşturduğu bir yanıt olarak izlenmektedir (Griffiths ve ark 1997). DOS' daki antikorlar hem serum hem de yerel üretim kaynaklıdır. Bu antikor düzeyleri sistemik ve lokal yanıtın bir birleşimidir ve belirli mikrobiyal türlerin periodontal kolonizasyonunu yansıtabilirler (Ebersole ve ark 1994). Antikor düzeyleri hastalar arasında genetik farklılık göstermekte ve tedavi sonrası belirgin değişimler gözlenebilmektedir. Yaygın olarak bilinen başarılı bir tedavi sonrası antikor düzeyleri düşüş eğilimindedir (Denis ve David 2002).

IgG, klasik yoldan kompleman sistemini aktive eden immünglobülinlerden biridir. IgG uzun ömürlü bir antikor olup, özellikle sekonder bağışık yanıtta çok yüksek miktarlara ulaşır. Birçok hücrede (özellikle fagositik hücrelerde) IgG'yi Fc kısmından bağlayan yüzey reseptör bulunur ve IgG opsonizasyonla fagositozu çok güçlendirirler (Casali ve Schettino 1996). IgG ve IgA'nın periodontal hastalığın patogeneğinde önemli bir koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir ama mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Özellikle kronik periodontitiste serum IgG düzeyleri kontrollere oranla yüksek izlenmiştir (Kobayashi ve ark 2006). Serum düzeyindeki bu artış bakteriyel toksinleri etkisizleştirmek için artan antikor üretiminden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle periodontal mikroorganizmaların sebep olduğu doku yıkımını engellemede IgG alt grupları oldukça etkili olabilirler (Lai ve ark 1986, Craig ve ark 2002, Califano ve ark 2004). Farklı yapısal ve biyolojik özelliğe sahip dört IgG alt grubu bulunmaktadır. Bu alt gruplar farklı antijenlere karşı farklı cevaplar oluşturabilirler. IgG1 ve IgG3'ü öncelikle viral proteinler uyarırken, IgG2'yi

bakteriyel lipopolisakkaritler aktive eder. (Eren ve ark 2000). Özellikle IgG2 cevabındaki bozulmanın periodontal hastalığa olan eğilimi arttırabileceği düşünülmektedir (Quinn ve ark 1996, Takahasi ve ark 1997, Graswinckel ve ark 2004).

Sigara ve antikor cevabı değerlendirildiğinde; sigaranın konak cevabını değiştirdiği ve savunma mekanizmasını olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Sigara içen periodontitis hastalarında içmeyenlerle kıyasla daha düşük IgG alt grup düzeyleri olduğu izlenmiştir (French 1986, Gunsolley ve ark 1997). Sigara içenlerde T ve B lenfositleri de etkilenir ve proliferasyon kapasiteleri azalır. IgA, IgG alt gruplarının ve IgM'nin üretimleri bozulmuştur. (Tangada ve ark 1997, Kinane and Radvar 1997). Sigara içenlerde eksik olan bu koruyucu antikor cevabı, periodontal hastalığa olan eğilimi arttırabilir (Albandar ve ark 2001).

Periodontal dokulardaki klinik parametreler, enflamasyona neden olan faktörlerin elimine edilmesinden sonra değişmeye başlar. Tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerden biri SCD'deki değişimdir. SCD, dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafenin periodontal sond ile ölçülebilen mesafesidir. Periodontal tedavi ile hastanın kendi ağız bakımıyla fizyolojik sınırlar içerisinde sağlıklı bir cep derinliği elde etmek amaçlanmaktadır. Plak kontrolünün hasta tarafından etkin bir şekilde gerçekleştirilmesi ve periodontal tedavi sonucunda elde edilen sağlığın uzun dönem devam ettirilebilmesi için SCD önem taşır (Armitage 1996). Sigara içen bireylerin, sigara içmeyen bireylerden daha fazla SCD'ye sahip olduğunu gösteren çalışmalar oldukça fazla sayıdadır (Stoltenberg 1993, Linden ve Mullally 1994, Zambon ve ark 1996, Machua ve ark 2000, van der Weijden 2001). Bu çalışmada da benzer şekilde tedavi öncesi SCD'leri sigara içen kronik periodontitisli bireylerde içmeyenlere göre daha fazla gözlemlendi. Bunun sebebi ise sigara kullanımına bağlı olarak kötü oral hijyen ve daha fazla mikrobiyal dental plak biriminden kaynaklanabilir (Preber ve ark 1980, Zambon ve ark 1996). Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 1.ayda tüm gruplarda (sigara içen ve içmeyen kronik periodontitis) SCD değerlerinde başlangıca göre anlamlı azalma meydana geldiği bulunmuştur. İki grupta da 3.ayda ise 1.aydaki düzeyini koruduğu gözlemlenmiştir. Kaldahl ve ark (1996) cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası SCD skorlarını sigara içenlerde daha yüksek bulmuşlardır. Benzer olarak bu çalışmada cerrahi

olmayan periodontal tedavi sonrası sigara içenlerde SCD skorlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ancak Pusher ve ark (1997) periodontal tedavi sonrası sigara içen ve içmeyen gruplar arasında SCD’de fark bulamamışlardır. SCD’de elde edilen azalmalar, yapılan periodontal tedavinin başarısını göstermektedir. Ancak yine de sondlama sırasında uygulanan kuvvete ve sondun bağ dokusuna girebilmesine bağlı olarak bir hata payının olabileceği de unutulmamalıdır (Armitage 1996).

Periodontal hastalığın tedavisini ile klinik ataşman kazancı gözlenebilmektedir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası gerçekleşen iyileşmenin; klinik ataşman kazancından çok dişeti dokusundaki enflamasyonun azalması sonucunda oluşan büzülme ile de gerçekleşebileceği belirtilmiştir (Hung ve Douglass 2002). Diştaşı temizliği ve kök yüzey düzleştirme işlemleri orta derinlikteki ceplerde oldukça az bir kazanç sağlarken derin ceplerde ise elde edilen ataşman seviyesi kazancı 1mm’den fazla olabilmektedir. (Mızrak ve ark 2006). Sigara kullanımı ile ataşman kaybı arasında pozitif bir korelasyon olduğu bilinmektedir (Zambon ve ark 1996, Machua ve ark 2000, van der Weijden 2001). Bu pozitif ilişki; sigara kullanımına bağlı kötü oral hijyen, sigaranın direkt doku yıkımında etkili olması, farklılaşmış mikrobiyal flora, azalmış antikor cevabı ile ilişkilendirilebilir (Zambon ve ark 1996). Benzer olarak bu çalışmada; sigara içen periodontitisli bireylerin klinik ataşman kaybının, sigara içmeyen periodontitisli bireylere göre daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak; her iki grupta da elde edilen ataşman kazancı tedavi sonrası 1.ayda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 3.ayda ise 1.aydaki düzeyini koruduğu gözlenmiştir. Meydana gelen bu kazancın; sadece yeni sement, alveol kemiği ve periodontal ligament ile gerçekleştiğini söylemek mümkün değildir. Bu kazancın ortaya çıkmasında dişetindeki büzülmenin de rol oynadığı düşünülebilir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası sigara içen ve içmeyen gruplar arasında klinik ataşman kazancında fark bulamayan çalışmalar da mevcuttur (Pusher ve ark 1997, Erdemir 2005).

Periodontal hastalıkların etyolojisinde primer etken mikrobiyal dental plaktır. Hastaların iyi bir ağız hijyenin sağlanması ile beraber hastalığa sebep olan eklentilerin uzaklaştırılması periodontal tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde çok önemlidir. Pİ kullanarak supragingival plak miktarı ölçülmektedir Sigara kullanımı ve Pİ arası ilişki incelendiğinde sigara içenlerin içmeyenlere kıyasla daha fazla dental plağa sahip

oldukları gösterilmiştir (Linden ve Mullally 1994, Zambon ve ark 1996, Noguchi ve ark 2004). Bunun sebebinin ise sigara içen bireylerin ağız hijyenlerine daha az dikkat ettikleri ve epitelyal yüzeye bakteri tutulumunun artmasına bağlı olabilir. Benzer şekilde bu çalışmada da sigara içen grupta Pİ'nin sigara içmeyen gruba oranla daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlardan farklı olarak; azda olsa sigara içen ve içmeyenler arasında Pİ seviyesini benzer saptayan çalışmalarda vardır (Feldman ve ark 1983, Machuca ve ark 2000). Tedavi sonrası 1.ayda ise Pİ'nin iki grupta da başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. 3.ayda ise 1.aydaki seviyesini koruduğu gözlenmiştir. Bu durum; tüm hastaların araştırma süresi boyunca ideal ağız hijyeni seviyesi sağladıklarını, verilen ağız hijyen eğitiminin ve uygulanan mekanik tedavinin etkisiyle ağız ortamının oral hijyenin gerçekleşebilmesi için uygun hale geldiğini göstermektedir. Daha uzun süreli takiplerde literatürde desteklendiği gibi Pİ'nde sigara içenlerde artma olduğu görülebilir (Müller ve ark 2002).

Sigara içenlerde dişeti enflamasyonu, hiperemi ve sondalamada kanama gibi periodontal hastalığın erken belirtileri maskelenebilmektedir. Artmış olan iltihaba karşın sondlamadaki kanama daha az görülmektedir. Dişeti daha fibröz kıvamdadır ve rengi soluk pembeye dönüşmektedir (Johnson ve Slach 2001). Bu çalışmada periodontal tedavinin dişetindeki enflamasyon Gİ değerleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Literatürde sigara içmeyen bireylerdeki Gİ skorlarının içenlere kıyasla daha yüksek olduğunu destekleyen oldukça fazla çalışma vardır. (Axelsson ve ark 1998, Bergstrom 2004, Johnson ve Hill 2004). Benzer şekilde bu çalışmada tedavi öncesi sigara içmeyenlerin Gİ'si, sigara içenlerde göre daha yüksek gözlenmiştir. Sigara içenlerdeki bu durum; azalan kapiller kan akımı ve vazokonstriksiyon, kenar dişetindeki damarsal reaksiyonun baskınlanmasıyla açıklanabilir. Danielsen ve ark (1990) sigara içenlerde dişeti damarlanma miktarı, sigara içmeyenlerin yarısı kadar olduğunu bulmuşlardır. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 1.ayda, Gİ'sin tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdiği görülmüştür. 3.ayda ise 1.aydaki düzeyini korulduğu gözlendi. Gİ'deki anlamlı azalmalar, uygulanan mekanik periodontal tedaviyi takiben cep epitelindeki ve dişeti bağ dokusundaki iltihabın ortadan kaldırıldığını göstermektedir.

Periodontal hastalıklardaki bakterilere karşı gelişen konak cevabına sigaranın etkisi; DOS ve serum IgG antikorları ile değerlendirilebilir. DOS'daki immünglobülinler serumdakilere benzer özelliklere sahiptirler. Bu antikorlar bakteriyel bileşenlere özgüdür ve genel olarak lokal kolonizasyonu ve enfeksiyonu yansıtır. Serumdaki IgG alt gruplarının değerlendirilmesi sistemik yanıtın değerlendirilmesini sağlar. DOS antikorlarının subgingival alanlar arasındaki farklılıkları mikrobiyal ekolojilerdeki farklılığın biyolojik değişkenliğini gösterirler. Antikorların kalitesi ise enfeksiyon düzeyini ve potansiyel olarak hastalığın ilerlemesini yansıtmaktadır (Chen ve ark 1991, Hou ve Liu 1995). DOS IgG alt grupları örneklemelerinde kağıt stipler (Periopaper) kullanılmış olup, örnekleme süresi literatürdekilere benzer şekilde otuz saniye olarak tercih edilmiştir (Ataoğlu ve ark 2002). DOS antikor, enzim ve sitokin düzeylerinin değerlendirilmesinde total miktarın konsantrasyona oranla hastalık aktivitesiyle daha ilişkili olduğu kabul edilmektedir (Nakashima ve ark 1996). Benzer şekilde bu çalışmada; DOS IgG alt gruplarının değerlendirilmesi total miktara göre yapılmıştır.

Kobayashi ve ark (2006) kronik periodontitisli bireylerde serum IgG alt grup düzeylerinin yüksek izlenebildiği, özellikle de IgG1 ve IgG2'nin etkin olduğunu göstermişler. Sigara içen periodontitisli bireylerde sigara içmeyenlerle kıyasla daha düşük IgG alt grup düzeyleri olduğunu bulmuşlardır. Buna zıt olarak Tanner ve ark (2000) periodontitisin değerlendirilmesinde serum IgG alt grupları düzeylerinin düşük olduğunu göstermişlerdir.

IgG1, total IgG miktarının %65-70'ni oluşturur. IgG1 güçlü hücresel sitotoksitesine sahiptir. Protein içeren antijenlere afinitesi yüksektir. Viral proteinler öncelikle IgG1'i stimüle eder. Opsonik aktivite gösteren antikorlar içerisinde oldukça önemlidir. (Edelman 1970, Aalberse ve Schuurman 2002). Literatürde sigara içen kronik periodontitisli bireylerde IgG1 serum konsantrasyonlarını, sigara içmeyen bireylere kıyasla daha düşük bulmuşlardır (French 1986, Gunsolley ve ark 1997). Benzer olarak bu çalışmada tedavi öncesi serum IgG1 konsantrasyonları sigara içen bireylerde içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derece düşük bulunmuştur. Sigara kullanımının sistemik immün cevabı etkilediği ve koruyucu antikor üretimini azaltarak periodontal hastalık riskini arttırabileceği düşünülmektedir (Albandar ve ark 2001, Graswinckel ve ark 2004). Tanner ve ark

(2000) tedavi sonrası serum IgG1 düzeyinin değişmediği belirtmişlerdir. Bu çalışmada benzer olarak; cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 1. ve 3.ayda her iki gruptaki serum IgG1 düzeyleri başlangıç düzeyine benzer olduğu gözlemlendi. Başlangıç DOS IgG1 total miktarları ise sigara içmeyenlerde sigara içen bireylere göre daha yüksek olmasına karşın aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu çalışmanın sınırları içerisinde cerrahi olmayan periodontal tedavinin serum ve DOS IgG1 düzeylerini 1.ay ve 3.ayda değiştirmedeği gözlenmiştir.

Major IgG alt gruplarından biri olan IgG2, polisakkarit içeren antijenlere diğer alt tiplerden daha yüksek afinite gösterir ve iyi bir opsonin sunar. Bakteriyal lipopolisakkaritlerce ve karbonhidratlarca stimüle olur. IgG2 cevabındaki bozulma ve farklılaşma periodontal hastalığa olan eğilimi artırabilir (Quinn ve ark 1996, Takahasi ve ark 1997, Graswinckel ve ark 2004). IgG2 periodontitis için oldukça önemli antikordur; çünkü bakteriyel polisakkaritler ve diğer gram(-) membran proteinine sahip periodontal patojenlere cevap için üretilirler (Gunsolley ve ark 1990, Mooney ve Kinane 1994, Lamster ve ark 1998). Sigara içenlerde serum ve DOS IgG2 konsantrasyonları etkilenebilir (Finkelman ve ark 1988). Birçok araştırmada sigara içen bireylerde serum IgG2 düzeyleri içmeyen bireylere göre daha düşük izlenmektedir (Gunsolley ve ark 1997, Takahasi ve ark 1997, Quinn ve ark 1998, Papapanou ve ark 2000, Graswinckel ve ark 2004). Benzer şekilde mevcut çalışmada tedavi öncesi sigara içen periodontitisli bireylerde serum IgG2 konsantrasyonları sigara içmeyen periodontitisli bireylere göre anlamlı olarak düşük gözlemlendi. Bu azalan IgG2 antikor cevabı, Tip1 ve Tip2 T hücre cevabı ile ilişkilendirilmiştir. Sigara içmeyen bireylerde izlenen etkin ve baskın Tip1 T hücre cevabıdır. IgG2 üretimi Tip1 T hücre cevabı ile artış gösterir. Sigara içen bireylerde T hücre cevabı Tip2'ye eğilim gösterir bu da sigara içen bireylerde daha düşük IgG2 düzeylerini açıklayan mekanizmalardandır (Stevens ve ark 1988).

Sigara içen bireylerde IgG2 cevabındaki görülen bu bozulma; periodontal hastalığa olan eğilimi artırabileceği düşünülmektedir (Quinn ve ark 1996, Takahasi ve ark 1997, Graswinckel ve ark 2004). Bu çalışmada serum IgG2 düzeylerinin her iki grupta da cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 1. ve 3.ayda değişmediği gözlenmiştir.

Başlangıç DOS IgG2 total miktarları ise; sigara içmeyenlerde sigara içen bireylere göre daha yüksek olmasına karşın aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni periodontal hastalık derecesi, lokal üretimin bölgeden bölgeye değişebileceği, yaş, ırk-genetik gibi çevresel mekanizmaların alt grup konsantrasyonları üzerine etkili olmasına bağlı olabilir (Quinn ve ark 1998). Çalışma sınırları içerisinde cerrahi olmayan periodontal tedavinin serum IgG2 düzeylerine etkili olmadığı gözlemlendi.

Literatürde sigara içen ve içmeyen periodontitisli bireylerin tedavi sonrası DOS IgG2 alt gruplarını değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır. Mevcut çalışma dahilinde sigara içmeyen grupta DOS IgG2 total miktarı tedavi sonrası 1.ayda başlangıca oranla istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdiği ve tedavi sonrası 3.ay değerleri 1.aydaki düzeyini koruduğu gözlemlenmiştir. Tedavi sonrası azalan bu DOS IgG2 total miktarı cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası periodontopatojen mikroorganizmaların sayısında azalma ve klinik parametrelerin düzlemesine bağlı olabilir. Sigara içen grupta ise, IgG2 DOS total miktarı, tedavi sonrası 1. ve 3.ayda başlangıç düzeyine benzerdi. Değişmeyen bu antikor cevabı dıştaşı temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesini takiben bile *Tanarella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ve *Porphyromonas gingivalis* gibi periodontitiste etkin olan virulan mikroorganizmaların kalıcı olmasına bağlı olabilir (Preber ve ark 1992, Tansel ve Filiz 2005).

Total serum IgG miktarının %6'sını IgG3, %4'ünü IgG4 oluşturur. DOS ve salya IgG4 düzeyi seruma oranla daha fazla görülülebilir (Engström P-E ve ark 1996). IgG3 alt tiplerinin protein antijenlere afinitesi yüksek, komplemanı güçlüdür ve opsonik aktivite gösterebilir. IgG4 komplemanı aktive etmez (Edelman 1970). IgG4 antikorları çoğunlukla bispesifik oldukları için, büyük immün kompleksler oluşturamazlar ve enflamasyonu başlatma yetenekleri zayıftır (Aalberse ve Schuurman 2002). Quinn ve ark (1998) IgG3'ün sigara kullanımından etkilemediğini göstermişlerdir. Benzer şekilde mevcut çalışmada tedavi öncesi sigara içen ve içmeyen periodontitisli bireylerde IgG3 ve IgG4 serum ve DOS düzeyleri benzer izlenmiştir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası IgG4'ün DOS ve serum düzeylerinde, IgG3'ün ise serum düzeyinde istatistiksel olarak önemli bir değişim izlenmemiştir. Tedavi sonrası sigara içen bireylerde DOS total miktar IgG3 düzeyinde ise tedavi

sonrası 1.ayda anlamlı bir azalma gözlenmiş 3.ayda 1.aydaki düzeyini koruduğu gözlenmiştir. IgG3 ve IgG4'ün DOS'ta ve serumda düşük düzeyde izlenmeleri sigara ve periodontal hastalık ilişkisini değerlendirmede objektif bir kriter olarak değerlendirilemeyebilir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Cerrahi olmayan periodontal tedaviyle, sigara içen ve içmeyen bireylerde klinik periodontal parametrelerde iyileşme gözlenmiştir.

2. Sigara içen periodontitisli bireylerde sigara içmeyen bireylere kıyasla daha düşük serum IgG1 ve IgG2 alt grup düzeyleri izlenmiştir. Sigara içenlerde eksik olan bu koruyucu antikor cevabı, periodontal hastalığa olan eğilimi arttırabilmektedir.

3. Sigara içmeyen bireylerde 1.ayda DOS IgG2 düzeyinde anlamı azalma izlendi. Sigara içen bireylerde 1.ay DOS IgG3 düzeyinde anlamlı bir azalma gözlendi. Sigara içen ve içmeyen bireylerde DOS 1. ve 3.ayda IgG1, IgG4 DOS düzeyinde anlamı bir değişiklik gözlenmemiştir.

4. Bu çalışmanın sınırları içerisinde; sadece cerrahi olmayan periodontal tedavi ile sigara içen ve içmeyen bireylerdeki serum IgG alt grup düzeylerinin değişmeyeceği ortaya konulmaktadır.

IgG3 ve IgG4'ün DOS'ta ve serumda düşük düzeyde izlenmeleri sigara ve periodontal hastalık ilişkisini değerlendirmede objektif bir kriter olarak değerlendirilemeyebilir. IgG1 ve IgG2 periodontitis için oldukça önemli bir antikorlardır ve eksiliği periodontal hastalığa olan eğilimi arttırabilir. IgG1 ve IgG2 sigara ve periodontal hastalık ilişkisinin değerlendirilmesinde etkili olabilirler. Özellikle lipopolisakkarit antijenlerce uyarılan IgG2 antikor; mevcut çalışma sınırları içerisinde tedavi sonrası sigara içmeyen bireylerin DOS total miktarlarında azalma göstermiştir. Bu azalma periodontal tedavi ile periodontopatojen mikroorganizmaların sayısında azalma ve klinik parametrelerin düzelmesine bağlı olabilir. Sigara içen bireylerde sigara içmeyen bireylere göre; tedavi öncesi DOS'a kıyasla serum düzeylerinde daha düşük izlenen IgG alt grupları, sigaranın çalışmamız sınırları içerisinde sistemik etkisinin lokal etkisinden daha etkin olabileceğini gösterdi.

Genetik, ırk, yaşı, cinsiyet ve sigara alışkanlığı, tedavi öncesi ve sonrası DOS'taki lokal yanıtın derecesi gibi kontrol edilemeyen birçok faktörde IgG alt grup düzeylerine etkili olmuş olabilir.

6. ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sigara İçen ve İçmeyen Bireylerde Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin

Serum ve Dişeti Oluğu Sıvısı IgG Alt Grupları Düzeylerine Etkisi

Dt. Ali Çomut

Periodontoloji Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2010

Bu çalışmada; kronik periodontitisli sigara içen ve içmeyen bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavinin, serum ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) IgG alt gruplarına etkisini belirlemek amaçlanmıştır.

Araştırmada yer alan 28 generalize kronik periodontitisli hasta; sigara içen ve içmeyen olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tedavi öncesinde sondlama cep derinliği, klinik ataşman seviyesi, plak indeksi, gingival indeks skorları kaydedildi. Tüm bireylerden DOS örneklemelerinin yapıldığı seansta venöz kan örnekleri de elde edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere cerrahi olmayan periodontal tedavi yapıldı. Periodontal tedaviden 1 ve 3 ay sonra klinik periodontal değerlendirmeler, DOS ve serum örneklemeleri tekrarlandı. DOS ve serum^(S) IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 düzeyleri ELISA yöntemi ile belirlendi. Cerrahi olmayan periodontal tedaviyle, sigara içen ve içmeyen bireylerde klinik periodontal parametrelerde iyileşme gözlenmiştir. Tedavi öncesi sigara içen periodontitisli bireylerde sigara içmeyen bireylere kıyasla daha düşük serum IgG1^S ve IgG2^S alt grup düzeyleri izlenmiştir (p<0.05). Tedavi öncesi serum IgG3^S, IgG4^S düzeyleri gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (p>0.05). Tedavi öncesi DOS IgG1^{DOS}, IgG2^{DOS}, IgG3^{DOS}, IgG4^{DOS} düzeyleri gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05). Cerrahi olmayan periodontal tedavi ile her iki grup serum IgG alt grup düzeylerinde anlamlı bir değişim gözlenmedi (p>0.05). Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası sigara içmeyen bireylerde 1. ayda total IgG2^{DOS} düzeyinde anlamlı azalma izlendi (p<0.05). Sigara içen bireylerde 1. ay total IgG3^{DOS} düzeyinde anlamlı bir azalma gözlendi. Sigara içen ve içmeyen bireylerde 1. ve 3. ayda IgG1^{DOS}, IgG4^{DOS} total düzeyinde anlamlı bir değişiklik izlenmedi (p>0.05).

Bu çalışmanın sınırları içerisinde; sigara içen bireylerde sigara içmeyen bireylere göre; tedavi öncesi DOS'a kıyasla serum düzeylerinde daha düşük izlenen IgG alt grupları, sigaranın sistemik etkisinin lokal etkisinden daha etkin olabileceğini gösterdi. Cerrahi olmayan periodontal tedavinin klinik parametrelerde tedaviye katılan tüm bireylerde anlamlı iyileşme meydana getirmesine karşın; cerrahi olmayan periodontal tedavi ile sigara içen ve içmeyen bireylerin serum IgG alt grup düzeylerinin değişmeyeceği ortaya konulmaktadır. Özellikle lipopolisakkarit antijenlerce uyarılan IgG2 antikor; tedavi sonrası sigara içmeyen bireylerin DOS total miktarlarında azalma göstermiştir. Bu azalma periodontal tedavi ile periodontopatojen mikroorganizmaların sayısında azalma ve klinik parametrelerin düzlemesine bağlı olmuş olabilir.

Anahtar Sözcükler: IgG, sigara, serum, dişeti oluğu sıvısı, cerrahi olmayan periodontal tedavi.

7. SUMMARY

Influence of Nonsurgical Periodontal Therapy on Levels of Serum and Gingival Crevicular Fluid IgG Subclasses Groups on Smoking and Non-Smoking Patients

The objective of this study was to evaluate the effect of nonsurgical periodontal therapy on serum and gingival crevicular fluid (GCF) IgG subclasses (IgG1, IgG2, IgG3 and IgG4) on smoking and non-smoking chronic periodontitis patients.

Study included 28 patients with chronic periodontitis, non-smoking and smoking were divided into two groups. At baseline, probing depths, clinical attachment level, plaque index and gingival index were recorded. GCF and blood samples were obtained from patients. Following baseline measurements and sampling, non-surgical periodontal treatment including scaling and root planning was performed to all participants. At 1st and 3rd month, clinical measurements and GCF and serum sampling were repeated. GCF and serum IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 levels were determined by ELISA method. After non-surgical periodontal treatment all clinical periodontal parameters were improved in two groups. At baseline, serum IgG1^S and IgG2^S levels were significantly lower in smoker periodontitis patients compared to non-smoker periodontitis patients ($p < 0.05$). At baseline, the mean serum IgG3^S, IgG4^S levels were not significantly different between in these two study groups ($p > 0.05$). Baseline DOS IgG3^S, IgG4^S levels were not significantly different between in these two study groups ($p > 0.05$). Non-surgical periodontal treatment had no effect on serum IgG subclasses parameters ($p > 0.05$). After than non-surgical periodontal treatment at 1st month, non-smoking patients GCF IgG2^{DOS} total amounts were significantly decreased ($p < 0.05$). Smoking patients GCF IgG3^{DOS} total amounts were decreased significantly after 1st month treatment ($p < 0.05$). Non-surgical periodontal treatment had no effect on total amounts IgG1^{DOS}, IgG4^{DOS} subclasses parameters ($p > 0.05$).

Within the limits of this study; systemic effects of smoking, were found to be more than local effects. Non-surgical periodontal treatment had no effect on serum IgG subclasses parameters. IgG2 is the major immunoglobulin subclass that reacts with bacterial carbohydrates and lipopolysaccharides. After treatment non-smoking patients IgG2^{DOS} total amounts were decreased. This decrease may be due to the reduction of microorganisms and improvement in clinical parameters.

Keywords: IgG, smoking, serum, gingival crevicular fluid, non-surgical periodontal treatment.

8. KAYNAKLAR

1. Aalberse RC, Schuurman J. IgG4 breaking the rules. *Immunology* 2002;105:9-19.
2. Abbas K, Lichtman H. *Cellular and Molecular Immunology*. WB Saunders, 1993.pp.1-13.
3. Ah MK, Johnson GK, Kaldahl WB, Patil KD, Kalkwarf KL. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1994;21(2):91-97.
4. Akalin FA, Toklu E, Renda N. Analysis of superoxide dismutase activity levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis and periodontally healthy controls. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 238–243.
5. Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *J Periodontol* 1999; 70: 13-21.
6. Albandar JM, DeNardin AM, Adesanya MR, Diehl SR, Winn DM. Associations between serum antibody levels to periodontal pathogens and early-onset periodontitis. *J Periodontol* 2001;72(11):1463-9.
7. Albandar JM. Epidemiology and risk factors of periodontal diseases. *Dent Clin North Am* 2005;49(3):517-32, v-vi.
8. Aoshiba K, Nagai A. Oxidative Stress, Cell Death, and Other Damage to Alveolar Epithelial Cells Induced by Cigarette Smoke. *Tobacco Induced Diseases*. 2003;1(3): 219-6.
9. Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF. Impact of smoking on the clinical, microbiological and immunological parameters of adult patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005;32(9):973-83.
10. Armitage GC. Periodontal disease: Diagnosis. *Ann Periodontol*, 1996; 1: 37.
11. Ataoğlu H, Alptekin NÖ, Haliloğlu S, Gürsel M, Ataoğlu T, Serpek B, Durmuş E. İnterleukin 1- β , tumor necrosis factor- α and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid, *Clin Oral Impl Res*, 2002;13:470-476.
12. Axelsson P, Paulander J, Lindhe J. Relationship between smoking and dental status in 35-, 50-, 65-, and 75- year- old individuals. *J Clin Periodontol*, 1998; 25:297-305.
13. Bain CA, Moy PK. The influence of smoking on bone quality and implant failure. *Int Oral Maxillofacial Implants* 1994; 9: 123-134.
14. Baker PJ. The role of immune responses in bone loss during periodontal disease, *Microbes Infect*. 2000; 2(10):1181-1192.
15. Barbour SE, Nakashima K, Zhang JB et al. Tobacco and smoking: Enviromental factors that modify the host response (immune system) and have an impact on periodontal health. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1997;8:437-460.
16. Benowitz NL, Jacob O. Daily intake of nicotine during cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther*, 1984;35: 499-504.
17. Bergstrom J. Short term investigation on the influence of cigarette smoking upon plaque accumulation. *Scan J Dent Res*, 1981;89:680-685.
18. Bergstrom J, Eliasson S. Cigarette smoking and alveolar bone height in subjects with a high standard of oral hygiene. *J. Clin Periodontol*. 1987;14(8): 466-9.
19. Bergstrom J. Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. *Community Dent Oral Epidemiol*, 1989;17(5): 245-74.

20. Bergstrom J, Eliasson S, Preber H. Cigarette smoking and periodontal bone loss. *J Periodontol.* 1991;62(4):242-6.
21. Bergstrom J, Preber H. Tobacco use as a risk factor. *J Periodontol* 1994;65(5 Suppl):545-50.
22. Bergstrom J. Tobacco smoking and supragingival dental calculus. *J Clin Periodontol* 1999;26: 541-547.
23. Bergstrom J, Eliasson S, Dock J. A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *J. Periodontol.* 2000;71(8): 1338-47.
24. Bergstrom J. Tobacco smoking and risk for periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 2003;30(2): 107-13.
25. Bergstrom J. Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. *Odontology* 2004;92:1-8.
26. Bergstrom J. Tobacco smoking and subgingival dental calculus. *J Clin Periodontol* 2005;32: 81-88.
27. Bilgehan H. Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık bilimi. 8.baskı, İzmir. 1996;195-8.
28. Bilgiç H. Sigara ve Kanser. 2006; Erişim: http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/onkoloji/kk_index.html.
29. Bolin A, Lavstedt S, Frithiof L, Henrikson CO. Proximal alveolar bone loss in a longitudinal radiographic investigation. IV. Smoking and some other factors influencing the progress in individuals with at least 20 remaining teeth. *Acta Odontol Scand* 1986; 44: 263-269.
30. Bolin A, Eklund G, Frithiof L. The effect of changed smoking habits on marginal alveolar bone loss: a longitudinal study. *Swed Dent J* 1993; 17: 211-24.
31. Bollen, CML, Mongardini C, Papaioannou W, van Steenberghe D, Quirynen, M. The effect of a one-stage fullmouth disinfection on different intra-oral niches. Clinical and microbiological observations. *J Clin Periodontol*, 1998; 25: 56–66.
32. Burton DR. Antibody: The flexible adaptor molecule. *Trends Biochem Sci* 1990;15:64-69.
33. Califano JV, Chou D, Lewis JP, Rogers JD, Best AM, Schenkein HA. Antibody reactive with *Porphyromonas gingivalis* hemagglutinin in chronic and generalized aggressive periodontitis. *J Periodontal Res* 2004;39(4):263-8.
34. Capron M, Capron A. Immunoglobulin E and effector cells in schistosomiasis. *Science* 1994;264:1876-1877.
35. Casali P, Schettino EW. Structure and function of natural antibodies. *Curr Top Microbiol Immunol.*1996;210:167-179.
36. Champagne CME, Buchanan W, Reddy MS, Presisser JS, Beck JD, Ofenbacher S. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2003;31:167-80.
37. Chen HA, Johnson BD, Sims TJ, Darveau RP, Moncla BJ, Whitney CW, Engel D, Page RC. Humoral immune responses to *Porphyromonas gingivalis* before and following therapy in rapidly progressive periodontitis patients. *J Periodontol* 1991;62(12):781-791.
38. Church DF, Pryor WA. Free- radicalchemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect.* 1995;64:111-126.
39. Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: An evidence-based perspective of scaling and root planing. *J Clin Periodontol*, 2002; 29: 6-16.
40. Cortellini P, Paolo G, Prato P, Tonetti MS. Long-Term stability of clinical attachment following guided tissue regeneration and conventional therapy. *J Clin Periodontol* 1996;23:106-111.

41. Craig RG, Boylan R, Yip J, Mijares D, Imam M, Socransky SS, Taubman MA, Haffajee AD. Serum IgG antibody response to periodontal pathogens in minority populations: relationship to periodontal disease status and progression. *J Periodontol Res* 2002;37(2):132-146.
42. Crawford A, Bain. Smoking and implant failure-benefits of a smoking cessation protocol. *Int Oral Maxillofacial Implants* 1996; 11:756-759-773.
43. da Cruz GA, de Toledo S, Sallum EA, Sallum AW, Ambrosano GM, de Cássia Orlandi Sardi J, da Cruz SE, Gonçalves RB. Clinical and laboratory evaluations of non-surgical periodontal treatment in subjects with diabetes mellitus. *J Periodontol*, 2008; 79: 1150-1157.
44. Dahlen G, Björkander J, Gahnberg L, Slots J, Hanson L. Periodontal disease and dental caries in relation to primary IgG subclass and other humoral immunodeficiencies. *J. Clin. Periodontol.* 1993;20:7-13.
45. Danielsen B, Manji F, Nagelkerke N, Fejerskov O, Baelum V. Effect of cigarette smoking on the transition dynamics in experimental gingivitis, *J Clin Periodontol* 1990; 17:159-164.
46. Darveau RP, Tanner A, Page RC. The microbial challenge in periodontitis, *Periodontol* 2000, 1997;14: 12-32.
47. Denis F. Kinane, David F. Lappin. Immun processes in periodontal disease: A Review. *J Periodontol* 2002;7: 62-70.
48. Doll R. Tobacco: A medical history *J. Urban Health.*1999;76(3):289-313.
49. Donlon WC. Immunology in dentistry. *JADA* 1993;100:220-231.
50. Drisko CH. Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol* 2000, 2001; 25:77-88.
51. Ebersole JL, Taubman MA, Smith DJ, Goodson JM. Gingival crevicular fluid antibody to oral microorganisms. I. Method of collection and analysis of antibody *J. Periodontal. Res.* 1994;19:124-132.
52. Ebersole JL, Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications, *Periodontol* 2000, 2003;31:135-166.
53. Edelman GM. The structure and function of antibodies. *Sci Amer* 1970;223: 34- 40.
54. Engström P-E, Norhagen E. G, Wiebe V, Helal A, Brusco A, Carbonara AO, Lefranc G, Lefranc M-P. Salivary IgG subclasses individuals with and without homozygous IGHG gene deletions. *Immunology* 1996;89:178-182.
55. Erdemir EO. Sigara ve Periodontal Hastalık. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 2005;29(4): 35-41.
56. Eren K, Özmeriç N, Alaaddinoğlu Ç, Bal B, Tekin İ. Sigara içen ve içmeyen diş hekimliği fakültesi öğrencilerinde serum ve dişeti oluşu sıvısında IgG alt gruplarının belirlenmesi. *GÜ Diş Hek. Fak. Dergisi* 2000; 17:25-30.
57. Feldman RS, Bravacos JS, Rose CL. Associations between smoking, different tobacco products and periodontal disease indexes, *J Periodontol* 1983; 54: 481-87.
58. Finkelman FD, Katona IM, Mosmann TR, Coffman RL. IFN-gamma regulates the isotypes of Ig secreted during in vivo humoral immune responses. *J Immunol* 1988;140(4):1022-7.
59. Flemming TF. Periodontitis. *Annals of Periodontology* 1999; 4: 32-37.
60. French M. Serum IgG subclasses in normal adults. *Monogr Allergy* 1986;19:100-107.

61. Genco RJ, Slots J. Host responses in periodontal diseases. *J Dent Res.* 1984;63:441-451.
62. Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: Current concepts. *Journal of Periodontology* 1992; 63: 338-55.
63. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol.* 1996; 67(10 suppl): 1041-49.
64. Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. *Periodontology* 2000, 2003; 31: 43-54.
65. Graswinckel JE, van der Velden U, van Winkelhoff AJ, Hoek FJ, Loos BG. Plasma antibody levels in periodontitis patients and controls. *J Clin Periodontol* 2004;31(7):562-8.
66. Greenstein G. Nonsurgical periodontal therapy in 2000. A literature review. *JADA* 2000; 131: 1580-1592.
67. Griffiths GS, Wilton, JMA, Curtis MA. Permeability of the gingival tissues to IgM during an experimental gingivitis study in man. *Archs. Oral. Biol.* 1997;42:120-136.
68. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology* 2000. 2003; 31: 32-42.
69. Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol.* 1995; 66: 23-29.
70. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Zambon JJ, Cummins D, Genco RJ. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. *J Periodontol* 1996; 67(10 suppl):1094-1102.
71. Grossi SG, Zambon J, Machtei EE, Schifferli R, Andreana S, Genco RJ, Cummins D, Harrap G. Effects of smoking and smoking cessation on healing after mechanical therapy. *J Am Dent Assoc.* 1997;128: 599-607.
72. Gunsolley JC, Tew JG, Gooss C, Marshall DR, Burmeister JA, Schenkein HA. Serum antibodies to periodontal bacteria. *J Periodontol* 1990;61(7):412-9.
73. Gunsolley JC, Pandey JP, Quinn SM, Tew J, Schenkein HA. The effect of race, smoking and immunoglobulin allotypes on IgG subclass concentrations. *J Periodontal Res* 1997;32(4):381-7.
74. Gülmezoğlu E, Ergüven S. İmmünoloji. Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti. Ankara,1994.
75. Haber J, Wattles J, Crowley M, Mandell R, Joshipura K, Kent RL. Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *J Periodontol,* 1993;64: 16-23.
76. Hou LT, Liu CM, Rossomondo EF. Crevicular interleukin-1 β in moderate and severe periodontitis patients and the effect of phase-1 periodontal treatment. *J. Clin. Periodontol.* 1995;22:162-167.
77. Hung HC, Douglass CW. Meta-analysis of the effect of scaling and root planning, surgical treatment and antibiotic therapies on periodontal probing depth and attachment loss. *J Clin Periodontol,* 2002; 29: 975-986.
78. International Agency for Research on Cancer IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 38. Tobacco Smoking. IARC, Lyon, France, 1986: 309-314.
79. Işimer Y, Özdemir A, Kansu A, Akça E. Sigaranın periodontal dokular üzerindeki etkisinin incelenmesi. *A.Ü. DişHek. Fak. Dergisi,* 1997; 24: 41-46.
80. Janoff A, Pryor WA, Bengali ZH. Effect of tobacco smoke components on cellular and biochemical process in the lung. *Am. Rev. Respir. Dis,* 1987;136(4): 1058-64.

81. Jensen JA, Goodson WH, Hopf HW, Hunt TK. Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Arch Surgery* 1991;126(9):1131-4.
82. Johnson GK, Slach NA. Impact of tobacco use on periodontal status. *J Dent Educ.* 2001 Apr;65(4):313-21.
83. Johnson GK, Hill M. Cigarette smoking and the periodontal patient. Review. *J Periodontol*, 2004;75: 196-209.
84. Kaldahl WB, Johnson GK, Patil KD, Kalkwarf KL. Levels of cigarette consumption and response to periodontal therapy. *J Periodontol* 1996; 67: 675-681.
85. Kamma JJ, Nakou M, Baehni PC. Clinical and microbiological characteristic of smokers with early onset periodontitis. *J Periodont Res*, 1999;34: 25-33.
86. Karousis I, Salvi G, Mayfield L, Bragger U, Hammerle C, Lang N. Long term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10 year prospective cohort study of the ITI dental implant system. *Clin Oral Impl Res* 2003; 14; 329-39.
87. Ketabi M, Hirsch RS. The effects of local anesthetic containing adrenaline on gingival blood flow in smokers and nonsmokers. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 888-901.
88. Kılıçturgay K. İmmünoloji. Nobel & Güneş Kitabevi, 3. Baskı, İstanbul. 2003;81-95.
89. Kılıçturgay K. İmmünoloji. Nobel & Güneş Kitabevi, 3. Baskı, İstanbul. 2003;97-110.
90. Kinane DF, Radvar M. The effect of smoking on mechanical and antimicrobial periodontal therapy. *J Periodontol.* 1997; 68: 467-472.
91. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2001; 25: 8-20.
92. Kinane DF, Bartold PM. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontol* 2000, 2007; 43: 278–293.
93. Kobayashi T, Kaneko S, Tahara T, Hayakawa M, Abiko Y, Yoshie H. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* hemagglutinin A and outer membrane protein in chronic periodontitis. *J Periodontol* 2006;77(3):364-9.
94. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to their microbial challenge in periodontitis: assembling the players, *Periodontol* 2000, 1997;14: 33-53.
95. Kurz A, Sesler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of wound infection and temperature group. *N Engl J Med* 1996;334:1209-15.
96. Lacopino, A.M Cutler C.W. Pathophysiological relationships Between periodontitis and systemic disease, *J Periodontol.* 1993;71:1013-1022.
97. Lai CH, Listgarten MA, Evian CI, Dougherty P. Serum IgA and IgG antibodies to *Treponema vincentii* and *Treponema denticola* in adult periodontitis, juvenile periodontitis and periodontally healthy subjects. *J Clin Periodontol* 1986;13(8):752-7.
98. Laine ML, Farre MA, Gonzalez G, Van Dijk LJ, Ham AJ, Winkel EG, Crusius JB, Vandenbroucke JP, Van Winkelhoff AJ, Pena AS. Polymorphisms of the interleukin-1 gene family, oral microbial pathogens, and smoking in adult periodontitis, *J. Dent. Res.* 2001; 80(8):1695-9.
99. Lamster IB. Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. *Ann Periodontol.* 1997; 2(1): 123-137.

100. Lamster IB, Kaluszner-Shapira I, Herrera-Abreu M, Sinha R, Grbic JT. Serum IgG antibody response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*: implications for periodontal diagnosis. *J Clin Periodontol* 1998;25(6):510-6.
101. Lerman C, Kaufmann V, Rukstalis, Patterson F, Perkins K, Audrain-McGovern J, Benowitz N. Individualizing nicotine replacement therapy for the treatment of tobacco dependence: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2004 Mar 16;140(6):426-33.
102. Linden GJ, Mullally BH. Cigarette smoking and periodontal destruction in young adults, *J Periodontol*, 1994; 65:718-23.
103. Listgarten MA. Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1986;13(5):418-30.
104. Løe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand*, 1963; 21: 533-51.
105. Lu H, Wang M, Gunsolley JC, Schenkein HA, Tew JG. Serum immunoglobulin G subclass concentrations in periodontally healthy and diseased individuals. *Infect Immun* 1994;62(5):1677-82.
106. Machua G, Rosales I, Lacalle JR, Machua C, Bullon P. Effect of cigarette smoking on periodontal status of healthy young adults, *J Periodontol* 2000; 71:73-78.
107. Madianos PN, Bobetsis YA, Kinane DF. Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva, *J. Clin. Periodontol* 2005;32 Suppl 6:57-71.
108. Mattson JS, Cerutis R. Diabetes mellitus. A review of the literature and dental implications. *Compend Contin Educ Dent*, 2001; 22: 757-772.
109. Mc Farlane GD, Herzberg MC, Wolff LF, Hardie NA. Refractory periodontitis associated with abnormal polymorphonuclear leukocyte phagocytosis and cigarette smoking. *J Periodontol* 1992; 63: 908-913.
110. Mızrak T, Güncü GN, Çağlayan F, Balcı TA, Aktar GS, İpek J. Effect of a controlled-release chlorhexidine chip on clinical and microbiological parameters and prostaglandin E2 levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontol*, 2006; 77: 437-443.
111. Mooney J, Kinane DF. Humoral immune responses to *Porphyromonas gingivalis* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in adult periodontitis and rapidly progressive periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1994;9(6):321-6.
112. Moss ME, Beck JD, Kaplan BH, et al. Exploratory case-control analysis of psychosocial factors and adult periodontitis. *J Periodontol* 1996;67: 1060-1069.
113. Müller HP, Staderman S, Heinecke A. Longitudinal association between plaque and gingival bleeding in smokers and non-smokers, *J Clin Periodontol*, 2002;29:287-294.
114. Nakashima K, Giannopoulou C, Andersen E, Roehrich N, Brochut P, Dubrez B, Cimasoni G. A longitudinal study of various crevicular fluid components as markers of periodontal disease activity. *J Clin Periodontol* 1996;23:832-838.
115. Nancollas GH, Johnson MAS. Calculus formation and inhibition. *Advances Dent Res.* 1994; 8: 307-311.
116. Noguchi K, Umeda M, Takeuchi Y, Huang Y, Koshy G, Ishikawa I. Effects of nonsurgical periodontal therapy on the microbiota. *Periodontol* 2000, 2004; 36: 98-120
117. Nunn M.E. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontol* 2000, 2003; 32: 11-23.

118. Offenbacher S. Periodontal diseases: Pathogenesis. *Annals of Periodontology* 1996; 1: 879-925.
119. Özbek M, Karabıyıköğlü T. Sigara ve çaya bağlı, tükürükteki kalsiyum, fosfat konsantrasyonları ile optik dansite ve PH değerleri arasındaki farklılıkların biyokimyasal olarak incelenmesi ve değerlendirilmesi. *Atatürk Ü. Dış Hek. Fak. Dergisi*, 1996;6: 18-22.
120. Özmeric N. Advances in periodontal disease markers. *Clinica Chimica Acta* 2004; 343: 1-16.
121. Pabst MJ, Pabst KM, Collier JA, Coleman TC, Lemons-Prince ML, Godat MS, Waring MB, Babu JP. Inhibition of neutrophil and monocyte defensive functions by nicotine. *J. Periodontol*, 1995;66(12): 1047-55.
122. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction, *Periodontol* 2000. 1997;14: 9-11.
123. Papapanou PN, Neiderud AM, Papadimitriou A, Sandros J, Dahlen G. "Checkerboard" assessments of periodontal microbiota and serum antibody responses: a case-control study. *J Periodontol* 2000;71(6):885-97.
124. Petersen PE. Continuous improvement of oral health in the 21st century - The approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol* 2003; 31 (Suppl.1):3-24.
125. Preber H, Kant T, Bergstrom J. Cigarette smoking, oral hygiene and periodontal health in Swedish army conscripts. *J Clin Periodontol*, 1980;7:106-113.
126. Preber H, Bergstrom J. The effect of non-surgical treatment on periodontal pockets in smokers and non- smokers. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 319-323.
127. Preber H, Bergstrom J. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following surgical therapy. *J Clin Periodontol*, 1990;17: 324-328.
128. Preber H, Bergstrom J, Linder LE. Occurrence of periopathogens in smoker and non-smoker patients. *J Clin Periodontol*. 1992;19: 667-671.
129. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyhydrate, and peroxyhydrate. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* May 1993;28; 686: 12-27.
130. Pusher JJ, Shibley O, Dentino AR, Ciancio SG. Results of limited initial periodontal therapy in smokers and non- smokers, *J Periodontol*, 1997; 68: 851-856.
131. Quinn SM, Zhang JB, Gunsolley JC, Schenkein JG, Schenkein HA, Tew JG. Influence of smoking and race on immunoglobulin G subclass concentrations in early-onset periodontitis patients. *Infect Immun* 1996;64(7):2500-5.
132. Quinn SM, Zhang JB, Gunsolley JC, Schenkein HA, Tew JG. The influence of smoking and race on adult periodontitis and serum IgG2 levels. *J Periodontol* 1998;69(2):171-7.
133. Raulin LA, McPherson JC, McQuade MJ, Hanson BS. The effect of nicotine on the attachment of human fibroblasts to glass and human root surfaces in vitro. *J Periodontol*, 1988;59:318-325.
134. Ryder MI. The influence of smoking on host responses in periodontal infections. *Periodontology* 2000. 2007; 43: 267-277.
135. Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000, 1997;14: 173-201,.
136. Sandallı P. *Periodontoloji*. Erler Matbaası, İstanbul 1981: 41-64.
137. Segelnick SL, Weinberg MA. Reevaluation of initial therapy: When is the appropriate time? *J Periodontol*, 2006; 77: 1-4.

138. Silness J, Løe H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand*, 1964;22: 121-35.
139. Sprent J. Immunological memory. *Current Opin Immunol* 1997;9:371-379.
140. SPSS. Statistical Package for the Social Sciences 15.0. 2007. Available from URL: <http://www.spss.com/>
141. Stevens TL, Bossie A, Sanders VM, Fernandez-Botran R, Coffman RL, Mosmann TR, Vitetta ES. Regulation of antibody isotype secretion by subsets of antigen-specific helper T cells. *Nature* 1988;334(6179):255-8.
142. Stoltenberg JL, Osborn JB, Philström BL. Association between cigarette smoking, bacterial pathogens, and periodontal status, *J Periodontol*, 1993; 64:1225-30.
143. Takahasi K, Mooney J, Frandsen E, Kinane D.F. IgG and IgA subclass mRNA-bearing plasma cells in periodontitis gingival tissue and immunoglobulin levels in the gingival crevicular fluid. *J Clin Exp Immunol* 1997;107:158-165.
144. Tangada SD, Califano JV, Nakashima K. The effect of smoking on serum IgG2 reactive with Aa. in early-onset periodontitis patients. *J Periodontol* 1997; 68: 842-850.
145. Tanner AC, Kent RL, Jr., Maiden MF, Macuch PJ, Taubman MA. Serum IgG reactivity to subgingival bacteria in initial periodontitis, gingivitis and healthy subjects. *J Clin Periodontol* 2000;27(7):473-80.
146. Tansel M, Filiz AK. Sigara Kullanımının Periodontal Dokular Üzerine Olan Etkisi. *Dicle Tıp Dergisi* 2005;32(2):102-107.
147. Tanur E, Mc Quade MJ, Mc Pherson JC, Al-Hashimi IH, Rivera-Hidalgo F. Effects of nicotine on strength of attachment of gingival fibroblasts to glass and non-diseased human root surfaces. *J Periodontol*. 2003;71:717-722.
148. Tomasi TB. The discovery secretory IgA and mucosal immune system. *Immunol Today* 1992;13:416-418.
149. Trikilis N, Rawlinson A, Walsh TF. Periodontal probing depth and subgingival temperature in smokers and nonsmokers. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 38-53.
150. Trowbridge HO, Emling RC. *Inflammation; a review of the process* 5th Ed., Quintessence Publishing Co., Illinois, 1997.
151. Uthaisangsook S, Day NK, Bahna SL et al. Innate immunity and its role against infections. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:253-264.
152. Van der Weijden GA, De Slegte C, Timmerman MF, Van der Velden U. Periodontitis in smokers and non-smokers: intra oral distribution of pockets, *J Clin Periodontol* 2001; 28:955-60.
153. Vandekerckhove BNA, Bollen, CML, Dekeyser C, Darius P, Quirynen M. Full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections. Long-term clinical observations of a pilot study. *J Periodontol* 1996; 67: 1251–1259.
154. WHO World Bank Curbing the epidemic: Governments and the economics of tobacco control. Washington D.C. The World Bank, 1999, <http://who.int/whr/1999/en/repot/htm>.
155. Wikipedia. ImmunoglobulinMBasicUnit2005. Available from URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/File:IgM.png>.

156. Wikipedia.ImmunoglobulinABasicUnit2005. Available from URL:
http://en.wikipedia.org/wiki/File:Immunglobulin_A_as_Dimer.png
157. Wikipedia.ImmunoglobulinBasicUnit2007.
http://en.wikipedia.org/wiki/file:Immunoglobulin_basic_unit.svg.
158. Winkelhoff AJ, Bosch- Tijhof CJ, Winkel EG, van der Reijden WA. Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *J Periodontol*, 2001;72: 666-671.
159. Yücel F. Bağışıklığın akıllı molekülleri: Antikorlar. *Bilim ve Teknik dergisi*, 2003;3:9-13.
160. Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *J Periodontol*. 1996; 67(10 suppl): 1050-1054.

9. ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Denizli’de doğdu. İlköğrenimini Gazi İlkokulu’nda 1993’te, ortaöğrenimini Denizli Anadolu Lisesi’nde 2000 yılında tamamladı. Aynı yıl öğrenimine başladığı Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi’nden 2005 yılında ikincilikle mezun oldu. 2005 yılında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı’nda doktora programına başladı. Halen aynı Anabilim Dalında doktora öğrencisi olarak görev yapmaktadır.