

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR BİLGİ.....	4
2.1. Periodontal Hastalık.....	4
2.1.1. Periodontal Hastalığın Etiyolojisi ve Patogenezi.....	4
2.2. Sitokinler.....	6
2.2.1. Antienflamatuvar Sitokinler.....	8
2.2.2. Proenflamatuvar Sitokinler.....	8
2.2.2.1. İnterlökinler.....	8
2.2.2.1.1. İnterlökin-1.....	9
2.3. Periodontal Hastalıkta IL-1'in Rolü.....	10
2.4. Periodontal Hastalıklarda IL-1 β 'nın Rolü.....	11
2.5. Periodontal Hastalık-Sistemik Hastalık İlişkisi	11
2.6. PH ve Anemi.....	12
2.7. Anemi.....	13
2.7.1. Anemi Sınıflaması.....	14
2.7.1.1. Morfolojik Sınıflandırma.....	14
2.7.1.2. Etiyolojik Sınıflandırma.....	14
2.8. Demir Eksikliği Anemisi (DEA).....	14
2.8.1. Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri.....	15
2.8.2. DEA Komplikasyonları.....	16
2.8.3. Demir Eksikliği Anemisi Prevelansı.....	16
2.8.4. DEA'nın Klinik Bulguları.....	17

2.8.5. Demir Eksikliği Anemisi Tanısında Kullanılan Laboratuvar Testleri.....	17
2.8.5.1. Hemoglobin.....	17
2.8.5.2. Hematokrit.....	18
2.8.5.3. Total Demir Bağlama Kapasitesi (TDBK).....	18
2.8.5.4. Transferrin Satürasyon Yüzdesi.....	19
2.8.5.5. Serum Ferritin (SF).....	19
2.8.5.6. Serum Demiri (SD).....	20
2.8.5.7. Laktoferrin (LF).....	23
2.8.5.8. Transferrin (Tf).....	24
2.9 DEA'nın Bağışıklık Sistemi ve Enfeksiyonla İlişkisi	24
2.10. Periodontolojide Demir Eksikliği Anemisi.....	25
3. MATERYAL ve METOT.....	27
3.1.Çalışma Grubu	27
3.2. Klinik Periodontal Değerlendirme.....	29
3.2.1. Sondlama Cep Derinliği (SCD).....	29
3.2.2. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS).....	29
3.2.3. Plak İndeksi (PI).....	29
3.2.4. Gingival İndeks (Gİ).....	30
3.3. Hematolojik Değerlendirme.....	31
3.3.1. Tam kan sayımı (TKS).....	31
3.3.2. Serum Demir ve Total Demir Bağlama Kapasitesi	31
3.3.3. Serum Ferritin.....	31
3.4. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) Örnekleme.....	32
3.4.1. DOS Örneklerinin Analizi.....	32
3.4.1.1. DOS IL-1 β Miktarının Belirlenmesi.....	32

3.4.1.2. DOS Laktoferrin Miktarının Belirlenmesi.....	34
3.4.1.3. DOS Ferritin Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	34
3.5.Verilerin İstatistiksel Analizi.....	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. Klinik Bulgular.....	36
4.2. Hematolojik Bulgular.....	38
4.3. Biyokimyasal Bulgular.....	39
4.4. Korelasyonlar.....	40
4.4.1. SCD Korelasyonları.....	40
4.4.2. KAD Korelasyonları.....	41
4.4.3. Pİ Korelasyonları.....	42
4.4.4. Gİ Korelasyonları	43
4.4.5. SF ile DOS Ferritin Seviyelerinin Korelasyonu.....	44
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	45
6. ÖZET.....	53
7. SUMMARY.....	55
8. KAYNAKLAR.....	57
9. ÖZGEÇMİŞ.....	70
10. TEŞEKKÜR.....	71

GİRİŞ

Periodontal hastalık, periodonsiyumu oluşturan yapılarının bütünlüğünün bozulması ile sonuçlanan enfeksiyöz bir hastalıktır. Periodontal hastalığın oluşmasında çeşitli etkenler rol oynamakla birlikte, primer etiyolojik ajan mikrobiyal plak bakterileri ve ürünleridir. Ancak, hastalığın gelişebilmesi ve ilerleyebilmesi için bakteri ile konak savunma sistemi arasındaki etkileşimler ve bireysel duyarlılık da önemlidir. Bakteriyel ürünler, monositler/makrofajları, lenfositleri, fibroblastları ve endotelyal hücreleri stimüle ederek proenflamatuvar sitokinlerin sentezi ve salınımını gerçekleştirirler. Periodontal hastalıklı bireylerin dişeti oluğu sıvılarında interlökinler, interferonlar, tümör nekroz faktör gibi çeşitli sitokinlerin seviyelerinde artış gözlemlenmekle birlikte, bu sitokinlerin doku yıkım mediyatörleri olarak görev yaptığı kabul edilmektedir.

Periodontal hastalıkların diyabet, aterosikleroz, miyokard enfarktüsü, koroner kalp hastalıkları gibi sistemik hastalıklarla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Periodontal hastalıkların sistemik hastalıklarla ilişkilerinin hangi mekanizmayla oluştuğu tam olarak bilinmemekle birlikte, IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinlerin etkili bir rol oynayabileceği kabul edilmektedir. Periodontal hastalık sonucu lokal olarak salınan enflamatuvar sitokinlerin, periodonsiyumdaki mikrosirkülasyon alanında küçük kan damarlarına girerek ve oradan da genel kan dolaşımına dahil olarak bazı hematolojik değişiklikler oluşturabileceği bilinmektedir. Bununla birlikte aneminin dahil olduğu mevcut hematolojik problemlerin de periodontal hastalıkların şiddetini arttırdığı düşünülmektedir. Aneminin bağışıklık sistemi hücrelerinin fonksiyonlarını bozmasına bağlı olarak enfeksiyona yatkınlığı arttırdığı ileri sürülmektedir. Literatürdeki ilk çalışmalarda periodontal hastalıklarda anemi gözlemlendiği rapor edilse de daha sonraları aneminin periodontal hastalığın bir nedeni olmasından çok, hastalığın bir sonucu olabileceği savunulmuştur. Anemi, eritrosit kitlesinin veya hemoglobin içeriğinin doku oksijen gereksiniminin belirlediği fizyolojik miktarının altına düşmesidir.

Demir eksikliği anemisi (DEA) ise vücutta hemoglobin sentezi için gerekli olan demirin normalden daha az bulunması sonucu gelişen tablo olarak tanımlanabilir. En önemli demir eksikliği nedenleri, hızlı büyüme nedeniyle demir gereksiniminin artması, yetersiz demir emilimi, kan kaybı veya bunların kombinasyonudur. DEA dünyada 2 milyara yakın insanı etkileyen önemli bir halk sağlığı problemidir. Özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde alınan bütün önlemler ve uygulanan politikalara rağmen hala yüksek prevalans göstermektedir.

Bütün anemi gruplarında görülen genel klinik bulguların tamamı DEA'da olabileceği gibi bazen hiçbir klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar incelemeleri sırasında da tanı konulabilir. DEA için spesifik semptom ve bulgular olarak kabul edilen pika (toprak yeme isteği), kaşık tırnak ve mavi sklera üçlüsünden başka, dil papillalarında düzleşme, dilde yanma ağız köşelerinde ülserasyon ve fissürler, hipofarinks ve bu oluşumuna bağlı yutma güçlüğü ve gastrik yakınmalar gözlenebilir. DEA tanısında kullanılan en önemli laboratuvar parametreleri hematokrit, total demir bağlama kapasitesi, serum demiri, laktoferrin, ortalama eritrosit hacmi, eritrosit dağılım genişliği, transferrin saturasyon yüzdesi, serum ferritin, periferik yaymadır.

Vücuttaki majör demir deposu olan ferritin, bütün hücrelerde ve aynı zamanda tüm doku sıvılarında bulunur. Yaşla değişkenlik gösteren ferritin, yeni doğanlarda yüksek miktarda iken çocukluk dönemine doğru değerler hızlı bir şekilde düşmektedir. Artmış serum ferritin seviyeleri, vücutta varolan enflamasyonu gösteren önemli bir belirteç olabilmektedir. Ayrıca hepatik ve endotelyal hücrelerde, ferritin sentezini arttırarak serum demir seviyesini düşüren ana enflamatuvar sitokin olan IL-1 tarafından ferritin translasyonu gerçekleşmektedir. Bir glikoprotein olan laktoferrin ise fakültatif ve aerobik organizmaların gereksinimi olan demiri tutarak antimikrobiyal etki gösterir. Laktoferrin, enfeksiyonlu bölgelerde bulunan

serbest demiri bağlayarak burada oluşabilecek oksidan reaksiyonlardan immün hücrelerin zarar görmesini önleyerek lokal antioksidan etki yapar.

Periodonsiyum üzerine net etkileri tam olarak bilinmeyen demir eksikliği anemisi hakkında literatürde sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Sadece klinik ve serum verilerine dayanılarak yapılan eski dönem çalışmalarda da, periodontal hastalıklar ve demir eksikliği anemisi arasındaki ilişki net olarak ortaya koyulamamıştır. Bu çalışmanın amacı DEA'lı hastalarda; DOS ve serum ferritin düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması ve periodontal tedavinin DOS laktoferrin ve DOS IL-1 β seviyelerine ve hematolojik parametreler üzerine etkinliğinin değerlendirilmesidir.

2. LİTERATÜR BİLGİ

Dişeti, alveol kemiği, periodontal ligament ve sementten oluşan, diş çevreleyen ve destekleyen yapılara periodonsiyum adı verilmektedir. Dinamik bir yapıya sahip bu dokuları etkileyen enfeksiyöz durumlara ise periodontal hastalıklar denir (Kinane ve Attstrom 2005).

2.1. Periodontal Hastalık

Periodontal hastalık (PH), supragingival ve subgingival alanda kolonize olan mikroorganizmaların sebep olduğu bir enfeksiyondur (Socransky ve Haffajee 2002). PH ile ilgili olarak yapılan mikrobiyal dental plak çalışmalarını, deneysel gingivitis çalışmaları takip etmiştir. Daha önceleri PH'nın kronik, yavaş ve yıkıcı bir hastalık olduğu düşünülürken, günümüzde ise dönem dönem alevlenen sonra kendiliğinden remisyona giren ve bazen tamirin bile görüldüğü pasif dönemlerle karakterize bir durum olduğu kabul edilmektedir (Beck ve Arbes 2002). Periodontal hastalığın yıkım şiddeti, mikrobiyal etkenler ve bu etkenlere karşı konağın verdiği immün cevap arasındaki etkileşime bağlı olarak değişmekte ve sistemik ve genetik faktörlerden de etkilenmektedir (Nunn 2003).

2.1.1. Periodontal Hastalığın Etiyolojisi ve Patogenezi

Periodontal hastalığın oluşmasında çeşitli etkenler rol oynamakla birlikte, primer etiyolojik ajan mikrobiyal plak bakterileri ve ürünleridir. Ancak, periodontal hastalığın oluşumunu açıklamada sadece bakteri ve ürünlerinin tek başına yeterli olmadığı, hastalığın gelişebilmesi ve ilerleyebilmesi için bakteri ile konak savunma sistemi arasındaki etkileşimlerin ve bireysel duyarlılığın da önemli olduğu belirtilmiştir. Bakterilerin ve bakteriyel ürünlerin dokulara invazyonu sonucu gelişen konak cevabı koruyucu bir mekanizma olmasına rağmen, aynı zamanda doku için yıkıcı etkilere sebep olabilmektedir. Periodontal doku yıkımı ise koruyucu mekanizmaların yetersizliğinde gerçekleşmektedir (Ciancio 2005).

Plak birikiminin çok az olmasına karşın şiddetli periodontitis teşhisi konulan bireyler olduğu gibi, plak yoğunluğu artışı ile birlikte çok az ataşman kaybı gözlenen bireyler de mevcuttur. Uzun dönemli bir takip çalışmalarında PH'nın, sabit bir hızda ilerlemediği, benzer plak ve diştaşı varlığında bile farklı kişilerde, farklı hızlarla devam ettiği rapor edilmiştir. Bakteri plağına daha şiddetli cevap veren bireylerde periodontal indeksler ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) miktarları bakteriyel atağa daha az cevap veren bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (Tatakis ve Trombelli 2004).

Periodontopatojenlere karşı konağın savunma hattını oluşturan dişeti, mikroorganizmaların ve ürünlerinin derin periodontal dokulara invazyonunu engelleyebilir. Salyanın içeriği ile yıkama, temizleme ve tamponlama özellikleri ve dişeti oluğu sıvısının akışı ve içeriği mikroorganizmalar üzerine etkileri olan diğer savunma sistemleridir. Bununla birlikte konak savunma hücreleri olan polimorfonükleer lokositler konak savunmasında önemli rol alırlar. Periodontal hastalık patogeneğinde mikroorganizmalar konak savunmasını engelleyecek virülansa sahipse veya hastada nötrofil fonksiyonlarında yetersizlik varsa, konak cevabı ile bakteriyel atak arasındaki etkileşim, doku yıkımı ile sonuçlanır. Nötrofil cevabının veya antijen-antikor ilişkisinin oluşmasında, bağ dokusu ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinde çevresel, kazanılmış ve genetik risk faktörlerinin de önemli bir yeri vardır (Haake ve ark 2002).

Bakteriyel ürünler, monositler/makrofajları, lenfositleri, fibroblastları ve endotelial hücreleri stimüle ederek proenflamatuvar sitokinlerin sentezi ve salınımını gerçekleştirirler (Van Dyke ve Dave 2005). Periodontal hastalıklı bireylerin dişeti oluğu sıvılarında interlekinler, interferonlar, tümör nekroz faktör gibi çeşitli sitokinlerin seviyesinde artış gözlemlenmekle birlikte, bu sitokinlerin doku yıkım mediyatörleri olarak görev yaptığı kabul edilmektedir (Reddy ve ark 2000).

2.2. Sitokinler:

Sitokinler, hücre proteini anlamına gelen ve hücreler arası haberleşme ağının bir parçası olan, düşük moleköl ağırlıklı, lokal hormonlardır. Moleköl ağırlıkları 6.000 ve 60.000 dalton arasında değişen sitokinler, hedef hücrelerdeki özel yüzey reseptörlerine bağlanarak kısa bir süre için, geçici olarak üretilseler de çok düşük konsantrasyonlarda bile etkilidirler. Sitokinlerin çoğu, farklı hücre tipleri üzerine etki eden anlamına gelen “pleiotropik”tir (Abbas ve ark 2000). Sitokinler, kendilerinin üretildiği hücrelere bağlanarak “otokrin”, üretildiği hücre yakınındaki hücrelere bağlanarak “parakrin” ve daha uzak hücrelere bağlanarak “endokrin” fonksiyonları gösterirler. Spesifik bir uyarana cevaben belli hücre tiplerinden salınarak hedef hücrenin işlevi, farklılaşmasını, hareketini ve büyümesini etkileyebilmektedirler. Sitokinler, benzer veya zıt fonksiyonlara sahip olabildikleri gibi tek başlarına ya da birbirleriyle ilişkili olarak salınabilirler. Sitokinler, öncelikle birbirlerini etkileyerek, sonra hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak ve daha sonra da hücre fonksiyonu üzerine “sinerjistik” veya “antagonistik” etki göstererek bir ağ içerisinde etkileşirler (Gemmell ve ark 200).

Sitokinler, pek çok fizyolojik cevapta önemli rol oynayan geniş bir hücre grubu tarafından üretilmelerine rağmen, ana kaynakları makrofajlar ve T hücreleridir (Gemmell ve ark 2000). Makrofajlar, interlökin (IL) -1, interferon (IFN) ve Tümör nekroz faktör (TNF) gibi sitokinleri üretirlerken; lenfositler IL-2, IL-3, IL-4 ve IFN- γ gibi sitokinleri üretmektedir. Sitokinler, mikroorganizmalara ve diğer antijenlere karşı bir yanıt olarak üretilir ve değişik sitokinler, bağışıklık sisteminde bulunan hücreleri birbirinden farklı yanıt vermeleri için uyarır. Buna ilaveten bakteri ve immün sistem arasındaki etkileşimler de, sitokin üretimini tetikler (Decker 2000).

Sitokinlerin hem hücresel hem de sistemik düzeyde etkileri vardır. Hücresel etkileri; endotel hücresi aktivasyonu ile adezyon molekölü ekspresyonu, lökosit endotel yapışması ve

etkileşimi, lökositlerin kemotaksisi, lökosit aktivasyonu, sitokin sentezini yeniden aktive etme ve endojen mediyatör salınımıdır. Nötrofillerin, bakterilere karşı gelişen enflamasyon sahasına toplanması, kemoatraktan ajanlara cevaben gelişir. Özellikle proenflamatuvar sitokinler, nötrofillerin endotel hücrelerine tutunup, damar dışına çıkmasında ve enflamatuvar sahaya kemotaktik olarak toplanmasında önemli rollere sahiptir (Pihlstrom 2001).

Sistemik etkileri ise: ateş, akut faz reaksiyonu, spesifik olmayan konak reaksiyonudur Hücreler arası etkileşimlerde mesaj iletici olarak görev yapan sitokinler, immün cevapta yer alan tüm hücre fonksiyonlarını etkileyip, hastalıkların patogenezinde önemli rol oynamaktadırlar. Diğer iltihabi hastalıklar gibi periodontal hastalıklarda da doku yıkımı ve enflamasyonun düzenlenmesinde önemli etkilere sahiptirler (Dinarello 2000). Periodontal hastalıkların patogenezinde sitokinlerin öneminin anlaşılmasıyla beraber DOS'ta sitokinlerin varlığı ve patogenezdaki rolleri araştırılmaya başlanmıştır (Beck ve Offenbacher 2005).

Lokal olarak üretilen sitokinlerin, periodontitiste gözlenen bağ dokusu yıkımı ve kemik kaybından sorumlu olduğu ve sitokinlerin net etkilerinin büyük bir oranda konsantrasyonlarına, lezyonda görüldükleri zamana ve inhibitörlerinin aktivitesine bağlı olduğu düşünülmektedir (Gemmell ve ark 2000).

Sonuç olarak sitokinler; lokal, sistemik ve iltihabi cevapları düzenler ve yara iyileşmesi, hematopoezis gibi birçok biyolojik olayda görev alırlar. Ayrıca iltihabi cevabın süresini ve şiddetini düzenleyerek enflamasyonda önemli bir rol oynarlar (Santos-Rosa ve ark 1999). Sitokinler enflamatuvar özelliklerine göre antienflamatuvar ve proenflamatuvar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Proenflamatuvar ve antienflamatuvar sitokinler arasındaki denge hastalığın karakterini belirleyen bir faktördür.

2.2.1. Antienflamatuvar Sitokinler:

Enflamatuvar yıkıma sebep olan etkenleri baskılayan ya da ortadan kaldıran başlıca antienflamatuvar sitokinler; IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 ve TGF- β 'dır. Hem IL-4 hem de IL-10, makrofajları hedef alarak IL-1, TNF ve nitrik oksitin salınımını engellemektedirler. IL-4 aynı zamanda programlanmış hücre ölümünü indükleyerek gerekenden fazla olan makrofaj hücrelerinin sayılarının azalmasını sağlar ve IL-1 reseptör antagonistinin salınımını artırır. Farelerde IL-10 ve TGF- β geninin silinmesi ölümcül enflamatuvar ilik hastalığına sebep olmuştur (Abbas ve ark 2000).

2.2.2. Proenflamatuvar Sitokinler:

Bağ dokusunda ve alveoler kemikte yıkıma neden olup enflamasyonu uyaran sitokinlere ise “proenflamatuvar” sitokin adı verilmektedir. IL-1, TNF- α , IL-6, IFN- γ , IL-8 ve prostaglandin E₂ (PGE₂) gibi sitokinler önemli proenflamatuvar sitokin grubundandır (Dinarello 2000). IL-1 ve TNF, lökositlerin endotel yüzeyine bağlanması için gerekli olan endotelial adhezyon moleküllerinin uyarıcılarıdır. IL-1 ve TNF reseptör inhibitörlerinin kullanıldığı ligatürle oluşturulan periodontitis çalışmasında hastalığın ilerleyişi kısmen durdurulmuştur (Delima ve ark 2001). IL-8, nötrofillerin degranulasyonunu aktive eder ve doku hasarına neden olur. IFN- γ , proenflamatuvar özelliğini TNF aktivitesini artırarak ve nitrik oksit sentezi ile gösterir. Dişetinde PGE₂'nin varlığı hiperemi, ödem, kollajen yıkımı gibi enflamatuvar değişikliklere ve kemik kaybına neden olabilir. PGE₂'nin vazoaktif etkisi, bradikinin, kompleman komponentleri ve histamin gibi diğer enflamatuvar mediyatörlerle birlikte artar (Vardar ve ark 2003).

2.2.2.1. İnterlökinler

İnterlökinler, lökositler tarafından üretilen sitokinler olup hem üretildiği hücrelerde hem de diğer lökositler üzerinde etkilidirler. PH patogenezinde önemli rol oynayan mediyatör grubundan olan interlökinler ile ilgili çalışmalar son zamanlarda yoğunlaşmaktadır.

Günümüzde son olarak IL-33 tanımlanmış (Chackerian ve ark 2007) ve gün geçtikçe tanımlanan interlökin sayısı artmaktadır. Enflamasyonun düzenlenmesinde ve enflamatuvar yanıtın şiddetinin belirlenmesinde rol alan interlökinler, düşük konsantrasyonda salınmalarına rağmen oldukça aktiftirler.

2.2.2.1.1. İnterlökin-1

IL-1; enfeksiyon, yaralanma ve antijenik değişikliklerden sonra üretilen 17 **kDa** ağırlığında bir glikoproteindir. IL-1'in çoğunlukla salınım kaynağı makrofaj ve monosit olmasına rağmen, epidermal, epitelyal, lenfoid ve vasküler hücrelerden, fibroblastlar ve osteoblastlardan da salınabilmektedirler. Hücre hasarına sebep olan herhangi bir etki, IL-1 yapımını da uyarabilir. TNF- α , IFN- γ , endotoksinler, virüsler, mitojenler ve antijenler IL-1 sentezini arttırmırlar. IL-1, kendi kendini kontrol eden bir mekanizmaya sahip olduğundan, kendi üretimini baskılayabilir veya arttırabilir. Bununla birlikte bazı viral enfeksiyonlar, ultraviyole ışın tedavisi, kortikosteroidler ve siklooksijenaz ürünlerinin (PGE2 ve PGI2 gibi), IL-1 üretimini baskıladığı saptanmıştır (Dinarello 2000).

Dolaşımdaki bir hormon gibi davranan IL-1; nörolojik, metabolik, hematolojik ve endokrinolojik sistemde bazı değişiklikleri yönlendirmektedir. IL-1'in temel görevi, kronik enfeksiyonlarda rol oynamakla birlikte diğer enflamatuvar uyarılara karşı doku cevabını yönetmektir (Abbas ve ark 2000). Bağ dokusu ve kemik katabolizmasının önemli sitokini olan IL-1, romatoid artrit, ülseratif kolit, sistemik lupus eritematozus ve koroner arter hastalığı gibi diğer kronik hastalıklarda da etkilidir. IL-1'in genel olarak etkileri aşağıdaki gibi sıralanabilir (Santos-Rosa ve ark 1999):

- 1) Beyinde prostaglandin sentezini artırır, ateş, uyku hali ve iştahsızlık yapar,
- 2) Akut faz proteinlerinin ve kollajenazın sentezini uyarır
- 3) Adrenal bezlerde adrenokortikotropik hormon ve glukokortikoid üretimini indükler,
- 4) Kanda granülositoz meydana getirir,

- 5) B lenfositlerini antikor üretmeleri ve çoğalmaları için uyarır,
- 6) Pankreasta insülin salınımını artırır ve hipoglisemiye neden olur,
- 7) Amino asit turnover'ını değiştirebilir (Dinarello 2000).

Periodontitisli hastaların periodontal doku ve dişeti oluşu sıvılarında IL-1'in varlığı, periodontal doku yıkımında rol oynayabileceğini göstermiştir (Beck ve Offenbacher 2005, Dietrich ve Garcia 2005).

2.3. Periodontal Hastalıkta IL-1'in Rolü:

Antijenler ve bakterilerin uyarmasıyla hücrelerden salınan IL-1 seviyesinin, periodontal olarak sağlıklı bölgelere oranla iltihabi bölgelerde daha fazla olduğu ve tedavi sonrası düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (Tsai 1995, Yavuzylmaz 1995, Alexander ve ark 1996, Bulut 1998, Figueredo 1999, Gamonal ve ark 2000, Ejeil ve ark 2003, Gorska ve ark 2003). Ayrıca IL-1 ile sondlama cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman kaybının artması arasında pozitif bir korelasyon vardır (Gamonal ve ark 2000, Gorska ve ark 2003, Engebretson 2004). IL-1'in, dişeti ve periodontal ligament fibroblastlarında matriks metalloproteinaz (MMP) üretiminde artışa neden olduğu ve sonucunda periodontal yıkımı artırdığı rapor edilmiştir (Vardar ve ark 2003).

Daha önceden lenfosit aktive edici faktör olarak tanımlanan IL-1'in, klinik etki güçleri ve biyokimyası birbirinden farklı, insan kromozomu 2q13 bölgesindeki genler tarafından kodlanan üç formu mevcuttur. Bunlar; α , β ve her ikisinin inhibitörü ve antienflamatuvar bir molekül olan IL-1ra'dır. Proenflamatuvar cevaptaki IL-1'in etkisi bu üç molekülün dengesine göre değişmektedir (Meng ve ark 2007). IL-1 α ve β farklı gen ürünleri olmalarına rağmen, aynı hücre yüzey reseptörüyle etkileşirler ve her ikisinin de "proenflamatuvar", "katabolik" ve diğer biyolojik aktiviteleri benzerdir (Dinarello 2000).

2.4. Periodontal Hastalıklarda IL-1 β 'nın Rolü

Periodontal enfeksiyon alanlarında alveolar kemik yıkımından sorumlu en önemli sitokin olan IL-1 β , en fazla makrofajlardan salınmaktadır. IL-1 β 'nın; lökositlerin dokulara göç etmesini sağlamak, adhezyon moleküllerini düzenlemek, fibroblast ve nükleer hücreleri PGE₂ ve MMP salgılamaları için aktive etmek, immünoisitleri aktive etmek, bağ dokusu katabolizmasında rol almak ve kemik yıkımını uyarmak gibi fonksiyonları vardır. Ayrıca IL-1 β akut faz proteinlerini uyarır ve endojen bir ateş indükleyicisidir (Ramussen ve ark 2000).

Periodontitis teşhisi konulmuş bireylerde DOS IL-1 β düzeyleri ile enflamasyonun şiddeti arasında pozitif ilişki olduğu belirtilmiştir (Giannopoulou ve ark 2003). DOS IL-1 β total miktarı ile SCD arasındaki pozitif bir ilişkinin olduğu rapor edilmiştir (Masada ve ark 1990, Yavuziyilmaz ve ark 1995). Periodontal tedavi sonrası DOS IL- β konsantrasyonu düşmekte ve klinik olarak periodontal dokular sağlıklı hale dönmektedir (Alexander ve ark 1996, Gemmell ve ark 1997).

IL-1 β 'nın, periodontal ligament fibroblastlarından PGE₂ sentezini arttırarak kemik yıkımına neden olduğu bildirilmiştir (Saito ve ark 1991). Periodontitisli bölgelerden alınan doku örneklerinde bulunan IL-1 β , TNF- α 'dan beş kat, IL-1 α 'dan 40 kat fazla oranda bulunmuştur (Stashenko ve ark 1991). Ödemli bölgelerdeki DOS IL-1 β total miktarı, sağlıklı bölgelerden 10 kat daha fazla bulunurken; aynı bölgelerdeki DOS IL-1 α düzeyi daha düşük olarak saptanmıştır (Rawlinson ve ark 2000). Buna paralel olarak periodontal hastalığın şiddeti arttıkça DOS IL-1 β ve DOS IL-1 α miktarları artarken, DOS IL-1 α miktarının azaldığı belirtilmiştir (Ishihara ve ark 1997)

2.5. Periodontal Hastalık-Sistemik Hastalık İlişkisi

Periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde etkili olan lokal ve sistemik risk faktörleri üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Beck ve ark 1996, Page ve Beck 1997,

Pihlstrom 2001, Nunn 2003). Lokal faktörler; anatomik ve oklüzyona ait bozukluklar, derin periodontal cepler ve defektif restorasyonlar gibi plak retansiyon alanlarını içermektedir. Sistemik faktörler ise; konağın yapı ve fonksiyonunun bozulmasına sebep olan yaş, sigara kullanımı, genetik ve çevresel faktörlerle birlikte bazı sistemik hastalıklardır (Garcia ve ark 2001). PH patogeneğinde rol alan mikroorganizmalar, konakta immün sistem mekanizmalarını harekete geçirerek doku hasarı oluşturabilirler. PH’da enflamatuvar cevap sonucu gelişen doku hasarının ağız içerisinde sınırlı kalmasına rağmen, vücudun genel sağlığını etkileyebilecek bazı değişikliklere de neden olabileceği düşünülmektedir (Loos ve ark 2000, Offenbacher ve ark 2002).

2.6. PH ve Anemi

Toplumda yaygın olarak görülen periodontal hastalıkların aterosikleroz, miyokard enfarktüsü, koroner kalp hastalıkları gibi sistemik hastalıklarla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Offenbacher 1996, Genco ve ark 2001, Taylor 2001, Nishimura ve ark 2003). Periodontal hastalıkların sistemik hastalıklarla ilişkilerinin hangi mekanizma ile olduğu konusunda bir fikir birliği henüz sağlanamamıştır. Periodontitise bağlı olarak artan IL-1 β ve TNF- α gibi “proenflamatuvar” sitokinlerin, çeşitli sistemik hastalıkların gelişmesinde etkili bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (Papapanou 2002). Enflamatuvar mediyatörler, “mikrosirkülasyon” alanındaki periodontal kan damarları kadar büyük damarlarda da değişikliklere neden olarak, kan dolaşımı aracılığı ile konağa ait birçok alana taşınabileceği saptanmıştır (Czerniuk ve ark 2004). Periodontal hastalıklar sonucu bazı hematolojik değişiklikler olabileceği bilinmektedir (Loos ve ark 2000, Fine ve Furgang 2002). Kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre daha az eritrosit sayısı, daha düşük hemoglobin düzeyi, daha düşük hematokrit ve daha yüksek sedimantasyon oranı tespit edilmiştir (Hutter ve ark 2001). Periodontitis gibi lokal kronik eflamatuvar süreçten kaynaklanan ve sistemik dolaşıma giren IL-1 ve IL-6 gibi

proenflamatuvar sitokinlerin, hemapoeitik hücreleri etkileyerek eritropoezisi baskıladığı ve eritrosit sayısını düşürdüğü rapor edilmiştir (Tran ve ark 1997). Lokalize periodontitisli bireylerin üçte birinde, generalize periodontitisli bireylerin ise yarısında lokal olarak salgılanan IL-6'nın sistemik olarak da varlığı bu görüşü desteklemektedir (Loos ve ark 2000).

Hormon düzensizlikleri, değişmiş bağ dokusu metabolizması ve immün fonksiyon ve diyabet gibi bir dizi kronik hastalıkların da periodontal hastalık riskini arttırdıkları belirtilmiştir (Dietrich ve ark 2005). Ayrıca aneminin dahil olduğu hematolojik problemlerin de PH'nın şiddetini arttırdığı düşünülmektedir (Groenink ve ark 1999). Aneminin bağışıklık sistemi hücrelerinin fonksiyonlarını bozmasına bağlı olarak enfeksiyona yatkınlığı arttırdığı ileri sürülmektedir (Andrews 2005).

Literatürdeki ilk çalışmalarda periodontal hastalıklarda anemi gözlemlendiği (Siegel 1945) rapor edilse de daha sonraları aneminin periodontal hastalığın bir nedeni olmasından çok, hastalığın bir sonucu olabileceği savunulmuştur (Goldstein 1937, Lainson ve ark. 1968, Chawla 1971).

2.7. ANEMİ

Anemi; kandaki hemoglobin yoğunluğunun düşmesi ve buna bağlı olarak da oksijen taşıma kapasitesinin azalması şeklinde tarif edilebilir. Başka bir deyişle eritrosit kitlesinin veya hemoglobin içeriğinin doku oksijen gereksiniminin belirlediği fizyolojik miktarının altına düşmesidir.

2.7.1. Anemi Sınıflaması

Anemi "morfolojik" ve "etiyojik" olarak sınıflandırılabilir (Nathan ve Oski 2003).

2.7.1.1. Morfolojik Sınıflandırma

Eritrosit morfolojileri esas alınarak yapılan sınıflamada ortalama eritrosit hacmi (OEH) değeri dikkate alınır.

a. Makrositik anemi: OEH >100 fL ise görülmektedir.

b. Mikrositik anemi: OEH < 80 fL (demir eksikliği, hemoglobinopatiler, sideroblastik anemi, kronik enfeksiyon anemileri)

c. Normositik anemi: OEH = 80-100 fL arası (kemik iliği aplazisi, kemik iliği infiltrasyonları, endokrin anemiler, Kronik karaciğer ve kronik böbrek yetmezliğine bağlı anemiler, kronik enfeksiyon anemileri,vs)

2.7.1.2. Etiyojik Sınıflandırma:

Eritrositlerin yapım ya da yıkımlarındaki bozukluklara göre yapılan sınıflamadır.

a. Eritrositlerin fazla yıkımına bağlı anemiler (Hemolitik ve hipersplenizme bağlı anemiler)

b. Kan kaybına (akut ve kronik) **bağlı anemiler**

c. Eritrositlerin yapımının ve hemoglobin sentezinin yetersiz oluşuna bağlı anemiler (Demir eksikliği, Folat eksikliği, B 12 yetmezliği, aplastik anemi, kemik iliği infiltrasyonları, endokrin anemiler, kronik enfeksiyon anemileri,vs.)

2.8. Demir Eksikliği Anemisi (DEA)

Vücutta hemoglobin sentezi için gerekli olan demirin normalden daha az bulunması sonucu gelişen tablo demir eksikliği anemisidir. Demir eksikliği ve DEA çoğu zaman birlikte kullanılan terimler olmasına rağmen aralarında bazı farklar vardır. Vücutta depo demiri bitmiş veya azalmış olsa da serum demiri ve hemoglobin normal olabilir. Serum demir ve transferrin

satürasyonu azalmış ancak klinik olarak aneminin henüz olmadığı tablo demir eksikliğidir. Hemogloblin, hematokrit, OEH'nin azaldığı, aneminin de eşlik ettiği tablo ise DEA'dır.

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde besin yetersizliği sonucu gelişen DEA, en önemli halk sağlığı problemlerindendir. Dünyada 2 milyar insanın demir eksikliğinden etkilendiği ve bunların yarısından fazlasının anemik olduğu tahmin edilmektedir (WHO 2001). Demir eksikliği anemisi prevalansı özellikle çocuklarda, adolesanlarda ve gebelerde yüksektir ve değişik ülkelerde, hatta aynı ülkenin değişik yerleşim bölgelerinde farklılık göstermektedir.

Diyetlerinde yeterli miktarda demir alımı olan gelişmiş ülke insanlarındaki sıklığı nispeten düşük olup, vakaların çoğu menstruasyonla aşırı kan kaybedilmesi nedeniyle çocuk doğurma çağındaki kadınlarda görülmektedir. Erkeklerde ve menapoz sonrası kadınlardaki demir eksikliği anemisi, genellikle mide, bağırsak ve genito-üriner sistemlerdeki ülserler, polipler ya da kanserlerden kaynaklanmaktadır.

2.8.1. Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri

Demir eksikliği nedenleri; hızlı büyüme nedeniyle demir gereksiniminin artması, yetersiz demir emilimi, kan kaybı veya bunların kombinasyonudur. Hızlı büyüme ile diyetteki alım azlığı en sık görülen birlikteliktir (Walter ve ark 1989).

Vücutta kansızlık yavaş yavaş gelişen bir durum olup öncelikle günlük metabolik ihtiyacı karşılayabilmek için gerekli olan demir, serumdaki serbest demirden, ihtiyaç devam ettikçe gerekli olan miktar demir depolarından karşılanmaktadır. Negatif demir dengesinin sonucu mikrositik, hipokromik anemi gelişmektedir. Genellikle kadınlarda demir depoları daha azdır. Yüksek risk grubu içerisinde doğurganlık çağındaki olan ve menstruasyon nedeniyle kan kaybeden kadınlar, demir ihtiyacı artmış gebe veya emziren kadınlar, çocuklar ve diyetinde yeterli oranda demir bulunmayan kişiler bulunmaktadır (Kınık ve Altay 1999).

2.8.2. DEA Komplikasyonları

Önlenmediğinde veya kontrol altına alınamadığında genel sağlık sistemini etkileyen ve tüm yaş gruplarını etkileyen bir durum olan DEA, özellikle motor, mental ve psikomotor gelişmede gerilik, davranış bozukluğu ve enfeksiyonlara karşı konak direncinde düşüklük, yetişkinlerde yorgunluk ve çalışma kapasitesinde azalma, gebelerde düşük doğum ağırlıklı bebek doğumuna ve perinatal mortalitede artışına neden olur (Koç ve ark 2006).

Demir eksikliği üzerinde yapılan deneysel çalışmalar bağışıklık üzerinde hafif etkiden bahsetmektedir fakat ciddi demir yetmezliği immün sistemin bir çok safhasının engellenmesine sebep olmaktadır (Ülkü 2001).

2.8.3. Demir Eksikliği Anemisi Prevelansı

Demir eksikliği anemisi tüm dünyada sık karşılaşılan bir problemdir. Dünya Sağlık Örgütü raporlarına göre demir eksikliği anemisi gelişmekte olan ülkelerde %36, gelişmiş ülkelerde ise %8 oranında görülmektedir. En fazla 6 ay-2 yaş arasındakiler risk altında olmakla birlikte adolesanlar da risk grubundadır. Gelişmiş ülkelerde erkeklerin %3'ünde, kadınların %20' sinde, hamilelerin %5'inde DEA görülür. Demir eksikliği, özellikle 20-49 yaşları arası bayanlarda %5 oranında anemiyle birlikte seyretmekteyken %11 anemi olmadan gözlemlenmektedir (WHO 2001).

Ülkemizde yapılan DEA prevelansı ile ilgili çalışmalarda yaş grupları, örnek sayıları, metotları ve anemi teşhis kriterlerinde bir standart olmadığı için belli bir fikir birliği sağlanamamıştır. Aydınok ve ark (1998) 1124 lise öğrencisinde yaptıkları çalışmada DEA prevalansını %3.9 olarak rapor ederlerken, Koç ve arkadaşlarının (2000) Şanlıurfa ilinde 12-16 yaş grubunda %1.15, Kılınç ve ark (2002) 19-40 yaş arasındaki bayanlarda %23.8, Berçem ve ark (1999) 12-18 yaş grubu adölesan kızlarda %6.7, erkeklerde %4.2 olarak rapor etmişlerdir.

2.8.4. DEA'nın Klinik Bulguları

Bütün anemi gruplarında görülen genel klinik bulguların tamamı DEA'da olabileceği gibi bazen hiçbir klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar incelemeleri sırasında da tanı konulabilir. DEA için spesifik semptom ve bulgular olarak kabul edilen pika (toprak yeme isteği), kaşık tırnak ve mavi sklera üçlüsünden başka, dil papillalarında düzleşme, dilde yanma, ağız köşelerinde ülserasyon ve fissürler, hipofarinks ve bu oluşumuna bağlı yutma güçlüğü ve gastrik yakınmalar gözlenebilir.

Ayrıca solukluk, çarpıntı, taşikardi, kalp büyüklüğü, sistolik üfürüm, tinnitus, baş ağrısı, irritabilite, çabuk yorulma, halsizlik, huzursuzluk, huysuzluk ve iştahsızlık gibi tüm anemilerde görülen semptomlar da görülebilir. Bu klinik semptomlar aneminin meydana geliş süresine ve derecesine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Enfeksiyonlara yatkınlık, motor gelişmede gecikme, nöropsikolojik bozukluklar ve davranış bozuklukları da demir eksikliği anemisinde tarif edilen nonhematolojik bulgulardandır (Aydın 2007).

2.8.5. Demir Eksikliği Anemisi Tanısında Kullanılan Laboratuvar Testleri

Tanı için hemoglobin (Hg), hematokrit (Htk), total demir bağlama kapasitesi (TDBK), serum demiri (SD), transferrin saturasyon yüzdesi, serum ferritin (SF), laktoferrin (LF), transferrin (Tf), ortalama eritrosit hacmi (OEH), eritrosit dağılım genişliği (EDG), periferik yayma, serbest eritrosit protoporfirini gibi parametreler kullanılmaktadır.

2.8.5.1. Hemoglobin: Total moleküler ağırlığı 66 kDa olan hemoglobin, dört globin zincirinden oluşan bir tetramer olup, dört demir atomunu bağlayan bir pigmenttir. Eritrositlerin içerisinde bulunur ve kırmızı kan hücrelerine ve kana kırmızı rengini verir. Oksijeni +2 değerlikli demir içeren hem molekülü ile bağlayan hemoglobinin başlıca sentez yeri eritrosit üretimi sırasında kemik iliğidir.

Fonksiyonel olarak, hemoglobin akciğerlerde oksijenle birleşen anahtar kimyasal bileşiktir ve oksijeni akciğerlerden vücuda taşır. Oksijen hücrelere enerji üretmeleri için

gereklidir. Kan ayrıca enerji üretiminin artık ürünü olan karbondioksiti havaya geri verildiği akciğerlere taşır. Hemoglobin seviyesi düşük olduğunda eritrosit sayısı ve hematokrit de düşüktür. Anemili insanlarda oksijenin vücuda dağılımı yetersizdir. Eritrosit proteininin %95’den fazlasını hemoglobin oluşturur (Andrews ve Bridges 2003)

2.8.5.2. Hematokrit: Hematokrit özellikle kanın ne kadarının eritrositten yapıldığının ölçüsüdür. Kan örneğindeki alyuvarlar uygun şartlar altında santrifüjde dönen tüplere konularak kırmızı kan hücresi bulunan tüplerin oranı ölçülür. Bu oran %45 çıkarsa, hematokrit kırkbeştir. Kanın hücresel elemanlarının seruma oranı olarak tanımlanır ve genellikle Hg değerinin üç katıdır (Boldt 1999).

Normal hemoglobin ve hematokrit değerleri her yaş ve cinsiyet için farklıdır (Tablo 1). Bu nedenle anemi tanısı koymak için her hasta ayrı ayrı değerlendirilmelidir

Tablo 2.8.5.1 Deniz Seviyesinde Yaşayanların Hemoglobin ve Hematokrit Değerleri*

Yaş ya da Cinsiyet	Hemoglobin (g/dl)	Hematokrit(%)
Çocuk (6 Ay- 5 yaş)	11.0	33
Çocuk (5-11 yaş)	11.5	34
Çocuk (12-13 yaş)	12.0	36
Erişkin Bayan (Hamile olmayan)	12.0	36
Erişkin Bayan (Hamile)	11.0	33
Erişkin Erkek	13.0	39

WHO/UNICEF/UNU, 1997

2.8.5.3. Total Demir Bağlama Kapasitesi (TDBK): Plazmadaki transferrinin bağlayabileceği azami demir miktarına TDBK adı verilir. Normal değeri %250-400 arasındadır. TDBK diürenal ritim göstermez ve DEA’da artar. Erken dönemde demir depolarındaki boşalmaya rağmen TDBK normal olabilir ve bu nedenle güvenilir bir parametre değildir. TDBK değerleri % 200’ün altında ise enflamatuvar bir hastalığı işaret

ederken, %400 üzerindeki değerler güçlü bir şekilde demir eksikliğini desteklemektedir (Andrews ve Bridges 2003).

2.8.5.4. Transferrin Satürasyon Yüzdesi: Hesaplama $(SD/TDBK) \times 100$ formülü ile yapılır ve %16'nın üzerindeki değerler normal kabul edilir. Demir eksikliği anemisinde değerler %15'in altındadır (Andrews ve Bridges 2003).

2.8.5.5. Serum Ferritin: Vücutta major depo proteini olan ferritin, moleküler ağırlığı 440 kDa ve 24 subünitesi olan, ortasında değişik miktarlarda ferrik hidroksifosfat şeklinde demir depolayabilen bir moleküldür. Ferritin, vücuttaki hücrelerde ve aynı zamanda tüm doku sıvılarında bulunur (Ülkü 2001). Sekans analizleri ferritin mRNA'larının 5' bölgesinin demir düzenlemesinde gerekli olduğunu göstermiştir

Ferritin en fazla eritroid ana hücreleri, makrofajlar ve hepatositlerde, düz endoplazmik retikulum tarafından üretilmektedir. Ferritinin H (ağır) ve L (hafif) olmak üzere iki alt grubu vardır. Dalak ve karaciğerde daha çok L grubu ferritin bulunurken kalpte ise H grubu daha fazla olarak bulunmaktadır. Normalde plazmadaki düzeyi, hücre içindeki ferritin miktarı ile orantılıdır. Ferritin, vücuttaki total demir depolarının en önemli serum indikatörü olup kolaylıkla çözünme yeteneğine sahiptir. Ferritin katabolizması sonucu açığa çıkan demir, vücut tarafından tekrar kullanılır veya amorf suda çözünmeyen, ferritinden daha fazla demir içeren hemosiderine dönüşür (Ponka 1999).

Tablo 2.8.5.2. Cinsiyet ve Yaş Gruplar için serum ferritin değerleri

Cinsiyet / yaş	Ferritin Değerleri
Bebek (5 aya Kadar):	25–200 ng/mL
Çocuk:	7–140 ng/mL
Erişkin Kadın:	18–160 ng/mL
Erişkin Erkek:	18–270 ng/mL

Yaşla değişkenlik gösteren ferritin, yeni doğanlarda yüksek miktarda iken çocukluk dönemine doğru değerler hızlı bir şekilde düşmektedir. Serum ferritin değerlerindeki azalma, demir depolarındaki düşüşün işaretidir. Enfeksiyon ve enflamatuvar hastalıklarda demir eksikliğinin varlığına rağmen değerler normal olabilir. Hafif üst solunum yolu enfeksiyonunda bile değerler etkilenirken şiddetli enfeksiyonlarda değerler birkaç hafta yüksek seyredebilir. Serum ferritin değerleri immunoassay yöntemlerle tespit edilebilir (Kınık ve Altay 1999)

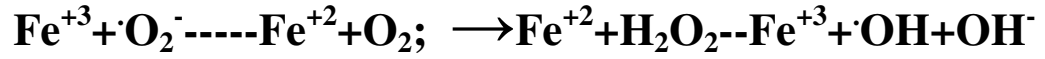
Ayrıca IL-1, fare hepatom hücrelerinde ferritin sentezini arttırdığı ve TNF- α ile birlikte uygulanmasının ferritin sentezini 5 kat arttırdığı rapor edilmiştir (Tran ve ark 1997). Ferritin translasyonu, hepatik ve endotelial hücrelerde, ferritin sentezini artırarak serum demir seviyesini düşüren ana enflamatuvar sitokin olan IL-1 tarafından gerçekleşmektedir. Enflamatuvar sitokinlerin (IL-1 ve IL-6) translasyonel mekanizmayla ferritin sentezini arttırdığı gösterilmiştir (Abshire 1996). Artmış serum ferritin seviyeleri enflamasyonun gösteren önemli bir belirteç olabilmektedir. Kronik enflamatuvar hastalıklarda, retikuloendotelial makrofajlardan demir salınımının defektif olduğuna inanılır (Teng ve ark 2002).

2.8.5.6. Serum demiri (SD): Vücutta demirin, proteinlere bağlı olarak dolaşımda bulunan formuna serum demiri (SD) denir. Değerlendirme yöntemine ve kullanılan kitlelere göre değişmekle birlikte SD miktarı 50-200 mg/dl arasındadır. Demir tüm hücrelerde gerekli esansiyel bir element olup oksidasyon ve redüksiyon ile ilgili metabolik olaylarda rol alır. Vücuttaki en önemli rolü, eritrositlerin içinde hemoglobin yapımına katılarak bunun aracılığıyla dokulara oksijen taşımaktır. Ayrıca oksijen verebilen birçok pigment ve enzimde de yer almaktadır (Andrews 2005). Fizyolojik olarak serum demir konsantrasyonu diüurnal ritim gösterdiği için SD, demir eksikliği anemisi teşhisi için tek başına güvenilir bir parametre olmayıp düşük seviyede veya normal seviyede olabilir (Andrews ve Bridges 2003).

İnsan vücudundaki en önemli metallerden biri olan demir, DNA, RNA ve protein sentezi, elektron transportu, hücre solunum, gen ekspresyonu, hücre çoğalması ve farklılaşmasında önemli bir role sahiptir. Karaciğer, beyin, alyuvarlar ve makrofajlarda yüksek oranda demir bulunur. Myelin formasyonu ve nöral dentritik iletimin gerçekleşmesi demire gereksinim duymaktadır (Andrews ve ark 2005). Bundan dolayı demir dengesi öğrenme ve hafıza gibi normal beyin fonksiyonları için gereklidir. Ayrıca demir posttranskripsiyon düzeyinde gen ekspresyonunun düzenlenmesinden sorumludur (Schooll ve Reilly 2000).

Demirin biyolojik önemi kimyasında gizlidir. İnsan vücudunda ferröz (Fe^{+2}) ve ferrik (Fe^{+3}) olmak üzere iki demir formu bulunmaktadır. Bu iki form sayesinde demir hem elektron alabilmekte hem de verebilmektedir.

Fenton reaksiyonu diye bilinen yüksekgenme ve indirgenme reaksiyonu vardır.



İndirgenme olayları hücresel metabolik olaylar için gereklidir. Hücrelerdeki demir düzeyleri iyi ayarlanmalıdır çünkü “artık” demir çok toksiktir. Demirin bu yıkıcı etkisi reaktif oksijen türleri oluşturmaktan kaynaklanmaktadır. Hidroksil (OH^-) ve süperoksit radikalleri (O_2^-) gibi toksik oksijen türleri, yaşayan hücrelerdeki her moleküle yüksek affinitesi vardır. Net etkiler DNA hasarı, proteinler, membran lipidleri ve karbonhidratlarda sentez bozukluğu, proteazların indüksiyonu ve hücre proliferasyonun değişmesidir (Schooll ve Reilly 2000).

Vücuttaki total demirin yaklaşık %60-70'i eritrositlerdeki hemoglobindedir. %10'luk kısım myoglobin, sitokrom ve demir içeren enzimlerde bulunur. Geri kalan %20-30'luk kısım sağlıklı kişilerde retikülerendotelyal makrofaj ve hepatositlerde ferritin ve hemosiderin olarak depolanır (Ülkü 2001).

Demir, kanda oksijenin taşınmasından sorumlu olan hemoglobinin önemli bir elemanıdır. Günlük vücut aktivitelerinin yapılabilmesi için gerekli olan demir miktarı 1-3 mg kadardır. Fizyolojik demir kaybı safra, üre ve deri yoluyla olurken bu miktar yetişkinlerde günlük yaklaşık 1 mg'dır. Bayanlar menstrüasyon ve doğum ile ek olarak demir kaybederler. Sağlıklı kişilerde kayıp demir diyetle yerine konabilir. Kırmızı et, karaciğer, balık, kuru üzüm ve yumurta sarısı demir açısından zengin gıdalardır (WFP Policy papers 2004).

Normal vücut demir depoları erişkin erkeklerde 4-5g (50 mg/kg vücut ağırlığı) ve erişkin kadınlarda da 2.5-3g (35 mg/kg vücut ağırlığı) olup, büyük bir kısmı hemoglobin molekülünde bulunurken kalan kısmı da hepatositlerle, karaciğer, dalak ve kemik iliğindeki monosit/makrofaj sisteminin hücrelerinde depolanır. Vücudumuzdaki demirin yaklaşık % 25'i ferritin yapısında yer alır. Bu yadıda demir apoferritin ile birliktedir. "Hem" enzimlerinde ve taşıyıcı protein olan transferrin kapsamında da küçük miktarlarda demir bulunur.

Sağlıklı bireylerdeki toplam vücut demiri; emilim ve kaybın dengede oluşuyla sabit tutulur. Demir duodenumun başlangıç kısımlarından ferröz formda emilir ve sonra karaciğer tarafından sentezlenen bir beta globulin olan transferrin ile kemik iliğindeki eritroid öncüleriyle depo bölgelerine nakledilir. Transferrinin demirin sıkıca tutunabileceği iki bağlama yeri vardır. Kırmızı küre membranına geçiş olduktan sonra demir, protoporfirin ile birleşerek "hem"i oluşturur, bu da daha sonra hemoglobini oluşturmak için iki alfa iki de beta polipeptid zincirine bağlanır.

Demir ve demir içeren proteinlerin çeşitli ve karmaşık fonksiyonları vardır. İnsan vücudundaki en önemli metallere biri olan demir; DNA, RNA ve protein sentezi, elektron transportu, hücresel solunum, hücre proliferasyonu ve farklılaşması, gen ekspresyonu ve bağışıklık sisteminde önemli rollere sahiptir (Andrews 20005).

Enfeksiyonda önemli bir rolü olan demirin iki karakteristiği vardır. Birincisi, demirin oksidatif stresi uyatarak enfeksiyonu sınırlayan karakteridir. İkincisi, demirin salmonella ve

koliform gibi serbest yaşayan bakteriler ve malarya gibi parazitlerin büyümesi için iyi bir stimulan olmasından kaynaklanan, enfeksiyonu uyaran özelliğidir (Walter ve ark 1983). Soyana ve Gomez (1999) demirin bakterilerin, parazitlerin ve neoplastik hücrelerin çoğalmasında da gerekli bir element olduğunu ve tümoral hücrelerin invazyonunda kolaylaştırıcı bir rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir.

Demirin eksikliğinde monosit ve makrofaj indüksiyonunda bozukluklar olmaktadır. Bu etki hücre döngüsünün “S” fazında gerçekleşmekte ve hücreler farklılaşmamaktadır. Dolayısıyla enfeksiyonlara karşı oluşturulacak cevap yeterli olamamaktadır (Boldt 1999).

Demir eksikliği tedavisinde kullanılan demir formlarından en çok kullanılan demirsülfattır. Diğerleri ise demir glukonat ve demir fumarattır. Demir tedavisine başlandıktan iki ay sonra hemoglobin düzeyi normale dönecektir, ancak çoğunlukla kemik iliğinde olan demir depolarını doldurmak amacı ile tedaviye 6-12 ay daha devam edilmelidir.

2.8.5.7. Laktoferrin (LF): Seksen kDa ağırlığında, her bir molekülü, iki demir atomuna ve aynı anda iki bikarbonat molekülüne bağlanan bir glikoproteindir. Ağız boşluğunda LF fakültatif ve aerobik organizmaların gereksinimi olan demiri tutarak antimikrobiyal etki gösterir. Ayrıca, demirden bağımsız direkt bakterisidal etki, streptokoklar gibi çeşitli mikroorganizmaların yüzeyinde laktoferrin için hedef anyonik bölgenin varlığına bağlıdır (Wei ve ark 2004).

LF'nin, immünglobulin (Ig) A salgılanmasını artırdığı, aşırı duyarlılık reaksiyonlarından sorumlu IgE'yi baskıladığı, nötrofilleri tetiklediği, TNF- α ve IL-6 salgılanmasını azalttığı ve gecikmiş tip hipersensitiviteyi arttırdığı bilinmektedir (Ward ve ark2005). Ayrıca patojenik bakteri ve virüslere karşı koruyucu etki yaparak immüniteyi geliştirmekte ve düzenlemektedir

LF, enfeksiyonlu bölgelerde bulunan serbest demiri bağlayarak burada oluşabilecek oksidan reaksiyonlardan immün hücrelerin zarar görmesini önleyerek lokal antioksidan etki yapar (Haversen 2002).

2.8.5.8. Transferrin (Tf); Primer olarak hepatositlerde sentezlenen transferrin, plazmada demiri taşıyan, 678 amino asitten oluşan ve yaklaşık 1/3'ü demir ile bağlı bulunan bir glikoproteindir. Serum demirinin bağlandığı ve taşındığı, beta globulin fraksiyonunda yer alır ve yarılanma ömrü 6-12 gündür. Tf, neoplazmlarda, enfeksiyonlarda, hemolitik anemilerde, karaciğer hastalığı olanlarda ve besin yetersizliği yaşayan hastalarda azalır (Ponka 1999).

Bağırsak mukozasından seruma geçen demir transferrin'e bağlanarak taşınır. Transferrin doyma yüzdesi, değişik fizyolojik ve patolojik durumlara göre değişiklikler gösterir. Depo demiri azlığında transferrin sentezi artar, normal veya artmış depo demiri varlığında ise sentezi azalır. Bir transferrin molekülü yüzden fazla demir transport döngüsüne katılır. Transferrin plazmanın demir bağlama kapasitesini oluşturur. Serbest olan 2/3'lük kısım, serum demir bağlama kapasitesini oluşturur. Transferrin demir taşıma fonksiyonundan bağımsız olarak büyüme faktörü özelliği taşır (Kınık ve Altay 1999).

2.9. DEA'nın Bağışıklık Sistemi ve Enfeksiyonla İlişkisi

Hücrel immünitinin bozulduğu ve fagositoz etkinliğinin azaldığı demir eksikliği anemisinde enfeksiyon hastalıklara karşı konak dirençlerinin daha düşük olacağını savunanlar olsa da (Golz ve ark 2001, Oppenheimer 2001) buna zıt olarak demir eksiliğinin mikroorganizmaların beslenmesini bozarak enfeksiyonlara karşı koruyucu bir rolü olduğunu savunan çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (Dhur ve ark 1989, Galan ve ark 1992). Bu çelişkinin muhtemel sebebi enfeksiyon oluşumunda demir eksikliği dışında rol oynayan birçok faktör olması ve oluşturulan çalışma gruplarında bu faktörlerin tam olarak elimine edilememiş olmasıdır.

Aneminin bağışıklık sistemi ile ilişkisinin araştırılmasında hümmoral immüniteden daha çok hümmesel immüniteye yoğunlaşmış ve *in vitro* çalışmalarda DEA'nın;

1-Düşmüş myeloperoksidaz aktivitesi ile azalmış nötrofil fonksiyonu ve bakterisidal aktivitede bozulmalara,

2-Timik atrofi ile birlikte T lenfosit sayısında depresyona,

3-Bozulmuş naturel killer hücre aktivitesinde bozulmalara,

4-Bozulmuş IL-2 üretimine,

5-Bozulmuş makrofaj migrasyon inhibisyon faktörü salgılanmasına neden olduğu gösterilmiştir (Karabiber ve ark 2000).

Bağışıklık sistemi hümmelerinde, özellikle de lenfositlerde demirin rolü hümmelerin artışı ve olgunlaşması ile ilgilidir. Demir eksikliği olan hastaların T hücre sayısı normale göre yaklaşık %35 daha düşüktür ve bu düşüşten özellikle helper ve supresör T hümmeleri etkilenir (Kuvibidila ve ark 1990).

2.10. Periodontolojide Demir Eksikliği Anemisi

Hem salya hem de DOS'ta bulunan koruyucu protein olan LF'nin bakterilerin gereksinimi olan demiri bağladığı için antimikrobiyal etki gösterdiği bilinmektedir (Jordan ve ark 2005). DEA'da LF seviyelerinin düşük olması, enfeksiyonlara yatkınlık ve konak savunmasında bozulmalar neden olmaktadır. Buna ilaveten Tsai (1998) DOS'taki laktoferrin miktarı, periodontal patolojinin belirlenmesinde geleneksel klinik indekslerden daha hassas olabileceğini savunmuştur.

Kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre daha az eritrosit sayısı, daha düşük hemotokrit ve hemoglobın düzeyi ve daha yüksek sedimantasyon oranı rapor edilmiştir (Hutter ve ark 2001). Lokal kronik eflamatuvar proçesten kaynaklanan ve sistemik olarak dolaşıma giren proenflamatuvar sitokinlerin, eritropoezisi baskılayarak eritrosit sayısını

düşürmesi, belki de periodontal hastalığın sistemik etkileri olarak değerlendirilebilir. Periodontal hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynayan IL-1, IL-6 ve TNF, eritropoezisi baskılayan sitokinler olarak bilinmektedir (Nieken ve ark 1995). Lokalize periodontitisli bireylerin üçte birinde, generalize periodontitisli bireylerin ise yarısında lokal olarak salınan İnterlökin-6 (IL-6)'nın sistemik olarak da saptanması bu görüşü desteklemektedir (Loos ve ark 2000). Bu bulgulardan, periodontitisin sistemik olarak eritropoezin baskılanması gibi etkilerine bağlı olarak anemiye eğilimi arttırabileceği sonucu çıkarılabilir (Hutter ve ark 2001). Buna rağmen aneminin, periodontal hastalığın bir sonucu olmasından çok, yıkıcı periodontal hastalığın bir nedeni olabileceğini savunulmuştur (Goldstein 1937, Lainson ve ark. 1968, Chawla 1971).

DEA ve periodontal hastalıkların ilişkisini araştıran eski dönem çalışmalarda (Goldstein 1937, Siegel 1945, Lainson ve ark. 1968, Chawla 1971) DEA'nın bir risk faktörü olarak kabul edilebileceği savunulamamıştır. Ancak yapılan bu çalışmalarda, DOS'ta herhangi bir biyokimyasal analiz yapılmadan sonuca ulaşılmıştır. Toplumda yüksek bir prevelansa sahip olan DEA ve periodontal hastalık ilişkisinin araştırılmasında, DOS analizlerinin yapılmasının daha objektif sonuçların elde edilmesinde önemi ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmanın amacı DEA'lı hastalarda;

- Periodontal durumlarının tespiti
- DOS ve serum ferritin düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması
- Periodontal tedavinin DOS laktoferrin ve DOS IL-1 β seviyelerine ve hematolojik parametreler üzerine etkinliğinin değerlendirilmesidir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1.Çalışma Grubu

Bu araştırmanın deney grubunu, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı'na Ağustos 2005 ile Haziran 2006 tarihleri arasında başvuran klinik ve biyokimyasal olarak DEA teşhisi konulmuş ve yaşları 18 ile 45 arasında değişen 19 gönüllü kadın hasta oluşturmaktadır.

DEA teşhis kriterleri olarak aşağıdaki değerler kullanıldı:

Hg: 12g/dl'den daha küçük değerler

Htk: %36 dan küçük değerler

SD: 50 mg/ml den küçük değerler

SF: 12 ng/ml den küçük değerler

TDBK: %350'den büyük değerler

Kontrol grubunu ise Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğine başvuran, 19-47 yaşları arasında değişen, yaş ve periodontal hastalık şiddetine göre deney grubuyla eşleştirilmiş, sistemik olarak sağlıklı, periodontal hastalıklı 20 kadın birey oluşturmaktadır.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri şöyle sıralanabilir:

1. Son 6 ay içinde herhangi periodontal tedavi görmemiş olmak
2. Son 6 ay içinde antibiyotik kullanmamış olmak
3. Sigara içmiyor (günde 1-3 tane içenler hariç) olmak
4. Hamilelik ve laktasyon döneminde olmamak
5. Mentrüasyon döneminde olmamak
6. Deney grubu için DEA dışında, kontrol grubu için ise herhangi bir sistemik problemi olmamak

7. Her quadranında en az 4 diş olmak üzere tüm ağızda en az 16 daimi dişe sahip olmak

Çalışmaya başlamadan önce Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Etik Kurulu'na başvuru yapıldı ve onay alındı (Etik kurul no: 2006-22). Çalışmaya dahil edilen bütün bireylere araştırmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair ve araştırmanın detaylarını içeren bilgilendirilmiş onay formu imzalatıldı. Bütün bireylerin detaylı anemnezi alınıp, diyet alışkanlıkları ile sosyo-ekonomik durumları ve eğitim seviyeleri kaydedildi.

3.2. Klinik Periodontal Değerlendirme

Klinik periodontal parametreler olarak ağızda bulunan bütün doğal dişlerden Sondlama Cep Derinliği (SCD), Klinik ataşman seviyesi (KAS), Plak İndeksi (Pİ) ve Gingival İndeks (Gİ) ölçümleri yapıldı.

3.2.1. Sondlama Cep Derinliği (SCD): Williams periodontal sond[♦] yardımıyla dişeti kenarı ile sulkus/cep tabanı arası mesafe, vestibul ve palatinalde, mezial, orta ve distal olmak üzere, dişin 6 noktasından ölçüldü. Ölçüm esnasında sondun, dişin uzun aksına paralel olmasına ve aşırı kuvvet uygulanmamasına dikkat edildi. Değerler toplanıp 6'ya bölünerek her hastaya ait ortalama SCD skoru hesaplandı.

3.2.2. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS): Williams periodontal sond kullanılarak mine-sement sınırından sulkus/cep tabanına olan mesafe, vestibul ve palatinalde, mezial, orta ve distal olmak üzere, dişin 6 noktasından milimetrik olarak ölçüldü.

3.2.3. Plak İndeksi (Silness ve Loe 1964) (Pİ): Pİ ölçümü için değerler her dişin mezial, distal, vestibül ve palatinal olmak üzere 4 yüzeyinden elde edildi. Değerler toplanıp 4'e bölünerek her bir dişe ait Pİ skoru saptandı. Skorlama şu şekilde yapıldı;

0: Diş yüzeyinin dişeti bölgesinde hiç bakteri plağı yok.

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

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

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

♦ Hu-Friedy, Chicago, Illinois, USA

3.2.4. Gingival İndeks (L e ve Silness 1963) (G ):

Bütün dişlerin vestibul, lingual, mezial ve distal yüzeylerine bakıldı.

0: Sağlıklı di eti.

1: Hafif enflamasyon, hafif renk değişikliği ve  dem var ama sondlama işleminden sonra kanama yok.

2: Orta dereceli enflamasyon, dem, kırmızılık ve parlaklık, sondlamada kanama var.

3: Şiddetli enflamasyon ve kızarıklık,  dem, ülserasyon ve spontan kanamaya eğilim var.

3.3. Hematolojik Değerlendirme

Kan tetkikleri için sol kol antekubital fossadan plastik enjektöre alınan kan örneklerinden 1 ml'si tam kan sayımı için, 5 ml'si ise SD, SF, TDBK ve ferritin için analizi için ayrıldı.

3.3.1. Tam kan sayımı (TKS): TKS bir çok parametreden oluşmakta olup otomatik kan sayım cihazı Cell- DYN 3500R (Abbott) ile ölçülmektedir. Bunlar:

a. Hemoglobin (Hg)

b. Kırmızı küre sayısı (KKS, RBC= Red Blood cell Count)

c. Beyaz küre sayısı (BKS, WBC=White Blood cell Count)

d. Hematokrit (Htk, Htc=Hemotocrit)

e. Ortalama eritrosit hacmi (OEH, MCV=Mean Corpuscular Volume),

f. Ortalama eritrosit hemoglobini (OEHB, MCH=Mean Corpuscular Hemoglobin)

g. Ortalama eritrosit hemoglobin yoğunluğu (OEHY, MCHC= Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration)

h. Trombosit sayımı (TS, PLT=Platelet)

i. Kırmızı küre dağılım genişliği (KKDG, RDW=Red cell Distrubition Width)

i. Ortalama trombosit hacmi (OTH, MPV= Mean Platelet Volume)

j. Hemoglobin dağılım genişliği (HDG, HDW= Hemoglobin Distribution Width) gibi paramaterler artık günlük kullanım klinik kullanımda yerlerini bulmaktadırlar.

3.3.2. Serum Demir ve Total Demir Bağlama Kapasitesi: Trace adlı ticari kit ile spektrofotometrik metodla Beckman Coulter Unicel DXC 800 cihazında çalışıldı.

3.3.3. Serum Ferritin: Serum ferritin düzeyleri Beckman Coulter Unicel DXI 800 cihazında, aynı marka ticari kit ile “two site kemiluminans immunometrik enzim” ölçüm yöntemiyle belirlendi.

3.4. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) Örnekleme

Her hastadan; birisi alt ve diğeri üst çenede olmak üzere 2 molar, 2 premolar ve 2 kesicilerden olmak üzere rasgele seçilen toplam 6 diştten DOS örnekleme yapıldı. Eğer örnekleme yapılacak dişler yoksa komşu dişler kullanıldı. Seçilen her dişin vestibül, mesial ve distal yüzeylerinden olmak üzere iki noktasından periopaper stripler (Periopaper, ProFlow, Inc., Amityville, NY, USA) kullanılarak DOS örnekleme yapıldı.

Örnekleme alanlarından, supragingival plak pamuk peletlerle uzaklaştırıldı, basınçlı hava ile kurutuldu, pamuk rulolarla izole edildi ve stripler sulkus tabanına hafif bir basınç hissedilinceye kadar yerleştirilirken kanama ve salya ile kontamine olmamasına ve mekanik bir travma oluşturulmamasına dikkat edildi.

Stripler, dişeti oluğunda 30 saniye bekletildikten sonra her bir stripin DOS hacmi µl cinsinden Periotron 8000 (Periotron 8000, Harco Electronics, Winnipeg, Canada) ile ölçüldü. Her bir hastadan alınan 12 strip, 400 µl fosfatla tamponlanmış salin içeren 6 eppendorf tüpüne konuldu. Bu tüplerden rasgele seçilen üç tanesi IL-1β ve laktoferrin analizi için, üç tanesi de ferritin analizi için kullanılmak üzere ayrıldı ve önce -20°C’de daha sonra analiz gününe kadar -80°C’de saklandı.

3.4.1. DOS Örneklerinin Analizi

3.4.1.1. DOS IL-1β Total Miktarının Belirlenmesi

Analizler Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Araştırma Merkezi’nde Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ticari ELISA kiti[♥] kullanılarak gerçekleştirildi. ELISA kitlerinin analizinde spektrofotometrik olarak ölçüm yapan Bio-Tek µQuant cihazı (Bio-Tek Instruments, Inc. Highland Park Box 998 Winooski, VT, USA) kullanıldı.

[♥] BioSource Europe, Belgium



Şekil 3.4.1.1: Biotek µQuant spektrofotometre cihazı

Streptavidin-biotin çift antikor tekniği esasına göre çalışan ticari kitte IL-1 β için spesifik antikor ile kaplı plak yuvalarına, üreticinin direktiflerine uygun olarak seyreltilen standartlar ve serum örnekleri eklendi. Biotin Conjugate ilave edildikten sonra ve üzeri plastik film ile kaplanarak oda ısısında bir saat bekletildi. Daha sonra plak yuvaları boşaltılarak yıkama solüsyonu ile dört kez yıkandı. Plak yuvalarına Streptavidin-Peroxidase solüsyonu ilave edilerek oda sıcaklığında 30 dk bekletildi. Daha sonra plaklar yıkama solüsyonu ile dört kez yıkandı ve yuvalara Stabilized Chromogen eklendi. Her bir yuvaya stop solüsyon ilave edildikten sonra absorbans değerleri spektrofotometrik olarak belirlendi.

3.4.1.2. DOS Laktoferrin Total Miktarının Belirlenmesi

Laktoferrin düzeyleri S.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Araştırma Merkezinde OXİS marka ticari ELISA kiti* kullanılarak “sandwich ELISA” yöntemiyle spektrofotometrik olarak Bio-Tek µQuant cihazında belirlendi. Sandwich ELISA tekniğine göre geliştirilen yöntemde ELISA plaklarının yuvaları laktoferrine özgü monoklonal antikorla kaplanmıştır ve laktoferrin molekülünün farklı alanlarına bağlanarak iki antikorla bir “sandwich” oluşturulması sağlanmaktadır.

Analizde kullanılan çözeltiler, kitte bildirilen prosedüre uygun olarak hazırlandı. Analize başlamadan önce laktoferrin için spesifik olan monoklonal antikorlarla kaplı plaklar kitin içinde bulunan yıkama solüsyonu ile yıkandı.

Standartların hazırlanması amacıyla kit içerisindeki stok standart, üreticinin direktiflerine uygun olarak sulandırıldı. Plak üzerindeki uygun yuvalara standart ve serum örnekleri eklendi. Seri yıkamalar yapıldıktan sonra ticari kitle bildirilen uygun sürelerde absorbanlar saptandı.

3.4.1.3. DOS Ferritin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

DOS ferritin düzeylerinin analizi S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında otoanalizörde (Beckman Coulter DXI 800 Fullerton, CA, USA) immünoimetrik enzim ölçüm yöntemiyle belirlendi. Analiz yapılmadan hemen önce çözölmeye bırakılan eppendorf tüpleri daha sonra 30 sn boyunca vortekslendi. Tüplerden 200 µl solusyon çekilerek analiz için ilgili cihaza transfer edildi. Daha sonra total miktar ve konsantrasyon değerleri hesaplandı.



Şekil 3.4.1.3: Beckman Coulter DXI 800

(<http://www.biosite.com/products/beckman.aspx>)

Her iki gruptaki bütün bireylere diş taşı temizliği yapıp oral hijyen motivasyonu bilgileri verildi. Diş taşı temizliğinden bir hafta sonra bireyler tekrar çağrılarak klinik periodontal indeksleri tekrarlandı. Sondlama cep derinliği 3 mm'den daha fazla olan bölgelere tek seanstan oluşan kök yüzeyi düzleştirmesi işlemi uygulandı. Pİ ve Gİ skorları 2 ve daha fazla olan bireylere oral hijyen motivasyonu tekrar verildi. Bu işlemten sonraki 3. ayda, bütün klinik ölçümler ve örneklemeler günün aynı zaman diliminde tekrarlandı.

3.5.Verilerin İstatistiksel Analizi

Veriler, SPSS for Windows 10.0 (Statistical Package for Social Sciences for windows) paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın istatistiksel analizinde klinik periodontal parametreler ve hematolojik veriler normal dağılım göstermediği için non-parametrik testler kullanıldı. Deney ve kontrol gruplarında grup-içi karşılaştırmalarda T.Ö. ve T.S. ölçümleri arasındaki farklılık Wilcoxon İşaretli Sıra Testi ile irdelendi. Klinik periodontal parametrelerin karşılaştırılmasında başlangıç periodontal tedavi öncesi (TÖ) ve sonrası (TS) deney ve kontrol grupları arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde, başlangıç ölçümler kovaryant olarak alındı ve Univariate kovaryans analizi uygulandı. Deney ve kontrol grubunda tedavi öncesi saptanan DOS değerleri aynı olmadığından, tedavi sonrası elde edilen DOS sonuçlarının karşılaştırılması farklılıklar bazında yapıldı. Farklar normal dağılım sergiliyorsa student t testi, normal dağılım göstermiyorsa Mann Whitney U testi kullanıldı.

Klinik periodontal indeksler ile hemotolojik ve DOS biyokimyasal veriler arasındaki ilişkiyi belirlemek için ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Deney ve kontrol grubunun tedavi öncesi (T.Ö.) ve tedavi sonrası (T.S.) klinik periodontal parametreleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Çalışmanın başlangıcında kontrol grubu ile deney grubu gingival enflamasyon derecesi açısından eşleştirildiğinden, her iki grubun Gİ skorları birbirine benzerdi. Başlangıç Pİ, SCD ve KAS skorları açısından değerlendirildiğinde ise deney ve kontrol grupları aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Deney ve kontrol grubundaki bütün bireylere diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesinden oluşan periodontal tedavi sonrası iyileşmede, herhangi bir komplikasyon görülmemiştir. Tedavi sonrası klinik periodontal parametreler değerlendirildiğinde; kontrol grubunda bütün skorlarda anlamlı bir azalma olmasına karşın, deney grubunda ise Pİ, SCD, KAS skorlarında anlamlı derecede azalma görülürken ($p<0.05$), Gİ skorlarındaki azalma anlamlı değildi ($p=0.056$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Kontrol ve Deney Grubunda Tedavi Öncesi ve Sonrası Klinik Periodontal Parametreler (Ortalama $\pm$ standart sapma)

	Kontrol(n=20)		Deney(n=19)	
	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S. ^Ω
Pİ	1.06 $\pm$ 0.13	0.91 $\pm$ 0.07*	1.25 $\pm$ 0.37	1.12 $\pm$ 0.33*
Gİ	1.20 $\pm$ 0.20	0.95 $\pm$ 0.13*	1.20 $\pm$ 0.28	1.06 $\pm$ 0.23
SCD (mm)	2.03 $\pm$ 0.25	1.92 $\pm$ 0.18*	2.14 $\pm$ 0.43	1.98 $\pm$ 0.30*
KAS (mm)	2.03 $\pm$ 0.38	1.94 $\pm$ 0.35*	2.33 $\pm$ 0.83	2.17 $\pm$ 0.68*

* Tedavi öncesine göre $p<0.05$

^Ω Tedavi sonrası kontrol grubuna göre fark yok $p>0.05$

4.2. Hematolojik Bulgular

Hematolojik bulgulardan tedavi öncesi ve tedavisi sonrası serum demir (SD), total demir bağlama kapasitesi (TDBK), serum ferritin (SF) ve hemoglobin (Hg) düzeyleri Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2: Kontrol ve Deney Grubunda Tedavi Öncesi ve Sonrası Hematolojik Bulgular (Ortalama $\pm$ standart sapma)

	Kontrol		Deney	
	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.
SD (mg/dL)	81.7 $\pm$ 29.4	71.4 $\pm$ 28.1	37.0 $\pm$ 28.1	50.2 $\pm$ 24.2*
TDBK (%)	296.3 $\pm$ 58.8	256.9 $\pm$ 73.4*	341.1 $\pm$ 67.2	307.2 $\pm$ 62.7*
SF (ng/mL)	23.5 $\pm$ 18.7	18.6 $\pm$ 11.9	6.8 $\pm$ 7.3	10.5 $\pm$ 7.2*
Hg (g/dL)	12.6 $\pm$ 1.3	12.4 $\pm$ 1.1	11.2 $\pm$ 1.2	12.2 $\pm$ 1.2*

* Tedavi öncesine göre $p < 0.05$

Kontrol grubunda tedavi sonrası bütün hematolojik bulgularında azalmalar saptanmasına karşın, sadece TDBK değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Deney grubunda ise tedavi sonrası sadece TDBK değerlerinde anlamlı derecede azalma görülürken, SD, SF ve Hg değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir artış saptanmıştır ($p < 0.05$).

4.3. DOS Örneklemeleri

Kontrol ve deney grubundaki bütün hastalardan elde edilen DOS örneklemeleri yapılarak ilgili biyokimyasal parametreler, konsantrasyon ve total miktar olarak ifade edildi (Tablo 4.3). DOS ferritin düzeyleri “two site chemiluminescence” yöntemiyle, DOS laktoferrin ve DOS IL-1 β düzeyleri ise ELISA yöntemi ile otoanalizörde değerlendirilmiştir.

Tablo 4.3: Kontrol ve Deney Grubunda Tedavi Öncesi ve Sonrası DOS Ferritin, Laktoferrin ve IL-1 β Seviyeleri (Ortalama $\pm$ standart sapma)

		Kontrol		Deney	
		T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S. ^Ω
Konsantrasyon	Ferritin (ng/ μ l)	0.0024 $\pm$ 0.03	0.0010 $\pm$ 0.00*	0.0036 $\pm$ 0.01	0.0011 $\pm$ 0.00*
	IL-1β (pg/ μ l)	0.0987 $\pm$ 0.07	0.0591 $\pm$ 0.04*	0.1145 $\pm$ 0.03	0.0731 $\pm$ 0.04*
	Laktoferrin (ng/ μ l)	0.0026 $\pm$ 0.00	0.0019 $\pm$ 0.00	0.0057 $\pm$ 0.01	0.0024 $\pm$ 0.00*
Total miktar	Ferritin (ng)	1.70 $\pm$ 1.4	1.46 $\pm$ 1.2	1.82 $\pm$ 2.7	1.10 $\pm$ 0.7
	IL-1β (pg)	71.97 $\pm$ 13.5	65.78 $\pm$ 16.3	81.28 $\pm$ 10.7	72.83 $\pm$ 16.1*
	Laktoferrin (ng)	2.75 $\pm$ 1.7	2.20 $\pm$ 1.1	3.07 $\pm$ 1.9	2.31 $\pm$ 1.3

* Tedavi öncesine göre p<0.05

^Ω Tedavi sonrası kontrol grubuna göre fark yok p>0.05

Kontrol grubunda periodontal tedavi sonrası DOS ferritin ve DOS IL-1 β konsantrasyon düzeylerinde periodontal tedavi sonrası anlamlı bir seviyede azalma olmasına karşın (p<0.05), DOS laktoferrin konsantrasyon düzeyinde ve DOS ferritin, DOS IL-1 β ve DOS laktoferrin total miktarlarındaki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Deney grubunda ise periodontal tedavi öncesine kıyasla tedavi sonrasında bütün DOS parametrelerinde azalma saptandı. Ancak sadece DOS ferritin konsantrasyon seviyesindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın diğerleri anlamlıydı.

Kontrol ve deney grubunun her ikisinde de tedavi öncesi DOS skorlarına kıyasla tedavi sonrası DOS skorlarının tamamında azalma saptandı. Gruplar arasında azalmalar kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlenmedi.

4.4. Korelasyonlar

4.4.1. SCD Korelasyonları

Tablo 4.4.1 SCD ile DOS Biyokimyasal Ve Hematolojik Bulguların İlişkisi(r_s)

		Kontrol		Deney	
		T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.
Konsantrasyon	Ferritin	0.568**	0.178	0.199	0.539*
	IL-1β	0.239	-0.246	0.011	0.401
	Laktoferrin	0.016	-0.340	-0.108	0.207
Total miktar	Ferritin	0.394	0.182	0.342	0.540*
	IL-1β	0.154	-0.186	-0.213	0.395
	Laktoferrin	-0.269	-0.279	0.004	0.001
SF		-0.072	0.008	-0.112	-0.379
SD		-0.002	-0.004	-0.177	0.138
TDBK		-0.108	-0.365	0.123	-0.278
Hg		0.010	0.349	0.183	-0.146

* $p<0.05$ seviyesinde ilişki (Spearman rank correlation coefficient)

** $p<0.01$ seviyesinde ilişki

Kontrol grubunda periodontal tedavi öncesi SCD ile DOS ferritin konsantrasyon miktarı arasında anlamlı ($p<0.01$) derecede pozitif bir ilişki mevcutken tedavi sonrası bu ilişki kaybolmuştur ($p>0.05$).

Deney grubunda ise tedavi öncesinde SCD hiçbir parametreyle korelasyon göstermezken tedavi sonrası SCD ile DOS ferritin total miktarı ve konsantrasyonu arasında pozitif ilişki ortaya çıkmıştır ($p<0.05$).

4.4.2. KAS korelasyonları

Tablo 4.4.2. KAS ile DOS Biyokimyasal Ve Hematolojik Bulguların İlişkisi(r_s)

		Kontrol		Deney	
		T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.
Konsantrasyon	Ferritin	0.492*	0.173	0.471*	0.459*
	IL-1β	-0.008	-0.377	0.038	0.455
	Laktoferrin	-0.176	-0.458*	-0.145	0.000
Total miktar	Ferritin	0.406	0.346	0.480*	0.431
	IL-1β	-0.048	-0.194	-0.036	0.425
	Laktoferrin	-0.215	-0.145	-0.168	-0.179
SF		0.108	0.248	-0.291	-0.524*
SD		0.161	-0.155	-0.435	-0.103
TDBK		-0.247	-0.309	0.057	-0.158
Hg		-0.094	0.126	0.011	-0.359

*p<0.05 seviyesinde ilişki (Spearman rank correlation coefficient)

**p<0.01 seviyesinde ilişki

Kontrol grubunda periodontal tedavi öncesi KAS ile DOS ferritin konsantrasyonu arasında anlamlı ($p<0.05$) derecede pozitif ilişki bulunurken tedavi sonrası ölçümlerde ise KAS ile DOS laktoferrin konsantrasyonu arasında negatif ilişki tespit edildi ($p<0.05$).

Deney grubunda tedavi öncesinde KAS DOS ferritin total miktar ve konsantrasyonu ile pozitif korelasyon göstermiştir. Tedavi sonrası KAS ile DOS ferritin konsantrasyonunun korelasyonu devam ederken KAS ile DOS ferritin total miktarının korelasyonu yok olmuştur. Ayrıca tedavi sonrası KAS ile SF arasında negatif korelasyon gözlenmiştir.

4.4.3. Pİ Korelasyonları

Tablo 4.4.3 Pİ ile DOS Biyokimyasal ve Hematolojik Bulguların İlişkisi(r_s)

		Kontrol		Deney	
		T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.
Konsantrasyon	Ferritin	0.151	-0.296	0.153	0.445
	IL-1β	-0.044	0.032	0.236	0.458*
	Laktoferrin	-0.006	0.181	0.099	0.490*
Total miktar	Ferritin	0.120	-0.230	0.250	0.385
	IL-1β	-0.089	-0.035	-0.220	-0.223
	Laktoferrin	-0.115	0.319	0.088	0.0235
SF		0.060	0.069	-0.143	-0.190
SD		0.277	0.168	0.001	0.024
TDBK		-0.092	0.136	0.103	-0.038
Hg		- 0.471*	0.035	-0.100	-0.139

*p<0.05 seviyesinde ilişki (Spearman rank correlation coefficient)

**p<0.01 seviyesinde ilişki

Kontrol grubunda tedavi öncesinde Pİ ile Hg arasında negatif korelasyon varken tedavi sonrası Pİ hiçbir parametre ile korelasyon göstermemiştir.

Deney grubunda ise tedavi öncesinde herhangi bir korelasyon yokken tedavi sonrasında Pİ ile DOS laktoferrin konantrasyonu ve DOS IL-1 β konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

4.4.4. Gİ Korelasyonları

Tablo 4.4.4.:Gİ ile DOS Biyokimyasal ve Hematolojik Bulguların İlişkisi(r_s)

		Kontrol		Deney	
		T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.
Konsantrasyon	Ferritin	0.432	-0.004	0.230	0.561*
	IL-1β	-0.178	-0.050	0.110	0.491*
	Laktoferrin	-0.080	-0.074	0.053	0.258
Total miktar	Ferritin	0.577**	0.157	0.287	0.431
	IL-1β	-0.028	0.076	-0.099	0.109
	Laktoferrin	0.145	0.150	0.040	-0.092
SF		0.175	0.365	-0.123	-0.267
SD		0.509*	0.210	-0.018	0.045
TDBK		0.029	-0.087	0.021	-0.016
Hg		-0.238	0.023	-0.026	-0.050

*p<0.05 seviyesinde ilişki (Spearman rank correlation coefficient)

**p<0.01 seviyesinde ilişki

Kontrol grubunda tedavi öncesinde Gİ ile SD ve Gİ ile DOS ferritin total miktarları arasında anlamlı pozitif ilişki saptanırken tedavi sonrası bu ilişkiler anlamlı değildi.

Deney grubunda ise tedavi öncesi Gİ hiçbir parametre ile ilişki göstermezken, tedavi sonrası DOS IL-1 β konsantrasyonu ve DOS ferritin konsantrasyonu ile pozitif ilişki göstermiştir.

4.4.5. SF ile DOS ferritin seviyelerinin korelasyonu

Tablo 4.4.5 SF ile DOS Ferritin Total Miktarı ve Konsantrasyonu Arasındaki Periodontal Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Korelasyon (r_s)

SF		Kontrol		Deney	
		DOS Ferritin Total	DOS Ferritin Konsantrasyon	DOS Ferritin Total	DOS Ferritin Konsantrasyon
	T.Ö	0.299	-0.002	-0.137	-0.196
	T.S	0.167	0.024	-0.169	-0.105

* $p < 0.05$ seviyesinde ilişki (Spearman rank correlation coefficient)

Başlangıç değerleri göz önüne alınıp SF ile DOS ferritin miktarlarının korelasyonu araştırıldığında, SF ile DOS ferritin total miktarı ve konsantrasyonu ile herhangi bir korelasyon göstermemiştir.

Periodontal tedavi sonrası elde edilen değerlerde de aynı şekilde SF ile DOS ferritin total miktarı ve konsantrasyon arasında korelasyon saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

DEA'lı hastaların başlangıç periodontal tedavileri sonrası, Gİ skorları hariç diğer periodontal klinik parametrelerinde azalmalar saptandı. DOS örneklemelerindeki biyokimyasal parametreler açısından ise, DOS IL-1 β miktarları ile birlikte DOS ferritin konsantrasyon ve DOS laktoferrin konsantrasyon düzeylerinin tedavi sonrasında anlamlı derecede azaldığı görüldü. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası serum ferritin ve DOS ferritin seviyeleri arasında herhangi bir ilişki saptanamadı.

Bazı sistemik hastalıklar ile yaşlılık ve stres gibi sistemik durumlar, periodontal hastalıklar için risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Periodontal hastalıklar ile koroner kalp hastalığı (Emingil ve ark 2000), düşük doğum ağırlığı (Jeffcoat ve ark 2003) ve diyabet (Mealey ve Oates 2006) arasında sıkı korelasyonların olduğu gösterilmiştir. 1940'lı yıllarda periodontal hastalarda aneminin gelişebileceği ileri sürülmesine karşın (Goldstein 1937, Siegel 1945), günümüzde halen periodontal hastalıklar ve hematolojik bozukluklar arasındaki ilişki net olarak gösterilmemiştir. Ancak periodontal hastalıklar sonucu mikroorganizmalar ve/veya ürünlerin ve lokal sitokinlerin kan akımına girmesine bağlı olarak, sistemik olarak bazı değişiklikler oluşturduğu da bildirilmektedir (Silver ve ark 1977).

Kadınların erkeklerden daha zayıf iskelet yapısına sahip olmalarından ve menstrual sikluslarında periodik kan kayıplarına maruz kalmalarına bağlı olarak anemiye eğilimlerinin daha fazla olduğu bilinmektedir (Aydın 2007). Bu çalışmanın deney grubuna sadece kadın bireyler dahil edildiğinden, kontrol grubu da kadın bireylerden oluşturuldu. Hamilelik ve menstruasyon döneminde hormonların etkisi ve vücut dengesindeki değişimlerle, hematolojik değerler fazlasıyla değişime uğramaktadır. Bu çalışmaya dahil edilen kadınlar eğer menstruasyon dönemindeyseler, ölçümler daha sonra yapıldı ve hamile ve süt emzirenler ise çalışmaya dahil edilmemiştir.

Demir eksikliği anemisi, yaş ile doğrusal bir ilişkisi bulunmayan, farklı zaman periyotlarında farklı prevalans gösteren bir durumdur. Çocukluk, adolesan ve doğurganlık çağında kadınlarda hızlı büyüme ve gelişme ile artarken, menopoz sonrası prevalans düşmektedir (WHO 2001). PH'nin prevalansı ise, yaş ile doğrusal artış gösterebilen kronik enfeksiyöz bir hastalıktır (Needleman 2002, Van Dyke ve Dave 2005). Yaş bir çok hastalık için kümülatif bir risk faktörü olduğu için, bu çalışmaya ileri yaştaki hastalar dahil edilmedi ve kontrol grubu oluşturulurken test grubu ile yaş bakımından eşleştirme yapıldı.

Sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu, düzenli ve yeterli beslenme alışkanlığının olmadığı insanlarda demir eksikliği ve DEA sıklığının daha yüksek olması beklenmektedir (Kınık ve Altay 1999). Buna paralel olarak bu çalışmada deney ile kontrol grupları arasındaki sosyoekonomik ve sosyokültürel farkı belirlemek için kullandığımız herhangi bir ölçüm metodu kullanılmadı. Ancak bütün bireylerden alınan anamnezlere dayanarak kontrol grubuna kıyasla deney grubunun sosyoekonomik ve sosyokültürel olarak daha düşük düzeyde olması bu bulgularla uyumludur.

Bireylerin hematolojik örneklemesinde bazı parametre değerleri, diürenal ritim gösterdiğinden, gün içerisinde farklı sonuçlar elde edilebilir. Dolayısıyla hematolojik bulgulara dayanan çalışmalar yaparken örnekleme zamanlarını standardize etmek gerekir. Bu çalışmada önerilen en uygun örnekleme zamanı olan sabah saatlerinde kan alma işlemleri yapıldı ve örnekler hemoliz olmadan ilgili cihazlara transfer edildi.

Sert ve yumuşak dokular üzerindeki eklenti miktarını gösterilmesinde Pİ skorları kullanılmaktadır. Tedavi öncesi kontrol grubuna kıyasla deney grubunda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Pİ skorlarının daha yüksekti. Periodontal tedavi sonrası her iki grupta da Pİ skorlarının anlamlı derece azaldığı saptandı. Bu sonuçlarımız başlangıç periodontal tedavi sonrası oral hijyen eğitiminin ve hasta motivasyonunun her iki grupta da sağlandığını göstermektedir. Kaybedilen periodontal desteğin değerlendirilmesinde ise sondlama cep

derinliği ve klinik ataşman seviyesi ölçümleri kullanılmaktadır. Başlangıç periodontal tedavi sonrası 3. ayda her iki grupta da SCD ölçümlerinde ve KAS değerlerinde anlamlı derecede azalma görüldü. Kontrol grubu ile birlikte deney grubunda da başlangıç periodontal tedavi sonrası Pİ, SCD ve KAS da azalmanın olması, demir eksikliği anemisinin periodontal tedavinin klinik başarısını etkilemeyeceğini gösterebilir.

Gingival İndeks skorları, periodontal sağlığı belirlemek için kullanılan güvenilir bir parametredir. Periodontal tedaviyle mikroorganizmalar ve eklentiler diş yüzeyinden uzaklaştırılarak ve retansiyon alanları ortadan kaldırıldırılarak, dişetindeki enflamasyon ve ödem elimine edilebilir ve Gİ skorları azalır. Bu çalışmada periodontal tedavi sonrası, kontrol grubunda Gİ skorlarında anlamlı azalma olmasına karşın, deney grubunda da istatistiksel olarak anlamlılık seviyesine çok yakın ($p=0.056$) azalma görüldü. DEA'lı hastalarda tedavi sonrası Gİ skorlarında azalmayı da anlamlı kabul etmek mümkün olabilir.

Anemi teşhisi konulmasında, klinik muayene ile birlikte hematolojik değerlerden Hg, SD, SF ve TDBK düzeylerinin saptanmasının yeterli olduğu kabul edilmektedir. Hg; kırmızı kan hücrelerinin miktarını, SD; serumdaki serbest demir miktarını, SF; depo demir miktarını ve TDBK ise plazmadaki demir bağlama kapasitesini göstermektedir. Bu çalışmada da kullanılan bu hematolojik değerler, tedavi öncesinde beklenildiği gibi deney grubunda anlamlı derecede daha farklıydı. Kontrol grubuna kıyasla DEA'lı hastalarda, Hg, SD ve SF değerleri normal sınırların altında seyrederken, TDBK seviyesi daha yüksekti. Faz I periodontal tedavi sonrası Hg, SD ve SF değerleri deney grubunda yükselirken kontrol grubunda değişmemiştir. Deney grubunda bu yükselme hastaların kullanmış oldukları oral demirden kaynaklanmış olabilir.

Periodontal hastalık karakterini belirlemek amacıyla rutin olarak klinik ve radyografik parametreler kullanılmakta, ancak hastalık aktivitesini değerlendirebilmek amacıyla salya, kan, bakteri plağı ve DOS gibi daha objektif parametrelerden yararlanılmaktadır. Sağlıktan

hastalığa geçerken iltihapla birlikte arttığı kabul edilen, enflamatuvar mediyatörleri, konak kaynaklı enzimleri ve doku yıkım ürünlerini bünyesinde bulunduran DOS, en çok başvuru alan örnekleme kaynaklarından birisidir (Atıcı ve ark 1998, Buchmann et al. 2002, Jin et al. 2002). Ancak DOS hacmi hem çok az miktarda, hem de çok değişken olduğundan, günümüze kadar çok farklı DOS örnekleme yöntemleri kullanılmıştır. DOS ile ilgili erken dönem çalışmalarda standart sıvı hacmi toplamak için kapiller tüpler kullanılmışsa da (Bang ve ark 1972, Cimasoni 1974) son zamanlarda DOS örneklemede yaygın olarak standart kağıt şeritler kullanılmaktadır. Yine DOS örnekleme süresi üzerinde farklı yaklaşımlar olmasına karşın literatürde daha çok 30 sn süreyle yapılan örnekleme tercih edilmektedir (Atilla ve Kütükçüler 1998, Ataoğlu ve ark 2002). Bu çalışmada da DOS değerlendirilmesinde standart kağıt şeritler kullanılmış olup, “orifis” yöntemi ile şeritler periodontal cep içerisinde literatürde en çok tercih edilen süre olan 30 sn bekletilmiştir. Örneklemedeki standardizasyon, tekrarlanan sıvı toplama işlemleri aynı sürede ve miktarda yapılarak sağlanabilmektedir (Lamster 1997). Örneklemede toplanan sıvı miktarı, dişeti travması ve örnekleminin tekrarlanması gibi pek çok faktörden etkilendiği bilinmektedir. Bu çalışmada da DOS akış miktarındaki etkileyen faktörleri elimine edebilmek amacıyla; hastaların menstrual siklus ve menopoz döneminde olmamasına dikkat edildi ve örneklemelerin tamamı sabah saatlerinde yapıldı. Örneklerin analizinde total miktar ve konsantrasyon ayrı ayrı incelenebilmektedir. Araştırma sonuçlarında ilgili parametrenin DOS’daki total miktarı ya da konsantrasyonun hangisinin kullanılacağı halen tartışılmaktadır. DOS hacminin enflamasyona bağlı olarak artması sitokin konsantrasyonunu düşürdüğünden, sadece konsantrasyonun bazında değerlendirme yapılması gerçek sitokin düzeyini yansıtmamaktadır (Nakashima ve ark 1994, Tsai ve ark 1995, Yoshinari ve ark 2004). Bu çalışmada ise, biyokimyasal değerlendirmeler hem total miktar, hem de konsantrasyona göre yapılmıştır. DOS örneklemede birisi alt ve diğeri üst çenede olmak üzere 2 molar, 2 premolar ve 2 kesicilerden olmak üzere rasgele seçilen toplam 6 diş

kullanıldı. Örneklemede bu yöntem tüm ağzın homojen bir projeksiyonunu elde edebilmek için seçildi.

Biyokimyasal bulgular olan IL-1 β ve laktoferrinin analizinde Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanıldı. Kendisine karşı antikor geliştirebilen her türlü antijenin kantitatif ölçümünü sağlayan yöntem olan ELISA kolay kullanımı, yüksek hassasiyeti, sonuçların çabuk elde edilmesi ve yüksek sayıdaki örneğin analizine imkan vermesi sebebiyle tercih edilmektedir. ELISA'da ölçümler absorbans değerlerine göre spektrofotometrik olarak yapılmaktadır. Bu çalışmada hızlı ve kolay analiz yapan bir spektrofotometre olan, her dalga boyunda konvansiyonel kitlerle çalışabilen, düşük ultraviyole ışıktaki kantitatif nükleik asit tayini yapan geniş çalışma alanına sahip olan Bio-Tek μ Quant cihazı kullandı.

IL-1 β , periodontal enflamasyon olan alanlarda periodontal kemik yıkımından sorumlu tutulan en önemli sitokindir. Dişeti oluğu sıvısındaki IL-1 β seviyelerinin, periodontal hastalık aktivitesinin bir göstergesi olarak kabul edilebileceği öne sürülmektedir (Ramussen ve ark 2000). Bu çalışmanın kontrol grubunda elde edilen sonuçlara paralel olarak, periodontal tedavi sonrasında DOS IL-1 β seviyelerinde anlamlı bir azalma olduğu (Ramussen ve ark 2000) gösterilmesine karşın, her hangi bir azalma olmadığı da (Tüter ve ark. 2001) rapor edilmiştir. Ayrıca periodontal hastalık şiddetiyle artan IL-1 β gibi lokal olarak salınan sitokinlerin, sistemik olarak kan dolaşımına girerek (Czernniuk 2004) bazı hematolojik değişiklikler olabileceği bilinmektedir (Loos ve ark. 2000, Fine ve Furgang 2002). Bu çalışmada periodontal tedavi öncesi ve sonrası IL-1 β seviyeleri sistemik olarak değerlendirilmemiş olup, sadece DOS bazında araştırılmıştır. Literatürde anemik hastaların DOS IL-1 β seviyelerini inceleyen bir araştırma bulunmamakla birlikte, bu çalışmada periodontal tedavi sonrası, anemik hasta grubunda DOS IL-1 β konsantrasyonları düşmüştür.

Bu sonuçlar DOS IL-1 β seviyeleri açısından aneminin periodontal hastalıkların tedavilerinin başarısını etkilemeyeceğini göstermektedir.

DOS IL-1 β seviyesi ile klinik periodontal parametreler arasındaki ilişki ile ilgili çelişkili sonuçlar rapor edilmektedir. SCD ile DOS IL-1 β seviyesi arasında pozitif ilişki olduğunu gösterilmekle birlikte (Engelbreton ve ark 2001, Giannopoulou ve ark 2003), bu çalışmanın kontrol grubunda olduğu gibi herhangi bir ilişkinin saptanamadığı raporlar da vardır (Masada ve ark 1990, Gonzales ve ark 2001). SCD, periodontal hastalığın süregelen hikayesini anlattığından, hastalığın geçmişi hakkında fikir vermekte ve o andaki hastalık aktivitesini yeterli derecede gösterememektedir (Socransky 1984). Bununla birlikte KAS ile DOS IL-1 β seviyeleri arasında pozitif korelasyon gösterilmesine (Cutler ve ark 1999, Engelbreton ve ark 2001, Yoshinari ve ark 2004, Giannopoulou ve ark 2003) karşın, bu çalışmada periodontal tedavi ve sonrası herhangi bir ilişki saptanamaması ilginçtir. Literatürde Pİ ile DOS IL-1 β seviyesi arasında pozitif bir ilişki bildirilmesine rağmen (Giannopoulou ve ark 2003), negatif korelasyonun olabileceği de gösterilmiştir. Stashenko ve ark (1991). Bununla birlikte bu çalışmanın sonucuyla uyumlu olarak Pİ ile DOS IL-1 β seviyesi arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı da bildirilmiştir (Masada ve ark 1990, Wilton ve ark 1992, Gonzales ve ark 2001). Gİ ile DOS IL-1 β konsantrasyonu arasında ilişki olduğunu bildiren araştırmalarla (Hönig ve ark 1989, Tsai ve ark 1995, Giannopoulou ve ark 2003, Ejeil ve ark 2003) uyumlu olarak bu çalışmada da Gİ ile DOS IL-1 β konsantrasyonu arasında ilişki görülmüştür. Sitokin seviyeleri ve klinik periodontal parametreler arasında ilişki ile ilgili çok farklı sonuçların ortaya çıkmasında çeşitli faktör rol oynayabilmektedir. Hasta ve bölge seçimi, kullanılan örnekleme yöntemi, klinik değerlendirmenin zamanlaması, periodontal tedavi protokolündeki ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesindeki olası farklılıklar bu faktörler arasında yer almaktadır. Ayrıca anemik hasta grubumuzda periodontal tedavi öncesi DOS IL-1 β seviyeleri ile klinik parametreler arasında herhangi korelasyon

saptanamazken, tedavi sonrası DOS IL-1 β konsantrasyonu ile Pİ ve Gİ skorları arasında pozitif bir ilişkinin bulunmasını izah etmek güçtür.

Hem salya hem de DOS'ta bulunan laktoferrin (Tenovuo ve ark. 1991), bakterisit ve bakteristatik etki gösterir (Friedman ve ark. 1983). Sağlıklı bireylere kıyasla periodontitisli bölgelerde DOS laktoferrin konsantrasyonu anlamlı derecede fazla bulunmaktadır (Adonogianaki ve ark. 1993, 1996). Groenink ve ark (1999) periodontitis ve sağlıklı bireylerden aldıkları salya örneklerinde periodontitis grubunda total salyada LF miktarını kontrol grubuna göre daha fazla bulmalarına rağmen periodontitisli bireylerde LF konsantrasyonunu daha az bulmuşlardır. Ayrıca laktoferrin klinik parametrelerle sıkı korelasyon gösterir ve geleneksel klinik indekslere göre periodontal patolojinin daha hassas bir indikatörü olduğu düşünülmektedir (Tsai ve ark 1998). Periodontal tedavi sonrası DOS laktoferrin konsantrasyonunda anlamlı düşüşlerin olduğu (Tsai ve ark. 1998, Jentsch ve ark. 2004) gösterilmekle birlikte, herhangi bir değişiklik olmadığı da (Miyasaki ve ark. 1998) rapor edilmiştir. Bu sonuçlara paralel olarak bu çalışmanın kontrol grubunda da periodontal tedavi sonrasında anlamlı azalmalar görülmedi. Ancak deney grubunda sadece DOS laktoferrin konsantrasyonunda anlamlı azalma saptandı.

Serumdaki ve DOS'ta ferritin analizinde kullanılan immünassay sistemi olan otoanalizörlerle; hızlı, kolay, ekonomik, tekrarlanabilir ve hassas ölçümler yapmaktadır. Bilgilerimiz dahilinde daha önce otoanalizörde herhangi bir DOS örneğinin analizi yapılmamıştır. Serumdaki ferritin miktarını tespit edebilen otoanalizörün DOS ferritin miktarını tespit edip edemediğini anlamak için analiz öncesi bir pilot çalışma yapıldı ve otoanalizörün DOS kaynaklı ferritini ng/ml cinsinden tespit edebildiği görüldükten sonra çalışmaya devam edildi. Bilgilerimiz dahilinde literatürde periodontal hastalıklı bireylerde DOS ferritin seviyesinin araştırıldığı bir çalışma bulunamamıştır. Bu çalışmada periodontal tedavi sonrası her iki grupta da DOS ferritin konsantrasyonları anlamlı azalmalar gözlenmiştir.

Akut faz proteini olan ferritinin serum seviyesi ile enflamasyon şiddeti arasında pozitif bir ilişki olduğu bilinmektedir (Rogers ve ark 1994). Buna zıt olarak bu çalışmanın deney grubunda serum ferritin seviyesi anlamlı derecede yükselmiştir. Enflamasyonun ortadan kalkmasına rağmen serum ferritin seviyesindeki artış hastaların kullanmış oldukları oral demirden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Buna paralel olarak serum ferritin seviyesi artarken DOS ferritin seviyesi azaldığı için arasında herhangi bir korelasyonun bulunmamıştır.

Bu çalışmada elde ettiğimiz veriler ışığında daha kapsamlı ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte DEA'nın periodontal hastalıklar için direkt olarak bir risk oluşturmadığı kabul edilebilir.

Bu çalışmanın sınırları dahilinde aşağıdaki sonuçlara çıkarılabilir.

1. DEA'lı hastalarda periodontal tedavi sonrası gingival enflamasyon şiddeti de dahil olmak üzere klinik periodontal durumda iyileşme görülmüştür.
2. DEA'lı hastalarda DOS ve serum ferritin seviyeleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamaktadır.
3. DEA'lı hastaların periodontal tedavileri DOS laktoferrin konsantrasyonunu azaltmaktadır.
4. DEA'lı hastaların periodontal tedavileri DOS IL-1 β seviyelerini düşürmektedir.

6. ÖZET

S.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Periodontoloji Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2008

Şükrü ENHOŞ

**Demir Eksikliği Anemili Hastaların Periodontal Durumları ile Dişeti Oluğu Sıvısı
Ferritin, Laktoferrin ve IL-1 β Seviyelerinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi**

Bu çalışmanın amacı, demir eksikliği anemili hastaların periodontal durumlarının belirlenmesi ve dişeti oluğu sıvısı ferritin, laktoferrin ve IL-1 β seviyelerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesidir.

Araştırmanın deney grubu 19 demir eksikliği anemili kadın hastadan, kontrol grubu ise yaş ve periodontal hastalık şiddetine göre eşleştirilmiş Periodontoloji kliniğine başvuran 20 sistemik olarak sağlıklı kadından oluşmaktadır. Çalışma başlangıcında klinik periodontal parametreler ve hematolojik bulgular kaydedildi ve dişeti oluğu sıvısı örneklemeleri yapıldı. Klinik periodontal parametreler olarak sondalama cep derinliği, klinik ataşman seviyesi, plak indeksi ve gingival indeks skorları kaydedildi. Hematolojik olarak serum demir, serum ferritin, hemoglobin ve total demir bağlama kapasitesi değerleri kullanıldı. Dişeti oluğu sıvısı örneklemelerinde ferritin, laktoferrin ve IL-1 β seviyeleri saptandı. Yapılan ölçümler ve değerlendirmelerden sonra çalışmaya dahil edilen bütün bireylere diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesinden oluşan başlangıç periodontal tedavi yapıldı. Çalışma başlangıcından üç ay sonra başlangıçta yapılan periodontal ölçümler, hematolojik ve dişeti oluğu sıvısı örneklemeleri tekrarlandı. Ferritin analizi otoanalizörde “*two site chemiluminescence*” yöntemiyle, laktoferrin ve IL-1 β analizi ELISA yöntemi ile

değerlendirildi. Periodontal tedavi sonrası deney ve kontrol grubunda periodontal klinik parametreler azalmalar görüldü. Hematolojik değerlerden total demir bağlama kapasitesi her iki grupta da azalırken diğer değerler kontrol grubunda düşerken, deney grubunda yükseldi. Periodontal tedavi deney grubundaki DOS laktoferrin konsantrasyonlarını azaltmıştır. Tedavi sonrası her iki grupta da DOS ferritin konsantrasyonlarında anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Biyokimyasal bulgulardan IL-1 β konsantrasyonu her iki grupta da anlamlı derecede düşmüştür.

Bu çalışmanın sınırları içerisinde, demir eksikliği anemisi ve periodontal hastalıkların birbirleri için direkt bir risk oluşturmayacağı sonucuna varılmıştır.

7. SUMMARY

S.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Periodontoloji Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2008

Şükrü ENHOŞ

Evaluation of Periodontal Status of Patients with Iron Deficiency Anemia and Comparison of Gingival Crevicular Fluid Levels of Ferritin, Lactoferrin and IL-1 β

The aim of this study was to evaluate the periodontal status of patients with iron deficiency anemia and comparison of gingival crevicular fluid levels of ferritin, lactoferrin and IL-1 β .

Nineteen individuals with iron deficiency anemia (experiment) and 20 systemically healthy individuals (control) included to the study. At baseline, clinical periodontal indices, hematologic findings were recorded and gingival crevicular fluid samples were made. Probing depth, clinical attachment level, plaque index and gingival index was used as clinical periodontal parametres. Serum iron, serum ferritin, hemoglobin and total iron binding capacity was used for hemaetologic parametres. In gingival crevicular fluid samples, levels of ferritin, lactoferrin and IL-1 β were recorded. To all participants scaling and root planning were done where necessary. At third month, the measurements and analysis were repeated. Analysis of ferritin was made by autoanalyzer with “*two site chemiluminescence*” method, lactoferrin ve IL-1 β analysis were made by ELISA method.

In experimental group and control group, all clinical parametres were reduced after periodontal treatment. Total iron binding capacity were reduced in both groups. Gingival crevicular fluid concentration of IL-1 β was reduced in both groups. Also gingival crevicular

fluid lactoferrin concentration was reduced in experimental group and ferritin concentration in both group were reduced.

The results of this study showed that iron deficiency anemia is not a direct risk factor for periodontal diseases.

KAYNAKLAR

- Abbas A, Lichtman AH and Pober JS (2000)** *Cytokine* In “Cellular and Molecular Immunology”, 235-269, WB Saunders Company Philadelphia.
- Adonogianaki E, Mooney J & Kinane DF (1996)** *Detection of stable and active periodontitis sites by clinical assessment and gingival crevicular acute-phase protein levels.* Journal of Periodontal Research 31,135–143
- Adonogianaki E, Moughal NA & Kinane DF (1993)** *Lactoferrin in the gingival crevice as a marker of polymorphonuclear leucocytes in periodontal diseases.* Journal of Clinical Periodontology 20, 26–31.
- Alexander DCC, Martin JC, King PJ, Powell JR, Caves J, Coher ME (1996)** *Interleukin-1 beta, prostaglandin E, immunoglobulin G subclasses in gingival crevicular fluid in patients undergoing periodontal therapy:* J Periodontol; 67: 755-762
- Andrews NC (2005)** *Molecular control of iron metabolism* Best Practice & Research Clinical Haematology Vol. 18, No. 2, pp. 159–169
- Andrews NC, Bridges KR (2003)** *Disorders of iron metabolism.* Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood II (6. Baskı); p.437-442.
- Ataoglu H, Alptekin NÖ, Haliloğlu S, Gürsel M, Ataoglu T, Serpek B, Durmuş E (2002)** *Interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid,* Clin Oral Impl Res, 13, 470-476.
- Atilla G, Kütükçüler N (1998)** *Crevicular fluid interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α and interleukin-6 levels in renal transplant patients receiving cyclosporine A.* J Periodontol 69, 784-790.
- Aydın Y (2007)** *Demir Eksikliği Anemisi* Cerrahpaşa İç Hastalıklar Yazıcı, Hamuryudan, Sonsuz, İstanbul Medikal Yayıncılık; 145-147

- Bang J, Rosenbusch C, Ahmad-Zadeh C, Cimasoni G (1972)** *Isoenzymes of lactic dehydrogenase in human gingival fluid.* Helv Odontol Acta 16, 89-93
- Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS and Offenbacher S (1996)** *Periodontal disease and cardiovascular disease,* J Periodontol, 67, 1123-1137.
- Beck JD and Arbes SJ (2002)** *Epidemiology of Gingival and Periodontal Diseases* In “Carranza’s Clinical Periodontology” Ed. by MG Newman, HH Takei, FA Carranza, 9th ed, 5, 74-94, WB Saunders Co. Philadelphia, London, New York, St.Louis, Sidney, Toronto.
- Beck JD, Offenbacher S (2005)** *Systemic Effects of Periodontitis: Epidemiology of Periodontal Disease and Cardiovascular Disease* J Periodontol Nov, Vol. 76, No. 11-s: 2089-2100
- Berçem İ, İçağasıoğlu D, Cevit O, Ergür AT, G Berçem, Gültekin A, Sütçü I (1999)** *Sivas'ta 12-18 Yaş Grubu Adolesanlarda Demir Eksikliği Ve Demir Eksikliği Anemisi Prevalansı* Türkiye Klinikleri J Pediatr, 8:15-20
- Boldt DH (1999)** *New perspectives on iron: an introduction.* Am J Med Sci. Oct;318(4):207-12.
- Bulut Ş, Berker E, Eratalay K, Tezcan Ersoy F (1998)** *Juvenil ve hızlı ilerleyen periodontitisli hastaların dişeti oluğu sıvısı örneklerinde interleukin-1 β düzeylerinin incelenmesi:* Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi; 22: 53-60
- Chackerian A ve ark (2007)** *IL-1 Receptor Accessory Protein and ST2 Comprise the IL-33 Receptor Complex.* The Journal of Immunology, Volume 179(4), pages 2551-5.
- Chawla TN, Kapoor, KK, Teotia SPS & Singh NK (1971)** *Anaemia and periodontal disease – a correlative study.* Journal of the Indian Dental Association April, 67–78.
- Ciancio SG (2005)** *Medications: a risk factor for periodontal disease diagnosis and treatment.* J Periodontol. Nov;76(11 Suppl):2061-5

- Cimasoni G (1974)** *The crevicular fluid updated*. Monographs in oral science, Basel, Switzerland, Karger s,12.
- Cutler CW, Stanford TW, Abraham C, Cederberg RA, Boardman TJ and Ross C (2000)** *Clinical benefits of oral irrigation for periodontitis are related to reduction of pro-inflammatory cytokine level and plaque*, J Clin Periodontol, 27, 134-143.
- Czerniuk MR, Gorska R, Filipiak KJ, Opolski G (2004)** *Inflammatory response to acute coronary syndrome in patients with coexistent periodontal disease*, J Periodontol, 75, 1020-1026.
- Decker J (2000)** *Cytokine* In “Introduction to Immunology”, 89-99, Blackwell Science, Inc, USA.
- Delima AJ, Oates T, Assuma R, Schwartz Z, Cochran D, Amar S, Graves DT (2001)** *Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis* J Clin Periodontol. Mar;28(3):233-40.
- Dhur A, Galan P ve Herberg S (1989)** *Iron status, immune capacity and resistance to infections*. Comp. Biochem.Physiol. A. 94:11-19
- Dietrich T, Garcia RI (2005)** *Associations Between Periodontal Disease and Systemic Disease: Evaluating the Strength of the Evidence* J Periodontol Nov, Vol. 76, No. 11-s: 2175-2184
- Dinareello CA (2000)** *Proinflammatory Cytokines* Chest ;118;503-508
- Ejeil AL, Gaultier F, Igondjo-Tchen S, Senni K, Pellat B, Godeau G, Gogly B (2003)** *Are cytokines linked to collagen breakdown during periodontal disease progression?* J Periodontol: 74: 196–201.
- Emingil G, Buduneli E, Aliyev A, Akilli A, Atilla G (2000)** *Association between periodontal disease and acute myocardial infarction*. J Periodontol. Dec;71(12):1882-6

- Engelbretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti RS, Grbic JT, Lamster IB (2004)** *Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1beta and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes.* J Periodontol: 75: 1203–1208.
- Figueredo CMS, Riberio MSM, Fischer RG, Gustafssen MSM (1999)** *Increased interleukin-1beta (IL-1b) concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis:* J Periodontol; 70 :1457-1463
- Fine DH and Furgang D (2002)** *Lactoferrin iron levels affect attachment of Actinobacillus actinomycetemcomitans to buccal epithelial cells.* J Periodontol 73,616–623.
- Friedman SA, Mandel ID, Herrera MS (1983).** *Lysozyme and lactoferrin quantitation in the crevicular fluid.* J Periodontol. Jun;54(6):347-350
- Galan P, Thibault H, Preziosi P ve Herberg S (1992)** *Interleukin 2 production in iron deficient children* Biol.Trace Elem Res. 32: 421-6
- Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A (2000)** *Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment.* J Periodontol: 71: 1535–1545.
- Garcia RI, Henshaw MM and Kral EA (2001)** *Relationship between periodontal disease and systemic health,* Periodontology 2000, 25, 21-36.
- Gemmell E, Winning TA, Grieco DA, Bird PS, Seymour GJ (2000)** *The Influence of Genetic Variation on the Splenic T Cell Cytokine and Specific Serum Antibody Responses to Porphyromonas gingivalis in Mice* J Periodontol Jul Vol. 71, No. 7: 1130-1138.
- Genco RJ, Trevisan M, Wu T & Beck JD (2001)** *Periodontal disease and risk of coronary heart disease.* Journal of the American Medical Association 285, 40–41.

- Giannopoulou C, Cappuyns I and Mombelli A (2003)** *Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level*, J Clin Periodontol, 30, 145-153.
- Goldstein H (1937)** *Systemic and blood-picture findings in several hundred periclasiafree - involved individuals*. Journal of Dental Research 16, 320.
- Golz A, Netzer A, Goldenberg D, Westerman ST, Westerman LM, Joachims HZ (2001)** *The association between iron-deficiency anemia and recurrent acute otitis media*. Am J Otolaryngol; 22: 391-4.
- Gonzales JR, Herrman JM, Boedeker RH, Francz PI, Biesalki H and Meyle J (2001)** *Concentration of interleukin-1 β and neutrophil elastase activity in gingival fluid during experimental gingivitis*, J Clin Periodontol, 28, 544-549.
- Gorska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madalinski K (2003)** *Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis*. J Clin Periodontol: 30: 1046–1052
- Groenink J, Walgreen-Weterings E, Nazmi K, Bolscher JGM, Veerman ECI, van Winkelhoff AJ, Nieuw Amerongen AV (1999)** *Salivary lactoferrin and low-Mr mucin MG2 in Actinobacillus actinomycetemcomitans associated periodontitis*. J. Clin. Periodontol. 26:269–275.
- Grossi SG., Zambon JJ, Ho AW, Kock G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM & Genco RJ (1994)** *Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss*. J Periodontol 65, 260–267.
- Haake SK, Newman MG, Nisengard RJ and Sanz M (2002)** *Periodontal Microbiology* In “Carranza’s Clinical Periodontology” Ed by Newman MG, Takei HH and Carranza FA, 97-112 WB, Saunders.

- Haversen L, Ohlsson BG, Hahn-Zoric M, Hanson LA and Mattsby-Baltzer I (2002)**
Lactoferrin down-regulates the LPS induced cytokine production in monocytic cells via NF-kappa B. Cell. Immunol. 220: 83–95
- Hutter JW, Van der Velden U, Varoufaki A, Huffels RAM, Hoek FJ, Loos BG(2001)**
Lower numbers of erythrocytes and lower levels of hemoglobin in periodontitis patients compared to control subjects. J Clin Periodontol; 28: 930–936.
- Jeffcoat MK, Hauth JC, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Hodgkins PM, Goldenberg RL (2003)** *Periodontal Disease and Preterm Birth: Results of a Pilot Intervention Study*
J Periodontol Aug, Vol. 74, No. 8: 1214-1218.
- Jentsch H, Sievert Y, Göcke R (2004)** *Lactoferrin and other markers from gingival crevicular fluid and saliva before and after periodontal treatment. J Clin Periodontol; 31: 511–514.*
- Jin LJ, Leung WK, Corbet EF, Soder B (2002)** *Relationship of changes in IL-8 levels and granulocyte elastase activity in GCF to subgingival periodontopathogens following non-surgical periodontal therapy in subjects with chronic periodontitis. J Clin Periodontol 29, 604-614.*
- Jordan WJ, Eskdale J, Lennon GP, Pestoff R, Wu L, Fine DH and Gallagher G (2005)** *A nonconservative, coding single-nucleotide polymorphism in the N-terminal region of lactoferrin is associated with aggressive periodontitis in an African-American, but not a Caucasian population Genes and Immunity 6, 632–635*
- Karabiber H, Özgen Ü, Özcan C, Soylu H, Kutlu O, Sarıbaş S (2000)** *Demir eksikliği anemili çocuklarda tedavinin mental skor ve uyarılmış potansiyellere etkisi. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi;10(4):194-198.*
- Kılınç M, Yüreğir GT, Ekerbiçer H (2002)** *Anemia and iron deficiency anemia in South-east Anatolia Eur J Haematol:69;280-283(a17)*

- Kımk S, Altay Ç (1999)** *Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi* .Pediatrik Gelişmeler 1.baskı. Ankara: Sinem Basımevi; p.745-60.
- Kinane DF, Attstrom R (2005)** *Advances in the pathogenesis of periodontitis. Group B consensus report of the fifth European Workshop in Periodontology*. J Clin Periodontol; 32 (Suppl. 6), 130–131.
- Koç A, Kösecik M, Vural H, Erel O, Ataş A, Tatli MM (2000)** *The frequency and etiology of anemia among children 6-16 years of age in the southeast region of Turkey*. Turk J Pediatr. Apr-Jun;42(2):91-5.
- Kuvibidila S, Dardenne M, Savino W, Lepault F(1990)** *Influence of iron-deficiency anemia on selected thymus functions in mice: thymulin biological activity, T-cell subsets, and thymocyte proliferation*. Am J Clin Nutr; 51: 228-32.
- Lainson PA, Brady PP & Fraleigh CM (1968)** *Anemia, a systemic cause of periodontal disease?* J Periodontol 39, 35–38.
- Lamster IB (1997)** *Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests*. Annals of Periodontology 2, 123–137.
- Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim- van Dillen, PME & van der Velden U (2000)** *Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients*. J Periodontol 71, 1528–1534.
- Löe H, Silness J (1963)** *Periodontal disease in pregnancy*, Acta Odontol Scand, 21,533
- Masada MP, Persson R, Kenney JS, Lee SW, Page RO, Allison AC (1990)** *Measurement of interleukin-1 α and interleukin-1 β in gingival crevicular fluid: Implications for the pathogenesis of periodontal disease*: J Periodont Res; 25: 156-1 63
- Mealey BL ve Oates TW (2006)** *Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases* J Periodontol; 77:1289-1303.

- Meng H, Xu L, Li Q, Han J & Zhao J (2007)** *Determinants of host susceptibility in aggressive periodontitis* Periodontology 2000, Vol. 43, 2007, 133–159
- Miyasaki KT, Voganatsi A, Huynh T, Marcus M & Underwood S (1998)** *Calprotectin and lactoferrin levels in the gingival crevicular fluid of children.* J Periodontol 69, 879–883.
- Nakashima K, Demeurisse C, Cimasoni G (1994)** *The recovery efficiency of various materials for sampling enzymes and polymorphonuclear leukocytes from gingival crevices.* J Clin Periodontol 21, 479-483.
- Nathan ve Oski (2003)** *Iron Deficiency* Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood II (6. Baskı); p.22-54.
- Needleman I (2002)** *Aging and Periodontium* In “Carranza's Clinical Periodontology” Ed. by MG Newman, HH Takei, FA Carranza, 9th ed, 3, 58-62. WB Saunders Co. Philadelphia, London, New York, St.Louis, Sidney, Toronto.
- Nieken J, Mulder NH, Buter J, Vellenga E, Limburg PC, Piers DA & de Vries EG (1995)** *Recombinant human interleukin- 6 induces a rapid and reversible anemia in cancer patients.* Blood 86, 900–905.
- Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu, A, Soga Y & Murayama Y (2003)** *Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor- α in a 2-way relationship.* Journal of Periodontology 74, 97–102.
- Nunn M (2003)** *Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors.* Periodontology 2000 32, 11–23.
- Offenbacher S (1996)** *Periodontal diseases: Pathogenesis,* Ann Periodontol;1, 821-878.
- Offenbacher S, Lief S, Boggess KA, Murtha PN, Medianos PN, Champagne CME et al (2001)** *Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcomes or prematurity and growth restriction,* Ann Periodontol, 6,164-174

- Oppenheimer SJ (2001)** *Iron and its relation to immunity and infectious disease.* J Nutr; 131: 616S-33S.
- Ozkavaf A, Aras H, Huri CB, Mottaghian-Dini F, Tozum TF, Etikan I, Yamalik N, Caglayan F (2000)** *Relationship between the quantity of gingival crevicular fluid and clinical periodontal status.* J Oral Sci, 42: 231-238,.
- Page RC, Beck JD (1997)** *Risk assessment for periodontal diseases.* Int Dent J: 47: 61–87.
- Papapanou PN (2002)** *Population Studies of Microbial Ecology in Periodontal Health and Disease* Annals of Periodontology December, Vol. 7, No. 1: 54-61
- Pihlstrom BL (2001)** *Periodontal risk assessment, diagnosis and treatment planning,* Periodontology 2000, 25, 37-58
- Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW (2005)** *Periodontal diseases.* Lancet; 366:1809-1820
- Ponka P (1999)** *Cellular iron metabolism.* Kidney Int Suppl. Mar;69:S2-11.
- Rasmussen L, Hanstrom L and Lerner UH (2000)** *Characterization of bone resorbing activity in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis,* J Clin Periodontol, 27,41-52.
- Rawlinson A, Dalati MH, Rahman S, Walsh TF and Fairclough AL (2000)** *Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid,* J Clin Periodontol, 27, 738-43.
- Reddy MS, Geurs NC, Jeffcoat RL, Proskin H, Jeffcoat MK (2000)** *Periodontal Disease Progression* J Periodontol Oct, Vol. 71, No. 10: 1583-1590.
- Roger JT (1996)** *Ferritin translation by interleukin-1 and interleukin- 6: The role of sequences upstream of the start codons of the heavy and light subunit genes.* Blood 87:2525, 1996

- Santos-Rosa M, Bienvenu J and Whicher J (1999)** *Cytokines* In “Tietz Textbook of Clinical Chemistry” Ed. by CA Burtis and ER Ashwood, 541-604, 3th ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania.
- Schooll TO, Reilly T (2000)** *Anemia, iron and pregnancy outcome.* J Nutr;130(Suppl 2):443S-7S.
- Scrimshaw NS, SanGiovanni JP (1997)** *Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview.* Am J Clin Nutr 66: 464S-77S.
- Siegel EH (1945)** *Total erythrocyte, leukocyte and differential white cell counts of blood in chronic periodontal disease.* J Dent Res 24, 270–271.
- Silness P and Løe H (1964)** *Periodontal disease in pregnancy. II Correlation between oral hygiene and periodontal condition,* Acta Odontol Scand, 22,112-135.
- Silver JG, Martin AW and McBride BC (1977)** *Experimental transient bacteraemias in human subjects with varying degrees of plaque accumulation and gingival inflammation,* J Clin Periodontol, 4, 92-99
- Socransky SS, Haffajee AD (2002)** *Dental biofilms: difficult therapeutic targets.* Periodontol 2000: 28: 12–55.
- Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM and Lindhe J (1984)** *New concepts of destructive periodontal disease,* J Clin Periodontol, 11, 21-32.
- Soyano A, Gomez M (1999)** *Role of iron in immunity and its relation with infections.* Arch Lationam Nutr; 49: 40S-46S (Abstract).
- Stashenko P, Jandinski JJ, Fujiyoshi P, Rynar J, Socransky SS (1991)** *Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease.* J Periodontol: 62: 504–509
- Tatakis DN, Trombelli L (2004)** *Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis 1. Background review and rationale,* J Clin Periodontol 31,229-238

- Taylor GW (2001)** *Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiological perspective.* Annals of Periodontology 6, 99–112
- Teng YT, Taylor GW, Scannapieco F, Kinane DF, Curtis M, Beck JD, Kogon S (2002)** *Periodontal health and systemic disorders* J Can Dent Assoc. Mar;68(3):188-92.
- Tenovuo J, Lumikari M, Soukka T. Salivary lysozyme, lactoferrin and peroxidases (1991)** *Antibacterial effects on cariogenic bacteria and clinical applications in preventive dentistry.* Proc Finn Dent Soc;87:197-208.
- Tran TN, Eubanks SK, Schaffer KJ, Zhou CYJ and Linder MC (1997)** *Secretion of Ferritin by Rat Hepatoma Cells and Its Regulation by Inflammatory Cytokines and Iron* Blood, Vol 90, No 12 (December 15), pp 4979-4986
- Tsai CC, Ho YP, Chen CC (1995)** *Levels of interleukin-1 and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis* J Periodontol;66: 852-859
- Tsai CC, Kao CC and Chen CC (1998)** *Gingival crevicular fluid lactoferrin levels in adult periodontitis patients.* Australian Dental Journal 43, 40–44.
- Tüter G, Kurtiş B, Serdar M (2001)** *Interleukin-1 β and Thiobarbituric Acid Reactive Substance (TBARS) Levels After Phase I Periodontal Therapy in Patients With Chronic Periodontitis* J Periodontol July, Vol. 72, No. 7, Pages 883-888
- Ülkü B (2001)** *Demir eksikliği anemisi.*In: Soysal T, Soykan L (eds). Anemiler.1. baskı. İstanbul: Kaya Basımevi;p.23-27.
- Van Dyke TE and Dave S (2005)** *Risk Factors for Periodontitis* J Int Acad Periodontol. January ; 7(1): 3–7.
- Vardar S, Baylas H, Huseyinov A (2003)** *Effects of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibition on Gingival Tissue Levels of Prostaglandin E2 and Prostaglandin F2alpha and Clinical Parameters of Chronic Periodontitis.* J Periodontol Jan, Vol. 74, No. 1: 57-63

- Walter T, De Andraca I, Chadud P ve Perales CG (1989)** *Iron Deficiency Anemia: Adverse Effects on Infant Psychomotor Development* Pediatrics Vol. 84 No. 1 July, pp. 7-17
- Walter T, Kovalskys J, Stekel A (1983)** *Effect of mild iron deficiency on infant mental development scores.* J Pediatr; 102: 519-22.
- Ward PP, Paz E and. Conneely OM (2005)** *Multifunctional roles of lactoferrin: a critical overview* Cell. Mol. Life Sci. 62 ,2540–2548
- Wei P-F, Ho K-Y, Ho Y-P, Wu Y-M, Yang Y-H, Tsai C-C (2004)** *The investigation of glutathione peroxidase, lactoferrin, myeloperoxidase and interleukin-1b in gingival crevicular fluid: implications for oxidative stress in human periodontal diseases.*J Periodont Res ,39; 287–293
- WFP (2004)** *Nutrition in Emergencies WFP Experiences and challenges and micronutrient fortification: WFP experiences and ways forward.* WFP Policy papers May.
- WHO (1997)** *Nutritional Anaemias.* World Health Organization, Geneva, Technical Report Series, No. 503.
- WHO (2001)** *Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control.* A Guide for Programme Managers. Document WHO/NHD/01.3. WHO, Geneva, Switzerland.
- Wilton JMA, Bampton JLM, Griffiths GS, Curtis MA, Life JS, Johnson NW, Powell JR, Harrop GJ, Critchley P (1992)** *Interleukin-1 beta levels in gingival crevicular fluid from adults with previous evidence of destructive periodontitis:* J Clin Periodontol, 19: 53-57
- Yavuzylmaz E, Yamalik N, Bulut Ş, Özen S, Ersoy F, Saatçi Ü (1995)** *The gingival crevicular fluid interleukin-1 and tumor necrosis factor-α levels in patients with rapidly progressive periodontitis:* Australian Dental Journal; 40: 46-49

Yoshinari N, Kawase H, Mitani A, Ito M, Sugiishi S and Matsuoka M (2004) *Effects of scaling and root planing on the amounts of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist and the mRNA expression of interleukin-1 β in gingival crevicular fluid and gingival tissues*, J Periodontol Res, 39, 158-67

9. ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Antalya’da doğdu. Naciye Havva Manavuşak İlkokulu’nu 1987’de, Antalya Anadolu Lisesi’ni 1995’de bitirdi. G. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi’nden 2000 yılında mezun oldu. 2002’de S. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı’nda doktora öğrencisi olarak göreve başladı. 2005’de aynı Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak atandı. Halen aynı görev yerinde çalışmaya devam etmektedir.

10. TEŞEKKÜR

Çalışmamızın başarıya ulaşmasında emeği geçen, S.Ü. Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı başkanı Prof.Dr. Şamil Ecirli ve ekibine, başta Prof. Dr.Sadık Büyükbaş olmak üzere S.Ü. Biyokimya Bölümü çalışanlarına, Prof. Dr. Sait BODUR'a, 223/2564 nolu proje ile maddi destek sağlayan S.Ü. Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğüne, bölümümdeki bütün arkadaşlarıma ve hocalarıma, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme, eşime ve kızlarıma teşekkürlerimi bir borç bilirim.