



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**SİĞARA KULLANAN VE KULLANMAYAN
GENERALİZE KRONİK PERİODONTİTİSLİ
HASTALARDA FAZ I PERİODONTAL TEDAVİ ÖNCESİ
VE 6 AY SONRASI VE-CADHERİN VE VEGF
SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Burcu TABAN

**Samsun
Nisan-2020**



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**SİGARA KULLANAN VE KULLANMAYAN
GENERALİZE KRONİK PERİODONTİTİSLİ
HASTALARDA FAZ I PERİODONTAL TEDAVİ ÖNCESİ
VE 6 AY SONRASI VE-CADHERİN VE VEGF
SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Burcu TABAN

Prof. Dr. Elif Eser ACAREL

**Samsun
Nisan-2020**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanması aşamasında bilgi ve deneyimiyle bana her konuda yol gösteren, yardımını ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Elif Eser ACAREL'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini her zaman hissettiğim, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bizlere ihtiyaç duyduğumuz eğitim ve çalışma ortamını sağlayan sayın hocam Prof. Dr. Umur SAKALLIOĞLU'na ve tüm Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Çalışmamızın biyokimyasal analizinde bilgi ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Bahattin AVCI'ya ve Biyokimya Anabilim Dalı Labaratuarı çalışanlarına,

Çalıştığım yıllar boyunca her zaman yanımda olan, birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım Periodontoloji Anabilim Dalı asistan arkadaşlarıma,

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

Uzmanlık eğitimim sırasında hoşgörüsü, desteği ve mesafeleri aşan sevgisiyle her zaman yanımda olan, hayat arkadaşım, eşim Ömer TABAN'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, PYO.DIS.1904.19.007 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

SİGARA KULLANAN VE KULLANMAYAN GENERALİZE KRONİK PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA FAZ I PERİODONTAL TEDAVİ ÖNCESİ VE 6 AY SONRASI VE-CADHERİN VE VEGF SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Çalışmamızda; sigara kullanan ve kullanmayan generalize periodontitisli bireylere geleneksel cerrahi olmayan Faz I tedavi tüm-ağız debridman (TAD) protokolüyle gerçekleştirilerek, tedaviden 6 ay sonra ve tedavi öncesi iyileşme durumları kıyaslanmıştır. Sigaranın bu tedavi protokolünün etkinliğine yansımaları görebilmek için dişeti oluğu sıvısı (DOS) VEGF ve VE-cadherin düzeylerinin tespiti yapılmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya sistemik sağlıklı 11 sigara kullanan (grup 1), 12 sigara kullanmayan (grup 2) generalize kronik peridontitisli, 13 sigara kullanan (grup 3) ve 13 sigara kullanmayan (grup 4) sağlıklı hasta dahil edildi ve generalize kronik periodontitisli gruplara TAD tedavisi uygulandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ayda periodontal durumu değerlendiren klinik ölçümler yapıldı ve en derin cep derinliğine sahip 2 diş bölgesinden DOS örnekleri toplandı. ELISA yöntemiyle DOS VE-cadherin ve VEGF seviyeleri tespit edilerek grup içi ve gruplar arası değerlendirmeler gerçekleştirildi. Toplanan klinik veriler ve DOS hacimleri de çalışma parametreleri olarak kullanıldı.

Bulgular: TAD tedavisi sonrası klinik parametreler ve DOS hacminde tüm gruplarda düşüş görüldü. Grup 1 ve grup 2 de VEGF total miktarları tedavi sonrası anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$). Her iki grupta da tedavi sonrası total VE-cadherin miktarlarında başlangıca göre fark bulunmadı.

Sonuç: Bulgularımız, sigara kullanan ve kullanmayan bireylerde TAD tedavisi sonucu periodontal iyileşmenin geçirgenlik ve damarlanmada azalış yönünde olacağı fikrini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Periodontitis, Sigara, Tüm-Ağız Debridman, VE-cadherin, VEGF

Burcu TABAN, Uzmanlık Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi-Samsun, Nisan-2020

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE LEVELS OF VE-CADHERIN, VEGF IN SMOKING AND NON-SMOKING GENERALIZED CHRONIC PERIODONTITIS PATIENTS BEFORE PHASE I PERIODONTAL THERAPY AND 6 MONTHS AFTER TREATMENT

Aim: In our study, traditional non-surgical Phase I treatment for individuals with and without smoking generalized periodontitis was performed with the full-mouth debridement (FMD) protocol and their recovery status was compared 6 months after treatment and before treatment. In order to see the reflection of smoking on the effectiveness of this treatment protocol, gingival crevicular fluid (GCF) VEGF and VE-cadherin levels were determined.

Material and Method: The study included 13 smokers with periodontitis (group 1), 13 non-smokers with periodontitis (group 2), 13 smokers without periodontitis (group 3) and 13 non-smokers without periodontitis, all of whom are systemically healthy male patients and FMD treatment was applied to generalized chronic periodontitis groups. Clinical measurements were made before and after (6 months) treatment and gingival crevicular fluid (GCF) samples were collected from two teeth with the deepest pocket depths. VE-cadherin and VEGF levels were determined in GCF samples by ELISA and intra-/inter group assessments were done. The collected clinical data and GCF volumes were also utilized as the study parameters.

Results: After TAD treatment, clinical parameters and DOS volume decreased in all groups. Total amounts were found to be significantly lower after treatment ($p < 0.05$). No difference was found in the total VE-cadherin amounts from baseline.

Conclusions: Our findings support the idea that periodontal healing will decrease in permeability and vascularity as a result of TAD treatment in smokers and non-smokers.

Keywords: Periodontitis, Smoking, Full-Mouth debridement, VE-cadherin, VEGF

Burcu TABAN, Specialty Thesis
Ondokuz Mayıs Üniversitesi-Samsun, April-2020

SİMGELER VE KISALTMALAR

CHX	: Klorheksidin
DOS	: Dişeti oluğu sıvısı
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
ELISA	: Enzime bağlı immünosorban yöntem
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
Gİ	: Gingival indeks
HIF-1	: Transkripsiyon faktör-1
ICAM-1	: Hücreler arası adezyon molekülü-1
IFN	: Interferon
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IgG	: Immunglobulin G
IL-8	: Interlökin-8
KAK	: Klinik ataşman kaybı
KYKYD	: Kadranlı yüzey ve kök yüzeyi düzleştirilmesi
MCP	: Monosit kemoatraktan protein
MDP	: Mikrobiyal dental plak
MIP	: Makrofaj enflamasyon proteini
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NO	: Nitrik oksid
PDGF	: Trombosit kökenli büyüme faktörü
PDGFs	: Platelet kökenli büyüme faktörleri
PDL	: Periodontal ligament
PGE₂	: Prostaglandin E ₂
Pİ	: Plak indeksi
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SCD	: Sondlama cep derinliği
SKİ	: Sondlamada kanama indeksi
TAD	: Tüm ağız debridmanı
FMD	: Tüm ağız dezenfeksiyonu
TGF-β	: Dönüştürücü büyüme faktörü beta

TNF-α	:	Tümör nekroz faktör alfa	
VCAM-1	:	Vasküler sellüler adezyon molekülü-1	
VE-Cadherin	:	Vasküler endotelyal	cadherin
VEGF	:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü	



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 Periodontal Hastalıklar	5
2.1.1 Kronik Periodontitis.....	6
2.1.2 Kronik Periodontitis Patogenezi	7
2.2 Sigara	10
2.2.1 Sigaranın Periodonsiyum Üzerine Etkileri	11
2.2.2 Sigaranın Patogenezise Etkisi	13
2.3 Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS)	14
2.4 Anjiyogenezis	16
2.5 VEGF	18
2.6 VE- Cadherin	20
2.7 Tüm Ağız Debridman (TAD)	22
3. MATERYAL VE METOT.....	26
3.1 Hasta Seçimi	26
3.2 Klinik ve Radyolojik Muayene.....	26
3.2.1 Plak İndeksi (Silness-Löe 1964).....	27
3.2.2 Gingival İndeks (Löe-Silness 1963)	27
3.2.3 Sondlamada Kanama İndeksi.....	28
3.2.4 Sondlama Cep Derinliği	28
3.2.5 Klinik Ataşman Seviyesi	28
3.3 Çalışma Gruplarının Oluşturulması	28
3.4 DOS Örneklerinin Elde Edilmesi	29
3.5 Tüm Ağız Debridman (TAD) Tedavisi	30
3.6 Biyokimyasal Verilerin Elde Edilmesi	31
3.6.1 Kâğıt Şeritlerden DOS İzolasyonu	31

3.6.2 İnsan Vasküler Endotelyal Cadherin Kompleks (VE-Cadherin)	
Konsantrasyonlarının Belirlenmesi.....	32
3.6.3 İnsan Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) Konsantrasyonlarının	
Belirlenmesi.....	33
3.7 İstatistiksel Verilerin Elde Edilmesi	34
4. BULGULAR.....	35
4.1 Klinik Bulgular	35
4.2 Biyokimyasal Bulgular	47
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
KAYNAKLAR	68
ÖZGEÇMİŞ	89

1. GİRİŞ

Periodontal hastalıklar, dişleri destekleyen periodontal ligament, kemik ve diş etini etkileyerek diş kaybına ve sistemik iltihaplanmaya neden olabilen çeşitli enflamatuvar koşulları içerir. Kronik periodontitis, tedavi edilmeyen diş eti iltihabının kemik ve ligament kaybına ilerlediğinde, hastalığın ayırt edici özelliği olan ve sonunda diş kaybına yol açabilen derin periodontal cepler oluşmasıyla ortaya çıkar¹. Kronik periodontitisin ilerlemesi sistemik ve çevresel faktörler tarafından hızlandırılabilir². Genel olarak, kronik periodontitis yetişkinleri etkiler ve çoğunlukla plak/diş taşı olan yerel faktörlerin miktarıyla uyumlu olup, alevlenme dönemleri ile yavaş ilerlemeye meyillidir³. Periodontitisin etiyolojisi bakteridir⁴. İnsan ağız boşluğu, önemli ve sürekli gelişen bir mikrobiyal tür yükü barındırmaktadır. Konak ve mikroplar arasındaki ekolojik etkileşimler hastalığın şiddetini belirler⁵. Periodontal hastalık patogeneğinde, nötrofil cevabının veya antijen-antikor ilişkisinin oluşmasında, bağ dokusu ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinde; konağı hastalığa duyarlı hale getiren çevresel, kazanılmış ve genetik risk faktörlerinin de önemli bir yeri vardır⁶.

Sigara, periodontitis için değiştirilebilir güçlü bir risk faktörüdür. 1990’larda ve 2000’lerde yapılan birçok çalışma sigara ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi araştırmış ve sonuçta sigaranın periodontal hastalık riskini artırdığı ve sigara dumanına maruz kalmayla riskin büyüklüğünün orantılı olduğu görülmüştür⁷⁻¹². Sigara, subgingival plağın mikrobiyal bileşiminde değişime neden olur¹³. Nötrofil fonksiyonlarını, fibroblast aktivitelerini, antikor üretimini ve vasküler faktörleri değiştirerek immün yanıtı zayıflatır^{14,15}. Bu etkilerin bir sonucu olarak sigara periodontal tedavinin sonucunu olumsuz yönde etkiler⁶. Sigaraya bağlı oluşan; azalmış nötrofil ve fibroblast fonksiyonu¹⁶, azalmış immünglobulin G(IgG) üretimi¹⁷, artmış periopatojen prevalansı¹⁸, mekanik tedavi ile patojenlerin eliminizasyon zorluğu¹⁹, büyüme faktörü üretimindeki azalma gibi etkiler sigaranın periodonsiyuma olan etkilerini ortaya koymaktadır²⁰. Dişeti çekilmesi, klinik ataçman kaybı, furkasyon problemi, sondalamada cep derinliği ve diş mobilitesinin görülme sıklığı ve şiddetinin, sigara içenlerde hiç içmemiş bireylere göre daha fazla olduğu gözlenmiştir²¹. Ayrıca, sigara içen bireylerde supragingival diş taşı daha fazla saptanmıştır²². Sigara içmeyi bırakan bireylerin; sondalama derinliği, klinik ataçman kaybı ve alveolar kemik kaybı değerlerinin sigara içen ve hiç sigara içmemiş bireylere ait skor değerleri arasında olduğu gösterilmiştir^{12,23,24}.

Sigaranın periodontal hastalıkların tedavileri üzerinde olumsuz etkisi olduğu ve tedaviye yanıt vermeyen periodontitis hastalarının %90'ının sigara içen bireylerden oluştuğu belirtilmiştir²⁵. Çok sayıda çalışma sigara içen ve sigara içmeyen bireylerde, cerrahi olmayan tedaviye verilen yanıtı karşılaştırmıştır²². Çalışmaların çoğu, sigara içmeyenlerde sigara içenlere kıyasla sondalama cep derinliğinde ve sondalamada kanamada önemli ölçüde daha fazla azalma ve cerrahi olmayan tedaviden sonra önemli ölçüde daha fazla klinik bağlanma kazancı olduğunu göstermektedir²⁶.

Enflamatuvar süreçten dolayı periodonsiyumun kan damarlarında yapısal ve fonksiyonel değişimler olur^{27,28}. Yaralanan dokunun iyi beslenmesi ve yeterli kan akımının sağlanması iyileşmeyi etkileyen önemli bir parametredir. Sigara; dişeti damarlarındaki kronik vazokonstrüksiyon ve hipoksiye yol açarak periodontal hastalığın daha şiddetli ve yaygın olmasına neden olmaktadır²⁹⁻³¹. Sigaranın, kan akımını azaltması sonucu dişetine yeterli oksijen ve kan hücrelerinin ulaşması engellenmiş olur³².

Sigarayla ilişkili hastalıklarla ilgili en tutarlı bulgulardan biri, endotel hasarına sebep olan endotelyal disfonksiyonun varlığıdır³³. Endotel hücrelerinin görevi; sıvıların, solitlerin, makromoleküllerin geçişini ve immün hücrelerin, taşıyıcı veziküllerle ile damar içinden dokular arasına taşınmasını ve stabilizasyonunu düzenlemektir^{34,35}. Hücreler arası temas, sıkı bağlantı ve yapışma bağlantılarıyla sağlanır. Endotel hücreleri, birkaç hücreye özgü cadherin proteinini eksprese eder. Vasküler endotel(VE)-cadherin, endotel hücre geçirgenliği, transendotelyal lökosit göçü ve yeni damar bağlantılarının oluşmasında çok önemli bir rol oynar³⁶. Bir hücre adezyon molekülü olarak VE-cadherinin adezyonu; homofilik, Ca^{2+} bağımlı hücre dışı cadherin bölgelerinin (EC-domain) etkileşimi yoluyla açıklanmaktadır³⁷. VE-cadherinin spesifik özellikleri, enflamatuvar sürecin başlatılması, ilerlemesi ve sürdürülmesi için gerekli olabilir ve bu nedenle homeostatik denge için kritik olan anjiyogenez yoluyla periodontal hastalık dahil olmak üzere enflamatuvar koşulların patobiyolojisi için önemli bir markır olabilir^{38,39}.

Anjiyogenez, yara iyileşmesi ve epitelizeasyonu için çok önemli bir basamaktır. Anjiyogenez olmazsa oksijen ve besin desteği olmayacaktır, dolayısıyla yara yerine makrofaj ve fibroblastların invazyonu da gerçekleşmeyecektir⁴⁰. Anjiyogenezis, önceden var olan kapillerlerden ayrı ayrı anjiyoblastların veya endotel hücrelerinin tomurcuklanması yoluyla endotel filizlerinin büyümesini içerir⁴¹⁻⁴³. Anjiyogenezi başlatan ve devam ettiren sinyaller oldukça karmaşık ve komplekstir. Proanjiyogenik

sitokinler ve büyüme faktörleri; vasküler endotelial büyüme faktörü(VEGF), fibroblast büyüme faktörü(FGF), anjiyopoietinler, dönüştürücü büyüme faktörü beta(TGF- β), platelet kökenli büyüme faktörleri(PDGFs), tümör nekroz faktör alfa(TNF- α), epidermal büyüme faktörü(EGF), interlökin-8(IL-8) ile inflamatuvar hücreler (mast hücreleri, makrofajlar) perisitler, keratinositler veya tümör hücreleri tarafından sentezlenen anjiyogeninlerdir⁴⁴⁻⁴⁶. VEGF anjiogenezde temel proanjiogenik faktördür⁴⁷. VEGF endotel hücrelerinin hem göç etmesini hem de proliferasyonunu uyararak anjiyogenezdeki kapiller filizlenmeyi başlatır⁴⁸. Nitrik oksid(NO) üretimini uyarıp vazodilatasyonu destekler ve damar lümeni oluşumuna katkıda bulunur⁴⁹. VEGF endüksiyonuna yol açan birçok faktörden en önemlisi hipoksi, diğerleri; trombosit kökenli büyüme faktörü(PDGF), TNF- α ve TGF- β 'dir⁵⁰. Enflamasyonun düzenlenmesinde kritik bir rol oynayan VEGF periodontal hastalık gibi inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde önemlidir⁵¹⁻⁵³.

Başlangıç periodontal tedavi fazı olarak bilinen geleneksel cerrahi olmayan periodontal tedavi modeli, hastalığın dağılımına ve şiddetine bağlı olarak ardışık seanslarda gerçekleştirilen, çenelerin dörde ya da altıya bölünmesiyle yapılan, kök düzlemesini de kapsayan cep/kök enstrümantasyonundan oluşur⁵⁴. Bununla birlikte, periodontal enfeksiyon kontrolü amacıyla yapılan geleneksel kadranlı yüzey ve kök yüzeyi düzleştirilmesi (KYKYD)'ye alternatif olarak literatürde farklı tedavi protokolleri ileri sürülmüştür. Quirynen ve ark.⁵⁵ 24 saat içinde iki seanstan (her seans en az 60 dakika) oluşan tüm dentisyonun cep/kök enstrümantasyonu ile dil ve tonsillalar gibi ağız içindeki diğer bölgelerden oluşabilecek re-enfeksiyon riskini de göz önüne alan, dil temizliği ve klorheksidin(CHX) ile ileri seviyede antimikrobiyal rejimi de protokol kapsamına alarak tüm-ağız dezenfeksiyon(FMD) protokolünü ileri sürmüşlerdir. Bu tedavi protokolünün faydası; lokal damarlarda ortaya çıkan periodontal bakteri inokülasyonu tarafından oluşturulan immünolojik yanıtta potansiyel artışa ek olarak, tedavi edilen alanların tedavi edilmemiş sahalardan re-enfeksiyon riskinin düşürülmesidir⁵⁵. Cerrahi olmayan tedavi kapsamındaki debridman, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi arasındaki farklılıklar bağlamında tek seans tüm ağızda gerçekleştirilen piezoelektrik ve ultrasonik alet kullanımını kapsayan modifiye tüm-ağız enstrümantasyon protokolü yapılabilmektedir⁵⁶. Çalışmalar, KYKYD veya FMD tarafından gerçekleştirilen cerrahi olmayan periodontal tedavinin benzer klinik sonuçlara

yol açtığını göstermiştir^{55,57}. Tüm-ağız debridman(TAD), generalize kronik periodontitis için güncel alternatif bir mekanik tedavi seçeneğidir^{58,59}. Ek antiseptik veya antimikrobiyal ajanların kullanımını içermeyen bu tedavi 24 saat içinde tek ya da iki seansta tüm ağzın enstrümantasyonunun tamamlanmasıyla gerçekleştirilir^{55,60}. Ek olarak, bu prosedürün kullanılması tedavi süresini, seansları ve maliyeti azaltabilir^{57-59,61}.

Çalışmamızda; sigara kullanan ve kullanmayan generalize periodontitisli bireylere geleneksel cerrahi olmayan Faz I tedavi TAD protokolüyle gerçekleştirilerek, tedaviden 6 ay sonra ve tedavi öncesi iyileşme durumları kıyaslanmıştır. Sigaranın bu tedavi protokolünün etkinliğine yansımaları görebilmek için dişeti oluğu sıvısı (DOS) VEGF ve VE-cadherin düzeylerinin tespiti yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Periodontal Hastalıklar

Dişeti, alveol kemiği, periodontal ligament ve sementten oluşan diş destekleyen yapılar bütününe periodonsiyum denir⁶². Bu yapıları etkileyen hastalıklar periodontal hastalıklar olarak adlandırılmaktadır⁶³. Periodontal hastalıklar, konak doku ile periodontopatojen bakterilerin etkileşimi sonucu başlayan iltihabi olayın diş destek dokularına yayılarak dişeti fibrillerin ve alveoler kemiğin yıkımı sonrasında diş kayıplarıyla sonuçlanabilen, pasif ve aktif dönemleri olan enflamatuvar hastalıklardır⁶⁴. Etiyolojide ana faktör mikrobiyal dental plak ve ürünleri olmakla birlikte diyabet gibi çeşitli sistemik hastalıklar, immünolojik bozukluklar, beslenme, stres, genetik faktörler, hamilelik gibi bazı endokrin değişimler ve sigara kullanımı gibi alışkanlıklar hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde etkili olmaktadır¹⁰. Hastalık, bakteriler ile konak savunma

Tablo 1. 1999 Uluslararası Periodontoloji Workshop’unda kabul edilen şekliyle periodontal hastalıkların ve durumların sınıflandırılması

I.DİŞETİ HASTALIKLARI A Dental Plaga Bağlı Dişeti Hastalıkları 1. Sadece dental plaga bağlı gingivitis 2. Sistemik hastalıklar ile ilişkili dişeti hastalıkları 3. İlaçlar ile ilişkili dişeti hastalıkları 4. Beslenme bozukluğu ile ilişkili dişeti hastalıkları B Plaga Bağlı Olmayan Dişeti Hastalıkları 1. Belirli bir bakteriyel kökeni olan dişeti hastalıkları 2. Virial kökenli dişeti hastalıkları 3. Mantar kökenli dişeti hastalıkları 4. Genetik kökenli dişeti hastalıkları 5. Sistemik durumların dişeti bulguları 6. Travmatik lezyonlar 7. Yabancı madde reaksiyonları 8. Tanımlanamamış lezyonlar II.KRONİK PERİODONTİTİS A Lokalize B Generalize III.AGRESİF PERİODONTİTİS A Lokalize B Generalize IV.SİSTEMİK HASTALIKLARIN GÖSTERGESİ OLAN PERİODONTİTİS A Hematolojik Bozukluklarla İlişkili B Genetik Bozukluklarla İlişkili C Tanımlanamamış Durumlar	VI.PERİODONSİYUMUN APSELERİ A Dişeti Abseleri B Periodontal Abseler C Perikoronar Abseler V.NEKROTİZAN PERİODONTAL HASTALIKLAR A Nekrotizan Ülseratif Gingivitis B Nekrotizan Ülseratif Periodontitis VI.PERİODONSİYUMUN APSELERİ A Dişeti Abseleri B Periodontal Abseler C Perikoronar Abseler VII.ENDODONTİK LEZYONLARLAR İLİŞKİLİ A Kombine Periodontik-Endodontik Lezyonlar VIII.GELİŞİMSEL VEYA KAZANILMIŞ DEFORMİTE VE DURUMLAR A Plaga Bağlı Dişeti Hastalıklarına/ Periodontitise Yatkınlığı Arttıran veya Değiştiren Lokalize Diş Bağlı Faktörler B Dişin Etrafındaki Mukogingival Bozukluklar ve Durumlar C Dişsiz Kretlerdeki Mukogingival Bozukluklar ve Durumlar D Oklüzal Travma
--	---

mekanizması arasındaki dengenin bozulması ve doku kaybı, savunma ve tamir mekanizmalarının yetersiz kaldığı durumlarda ortaya çıkmaktadır^{65,66}.

Periodontal hastalıklar klinisyenlerin hastalıkları tanımlamalarına olanak sağlamak için çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır. 1999 Uluslararası Periodontoloji Workshop’unda Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) tarafından kabul edilen sınıflamada genel olarak periodontal hastalıklar 8 farklı kategoriye ayrılmıştır. Bu sınıflama Tablo 1’de açıklanmıştır.

2.1.1 Kronik Periodontitis

Periodontitis; alveolar kemiği, periodontal ligamenti, sement ve dişetini içeren dişi çevreleyen ve destekleyen dokularda oluşan yıkım sonucu klinik olarak cep oluşumu ve ataçman kaybı ile karakterize enfeksiyöz bir hastalıktır^{67,68}. Kronik periodontitis, en sık görülen periodontitis formudur. Genel olarak hastalığın yavaş ilerlemesiyle karakterize olmakla birlikte, immün yanıtı modifiye edebilen sistemik ve çevresel risk faktörleri ile ilişkili olarak hastalıktaki yıkım hızlı ilerleyebilmektedir^{10,69}. Periodontal cep oluşumu, dişeti çekilmesi veya her ikisi ile birlikte görülen ataçman kaybı periodontitis için karakteristiktir^{70,71}. Klinik olarak; dişetinde renk değişikliği, pürüklü yapının azalması veya kaybolması, keskin olmayan yuvarlak hatlı dişeti kenarı, klinik ataçman ve kemik kaybı, furkasyon problemleri, sondlamada kanama, spontan veya kolayca dişeti kanaması görülür⁷². Radyografik olarak kret tepesinde lamina dura devamlılığı bozulur, interdental septum yüksekliğinde azalma, vertikal ve horizontal kemik kayıpları gözlenir^{73,74}. Hastalığın sıklığı ve şiddeti yaş ile birlikte artar⁷⁵.

Kronik periodontitis, etkilediği diş sayısına göre lokalize ve generalize olarak iki gruba:

- Lokalize kronik periodontitis: ataçman ve kemik kaybı ağızda bulunan dişlerin %30’undan daha azdır.
- Generalize kronik periodontitis: ataçman ve kemik kaybı ağızda bulunan dişlerin %30’una eşit veya daha fazladır.

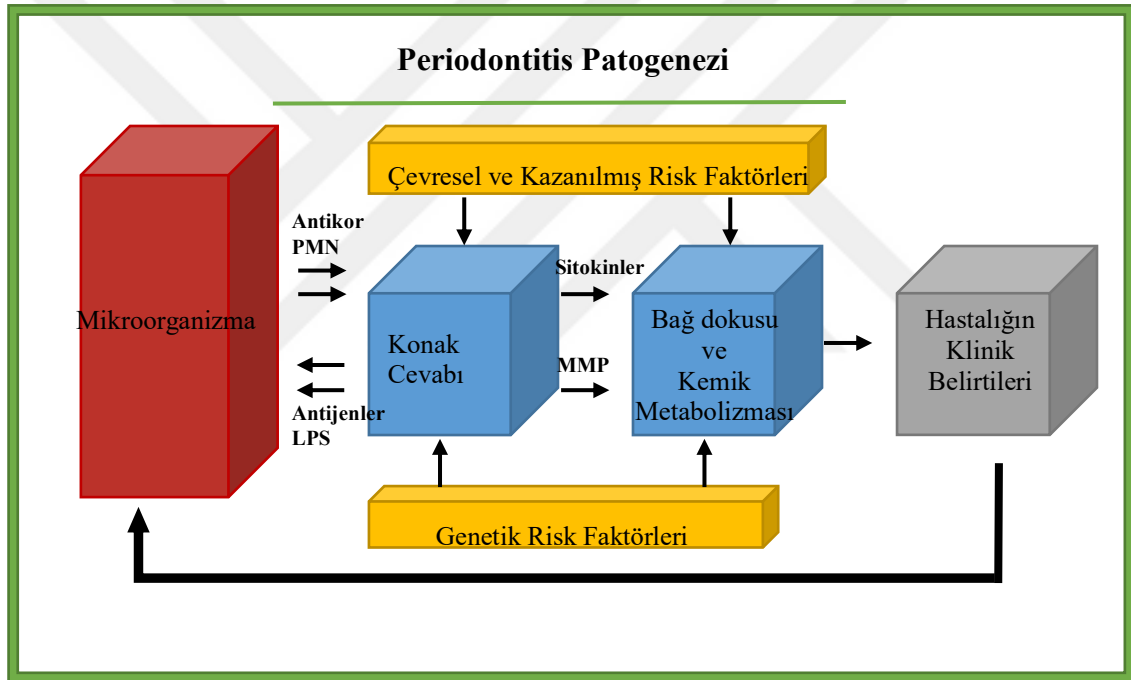
Hastalığın ilerleme hızı bir yılda görülen ataçman kaybına göre üç gruba ayrılmaktadır^{76,77}:

- Yavaş (Hafif) : 1-2 mm ataçman kaybı
- Orta : 3-4 mm ataçman kaybı
- Hızlı : 5 mm ve daha fazla ataçman kaybı.

2.1.2 Kronik Periodontitis Patogenezi

Periodontitis ve diğer periodontal hastalıkların asıl etyolojik ajanı biyofilm olarak da bilinen mikrobiyal dental plaktır(MDP)⁷⁸. *P.gingivalis*, *T.denticola*, *T.forsythia*, *P.intermedia*, *F.nucleatum*, *C.rectus*, *E.corrodens* ve *A.actinomycetemcomitans*, gibi anaerob fakültatif bakterilerin kronik periodontitis ile doğrudan ilişkili olduğu tespit edilmiş ve potansiyel periodontopatojenler olarak tanımlanmışlardır⁷⁹⁻⁸¹. Ancak MDP'nin bulunmasının tek başına periodontal hastalığın varlığını ve şiddetini açıklamaya yeterli olmadığı gibi bu periodontopatojenlerin olduğu pek çok bireyde de periodontal yıkım görülmez. Periodontal hastalığa yatkınlık mikroorganizma, konak savunması ve çevresel faktörler arasındaki dengeye (Şekil 1.) bağlı olarak gelişir⁸²⁻⁸⁴.

Sağlıklı periodontal dokuda, konak savunma sistemi ile MDP içinde bulunan



Şekil 1.Periodontitisin Patogenezi

mikroorganizmalar arasında dinamik bir denge mevcuttur⁵. Mikroorganizmalar canlılıklarını sürdürürebilmek için ortama adaptasyon sağlarken, konak ise bu adaptasyonu sınırlamaktadır. Bu denge; konağın immün cevabı, mikroorganizmaların hastalık oluşturabilme kapasiteleri (virulansı), çevresel ve kazanılmış risk faktörleri ve genetik arasındaki etkileşime göre değişebilir. Dengenin bozulması sonucu periodontal hastalık ortaya çıkmaktadır⁸⁵.

Periodontal dokularda ilk inflamasyon patolojiden ziyade mikrobiyal mücadeleye karşı fizyolojik savunma ile “birleşim epiteli” tarafından gerçekleştirilir⁶⁹. Birleşim epitelinin serbest yüzeyi çok geçirgendir. Böylece hücrelerin ve sıvıların dişeti oluşuna geçişine izin vererek mikroorganizmalara ve ürünlerine karşı savunma mekanizması sağlarken tersi yönde mikroorganizmaların ve ürünlerinin doku içerisine geçişine de olanak sağlayabilir⁸⁶. Bu fiziksel bariyere ek olarak tükürüğün devamlı yıkama, temizleme ve tamponlama etkisi ve DOS’un dişeti oluşu içerisine spesifik antikorlar ve serum içeriğini temin edebilme özelliği de savunmada önemli sistemlerdir⁸⁷. Epitelin ve ekstrasellüler matriks içeriğinin hızlı döngüsü (turnoverı) ile bir yandan da mikroorganizmalardan zarar gören hücre ve dokuların yenilenmesi sağlanmaktadır⁴.

Mikroorganizmalar tarafından salınan endotoksinler, proteazlar ve kemotaktik peptidler gibi ürünler “direkt” doku hasarına neden olmakla birlikte birleşim epitelinden geçerek konak cevabını uyarıp “indirekt” doku yıkımına da neden olur⁸⁸. Konak cevabı mikroorganizmalara karşı gelişen bir tepkidir ve akut iltihabi hücreler (nötrofil) ile adaptif hücrelerin (monosit/makrofaj ve lenfosit) iyi organize olmuş aktiviteleri olarak nitelenebilir⁸⁹. Nötrofiller, akut iltihabi cevabın ve mikrobiyal enfeksiyonun ana unsurlarından biridir. Bakterilerle karşılaştıklarında bu mikroorganizmaları bir fagozom içerisine alırlar, hücre içi granüllerle eriterek bir fagolizozom oluştururlar. Fagolizozom içerisinde bakteriler; enzimler, antimikrobiyal peptitler ve reaktif oksijen türleri(ROT) tarafından yok edilirler⁹⁰. Kronik periodontitiste, enflamatuvar durumun özellikle nötrofillerde fagositoz sırasında artan oksidatif stresle ilişkili olduğu bildirilmektedir⁹¹.

Mikroorganizmaların ürettiği dokular için toksik olan bütirik ve propionik asit gibi yağ asitleri, N-formil-metiyonil-lösil-fenilalanin tip peptidler ve lipopolisakkarit gibi ürünler birleşim epitelindeki hücreleri uyararak IL-8, TNF- α , IL-1 α , prostaglandin E₂(PGE₂) ve matriks metalloproteinaz(MMP)’ler gibi enflamatuvar medyatörlerin sentezlenmesine sebep olurlar⁹²⁻⁹⁴. Böylece makrofaj kaynaklı IL-8, kompleman sisteminin ürünü olan C5a ve bakteriyel kaynaklı peptidlere bağlı olarak nötrofil migrasyonu gelişir⁹⁵. Nötrofiller dokular içinde birikmekte ve lizozomal granül içeriklerini (kolajenaz, elastaz, katepsin G, ROT ve plazmin gibi) hücre dışı ortama salarak lokal doku yıkımlarına neden olur⁹⁶. Diğer yandan nötrofiller, MMP-8 (nötrofil kollejenaz) ve MMP-9 (jelatinaz B)’un majör kaynağıdır.⁹⁷ Bu enzimler, nötrofillerin sıkı kollajen lifler arasından sulkusa göç ettiği sırada, enflame dişeti dokularında büyük

miktarlarda üretilmektedir⁹⁸. Kan damarları çevresindeki kollajen ve diğer ekstrasellüler matriks içeriği kaybolur. Supragingival plak ve enfeksiyon dişeti oluştuktan apikal yönde ilerledikçe birleşim epitelinin apikalindeki hücreler de çoğalarak kök yüzeyi boyunca apikal yönde ilerler ve sulkus epiteli ülserine bir cep epiteli haline gelir⁹⁹.

Nötrofiller aynı zamanda savunma görevinde olsalar da immünopatolojinin önemli hücrelerindendir¹⁰⁰. Nötrofillerin bakteriler ile karşılaşması fibroblast, endotel hücreleri ve keratinosit gibi çok önemli hücrelere zarar verir¹⁰¹. Nötrofiller doku yıkım proteazlarını da içeren lizozomal enzimleri sentezler ve ortama salarlar¹⁰². Doku yıkıcı enzimlerin, kemik rezorbe eden lipidlerin ve diğer iltihabi mediyatörlerin varlığı iltihabi cevabın oluşumuna ve ataşman kaybına neden olur^{103,104}.

Sağlıklı dişetinde makrofajlar az sayıda bulunurlar ve gingivitis ve periodontitis gibi hastalık durumlarında, makrofaj yoğunluğu diğer hücre tiplerine oranla daha az artmaktadır. Makrofajlar, bakteri ve ürünleri ile karşılaşmalarının ardından çok sayıda sitokin (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, TNF- α , TGF- β , IFN- γ), kemokin, MMP's ve PGE₂ salgılar (Tablo 2)¹⁰⁵. IL-1 β , TNF- α ve PGE₂ periodontal hastalıklı dokularda yüksek oranlarda bulunur ve hastalığın patogenezi etkiler. Bu mediyatörlerin etkisiyle daha fazla lenfosit ve monosit bölgede toplanmaktadır¹⁰⁶. Makrofajlar bir taraftan ürettikleri bu mediyatörler ile doku yıkımına neden olurken bir yandan da T hücrelerinin CD4⁺ klonlarını aktive ederler. Aktive T hücreleri (CD4⁺ ve CD8⁺ klonları) tarafından da bir dizi kemotaktik madde (monosit kemoatraktan protein-MCP, makrofaj enflamasyon proteini-MIP) ve çok sayıda sitokin (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, TNF- α , TGF- β , IFN- γ) ortama salınır¹⁰⁷. B hücreleri de farklılaşarak antikor üreten plazma hücre klonlarını oluşturmaktadır. Plazma hücreleri dokularda çoğalarak IgG ve sitokinleri (IL-6, TNF- α) üretirler¹⁰⁸.

Makrofajlar, nötrofiller, fibroblastlar, endotelial hücreler ve osteoblastlar gibi çeşitli hücreler tarafından üretilen konak kaynaklı başlıca faktörler; sitokinler (örneğin; IL-1, IL-6, TNF, TGF- β , IFN, PDGF), prostoglandinler ve lökotrienler enflamatuvar ve immün reaksiyonlar sırasında alveolar kemik kaybına neden olurlar¹⁰⁹.

Periodontal hastalıklardaki doku yıkım mekanizmasını kısaca özetlersek: mikroorganizmalar konak savunmasını engelleyecek virülansa sahipse veya hastanın savunma fonksiyonlarında yetersizlik varsa, konak cevabı ile bakteriyel atak arasındaki etkileşim periodontal doku yıkımı ile sonuçlanır. Periodontal hastalık patogenezi,

nötrofil cevabının veya antijen-antikor ilişkisinin oluşmasında, bağ dokusu ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinde çevresel, kazanılmış ve genetik risk faktörlerinin de önemli bir yeri vardır⁶. Sigara kullanımı periodontal hastalığın oluşmasında en önemli çevresel risk faktörüdür¹⁰.

Tablo 2. Bazı temel sitokinlerin fonksiyonel sınıflaması

SİTOKİN AİLESİ	ÜYELER
Kemotaktik	IL-8, MCP-1, MIP-1
Pro-inflamatuvar	IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α
Anti-inflamatuvar	IL-1Ra, IL-4, IL-10
Büyüme Faktörleri	PDGF, EGF, IGF, VEGF
İmmün Düzenleyiciler	IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-7

2.2 Sigara

Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ), sigara içiminin hastalık gelişimi, ölüm ve yoksulluğun önde gelen nedeni olduğunu raporlanmıştır¹¹⁰. Gelişmiş ülkelerde sigara içiminin sağlığa olan olumsuz etkileri konusunda farkındalık artmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde sigara içme oranları artmaya devam etmektedir. DSÖ'ye göre, dünyadaki sigara içenlerin yaklaşık %80'i düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. Türkiye'de 15 yaş ve üstü erkeklerin %40.2'si, kadınların ise %12.4'ü sigara içmektedir¹¹¹. Sigara dumanında 6000'den fazla sitotoksik, mutajenik ve karsinojenik madde gaz veya partiküller halde bulunmaktadır. Bu maddeler; DNA yapısını, gen ekspresyonunu, hücre içerisinde proteinlere bağlanarak yapılarını bozabilir, hücre lipidlerinde değişime yol açabilir¹¹². Toksik maddeler vücutta birçok hücresel elementle etkileşime girebilir ve bireyin hastalığa yatkınlığını artırabilir. En önemlileri karbon monoksit, hidrojen siyanit, oksijen radikalleri, aldehytler, organik uçucu bileşenler ve etkin maddesi bağımlılık yapıcı psikoaktif bir madde olan nikotindir¹¹³. Nikotin yüksek bağımlılık yapıcı bir madde olmakla beraber kan basıncında, kalp ve solunum hızında artışa ve periferik vazokonstriksiyona neden olmaktadır¹¹⁴. Her sigara içimi ile 20-30 ml karbon monoksit ve 2-3 mg nikotin inhale edilmektedir^{113,115}. Sigara içimi ile alınan nikotin, 7 saniyede beyin dokusuna ulaşır ve 15-20 saniyede tüm vücutta dağılır¹¹⁶.

Sigara kullanımı, akciğer kanseri, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik akciğer hastalıkları gibi pek çok farklı hastalık için en sık görülen çevresel risk faktörü olarak tanımlanmıştır¹¹⁷⁻¹¹⁹. Sigara, birçok sistemik hastalıkta önemli rol oynamakla birlikte, periodontal hastalıkta bakteriyel plaktan sonra gelen ve en önemli modifiye edilebilir çevresel risk faktörüdür^{120,121}.

2.2.1 Sigaranın Periodonsiyum Üzerine Etkileri

Periodonsiyum hücreleri üzerine etkisi en çok araştırılan sigara bileşeni nikotindir^{15,16,116,122-128}. Oral dokular sigara kullananlarda yüksek dozda nikotine maruz kalır. Nikotin, periodontal dokulara lokal etkileri oldukça önemlidir (Tablo 3.)¹²⁹. DOS’da nikotin miktarı, plazma ile karşılaştırıldığında (20ng/ml), hemen hemen 300 kat daha fazladır^{130,131}. Nikotin, sigara kullanan bireylerde periodontal nedenle çekilmiş dişlerin kök yüzeyinde saptanması kök yüzeyine bağlanabildiğini göstermiştir. Kök yüzeyindeki nikotin seviyesi kök yüzeyi düzleştirme işlemlerinden sonra azalmaktadır¹²⁸. Nikotin ve diğer sigara bileşenlerinin PDL ve dişeti fibroblastları üzerine etkisi birçok in vitro çalışmada incelenmiştir. Sigara içen bireylerde çekilen dişlerin kök yüzeyindeki periodontal ligament fibroblast ataçmanının, sigara içmeyen bireylere göre daha az olduğu gözlenmiştir¹³². Çalışmalar bileşenlerin gingival fibroblastların ve periodontal ligament hücrelerin göçünü, bağlanmalarını ve çoğalmasını bozabileceklerini ve nötrofil yapışma moleküllerinin ekspresyonunu değiştirebileceklerini de göstermiştir^{22,126,131,133}. Ek olarak, nikotin makrofajların ve dendritik hücrelerin immünolojik özelliklerini değiştirdiği ve periodontal ligament hücrelerin farklılaşmasını inhibe ettiği bildirilmiştir^{134,135}.

Sigara içeriği üzerinde yapılan bir çalışmada nikotin, periodontal fibroblastlarda depolanabildiği ve salınabildiği saptanmıştır⁸. Nikotin, fibroblastların fibronektin ve kollajen üretimini baskılayabildiği ve fibroblast kollajenaz aktivitesini arttırabildiği belirtilmiştir¹⁵. Yüksek dozlarda (10-75µg/ml) ise nikotin fibroblastlar için toksik etki göstermiştir^{15,123}. Fang ve Svobada¹²⁷ nikotin yara iyileşmesinde fibroblast göçüne etkisini incelemişlerdir. Çalışma grubunda yara oluşturulmadan önce 0,5µM nikotin uygulamışlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında nikotin uygulanan grupta yara bölgesine hücre göçünü %50 oranında azaldığını belirtmişlerdir.

Sigaranın periodontal dokular üzerindeki direkt etkileri; fibrotik dişeti, sondlamada kanamada azalma ve dişeti oluşu sıvısında azalmadır¹³⁶. Mokeem ve ark.¹³⁷

Tablo 3. Sigaranın periodontal doku cevabına ve fizyolojisine etkisi

Etyolojik faktör	Sigaranın etkisi
Mikrobiyolojik	Plak birikimi üzerine herhangi bir etkisi yoktur ↑ Sığ ceplerde periodontal patojen kolonizasyonu ↑ Derin ceplerde periodontal patojen kolonizasyonu
İmmun enflamatuvar cevap	Değişmiş nötrofil kemotaksisi, fagositozu ve oksidatif yanma ↑DOS'taki TNF- α ve PGE ₂ seviyeleri ↑DOS'taki nötrofil kollagenaz ve elastaz seviyeleri ↑Lipopolisakkaritlere tepki olarak PGE ₂ üretilmesi
Fizyolojik	↓Gingival kan damarları ve ↑ enflamasyon ↓DOS akışı ve sondalamada kanama ↓Subgingival ısı ↓Lokal anestezinin etkisinin geçmesi için gereken süre

sigara içenlerde, sigara içmeyenlere göre belirgin olarak daha düşük DOS hacmi bulmuştur. Dahası, bu denekler sigara içmeyenlere göre daha fazla ataçman kaybına ve daha derin periodontal ceplere sahiptirler. Sigaraya bağlı oluşan; azalmış nötrofil ve fibroblast fonksiyonu, azalmış IgG üretimi, artmış periopatojen prevalansı, mekanik tedavi ile patojenlerin eliminasyon zorluğu, büyüme faktörü üretimindeki azalma gibi etkiler sigaranın periodonsiyuma olan etkilerini ortaya koymaktadır^{20,138}.

Sigara; dişeti damarlarında kronik vazokonstrüksiyon ve hipoksiye yol açarak periodontal hastalığın daha şiddetli ve yaygın olmasına neden olmaktadır^{29,31,139,140}. Sigara içenler için şiddetli periodontitise sahip olma ihtimali sigara içmeyenlere göre 4,8 kat daha fazladır. Sigarayı bırakan bireylerde ise, hiç sigara kullanmamış bireylere göre 1,68 kat daha fazla periodontal hastalık görüldüğü bildirilmiştir^{12,141}. Tomar ve Asma¹² eskiden sigara içenlerin, hiç sigara içmeyenlerle aynı periodontitis oranlarına ulaşmalarının 11 yıl sürdüğünü belirtmiştir.

Sigarayla ilişkili hastalıklarla ilgili en tutarlı bulgulardan biri, endotel hasarına sebep olan endotelyal disfonksiyonun varlığıdır³³. Buna bağlı olarak olgunlaşmamış hücrelerin stimülasyonu ve aktivasyonu azalabilir¹⁴². Sigara, kısa süreli vazokonstriktif etkisinin yanı sıra periodontal dokuların damarlanması üzerine uzun süreli kronik bir etki gösterir³³. Kan akımı azalmasına bağlı olarak dişetine yeterli oksijen ve kan hücrelerinin ulaşmasına engel olur. Bu durumda dişetinin kendini koruyucu ve tamir edici özelliği zayıflar¹³⁹.

Sigaraya maruz kalmanın damarın genişleyebilme yeteneğini özellikle de endotele bağımlı vazodilatasyonu azalttığı gösterilmiştir¹³². Endotele bağımlı vazodilatasyon NO aracılığıyla gerçekleşir¹⁴³. Sigaranın vazodilatasyon yeteneğini azaltıcı etkisi özellikle nikotinin NO düzeylerini ve kullanımını azaltıcı etkisiyle ilişkilidir¹⁴³⁻¹⁴⁵.

Sondlama cep derinliği(SCD), kemik ve klinik ataçman kaybı (KAK) daha fazla gözlenir ve bu yıkım sonucu diş kaybı artmaktadır¹⁴⁶. Baljoon ve ark.¹⁴⁷ dikey kemik defektlerinin şiddetinin sigara ile net olarak ilişkili olduğunu göstermiştir. Daha sonra Edman ve ark.¹⁴⁸ İsveçli yetişkin popülasyonunda 30 yıl içinde yapılan dört kesitsel çalışmada, tütün ve sosyoekonomik faktörlerin alveolar kemik kaybı üzerindeki etkisini analiz etmiştir. Sonuçlar, sigaranın alveolar kemik kaybıyla ilişkili en güçlü faktör olduğunu ve sosyoekonomik faktörlerin kemik kaybının şiddeti üzerinde sınırlı bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Sigara kullanan bireylerde supragingival diş taşı daha fazla saptanmıştır^{22,149}.

2.2.2 Sigaranın Patogeneze Etkisi

Sigara iki farklı mekanizmayla konak cevabını değiştirmekte ve periodontal doku yıkımını arttırmaktadır. Birinci mekanizmada enfeksiyonun nötralizasyonunda normal konak cevabının bozulmasına, ikinci mekanizmada ise sağlıklı periodontal dokuların yıkımına neden olan değişikliklere neden olmaktadır^{8,16,150}. Sigara, antikor üretimini ve fibroblast aktivitelerini azaltarak, enflamatuvar mediatörlerin üretimini artırarak, nötrofil fonksiyonlarını ve vasküler faktörleri değiştirerek bakteriyel plağa karşı meydana gelen konak yanıtını azaltır¹²⁰. İmmün cevabın başlamasıyla birlikte, sigara içenlerde vasküleritede artış olmaksızın, endotelde görülen hücreler arası adezyon molekülü-1(ICAM-1) ve E-selektin ekspresyonundaki azalmanın nötrofil fonksiyonlarını

etkileyebildiğini ve bu sebeple de sigara kullanımının bakteri plağına karşı oluşan enflamatuvar cevabı baskılayabildiği gösterilmiştir¹⁵¹.

Nötrofiller hem konak yanıtında hem de doku yıkımında önemli rol oynamaktadırlar¹⁵². Sigara kullanımı dolaşımdaki nötrofillerin sayısında artışa neden olduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur^{153,154}. Sigaranın bu önemli sistemik nötrofilik etkisine karşın, ağız boşluğuna veya dişeti oluşuna geçen nötrofil sayısını azalttığı tespit edilmiştir¹⁵⁵. Sigara kullanımı sonucu oral nötrofillerin fonksiyonu %50 oranında azalır, kemotaksis ve fagositoz özelliklerinin negatif yönde bozulmasının yanı sıra ortama saldıkları iltihabi mediatörleri de etkiler^{16,156}. Sigara içenlerde nötrofillerin uyarılmasıyla birlikte ortama salınan TNF- α , IL-8 ve oksijen radikalleri, sigara içmeyenlere göre daha fazladır^{125,157}. Nötrofiller periodontal doku hasarında elastaz ve MMP'lerin majör kaynağı olarak kabul edilmektedir ve sigara kullanan bireylerde nötrofillerden salınımları artmaktadır^{154,158-160}. Nötrofiller; sigaranın neden olduğu bu etkilerin sonucunda, mikrobiyal dental plak ve dişeti arasındaki bariyer görevini yerine getirememekte ve enflamasyon daha derin dokulara doğru ilerleyebilmektedir¹⁵⁷.

Sigaranın periodontitisli bireylerin sitokin profilini modifiye edebildiği ve periodontitis patogeneğinde konak yanıtını olumsuz yönde etkileyebildiği bilinmektedir¹⁶¹⁻¹⁶³. Kültür ortamında nikotine maruz bırakılmış gingival fibroblastlar ve keratinositler yüksek oranda proenflamatuvar sitokinlerden IL-1 ve IL-6 üretmişlerdir¹²². Sigaranın PGE₂ ve IL-1 β gibi kemik rezorbsiyonunu gösteren medyatörlerin salınımını artırarak kemik metabolizmasını etkilediği ve böylece periodontal hastalığa yatkınlığı arttırdığı rapor edilmiştir¹⁶⁴. Yapılan çalışmalarda nikotinin IL-6, IL-7, IL-8, IL-10 ve IL-15 salınımını arttırdığı bildirilmiştir. Sitokinlerin artışı, MMP ekspresyonunu etkileyebilmekte ve direkt veya indirekt doku yıkımına neden olabilmektedir^{124,165}. DOS'ta TNF- α ve PGE₂ düzeyleri sigara içen bireylerde yüksek izlenebilir. Nikotinin neden olduğu değişmiş konak cevabına bağlı olarak, monosit ve lenfositlerden IL-8 ve TNF- α salınımı etkilenmektedir^{161,166}. Nile ve ark.¹⁶⁷ yaptıkları çalışmada sigara içen kronik periodontitisli bireylerde TNF- α düzeylerini içmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur.

2.3 Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS)

DOS, kan plazmasından kaynaklanan diş ve dişeti kenarı arasındaki sulkus veya periodontal cep içinde değişen kompozisyonlarda bulunan ve sulkusun veya cebin

ekolojisini belirleme özelliğine sahip, bir biyolojik sıvı veya eksuda olarak tanımlanabilir¹⁶⁸. Periodontal dokuların klinik durumunun incelenmesinde, periodontal dokunun yapımında ve yıkımında, hastalık aktivitesini ve tedavi etkinliğini değerlendirmede DOS kompozisyonu ve içeriğiyle yardımcıdır^{169,170}.

DOS içeriğinde bakteriler, deskuame epitel hücreleri, lökositler gibi hücresel elemanları^{171,172}; potasyum, sodyum, kalsiyum gibi elektrolitleri¹⁷³; karbonhidrat, protein gibi organik bileşenleri¹⁷⁴; laktik asit, üre, hidroksiprolin, endotoksin, hidrojen sülfid gibi bakteriyel metabolik ürünleri^{175,176}, sitokinleri^{92,177-179}; asit fosfataz, alkalen fosfataz, aspartat aminotransferaz gibi konak ve bakteri kaynaklı enzim ve enzim ürünleri-inhibitörleri^{173,180,181} ve immunoglobulinleri¹⁸² içermektedir. DOS'un organik içeriği genel olarak serum benzer ancak lokal olarak üretilen ürünleri (örn: immunoglobulin ve kompleman bileşenleri) de taşır. Ayrıca sıvıda serumda bulunmayan metabolik ürünler de bulunur ve bazı bakteriyel ürünler sıvının karakteristik özelliklerini oluşturur¹⁷¹.

Normalde sağlıklı sulkusta çok az miktarda DOS bulunur¹⁸³. DOS akış hızı, gingivitis ve periodontitis gibi iltihabi periodontal hastalıklarda, sert gıdaların çiğnenmesi sırasında, dişetine masaj yapılmasıyla, oral kontraseptif ajanların kullanımıyla, ovulasyon, menstruasyon, hamilelik ve periodontal tedaviler esnasında oluşan travma durumlarında artar¹⁸⁴. Artan DOS akışı bakteri kolonilerini ve metabolizma ürünlerini sulkustan yıkayarak uzaklaştırır, dokulara girişlerini kısıtlar ve bu şekilde konak savunmasına katkıda bulunur¹⁸³. Mekanik temizleme etkisine ek olarak DOS, içerdiği doğal ve kazanılmış immün moleküller ile hemostazın oluşturulmasına da katkıda bulunur¹⁶⁸.

DOS toplamak için birçok toplama methodu denenmiştir¹⁸⁵⁻¹⁸⁹. Ancak farklı araştırmacılar tarafından bu methodlarda çeşitli modifikasyonlar yapılarak temelde 3 toplama yöntemi ortaya konmuştur¹⁷⁰:

1. Dişeti oluğu yıkama yöntemi
2. Kapiller tüp yöntemi
3. Kâğıt strip yöntemi

Dişeti oluğu yıkama yönteminde dişeti oluğu özel solüsyonlarla yıkanmakta, DOS bu solüsyonlarla geri çekilmektedir. Geri çekme sırasında oluşabilecek hatalardan dolayı hacimde bazı yanlış saptamalar olabilmektedir¹⁹⁰. Kapiller tüp yönteminde tüpler dişeti oluğuna yerleştirilmekte, DOS tüp içine hareket etmektedir. Ancak tüp uzun süre

dişeti oluğunda kalırsa bölgeyi travmatize etmektedir¹⁹¹. Kâğıt strip yönteminde emilim özelliği bulunan filtre kağıtlar kullanılmaktadır. Bu kâğıt striplerin kullanımı kolaydır ve hızlıdır, her bölgeye uygulanabilmektedir. Kâğıt stripler uygun kullandığında en az travmatik işlem olarak bilinmektedir. Bu yöntem kendi içinde kâğıt striplerin pozisyonuna bağlı olarak 3 farklı şekilde kullanılabilir. İntrakrevikuler metod en sık kullanılan metottur. Kâğıt strip periodontal cebin veya sulkusun girişine yerleştirilerek alınır. İntrakrevikuler yüzeyel metod, basınç hissedilene kadar itilirse intrakrevikuler derin metod olarak bilinmektedir. Ekstrakrevikuler metod da ise kâğıt strip sulkusun içine sokulmamaktadır¹⁷⁰.

2.4 Anjiyogenezis

Anjiyogenezis, önceden var olan kapillerlerden ayrı ayrı anjiyoblastların veya endotel hücrelerinin tomurcuklanması yoluyla endotel filizlerinin büyümesini içerir⁴¹⁻⁴³. Anjiyogenezisi başlatan ve devam ettiren sinyaller oldukça karmaşık ve kompleksir^{45,46}. Anjiyogenezis oluşurken birçok olay basamaklar şeklinde birbirini izleyerek ortaya çıkmaktadır. İlk olarak, anjiyogenezise neden olan bir uyarının oluşması (hipoksi, iske mi), daha sonra bu etkenden dolayı anjiyojenik bir faktörün salınması ve ilgili faktör ya da faktörlerin de bazal membranı parçalaması (MMP enzimi aracılığıyla) söz konusudur¹⁹². Bunu sırasıyla endotel hücrelerinin aktivasyonu, adezyonu, migrasyonu, proliferasyonu ve tüp oluşumu takip eder, sonuçta yeni kan damarlarının var olandan çoğalması gerçekleşir¹⁹²⁻¹⁹⁵. Göç eden endotel hücreleri vasküler endotel (VE)-cadherin ve konneksinler aracılığıyla bitişik endotel hücreleriyle kavşaklar oluşturan sağlam kordlarda toplanırlar¹⁹⁶. Yeni tüp yapıda bazal membranın oluşması ve buna perisitlerin de katılmasıyla fonksiyonel kapiller oluşum tamamlanmaktadır¹⁹⁷.

Endotel, damarın işlevsel bütünlüğünde önemli bir role sahiptir¹⁹⁸. Damarın kasılma ve gevşeme işlevlerini düzenleyen NO ve prostaglandinler endotel tarafından salgılanırken; tromboz, tromboliz, monositlerin yapışması ve damar düz kası proliferasyonu gibi işlevler de endotel tarafından kontrol edilir¹⁹⁹. Endotel hücreleri tek başlarına işlevsel bir damar ağı kurmak için yeterli olamadığından çevresindeki damar duvarı hücreleri; büyük damarlarda düz kas hücreleri, küçük damarlarda perisitler ve kalpte kardiyomiyosit gibi hücreler çeşitli görevlerde yer almaktadır^{200,201}. Vasküler düz kas hücreleri, endotel hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu engelleyerek endotel hücrelerinin farklılaşmasına neden olarak yeni damarların dengelenmesini sağlar¹⁹⁶.

Damar duvarı hücreleri başlangıçta tek başına endotel hücrelerinden oluşan yeni kan damarlarını rüptüre karşı koruyup hemostatik kontrol sağlayıp, makrofaj benzeri tutucular olarak bariyer görevi görmektedirler²⁰². Endotel hücreleri ile perisit/düz kas hücreleri arasındaki etkileşimler, ekstraselüler matriks birikimini artıran ve damar olgunlaşmasına ve stabilizasyona katkıda bulunan TGF- β 'yı indükler ve etkinleştirir^{196,203,204}. Yerleşim bölgelerinde duvar hücrelerinin gevşemesi endotel hücrelerinin çoğalması ve aynı zamanda göç ederek damar tomurcuklanmasının başlatması için gerekmektedir⁴³.

Hem endotel hücreleri hem de perisitlerle ilgili sıkı kontrollü bir olay olan anjiyogenezde monosit, fibroblast gibi ortamdaki diğer hücrelerden kollajen matriksin yıkımı sonrasında açığa çıkabilen birçok ajan rol alır²⁰¹. Anjiyogenezisi stimüle eden birçok hormon ve/veya büyüme faktörleri mevcuttur²⁰⁵. Proanjiyogenik sitokinler ve büyüme faktörleri; vasküler endotelyal büyüme faktörü(VEGF), fibroblast büyüme faktörü(FGF), anjiyopoietinler, dönüştürücü büyüme faktörü beta(TGF- β), platelet kökenli büyüme faktörleri(PDGFs), tümör nekroz faktör alfa(TNF- α), epidermal büyüme faktörü(EGF), interlökin-8(IL-8) ile inflamatuvar hücreler (mast hücreleri, makrofajlar) perisitler, keratinositler veya tümör hücreleri tarafından sentezlenen anjiyogeninlerdir⁴⁴⁻⁴⁶. Bu faktörlerden bazıları proliferasyonu veya migrasyonu indüklemek için doğrudan endotel hücrelerindeki kendi reseptörlerine bağlanarak etki ederken, diğerleri anjiyogenezi uyarmak için lokal stromal veya iltihaplı hücreler üzerine etki etmektedir^{206,207}. Periodontal dokularda inflamasyon, yara iyileşmesi ve anjiyogenezde rol oynayan sitokinler ve büyüme faktörleri hem doku sağlığının korunması hem de kronik inflamatuvar periodontal hastalıklarda önemlidir^{208,209}.

Anjiyogenik faktörler bazal tabakaya dayanan yassı endotel hücrelerinden oluşan postkapiller ve küçük terminal venülleri hedef alır²¹⁰. Anjiyogenik yanıtta ilk basamaklardan biri bitişik endotel hücreleri, perisitler ve düz kas hücreleri arasındaki fokal kontaktların bozulmasını içermektedir²¹¹⁻²¹⁴. Aktive olmuş endotel hücrelerinin salgıladığı proteolitik enzimler ekstraselüler matriksi parçalar ve endotel hücreleri ana damardan uzaklaştırır²¹⁵. Kılcal damar tomurcuklarının oluşumunu başlatan bu süreç, büyüme faktörlerinin salınımını da başlatarak anjiyogenezin sonraki adımlarını kolaylaştırmak için bazal laminada ve bitişik hücre dışı matriste yıkıma neden olur⁴¹. Ayrıca anjiyogenik yanıtın sonraki evrelerinde önemli bir rol oynayan endotelyal hücre

kaynaklı sitokinler ve büyüme faktörlerinin indüksiyonu da bu aşamada gerekmektedir²⁰⁵. Anjiyogenik basamakta terminal basamaklar kesilmediği sürece büyüme ve olgunlaşma devam etmektedir²¹⁶.

Damarlar, bazal membranın yeniden kurulması ve lümen oluşumu ile olgunlaşmaktadır⁴¹. Gelişmekte olan damar tomurcukların anastomozu, diğer büyüyen tomurcuklar veya önceden var olan damarlar ile oluşmaktadır. Bu anastomoz doku perfüzyonunu kolaylaştıran bozulmamış kapiller halkaları ortaya çıkarmaktadır²¹⁷⁻²¹⁹. Oluşan bu kılcal damarlar aynen kalabilmekte veya olgun venüller ve arteriollere farklılaşabilirler²¹⁹.

2.5 VEGF

VEGF homodimerik, heparin bağlayan glikoprotein yapısında bir molekül olup çeşitli alt grupları tanımlanmıştır²²⁰. VEGF A, B, C, D, E, ya da aminoasit sayılarına göre VEGF121, VEGF165, VEGF189, VEGF206 ve VEGF145 gibi izoformları bulunmaktadır²²¹. VEGF biyolojik aktivitesini temel olarak tirozin kinaz yapılı olan endotel hücreleri üzerindeki VEGF-R1(flt-1) ve VEGF-R2(flk-1/KDR) reseptörleri ile lenf damarları üzerindeki VEGF- R3(flt-4) reseptörü ile gerçekleştirir²²². VEGF reseptörlerinin aktivasyonu; fosfolipaz-C, fosfoinositol-3 kinaz ve ras/GTPaz aktivatör proteinleri gibi bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinlerinin fosforilasyonu sonucu sağlanır⁴⁸.

VEGF, epitelyal hücreler, lökositler ve endotel hücrelerinin göçü için geçici bir destek yapısı oluşturan fibrinojen/fibrin gibi plazma proteinlerinin sızıntısına izin veren bir vasküler geçirgenlik faktörü gibi davranmanın yanı sıra endotel hücrelerinde hücre göçünü, proliferasyonu ve diferansiyasyonu uyarır^{196,206}. Anjiyogenezin VEGF bağımlı bir mediyatörü olan NO, VEGF'in NO sentaz enzimi üzerindeki uyarıcı etkisi sonucu oluşarak endotel hücre migrasyonunda rol alır²²³.

Başta RAS, SRC ve HER-2 onkogenleri olmak üzere VEGF düzeyi; p53 gen mutasyonu, IL-1, IL-6, IL-10, IL-13, FGF-4, PDGF, TGF- β , IGF-1, TNF- α ve NO gibi birçok endojen ajan ile düzenlenmektedir²²⁴. Düşük glikoz seviyesi, oksidatif stres ve özellikle hipoksinin indüklediği transkripsiyon faktör-1 (HIF-1) de VEGF salınımında etkili rol oynamaktadır^{225,226}.

VEGF damarlarda endotel hücreleri arasında fenestrasyon, veziküler organel ve transselüler gap oluşumuyla vasküler permeabilityi arttırmaktadır²²⁷. Endotel hücreleri

için göç ettirici özelliğinin yanı sıra VEGF; hücre dışı matris yıkımından sorumlu olan MMP ile ürokinaz ve doku tipi plazminojen aktivatörlerinin salınımını da uyararak invazyon ve metastazı da kolaylaştırmaktadır²²⁸.

VEGF arterler, venler ve lenfatiklerdeki endotel hücreleri için güçlü bir mitojen olsa da diğer hücre tipleri için mitojenik aktiviteden yoksundur²²⁹. VEGF ile FGF arasındaki güçlü sinerjistik etki anjiyogenezi aktive etmektedir²³⁰.

VEGF, birçok anjiyogenik faktör içerisinde en etkili ve en spesifik olanı olarak bilinmektedir²³¹. Hem anjiyogenik etki gösteren hem de damar geçirgenliğini arttıran tek faktör olmasıyla birlikte vasküler endotel için etkili olan en güçlü ajandır²⁰⁸. Anjiyogenez olayında VEGF'in ana fonksiyonlarından biri olan plazma protein sızıntısının indüksiyonu ile endotel ve tümör hücrelerinin büyümesi için gerekli ekstrasellüler bir madde olan fibrin jel oluşumu sağlanmaktadır²³².

VEGF'in endotel hücrelerinde vasküler sellüler adezyon molekülü-1(VCAM-1) ve intraselüler adezyon molekülü-1(ICAM-1)'in ekspresyonunu indükleyici etkisi aktif natural killer hücrelerinin endotel hücrelerine adezyonu ile sonuçlanmaktadır²³³. VEGF'in monosit kemotaksisini kolaylaştırabildiği²³⁴ ve koloni uyarıcı faktör ile uyarılmış olan granulosit-makrofaj kök hücrelerinin doğal alt kümeler ile koloni oluşumunu indüklediği de gösterilmiştir²³⁵.

VEGF; endotel hücrelerinde, plazma hücrelerinde, makrofajlarda, birleşim, sulkular ve gingival epitellerde saptanabilir²⁰⁸. Pro-inflamatuvar bir etki gösteren VEGF'nin periodontal hastalık gibi inflamatuvar durumların izlenmesinde önemli bir biyogöstergeç olduğu düşünülmektedir²³⁶⁻²³⁸. Aynı zamanda, doku hasarı görülen durumlarda anjiogenez ve yara iyileşmesi için kilit bir role sahiptir²⁰⁸. Sigara kullanımına bağlı gelişen endotel hasarını onarmak ve hipoksiyi dengelemekte VEGF çok önemlidir^{236,239}. Sigara kullanımı ve periodontal hastalıkların endotel duvarında meydana getirdiği disfonksiyon ile birlikte VEGF miktarı artış göstermiştir^{49,240,241}. Sakallıoğlu ve ark.²⁴² yaptığı çalışma sonuçlarına göre hem sigara içenlerde hem de içmeyenlerde periodontitis bölgelerinde periodontitis olmayan bölgelere göre VEGF seviyeleri yüksektir.

VEGF bir vasküler ağ geliştirerek, enflamatuvar sürecinin şiddetini artırarak ve periodontal dokuların yıkımı ile oluşan boşlukların anjiogenezisini indükleyerek periodontal enflamasyonu düzenlemektedir^{51,52,243}.

VEGF ayrıca adherens bağlantıların parçalanmasında etkilidir, endoteldeki VE-cadherin-catenin kompleksinin ayrılmasını indükler ve vasküler geçirgenliği artırmak için adherens bağlantı kompleksinin destabilize olmasına neden olur²⁴⁴⁻²⁴⁷.

Periodontal hastalıkta ve diyabette, VEGF seviyesi hem DOS'ta hem de periodontal dokularda artmıştır^{46,52,53,248,249}. Eren ve ark.²⁵⁰ yaptıkları bir çalışmada sağlıklı sigara içen ve içmeyen bireylerin DOS VEGF seviyelerinde anlamlı bir bulamamıştır. Serumdaki VEGF konsantrasyonunun hem sigara içen hem de sigara içmeyen hamile kadınlarda benzer olduğu belirtilmiştir²⁵¹. Pavone ve ark.²⁵² sigara dumanına maruz kalan ratlar üzerinde yaptığı ve VEGF seviyesine PCR yöntemi ile periodontal dokularda baktıkları çalışmada sigara dumanına maruz kalan tüm hayvan gruplarında, VEGF ekspresyon düzeylerinde bir düşüş göstermiştir²⁵².

Periodontitis hastalarında faz I periodontal tedavi sonrası 8. haftada DOS örneklerinde VEGF konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada tedavi sonrası DOS VEGF konsantrasyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır²⁰⁸. Total VEGF düzeylerinin faz I periodontal tedavi öncesi ve sonrası 6. haftada değerlendirildiği bir çalışmada tedavi sonrası total VEGF düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur²⁵³. Pannicker ve Mehta²⁵⁴ yaptıkları çalışma sonucunda faz I periodontal tedaviden sonra DOS VEGF düzeyindeki azalmayı, dişeti iltihabının çözülmesine ve doku küçülmesine bağlı cep derinliğinin azalmasına bağlanabileceğini söylemişlerdir. Yapılan bir başka çalışmada periodontitis hastalarına faz I periodontal tedavi öncesi ve sonrası 12. haftada DOS toplanmış, DOS VEGF konsantrasyon düzeyleri değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası VEGF konsantrasyon değeri anlamlı şekilde düşmüştür²⁵⁵. Literatürde bulunan bir diğer çalışmada kronik periodontitis hastalarına faz I periodontal tedavi uygulanmış tedaviden 6-8 hafta DOS toplanmış ve tedavi sonrası DOS VEGF konsantrasyonu tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur²⁴³.

2.6 VE- Cadherin

Cadherinler, moleküler ağırlıkları 120.000-140.000 arasında değişen, yapı ve fonksiyonları açısından Ca^{2+} 'a bağımlı transmembran proteinlerdir²⁵⁶. Cadherinler yapısal olarak birbirleri ile benzerlik gösterirler. Birçok tekrarlayan ilimikten (domain) oluşan ve Ca^{2+} 'a bağlanmada önem taşıyan geniş bir hücre dışı N-ucu ile, cadherinler arasında çok iyi korunan sitoplazmik bölümle bağlantılı tek bir transmembran kısımdan oluşur. Sitoplazmik kısım üç sitoplazmik protein ile ilişkilidir; bunlar α -catenin, β -

catenin ve plakoglobulindir(p120)²⁵⁷. β -catenin ve plakoglobulin(p120) α -catenine, α -catenin de ana hücre protein olan aktine bağlanmaktadır. Böylece hücreler arasında VE- cadherin tarafından oluşturulan zayıf bağlantı aktine bağlanma sonucu stabil hale getirilir^{258,259}. Cadherin/catenin haberleşmesinin cadherinlerin adeziv fonksiyonunda önemli olduğu düşünülmektedir²⁶⁰.

Cadherinler embriyoda morfogenezden, erişkin organizmada seçici hücre tanınmasından ve yaşam boyu normal doku mimarisinden sorumlu hücre yüzey glikoproteinleridir²⁶¹. Cadherinler üzerinde bulundukları dokulara göre isimlendirilmektedir. Endotel hücreleri üzerinde eksprese olan kaderinler vasküler endotelial (VE)-cadherin olarak adlandırılır²⁶².

VE-cadherin temel olarak endotel–endotel hücre bağlantılarında yerleşimli, interendotelial bağlantının organizasyonundan ve vasküler permeabilitenin regülasyonundan sorumludur³⁴. Yapışma kavşaklarında fermuara benzeri yapılar oluştururlar¹⁹⁶. Adezyon fonksiyonlarına ek olarak VEGF reseptör fonksiyonlarını modüle eder³⁷. Ayrıca hücreler arası sinyal iletimini de sağlamaktadır²⁶³. VE-cadherinin, hücre kavşaklarında çok yüksek düzeyde bulunması onun anjiyogenez ile ilgili olduğunu düşündürmektedir²⁶⁴.

Sistemik ve lokal inflamatuvar etki, ortamdaki sitokin yanıtını artırmakta ve endotel aktive olarak hücre protein adezyon moleküllerini eksprese etmektedir. Bu adezyon molekülleri, endotele lökosit bağlanmasını stimüle etmekte VE–cadherin–catenin kompleksinin dağılmasına yol açarak VE–cadherinin serumda tespit edilmesine yol açmaktadır²⁶⁵. VE–cadherinin serum seviyesinin artması, vasküler permeabilitenin artışına ve inflamatuvar hücrelerin intima migrasyonuna neden olmaktadır.²⁶⁶

VE-cadherin’in hücre kontakterindeki varlığının ya da aktivitesinin düzenlenmesi; kan damarı duvarı permeabilitesinin düzenlenmesinde önemli bir basamaktır³⁷. VE-cadherin kompleksinin parçalanmasından kaynaklanan vasküler hasarın endotelial disfonksiyona neden olduğu ortaya çıkmıştır^{35,38,39}. Ayrıca spesifik özellikleri ile inflamatuvar olayların başlamasında, ilerlemesinde ve durdurulmasında etkilidir. Bu nedenle periodontal dokulardaki inflamatuvar durumların patobiyolojisi ile periodontal dokuların anjiyogenezisi arasındaki ilişkinin gösterilmesinde önemli bir belirteç kabul edilmektedir^{36,38,39}.

Periodontitis bölgelerinde DOS'da VE-cadherin salınımını artabilmektedir²⁴². Böyle bir artış histamin, TNF- α , PDGF gibi sitokinlerin damar duvarı geçirgenliğini artırması ile açıklanabilir²⁶⁷. Sonuç olarak, bir endotelyal hücre çekilmesi olabilir, endotelyal birleşme kuvvetinde azalmaya ve intersellüler boşluklarda olağandışı açılmaya neden olabilir^{267,268}. Bu nedenle, VE-cadherin salgılanmasındaki değişimler enflamasyonun başlaması ve ilerlemesinde önemli bir basamak olarak yorumlanabilir²⁴².

Sigara dumanının VE-cadherin üzerine etkisini araştıran in vitro bir çalışmada kan-beyin bariyeri endotel hücreleri incelenmiştir ve VE-cadherin düzeyi artmış bulunmuştur²⁶⁹. 12 sağlıklı sigara içen hastada tek bir sigara kullanımı sonrası takip eden 1., 4. ve 24. saatlerde alınan kan örneklerinde VE-cadherin değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir²⁷⁰. Sakallıoğlu ve ark.²⁴² yaptığı çalışmada sigara içen ve içmeyen periodontitis hastalarından alınan DOS örneklerinde total VE-cadherin ve VE-cadherin konsantrasyon miktarları karşılaştırılmış; sigara içen ve içmeyen hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Kardiyak endotel hücrelerinin tütün dumanına maruz kalması sonucu endotel geçirgenliğinde meydana gelen artış VE-cadherin/ β -catenin kompleksinde bozulma ve β -catenin fosforilasyonunda azalma gösterilmiştir²⁴⁶. Sigara içenlerin periferik kan örneklerinden elde edilen endotel hücrelerinin değerlendirildiği in vitro bir çalışmada VE-cadherin salgılanmasında anlamlı bir düşüş olduğu gösterilmiştir²⁷¹. Literatürde periodontal tedavi uygulanarak DOS VE-cadherin düzeylerinin değerlendirildiği herhangi bir çalışma mevcut değildir.

2.7 Tüm Ağız Debridman (TAD)

Mekanik temizlik; diş yüzey temizliği ve kök yüzey temizliği ile kök yüzeyi düzleştirme işlemlerinden oluşur. Bu işlemlerle plak, endotoksin, diş taşı ve plak birikimine neden olan diğer lokal faktörlerin el, sonik veya ultrasonik aletler yardımıyla, diş ve kök yüzeyinden uzaklaştırılır. Amaç sağlıklı bir ataçman oluşması için biyolojik olarak kabul edilebilir bir yüzey oluşturmaktır.²⁷² Bu işlem sırasında kretuarlar, küretler, eğeler, çapalar, sonik ve ultrasonik aletler kullanılmaktadır.²⁷³

Faz I tedavi; başlangıç tedavisi, cerrahi olmayan tedavi, nedene yönelik tedavi olarak da adlandırılabilir.^{274,275} Faz I tedavinin amacı, periodontal hastalığa neden olan mikrobiyolojik faktörleri değiştirmek ya da ortadan kaldırmaktır.²⁷⁶ Böylelikle faz I periodontal tedaviyle hastalığın ilerlemesi durdurulup, diş ve periodontal dokuların sağlıklı duruma gelmesi sağlanmaktadır.²⁷⁵

Faz I tedavi prosedürleri; plak ve biyofilmin kontrolü, supra ve subgingival plak ve diş taşının kaldırılması, defektif restorasyon ve kronların yeniden düzenlenmesi, çürük lezyonların temizlenmesi ve dokunun yeniden değerlendirilmesini içermektedir.²⁷⁷ Plak ve biyofilm kontrolü başarılı periodontal tedavi için olmazsa olmaz bir komponent olarak belirtilmekte ve ilk tedavi seansında mutlaka hasta hekim tarafından bilgilendirilmelidir. Hastaya uygun fırçalama anlatılmalı ve interdental temizlik için uygun temizlik aracı önerilmelidir.²⁷⁸

Kieser²⁷⁹, geleneksel olarak uygulanan diş yüzeyi temizliği, kök yüzeyi temizliği, kök yüzeyi düzleştirilmesi ve cep/kök enstrümantasyonu kombinasyonunu birbirini takip eden farklı amaçları olan üç ayrı tedavi bölümü şeklinde yapılması gerektiğini önermiştir. Bu tedavi bölümleri; debridman, diş yüzeyi temizliği, kök yüzeyi düzleştirmesidir. Yazara göre debridman, mikrobiyal biyofilmin bozulması ve uzaklaştırılması için yapılan enstrümantasyon olarak; diş yüzeyi temizliği, mineralize birikintilerin (diş taşı) uzaklaştırılması için yapılan enstrümantasyon olarak ve kök yüzeyi düzleştirilmesi, biyolojik uygunluğu artırmak amacıyla periodontal hastalıktan etkilenmiş kök yüzeylerindeki “kontamine” sement ve dentinin uzaklaştırılması için yapılan enstrümantasyon olarak ifade edilmektedir.

Başlangıçta kök yüzeyi düzleştirilmesi uygulamasının temeli, bakteriyel endotoksinlerin sement içine penetre oldukları düşüncesine dayanmaktaydı ve bu nedenle kök yüzeylerinden sadece biyofilm ve diş taşlarının değil, altındaki sementin de kaldırılması düşünülmekteydi.^{280,281} Ancak yapılan deneysel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, endotoksinlerin sement içine penetre olmadığı ve sadece yüzeyde gevşek olarak tutunduğunu göstermiştir.²⁸²⁻²⁸⁵ Bu yüzden kök yüzeyinin agresif olarak düzleştirilmesi gerekli değildir ve cep/kök enstrümantasyonu tercihen en az seviyede sement yapısının kaldırılmasına sebep olacak ama biyofilmin bozulmasından ve diş taşının uzaklaştırılmasında etkin el aletleriyle yapılmalıdır.

Periodontal hastalıkların başlangıç periodontal tedavi fazı olarak bilinen geleneksel cerrahi olmayan periodontal tedavi modeli, kadranlı diş taşı temizliği ve kök yüzey düzleştirmesidir (KYKYD). Hastalığın dağılımına ve şiddetine bağlı olarak ardışık seanslarda gerçekleştirilen, çenelerin dörde ya da altıya bölünmesiyle yapılır.²⁸⁶

Periodontal enfeksiyon kontrolü amacıyla yapılan geleneksel KYKYD’ye alternatif olarak literatürde farklı tedavi protokolleri ileri sürülmüştür. Tedavi edilmemiş

alanlardan, dil, mukoza, tükürük ve tonsillalar gibi pek çok ağız içi periodontal patojenlere rezervuarlık yapan bölgelerden²⁸⁷ tedavisi tamamlanan bölgelere re-enfeksiyonunun önlenmesi amacıyla Quirynen ve ark.⁵⁵ 24 saat içinde iki seanstan (her seans en az 60 dakika) oluşan tüm dentisyonun cep/kök enstrümantasyonu ile dil ve tonsillalar gibi ağız içindeki diğer bölgelerden oluşabilecek re-enfeksiyon riskini de göz önüne alarak, dil temizliği ve klorheksidin (CHX) ile ileri seviyede antimikrobiyal rejimi de protokol kapsamına alarak tüm-ağız dezenfeksiyon (FMD) protokolünü ileri sürmüşlerdir. Bu tedavi protokolü her çenenin enstrümantasyon seansı tamamlanmasından sonra sırasıyla 1) Dilin dorsumu (hastalar tarafından) 60 saniye boyunca %1'lik CHX jeli ile fırçalanır. 2) İki kez %0,2'lik CHX gargara ile bir dakika boyunca çalkalama (son 10 saniye tonsillalar için gargara yapılır). 3) Subgingival irrigasyon 10 dakika içinde 3 kez iğnesinde 6 ve 8 mm işaretli olan bir enjektör yardımıyla %1'lik CHX jel ile yapılır (kör iğne bir dirençle karşılaşınca kadar cep içerisinde ilerletilir) ve 4) Subgingival irrigasyon 8. günde tekrarlanır. Ayrıca hastaya 14 gün boyunca %0,2'lik CHX gargara ile günde iki kez bir dakika boyunca gargara yapması ve günde iki kez dil dorsumunun da fırçalanması talimatını içermektedir. Bununla birlikte FMD tedavisinin faydalarının CHX kullanımından dolayı mı ya da tek aşamalı diş taşı ve kök yüzey düzleştirmesinden mi olduğu sorusunu cevaplamak için başka bir çalışmada Quirynen ve ark.²⁸⁸ üçüncü bir grup hastaya CHX kullanmadan tüm ağız debridmanı (TAD) yapmıştır ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bu yaklaşımlarda yer alan subgingival müdahale için kullanılan toplam süre, geleneksel kadranlı tedavi yaklaşımından farklı değildir. Daha önce belirtildiği gibi, bu tedavi protokolünün faydası; lokal damarlarda ortaya çıkan periodontal bakteri inokulasyonu tarafından oluşturulan immünolojik yanıtta potansiyel artışa ek olarak, tedavi edilen alanların tedavi edilmemiş sahalardan re-enfeksiyonu riskinin düşürülmesidir.^{55,289-293} Hasta açısından bakıldığında tüm ağız tedavi protokolünün en göze çarpan faydası daha az seans sayısının gerekmesidir.

Bazı klinisyenler bu yeni konsepti hemen benimsemiş olsalar da diğer klinik araştırmacılar FMD'nin KYKYD'ye olan geçerliliğini ve/veya üstünlüğünü sorguladılar. Ayrıca, birçok klinisyen oral kavitenin klorheksidin ile dezenfekte edilmesini önleyerek orijinal kavramı değiştirmiş veya klorheksidinden daha az etkili antiseptik durulama uygulamışlardır.²⁹⁴ Apatzidou ve Kinane²⁹⁵ aynı gün içinde iki seansta tüm ağız

debridman tedavisinin tamamlandığı herhangi bir antiseptik ajanın kullanılmadığı tüm ağız diş taşı ve kök yüzey düzleştirilmesi (TA-YKYD) protokolünü tanımlamışlardır. Literatürde ilave antimikrobiyal tedavilerle birlikte farklı tüm-ağız enstrümantasyonu protokolleri bulunabilir ancak bunların hiçbiri Quirynen grubu tarafından önerilmiş FMD kadar kapsamlı değildir. Koshy ve ark.⁵⁶ tek seans tüm ağızda gerçekleştirilen piezoelektrik ve ultrasonik alet kullanımını kapsayan modifiye tüm-ağız enstrümantasyon protokolünde (tüm-ağız ultrasonik debridman) %1'lik povidon-iodin solüsyonunu soğutucu olarak kullanmışlardır. Ayrıca hastalara 1 ay boyunca günde iki kez %0.05'lik CHX gargara ile gargara yapmalarının yanı sıra dilin de fırçalanmasını içeren dikkatli bir ağız bakım eğitimi vermişlerdir.

TAD, generalize kronik periodontitis için güncel alternatif bir mekanik tedavi seçeneğidir.^{58,59} Ek antiseptik veya antimikrobiyal ajanların kullanımını içermeyen bu tedavi 24 saat içinde tek yada iki seansta tüm ağızın enstrümantasyonunun tamamlanmasıyla gerçekleştirilir.^{55,60} Ek olarak, bu prosedürün kullanılması tedavi süresini, seanslarını ve maliyetini azaltabilir.^{57-59,61}

3. MATERYAL VE METOT

Çalışmamıza Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun, O.M.Ü.K.A.E.K. 2019/323 karar numaralı ve 11.04.2019 tarihli onayı alınarak başlandı. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğine diş eti hastalığı nedeni ile başvuran hastalar dahil edilerek yapıldı. Hasta onam formları etik kurul onayına uygun şekilde okutulup imzalatıldıktan sonra çalışmaya dahil edilecek bireyler seçildi.

3.1 Hasta Seçimi

Hasta popülasyonu, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalına başvuran klinik ve radyolojik incelemeler sonucu generalize kronik periodontitis (GKP) teşhisi konmuş 35-65 yaş arası sistemik sağlıklı, sigara içen 11 kişi (son 5 ya da daha fazla yıldır günde en az 10 sigara kullanan), sigara içmeyen 12 kişi, klinik ve radyolojik incelemeler sonucu periodontal olarak sağlıklı sigara içen 13 kişi (son 5 ya da daha fazla yıldır günde en az 10 sigara kullanan) ve sigara içmeyen 13 kişi toplam 49 (n=49) erkek hastadan oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 35-65 yaş arası ve erkek olması
- Sistemik olarak sağlıklı olması
- Düzenli olarak herhangi bir ilaç kullanmaması
- Son bir aydır antibiyotik kullanmamış olması
- Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş olması
- Sigara içenlerin son 10 ya da daha fazla yıldır günde en az 10 tane sigara içmesi
- Sigara içmeyenlerin hiç sigara içmemiş olması şartlarını sağlayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2 Klinik ve Radyolojik Muayene

Çalışma kapsamına alınan bireylerin klinik periodontal muayeneleri standart oluşturmak amacıyla tek bir araştırmacı tarafından yapıldı. Klinik muayenede hastaların periodontal durumunu değerlendirmek amacıyla plak indeksi(PI)²⁹⁶, gingival indeks (GI)²⁹⁷ sondlama cep derinliği(SCD)²⁹⁸, sondalamada kanama indeksi(SKI)²⁹⁹ ve klinik

ataçman seviyesi(KAS)³⁰⁰ ölçüldü. Hastaların tüm dişlerinden alınan periodontal klinik indeks ölçümleri milimetrik kalibre edilmiş University of North Carolina (UNC) (Hufriedy, Chicago, Illionis, USA) kullanılarak kaydedildi ve muayene günü tüm hastalardan kemik kaybı belirlenmesi için rutin panoromik radyograflar alındı. Radyografiler üzerindeki vertikal/horizontal kemik kayıpları yine aynı araştırmacı tarafından değerlendirilerek generalize kronik periodontitis teşhisinde kullanıldı.

3.2.1 Plak İndeksi (Silness-Löe 1964)

Periodontal sonda dişeti kenarına yakın bölgede diş yüzeyine paralel olacak şekilde gezdirildi ve elde edilen verilere göre şu şekilde skorlandı:

- 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 yoğun yumuşak eklenti vardır, kalınlığı dişeti oluğunu tamamen doldurmuştur ve interdental bölge yumuşak birikinti ile doludur.

3.2.2 Gingival İndeks (Löe-Silness 1963)

Periodontal sonda dişin uzun aksına dik olmak kaydıyla yerleştirilip dişeti kenarına temas ettirilerek gezdirildi, kanama ve dişeti yüzey özelliklerine göre skora şu şekilde yapıldı:

- 0** : Normal dişeti
- 1** : Diş etinde hafif iltihap gözlenmektedir, hafif renk değişimleri ve ödem vardır, ancak sondlamada kanama yoktur.
- 2** : Orta derecede iltihap görülür, diş etinde kırmızılık, ödem ve parlak bir görüntü vardır, sondlamada kanama mevcuttur.
- 3** : Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve ödem vardır, ülserasyon olabilir. Spontan kanamaya eğilim söz konusudur.

3.2.3 Sondlamada Kanama İndeksi

Periodontal sond gingival sulkus içinde vestibül ve lingual/palatinal yüzeylerde mezial, orta ve distalde hafif bir basınç uygulanarak gezdirildiğinde kanamanın oluşması durumunda (+), kanamanın olmaması durumunda (-) değer verildi.

(-) : Sondlamada kanama yok.

(+) : Sondlamada kanama var.

3.2.4 Sondlama Cep Derinliği

Cep derinliği ölçümleri sırasında UNC sondu (Hu-Friedy, Chicago, Illionis, USA) basınç yapılmaksızın kendi ağırlığı ile dişlerin uzun eksenine paralel olarak uygulanmasına özen gösterildi. Cep derinliği ölçümünde, gingival marjinden cep tabanına kadar mesafe vestibül ve lingual/palatinalde, mezial, orta ve distal olmak üzere, dişin altı noktasından ölçüldü.

3.2.5 Klinik Ataşman Seviyesi

KAS, UNC periodontal sond (Hu-Friedy®, Chicago, Illionis, USA) kullanılarak mine-sement sınırından sulkus/cep tabanına olan mesafe, vestibül ve lingual/palatinalde, mezial, orta ve distal olmak üzere, her dişin 6 noktasından milimetrik olarak ölçüldü.

3.3 Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Klinik değerlendirmede tüm diş bölgelerinde 3 milimetreden fazla SCD ve KAS olmayan, tüm diş bölgelerinde $GI \leq 1$ olan, radyografik değerlendirmede herhangi bir patoloji ve kemik kaybı olmayan, periodontal hastalık geçmişi olmayan ve daha önce belirtilen çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan, sigara içen 13 hasta grup 3 olarak ve hiç sigara içmemiş 13 hasta grup 4 olarak çalışmaya dahil edildi.

Klinik değerlendirmede tüm dişlerin %30 veya daha fazlasında SCD ölçümü ve KAS kaybı ≥ 5 olan, radyografide bu bölgelerde kemik kayıpları gözlenen ve daha önce belirtilen çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan sigara içen 11 hasta grup 1 olarak ve hiç sigara içmemiş 12 hasta grup 2 olarak çalışmaya dahil edildi.

Grup 1 (n:11) : Sigara içen ve generalize KP'li hastalar (S+KP)

Grup 2 (n:12) : Sigara içmeyen ve generalize KP'li hastalar (KP)

Grup 3 (n:13) : Sigara içen periodontal açıdan sağlıklı bireyler (S+S)

Grup 4 (n:13) : Sigara içmeyen periodontal açıdan sağlıklı bireyler (S)

3.4 DOS Örneklerinin Elde Edilmesi

DOS örnekleri kalitatif ve kantitatif değişiklikleri elimine etmek amacıyla klinik parametrelerin kaydedildiği günden bir sonraki gün, tedaviden hemen önce ve TAD tedavisinden 6 ay sonra olacak şekilde toplandı. Örnek toplama işlemi grup 1 ve grup 2 hastalar için en yüksek SCD değeri gösteren, grup 3 ve grup 4 için $GI \leq 1$ olan iki diş bölgesinden gerçekleştirildi ve aynı steril ependorf (Eppendorf AG, Hamburg, Almanya) tüplere konuldu.

DOS örnekleri standart boyutlarda (2x14 mm) hazırlanmış steril kâğıt strip (Periopaper®, Ora Flow Inc., Amityville, NY, USA) yardımıyla toplandı. Uygulama öncesi supragingival plak diş dişeti kenarına dokunmadan steril küretlerle uzaklaştırılarak, örnek bölgesi steril spanç ile kurutuldu, pamuk rulolar ve tükürük emici yardımıyla tükürük izolasyonu sağlandı. Kâğıt stripler sulkusta hafif direnç hissedilene kadar ilerletilerek 30 saniye bekletildi. Kan ve tükürük ile kontamine olan stripler değerlendirilmeye alınmadı.



Şekil 2. DOS örneklerinin toplanması

DOS hacimleri elektriksel kapasitans değişimleri ile kâğıt strip DOS miktarını belirleyen, hızlı ve hassas bir tekniğe sahip olan, daha önceden kalibre edilmiş Periotron 8000 (Periotron® 8000, Pro Flow Inc., Amityville, NY, A.B.D.) cihazı ile ölçüldü ve μ l biriminden kayıt altına alındı. Ependorf tüpler Enzyme Linked-ImmunoSorbent Assay (ELISA) analizleri yapılana kadar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında -80°C de saklandı.

3.5 Tüm Ağız Debridman (TAD) Tedavisi

Klinik ve radyolojik kayıtların alınmasından bir gün sonrası DOS rneklerinin alınmasını takiben cerrahi olmayan periodontal tedavisi başlandı.

Tek seans tüm ağız debridmanı öncesi her hastada maksillar ve mandibular dişetleri ve dişler için anestezi sağlandı. Anestezi ncesi bireylerin tok olduğu ve ilaç alerjileri olmadığı teyit edildi. Maksilla için sağ-sol vestibul posterior bölgeyi innerve eden rami alveolares superiores posteriores için tuber anestezi, sağ-sol vestibul orta bölgeyi innerve eden rami alveolares superiores medius ve sağ-sol vestibul anterior bölgeyi innerve eden rami alveolares superiores anteriores için submukozal infiltrasyon (supraperiostal anestezi) ile sinir bloğu anestezisi sağlanmıştır. Maksillar sağ-sol palatinal posterior bölgenin anestezisi n. palatinus majör sinir bloğu anestezisi ile, 1/3'lk anterior kısmının anestezisi ise n. nasopalatinus sinir bloğu anestezisiyle ve damağın lokal infiltratif anestezile sağlandı. Mandibular sağ-sol bölgelerin anestezisi için bölgenin innervasyonunu sağlayan n. alveolaris inferior için mandibular sinir bloğu anestezisi uygulanmıştır. Dudakta uyuşukluk, karıncalanma belirtilerinden sonra bölgenin bukkal mukozasını innerve eden n. buccalis için lokal infiltratif anestezi uygulanmıştır. Anestezik ajan olarak vazokonstriktör içerikli artikain ampul (Ultracain® D-S Forte 40 mg/ml Epinefrin 0.012 mg/ml) steril 2 cc'lik enjektör ile uygulanmıştır.

Tüm ağızın anestezi sağlandıktan sonra supragingival ve subgingival sert eklentilerin uzaklaştırılması bölgelere göre farklı kalınlıklarda uçlar kullanılarak ultrasonik aletle (Woodpecker® UDS-P LED), kök yüzey düzleştirme işlemi anterior bölgeler için gracey 1/2, posterior bölgeler için gracey 11/12 ve 13/14 kretlerle (Hu-Friedy®) gerçekleştirilmiştir. Yüzeylerin kontrolü UNC periodontal sond (Hu-Friedy®, Chicago, Illionis, USA) kullanılarak kontrol edilmiştir. Her bir çene için 60 dakika zaman ayrılarak tedavi gerçekleştirilmiştir. Pomza ve lastik kullanılarak polisaj yapıldıktan sonra tedavi tamamlanmıştır. Her kronik periodontitis hastası için aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiştir.

TAD tedavisi sonrası her hastaya oral hijyen eğitimi verildi. Fırçalama tekniği olarak modifiye Bass tekniėi³⁰¹ anlatıldı ve hastanın interdental bölgelerinin durumuna uygun olarak ara yüz fırçası veya diş ipi interdental temizlik için önerildi. Plak temizliği için herhangi bir kimyasal gargara kullanmaması söylendi.

TAD tedavisinden 6 ay sonra hastalar kontrole çağrılarak radyolojik ve klinik muayene parametreleri (Pİ, Gİ, SCD, SKİ ve KAK) skorları tekrar kaydedildi. TAD tedavisinden önce belirlenen ve DOS alınan 2 bölgeden tekrar DOS örneği toplandı. Alınan 2 strip yine tek bir ependorfa konularak biyokimyasal analize dek -80°C de saklandı.

3.6 Biyokimyasal Verilerin Elde Edilmesi

3.6.1 Kâğıt Şeritlerden DOS İzolasyonu

Biyokimyasal değerlendirme öncesinde DOS kâğıt şeritlerden izole edildi.

1. Fosfatla tamponlanmış salin (PBS) asit ve tuzu ile pH 7'de hazırlandı ve içerisine %2 olacak şekilde sığır serum albümini kondu. 2 gram sığır serum albümini kap içerisine konularak üzerine toplam hacim 100 ml (mililitre) olacak şekilde PBS eklendi. Çözelti çabuk köpükleşebileceği için PBS yavaş bir şekilde eklendi ve çok fazla çalkalamadan karıştırılarak homojenize edildi. Sığır serum albümini eklenmiş PBS karışımı bozulma ihtimaline karşı 3 gün içerisinde kullanıldı.

2. İçerisinde periopaper bulunan küçük ependorf tüpü içine 100 µl PBS+sığır serum albümini bulunan çözelti konuldu ve +4°C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı. Bu şekilde alınan DOS'un periopaperden ayrışması sağlandı.

4. Küçük ependorf tüpünün ağzı kapalı şekilde ters çevrilip sıvının kapak kısmında toplanması sağlandı.

5. Tüp bu şekilde iken bir dikiş iğnesinin ucu ısıtılarak ependorf tüpünün tabanı delindi ve kapak kısmı kesilen daha büyük bir ependorf tüpü içerisine (1.5 ml'lik) düz bir şekilde (küçük ependorf tüpünün tabanı büyük ependorf tüpünün tabanına değecek şekilde) yerleştirildi.

6. Tüpler bu şekilde iç içe konularak mikrosantrifüj tüpü içerisine yerleştirilip +4°C, 10000 g (santrifüj alanı)' de 15 dakika santrifüje edildi. Bu uygulama ile ayrılan DOS büyük ependorf tüpüne alınmış oldu.

7. Büyük ependorf tüpünde toplanan sıvı enjektör yardımı ile alınarak başka bir büyük ependorf tüpü içerisine yerleştirilip kapağı kapatıldı. Bu şekilde toplanan örnek miktarı 90 µl idi.

8. İşlemler sonunda elde edilen sıvı ELISA tespiti yapılana kadar saklandı.

3.6.2 İnsan Vasküler Endotelyal Cadherin Kompleks (VE-Cadherin) Konsantrasyonlarının Belirlenmesi



Şekil 3. Kâğıt striplerden DOS izolasyonu sırasında santrifuj cihazının kullanımı

DOS VE-cadherin konsantrasyonları Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında ticari olarak piyasada bulunan VE-cadherin ELISA kit (YL Biont Bio Company, Cat No. YLA2145HU, Shanghai, China) ile double-antibody sandwich method enzim immünoassay yöntemi ile çalışıldı. Tüm çalışma çözeltileri taze olarak hazırlandı ve kullanmadan önce oda ısısında (25°C) bekletildi.

VE-cadherin standartı kullanılarak seri dilüsyon yöntemiyle, 5 adet standart (S1-24 pg/μL, S2-12 ng/mL, S3-6 pg/μL, S4-3 pg/μL ve S5-1.5 pg/μL) hazırlandı. ELISA plate üzerinde blank, standartlar ve örnekler için kuyucuklar belirlendi. Blank kuyucuğuna Chromogen A, Chromogen B ve stop çözeltisi dışında herhangi bir şey eklenmedi. Standartlara örnekler ile aynı prosedür uygulandı. Her bir kuyucuğa 50 μL standart (S1-S5) pipetlendi ve her bir örnekten 40 μL + 10 μL VE-cadherin antikoru pipetlendi. Daha sonra standartlar ve örneklere 50 μL Streptavidin-Horse Radish Peroksidaz eklenerek 37°C’de 60 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında plate otomatik yıkayıcı yardımıyla 5 kez 350 μL yıkama solusyonu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara 50 μL Chromogen A ve 50 μL Chromogen B ilave edilerek 37°C’de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Sonrasında 50 μL stop solusyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu. Çalışma sonunda TECAN marka “Micro plate-reader” kullanılarak 450 nm dalga boyunda absorbanslar okundu.

Numune VE-cadherin konsantrasyonları standart değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğriye göre hesaplandı ve elde edilen konsantrasyonlar pg/μL olarak

ifade edildi. Ortalama inter-assay CV $<12\%$, intra-assay CV ise $<10\%$ idi. Yüksek konsantrasyonlu örnekler iki kez çalışılarak doğrulandı.

3.6.3 İnsan Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

DOS VEGF konsantrasyonları Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında ticari olarak piyasada bulunan VEGF ELISA kit (YL Biont Bio Company, Cat No. YLA4076HU, Shanghai, China) ile double-antibody sandwich method enzim immünoassay yöntemi ile çalışıldı. Tüm çalışma çözeltileri taze olarak hazırlandı ve kullanmadan önce oda ısısında (25°C) bekletildi.

VEGF standartı kullanılarak seri dilüsyon yöntemiyle, 5 adet standart ($\text{S1-3200 pg}/\mu\text{L}$, $\text{S2-1600 pg}/\mu\text{L}$, $\text{S3-800 pg}/\mu\text{L}$, $\text{S4-400 pg}/\mu\text{L}$ ve $\text{S5-200 pg}/\mu\text{L}$) hazırlandı. ELISA plate üzerinde blank, standartlar ve örnekler için kuyucuklar belirlendi. Blank kuyucuğuna Chromogen A, Chromogen B ve stop çözeltisi dışında herhangi bir şey eklenmedi. Standartlara örnekler ile aynı prosedürü uygulandı. Her bir kuyucuğa $50 \mu\text{L}$ standart (S1-S5) pipetlendi ve her bir örnekten $40 \mu\text{L} + 10 \mu\text{L}$ VEGF- antikoru pipetlendi. Daha sonra standartlar ve örnekler $50 \mu\text{L}$ Streptavidin-Horse Radish Peroksidaz eklenerek 37°C 'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon sonrasında plate otomatik yıkayıcı yardımıyla 5 kez $350 \mu\text{L}$ yıkama solusyonu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara $50 \mu\text{L}$ Chromogen A ve $50 \mu\text{L}$ Chromogen B ilave edilerek 37°C 'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Sonrasında $50 \mu\text{L}$ stop solusyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu. Çalışma sonunda TECAN marka "Micro plate reader" kullanılarak 450 nm dalga boyunda absorbanslar okundu.

Numune VEGF konsantrasyonları standart değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğriye göre hesaplandı ve elde edilen konsantrasyonlar $\text{pg}/\mu\text{L}$ olarak ifade edildi. Ortalama inter-assay CV $<12\%$, intra-assay CV ise $<10\%$ idi. Yüksek konsantrasyonlu örnekler iki kez çalışılarak doğrulandı.



Şekil 4. Çalışmada kullanılan ELISA kiti

3.7 İstatistiksel Verilerin Elde Edilmesi

Bu çalışma için %80 güç, %1 duyarlılığa sahip, standart sapma= 0,08 ve maksimum fark 0,159 ile her bir gruba alınması gereken en az hasta sayısı 10 olarak belirlendi. Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk için Shapiro Wilk testi kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılması tek yönlü varyans analizi ile, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılması Kruskal Wallis testiyle gerçekleştirildi. Grupların ikili karşılaştırmalarına Mann Whitney U testiyle bakıldı. Varyans analizi sonucunda anlamlı farklılıklar çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni ile incelendi. Bağımlı verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için Eşli İki Örnek T Testi ve normal dağılım göstermeyen veriler için Wilcoxon Testi uygulandı. Sonuçlar normal dağılım gösteren veriler için ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılmayan veriler için ortanca(min-mak) şeklinde sunuldu. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamız, dört grupta toplanmış 49 bireyden elde edilen toplam 72 adet DOS örneği üzerinde yapıldı. Sigara içen kronik periodontitisli bireyler “Grup 1” (n=11), sigara içmeyen kronik periodontitisli bireyler “Grup 2” (n=12), sigara içen periodontal olarak sağlıklı bireyler “Grup 3” (n=13) ve sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı bireyler “Grup 4” (n=13) olarak tanımlandı. Hasta gruplarına ait yaş dağılımı Tablo 4’de verildi.

Tablo 4. Gruplara göre yaş istatistikleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Grup 1	11	36	56	46,27	6,842
Grup 2	12	38	64	44,58	7,305
Grup 3	13	30	46	36,23	4,711
Grup 4	13	32	49	39,92	5,423

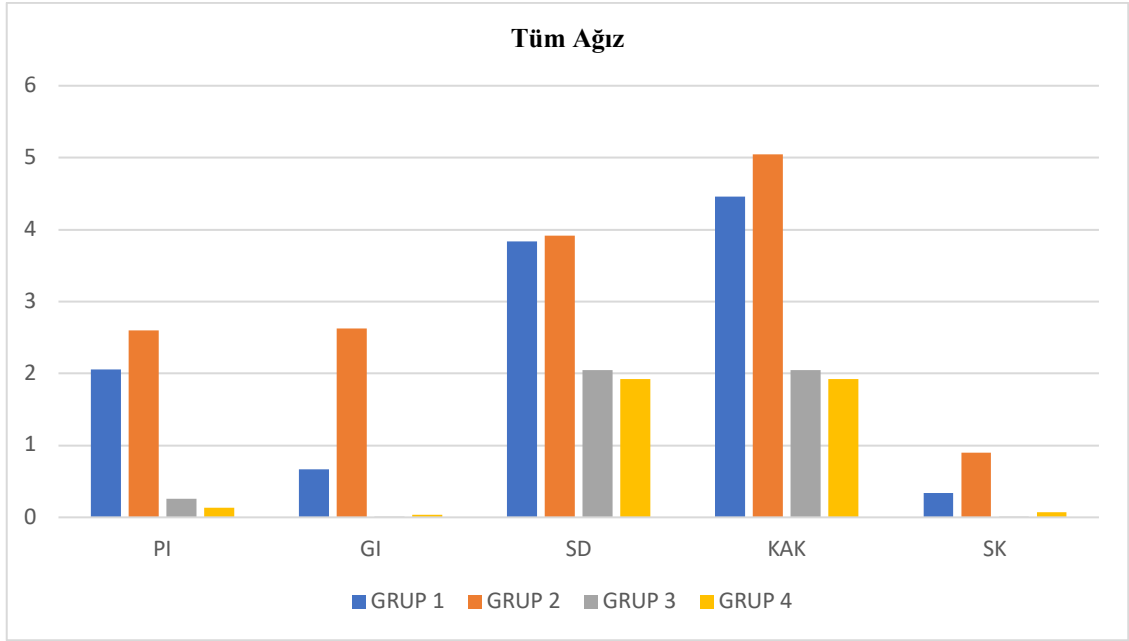
4.1 Klinik Bulgular

Tablo 5. Tedavi öncesi gruplara göre klinik parametrelerin karşılaştırılması

Tüm Ağız					
	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	p
PI	2,06 ± 0,29 ^{a,b}	2,60 ± 0,17 ^{a,b}	0,26 ± 0,07 ^a	0,13 ± 0,04 ^b	<0,001*
GI	0,67 ± 0,41 ^{a,b}	2,63 ± 0,12 ^{a,b}	0,01 ± 0,01 ^a	0,04 ± 0,01 ^b	<0,001*
SD	3,84 ± 0,48 ^{a,b}	3,92 ± 0,35 ^{c,d}	2,05 ± 0,19 ^{a,c}	1,92 ± 0,09 ^{b,d}	<0,001*
SK	0,34 (0,16-0,68) ^a	0,90 (0,77-1,00) ^{b,c}	0,01 (0,00-0,03) ^{a,b}	0,07 (0,05-0,60) ^c	<0,001**
KAK	4,46 ± 0,73 ^{a,b}	5,05 ± 0,48 ^{a,b}	2,05 ± 0,19 ^a	1,92 ± 0,09 ^b	<0,001*

*tek yönlü varyans analizi, ** Kruskal Wallis testi/ Mann Whitney U, a-d: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark vardır

Gruplara göre tedavi öncesi ortalama PI, GI, SD, SK ve KAK değerleri arasında anlamlı fark bulundu (p<0,001).



Şekil 5. Tedavi öncesi gruplara göre klinik parametreleri

PI değerlerinin karşılaştırılmasında sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 3) ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,001$) ve en düşük ortalama değerler bu iki grupta elde edildi. Sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2) ve sigara içen periodontitisli grup (grup 1) ortalamaları arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$) ve en yüksek ortalama değerler bu iki grupta elde edildi. Sigara içen periodontitisli grup (grup 1), sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 3) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2) PI ortalama değerleri de benzer şekilde sigara içen ve içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruplardan (grup 3 ve 4) anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$).

GI değerlerinin karşılaştırılmasında sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 3) ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,001$) ve en düşük ortalama değerler bu iki grupta elde edildi. Sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2), sigara içen periodontitisli gruptan (grup 1) ve sigara içen ve içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruplardan (grup 3 ve 4) anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$) ve en yüksek ortalama değer bu grupta elde edildi. Sigara içen periodontitisli grup (grup 1), sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı

gruptan (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 3) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$).

SD değerlerinin karşılaştırılmasında sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 3) ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,001$) ve en düşük ortalama değerler bu iki grupta elde edildi. Sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2) ve sigara içen periodontitisli grup (grup 1) ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,001$) ve en yüksek ortalama değerler bu iki grupta elde edildi. Sigara içen periodontitisli grup (grup 1), sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 3) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2), sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 3) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$).

SK değerlerinin karşılaştırılmasında sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 3) ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,001$) ve en düşük ortalama değerler bu iki grupta elde edildi. Sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2) ve sigara içen periodontitisli grup (grup 1) ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,001$) ve en yüksek ortalama değerler bu iki grupta elde edildi. Sigara içen periodontitisli grup (grup 1) ile sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 4) arasında anlamlı fark bulunmazken, sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 3) ise istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2), sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 3) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$).

KAK değerlerinin karşılaştırılmasında sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 3) ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,001$) ve en düşük ortalama değerler bu iki grupta elde edildi. Sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2), sigara içen periodontitisli grup (grup 1), sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 3) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$) ve en yüksek ortalama değer bu grupta elde edildi. Sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2), sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 4)

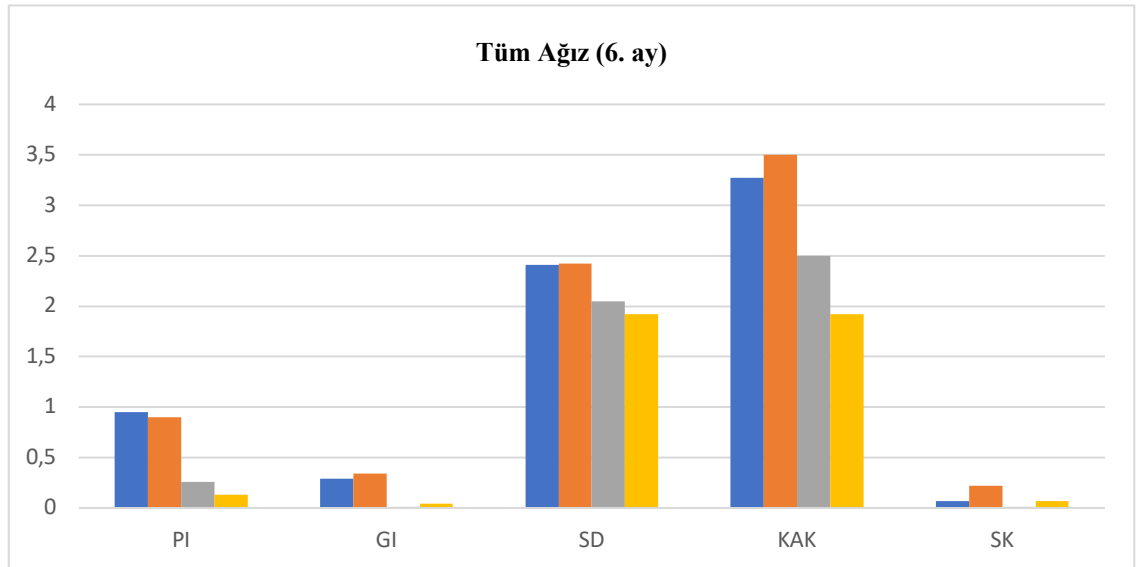
ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 3) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$).

Tablo 6. Tedavi sonrası 6. Ayda gruplara göre klinik parametrelerin karşılaştırılması

Tüm Ağız (6. ay)					
	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	p
PI	$0,95 \pm 0,34^{a,b}$	$0,90 \pm 0,49^{c,d}$	$0,26 \pm 0,07^{a,c}$	$0,13 \pm 0,04^{b,d}$	$<0,001^*$
GI	$0,29$ (0,00 – 1,40) ^a	$0,34$ (0,02 – 1,5) ^{b,c}	$0,01$ (0,00 – 0,02) ^{a,b}	$0,04$ (0,02 – 0,06) ^c	$<0,001^{**}$
SD	$2,41 \pm 0,40^{a,b}$	$2,42 \pm 0,30^{c,d}$	$2,05 \pm 0,19^{a,c}$	$1,92 \pm 0,09^{b,d}$	$<0,001^*$
SK	$0,07$ (0,00 - 0,28) ^a	$0,22$ (0,04 - 0,49) ^b	$0,01$ (0,00 - 0,03) ^{a,b}	$0,07$ (0,05 - 0,60)	$<0,001^{**}$
KAK	$3,27 \pm 0,55^{a,b}$	$3,50 \pm 0,37^{c,d}$	$2,05 \pm 0,19^{a,c}$	$1,92 \pm 0,09^{b,d}$	$<0,001^*$

*tek yönlü varyans analizi, ** Kruskal Wallis testi/ Mann Whitney U, a-d: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark vardır

Gruplara göre tedavi öncesi ortalama PI, GI, SD, SK ve KAK değerleri arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).



Şekil 6. Tedavi sonrası 6. Ayda gruplara göre klinik parametreler

Tedavi sonrası 6. ayda sigara içen periodontitisli grubun (grup 1) PI ortalama değerleri sigara içmeyen periodontitisli gruptan (grup 2) anlamlı fark göstermezken,

sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 3) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2), sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 3) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 3) ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,001$) ve en düşük ortalama değerler bu iki grupta elde edildi.

Tedavi sonrası 6. ayda sigara içen periodontitisli grup (grup 1), sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2) ve sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 4) arasında GI ortalama değerleri anlamlı fark göstermedi ($p>0,001$). Sigara içen periodontitisli grup (grup 1), sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 3) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2), sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 3) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$) ve en yüksek ortalama GI değeri bu grupta elde edildi. Sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 3) ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,001$) ve en düşük ortalama değerler bu iki grupta elde edildi.

Tedavi sonrası 6. ayda SD değerlerinin karşılaştırılmasında sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 3) ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,001$) ve en düşük ortalama değerler bu iki grupta elde edildi. Sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2) ve sigara içen periodontitisli grup (grup 1) ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,001$) ve en yüksek ortalama değerler bu iki grupta elde edildi. Sigara içen periodontitisli grup (grup 1), sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 3) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2), sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 3) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$).

Tedavi sonrası 6. ayda sigara içen periodontitisli grup (grup 1), sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2) ve sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 4)

arasında SK ortalama değerleri anlamlı fark göstermedi ($p>0,001$). Sigara içen periodontitisli grup (grup 1), sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 3) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2), sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 3) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$) ve en yüksek değer bu grupta elde edildi. Sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2) ve sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 4) ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,001$). SK değerlerinin karşılaştırılmasında sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 3) ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,001$) ve en düşük ortalama değerler bu iki grupta elde edildi.

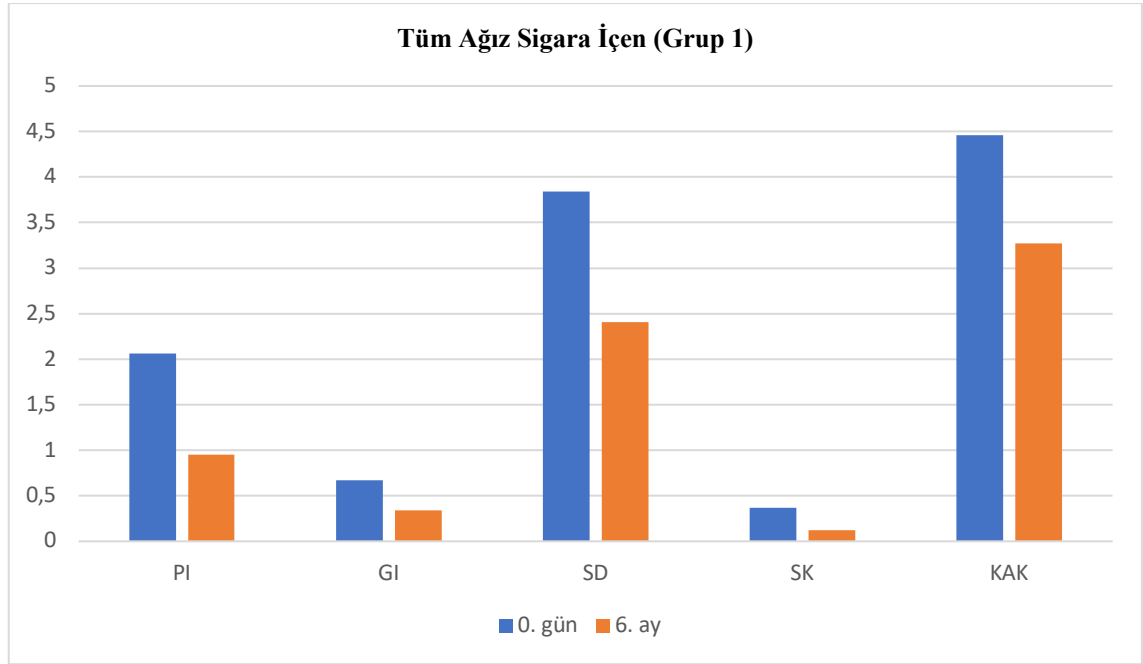
Tedavi sonrası 6. ayda sigara içen periodontitisli grup (grup 1) ve sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2) KAK ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,001$) ve en yüksek ortalama değerler bu iki grupta elde edildi. Sigara içen periodontitisli grup (grup 1), sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 3) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2), sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 3) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). KAK değerlerinin karşılaştırılmasında sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 3) ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,001$) ve en düşük KAK ortalama değerler bu iki grupta elde edildi.

Tablo 7. Sigara içen bireylerin tedavi öncesi ve sonrası grup içi klinik parametrelerinin karşılaştırılması

Tüm Ağız Sigara İçen (Grup 1)			
	0. gün	6.ay	p
PI	2,06 ± 0,29	0,95 ± 0,34	<0,001*
GI	0,67 ± 0,41	0,34 ± 0,38	0,085
SD	3,84 ± 0,48	2,41 ± 0,40	<0,001*
SK	0,37 ± 0,15	0,12 ± 0,11	<0,001*
KAK	4,46 ± 0,73	3,27 ± 0,55	<0,001*

p: Eşli iki örnek T testi

Grup içi ortalama klinik değerleri arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$)



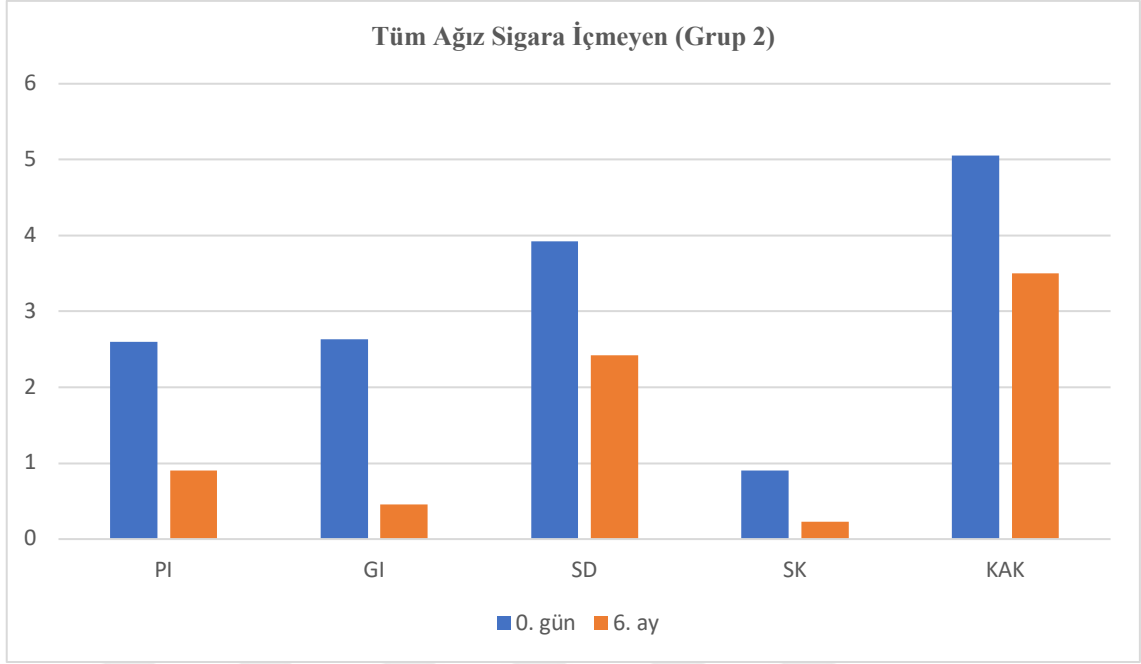
Şekil 7. Sigara içen bireylerin tedavi öncesi ve sonrası grup içi klinik parametreleri

Tedavi sonrası 6. ayda sigara içen periodontitisli grubun (grup 1) PI, SD, SK ve KAK ortalama değerleri, tedavi öncesi (0. gün) ortalama değerlerinden anlamlı daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Tedavi sonrası 6. ayda GI ortalama değeri, tedavi öncesi (0. gün) ortalama değerinden düşük olup, aralarında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 8. Sigara içmeyen bireylerin tedavi öncesi ve sonrası grup içi tüm ağız klinik parametrelerinin karşılaştırılması

Tüm Ağız Sigara İçmeyen (Grup 2)			
	0. gün	6. ay	p
PI	2,6 ± 0,17	0,90 ± 0,49	<0,001*
GI	2,63 ± 0,12	0,46 ± 0,42	<0,001*
SD	3,92 ± 0,35	2,42 ± 0,30	<0,001*
SK	0,90 ± 0,09	0,23 ± 0,13	<0,001*
KAK	5,05 ± 0,48	3,50 ± 0,38	<0,001*

p:Eşli iki örnek T testi



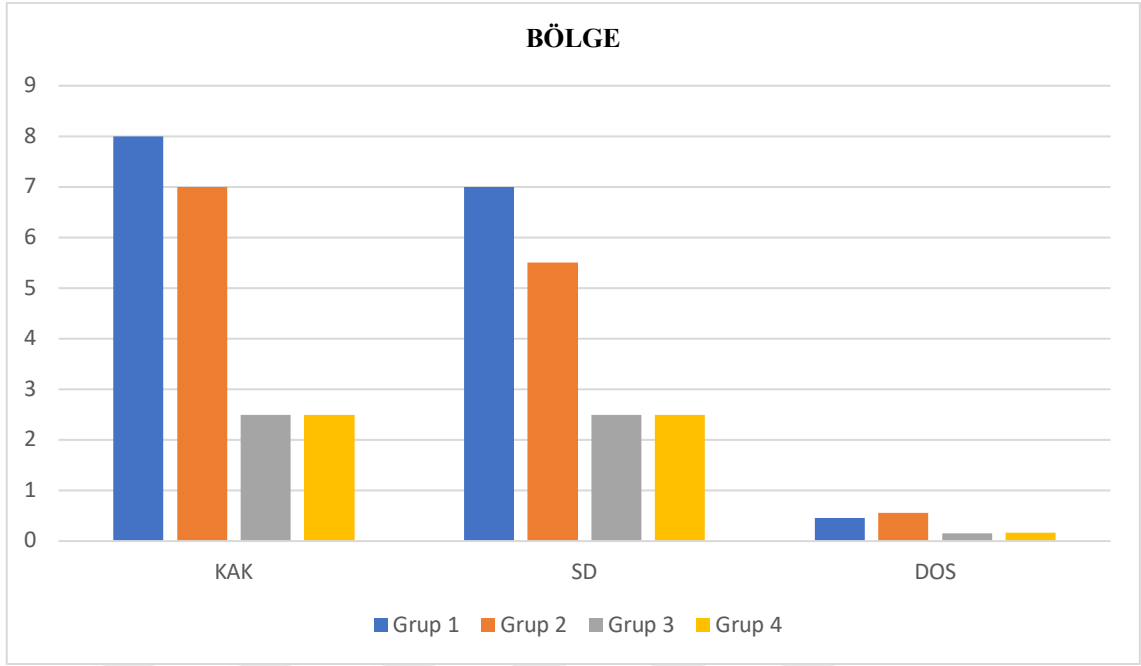
Şekil 8. Sigara içmeyen bireylerin tedavi öncesi ve sonrası grup içi tüm ağız klinik parametreleri

Tedavi sonrası 6. ayda sigara içmeyen periodontitisli grubun (grup 2) PI, GI, SD, SK ve KAK ortalama değerleri, tedavi öncesi (0. gün) ortalama değerlerinden anlamlı daha düşük bulunmuştur ($p < 0,001$).

Tablo 9. Tedavi öncesi bölgelere göre klinik parametrelerin ve DOS hacminin karşılaştırılması

	Bölge				p
	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	
KAK	8 (5,5 – 13) ^{a,b}	7 (7- 11,5) ^{c,d}	2,5 (2 – 3) ^{a,c}	2,5 (1,5 -3) ^{b,d}	<0,05*
SD	7 (5 – 10) ^{a,b}	5,5 (3 – 9) ^{c,d}	2,5 (2 – 3) ^{a,c}	2,5 (1,5 – 3) ^{b,d}	<0,05*
DOS	0,46 (0,42 – 0,88) ^{a,b}	0,56 (0,49 – 0,69) ^{c,d}	0,15 (0,12 – 0,19) ^{a,c}	0,17 (0,16 – 0,18) ^{b,d}	<0,05*

p:Kruskal Wallis testi/ Mann Whitney U, a-d: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark vardır



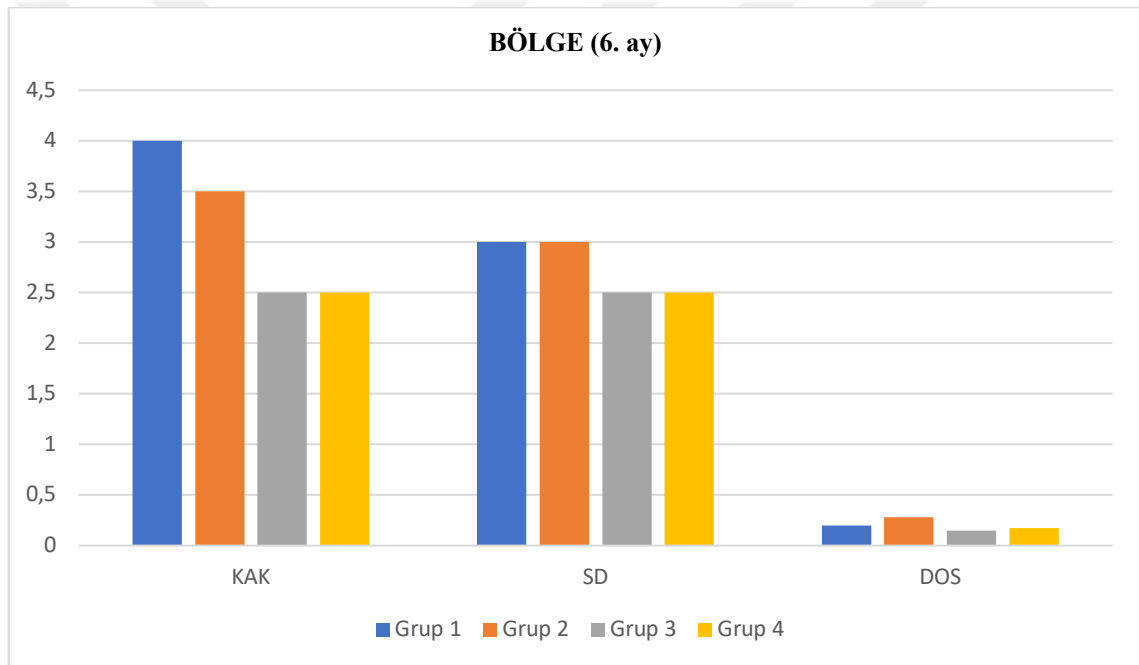
Şekil 9. Tedavi öncesi bölgelere göre klinik parametrelerin ve DOS hacmi

Tedavi öncesi sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruba (grup 4), sigara içen periodontal olarak sağlıklı grubun (grup 3) KAK, SD ve DOS hacmi ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,001$). Sigara içen periodontitisli gruba (grup 1), sigara içmeyen periodontitisli grubun (grup 2) KAK, SD ve DOS hacmi ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,001$). Sigara içen periodontitisli gruba (grup 1), sigara içen ve içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruplardan (grup 3 ve 4) KAK, SD ve DOS hacmi anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$). Sigara içmeyen periodontitisli grubun (grup 2), sigara içen ve içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruplardan (grup 3 ve 4) KAK, SD ve DOS hacmi anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$).

Tablo 10. Tedavi sonrası 6. ayda bölgelere göre klinik parametrelerin ve DOS hacminin karşılaştırılması

Bölge (6. ay)					
	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	p
KAK	4 (2 – 8,5) ^{a,b}	3,5 (7 – 3,5) ^{c,d}	2,5 (2 – 3) ^{a,c}	2,5 (1,5 – 3) ^{b,d}	<0,05*
SD	3 (1,5 – 6)	3 (1,5 – 6,5)	2,5 (2 – 3)	2,5 (1,5 – 3)	>0,05
DOS	0,2 (0,17 – 0,4) ^{a,b}	0,28 (0,19 – 0,52) ^{c,d}	0,15 (0,12 – 0,19) ^{a,c}	0,17 (0,16 – 0,18) ^{b,d}	<0,05*

p:Kruskal Wallis testi/ Mann Whitney U, a-d: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark vardır



Şekil 10. Tedavi sonrası 6. ayda bölgelere göre klinik parametrelerin ve DOS hacmi

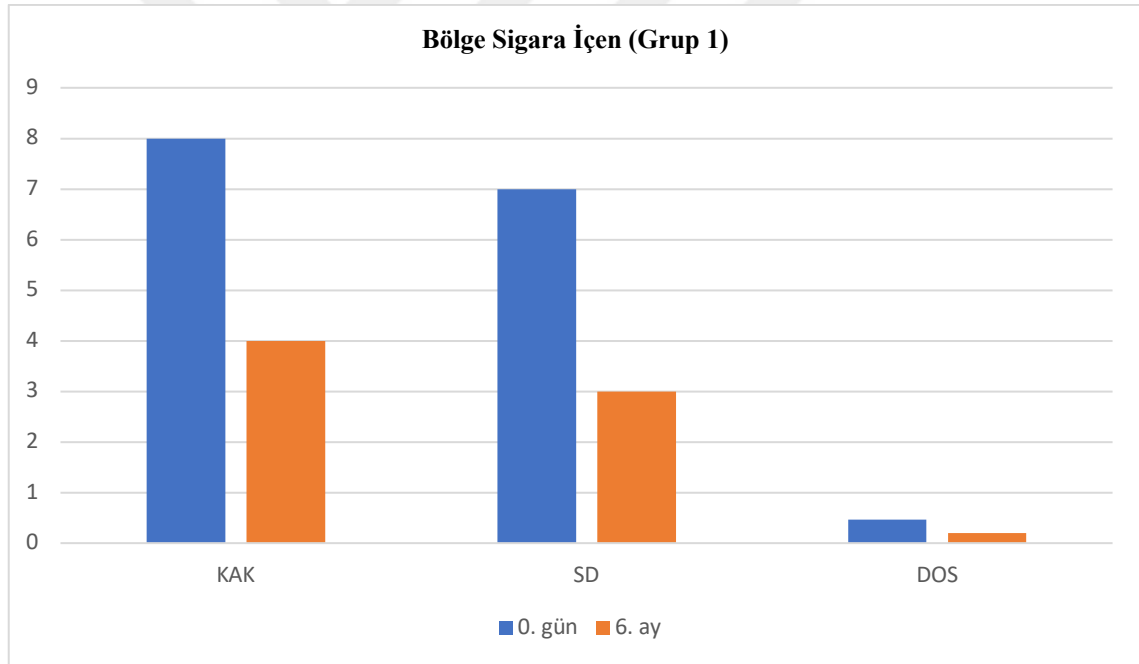
Tedaviden sonra 6. ayda grupların bölgelere göre SD ortalama değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı grupla (grup 4), sigara içen periodontal olarak sağlıklı grubun (grup 3) KAK ve DOS hacmi ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Sigara içen periodontitisli grupla (grup 1), sigara içmeyen periodontitisli grubun (grup 2) KAK ve DOS hacmi ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Sigara içen periodontitisli grupla (grup 1), sigara içen ve içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruplardan (grup 3 ve 4) KAK ve DOS hacmi anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). Sigara içmeyen periodontitisli grubun

(grup 2), sigara içen ve içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruplardan (grup 3 ve 4) KAK ve DOS hacmi anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$).

Tablo 11. Sigara içen bireylerin tedavi öncesi ve sonrası grup içi bölgelere göre klinik parametrelerinin ve DOS hacminin karşılaştırılması

Bölge Sigara İçen (Grup 1)			
	0. gün	6. ay	p
KAK	8 (5,5 – 13)	4 (2 - 8,5)	<0,05*
SD	7 (5 – 10)	3 (1,5 – 6)	<0,05*
DOS	0,46 (0,42 – 0,88)	0,2 (0,17 – 0,4)	<0,05*

p: Wilcoxon testi, *: fark var



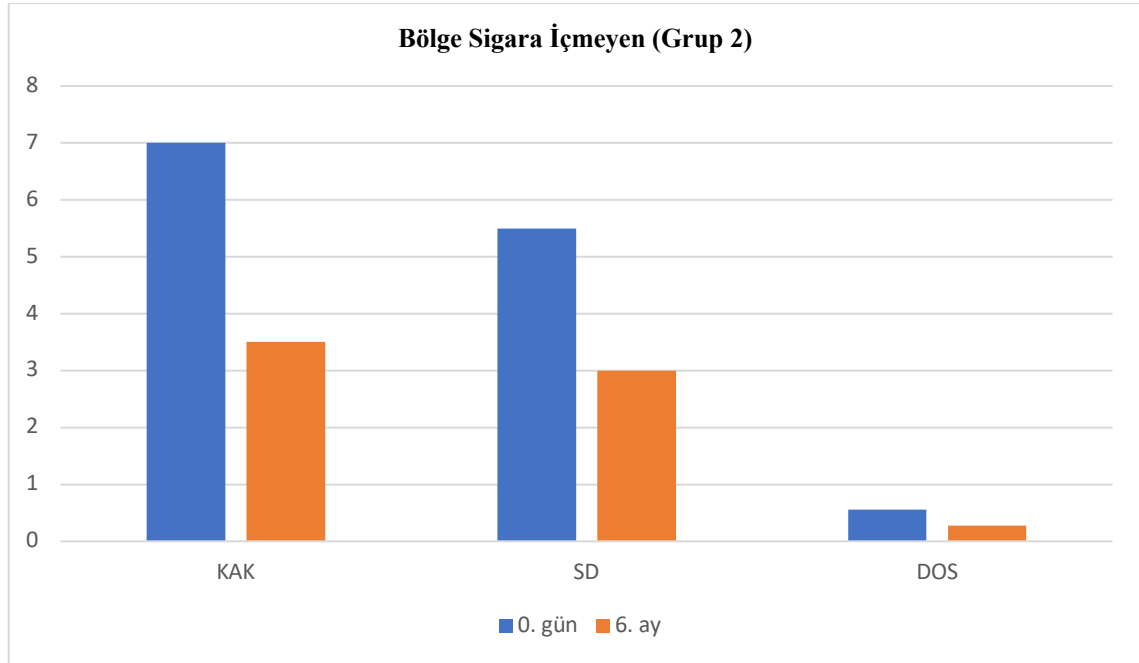
Şekil 11. Sigara içen bireylerin tedavi öncesi ve sonrası grup içi bölgelere göre klinik parametrelerinin ve DOS hacmi

Sigara içen periodontitisli grubun (grup 1) bölgelere göre tedavi öncesi ve sonrası 6. aydaki KAK, SD ve DOS hacmi değerleri arasında anlamlı düzeyde fark bulundu ($p<0,05$).

Tablo 12. Sigara içmeyen bireylerin tedavi öncesi ve sonrası grup içi bölgelere göre klinik parametrelerinin ve DOS hacminin karşılaştırılması

Bölge Sigara İçmeyen (Grup 2)			
	0. gün	6. ay	p
KAK	7 (7 – 11,5)	3,5 (7 – 3,5)	<0,05*
SD	5,5 (3 – 9)	3 (1,5 – 6,5)	<0,05*
DOS	0,56 (0,49 – 0,69)	0,28 (0,19 – 0,52)	<0,05*

p: Wilcoxon testi, *: fark var



Şekil 12. Sigara içmeyen bireylerin tedavi öncesi ve sonrası grup içi bölgelere göre klinik parametrelerinin ve DOS hacmi

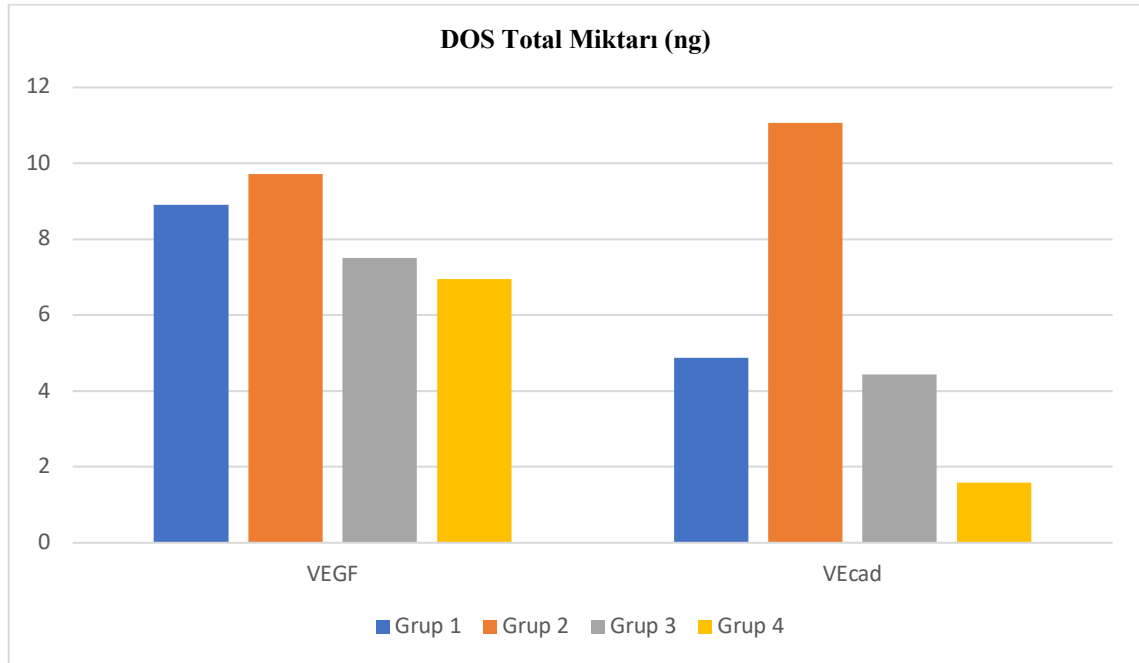
Sigara içmeyen periodontitisli grubun (grup 2) bölgelere göre tedavi öncesi ve sonrası 6. aydaki KAK, SD ve DOS hacmi değerleri arasında anlamlı düzeyde fark bulundu ($p < 0,05$).

4.2 Biyokimyasal Bulgular

Tablo 13. Tedavi öncesi gruplara göre DOS VEGF ve VE-cad total değerlerinin karşılaştırılması

DOS Total Miktarı (ng)				
	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
VEGF	8,90 (4,49 – 10,47) ^a	9,71 (1,97 – 12,79) ^{b,c}	7,50 (6,31 – 8,41) ^b	6,95 (1,80 – 8,54) ^c
VE-cad	4,88 (1,14 – 14,18) ^a	11,06 (8,73 – 13,53) ^{a,b,c}	4,43 (1,02 – 14,59) ^b	1,58 (0,47 – 8,64) ^c

p:Kruskal Wallis testi/ Mann Whitney U, a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark vardır



Şekil 13. Tedavi öncesi gruplara göre DOS VEGF ve VE-cad total değerleri

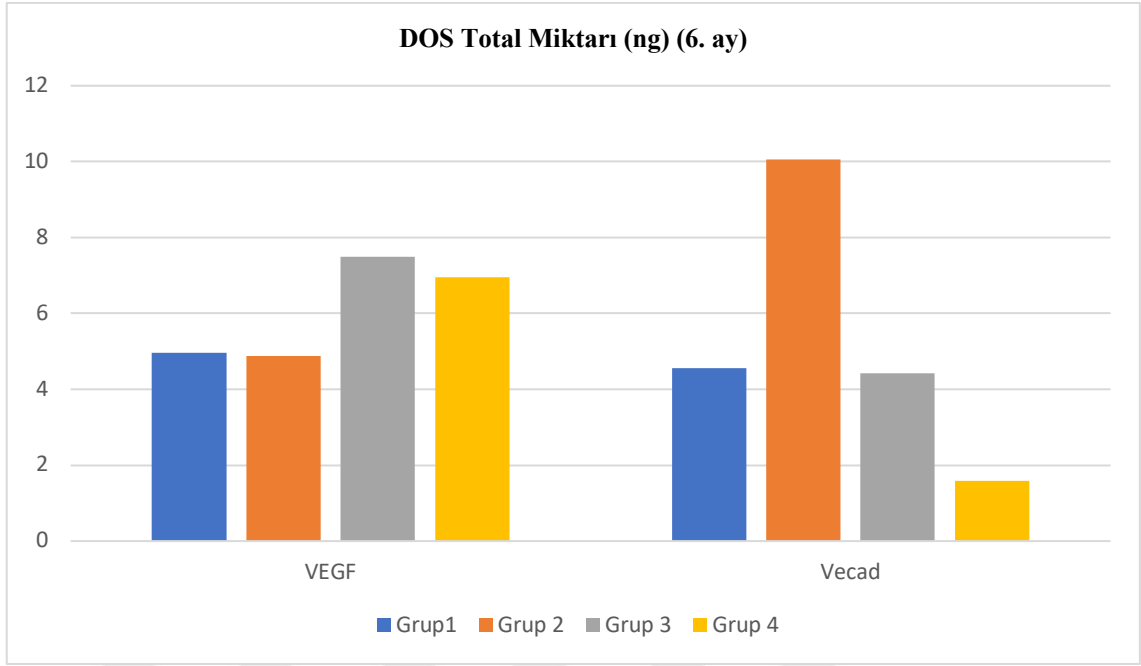
Tedavi öncesi gruplara göre VEGF DOS total miktarları arasında sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 3) ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,001$) ve en düşük ortalama değerler bu iki grupta elde edildi. Sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2), sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 3) anlamlı daha yüksek bulundu ($p<0,05$) ve en yüksek ortalama değer

bu grupta elde edildi. Sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2) ve sigara içen periodontitisli grup (grup 1) arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). VE-cad DOS total miktarlarının karşılaştırılmasında sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 4) ve sigara içen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 3) ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) ve en düşük ortalama değerler bu iki grupta elde edildi. Sigara içen periodontitisli grubun (grup 1) VE- cad total miktarı ile diğer gruplar (grup 2, grup 3 ve grup 4) arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Sigara içmeyen periodontitisli grubun (grup 2) VE- cad total miktarı ile sigara içen ve içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruplardan (grup 3 ve 4) anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$) ve en yüksek değer bu grupta elde edildi.

Tablo 14. Tedavi sonrası 6. ayda gruplara göre DOS VEGF ve VE-cad total değerlerinin karşılaştırılması

DOS Total Miktarı (ng) (6. ay)					
	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	p
VEGF	4,97 (3,92 – 8,74) ^a	4,87 (0,88 – 7,83) ^b	7,50 (6,31 – 8,41) ^{a,b}	6,95 (1,80 – 8,54) ^c	<0,05
VE-cad	4,55 (0,71 – 13,94) ^a	10,06 (1,94 – 14,22) ^{b,c}	4,43 (1,02 – 14,59) ^b	1,58 (0,47 – 8,64) ^c	<0,05

p:Kruskal Wallis testi/ Mann Whitney U, a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark vardır



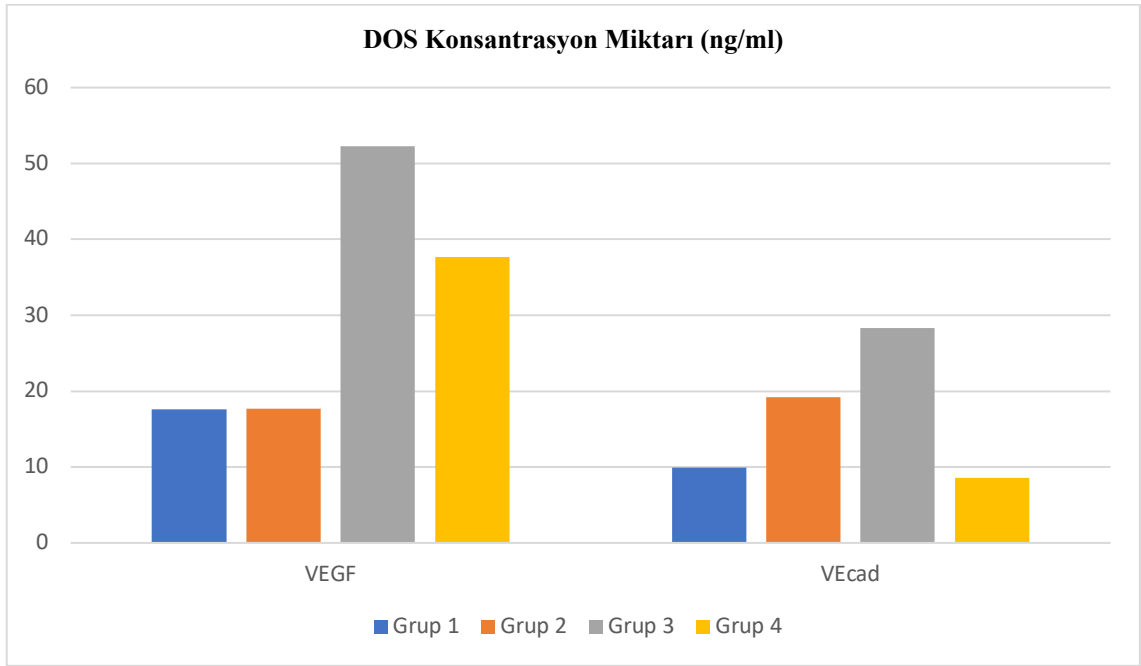
Şekil 14. Tedavi sonrası 6. ayda gruplara göre DOS VEGF ve VE-cad total değerleri

Tedavi sonrası 6. ayda VEGF total miktarı değerlerinin karşılaştırılmasında sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2) ve sigara içen periodontitisli grup (grup 1), sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 3) anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$). Diğer grupların karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). VE-cad total miktarı değerlerinin karşılaştırılmasında sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2), sigara içen ve içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruplardan (grup 3 ve 4) anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,05$). Diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 15. Tedavi öncesi gruplara göre DOS VEGF ve VE-cad konsantrasyon değerlerinin karşılaştırılması

DOS Konsantrasyon Miktarı (ng/ml)					
	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	p
VEGF	17,60 (9,69 – 24,07) ^a	17,69 (2,86 – 23,59) ^b	52,30 (39,69 – 62,95) ^{a,b,c}	37,65 (9,42 – 46,92) ^c	<0,05
VE-cad	9,91 (2,66 – 30,62) ^a	19,19 (16,02 – 26,77) ^b	28,28 (8,74 – 78,04) ^a	8,57 (2,24 – 45,58) ^c	<0,05

p:Kruskal Wallis testi/ Mann Whitney U, a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark vardır



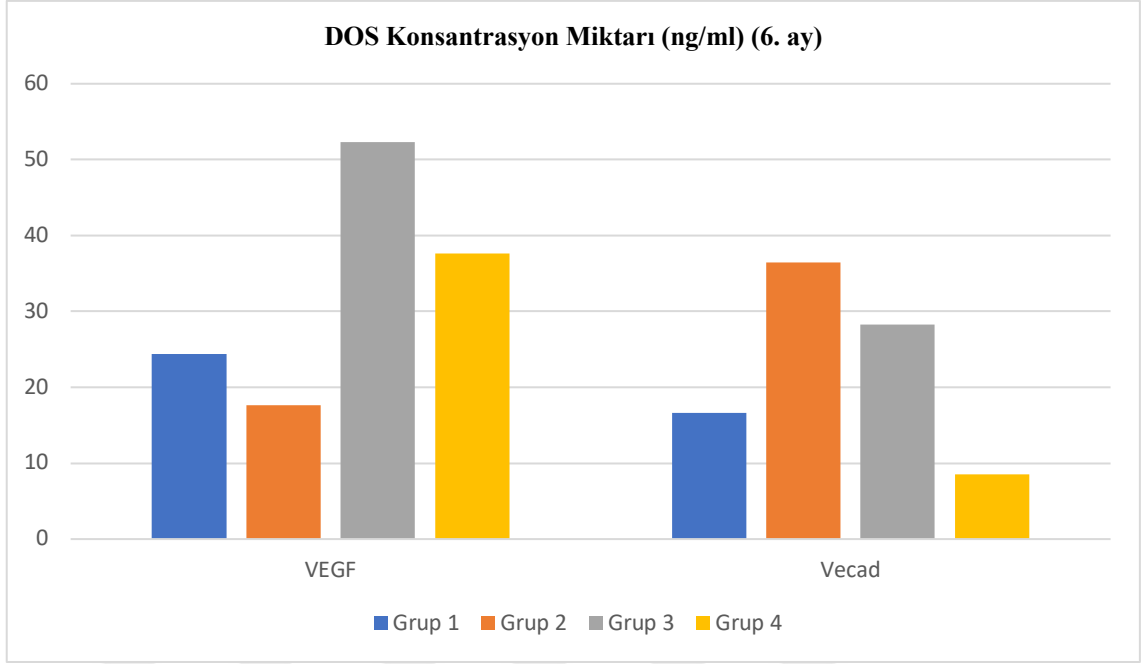
Şekil 15. Tedavi öncesi gruplara göre DOS VEGF ve VE-cad konsantrasyon değerleri

Tedavi öncesi VEGF konsantrasyon miktarı değerlerinin karşılaştırılmasında sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2), sigara içen periodontitisli grup (grup 1) ve sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 4) sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 3) anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$). Diğer grupların karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). VE-cad konsantrasyon miktarı değerlerinin karşılaştırılmasında sigara içen periodontitisli grup (grup 1), sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruplardan (grup 3) anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$). Diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 16. Tedavi sonrası 6. ayda gruplara göre DOS VEGF ve VE-cad konsantrasyon değerlerinin karşılaştırılması

DOS Konsantrasyon Miktarı (ng/ml) (6. ay)					
	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	p
VEGF	24,38 (12,98 – 29,57) ^a	17,67 (3,90 – 27,57) ^b	52,30 (39,69 – 62,95) ^{a,b,c}	37,65 (9,42 – 46,92) ^c	<0,05
VE-cad	16,66 (3,88 – 60,34)	36,46 (6,57 – 50,07)	28,28 (8,74 – 78,04) ^c	8,57 (2,24 – 45,58)	>0,05

p:Kruskal Wallis testi/ Mann Whitney U, a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark vardır



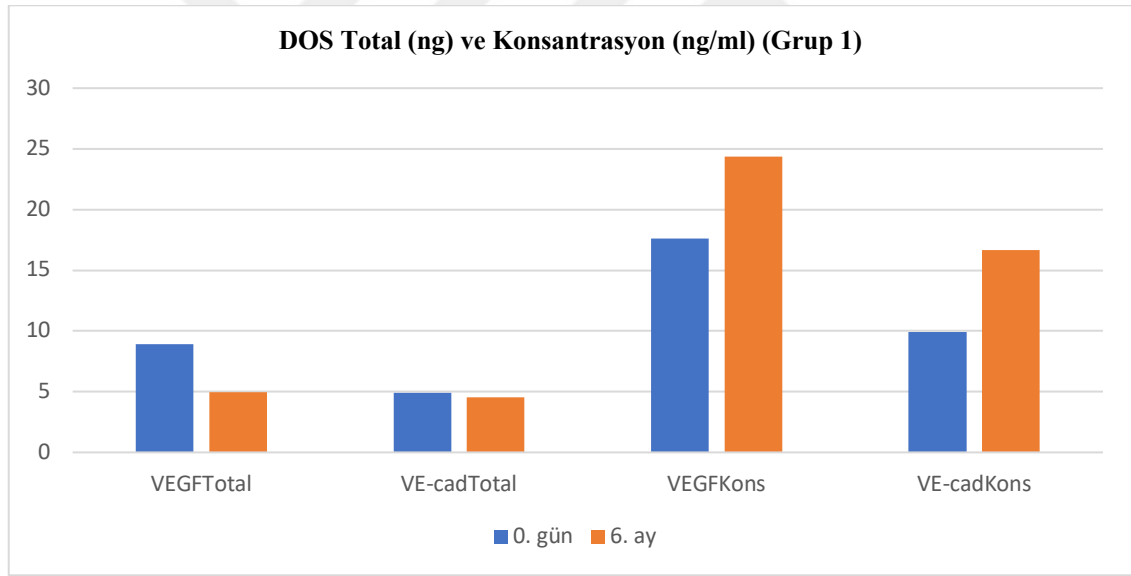
Şekil 16. Tedavi sonrası 6. ayda gruplara göre DOS VEGF ve VE-cad konsantrasyon değerleri

Tedavi sonrası VEGF konsantrasyon miktarı değerlerinin karşılaştırılmasında sigara içmeyen periodontitisli grup (grup 2), sigara içen periodontitisli grup (grup 1) ve sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı grup (grup 4) sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruptan (grup 3) anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$). Diğer grupların karşılaştırmasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). VE-cad konsantrasyon miktarı değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 17. Sigara içen bireylerin tedavi öncesi ve sonrası grup içi biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

DOS Total (ng) ve Konsantrasyon (ng/ml) (Grup 1)			
	0. gün	6.ay	p
VEGF^{Total}	8,90 (4,49 -10,47)	4,97 (3,92 – 8,74)	<0,05*
VE-cad^{Total}	4,88 (1,14 – 14,18)	4,55 (0,71 – 13,94)	>0,05
VEGF^{Kons}	17,60 (9,69 – 24,07)	24,38 (12,98 -29,57)	<0,05*
VE-cad^{Kons}	9,91 (2,66 – 30,62)	16,66 (3,88 – 60,34)	>0,05

p:Wilcoxon testi, *: fark var



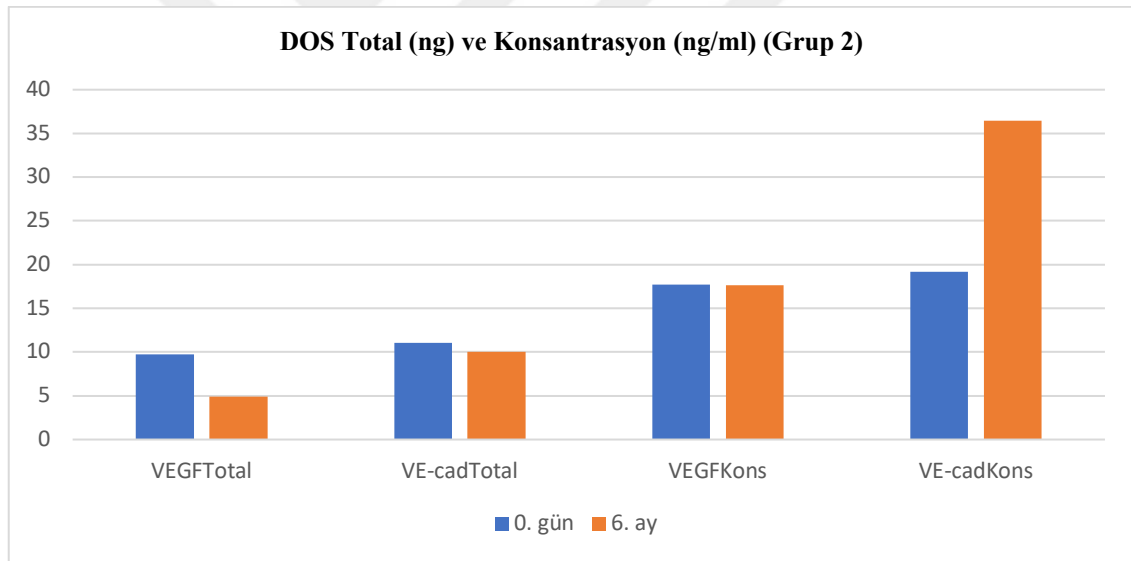
Şekil 17. Sigara içen bireylerin tedavi öncesi ve sonrası grup içi biyokimyasal parametreleri

Sigara içen periodontitisli grubun (grup 1) tedavi öncesi ve sonrası 6. aydaki biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılmasında VEGF total ve konsantrasyon miktarları arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). VE-CAD total ve konsantrasyon miktarları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 18. Sigara içmeyen bireylerin tedavi öncesi ve sonrası grup içi biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

DOS Total (ng) ve Konsantrasyon (ng/ml) (Grup 2)			
	0. gün	6.ay	p
VEGF ^{Total}	9,71 (1,97 – 12,79)	4,87 (0,88 – 7,83)	<0,05*
VE-cad ^{Total}	11,06 (8,73 – 13,53)	10,06 (1,94 – 14,22)	>0,05
VEGF ^{Kons}	17,69 (2,86 – 23,59)	17,67 (3,90 – 27,57)	>0,05
VE-cad ^{Kons}	19,19 (16,02 – 26,77)	36,46 (6,57 – 50,07)	<0,05*

p: Wilcoxon testi, *: fark var



Şekil 18. Sigara içmeyen bireylerin tedavi öncesi ve sonrası grup içi biyokimyasal parametrelerin

Sigara içmeyen periodontitisli grubun (grup 2) tedavi öncesi ve sonrası 6. aydaki biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılmasında VEGF total miktarları arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$) ve VEGF konsantrasyon miktarları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). VE-cad total miktarları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) ve VE-cad konsantrasyon miktarları arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 19. Tedavi öncesi biyokimyasal verilerin ve bölgelerin klinik parametrelerinin korelasyonu

	GRUP 1 (Sigara İçen)		GRUP 2 (Sigara İçmeyen)	
	KAK	SD	KAK	SD
VEGF^{Total}	r: 0,028	r: -0,294	r: -0,223	r: -0,547
VE-cad^{Total}	r:0,648*	r: 0,746**	r: 0,078	r: 0,050
VEGF^{Kons}	r: -0,317	r: -0,410	r: -0,043	r: -0,393
VE-cad^{Kons}	r: 0,533	r: 0,648*	r: -0,043	r: -0,093

r: Spearman korelasyon katsayısı, *p<0,05, **p<0,01

Biyokimyasal parametreler ve klinik parametreler arasında grup içi tedavi öncesi yapılan korelasyon analizinde sigara içen periodontitisli grupta (grup 1) VE-cad total miktarıyla KAK ve SD arasında pozitif yönde korelasyon bulundu. VE-cad konsantrasyon miktarıyla SD arasında pozitif yönde korelasyon bulundu.

Tablo 20. Tedavi sonrası 6. ayda biyokimyasal verilerinin ve bölgelerin klinik parametrelerinin korelasyonu

	GRUP 1 (Sigara İçen)		GRUP 2 (Sigara İçmeyen)	
	KAK	SD	KAK	SD
VEGF^{Total}	r: 0,301	r: 0,000	r: -0,607*	r: -0,158
VE-cad^{Total}	r: -0,352	r: -0,320	r: -0,250	r: -0,553
VEGF^{Kons}	r: 0,215	r: -0,055	r: -0,597*	r: -0,140
VE-cad^{Kons}	r: -0,411	r: -0,334	r: -0,289	r: -0,406

r: Spearman korelasyon katsayısı, *p<0,05, **p<0,01

Biyokimyasal parametreler ve klinik parametreler arasında grup içi tedavi sonrası 6. ayda yapılan korelasyon analizinde sigara içmeyen periodontitisli grupta (grup 2) VEGF total miktarıyla KAK arasında pozitif yönde korelasyon bulundu. VEGF konsantrasyon miktarıyla KAK arasında pozitif yönde korelasyon bulundu.

5. TARTIŞMA

Periodontitis, periodontal dokuların hasarına ve kaybına neden olan kronik, multifaktöriyel enflamatuvar bir hastalıktır^{75,276}. Periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesi konak immün yanıtı ve periodontopatojen bakterilerin etkileşimi sonucu meydana gelir⁴. Konak immün cevabı çevresel, kazanılmış ve genetik risk faktörlerinden etkilenir⁹⁹. Sigara periodontal hastalığın oluşmasında en önemli çevresel risk faktörüdür^{10,11}. Sigara kullanımı, konak immün yanıtını negatif yönde etkileyerek daha fazla klinik ataçman kaybı ve alveolar kemik kaybına neden olur^{137,302}. Sigara kullanan bireylerin şiddetli periodontitise sahip olma ihtimali sigara kullanamayanlara göre 4,8 kat daha fazladır¹². Sigara kullanımı sonucu endotel fonksiyonunun bozulması, sigara kullanımı ile etkilenen hastalıkların patobiyojisini açıklayabilmede en önemli unsur olarak kabul edilmektedir^{33,271,303}.

Periodontal hastalığın oluşturduğu doku yıkımı ve cerrahi olmayan periodontal tedavinin klinik olarak değerlendirilmesinde en çok plak indeksi, gingival indeks, cep derinliği ölçümü ve klinik ataçman kaybı ölçümü kullanılır^{304,305}. Klinik ölçümlerin yanı sıra kronik periodontitis gibi iltihabi hastalıklarda vücut sıvılarının ve içerdikleri bileşenlerinde değiştiği bilinmektedir^{87,306}. Periodontal dokuların klinik durumunun incelenmesinde, periodontal dokunun yapımda ve yıkımında, hastalık aktivitesini ve tedavi etkinliğini değerlendirmede DOS kompozisyonu ve içeriğiyle yardımcıdır^{169,170}. Bu sebeple çalışmamızda, sigara ile bozulan periodontal damarlanmayı açıklayabilecek olan VE-cadherin ve VEGF belirteçlerinin DOS içindeki düzeyini değerlendirebilmek; generalize kronik periodontitis hastalarına uygulanan Tüm Ağız Debridman tedavisinin sigara kullanan ve kullanmayan hastalarda DOS VE-cadherin ve VEGF düzeylerine etkisini değerlendirebilmek amaçlanmıştır.

Periodontal hastalığın primer etiyolojik faktörü mikrobiyal dental plak olmasına rağmen birçok sistemik hastalık, puberte, hamilelik ve hormonal değişim konak immün cevabına etki eden risk faktörleri olarak değerlendirilir³⁰⁷. Bu sebeple çalışmamızın sonuçlarının etkilenmemesi amacıyla sistemik olarak sağlıklı erkek bireyler çalışmaya dahil edildi.

Periodontal hastalığın prevalansı ile günlük içilen sigara sayısı ve sigara içilen yıl arasındaki ilişki literatürde belirtilmiştir^{10,11,308}. Dietrich ve ark.³⁰⁹ yaptıkları çalışmada bir günde on adetten fazla sigara içen bireylerde sağlıklı alanlarda sondlamada

kanama miktarının %50 oranında azaldığını rapor etmiştir. Günde 9 veya daha az sigara içen hastalarda periodontitis görülme olasılığı 2.8 iken; günde 31 veya daha fazla sigara içenlerde periodontitis görülme olasılığı yaklaşık 6 kat daha fazla bulunmuştur³¹⁰. Calsina ve ark.⁸ 240 hasta üzerinde yaptığı çalışmada günde 1-10, 11- 30 ve 30'dan daha fazla sigara içenlerin içmeyenlere kıyasla sırasıyla 2.3, 4 ve 12 kat daha fazla periodontitise yakalanma ihtimali olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda, günlük içilen sigara sayısının ve kullanım süresinin periodontitisin başlangıcını ve şiddetini etkilediği yönündeki literatürlere dayanarak sigara içenler grubuna en az 10 senedir günde en az 10 adet ve üzerinde sigara içen bireyler dahil edilmiştir.

DOS, sitokin, antikor, enzim gibi konak hücre ürünlerini, doku yıkım ürünlerini, plazma kökenli molekülleri ve subgingival mikrobiyal ürünleri içeren önemli bir diagnostik vücut sıvısı olarak bilinmektedir³¹¹. Bu nedenle, çalışmalarda DOS örneklerinin incelenmesi, periodontal hastalıkların patogenezi değerlendirilmede en sık kullanılan invaziv olmayan bir yaklaşımdır¹⁷⁰. DOS ile yapılan çalışmalarda kâğıt striplerin oluk içinde kalış süreleri farklı çalışmalarda değişkenlik göstermektedir³¹²⁻³¹⁷. Striplerin cep içinde kalış sürelerinin verilmediği hatta belli bir DOS miktarı görülene kadar bekletildiği çalışmalar da bulunmaktadır³¹⁸. Fakat genel olarak kabul edilen; süre ne kadar uzun tutulursa mekanik iritasyon ve kontaminasyon riskinin artacağı şeklindedir³¹⁹. Biz de bu nedenle örnekleme sürelerini literatürde en sık rastladığımız zaman olarak 30 saniye olarak belirledik^{312,313,315}. DOS toplanarak biyokimyasal analiz yapılan çeşitli çalışmalarda farklı cep derinliklerine sahip bölgelerden DOS toplanmıştır. Booth ve ark.²³⁸ periodontitis hastalarında VEGF seviyelerini değerlendirdikleri çalışmada DOS alacakları periodontitis bölgelerinde cep derinliği en az 4 mm olan bölgeleri tercih etmişlerdir. Sakallıoğlu ve ark.²⁴² sigara içen periodontitis hastalarında VEGF ve VE-cadherin seviyelerini değerlendirdikleri çalışmalarında periodontitis grubuna dahil olan hastaların DOS örneklerini 4 mm'den büyük sondalama derinliğine sahip diş bölgelerinden, kontrol grubundaki hastaların DOS örneklerini ise 3 mm'den küçük sondalama derinliğine sahip diş bölgelerinden elde etmişlerdir. Diyabetik hastalarda DOS VEGF düzeylerinin araştırıldığı bir başka çalışmada periodontitis bölgesi olarak cep derinliği 5 mm'den fazla olan bölgeler alınmıştır⁵². Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak DOS örneklerinin elde edilmesi için cep derinliğinin 5 mm'den daha fazla olan, ağızdaki en derin cep bölgeleri kullanılmıştır.

Geleneksel kadranlı cerrahi olmayan periodontal tedavi periodontitis tedavisi için önemli bir prosedürdür ve etiyolojik ajanları çıkarmak için periodontal tedavinin başlangıç aşamasında yapılır³²⁰. Cerrahisiz periodontal tedavide kök yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirmesinden oluşan mekanik temizlik genelde dört veya birkaç seansta uygulanırken, son yıllarda ağızda henüz temizliğin yapılmadığı alanlardan veya olası rezervuar alanlardan rekolonizasyon ve reenfeksiyon oluşturma olasılığı sebebiyle tedavinin tek seansta veya 24 saat içinde tamamlanması düşüncesi ortaya çıkmıştır⁵⁶. Tek seanslık uygulama sonrası cep derinliğinde daha fazla azalma ve daha düşük düzeyde patojenik mikroorganizma gözlendiğini rapor eden çalışmalar olmakla birlikte^{55,288,321} bu iki farklı uygulama sonrası sonuçların benzer olduğunu belirten çalışmalar da vardır^{294,295,322,323}. TAD tedavisi kronik periodontitis için mevcut alternatif mekanik tedavi seçeneği olarak bilinir^{59,294}. Antiseptiklerin veya antimikrobiyal ajanların ek kullanımını içermeyen bu tedavi 24 saat içinde gerçekleştirilir ve tedavi edilmemiş periodontal ceplerden tedavi edilen bölgelere bakteriyel yeniden enfeksiyonu engelleyebilir^{55,60}. Ek olarak, bu prosedürün kullanılması tedavi süresini, seansları ve maliyeti azaltabilir^{58,59}. 20 kronik periodontitis hastası ile yapılan 6 aylık takipli bir çalışmada TAD ve geleneksel kadranlı periodontal tedavi uygulanmış, ancak klinik parametreler açısından fark bulunamamıştır³²³. Başka bir araştırmada ise sekiz ay sonunda klinik parametreler ve periodontopatojenlerin azalması açısından fark ortaya çıkmamıştır³²⁴. Çalışmamızda; sigara kullanan ve kullanmayan generalize periodontitisli bireylere geleneksel cerrahi olmayan faz I tedavi TAD protokolüyle gerçekleştirilmiştir.

Cerrahi olmayan mekanik periodontal tedavinin etkinliği üzerine çok sayıda sistematik derleme yayınlanmıştır^{294,325-328}. Bu derlemelerde, yeterli supragingival plak kontrolüyle birlikte yapılan debridmanın SD azaltan ve klinik ataçman seviyelerinde kazanç sağlayan etkin tedavi modeli olduğuna yönelik ortak görüş vardır. Eberhand ve ark.³²⁵ yaptığı sistematik derlemede TAD ile geleneksel kadranlı periodontal tedavinin karşılaştırıldığı beş araştırmanın meta-analizi sonucu tedavi grupları arasında SD ve KAK değişiklikleri açısından istatistiksel olarak fark olmadığını ortaya koymuştur. Çalışmamızda TAD tedavisinden 6 ay sonra tüm gruplarda PI, GI, SD, SK ve KAK klinik parametreleri azalma göstermiştir.

Periodontal hastalığın birincil etkeni olan plağın değerlendirilebilmesi için çalışmamızda Silness&Löe plak indeksini (PI) kullandık. Sigara kullanımı ve PI

arasındaki ilişki incelendiğinde sigara içenlerin içmeyenlere kıyasla daha fazla dental plağa sahip oldukları gösterilmiştir³²⁹⁻³³¹. Bunun sebebinin ise sigara içen bireylerin ağız hijyenlerine daha az dikkat ettikleri ve epitelyal yüzeye bakteri tutulumunun artmasına bağlı olabilir. Bu sonuçlardan farklı olarak; sigara içenlerin PI seviyesini içmeyenlerden daha az saptayan çalışmalarda vardır³³²⁻³³⁴. Sigara içenlerde daha düşük plak seviyesi saptanması, sigaranın aynı zamanda antiplak ajan gibi rol oynamasından ve/veya tükürük içeriğini değiştirmesinden kaynaklanabilir. Çalışmamızda tedavi öncesi sigara içen periodontitisli hastaların PI, sigara içmeyen periodontitisli hastalardan anlamlı daha düşük bulundu. Sigara içen ve içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruplarda anlamlı bir fark bulunmadı. Bu sonuç, sigaranın mikrobiyal dental plak miktarı üzerine direkt etkisi olmayacağı görüşünü destekler^{8,335-337}. Wennstörn ve ark.³³⁸ geleneksel kadranlı faz I tedavi ile TAD tedavisini karşılaştırdığı çalışmada tedaviden sonra 6. ayda gruplar arasında PI değerlerinde anlamlı fark bulunamamıştır. Apatzidou ve Kinane²⁹⁵ TAD ve kadranlı geleneksel tedaviyi karşılaştırdığı çalışmada sigara içen ve içmeyen periodontitisli hastalar çalışma ve kontrol gruplarında karışık bulunmaktaydı. Sonuçlar her iki tedavi yönteminde 6. ayda PI değerlerinin olumlu yönde azaldığını tespit etmiş ancak gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Modanese ve ark.³³⁹ tarafından yapılan çalışmada sigara içen ve içmeyen agresif periodontitisli hastalarda TAD tedavisinin etkinliğine bakılmıştır. Tedavi sonrası 6. ayda yapılan kontrolde PI başlangıca göre her iki grupta da anlamlı düşük bulunurken, gruplar arasında fark bulunamamıştır. Çalışmamızda da tedaviden sonra 6. ayda PI skorunda her iki grupta grup içi karşılaştırmada başlangıca göre anlamlı düşük iken gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Periodontitisli grupların 6. aydaki PI değerleri periodontal olarak sağlıklı gruplara göre anlamlı yüksek bulundu. Çalışmamızda TAD tedavisi sonucu hasta gruplarında PI parametresinin azalma göstermesinin sebebi bu hastaların tedavi sonrası ve uzun dönemde ağız hijyenine dikkat etmelerinden kaynaklanıyor olabilir. Aynı zamanda cerrahi olmayan tedavi sonucu plak tutunma alanlarının azalması ve ağzın daha kolay temizlenebilir hale gelmesinden dolayı bu sonuca ulaşılmış olabilir.

Sigara içenlerde periodontal enflamasyon, kanama gibi hastalığın erken belirtileri gizlenebilmekte ve sigara içmeyen hastalara göre dişeti kanamasının daha az görüldüğü belirtilmiştir¹²⁹. Çalışmamızda dişetinde enflamasyon Löe&Silness gingival indeksi (GI) ile değerlendirilmiştir. Sigara içen bireylerde GI skorlarının sigara

içmeyenlere kıyasla daha düşük olduğunu destekleyen birçok çalışma mevcuttur^{8,22,29}. Çalışmamızda tedavi öncesi sigara içen periodontitis grubunun GI skoru, sigara içmeyen periodontitis grubundan anlamlı daha düşük bulundu. Periodontitisli grupların GI skoru, periodontal olarak sağlıklı sigara içen ve içmeyen gruplardan anlamlı daha yüksek bulundu. Periodontal olarak sağlıklı gruptaki hastalar belirlenirken GI skorları 1'den az olan hastalardan seçildi. Bu nedenle sigara içen ve içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Modanese ve ark.³³⁹ sigara içen ve içmeyen agresif periodontitisli hastalara TAD tedavisi uygulamış tedavi sonrası 6. ayda grup içi GI skoru başlangıca göre anlamlı düşük bulunmuş fakat gruplar arasında anlamlı fark bulamamıştır. Tedaviden sonra 6. aydaki GI değerlendirmesi sigara içmeyen periodontitis grubunda anlamlı düşük iken, sigara içen periodontitis grubunda anlamlı bir fark bulunmadı. Sigara içmeyen periodontitisli grup, sigara içen ve içmeyen sağlıklı gruplardan anlamlı yüksek bulundu ve sigara içen periodontitisli gruptan yüksek olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunmadı. Sigara içen periodontitis grubu, sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruptan anlamlı yüksek bulundu. GI'deki anlamlı azalmalar, uygulanan mekanik periodontal tedaviyi takiben cep epitelindeki ve dişeti bağ dokusundaki iltihabın ortadan kaldırıldığını göstermektedir.

Gingival indeks cep duvarı ve tabanındaki iltihabı durumu yansıtmadığı için çalışmamızda “Sondalamada Kanama İndeksi”de kullanılmıştır. Çalışmamızda tedavi öncesi sigara içen ve içmeyen periodontitisli gruplar arasında SK parametreleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Periodontitisli gruplar, periodontal olarak sağlıklı gruplardan anlamlı daha yüksek bulundu. Literatürde sigaranın sondalamada kanamaya etkisini inceleyen çalışmalarda sigara içmeyen grupta içen gruba göre anlamlı düzeyde daha fazla sondalamada kanama meydana geldiğini belirten^{132,335,340} ve bunun aksine iki grup arasında anlamlı farklılıklar olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur^{13,341-344}. Van Winkelhoff ve ark.³⁴³, Krall ve ark.³⁴¹, Van der Weijden ve ark.³⁴² ve Calsina ve ark.⁸'nin yaptıkları çalışmalarda, sigara içen ve içmeyen gruplar arasında sondalamada kanama açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunamamıştır. Apatzidou ve Kinane²⁹⁵, kadranlı geleneksel cerrahi olmayan periodontal tedavi ile TAD tedavisini karşılaştırdıkları çalışmada 6. ayda SK değerleri arasında anlamlı bir fark bulamamıştır. Wennstörn ve ark.³³⁸ geleneksel kadranlı faz I tedavi ile TAD tedavisini karşılaştırdığı çalışmada tedaviden sonra 6. ayda gruplar arasında SK değerlerinde anlamlı fark

bulamamıştır. Modanese ve ark.³³⁹ sigaranın agresif periodontitisli hastalarda TAD tedavisinin klinik sonuçlarını incelediği çalışmada başlangıca göre 6. aydaki kontrolde grup içi karşılaştırmada anlamlı daha düşük SK değerleri bulmuş fakat sigara içmeyen grupla sigara içen grup arasında anlamlı fark bulamamıştır. Bu sonuçlar, bizim çalışmamızın bulgularıyla uyumludur. Grup içi değerlendirmelerde SK değerleri, her iki grupta da 6. ayda anlamlı daha düşük bulundu fakat sigara içmeyen ve içen periodontitisli gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ve her iki periodontitisli grup sigara içen periodontal olarak sağlıklı gruptan anlamlı yüksek bulundu.

Periodontal dokularda tedaviye cevabın değerlendirilebilmesi için kullanılan parametrelerden biri de SD'dir. SD ne kadar derin olursa, hekimin tedavisini ve hastanın ağız hijyenini sağlamasını zorlaştırır³⁴⁵. Sondalanabilir cep derinliği artışının ve klinik ataçman kaybının, sigara içmeyenlere kıyasla sigara içen hastalarda daha yaygın ve şiddetli olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur^{22,120,346,347}. Çalışmamızda tedavi öncesi bölgelere göre SD ortalama değeri sigara içen periodontitisli grupta daha yüksek bulundu fakat sigara içmeyen periodontitisli grupla arasında anlamlı fark bulunmadı. Sigara içen periodontitis hastalarında sigara içmeyen periodontitis hastalarına göre daha fazla sayıda ve daha derin periodontal cep mevcut olduğu görülmüştür^{332,334,348}. Preber ve Bergstrom³⁴⁹ yaptıkları çalışmada başlangıçta SD farklı olmayan sigara içen ve içmeyen periodontitisli hastalara cerrahi olmayan periodontal tedaviyi takiben 1 aylık takipte sigara içmeyen hastalarda SD'ni daha fazla düşmüş olarak bulmuş fakat iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Modanese ve ark.³³⁹ TAD tedavi yaklaşımını uyguladıkları sigara içen ve içmeyen agresif periodontitisli hastalarda 6. ayda tedavi öncesine göre daha düşük SD değerleri elde etmiş fakat grupların 6. aydaki karşılaştırmasında anlamlı fark bulamamıştır. Çalışmamızda da tedavi sonrası 6. ayda SD değerleri başlangıca göre grup içi karşılaştırmalar anlamlı daha düşük bulundu fakat sigara içen ve içmeyen gruplar arasındaki karşılaştırmada anlamlı bir fark bulunmadı. Apatzidou ve Kinane²⁹⁵, kadranlı geleneksel cerrahi olmayan periodontal tedavi ile TAD tedavisini karşılaştırdıkları çalışmada başlangıca göre 6. ayda bölgelere göre grup içi anlamlı daha düşük SD değerleri gösteren grupların karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulamamıştır. Wennstörn ve ark.³³⁸ geleneksel kadranlı faz I tedavi ile TAD tedavisini karşılaştırdığı çalışmada tedaviden sonra 6. ayda başlangıca göre daha düşük değerler gösteren gruplar arasında SD değerlerinde anlamlı fark bulamamıştır.

Bireylerde KAK için farklı risk faktörleri pek çok çalışmada incelenmiş ve sigara yaştan sonra istatistiksel olarak en anlamlı risk faktörü olarak bildirilmiştir¹⁰. Literatürde sigara kullanımı ile periodontal hastalık ilişkisini inceleyen çalışmaların çoğunda, sigara içenlerde klinik ataçman kaybı ortalamasının içmeyenlerden fazla olduğu vurgulanarak, sigara kullanımı ile klinik ataçman kaybı arasında bir doğru orantı varlığından bahsedilmektedir^{335,337,350-352}. Labriola ve ark.³⁵³ yaptığı derlemede incelenen dört çalışma sonucunda KAK değerleri açısından sigara içen ve içmeyen gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmadığını bildirilmiştir. Erdemir³⁵⁴ yaptığı çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası sigara içen ve içmeyen periodontitis hastaları arasında KAK değerleri arasında fark bulamamıştır. Apatzidou ve Kinane²⁹⁵, kadranlı geleneksel cerrahi olmayan periodontal tedavi ile TAD tedavisini karşılaştırdıkları çalışmada başlangıca göre 6. ayda bölgelere göre grup içi anlamlı daha düşük KAK değerleri gösteren grupların karşılatırılmasında anlamlı bir fark bulamamıştır. Modanese ve ark.³³⁹ agresif periodontitisli sigara içen ve içmeyen hastalara TAD tedavisi uygulamış, tedavi sonrası 6. ayda başlangıca göre gruplarda daha düşük KAK değerleri gözlenmiştir fakat gruplar arasında KAK değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamızda TAD tedavisi öncesi ve 6 ay sonrası KAK değerlerinde sigara içen ve içmeyen periodontitisli gruplar arasında istatistiksel bir fark olmaması bu literatür ile desteklenebilir. Çalışmamızda tedavi sonrası 6. ayda KAK değerleri grup içi başlangıç KAK değerleriyle karşılaştırıldığında anlamlı daha düşük bulunurken, sigara içen periodontitis grubu ile sigara içmeyen periodontitis grubu arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ayda SD ve KAK parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu durum hasta grupları oluşturulurken hastaların seçim şekli nedeniyle olabilir. Hastalarımız belli kriterlere göre seçildiğinden bilinen diğer periodontal enflamasyon etkenleri elimine edildi. Bu şartları sağlayan hastalar gruplara rastgele dahil edildi. Dolayısıyla SD ve KAK değerleri benzer bulundu.

DOS'ta konak doku cevabından kaynaklanan moleküllerin bir kısmının miktarının artışı bir kısmının ise azalması periodontal hastalık göstergesi olarak değerlendirilmektedir³⁵⁵. Bununla birlikte, çok küçük hacimlerin ölçülmesinde ve analizindeki zorluk, farklı toplama yöntemleri nedeniyle verilerin güvenilirliği bazen sorunlu hale gelmektedir³⁵⁶. Periodontal enflamasyon durumunda periodonsiyumdaki hücresel cevabın bir parçası olan DOS'un, iltihabın fazla olduğu bölgelerde daha yüksek

hacimlerde bulunduğu savunulmuştur^{357,358}. Çalışmamızda da benzer şekilde tedavi öncesi periodontitis gruplarında periodontal olarak sağlıklı gruplara göre daha yüksek DOS hacim değeri elde edildi. Gingival kan akımı ve DOS hacmi tarafından oluşturulan gingival mikrosirkülasyonun sigara içenlerde daha az olduğu ve sigarayı bırakanlarda bu durumun zamanla düzeldiği gösterilmiştir³⁵⁹. Bu nedenle sigara içenlerde içmeyen bireylere göre DOS hacminin azaldığı saptanmıştır³⁶⁰⁻³⁶³ ve sigara içen bireylerde periodontal enflamasyona bağlı olarak artması beklenen DOS hacmi sigara içmeyen bireylere oranla daha az bir artışa sahip olarak bulunmuştur¹²⁹. Çalışmamızda tedavi öncesi sigara içen periodontitis grubunun DOS hacmi, sigara içmeyen periodontitisli gruptan daha düşük bulundu ama bu fark istatistiksel anlamlı bulunmadı. Benzer şekilde sigara içen periodontal olarak sağlıklı grubun DOS hacmi, sigara içmeyen periodontal olarak sağlıklı gruptan daha az bulundu fakat bu fark istatistiksel anlamlı bulunmadı. Çalışmamızda tedavi öncesi DOS hacminde istatistiksel anlamlı fark bulunamamasının nedeni cep derinliği ve DOS hacmi arasında ilişki olması ve gruplarımızda SD bulgusunda da farklılık olmamasından kaynaklanıyor olabilir. Tedavi sonrası 6. ayda elde edilen verilerde DOS hacmi her iki periodontitisli grupta da anlamlı bir şekilde düşmüş fakat periodontal olarak sağlıklı gruplarla kıyaslandığında anlamlı yüksek bulundu. Cerrahi olmayan periodontal tedavinin değeriendirildiği çalışmalara bakıldığında tedavi sonrası DOS hacminin düşmesi desteklenen bir bulgudur³⁶⁴⁻³⁶⁶.

VE-cadherin enflamasyonun başlaması, ilerlemesi ve devamı için önemli bir belirteç olarak değeriendirilmektedir^{36,38,39}. Periodontitis bölgelerinde DOS’da VE-cadherin salınımını artabilmektedir²⁴². Böyle bir artış histamin, TNF- α , PDGF gibi sitokinlerin damar duvarı geçirgenliğini artırması ile açıklanabilir²⁶⁷. 12 sağlıklı sigara içen hastada tek bir sigara kullanımı sonrası takip eden 1., 4. ve 24. saatlerde alınan kan örneklerinde VE-cadherin değeriilerinde anlamlı bir değerişiklik olmadığı belirtilmiştir²⁷⁰. Sakallıoğlu ve ark.²⁴² yaptığı çalışmada sigara içen ve içmeyen periodontitis hastalarından alınan DOS örneklerinde total VE-cadherin ve VE-cadherin konsantrasyon miktarları karşılaştırılmış; sigara içen ve içmeyen periodontitisli gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamış fakat sağlıklı gruplara göre periodontitisli gruplar anlamlı yüksek bulunmuştur²⁴². Kurt ve ark.³⁶⁷ sigara içen ve içmeyen periodontitisli grupların DOS VE-cadherin total ve konsantrasyon miktarlarını, sigara içen ve içmeyen periodontal sağlıklı gruplarla karşılaştırmış ve anlamlı yüksek bulmuştur. Çalışmamızda sigara içmeyen

periodontitisli grubun DOS total VE-cadherin miktarı diğer gruplardan anlamlı yüksek bulundu. Sigara içen periodontitisli grubun DOS total VE-cadherin miktarı sağlıklı gruplardan yüksek olup anlamlı fark bulunamadı. Sigara içen periodontitisli grubun DOS VE-cadherin konsantrasyon miktarı, sigara içen sağlıklı gruptan anlamlı düşük bulundu. Sigara içmeyen periodontitisli grubun VE-cadherin konsantrasyon miktarı, sigara içen periodontitisli gruptan daha yüksek bulundu fakat bu fark anlamlı bulunmadı. Sigara içenlerin periferik kan örneklerinden elde edilen endotel hücrelerinin değerlendirildiği in vitro bir çalışmada VE-cadherin salgılanmasında anlamlı bir düşüş olduğu gösterilmiştir²⁷¹. Bu bulgu çalışmamızla uyum içerisindedir. Kardiyak endotel hücrelerinin tütün dumanına maruz kalması sonucu endotel geçirgenliğinde meydana gelen artış VE-cadherin/ β -catenin kompleksinde bozulma ve β -catenin fosforilasyonunda azalma gösterilmiştir²⁴⁶. Sigaranın vasküler geçirgenliği artırması nedeniyle endotelden VE-cadherin ayrılmasını baskılamış olabilmesi nedeniyle çalışmamızda VE-cadherin düzeyi sigara içenlerde daha düşük bulunmuş olabilir. Pehlivan ve ark.³⁶⁸ yaptığı çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 30. günde VE-cadherin total ve konsantrasyon miktarları sigara içen ve içmeyen gruplarda başlangıca göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Çalışmamızda tedavi sonrası 6. ayda DOS VE-cadherin total miktarları grup içi karşılaştırmalarda tedavi öncesine göre düşük bulundu fakat anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda anlamlı fark çıkmamasının nedeni literatüre göre daha geç dönemde değerlendirme yapmamız olabilir.

Anjiyogenezis yara iyileşmesinde, enflamatuvar hastalıklarda ve tümörlerde damarsal oluşumları başlatmak için önemli bir süreçtir³⁶⁹. Hasar gören bölgede bir vasküler sistemin gelişmesi; proenflamatuvar hücrelerin lezyona taşınmasını, oksijen ve besin maddelerini tedarik etmesini ve hareketli dokulardaki hücresel artıkların kaldırmasını sağlar³⁷⁰. Anjiyogenezis fizyolojik ve patolojik durumlar altında gözlenebilmektedir³⁷¹. Anjiyogenezisin düzenlenmesinde çok sayıda sitokin ve büyüme faktörü rol alır, bununla birlikte damar endoteli için en güçlü ajan VEGF olarak gösterilmiştir^{372,373}. Periodontal hastalıklar için risk faktörü olan sigara periodontal damarlanmayı da etkileyebilmektedir¹⁵¹.

Periodontal açıdan sağlıklı sigara kullanan ve kullanmayan 32 hastanın DOS VEGF total miktarının değerlendirildiği bir çalışmada gruplar arası anlamlı bir fark bulunamamıştır²⁵⁰. Çalışmamızda da sigara içen ve içmeyen sağlıklı gruplar arasında

DOS VEGF total değerleri arasında fark bulunmadı. Sigara kullanan ve kullanmayan periodontitis ve periodontitis olmayan bölgelerden toplanan DOS örneklerinin değerlendirildiği bir çalışmada DOS total VEGF düzeyleri periodontitis olan bölgelerde sigara kullanan ve kullanmayan hastalarda benzer bulunmuřtur²⁴². Pehlivan ve ark. yaptıkları çalışmada sigara içen ve içmeyen periodontitis grupları arasında DOS VEGF total miktarları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda tedavi öncesi periodontitis hastalarında sigara içen ve içmeyen gruplarda fark bulunmaması çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

TAD tedavisinden sonra 6. ayda DOS VEGF total değerleri tedavi öncesine göre anlamlı düşük bulundu. Total VEGF düzeylerinin cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası 6. haftada değerlendirildiği bir çalışmada; çalışmamıza benzer olarak tedavi sonrası total VEGF düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuřtur²⁵³. Total VEGF düzeylerini sağlıklı ve periodontitis hastalarında karşılaştıran çalışmalarda bu belirtecin total seviyesi sağlıklı hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur^{242,253}. Çalışmamızda bulunan periodontal iyileşme sonucu total VEGF düzeylerinin düşmesi bu literatürler ışığında desteklenen bir bulgudur. Çalışmamızda patogenezin daha iyi anlaşılabilmesi için total VEGF düzeylerinin yanı sıra VEGF konsantrasyon düzeyleri de deęerlendirilmiřtir³⁷⁴⁻³⁷⁶. Sigara içen ve içmeyen hastalarda periodontitis ve periodontitis olmayan bölgelerden alınan DOS örneklerinde VEGF konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada gruplar arası VEGF konsantrasyon düzeylerinde farklılık bulunamamıştır^{242,368}. Başka bir çalışmada sigara içen ve içmeyen periodontitis hastaların tedavi öncesi ve sonrası 30. günde gruplara göre karşılaştırılmasında VEGF konsantrasyon düzeylerinde anlamlı fark bulunamamıřtır³⁶⁸. Çalışmamızda da sigara içen ve içmeyen periodontitisli gruplarda tedavi öncesi ve sonrası 6. ayda gruplara göre karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı. Pavone ve ark.²⁵² sigara dumanına maruz kalan ratlar üzerinde yaptığı ve VEGF seviyesine PCR yöntemi ile periodontal dokularda baktıkları çalışmada sigara dumanına maruz kalan tüm hayvan grupları, VEGF ekspresyon düzeylerinde bir düşüş göstermiştir. Periodontitis hastalarında faz I periodontal tedavi sonrası 8. haftada DOS örneklerinde VEGF konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada tedavi sonrası DOS VEGF konsantrasyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıřtır²⁰⁸. Pannicker ve Mehta²⁵⁴ yaptıkları çalışma sonucunda faz I periodontal tedaviden sonra DOS VEGF düzeyindeki azalmayı, dişeti iltihabının

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sigara kullanan ve kullanmayan generalize periodontitisli bireylere geleneksel cerrahi olmayan faz I tedavi TAD protokolüyle gerçekleştirilerek, tedaviden 6 ay sonra ve tedavi öncesi iyileşme durumları kıyaslanmıştır. Sigaranın bu tedavi protokolünün etkinliğine yansımaları görebilmek için DOS VEGF ve VE-cadherin düzeylerinin araştırıldığı çalışmamızda;

1. Kronik periodontitisli gruplar ile sağlıklı gruplar plak indeksi, gingival indeks, sondalanabilir cep derinliği ve klinik ataçman düzeyi bakımından karşılaştırıldığında kronik periodontitisli gruplardaki değerlerin anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.
2. Kronik periodontitisli gruplar ile sağlıklı gruplar DOS hacmi açısından karşılaştırıldığında, kronik periodontitisli gruplar sağlıklı gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
3. TAD tedavisi hem sigara içen hem de sigara içmeyen hastalarda klinik parametrelerde iyileşmeye yol açtığını düşünülmesine neden olmaktadır.
4. Tedavi sonucunda sigara içen ve içmeyen periodontitis hastalarında 6. ayda periodontal sağlık kriterlerinden biri olan DOS hacminde azalma gözlenmiştir.
5. VE-cadherin damarın yapısıyla ilgili bir molekül olup sigara içen ve içmeyen hastalarda hacminin değişmemesi yaptığımız tedavinin yapısal bozukluk üzerine etkisi olmayabileceğine delil olabilir. Yapısal bozukluklara etkisi ile ilgili farklı moleküllerle beraber daha kapsamlı bir çalışmaya ihtiyaç vardır.
6. VEGF değerlerinin hem sigara içenlerde hem sigara içmeyenlerde düşüşü tedavi sonucu periodontal iyileşmenin geçirgenlik ve damarlanmada azalış yönünde olduğuna dair delil olabilir.
7. VE-cadherin ve VEGF değerlerine baktığımızda yaptığımız tedavi sonucundaki DOS hacmindeki değişikliğin endotel yapısından ziyade geçirgenlik ile ilgili olduğunu düşündürmektedir. Bu parametreler arasında korelasyon çalışması yapılması önerilmektedir.
8. Değerlendirdiğimiz risk faktörü dışındaki risk faktörlerinin (Diabetes mellitus, Patojen bakteriler) TAD tedavisine etkisinin incelenmesi için benzer çalışmalara yapılması önerilmektedir.

9. Bu çalışmaların mümkün olduğu durumlarda mikrobiyolojik değerlendirmelerle desteklenmesi önerilir.



KAYNAKLAR

1. Kinane DF SP, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17038.
2. Dommmisch H KM. *Chronic Periodontitis*. Vol 12th2015.
3. Kumar S. Evidence-Based Update on Diagnosis and Management of Gingivitis and Periodontitis. *Dent Clin North Am*. 2019;63(1):69-81.
4. Haake KS NM, Nisengard RJ, Sanz M. . Periodontal Microbiology. In: FA C, ed. *Carranza's Clinical Periodontology*. 9 ed.2003:96-112.
5. Gemmell E MR, Seymour GJ. . Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol* 2000 1997;14:112–143.
6. Haake S. Periodontal Microbiology In: Newman MG TH, Carranza FA, ed. *Clinical Periodontology*. 9 ed.2002:96-112.
7. Bergstrom J. Tobacco smoking and risk for periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2003;30(2):107-113.
8. Calsina G, Ramon JM, Echeverria JJ. Effects of smoking on periodontal tissues. *J Clin Periodontol*. 2002;29(8):771-776.
9. Gelskey SC, Young TK, Singer DL. Factors associated with adult periodontitis in a dental teaching clinic population. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1998;26(4):226-232.
10. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol*. 1994;65(3):260-267.
11. Martinez-Canut P, Lorca A, Magan R. Smoking and periodontal disease severity. *J Clin Periodontol*. 1995;22(10):743-749.
12. Tomar SL, Asma S. Smoking-Attributable Periodontitis in the United States: Findings From NHANES III. *J Periodontol*. 2000;71(5):743-751.
13. Bostrom L, Bergstrom J, Dahlen G, Linder LE. Smoking and subgingival microflora in periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2001;28(3):212-219.
14. Persson L, Bergstrom J, Ito H, Gustafsson A. Tobacco smoking and neutrophil activity in patients with periodontal disease. *J Periodontol*. 2001;72(1):90-95.
15. Tipton DA, Dabbous MK. Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol*. 1995;66(12):1056-1064.
16. Pabst MJ, Pabst KM, Collier JA, et al. Inhibition of neutrophil and monocyte defensive functions by nicotine. *J Periodontol*. 1995;66(12):1047-1055.
17. Evans P, Der G, Ford G, Hucklebridge F, Hunt K, Lambert S. Social class, sex, and age differences in mucosal immunity in a large community sample. *Brain Behav Immun*. 2000;14(1):41-48.
18. Shchipkova AY, Nagaraja HN, Kumar PS. Subgingival microbial profiles of smokers with periodontitis. *J Dent Res*. 2010;89(11):1247-1253.
19. Laxman VK AS. Tobacco use and its effects on the periodontium and periodontal therapy. *J Contemp Dent Pract*. 2008;9(7):97-107.
20. Adler L, Modin C, Friskopp J, Jansson L. Relationship between smoking and periodontal probing pocket depth profile. *Swed Dent J*. 2008;32(4):157-163.
21. Kerdvongbundit V, Wikesjo UM. Effect of smoking on periodontal health in molar teeth. *J Periodontol*. 2000;71(3):433-437.

22. Johnson GK, Hill M. Cigarette smoking and the periodontal patient. *J Periodontol.* 2004;75(2):196-209.
23. Do LG, Slade GD, Roberts-Thomson KF, Sanders AE. Smoking-attributable periodontal disease in the Australian adult population. *J Clin Periodontol.* 2008;35(5):398-404.
24. Eke PI, Dye BA, Wei L, et al. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol.* 2015;86(5):611-622.
25. Magnusson I, Walker CB. Refractory periodontitis or recurrence of disease. *J Clin Periodontol.* 1996;23(3 Pt 2):289-292.
26. Heasman L, Stacey F, Preshaw PM, McCracken GI, Hepburn S, Heasman PA. The effect of smoking on periodontal treatment response: a review of clinical evidence. *J Clin Periodontol.* 2006;33(4):241-253.
27. Hock J, Niki K. A vital microscopy study of the morphology of normal and inflamed gingiva. *J Periodontal Res.* 1971;6(2):81-88.
28. Sakallioğlu EE, Ayas B, Sakallioğlu U, Acikgoz G, Caglayan F. Osmotic pressure and vasculature of gingiva in periodontal disease: an experimental study in rats. *Arch Oral Biol.* 2006;51(6):505-511.
29. Bergstrom J. Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. *Odontology.* 2004;92(1):1-8.
30. Genco RJ. Current View of Risk Factors for Periodontal Diseases. *J Periodontol.* 1996;67 Suppl 10S:1041-1049.
31. Ryder MI. The influence of smoking on host responses in periodontal infections. *Periodontol 2000.* 2007;43:267-277.
32. Özbek M KİT. Sigara ve çaya bağlı, tükürükteki kalsiyum, fosfat konsantrasyonları ile optik dansite ve PH değerleri arasındaki farklılıkların biyokimyasal olarak incelenmesi ve değerlendirilmesi. *Atatürk Ü Diş Hek Fak Dergisi.* 1996(6):18-22.
33. Schweitzer KS, Hatoum H, Brown MB, et al. Mechanisms of lung endothelial barrier disruption induced by cigarette smoke: role of oxidative stress and ceramides. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2011;301(6):L836-846.
34. Dejana E, Orsenigo F, Lampugnani MG. The role of adherens junctions and VE-cadherin in the control of vascular permeability. *J Cell Sci.* 2008;121(Pt 13):2115-2122.
35. Harris ES NW. VE-cadherin: at the front, center, and sides of endothelial cell organization and function. *Curr Opin Cell Biol.* 2010(22):651–658.
36. Villasante A, Pacheco A, Pau E, Ruiz A, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. Soluble vascular endothelial-cadherin levels correlate with clinical and biological aspects of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 2008;23(3):662-667.
37. Vestweber D. VE-cadherin: the major endothelial adhesion molecule controlling cellular junctions and blood vessel formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(2):223-232.
38. Schulte D, Kuppers V, Dartsch N, et al. Stabilizing the VE-cadherin-catenin complex blocks leukocyte extravasation and vascular permeability. *EMBO J.* 2011;30(20):4157-4170.
39. Yakovlev S, Gao Y, Cao C, et al. Interaction of fibrin with VE-cadherin and anti-inflammatory effect of fibrin-derived fragments. *J Thromb Haemost.* 2011;9(9):1847-1855.

40. Buemi M, Galeano M, Sturiale A, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates angiogenesis and healing of ischemic skin wounds. *Shock*. 2004;22(2):169-173.
41. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature*. 1997;386(6626):671-674.
42. Polverini PJ. The pathophysiology of angiogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1995;6(3):230-247.
43. Carmeliet P, Collen D. Molecular basis of angiogenesis. Role of VEGF and VE-cadherin. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;902:249-262; discussion 262-244.
44. Liekens S, De Clercq E, Neyts J. Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol*. 2001;61(3):253-270.
45. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem*. 1992;267(16):10931-10934.
46. Guneri P, Unlu F, Yesilbek B, et al. Vascular endothelial growth factor in gingival tissues and crevicular fluids of diabetic and healthy periodontal patients. *J Periodontol*. 2004;75(1):91-97.
47. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003;9(6):669-676.
48. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev*. 1997;18(1):4-25.
49. Michaud SE, Dussault S, Groleau J, Haddad P, Rivard A. Cigarette smoke exposure impairs VEGF-induced endothelial cell migration: role of NO and reactive oxygen species. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;41(2):275-284.
50. Richard N, Mitchell RSC. Acute and Chronic Inflammation. In: Robbins KC, ed. *Basic Pathology*. 6 ed. 1999:25-47.
51. Johnson RB, Serio FG, Dai X. Vascular endothelial growth factors and progression of periodontal diseases. *J Periodontol*. 1999;70(8):848-852.
52. Sakallioğlu EE, Aliyev E, Lutfioğlu M, Yavuz U, Acikgoz G. Vascular endothelial growth factor (VEGF) levels of gingiva and gingival crevicular fluid in diabetic and systemically healthy periodontitis patients. *Clin Oral Investig*. 2007;11(2):115-120.
53. Pradeep AR PD, Sharma A, Sujatha PB. Gingival crevicular fluid and serum vascular endothelial growth factor: their relationship in periodontal health, disease and after treatment. *Cytokine* 2011(54):200-204.
54. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1984;11(1):63-76.
55. Quirynen M, Bollen CM, Vandekerckhove BN, Dekeyser C, Papaioannou W, Eyssen H. Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *J Dent Res*. 1995;74(8):1459-1467.
56. Koshy G, Kawashima Y, Kiji M, et al. Effects of single-visit full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant-wise ultrasonic debridement. *J Clin Periodontol*. 2005;32(7):734-743.
57. Teughels W, Dekeyser C, Van Essche M, Quirynen M. One-stage, full-mouth disinfection: fiction or reality? *Periodontol 2000*. 2009;50:39-51.
58. Lang NP TW, Krähenmann MA, Zwahlen M. A systematic review of the effects of full-mouth debridement with and without antiseptics in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8):8-21.
59. Baltacıoğlu E, Aslan M, Sarac O, Saybak A, Yuva P. Analysis of clinical results of systemic antimicrobials combined with nonsurgical periodontal treatment for

- generalized aggressive periodontitis: a pilot study. *J Can Dent Assoc.* 2011;77:b97.
60. Knofler GU, Purschwitz RE, Jentsch HF. Clinical evaluation of partial- and full-mouth scaling in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2007;78(11):2135-2142.
 61. Mongardini C, van Steenberghe D, Dekeyser C, Quirynen M. One stage full-versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. I. Long-term clinical observations. *J Periodontol.* 1999;70(6):632-645.
 62. Bartold PM, Walsh LJ, Narayanan AS. Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontol 2000.* 2000;24:28-55.
 63. Brown LJ, Loe H. Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontol 2000.* 1993;2:57-71.
 64. Gursoy UK MI, Ersan S. Periodontal status and cytoplasmic enzyme activities in gingival crevicular fluid of type 2 diabetic and/or obese patients with chronic periodontitis. *Journal of the International Academy of Periodontology.* 2006;8:2-5.
 65. Kinane DF, Peterson M, Stathopoulou PG. Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 2006;40:107-119.
 66. Trombelli L, Farina R, Manfrini R, Tatakis DN. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis: effect of incisor crown form. *J Dent Res.* 2004;83(9):728-731.
 67. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2001(25):8-20.
 68. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2013;62(1):59-94.
 69. Novak JM NK. Chronic periodontitis. In: FA C, ed. *Clinical periodontology.* 2006:494–499.
 70. GC A. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology.* 1999;4:1-6.
 71. Hinrics JE KG. Classification of diseases and conditions affecting the periodontium. In: *Carranza's Clinical Periodontology.* 12 ed. 2015:45-67.
 72. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Northwest Dent.* 2000;79(6):31-35.
 73. Hirschmann PN. Radiographic interpretation of chronic periodontitis. *Int Dent J.* 1987;37(1):3-9.
 74. Desai SR, Shinde, H. H. Correlation of interdental and interradicular bone loss in patients with chronic periodontitis: A clinical and radiographic study. . *Nigerian Journal of Clinical Practice.* 2012;15(2):125-131.
 75. Nagy RJ NM. Chronic periodontitis. In: Takei HH CF, ed. *Clinical Periodontology.* 9 ed. 2003:398–402.
 76. Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 2004;34:9-21.
 77. Armitage GC, Cullinan MP. Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000.* 2010;53:12-27.
 78. DF K. Regulators of tissue destruction and homeostasis as diagnostic aids in periodontology. *Periodontol 2000.* 2000(24):215–225.

79. Oppermann RV, Haas AN, Rosing CK, Susin C. Epidemiology of periodontal diseases in adults from Latin America. *Periodontol 2000*. 2015;67(1):13-33.
80. Kirst ME, Li EC, Alfant B, et al. Dysbiosis and alterations in predicted functions of the subgingival microbiome in chronic periodontitis. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81(2):783-793.
81. Contreras A, Moreno SM, Jaramillo A, et al. Periodontal microbiology in Latin America. *Periodontol 2000*. 2015;67(1):58-86.
82. Baker PJ. The role of immune responses in bone loss during periodontal disease. *Microbes Infect*. 2000;2(10):1181-1192.
83. Madianos PN, Bobetsis YA, Kinane DF. Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *J Clin Periodontol*. 2005;32 Suppl 6:57-71.
84. Loomer PM. Microbiological diagnostic testing in the treatment of periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2004;34:49-56.
85. Darveau RP, Tanner A, Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol 2000*. 1997;14:12-32.
86. Bosshardt DD, Lang NP. The junctional epithelium: from health to disease. *J Dent Res*. 2005;84(1):9-20.
87. Taylor JJ, Preshaw PM. Gingival crevicular fluid and saliva. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):7-10.
88. Kinane DF, Podmore M, Murray MC, Hodge PJ, Ebersole J. Etiopathogenesis of periodontitis in children and adolescents. *Periodontol 2000*. 2001;26:54-91.
89. Newman MG TH, Carranza FA. In: FA C, ed. *Carranza' s Clinical Periodontology*. 10 ed. 2006b:113-131.
90. Kantarci A, Oyaizu K, Van Dyke TE. Neutrophil-mediated tissue injury in periodontal disease pathogenesis: findings from localized aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2003;74(1):66-75.
91. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000*. 2007;43:160-232.
92. Erdemir EO, Duran I, Haliloglu S. Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF-alpha in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2004;31(2):99-104.
93. Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol*. 2003;30(2):145-153.
94. Bostrom L, Linder LE, Bergstrom J. Smoking and crevicular fluid levels of IL-6 and TNF-alpha in periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1999;26(6):352-357.
95. Ishikawa I. Host responses in periodontal diseases: a preview. *Periodontol 2000*. 2007;43:9-13.
96. Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, Metzler KD, Zychlinsky A. Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:459-489.
97. Liu KZ, Hynes A, Man A, Alsagheer A, Singer DL, Scott DA. Increased local matrix metalloproteinase-8 expression in the periodontal connective tissues of smokers with periodontal disease. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1762(8):775-780.
98. Smalley JW. Pathogenic mechanisms in periodontal disease. *Adv Dent Res*. 1994;8(2):320-328.
99. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*. 1997;14:9-11.

100. Mocsai A. Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond. *J Exp Med*. 2013;210(7):1283-1299.
101. Hajishengallis E, Hajishengallis G. Neutrophil homeostasis and periodontal health in children and adults. *J Dent Res*. 2014;93(3):231-237.
102. Ryder MI. Comparison of neutrophil functions in aggressive and chronic periodontitis. *Periodontol 2000*. 2010;53:124-137.
103. Schenkein HA. Host responses in maintaining periodontal health and determining periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2006;40:77-93.
104. Aboodi GM, Goldberg MB, Glogauer M. Refractory periodontitis population characterized by a hyperactive oral neutrophil phenotype. *J Periodontol*. 2011;82(5):726-733.
105. Takashiba S, Naruishi K, Murayama Y. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. *J Periodontol*. 2003;74(1):103-110.
106. Dennison DK, Van Dyke TE. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontol 2000*. 1997;14:54-78.
107. Hanazawa S, Kawata Y, Takeshita A, et al. Expression of monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) in adult periodontal disease: increased monocyte chemotactic activity in crevicular fluids and induction of MCP-1 expression in gingival tissues. *Infect Immun*. 1993;61(12):5219-5224.
108. Salvi GE, Lang NP. Host response modulation in the management of periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 2005;32 Suppl 6:108-129.
109. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000*. 1997;14:33-53.
110. Report TWH. Shaping the Future. 2013; URL:http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html.
111. Organization WH. *Fact Sheet*. 2017.
112. Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *J Intern Med*. 2002;252(3):206-224.
113. Yildiz D. Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects. *Toxicol*. 2004;43(6):619-632.
114. Preshaw PM CL, Novak KF. Smoking and Periodontal Disease. In: Newman MG TH, Klokkevold PR, Carranza FA, ed. *Carranza's clinical periodontology*. 12 ed. St. Louis: Elsevier Inc; 2015:178-186.
115. Alkan EA DA, Alkan Ö, Parlar A. Sigara ve periodontal hastalık ilişkisi. *Acta Odontologica Turcica*. 2013(30):49-53.
116. Lerman C, Kaufmann V, Rukstalis M, et al. Individualizing nicotine replacement therapy for the treatment of tobacco dependence: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004;140(6):426-433.
117. Fagard RH. Smoking amplifies cardiovascular risk in patients with hypertension and diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2:S429-431.
118. LIN HH MM, COHEN T, COLIJN C, EZZATI M Effects of smoking and solid-fuel use on COPD, lung cancer, and tuberculosis in China: a time-based, multiple risk factor, modelling study. *Lancet*. 2008;372(9648):1473-1483.
119. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(23):1672-1694.

120. Johnson GK, Guthmiller JM. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontol 2000*. 2007;44:178-194.
121. Van Dyke TE, Sheilesh D. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol*. 2005;7(1):3-7.
122. Wendell KJ, Stein SH. Regulation of cytokine production in human gingival fibroblasts following treatment with nicotine and lipopolysaccharide. *J Periodontol*. 2001;72(8):1038-1044.
123. Kang SW, Park HJ, Ban JY, Chung JH, Chun GS, Cho JO. Effects of nicotine on apoptosis in human gingival fibroblasts. *Arch Oral Biol*. 2011;56(10):1091-1097.
124. Johnson GK, Guthmiller JM, Joly S, Organ CC, Dawson DV. Interleukin-1 and interleukin-8 in nicotine- and lipopolysaccharide-exposed gingival keratinocyte cultures. *J Periodontal Res*. 2010;45(4):583-588.
125. Iho S, Tanaka Y, Takauji R, et al. Nicotine induces human neutrophils to produce IL-8 through the generation of peroxynitrite and subsequent activation of NF-kappaB. *J Leukoc Biol*. 2003;74(5):942-951.
126. Giannopoulou C, Geinoz A, Cimasoni G. Effects of nicotine on periodontal ligament fibroblasts in vitro. *J Clin Periodontol*. 1999;26(1):49-55.
127. Fang Y, Svoboda KK. Nicotine inhibits human gingival fibroblast migration via modulation of Rac signalling pathways. *J Clin Periodontol*. 2005;32(12):1200-1207.
128. Cuff MJ, McQuade MJ, Scheidt MJ, Sutherland DE, Van Dyke TE. The presence of nicotine on root surfaces of periodontally diseased teeth in smokers. *J Periodontol*. 1989;60(10):564-569.
129. Novak MJ NK, Preshaw PM. Smoking and Periodontal Disease. In: Newman MG TH, Klokkevold PR, Carranza FA,, ed. *Carranza's clinical periodontology*. 11 ed. St. Louis: Elsevier; 2012:294-301.
130. Benowitz NL, Jacob P, 3rd. Daily intake of nicotine during cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 1984;35(4):499-504.
131. Ryder MI, Fujitaki R, Lebus S, et al. Alterations of neutrophil L-selectin and CD18 expression by tobacco smoke: implications for periodontal diseases. *J Periodontal Res*. 1998;33(6):359-368.
132. Preber H, Bergstrom J. Occurrence of gingival bleeding in smoker and non-smoker patients. *Acta Odontol Scand*. 1985;43(5):315-320.
133. Raulin LA, McPherson JC, 3rd, McQuade MJ, Hanson BS. The effect of nicotine on the attachment of human fibroblasts to glass and human root surfaces in vitro. *J Periodontol*. 1988;59(5):318-325.
134. Yanagita M, Kobayashi R, Kojima Y, Mori K, Murakami S. Nicotine modulates the immunological function of dendritic cells through peroxisome proliferator-activated receptor-gamma upregulation. *Cell Immunol*. 2012;274(1-2):26-33.
135. Yanagita M, Kojima Y, Kawahara T, et al. Suppressive effects of nicotine on the cytodifferentiation of murine periodontal ligament cells. *Oral Dis*. 2010;16(8):812-817.
136. Position paper: tobacco use and the periodontal patient. Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. *J Periodontol*. 1999;70(11):1419-1427.
137. Mokeem SA, Vellappally S, Preethanath RS, Hashem MI, Al-Kheraif AA, Anil S. Influence of smoking on clinical parameters and gingival crevicular fluid

- volume in patients with chronic periodontitis. *Oral Health Dent Manag.* 2014;13(2):469-473.
138. Laxman VK, Annaji S. Tobacco use and its effects on the periodontium and periodontal therapy. *J Contemp Dent Pract.* 2008;9(7):97-107.
 139. Özbek M KİT. Sigara ve çaya bağlı, tükürükteki kalsiyum, fosfat konsantrasyonları ile optik dansite ve PH değerleri arasındaki farklılıkların biyokimyasal olarak incelenmesi ve değerlendirilmesi. *Atatürk Ü Diş Hek Fak Dergisi.* 1996;6:18-22.
 140. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol.* 1996;67(10 Suppl):1041-1049.
 141. Torrungruang K, Nisapakultorn K, Sutdhibhisal S, et al. The effect of cigarette smoking on the severity of periodontal disease among older Thai adults. *J Periodontol.* 2005;76(4):566-572.
 142. 1 SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Zambon JJ, Cummins D, Genco RJ. Response to Periodontal Therapy in Diabetics and Smokers. *J Periodontol.* 1996;67 Suppl 10S:1094-1102.
 143. Kugiyama K, Yasue H, Ohgushi M, et al. Deficiency in nitric oxide bioactivity in epicardial coronary arteries of cigarette smokers. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(5):1161-1167.
 144. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(10):1731-1737.
 145. Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S, DeVoe MC, Eales-Reynolds LJ. Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: an in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation.* 2003;107(18):2342-2347.
 146. Trikilis N, Rawlinson A, Walsh TF. Periodontal probing depth and subgingival temperature in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol.* 1999;26(1):38-43.
 147. Baljoon M, Natto S, Bergstrom J. The association of smoking with vertical periodontal bone loss. *J Periodontol.* 2004;75(6):844-851.
 148. Edman K, Ohrn K, Nordstrom B, Holmlund A, Hellberg D. Trends over 30 years in the prevalence and severity of alveolar bone loss and the influence of smoking and socio-economic factors--based on epidemiological surveys in Sweden 1983-2013. *Int J Dent Hyg.* 2015;13(4):283-291.
 149. Bergstrom J. Tobacco smoking and supragingival dental calculus. *J Clin Periodontol.* 1999;26(8):541-547.
 150. Hyman JJ, Reid BC. Epidemiologic risk factors for periodontal attachment loss among adults in the United States. *J Clin Periodontol.* 2003;30(3):230-237.
 151. Rezavandi K, Palmer RM, Odell EW, Scott DA, Wilson RF. Expression of ICAM-1 and E-selectin in gingival tissues of smokers and non-smokers with periodontitis. *J Oral Pathol Med.* 2002;31(1):59-64.
 152. Dixon DR, Darveau RP. Lipopolysaccharide heterogeneity: innate host responses to bacterial modification of lipid a structure. *J Dent Res.* 2005;84(7):584-595.
 153. Sorensen LT, Nielsen HB, Kharazmi A, Gottrup F. Effect of smoking and abstention on oxidative burst and reactivity of neutrophils and monocytes. *Surgery.* 2004;136(5):1047-1053.
 154. van Eeden SF, Hogg JC. The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking. *Eur Respir J.* 2000;15(5):915-921.

155. Pauletto NC, Liede K, Nieminen A, Larjava H, Uitto VJ. Effect of cigarette smoking on oral elastase activity in adult periodontitis patients. *J Periodontol*. 2000;71(1):58-62.
156. Kraal JH, Kenney EB. The response of polymorphonuclear leukocytes to chemotactic stimulation for smokers and non-smokers. *J Periodontal Res*. 1979;14(5):383-389.
157. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med*. 2004;164(20):2206-2216.
158. Soder B, Jin LJ, Wickholm S. Granulocyte elastase, matrix metalloproteinase-8 and prostaglandin E2 in gingival crevicular fluid in matched clinical sites in smokers and non-smokers with persistent periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002;29(5):384-391.
159. Persson L, Bergstrom J, Gustafsson A. Effect of tobacco smoking on neutrophil activity following periodontal surgery. *J Periodontol*. 2003;74(10):1475-1482.
160. Seagrave J, Barr EB, March TH, Nikula KJ. Effects of cigarette smoke exposure and cessation on inflammatory cells and matrix metalloproteinase activity in mice. *Exp Lung Res*. 2004;30(1):1-15.
161. Kamma JJ, Giannopoulou C, Vasdekis VG, Mombelli A. Cytokine profile in gingival crevicular fluid of aggressive periodontitis: influence of smoking and stress. *J Clin Periodontol*. 2004;31(10):894-902.
162. Tymkiw KD, Thunell DH, Johnson GK, et al. Influence of smoking on gingival crevicular fluid cytokines in severe chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2011;38(3):219-228.
163. Passoja A, Puijola I, Knuuttila M, et al. Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor-alpha in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2010;37(10):881-887.
164. 2 U, Damlar I, Erdogan O, Esen E. Effects of smoking on periimplant health status and IL-1beta, TNF-alpha, and PGE2 levels in periimplant crevicular fluid: a cross-sectional study on well-maintained implant recall patients. *Implant Dent*. 2013;22(5):519-524.
165. Mahanonda R, Sa-Ard-Iam N, Eksomtramate M, et al. Cigarette smoke extract modulates human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human gingival epithelial cells. *J Periodontal Res*. 2009;44(4):557-564.
166. Fredriksson M, Bergstrom K, Asman B. IL-8 and TNF-alpha from peripheral neutrophils and acute-phase proteins in periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002;29(2):123-128.
167. Nile CJ, Sherrabeh S, Ramage G, Lappin DF. Comparison of circulating tumour necrosis factor superfamily cytokines in periodontitis patients undergoing supportive therapy: a case-controlled cross-sectional study comparing smokers and non-smokers in health and disease. *J Clin Periodontol*. 2013;40(9):875-882.
168. Ebersole JL. Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontol 2000*. 2003;31:135-166.
169. Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. *Periodontol 2000*. 2003;31:43-54.
170. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*. 2003;31:32-42.
171. Delima AJ, Van Dyke TE. Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*. 2003;31:55-76.

172. Maticic M, Poljak M, Kramar B, et al. Proviral HIV-1 DNA in gingival crevicular fluid of HIV-1-infected patients in various stages of HIV disease. *J Dent Res*. 2000;79(7):1496-1501.
173. BARTOLD PM NA. Gingival crevicular fluid: connective tissue elements as diagnostic markers. In: BARTHOLD PM NA, ed. *Biology of the Periodontal Connective Tissues*. Illinois– USA: Quintessence Publishing; 1998:223-240.
174. Hara K, Loe H. Carbohydrate components of the gingival exudate. *J Periodontal Res*. 1969;4(3):202-207.
175. Fine DH, Mandel ID. Indicators of periodontal disease activity: an evaluation. *J Clin Periodontol*. 1986;13(5):533-546.
176. Eley BM, Cox SW. Bacterial proteases in gingival crevicular fluid before and after periodontal treatment. *Br Dent J*. 1995;178(4):133-139.
177. Erdemir EO, Baran I, Nalcaci R, Apan T. IL-6 and IL-8 levels in GCF of the teeth supporting fixed partial denture. *Oral Dis*. 2010;16(1):83-88.
178. Figueredo CM, Ribeiro MS, Fischer RG, Gustafsson A. Increased interleukin-1beta concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *J Periodontol*. 1999;70(12):1457-1463.
179. Masada MP, Persson R, Kenney JS, Lee SW, Page RC, Allison AC. Measurement of interleukin-1 alpha and -1 beta in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res*. 1990;25(3):156-163.
180. Chapple IL. Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal diseases. *Clin Mol Pathol*. 1996;49(5):M247-255.
181. Smith QT, Au GS, Freese PL, Osborn JB, Stoltenberg JL. Five parameters of gingival crevicular fluid from eight surfaces in periodontal health and disease. *J Periodontal Res*. 1992;27(5):466-475.
182. Ebersole JL, Singer RE, Steffensen B, Filloon T, Kornman KS. Inflammatory mediators and immunoglobulins in GCF from healthy, gingivitis and periodontitis sites. *J Periodontal Res*. 1993;28(6 Pt 2):543-546.
183. Pollanen MT, Salonen JI, Uitto VJ. Structure and function of the tooth-epithelial interface in health and disease. *Periodontol 2000*. 2003;31:12-31.
184. Ozmeric N. Advances in periodontal disease markers. *Clin Chim Acta*. 2004;343(1-2):1-16.
185. Bjorn AL, Koch G, Lindhe J. Evaluation of gingival fluid measurements. *Odontol Revy*. 1965;16(4):300-307.
186. Cimasoni G. Crevicular fluid updated. *Monogr Oral Sci*. 1983;12:III-VII, 1-152.
187. Krekeler G. [Quantitative determination of the gingival sulcus fluid by means of microcapillaries]. *Dtsch Zahnarztl Z*. 1975;30(8):544-546.
188. Marcus ER, Jooste CP, Driver HS, Hattingh J. The quantification of individual proteins in crevicular gingival fluid. *J Periodontal Res*. 1985;20(5):444-449.
189. Salonen JI, Paunio KU. An intracrevicular washing method for collection of crevicular contents. *Scand J Dent Res*. 1991;99(5):406-412.
190. Skapski H, Lehner T. A crevicular washing method for investigating immune components of crevicular fluid in man. *J Periodontal Res*. 1976;11(1):19-24.
191. Sueda T, Bang J, Cimasoni G. Collection of gingival fluid for quantitative analysis. *J Dent Res*. 1969;48(1):159.
192. Bikfalvi A. History and conceptual developments in vascular biology and angiogenesis research: a personal view. *Angiogenesis*. 2017;20(4):463-478.

193. Distler O, Neidhart M, Gay RE, Gay S. The molecular control of angiogenesis. *Int Rev Immunol*. 2002;21(1):33-49.
194. Carmeliet P, Jain RK. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(6):417-427.
195. Griffioen AW, Molema G. Angiogenesis: potentials for pharmacologic intervention in the treatment of cancer, cardiovascular diseases, and chronic inflammation. *Pharmacol Rev*. 2000;52(2):237-268.
196. 1 EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res*. 2001;49(3):507-521.
197. Maragoudakis ME, Missirlis E, Karakiulakis GD, Sarmonica M, Bastakis M, Tsopanoglou N. Basement membrane biosynthesis as a target for developing inhibitors of angiogenesis with anti-tumor properties. *Kidney Int*. 1993;43(1):147-150.
198. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(10):803-815.
199. Ostrea EM, Jr., Villanueva-Uy E, Ngercham S, et al. An epidemiologic study comparing fetal exposure to tobacco smoke in three Southeast Asian countries. *Int J Occup Environ Health*. 2008;14(4):257-262.
200. Ruhrberg C. Growing and shaping the vascular tree: multiple roles for VEGF. *Bioessays*. 2003;25(11):1052-1060.
201. Gerhardt H, Betsholtz C. Endothelial-pericyte interactions in angiogenesis. *Cell Tissue Res*. 2003;314(1):15-23.
202. Tintut Y, Alfonso Z, Saini T, et al. Multilineage potential of cells from the artery wall. *Circulation*. 2003;108(20):2505-2510.
203. Beck L, Jr., D'Amore PA. Vascular development: cellular and molecular regulation. *FASEB J*. 1997;11(5):365-373.
204. Roberts AB, Sporn MB. Regulation of endothelial cell growth, architecture, and matrix synthesis by TGF-beta. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(4):1126-1128.
205. Hudlicka O, Brown M, Egginton S. Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle. *Physiol Rev*. 1992;72(2):369-417.
206. Li J, Zhang YP, Kirsner RS. Angiogenesis in wound repair: angiogenic growth factors and the extracellular matrix. *Microsc Res Tech*. 2003;60(1):107-114.
207. Weinstat-Saslow D, Steeg PS. Angiogenesis and colonization in the tumor metastatic process: basic and applied advances. *FASEB J*. 1994;8(6):401-407.
208. Prapulla DV, Sujatha PB, Pradeep AR. Gingival crevicular fluid VEGF levels in periodontal health and disease. *J Periodontol*. 2007;78(9):1783-1787.
209. Degidi M, Artese L, Scarano A, Perrotti V, Gehrke P, Piattelli A. Inflammatory infiltrate, microvessel density, nitric oxide synthase expression, vascular endothelial growth factor expression, and proliferative activity in peri-implant soft tissues around titanium and zirconium oxide healing caps. *J Periodontol*. 2006;77(1):73-80.
210. Caplice NM, Doyle B. Vascular progenitor cells: origin and mechanisms of mobilization, differentiation, integration, and vasculogenesis. *Stem Cells Dev*. 2005;14(2):122-139.
211. Bar T, Wolff JR. The formation of capillary basement membranes during internal vascularization of the rat's cerebral cortex. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*. 1972;133(2):231-248.

212. Ausprunk DH, Folkman J. Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis. *Microvasc Res.* 1977;14(1):53-65.
213. Ausprunk DH, Falterman K, Folkman J. The sequence of events in the regression of corneal capillaries. *Lab Invest.* 1978;38(3):284-294.
214. Phillips GD, Whitehead RA, Knighton DR. Initiation and pattern of angiogenesis in wound healing in the rat. *Am J Anat.* 1991;192(3):257-262.
215. Rifkin DB, Moscatelli D, Jaffe E. Proteases and angiogenesis: production of plasminogen activator and collagenase by endothelial cells. In: *Pathobiology of the endothelial cell*. Nossel H, Vogel HJ ed.: Academic Press; 1982:191-197.
216. Sholley MM, Ferguson GP, Seibel HR, Montour JL, Wilson JD. Mechanisms of neovascularization. Vascular sprouting can occur without proliferation of endothelial cells. *Lab Invest.* 1984;51(6):624-634.
217. Paweletz N, Knierim M. Tumor-related angiogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1989;9(3):197-242.
218. Konerding MA, van Ackern C, Steinberg F, Streffer C. Combined morphological approaches in the study of network formation in tumor angiogenesis. *EXS.* 1992;61:40-58.
219. Gamble JR, Matthias LJ, Meyer G, et al. Regulation of in vitro capillary tube formation by anti-integrin antibodies. *J Cell Biol.* 1993;121(4):931-943.
220. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling - in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(5):359-371.
221. Dvorak HF, Nagy JA, Feng D, Brown LF, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and the significance of microvascular hyperpermeability in angiogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1999;237:97-132.
222. Otrock ZK, Makarem JA, Shamseddine AI. Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: review. *Blood Cells Mol Dis.* 2007;38(3):258-268.
223. Lala PK, Chakraborty C. Role of nitric oxide in carcinogenesis and tumour progression. *Lancet Oncol.* 2001;2(3):149-156.
224. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science.* 1987;235(4787):442-447.
225. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med.* 1971;285(21):1182-1186.
226. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* 2004;25(4):581-611.
227. Cherrington JM, Strawn LM, Shawver LK. New paradigms for the treatment of cancer: the role of anti-angiogenesis agents. *Adv Cancer Res.* 2000;79:1-38.
228. Klagsbrun M, D'Amore PA. Vascular endothelial growth factor and its receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1996;7(3):259-270.
229. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. 1989. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;162(3):540-547.
230. Asahara T, Bauters C, Zheng LP, et al. Synergistic effect of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor on angiogenesis in vivo. *Circulation.* 1995;92(9 Suppl):II365-371.

231. Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev.* 1992;13(1):18-32.
232. Roberts WG, Palade GE. Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. *J Cell Sci.* 1995;108 (Pt 6):2369-2379.
233. Melder RJ, Koenig GC, Witwer BP, Safabakhsh N, Munn LL, Jain RK. During angiogenesis, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor regulate natural killer cell adhesion to tumor endothelium. *Nat Med.* 1996;2(9):992-997.
234. Clauss M, Gerlach M, Gerlach H, et al. Vascular permeability factor: a tumor-derived polypeptide that induces endothelial cell and monocyte procoagulant activity, and promotes monocyte migration. *J Exp Med.* 1990;172(6):1535-1545.
235. Broxmeyer HE, Cooper S, Li ZH, et al. Myeloid progenitor cell regulatory effects of vascular endothelial cell growth factor. *Int J Hematol.* 1995;62(4):203-215.
236. N. E. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü ve Anti-VEGF Ajanlar. 2007;15:35–40.
237. Ng YS, Krilleke D, Shima DT. VEGF function in vascular pathogenesis. *Exp Cell Res.* 2006;312(5):527-537.
238. Booth V, Young S, Cruchley A, Taichman NS, Paleolog E. Vascular endothelial growth factor in human periodontal disease. *J Periodontal Res.* 1998;33(8):491-499.
239. Baykan A BH. Sigaranın Yara İyileşmesi Üzerine Zararlı Etkileri. 2017;7(3):187-190.
240. Elter JR, Hinderliter AL, Offenbacher S, et al. The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial. *Am Heart J.* 2006;151(1):47.
241. Beck JD, Eke P, Heiss G, et al. Periodontal disease and coronary heart disease: a reappraisal of the exposure. *Circulation.* 2005;112(1):19-24.
242. Sakallioğlu EE, Sakallioğlu U, Lutfioğlu M, Pamuk F, Kantarci A. Vascular endothelial cadherin and vascular endothelial growth factor in periodontitis and smoking. *Oral Dis.* 2015;21(2):263-269.
243. Pradeep AR, Prapulla DV, Sharma A, Sujatha PB. Gingival crevicular fluid and serum vascular endothelial growth factor: their relationship in periodontal health, disease and after treatment. *Cytokine.* 2011;54(2):200-204.
244. Harhaj NS, Felinski EA, Wolpert EB, Sundstrom JM, Gardner TW, Antonetti DA. VEGF activation of protein kinase C stimulates occludin phosphorylation and contributes to endothelial permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(11):5106-5115.
245. Barbieri SS, Weksler BB. Tobacco smoke cooperates with interleukin-1beta to alter beta-catenin trafficking in vascular endothelium resulting in increased permeability and induction of cyclooxygenase-2 expression in vitro and in vivo. *FASEB J.* 2007;21(8):1831-1843.
246. Barbieri SS, Ruggiero L, Tremoli E, Weksler BB. Suppressing PTEN activity by tobacco smoke plus interleukin-1beta modulates dissociation of VE-cadherin/beta-catenin complexes in endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(4):732-738.
247. Pannekoek WJ, van Dijk JJ, Chan OY, et al. Epac1 and PDZ-GEF cooperate in Rap1 mediated endothelial junction control. *Cell Signal.* 2011;23(12):2056-2064.

248. Bletsa A, Virtej A, Berggreen E. Vascular endothelial growth factors and receptors are up-regulated during development of apical periodontitis. *J Endod.* 2012;38(5):628-635.
249. Keles GC, Cetinkaya BO, Eroglu C, Simsek SB, Kahraman H. Vascular endothelial growth factor expression levels of gingiva in gingivitis and periodontitis patients with/without diabetes mellitus. *Inflamm Res.* 2010;59(7):543-549.
250. Eren G, Turkoglu HO, Atmaca H, Atilla FG. Evaluation of GCF MMP-1, MMP-8, TGF-beta1, PDGF-AB, and VEGF levels in periodontally healthy smokers. *Turk J Med Sci.* 2015;45(4):850-856.
251. Chelchowska M, Gajewska J, Ambroszkiewicz J, et al. [The effect of tobacco smoking on serum concentration of selected angiogenic factors and somatomedin C in pregnant women and umbilical cord blood]. *Przegl Lek.* 2013;70(10):800-804.
252. Pavone C, Nogueira AV, de Oliveira GJ, et al. Treatment of periodontal disease with an Er,Cr:YSGG laser in rats exposed to cigarette smoke inhalation. *Lasers Med Sci.* 2015;30(8):2095-2103.
253. Turer CC, Durmus D, Balli U, Guven B. Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Gingival Crevicular Fluid and Serum Endocan, Vascular Endothelial Growth Factor-A, and Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels. *J Periodontol.* 2017;88(5):493-501.
254. Pannicker JJ, Mehta DS. Effects of scaling and root planing on gingival crevicular fluid vascular endothelial growth factor level in chronic periodontitis patients with and without diabetes mellitus: A clinicobiochemical study. *J Indian Soc Periodontol.* 2016;20(3):244-248.
255. R P, Sreedhara A, P I, Sarkar I, Kumar CS. Vascular endothelial growth factor levels in gingival crevicular fluid before and after periodontal therapy. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(11):ZC75-79.
256. Behrens J. Cadherins as determinants of tissue morphology and suppressors of invasion. *Acta Anat (Basel).* 1994;149(3):165-169.
257. Kemler R. Classical cadherins. *Semin Cell Biol.* 1992;3(3):149-155.
258. Anastasiadis PZ, Reynolds AB. The p120 catenin family: complex roles in adhesion, signaling and cancer. *J Cell Sci.* 2000;113 (Pt 8):1319-1334.
259. Dejana E. Endothelial adherens junctions: implications in the control of vascular permeability and angiogenesis. *J Clin Invest.* 1996;98(9):1949-1953.
260. Ozawa M, Ringwald M, Kemler R. Uvomorulin-catenin complex formation is regulated by a specific domain in the cytoplasmic region of the cell adhesion molecule. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(11):4246-4250.
261. Nagafuchi A, Shirayoshi Y, Okazaki K, Yasuda K, Takeichi M. Transformation of cell adhesion properties by exogenously introduced E-cadherin cDNA. *Nature.* 1987;329(6137):341-343.
262. Alattia JR, Tong KI, Takeichi M, Ikura M. Cadherins. *Methods Mol Biol.* 2002;172:199-210.
263. Bobryshev YV, Cherian SM, Inder SJ, Lord RS. Neovascular expression of VE-cadherin in human atherosclerotic arteries and its relation to intimal inflammation. *Cardiovasc Res.* 1999;43(4):1003-1017.
264. Liu Z, Tan JL, Cohen DM, et al. Mechanical tugging force regulates the size of cell-cell junctions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(22):9944-9949.

265. Allport JR, Ding H, Collins T, Gerritsen ME, Luscinskas FW. Endothelial-dependent mechanisms regulate leukocyte transmigration: a process involving the proteasome and disruption of the vascular endothelial-cadherin complex at endothelial cell-to-cell junctions. *J Exp Med*. 1997;186(4):517-527.
266. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-1143.
267. Esser S, Lampugnani MG, Corada M, Dejana E, Risau W. Vascular endothelial growth factor induces VE-cadherin tyrosine phosphorylation in endothelial cells. *J Cell Sci*. 1998;111 (Pt 13):1853-1865.
268. Andriopoulou P, Navarro P, Zanetti A, Lampugnani MG, Dejana E. Histamine induces tyrosine phosphorylation of endothelial cell-to-cell adherens junctions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(10):2286-2297.
269. Naik P, Fofaria N, Prasad S, et al. Oxidative and pro-inflammatory impact of regular and denicotinized cigarettes on blood brain barrier endothelial cells: is smoking reduced or nicotine-free products really safe? *BMC Neurosci*. 2014;15:51.
270. Mobarrez F, Antoniewicz L, Bosson JA, Kuhl J, Pisetsky DS, Lundback M. The effects of smoking on levels of endothelial progenitor cells and microparticles in the blood of healthy volunteers. *PLoS One*. 2014;9(2):e90314.
271. Michaud SE, Dussault S, Haddad P, Groleau J, Rivard A. Circulating endothelial progenitor cells from healthy smokers exhibit impaired functional activities. *Atherosclerosis*. 2006;187(2):423-432.
272. Drisko CH. Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000*. 2001;25:77-88.
273. Adriaens PA, Adriaens LM. Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. *Periodontol 2000*. 2004;36:121-145.
274. Dentino A, Lee S, Mailhot J, Hefti AF. Principles of periodontology. *Periodontol 2000*. 2013;61(1):16-53.
275. Periodontology AAo. Tobacco use and the periodontal patient (position paper). *J Periodontol*. 1999;70:1419-1427.
276. Niklaus P, Lang JL. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 6 ed 2015.
277. Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky SS, Heijl L, Bratthall G. Healing following surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. A clinical study. *J Clin Periodontol*. 1982;9(2):115-128.
278. Perry DA TH. Phase I periodontal Therapy. In: Newman MG TH, Klokkevold PR, Carranza FA, ed. *Carranza's clinical periodontology*. 12 ed. St. Louis: Elsevier Inc; 2015:480-485.
279. Kieser JB. Non surgical periodontal therapy. *Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology*. 1994.
280. Hatfield CG, Baumhammers A. Cytotoxic effects of periodontally involved surfaces of human teeth. *Arch Oral Biol*. 1971;16(4):465-468.
281. Aleo JJ, De Renzis FA, Farber PA, Varboncoeur AP. The presence and biologic activity of cementum-bound endotoxin. *J Periodontol*. 1974;45(9):672-675.
282. Hughes FJS, F.C. . Immunohistochemical investigation of the presence and distribution of cementum-associated lipopolysaccharides in periodontal disease. *Journal of Periodontal Research* 1986;21:660-667.
283. Moore J, Wilson M, Kieser JB. The distribution of bacterial lipopolysaccharide (endotoxin) in relation to periodontally involved root surfaces. *J Clin Periodontol*. 1986;13(8):748-751.

284. Hughes FJ, Auger DW, Smales FC. Investigation of the distribution of cementum-associated lipopolysaccharides in periodontal disease by scanning electron microscope immunohistochemistry. *J Periodontol Res.* 1988;23(2):100-106.
285. Cadosch J, Zimmermann U, Ruppert M, Guindy J, Case D, Zappa U. Root surface debridement and endotoxin removal. *J Periodontol Res.* 2003;38(3):229-236.
286. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy (VIII). Probing attachment changes related to clinical characteristics. *J Clin Periodontol.* 1987;14(7):425-432.
287. Beikler T, Abdeen G, Schnitzer S, et al. Microbiological shifts in intra- and extraoral habitats following mechanical periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 2004;31(9):777-783.
288. Quirynen M, Mongardini C, de Soete M, et al. The role of chlorhexidine in the one-stage full-mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis. Long-term clinical and microbiological observations. *J Clin Periodontol.* 2000;27(8):578-589.
289. Quirynen M, Mongardini C, Pauwels M, Bollen CM, Van Eldere J, van Steenberghe D. One stage full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. II. Long-term impact on microbial load. *J Periodontol.* 1999;70(6):646-656.
290. Bollen CM, Vandekerckhove BN, Papaioannou W, Van Eldere J, Quirynen M. Full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections. A pilot study: long-term microbiological observations. *J Clin Periodontol.* 1996;23(10):960-970.
291. Papaioannou W, Bollen CM, Quirynen M. One-stage full-mouth disinfection to overcome intra-oral transmission of periodontopathogens. *Anaerobe.* 1997;3(2-3):163-168.
292. Bollen CM, Mongardini C, Papaioannou W, Van Steenberghe D, Quirynen M. The effect of a one-stage full-mouth disinfection on different intra-oral niches. Clinical and microbiological observations. *J Clin Periodontol.* 1998;25(1):56-66.
293. Quirynen M, Mongardini C, van Steenberghe D. The effect of a 1-stage full-mouth disinfection on oral malodor and microbial colonization of the tongue in periodontitis. A pilot study. *J Periodontol.* 1998;69(3):374-382.
294. Lang NP, Tan WC, Krahenmann MA, Zwahlen M. A systematic review of the effects of full-mouth debridement with and without antiseptics in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8 Suppl):8-21.
295. Apatzidou DA, Kinane DF. Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. I. Clinical findings. *J Clin Periodontol.* 2004;31(2):132-140.
296. Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand.* 1964;22:121-135.
297. Loe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand.* 1963;21:533-551.
298. Listgarten MA. Periodontal probing: what does it mean? *J Clin Periodontol.* 1980;7(3):165-176.
299. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 1975;25(4):229-235.
300. Haffajee AD, Socransky SS, Goodson JM. Comparison of different data analyses for detecting changes in attachment level. *J Clin Periodontol.* 1983;10(3):298-310.

301. Weijden F, SED, Echeverría J.J., Lindhe J. Mechanical Supragingival Plaque Control. In: Lindhe J LNP, ed. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 6 ed. 2015:677-716.
302. Gomes SC, Abascal CC, Haas AN, Angst PD, Oppermann RV, Marcantonio RA. Influence of supragingival biofilm control and smoking habit on Interleukin-1 β concentration. *Braz Oral Res*. 2015;29(1):S1806-83242015000100302.
303. Koide M, Nishizawa S, Yamamoto S, Yamaguchi M, Namba H, Terakawa S. Nicotine exposure, mimicked smoking, directly and indirectly enhanced protein kinase C activity in isolated canine basilar artery, resulting in enhancement of arterial contraction. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005;25(3):292-301.
304. Polson AM, Goodson JM. Periodontal diagnosis. Current status and future needs. *J Periodontol*. 1985;56(1):25-34.
305. Miller CS, King CP, Jr., Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. *J Am Dent Assoc*. 2006;137(3):322-329.
306. Lee A, Ghaname CB, Braun TM, et al. Bacterial and salivary biomarkers predict the gingival inflammatory profile. *J Periodontol*. 2012;83(1):79-89.
307. Klokkevold PR MB. Relationship between periodontal disease and systemic health. In: Newman MG TH, Klokkevold PR, Carranza FA, ed. *Carranza's clinical periodontology*. 11 ed. 2011:303-319.
308. Bergstrom J, Eliasson S, Dock J. A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *J Periodontol*. 2000;71(8):1338-1347.
309. Dietrich T, Bernimoulin JP, Glynn RJ. The effect of cigarette smoking on gingival bleeding. *J Periodontol*. 2004;75(1):16-22.
310. Papapanou PN. Risk assessments in the diagnosis and treatment of periodontal diseases. *J Dent Educ*. 1998;62(10):822-839.
311. Lamster IB, Ahlo JK. Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1098:216-229.
312. Akalin FA, Baltacioglu E, Alver A, Karabulut E. Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2007;34(7):558-565.
313. Akpinar A, Toker H, Ozdemir H, Bostanci V, Aydin H. The effects of non-surgical periodontal therapy on oxidant and anti-oxidant status in smokers with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2013;58(6):717-723.
314. Awawdeh LA, Lundy FT, Linden GJ, Shaw C, Kennedy JG, Lamey PJ. Quantitative analysis of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in gingival crevicular fluid associated with painful human teeth. *Eur J Oral Sci*. 2002;110(3):185-191.
315. Dede FO, Ozden FO, Avci B. 8-hydroxy-deoxyguanosine levels in gingival crevicular fluid and saliva in patients with chronic periodontitis after initial periodontal treatment. *J Periodontol*. 2013;84(6):821-828.
316. Deinzer R, Mossanen BS, Herforth A. Methodological considerations in the assessment of gingival crevicular fluid volume. *J Clin Periodontol*. 2000;27(7):481-488.
317. Giannopoulou C, Cappuyns I, Mombelli A. Effect of smoking on gingival crevicular fluid cytokine profile during experimental gingivitis. *J Clin Periodontol*. 2003;30(11):996-1002.

318. Sakellari D, Goodson JM, Kolokotronis A, Konstantinidis A. Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. *J Clin Periodontol.* 2000;27(1):53-60.
319. Ozkavaf A, Aras H, Huri CB, et al. Analysis of factors that may affect the enzymatic profile of gingival crevicular fluid: sampling technique, sequential sampling and mode of data presentation. *J Oral Sci.* 2001;43(1):41-48.
320. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontol 2000.* 2013;62(1):218-231.
321. Vandekerckhove BN, Bollen CM, Dekeyser C, Darius P, Quirynen M. Full-versus partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections. Long-term clinical observations of a pilot study. *J Periodontol.* 1996;67(12):1251-1259.
322. Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF. Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. II. Microbiological findings. *J Clin Periodontol.* 2004;31(2):141-148.
323. Jervoe-Storm PM, Semaan E, AlAhdab H, Engel S, Fimmers R, Jepsen S. Clinical outcomes of quadrant root planing versus full-mouth root planing. *J Clin Periodontol.* 2006;33(3):209-215.
324. Swierkot K, Nonnenmacher CI, Mutters R, Flores-de-Jacoby L, Mengel R. One-stage full-mouth disinfection versus quadrant and full-mouth root planing. *J Clin Periodontol.* 2009;36(3):240-249.
325. Eberhard J, Jepsen S, Jervoe-Storm PM, Needleman I, Worthington HV. Full-mouth disinfection for the treatment of adult chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):CD004622.
326. Tunkel J, Heinecke A, Flemmig TF. A systematic review of efficacy of machine-driven and manual subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2002;29 Suppl 3:72-81; discussion 90-71.
327. Van der Weijden GA, Timmerman MF. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2002;29 Suppl 3:55-71; discussion 90-51.
328. Suvan JE. Effectiveness of mechanical nonsurgical pocket therapy. *Periodontol 2000.* 2005;37:48-71.
329. Linden GJ, Mullally BH. Cigarette smoking and periodontal destruction in young adults. *J Periodontol.* 1994;65(7):718-723.
330. Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. Cigarette Smoking Increases the Risk for Subgingival Infection With Periodontal Pathogens. *J Periodontol.* 1996;67 Suppl 10S:1050-1054.
331. Umeda M, Takeuchi Y, Noguchi K, Huang Y, Koshy G, Ishikawa I. Effects of nonsurgical periodontal therapy on the microbiota. *Periodontol 2000.* 2004;36:98-120.
332. Feldman RS, Bravacos JS, Rose CL. Association between smoking different tobacco products and periodontal disease indexes. *J Periodontol.* 1983;54(8):481-487.
333. Machuca G, Rosales I, Lacalle JR, Machuca C, Bullon P. Effect of cigarette smoking on periodontal status of healthy young adults. *J Periodontol.* 2000;71(1):73-78.
334. Bergstrom J, Eliasson S, Dock J. Exposure to tobacco smoking and periodontal health. *J Clin Periodontol.* 2000;27(1):61-68.

335. Axelsson P, Paulander J, Lindhe J. Relationship between smoking and dental status in 35-, 50-, 65-, and 75-year-old individuals. *J Clin Periodontol.* 1998;25(4):297-305.
336. Haber J. Smoking is a major risk factor for periodontitis. *Curr Opin Periodontol.* 1994;12-18.
337. Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to attachment level profiles. *J Clin Periodontol.* 2001;28(4):283-295.
338. Wennstrom JL, Tomasi C, Bertelle A, Dellasega E. Full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant scaling and root planing as an initial approach in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005;32(8):851-859.
339. De Genaro Modanese D, Tiosso-Tamburi R, Furletti de Goes VF, et al. Clinical and Immunoinflammatory Evaluation of One-Stage Full-Mouth Ultrasonic Debridement as a Therapeutic Approach for Smokers With Generalized Aggressive Periodontitis: A Short-Term Follow-Up Study. *J Periodontol.* 2016;87(9):1012-1021.
340. Preber H, Kant T, Bergstrom J. Cigarette smoking, oral hygiene and periodontal health in Swedish army conscripts. *J Clin Periodontol.* 1980;7(2):106-113.
341. Krall EA, Dawson-Hughes B, Garvey AJ, Garcia RI. Smoking, smoking cessation, and tooth loss. *J Dent Res.* 1997;76(10):1653-1659.
342. van der Weijden GA, de Slegte C, Timmerman MF, van der Velden U. Periodontitis in smokers and non-smokers: intra-oral distribution of pockets. *J Clin Periodontol.* 2001;28(10):955-960.
343. van Winkelhoff AJ, Bosch-Tijhof CJ, Winkel EG, van der Reijden WA. Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *J Periodontol.* 2001;72(5):666-671.
344. Shimazaki Y, Saito T, Kiyohara Y, et al. The influence of current and former smoking on gingival bleeding: the Hisayama study. *J Periodontol.* 2006;77(8):1430-1435.
345. Armitage GC. Manual periodontal probing in supportive periodontal treatment. *Periodontol 2000.* 1996;12:33-39.
346. Ramseier CA. Potential impact of subject-based risk factor control on periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005;32 Suppl 6:283-290.
347. Tonetti MS. Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):88-101.
348. Bergstrom J, Eliasson S. Cigarette smoking and alveolar bone height in subjects with a high standard of oral hygiene. *J Clin Periodontol.* 1987;14(8):466-469.
349. Preber H, Bergstrom J. The effect of non-surgical treatment on periodontal pockets in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol.* 1986;13(4):319-323.
350. Machtei EE, Dunford R, Hausmann E, et al. Longitudinal study of prognostic factors in established periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 1997;24(2):102-109.
351. Rivera-Hidalgo F. Smoking and periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2003;32:50-58.
352. Schenkein HA, Gunsolley JC, Koertge TE, Schenkein JG, Tew JG. Smoking and its effects on early-onset periodontitis. *J Am Dent Assoc.* 1995;126(8):1107-1113.
353. Labriola A, Needleman I, Moles DR. Systematic review of the effect of smoking on nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000.* 2005;37:124-137.

354. EO E. Sigara ve periodontal hastalık. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*. 2005;4(29):35-41.
355. Akalin FA, Toklu E, Renda N. Analysis of superoxide dismutase activity levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis and periodontally healthy controls. *J Clin Periodontol*. 2005;32(3):238-243.
356. Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors--tobacco smoking. *J Clin Periodontol*. 2005;32 Suppl 6:180-195.
357. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4(1):1-6.
358. Ozkavaf A, Aras H, Huri CB, et al. Relationship between the quantity of gingival crevicular fluid and clinical periodontal status. *J Oral Sci*. 2000;42(4):231-238.
359. Morozumi T, Kubota T, Sato T, Okuda K, Yoshie H. Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol*. 2004;31(4):267-272.
360. Hedin CA, Ronquist G, Forsberg O. Cyclic nucleotide content in gingival tissue of smokers and non-smokers. *J Periodontal Res*. 1981;16(3):337-343.
361. Danielsen B, Manji F, Nagelkerke N, Fejerskov O, Baelum V. Effect of cigarette smoking on the transition dynamics in experimental gingivitis. *J Clin Periodontol*. 1990;17(3):159-164.
362. McLaughlin WS, Lovat FM, Macgregor ID, Kelly PJ. The immediate effects of smoking on gingival fluid flow. *J Clin Periodontol*. 1993;20(6):448-451.
363. Persson L, Bergstrom J, Gustafsson A, Asman B. Tobacco smoking and gingival neutrophil activity in young adults. *J Clin Periodontol*. 1999;26(1):9-13.
364. Oh H, Hirano J, Takai H, Ogata Y. Effects of initial periodontal therapy on interleukin-1beta level in gingival crevicular fluid and clinical periodontal parameters. *J Oral Sci*. 2015;57(2):67-71.
365. Xu L, Meng HX, Chen ZB. [The effects of smoking on gingival crevicular fluid volume and elastase before and after initial periodontal treatment]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2003;38(6):405-407.
366. Meseli SE, Kuru B, Kuru L. Effects of 810-nanometer diode laser as an adjunct to mechanical periodontal treatment on clinical periodontal parameters and gingival crevicular fluid volume of residual periodontal pockets. *Niger J Clin Pract*. 2017;20(4):427-432.
367. B. KA. Sigaranin periodontitis koşullarında periodontal dokuların damarlanma döngüleri üzerine etkisinin incelenmesi. 2017.
368. G. P. Sigara kullanan ve kullanmayan generalize kronik periodontitis hastalarında faz i periodontal tedavi öncesi ve sonrası ve-cadherin, vegf seviyelerinin araştırılması. 2017.
369. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med*. 1995;1(1):27-31.
370. Lakey LA AR, Ranieri JP. Angiogenesis: implications for tissue repair. Bone engineering. . *Toronto: Em Squared Incorporated* 2000.137-142.
371. Carlile J HK, Baillie R, Macluskey M, Chisholm DM, Ogden GR, Schor AM. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in oral tissues: possible relevance to angiogenesis, tumour progression and field cancerisation. *J Oral pathol& Med*. 2001;8(30):449-457.

372. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol.* 1995;146(5):1029-1039.
373. Unlu F, Guneri PG, Hekimgil M, Yesilbek B, Boyacioglu H. Expression of vascular endothelial growth factor in human periodontal tissues: comparison of healthy and diabetic patients. *J Periodontol.* 2003;74(2):181-187.
374. Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple IL. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol.* 2004;31(7):515-521.
375. Chapple IL, Garner I, Saxby MS, Moscrop H, Matthews JB. Prediction and diagnosis of attachment loss by enhanced chemiluminescent assay of crevicular fluid alkaline phosphatase levels. *J Clin Periodontol.* 1999;26(3):190-198.
376. Lamster IB, Oshrain RL, Gordon JM. Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: considerations in data reporting based on analysis of individual crevicular sites. *J Clin Periodontol.* 1986;13(8):799-804.
377. Wewers ME, Ahijevych KL, Dhatt RK, et al. Cotinine levels in Southeast Asian smokers. *Nicotine Tob Res.* 2000;2(1):85-91.
378. Underner M, Ingrand P, Favreau M, Mura P, Meurice JC. [Usefulness of biological markers in the evaluation of smoking at the first visit of a smoking cessation program]. *Rev Mal Respir.* 2004;21(4 Pt 1):705-710.
379. Johnstone E, Benowitz N, Cargill A, et al. Determinants of the rate of nicotine metabolism and effects on smoking behavior. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(4):319-330.
380. Benowitz NL, Pomerleau OF, Pomerleau CS, Jacob P, 3rd. Nicotine metabolite ratio as a predictor of cigarette consumption. *Nicotine Tob Res.* 2003;5(5):621-624.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Burcu TABAN

Doğum Yeri: İstanbul

Doğum Tarihi: 03.04.1993

Medeni Hali: Evli

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Ali Haydar Günver İlköğretim Okulu, 2007 (İlköğretim)

Pertevniyal Anadolu Lisesi, 2011 (Lise)

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 2016 (Üniversite)

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, 2020 (Uzmanlık)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, 2020 (Uzmanlık)

E-posta: akbrc138@gmail.com