

163289

T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI



**TİP 2 DİABETES MELLİTUS ve KRONİK PERİODONTİTİSLİ
BİREYLERDE DİŞETİ OLUĞU SIVISI ve DİŞETİ BAĞ DOKUSU
İNERLÖKİN-8 DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Bahar Füsun ODUNCUOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Şule BULUT

Ankara/2005

T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Periodontoloji Anabilim Dalı Doktora Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 15/02/2005

Tip 2 Diabetes Mellitus ve Kronik Periodontitisli Bireylerde Dişeti Oluğu Sıvısı ve
Dişeti Bağ Dokusu İnterlökin-8 Düzeyinin Belirlenmesi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Şule Bulut

Tez Jürisi Üyeleri:

Doç. Dr. Şule Bulut

Prof. Dr. Ezel Berker

Prof. Dr. Kenan Araz

Yrd. Doç. Dr. Emine Elif Alaaddinoğlu

Doç. Dr. Handan Özdemir

İmzası

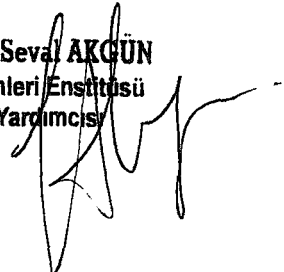

Handan


ONAY:

Bu tez Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Yönetim Kurulu'nun .16/02/2005 tarih ve SBE/2005/007. sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. H. Seval AKGÜN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Müdür Yardımcısı



ÖZET

Kronik periodontitis dişin destek dokularında enflamasyona, ataçman kaybına ve kemik kaybına neden olan esas olarak anaerobik Gram-negatif oral enfeksiyondur. Kronik periodontitis, tip 1 ve tip 2 DM'nin uzun dönem komplikasyonlarından biri olarak kabul edilmektedir. PMN kemotaksisindeki veya fonksiyonlarındaki bozuklukların diabetli hastalarda periodontal hastalık şiddetini etkileyebileceği bildirilmiştir. IL-8 nötrofil kemotaksisinde rol oynayarak bölgede bulunan plak bakterilerinin yıkıcı etkilerinin durdurulmasında ya da sınırlı kalmasında önemli rol üstlenmektedir. Bu nedenle çalışmamızın amacı tip 2 DM hastası olan ve kronik periodontitis tanısı konulan bireylerde, dişeti bağ dokusu ve dişeti oluşu sıvısında (DOS) IL-8 seviyelerinin belirlenmesi, bu değerlerin sistemik açıdan sağlıklı kronik periodontitisli bireylerle ve sistemik açıdan sağlıklı bireylerle karşılaştırılması ve gruplar arasındaki farklılıkların belirlenmesidir. Tip 2 DM ve kronik periodontitis tanısı konulmuş olan 15 birey (DM), sistemik açıdan sağlıklı kronik periodontitis tanısı konulan 15 birey (KP), sistemik ve periodontal açıdan sağlıklı 34 birey (Kontrol DOS N=24, Kontrol Doku N=10) çalışmaya dahil edildi. Periodontal ölçümler ağızda mevcut tüm dişlerin 6 yüzeyinde yapılarak anterior dişlerde örneklemeler için cep derinliği (CD) >5mm, gingival indeksi (GI) >1 olan dört farklı bölge seçildi. Tedavi öncesinde yapılan DOS ve dişeti dokusu örneklemeleri tedavi sonrasında tekrarlandı. DOS içeriğindeki IL-8 konsantrasyonu, IL-8 total miktarı ELISA yöntemi ile belirlendi. Dişeti örneklerinde enflamatuvar hücre değerleri hematoksilen-eozin boyaması ile, dokudaki IL-8 hücre boyanma değerleri ise immünohistokimyasal boyama ile değerlendirildi. DOS IL-8 düzeylerine bakıldığında tedavi öncesinde DM ve KP grupları arasında IL-8 total miktarı ve IL-8 konsantrasyonu açısından anlamlı bir fark izlenmedi. Kontrol grubunda DOS hacmi değerinin KP ve DM grubuna göre anlamlı derecede düşük, IL-8 konsantrasyonunun ise anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. IL-8 total miktarları arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Tedavi sonrasında KP ve DM gruplarında DOS IL-8 parametrelerinde düşüş izlenirken KP grubunda IL-8 total

miktarındaki azalma, DM grubunda DOS hacmindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. DM ve KP grupları karşılaştırıldığında DOS parametrelerine ilişkin anlamlı bir fark saptanmadı. Tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında DM ve KP grupları arasında dişeti dokusu enflamatuvar hücre değerleri ve IL-8 pozitif boyanan hücre değerleri açısından anlamlı bir fark görülmedi. Tedavi öncesinde plazma hücre değeri ile lökosit hücre değerinin DM ile karşılaştırıldığında kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Tedavi sonrasında plazma hücre değerinin ve lökosit hücre değerinin DM grubu ile karşılaştırıldığında , lökosit hücre değerinin de KP grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Tedavi sonrasında DM ve KP gruplarında IL-8 pozitif boyanan mononükleer enflamatuvar hücre değeri ve epitel hücre değerindeki azalmaların istatistiksel olarak anlamlı oldukları görüldü. Çalışmamızda tedavi sonrasında DOS’da izlenen sitokin seviyesindeki belirgin azalma periodontal hastalık ile sitokin üretimi arasındaki ilişkiyi gösterir niteliktedir. Araştırmamızın sonuçlarına dayanarak, IL-8’in sağlıklı dokulardaki ve periodontal hastalık gelişimindeki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için DOS sitokin düzeylerinin, doku IL-8 düzeylerinin, IL-8 reseptörlerinin, IL-8 üretimi için uyarı oluşturan etmenlerin beraber değerlendirildiği daha ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Interlökin-8, diabetes mellitus, periodontitis, dişeti oluşu sıvısı, histopatoloji.

ABSTRACT

Chronic periodontitis has been defined as a primarily Gram-negative oral infectious disease resulting in inflammation within the supporting tissues of the teeth, attachment loss and bone loss. It is also accepted as a complication of type 1 and type 2 diabetes mellitus (DM). Defects that can be seen in functions and chemotaxis of PMN are reported to be related with the severity of periodontal disease in diabetic patients. IL-8 has an important role in restricting or eliminating the destructive effects of plaque bacteria by its chemotaxis effect on neutrophils. Therefore, this study aimed to determine and comparatively evaluate the IL-8 levels in gingival crevicular fluid (GCF) and in gingival tissue specimens of chronic periodontitis patients (n=15) which had been shown to have type 2 DM, chronic periodontitis (CP) patients (n=15) which were systematically healthy and patients which were periodontally and systematically healthy (control GCF n=24, control tissue n=10). Full mouth periodontal parameters were measured at six sites for each tooth and 4 independent anterior tooth sites which had probing depth>5mm and gingival index>1 were selected for sampling. Baseline GCF and tissue samplings were repeated after periodontal therapy. ELISA was used to determine the levels of IL-8 total amount and IL-8 concentration in GCF. Inflammatory cells were examined in tissue sections by hematoxylin-eosin staining. Immunohistochemical staining was used to determine the cells which were stained IL-8 positively. No significant differences were seen between CP and DM groups regarding to GCF parameters. However, mean GCF volume was found to be significantly lower, and mean IL-8 concentration was found to be significantly higher in control group than the CP and DM groups. A general reduction in GCF parameters of CP and DM groups were seen after therapy from which only reduction of IL-8 total amount in CP group and reduction of GCF volume had reached a statistically significant level. No significant differences were noticed between CP and DM groups regarding GCF parameters after therapy. Gingival inflammatory

cells and cells that were stained positively for IL-8 had showed no statistically significant differences among CP and DM groups at baseline and after periodontal therapy. Levels of plasma cells and leukocytes were noticed to be higher in control group than the DM group cells. After periodontal therapy, plasma cells and leukocytes in DM group and leukocytes in CP group were found significantly lower than the control group. After therapy the reduction of mononuclear inflammatory cells and epithelial cells that were stained positively for IL-8 were found statistically significant. The marked reduction of cytokines in GCF following treatment observed in the present study clearly suggests a relationship between disease and cytokine production. According the results, it seems reasonable and necessary to investigate GCF cytokine levels, tissue IL-8 levels, IL-8 receptors together with the factors that effect IL-8 production to determine the exact role of IL-8 in health and periodontal disease.

Key Words: Interleukin-8, diabetes mellitus, periodontitis, gingival crevicular fluid, histopathology.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimde ve bu çalışmanın gerçekleşmesinde fikirleri ile yol gösteren, bilgisi, hoşgörüsü ve sevgisi ile her zaman destek olan değerli hocam Doç. Dr. Şule Bulut'a

Sevgisi ve sabrı ile zamanını ayırarak bilgilerini paylaşan, desteği ve yardımları ile her zaman yanımda olan değerli hocam Doç Dr. Bayazıt Bağcı'ya

Bilgisi, sevgisi ve sabrıyla daima yanımda olan, yardımlarını ve desteğini hiç esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Emine Elif Alaaddinoğlu'na,

Çalışmanın her aşamasında yardımları ile destek sağlayan başta Sn.Görkem Yalvaç olmak üzere tüm klinik teknisyenlerine,

Çalışmanın gelişimindeki ve patolojik değerlendirmelerdeki yardımları ile desteğini esirgemeyen Sn. Doç. Dr. Handan Özdemir'e,

Yardımları ile destek sağlayan başta Sn. Emel Ulucan Peker olmak üzere tüm patoloji laboratuvar teknisyenlerine,

Tezimin laboratuvar aşamasında sağladığı yardımlardan ötürü B.Ü. Biyokimya Anabilim Dalından Sn. Dr. Ayşegül Haberal'a ve yardımlarını esirgemeyen biyokimya laboratuvar personeline,

Çalışmanın gelişiminde fikirleri ve yardımları ile destek sağlayan Endokrinoloji Anabilim Dalından Sn. Uzm. Dr. Nedret Tanacı'ya

Yardımlarını ve desteğini esirgemeyen B.Ü. Endokrinoloji Anabilim Dalı, endokrinoloji bölüm ve diabet eğitim hemşiresi Sn. Yasemin Bulut'a,

İstatistiksel değerlendirmelerindeki yardımlarından dolayı sevgili kardeşlerim
Güzin Oduncuoğlu ve Lütfi Oduncuoğlu'na,

Doktora eğitimim süresince yardımları ve desteği ile hep yanımda olan sevgili
arkadaşım Dr. Dt.Çağla Şeşen Erkan'a,

Bilgileri ve sabırları ile desteklerini esirgemeyen tüm hocalarıma,

Yardımları ve sevgileri ile bana destek olan tüm arkadaşlarıma,

Tüm yaşamım boyunca olduğu gibi doktora eğitimim sırasında da sonsuz
sevgileri ile yanımda olan, fikirleri ile yol göstererek ve her adımda destek
olarak bu noktada olmamı sağlayan canımdan çok sevdiğim aileme,

İçtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İç Kapak	
Kabul ve Onay	
Özet	iii
Abstract	v
Teşekkür	vii
İçindekiler	ix
Kısaltmalar Dizini	xii
Şekiller Dizini	xiii
Tablolar Dizini	xv
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 Kronik Periodontitis	4
2.2 Spesifik İmmün Cevaplar	6
2.3 Spesifik Olmayan İmmün Cevaplar	8
2.3.1 Bakteriyel Denge	8
2.3.2 Yüzey Bütünlüğü	8
2.3.2 Sıvı ve Enzimler	9
2.3.4 Fagositler	9
2.3.4.1 Makrofajlar	10
2.3.4.2 Polimorfonükleer Lökositler	11
2.3.5 Enflamatuvar Reaksiyon	11
2.4 Sitokinler	14
2.4.1 IL-1	15
2.4.2 IL-6	16
2.4.3 TNF	17
2.4.4 IL-2	18
2.4.5 IL-4	18
2.4.6 IL-10	19
2.4.7 IL-12	19
2.5 IL-8	19

2.6 Diabetes Mellitus	23
2.6.1 Diabetin Komplikasyonları	25
2.7 Periodontal Hastalık ve Diabetle İlişkisi	26
3.GEREÇ ve YÖNTEM	34
3.1 Çalışma Grupları	34
3.2 Periodontal Ölçümler	35
3.3 DOS Örneklerinin Elde Edilmesi	35
3.4 Dişeti Doku Örneklerinin Elde Edilmesi	36
3.5 Laboratuvar Çalışmaları	36
3.5.1 DOS IL-8 Miktarının Belirlenmesi	36
3.5.2 Doku Takibi ve İmmünohistokimyasal Boyama	38
3.5.2.1 Hematoksilen ve Eozin Boyamasının Değerlendirilmesi	38
3.5.2.2 IL-8 İmmünohistokimyasal Boyamasının Değerlendirilmesi	39
3.6 İstatistiksel Değerlendirmeler	40
4.BULGULAR	41
4.1 Klinik Parametreler	43
4.1.1 Tedavi Öncesi Klinik Parametreler	43
4.1.1.1 Gruplararası Tedavi Öncesi Klinik Parametrelerin Karşılaştırılması	44
4.1.2 Tedavi Sonrası Klinik Parametreler	46
4.1.2.1 Gruplararası Tedavi Sonrası Klinik Parametrelerin Karşılaştırılması	47
4.1.3 Grup içi Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Klinik Parametrelerin Karşılaştırılması	48
4.2 Laboratuvar Bulguları	50
4.2.1 DOS IL-8 Değerleri	50
4.2.1.1 Gruplararası Tedavi Öncesi DOS IL-8 Değerlerinin Karşılaştırılması	51
4.2.1.2 Gruplararası Tedavi Sonrası DOS IL-8 Değerlerinin Karşılaştırılması	51
4.2.1.3 Grup içi Tedavi Öncesi-Tedavi Sonrası DOS IL-8 Değerlerinin Karşılaştırılması	53

4.2.2 Dişeti Dokusu Enflamatuar Hücre ve IL-8 Hücre Boyanma Değerleri	54
4.2.2.1 Gruplararası Tedavi Öncesi Hücre IL-8 ve Enflamatuar Hücre Değerlerinin Karşılaştırılması	54
4.2.2.2 Gruplararası Tedavi Sonrası Hücre IL-8 ve Enflamatuar Hücre Değerlerinin Karşılaştırılması	57
4.2.2.3 Grupiçi Tedavi Öncesi-Tedavi Sonrası Enflamatuar Hücre ve Hücre IL-8 Değerlerinin Karşılaştırılması	59
4.3 İncelenen Parametreler Arasındaki Korelasyonlar	66
4.3.1 Tedavi Öncesi Hücre Değerleri ile DOS IL-8 Değerlerinin Korelasyonları	66
4.3.2 Tedavi Öncesi Klinik Parametrelerle Enflamatuar Hücreler ve IL-8 Boyanan Hücre Değerlerinin Korelasyonları	68
4.3.3 Tedavi Öncesi Klinik Parametreler ile DOS IL-8 Düzeyi Korelasyonları	74
4.3.4 Tedavi Sonrası Hücre Değerleri ile DOS IL-8 Değerlerinin Korelasyonları	78
4.3.5 Tedavi Sonrası Klinik Parametreler ile Enflamatuar Hücreler ve IL-8 Boyanan Hücre Değerlerinin Korelasyonları	80
4.3.6 Tedavi Sonrası Klinik Parametreler ile DOS IL-8 Düzeyi Korelasyonları	85
5.TARTIŞMA	88
6.SONUÇLAR	115
7.KAYNAKLAR	117

KISALTMALAR

KP	Kronik Periodontitis
EP	Erişkin Periodontitis
DM	Diabetes Mellitus
DOS	Dişeti Oluğu Sıvısı
PMNL	Polimorfonükleer Lökosit
ICAM	Hücre İçi Adezyon Molekülü
TNF	Tümör Nekrotizan Faktör
LPS	Lipopolisakkarit
IL	İnterlökin
LFA	Lökosit Fonksiyon İlişkili Antijen
CD31	Platelet- Endotelyal Hücre Adezyon Molekülü-1
uPAR	Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptörü
OAF	Osteoklast Aktive Edici Faktör
Ig	İmmünglobulin
NK	Doğal Öldürücü Hücreler
IFN	İnterferon
MMP	Matriksmetalloproteinaz
PAF	Platelet Aktive Edici Faktör
LTB ₄	Lökotrien B ₄
AGE	İleri Glikolizasyon Son Ürünleri
RAGE	İleri Glikolizasyon Son Ürünlerinin Reseptörleri
CD	Cep Derinliği
GI	Gingival İndeks
PI	Plak İndeksi
KAS	Klinik Ataçman Seviyesi
böl	Bölgesel / örnek alınan bölgelere ait
diş	Dişsel / örnek alınan dişlere ait
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
HE	Hematoksilen-Eozin

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
4.1 Tedavi Öncesi Klinik Parametreler –Genel	45
4.2 Tedavi Öncesi Klinik Parametreler –Dişsel	45
4.3 Tedavi Öncesi Klinik Parametreler –Bölgesel	45
4.4 Tedavi Sonrası Klinik Parametreler- Genel	49
4.5 Tedavi Sonrası Klinik Parametreler- Dişsel	49
4.6 Tedavi Sonrası Klinik Parametreler- Bölgesel	49
4.7 Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası DOS hacmi	52
4.8 Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Total IL-8 Miktarı	52
4.9 Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası DOS IL-8 Konsantrasyonu	52
4.10 Tedavi Öncesi Enflamatuvar Hücre Değerleri	55
4.11 Tedavi Öncesi IL-8 Boyanan Hücre Değerleri	56
4.12 Tedavi Sonrası Enflamatuvar Hücre Değerleri	58
4.13 Tedavi Sonrası IL-8 Boyanan Hücre Değerleri	59
4.14 DM Grubu Grupiçi Enflamatuvar Hücre Değerleri	59
4.15 DM Grubu Grupiçi IL-8 Boyanan Hücre Değerleri	60
4.16 KP Grubu Grupiçi Enflamatuvar Hücre Değerleri	60
4.17 KP Grubu Grupiçi IL-8 Boyanan Hücre Değerleri	61
4.18 Hiperplazik epitel altında stromada diffüz mikst tip iltihabi hücre infiltrasyonu ve vasküler proliferasyon	61
4.19 Hiperplazik epitel altında belirgin enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve epitel içerisinde lenfosit infiltrasyonu	61
4.20 Hiperplazik epitelde ve bağ dokusunda az sayıda enflamatuvar hücre infiltrasyonu	62
4.21 Hiperplazik nitelikte izlenen döşeyici epitelde tüm katlardaki hücrelerde belirgin olarak IL-8 immünoboyanması	63
4.22 Diffüz infiltrasyon gösteren stromal mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonunda belirgin ve diffüz sitoplazmik IL-8 immünoboyanması	63

4.23 Aktive olmuş mononükleer iltihabi hücre elemanlarında kuvvetli sitoplazmik IL-8 immünoboyanması	64
4.24 Epitel ve bağ dokusundaki enflamatuar hücrelerde ve fibroblastlarda IL-8 pozitif boyanma	64
4.25 Epitel altında stromada izlenen fibroblast proliferasyonu ve bu hücrelerdeki kuvvetli sitoplazmik IL-8 immünoboyanması	65
4.26 Tedavi sonrası bağ dokusunda IL-8 boyanmasında belirgin azalma ve bağ dokusundaki enflamatuar hücrelerde orta derecede IL-8 boyanması	65



TABLolar

Tablo	Sayfa
4.1 Tedavi Öncesi Klinik Parametreler –Genel	43
4.2 Tedavi Öncesi Klinik Parametreler –Dişsel	44
4.3 Tedavi Öncesi Klinik Parametreler –Bölgesel	44
4.4 Tedavi Sonrası Klinik Parametreler- Genel	46
4.5 Tedavi Sonrası Klinik Parametreler- Dişsel	47
4.6 Tedavi Sonrası Klinik Parametreler- Bölgesel	47
4.7 Tedavi Öncesi DOS IL-8 Değerleri	50
4.8 Tedavi Sonrası DOS IL-8 Değerleri	53
4.9 Tedavi Öncesi Dişeti Dokusu Enflamatuvar Hücre Değerleri	55
4.10 Tedavi Öncesi Hücrelerdeki IL-8 Boyanma Değerleri	56
4.11 Tedavi Sonrası Dişeti Dokusu Enflamatuvar Hücre Değerleri	57
4.12 Tedavi Sonrası Hücrelerdeki IL-8 Boyanma Değerleri	57
4.13 Tedavi öncesi DM grubu enflamatuvar hücre değerleri ile DOS IL-8 değerlerinin korelasyonu	66
4.14 Tedavi öncesi DM grubu IL-8 boyanan hücre değerleri ile DOS IL-8 değerleri arasındaki korelasyon	66
4.15 Tedavi öncesi KP grubu enflamatuvar hücre değerleri ile DOS IL-8 değerlerinin korelasyonu	67
4.16 Tedavi öncesi KP grubu IL-8 boyanan hücre değerleri ile DOS IL-8 değerleri arasındaki korelasyon	68
4.17 Tedavi öncesi DM grubu enflamatuvar hücre değerleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyon	70
4.18 Tedavi öncesi DM grubu IL-8 boyanan hücre değerleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyon	71
4.19 Tedavi öncesi KP grubu enflamatuvar hücre değerleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyon	72

4.20 Tedavi öncesi KP grubu IL-8 boyanan hücre değerleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyon	73
4.21 Tedavi öncesi DM grubu klinik parametreler ile DOS IL-8 seviyesi korelasyonu	75
4.22 Tedavi öncesi KP grubu klinik parametreler ile DOS IL-8 seviyesi korelasyonu	76
4.23 Kontrol grubu klinik parametreler ile DOS IL-8 seviyesi korelasyonu	77
4.24 Tedavi sonrası DM grubu enflamatuvar hücre değerleri ile DOS IL-8 değerlerinin korelasyonu	78
4.25 Tedavi sonrası DM grubu IL-8 boyanan hücre değerleri ile DOS IL-8 değerleri arasındaki korelasyonlar	78
4.26 Tedavi sonrası KP grubu enflamatuvar hücre değerleri ile DOS IL-8 değerlerinin korelasyonu	79
4.27 Tedavi sonrası KP grubu IL-8 boyanan hücre değerleri ile DOS IL-8 değerleri arasındaki korelasyonlar	79
4.28 Tedavi sonrası DM grubu enflamatuvar hücre değerleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyon	81
4.29 Tedavi sonrası DM grubu IL-8 boyanan hücre değerleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyon	82
4.30 Tedavi sonrası KP grubu enflamatuvar hücre değerleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyon	83
4.31 Tedavi sonrası KP grubu IL-8 boyanan hücre değerleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyon	84
4.32 Tedavi sonrası DM grubu klinik parametreler ile DOS IL-8 seviyesi korelasyonu	85
4.33 Tedavi sonrası KP grubu klinik parametreler ile DOS IL-8 seviyesi korelasyonu	86

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sağlıklı periodontal dokularda bakteriyel birikim ile bakterilerin neden olduğu enflamatuvar cevap arasında bir denge izlenmektedir. Periodontal hastalıklar, diş yüzeyindeki bakteriyel birikimlere karşı cevap olarak diş destekleyen dokularda gelişen enflamatuvar süreçlerdir. Bakteriyel birikimler nadiren ileri düzeyde enfeksiyona neden olurlar. Bakterilerin dişeti dokusunu uyarımı yoluyla gelişen enflamatuvar cevapların oluşturduğu yıkım ise diş kaybına neden olabilecek kadar ilerleyebilmektedir.^{1,5}

Periodontal dokularda bakterilerin ve/veya bakteri ürünlerinin oluşturduğu uyarımlara konak tarafından oluşturulan yanıt bakterilerin patojenitesi ve virülans faktörlerine olduğu kadar bireysel özelliklere de bağlıdır. Bireyin sahip olduğu diabet, nötrofil ile ilişkili bozukluklar vb. sistemik faktörler, emosyonel faktörler ve çevresel faktörler bakterilere verilen cevapta etkili olabilmektedir.^{1,4,5}

Lokal uyarılar karşısında konak çeşitli mekanizmalar aracılığı ile cevap oluşturmaktadır. Bu immün cevaplardan ilki fagositik hücrelerin baskın olarak izlendiği spesifik olmayan immün cevaplardır. Mononükleer (makrofajlar) ve polimorfonükleer (nötrofiller) fagositik hücreler lokal uyarı olan bölgede fagositoz yoluyla etki göstermenin yanı sıra hücre dışına çeşitli bileşiklerin salgılanması ile de bakteriler üzerinde etki gösterebilmektedirler. Doku dışına salgılanan bu bileşiklerin bakteri ve bakteri ürünlerinin yanında doku için de yıkıcı özelliğe sahip olduğu bilinmektedir.^{1,4,5}

Lokal olarak izlenen uyarı sonucu fagositik hücrelerin uyarılmasında ve uyarı kaynağı olan bölgeye yönelen artmış göçlerinde, bölgede uyarı etkisi ile oluşan kemotaktik faktörlere bağlıdır. Oluşturulan kemotaktik faktörler damar endotel hücreleri üzerinde etki göstererek dolaşımdaki savunma hücrelerinin uyarıyı fark etmesinde ve aktifleşerek uyarının olduğu bölgeye yönelen göçlerinde etkili olmaktadır. Bu süreçte, organizmanın diğer bölgelerinde olduğu

gibi, hücreler arası ilişkiler direkt etkileşimle veya sitokinlerle indirekt etkileşimle sağlanabilmektedir.^{1,3,4,5,6}

Sitokinler, küçük moleküler ağırlığa sahip protein yapısında çözünebilir mediatörlerdir. Önceleri gösterdikleri aktivitelere göre isimlendirilmiş olan sitokinlerden bir grubu lökositler arasında uyarı iletiminde aldıkları görevleri belirtmek üzere interlökinler (IL) olarak adlandırılmaktadır.³

Tüm organizmada olduğu gibi periodontal dokularda da uyarılara karşı oluşturulan ilk immün yanıtta baskın hücre tipi olan nötrofillerin uyarılması, aktifleşerek kan akımını terkedip doku içerisine geçişi C5a, lökotrien B₄, formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine, platelet aktive edici faktör ve IL-8 gibi kemotaktik faktörler aracılığı ile olmaktadır.⁷³ Bu kemotaktik faktörlerden nötrofiller için daha selektif özellik gösteren IL-8'in fibroblast, kondrosit, epitel hücresi, endotel hücresi, nötrofil, tümör hücresi vb birçok farklı hücre tipinden salgılandığı bilinmektedir.²⁰

Enflamatuvar cevaptaki olası rollerini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalarda üretilen IL-8 miktarının bölgeye yönelen nötrofil miktarı üzerinde etkili olabileceği görülmüştür. Bölgeye yönelen nötrofil sayısındaki değişimlerin ise enflamatuvar cevap düzeyini değiştirebileceği, dolayısı ile periodontal olarak bölgede izlenen yıkımda etkili olabileceği bildirilmiştir.^{18,101,108}

Periodontal hastalık gelişiminde sistemik bir faktör olarak etkili olduğu kabul edilen diabetes mellitusun (DM) bu etkiyi hangi mekanizmalar aracılığı ile sağladığı günümüzde kesinlik kazanmamıştır.²⁸ Etkili periodontal tedavilerin diabetin metabolik kontrolü üzerinde değişimlere neden olabileceğinin gösterilmesi ile DM'li bireylerde prevalansı yüksek olarak izlenen periodontitis gelişim mekanizmasının anlaşılmasına yönelik çalışmalar da önem kazanmıştır.¹³⁶ DM'li bireylerde periodontal yıkımda etkili olabileceği düşünülen mekanizmalardan biri de nötrofil kemotaksisinde izlenildiği bildirilen bozukluklardır.²⁸

IL-8'in periodontal hastalık gelişiminde nötrofil kemotaksisi aracılığı ile üstlendiği rol düşünüldüğünde, IL-8'in DM'li bireylerde izlenen periodontal hastalıklarda da etkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan literatür değerlendirmesinde IL-8 düzeylerinin DM'li bireylerde dişeti oluğu sıvısında ve dişeti dokusunda değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın amacı;

1. Tip 2 DM'li ve kronik periodontitisli bireylerde ve sistemik açıdan sağlıklı ve kronik periodontitisli (KP) bireylerde dişeti oluğu sıvısı IL-8 düzeylerinin tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında belirlenerek kontrol grubu verileri ile karşılaştırılması,
2. Aynı hasta gruplarından dişeti oluğu sıvıları ile eş zamanlı elde edilen dişeti dokusu örneklerinde IL-8 düzeylerinin ve dokudaki enflamasyonun tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında değerlendirilmesi,
3. Elde edilen bu verilerin gruplar arasında karşılaştırılması,
4. Elde edilen veriler arasındaki olası ilişkilerin araştırılması olarak belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Periodontitis; spesifik mikroorganizmaların veya spesifik mikroorganizma gruplarının neden olduğu, ilerleyen periodontal ligament ve alveoler kemik yıkımıyla birlikte cep oluşumu veya dişeti çekilmesi veya her ikisinin birlikte izlendiği, diş destek dokularının enflamatuvar hastalığı olarak tanımlanmaktadır.¹

Periodontal hastalıklar için çok sayıda farklı sınıflandırma önerilmiş ve kullanılmış olmakla beraber günümüzde en çok kullanılan sınıflandırma 1999 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisinin düzenlediği “International Workshop for the Classification of Periodontal Diseases”da güncel klinik ve bilimsel verilere dayanarak oluşturulan sınıflandırmadır.² Bu sınıflandırma ile farklı periodontitis formları, periodontitisin üç genel klinik görünümünü tanımlayacak biçimde sadeleştirilmiştir:

- Kronik periodontitis
- Agresif periodontitis
- Sistemik hastalıkların yansıması olarak periodontitis.

2.1 Kronik Periodontitis

Kronik periodontitis (KP); daha önceki sınıflandırmalardaki adıyla erişkin periodontitis (EP), en fazla izlenen periodontitis tipidir. Erişkinlerde daha sık görülmekle beraber çocuklarda da izlenebilmektedir. Genellikle periodontal yıkım, plak ve diştaşı birikimi ile ilişkilidir. Hastalığın ilerleme hızı yavaş veya orta derecelidir (agresif periodontitise oranla daha yavaştır) ancak daha hızlı yıkımın olduğu dönemlerde görülebilmektedir.

Kronik periodontitis; “dişin destek dokularındaki enflamasyon, ilerleyen ataçman kaybı ve kemik kaybı ile sonuçlanan enfeksiyöz hastalık” olarak tanımlanmıştır. Karakteristik klinik bulguları diş yüzeylerinde supragingival ve subgingival plak yığılması ve çoğunlukla eşlik eden diştaşı birikimi, dişeti enflamasyonu, cep oluşumu, periodontal ataçman kaybı ve alveoler kemik kaybı olarak izlenmektedir. Bu bulguların, agresif periodontitis bulgularına benzemesi nedeni ile ayırıcı tanıda; hasta yaşı, hastalığın zaman içerisinde ilerleme oranı, ailesel agresif hastalık hikayesi ve agresif hastalıkta nispeten az izlenen plak akümülyasyonuna ve diştaşı birikimine neden olan lokal faktörlerin varlığı göz önünde bulundurulmalıdır.¹

Kronik periodontitis bölgesel özellik gösteren bir hastalıktır; hastalık dişin plak birikimi olan bir yüzeyinde izlenebilirken aynı dişin diğer bölgelerinde normal ataçman seviyeleri izlenebilmektedir. Ağız içerisinde kronik periodontitisten etkilenen bölgelerin oranına göre lokalize (incelenen bölgeler içerisinde etkilenen bölge sayısı <%30 ise) veya generalize (incelenen bölgeler içerisinde etkilenen bölge sayısı >%30 ise) olarak sınıflandırılabilir. Hastalık bulguları, ilerleyen yaş ile beraber, yıkıcı faktörlerin artmasıyla daha sık ve şiddetli izlenebilmekte ve bulgular dişsel, bölgesel (her bir kadrant) ve tüm ağız için farklılık gösterebilmektedir. Hastalık şiddeti; hafif (ataçman kaybı $\leq$ 1-2mm ise), orta düzeyde (ataçman kaybı ortalama 3-4 mm ise) ve şiddetli (ataçman kaybı $\geq$ 5mm ise) olarak sınıflandırılmaktadır.¹

Plak birikimi periodontal yıkımın primer başlama nedeni olduğundan plak tutulumuna neden olan veya plağın oral hijyen yöntemleriyle uzaklaştırılmasını engelleyen herhangi bir değişiklik hastalığın gelişimini de lokal olarak etkilemektedir. Plak tutulumunu etkileyen faktörler arasında diştaşı, subgingival bölgeye uzanan veya aşırı konturlu restorasyonlar, subgingival bölgeye uzanan çürük varlığı, ataçman kaybı ve kemik yıkımı ile açığa çıkan furkasyon bölgeleri, kök yüzeyindeki konkaviteler ve gelişimsel oluklar, dişlerdeki çapraşıklıklar sayılabilir. Bu lokal faktörlerin yanı sıra hastalığın ilerleme hızında ve şiddetinde sigara-tütün kullanımı ve stres gibi çevresel ve emosyonel faktörler, bakteri-

konak doku cevabını değiştirebilecek diabetes mellitus (DM) ve Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu gibi sistemik faktörlerde rol oynamaktadır.¹

Kronik periodontitisde, plak akümülasyonu ve konağın mikroorganizmalara karşı verdiği yanıt, periodontal dokularda oluşan yıkımda etkilidir. Sağlıklı bireyler mikroorganizmalara karşı kendilerini çok sayıda farklı mekanizma ile korurlar.³ Bu mekanizmalar arasında; fiziksel bariyerler, kan ve dokulardaki fagositik hücreler, natural killer- doğal öldürücü (nk) olarak adlandırılan bir grup lenfosit ve organizmayı herhangi bir uyarana karşı savunan çeşitli kan kaynaklı moleküller yer almaktadır. Bu savunma mekanizmalarından bazıları enfeksiyöz ajanla veya yabancı makromoleküllerle karşılaşılmadan önce de organizmada bulunmakta ve yabancı maddeler arasında herhangi bir ayırım yapmadan etkilerini göstermektedirler. Bu mekanizmada rol alan monositler, makrofajlar ve nötrofiller gibi fagositik hücreler adaptif etki göstermezler. Lenfositlerin rol oynadığı diğer bir grup savunma mekanizması ise yabancı makromoleküllere maruz kalmaları sonucunda uyarılır veya indüklenirler. Bu savunma mekanizmalarının tipi ve derecesi, değişik özellikteki makromoleküler için farklılık göstermektedir. Adaptif etkiye sahip oldukları için aynı makromolekülle tekrar karşılaşıldığında oluşan savunmanın derecesi ve de tipi uyarana maruz kalma derecesine göre artmakta veya değişmektedir. Bu immün cevaplardan ilki doğal immün cevap (spesifik olmayan mekanizmalar), ikincisi ise özgöl-kazanılmış immün cevap (spesifik mekanizmalar) olarak adlandırılmakta ve kategorize edilmektedirler.^{1,3,4}

2.2 Spesifik İmmün Cevaplar

Spesifik immün cevaplar, cevabı yönlendiren immün sistem komponentlerine göre hüморal immünite ve hücreyel immünite olmak üzere iki sınıfa ayrılabilirler. Hüморal immünite bağışık olmayan bireylere kanın hücresiz kısmı ile (plazma ve serum) aktarılabilir. Hüморal immünite antijenlerin tanınmasından ve eliminasyonundan sorumlu moleküllerce (antikorlar) sağlanır.

Hücrel immünite bağışık olmayan bireylere immün bir bireyin hücreleri ile aktarılabilir. Spesifik antijen tanınmasında görevli hücreler lenfositler olarak bilinmektedir.^{3,4} Hümmoral immünite ve hücrel immünite farklı tipteki lenfositlerce sağlanırlar. Antikorlar, ekstraselüler mikroorganizmalara ve toksinlerine bağlanırlar ve bu maddelerin yıkımını yönlendirirler. B lenfositler bu maddelere karşı birincil savunma mekanizmasını oluşturan hümmoral immünitede görev alırlar. T lenfositler ise dolaşımdaki antikorlarca ulaşılabilen hücre içindeki maddelere karşı gelişen hücrel immünitede rol alırlar.³

Bütün immün mekanizmalar yabancı antijenlerin tanınmasıyla başlar. Bu spesifik olarak antijenleri tanıyan lenfositlerin aktivasyonuna ve sonuçta antijenlerin eliminasyonuna yol açan mekanizmaların gelişmesine neden olur. Spesifik immün cevaplar; tanıma fazı, aktivasyon fazı ve efektör faz olmak üzere gruplandırılabilirler.³

İmmün cevabın tanıma fazı matür lenfositlerin üzerinde bulunan spesifik reseptörlere yabancı antijenlerin bağlanmasını içerir. Hümmoral immünitenin hücreleri olan B lenfositler, yüzeylerinde yabancı proteinlere, polisakkaritlere veya lipidlere bağlanabilen antikor molekülleri salgırlar. T lenfositler ise protein antijenlerindeki sadece kısa peptid dizilerini tanıyan reseptörler salgırlar. Buna ek olarak, T lenfositler diğer hücrelerin yüzeylerinde bulunan peptid antijenlerini tanıma ve cevap verme özelliğine sahiptirler. Aktivasyon fazı, spesifik antijenlerin tanınması sonucunda lenfositlerde indüklenen olaylar dizisini içerir. Antijene cevap olarak tüm lenfositler iki ana değişiklik gösterirler; proliferasyon ve farklılaşma (diferansiasyon). Proliferasyon sonucunda antijen spesifik lenfositlerin sayısında ve böylece koruyucu cevapta artış olur. Farklılaşmada ise asıl fonksiyonu tanıma olan lenfositler yabancı antijenleri elimine etme özelliğine sahip hücrelere dönüşürler. Antijen sunan B lenfositler antikor üreten hücrelere farklılaşırlar ve salınan antikorlar ekstraselüler antijenlere bağlanırlar ve antijen elimine eden mekanizmaları tetiklerler. Bazı T lenfositler fagositleri aktive eden hücrelere farklılaşırlarken bazı T lenfositlerse yabancı antijen üreten hücreleri direkt olarak lizise uğratırlar. T hücre aktivasyonu genellikle iki tipte uyarı

gerektirmektedir; bunlardan biri antijenle sağlanırken diğeri ise yardımcı T hücreleri (T-helper cells) olarak adlandırılan diğ er hücreler tarafından sağlanmaktadır. Aktivasyon fazında lenfositler antijen bölgesine göç ederler. Efektör fazda görev alan hücreler efektör hücreler olarak adlandırılırlar ve bu lenfositler spesifik antijenlerce uyarıldıktan sonra antijenlerin eliminasyonuna yol açarlar. Efektör fonksiyonların çoğ u lenfoid olmayan hücrelere ve doğ al immünitede yer alan savunma mekanizmalarına gereksinim duymaktadır. Örnek olarak antikorlar antijenlere bağlanarak fagositik hücrelerce tanınmalarını sağlamaktadır. Antikorlar ayrıca kompleman sistemi olarak adlandırılan plazma protein sistemini aktive etmektedirler. Komplemanlar mikroorganizmaların fagositozunda ve lizisinde rol alırlar. Antikorlar ayrıca mast hücrelerinin degranülasyonunu ve mediatörlerin salınımını uyarırlar ve akut enflamasyonun vasküler komponentinden sorumludurlar. Aktive olan T lenfositler sitokinler olarak adlandırılan, fagositlerin fonksiyonunu artıran ve enflamatuvar cevapları uyaran, protein hormonlarını salgırlarlar.^{3,4}

2.3 Spesifik Olmayan İmmün Cevaplar

Fagositler, komplemanlar, mast hücreleri, sitokinler ve lökositler doğ al immünitenin parçasıdırlar. Bu hücreler farklı tipteki yabancı antijenleri tanıyamaz ve ayırımlarını yapamazlar.^{3,4} Periodontal dokulardaki farklı mekanizmalarla spesifik olmayan cevap oluşturulmaktadır.⁴

2.3.1 Bakteriyel Denge: Ağız içerisindeki çeşitli bölgelerde farklı tipteki mikroorganizmalar, flora ve dokular arasında bir denge mevcuttur. Dokularda hasara neden olabilen bu dengenin bozulmasına örnek olarak; uzun süreli antibiyotik kullanımı sonucunda baskılanan bakteri tiplerinin yerine gelişebilen fungal enfeksiyonlar verilebilir.

2.3.2 Yüzey Bütünlüğ ü: Deri ve dişetini de içeren muköz membranların bütünlüğ ünün korunması epitelin bazal tabakada sürekli yenilenmesi ve yüzeyel tabakalardan deskuamasyonu ile gerçekleşir. Böylece kendi kalınlığını koruyan

epitel keratinizasyon ve parakeratinizasyonla bariyer etkinliğini artırır. Yarıgeçirgen olan bileşim epitelinin ise hücre döngü oranı çok yüksektir.

2.3.3 Sıvı ve Enzimler: Bütün vital yüzeyler, yüzeyel bezlerde oluşturulan sıvılarla yıkanılırlar. Bu sıvılar içerisinde yabancı etkeni hasara uğratacak maddeler yer alır. Oral mukozayı yıkayan tükürük antibakteriyel materyaller içermektedir.

Dişeti oluğu sıvısı (DOS), dişeti kan damarlarından köken alıp bileşim epitelinden dişeti oluğuna doğru akar.⁵ Sağlıklı dişetinde DOS akışı izlenmez veya minimal miktarda izlenirken, enflamasyonda damarların dilatasyonuna, damar geçirgenliğinin artmasına ve bağ dokuya geçen plazma miktarının artmasına bağlı olarak sıvı akışında da artış izlenmektedir. DOS'nın kompozisyonu köken aldığı plazma ve ekstraselüler sıvıyı yansıtacak şekilde proteinleri, spesifik antikorları, antijenleri ve enzimleri içermektedir.^{1,5} Aktif periodontal hastalığı gözlemek, teşhis etmek veya bireylerin periodontal hastalık riskini belirlemek amacı ile DOS komponentlerine yönelik olarak yapılan çalışmalarda kırktan fazla bileşik tanımlanmış ancak bu bileşiklerin kaynakları kesin olarak saptanamamıştır. Konak kaynaklı olabileceği gibi dişeti oluğundaki bakteriler tarafından da üretilen bu bileşikler arasında enzimler, kollajenazlar ve fosfolipazlar da bulunmaktadır. Hücresel ve humoral immün cevapta DOS içerisinde sitokinler izlenmekle beraber sitokinlerle hastalık arasında kesin bir ilişki belirlenmemektedir. DOS içerisinde; potasyum, kalsiyum, sodyum gibi elektrolitler; karbonhidrat, protein gibi organik bileşikler; laktik asit, üre, hidroksiprolin, endotoksin, sitotoksik maddeler, antibakteriyel faktörler gibi metabolik ve bakteriyel ürünler ve bakteri, deskuame epitel hücreler, nötrofiller, lenfositler, monosit/makrofajlar gibi hücresel elementler de bulunmaktadır.^{1,4,5}

2.3.4 Fagositler: Kan ve dokudaki hücrelerden bazıları yabancı materyali tanıma, çevreleyip sindirebilme özelliklerine sahiptir. Fagositik hücrelerin en önemlileri polimorfonükleer lökositler (PMNL) ve makrofajlardır.

2.3.4.1 Makrofajlar: Mononükleer fagosit sisteminin elemanlarından olan makrofajların konak savunmasında ana görevi yabancı maddelerin fagositozudur. Mononükleer fagosit sisteminin bütün hücreleri kemik iliği kaynaklıdır. Bu hücreler matürasyonlarından ve matürasyonlarını takip eden aktivasyonlarından sonra farklı morfolojik formlarda izlenebilirler. Kemik iliğini terk edip kan akımına karışan ilk hücre tipinin farklılaşması tamamlanmamıştır ve bu hücreler monositler olarak adlandırılırlar. Bu hücreler kan damarlarını terkedip dokuya geçtiklerinde ise matür hale gelirler ve makrofajlar veya histiyositler olarak adlandırılırlar.³

Makrofajlar hem doğal immün cevapta hem de kazanılmış-özel immün cevapta rol alırlar. Doğal immün cevaplarından ilki fagositozdur; yabancı maddeler ve hasarlı veya ölü doku hücreleri fagosit edilir. Fagosit edilen bu materyaller makrofaj içerisinde lizozomal enzimler aracılığı ile yıkıma uğratılır. Buna ek olarak hücreler, mikroorganizmaları öldüren, enfeksiyonların yayılımını kontrol altında tutan ve sağlıklı dokularında yıkımına neden olabilen enzimleri, reaktif oksijen türlerini ve lipid türevli mediatörleri salgılayabilirler. İkinci doğal immün cevapları ise sitokin üretimidir. Sitokinler diğer enflamatuar hücrelerin özellikle de nötrofillerin bölgeye gelmesini sağlarlar ve enflamasyonun ateş gibi sistemik etkilerinde rol alırlar. Hasarlı dokuların tamirini yönlendiren büyüme faktörlerini fibroblastlar ve vasküler endotel için üretirler.³

Makrofajlar yüzeylerinde yabancı antijenleri gösterirler ve bunların antijen spesifik T lenfositler tarafından tanınması yoluyla özel cevapta yer alırlar. Bu makrofajların antijen sunma özelliğinin yanında aynı zamanda yüzeylerinde T hücre aktivasyonunu yönlendiren sekresyonlarını ve membran proteinlerini de gösterirler. İmmün cevabın efektör fazında yardımcı T hücreleri makrofajları aktive eden sitokinleri salgırlar. Bu aktive olan makrofajlar uyarılmamış hücrelere oranla daha etkin fagositik, yıkıcı-indirgeyici ve sitosidal fonksiyon gösterirler. Hümmoral immün cevabın efektör fazında yabancı antijenler antikor molekülleri ve kompleman proteinleri tarafından kaplanır veya opsonize edilir. Makrofajlar antikorlar ve çeşitli kompleman proteinleri için yüzey reseptörleri

gösterdiklerinden, opsonize edilmiş bu partiküllere makrofajlar daha fazla bağlanma ve bunları fagosit etme eğilimindedirler. Böylece makrofajlar hümmoral immün cevaplarla yabancı antijenlerin eliminasyonuna katılırlar. Makrofajların ve lenfositlerin birbirlerinin fonksiyonlarını uyarabilmeleri özgöl cevap için önemli bir amplifikasyon mekanizması sağlamaktadır.

2.3.4.2 Polimorfonökleer Lökositler (PMNL, nötrofiller): Mononökleer fagositler ve lenfositlerin yanında diğler lökositler de yer alır. Granölösit adı verilen bu hücreler çok sayıda sitoplazmik granöl içermektedir ve spesifik immün cevapların efektör fazında görev alırlar. Bu lökositler enflamasyonda ve doğal immünitede rol alırlar ve ölü doku ve mikroorganizmaların eliminasyonunda fonksiyon görürler. Granölösitler de T hücre türevli sitokinlerce uyarılırlar ve opsonize edilmiş partikülleri fagosit ederler. Periferel kanda üç tipte granölösit bulunur; bazofiller, eozinofiller ve PMNL'ler.

PMNL'ler, nötrofiller olarak da adlandırılırlar. Kemotaktik uyarılara hızla cevap verirler, makrofajların fagositik ve yıkıcı fonksiyonlarının çoğunu gerçekleştirirler. Akut enflamatuar cevaptaki ana hücre popölasyonudur ve makrofajların da aralarında bulunduğu bir grup hücre tarafından üretilen sitokinlerce uyarılırlar. Nötrofiller aynı zamanda antikorlar ve kompleman proteinleri içinde reseptörler gösterirler ve kompleman aktivasyonunun olduğu bölgeye göç ederler ve bu bölgede birikirler. Opsonize partikülleri fagosit ederler ve hümmoral immünitenin efektör hücreleri olarak fonksiyon görürler.³

2.3.5 Enflamatuar Reaksiyon: Enflamatuar reaksiyon, doku hasarı ve enfeksiyon ile uyarılır ve lokal mikrosirkölasyonda değışimlere neden olur. Bu da hiperemi oluşumu, damar geçirgenliğinde artma ve sıvı ve hücreseleksuda oluşumu ile sonuçlanır.³ Bu sayede serum proteinleri ve fagositik hücreler lokal uyarı etrafında birikirler. Kısaca enflamatuar reaksiyon basamakları; lokal uyarı, damar geçirgenliğinde artış, PMNL ve mononökleer fagositik hücre migrasyonu ve hücre proliferasyonu olarak sayılabilir.

Lokal uyarının neden olduğu kompleman sistemi aktivasyonu ve mast hücresi etkileşmesi ile ortama salınan kinin benzeri vazoaktif maddeler ağrıyı indüklerken, damar geçirgenliğinde artışa ve dilatasyona da neden olurlar. Salınan kinin benzeri maddeler ve histamin damar düz kaslarında kasılmaya ve endotel hücreleri arasındaki aralığın artmasına neden olurlar. Böylece damar içerisindeki serum komponentlerinin doku içerisine geçişi sağlanır.

Lökositlerin kandan lokal dokular içerisine yönlendirilmiş hareketi enflamasyonun temel basamaklarından biridir. Transendotelyal migrasyon olarak adlandırılan bu hareket lökositlerle endotel arasında selektif bir ilişki oluşturur. Oluşan bu ilişki ile lökositler endotel hücreleri arasından ilerleyerek damarı terkederler ve doku içerisine geçerler.¹

Lökositlerin damar endoteline tutunmaları yuvarlanma (rolling) olarak adlandırılan süreçle başlayan dinamik bir yapıdır. Lökositler damar lumenal yüzeyinde zayıf ve geçici bağlantılar yaparak ilerlerler. Yuvarlanma uyarılmamış lökositler üzerinde bulunan L-selektin adı verilen lektinlerle yönlendirilir. Lenfositleri de içeren birçok hücre tarafından salgılanabilen L-selektinler lökositlerin bu kısa süreli bağlantı sırasında duraksamasını ve endoteli herhangi bir uyarının varlığı açısından kontrol etmesini sağlarlar. L-selektinler endotelyal hücrelerin lumenal yüzeyinde bulunan “vasküler adresinler” olarak bilinen glikoproteinlerle bağlantı kurarlar. Yuvarlanma ayrıca endotel hücrelerince salgılanan ICAM-2 (intersellüler adezyon molekülü 2) aracılığı ile de yönlendirilebilir. Yuvarlanma sürecindeki en önemli basamak olan lektin-ligand ilişkisine L-selektin ve vasküler adresinler arasında izlenen ilişki örnek verilebilir.^{1,6}

Lokal bir uyarı, interlökin-1 β (IL-1 β), tümör nekrotizan faktörü- α (TNF- α) ve C5a gibi çeşitli enflamatuvar sinyallerin özellikle mast hücreleri gibi yerel lökositlerden salınmasını tetikler. Mast hücreleri uyarana karşı nötrofillerin bölgeye migrasyonunun başlamasına öncülük ederler. IL-1 β , TNF- α , C5a, uyarılmış mast hücreleri ve lipopolisakkaritler (LPS) endotelin P-selektin ve

sonrasında E-selektin ekspresyonunu stimüle ederler. Bu selektinlerin herbiri lökositlerin yüzeyinde bulunan karbonhidratlara-glikoproteine bağlanabilirler. Böylece yuvarlanan hücre sayısı ve de lökositin endotel yüzeyine bağlı olarak geçirdiği süre artar.^{1,6} Yuvarlanan hücre sayısındaki artış “marjinasyon” olarak da adlandırılır. Yerel lökositlerce oluşturulan sinyallere ilk cevap endotellerden gelmektedir.^{1,6}

Stimüle olan endotel kemokinleri-kemoatraktan sitokinleri salgılar. Kandan dokuya hangi tipteki lökositlerin (nötrofil, makrofaj, lenfositler, bazofiller vb) geçeceğinin belirlemesi çok sayıdaki farklı kemokinler aracılığı ile olmaktadır. Nötrofiller için IL-8’in önemli bir sinyal olduğu düşünülmektedir. Çevre dokulardaki monositler/makrofajlar tarafından da üretilen IL-8’in endotel hücrelerinden salınımı, transendotelyal migrasyonda nötrofillerin, endotel yüzeyindeki L-selektinleri hızla dökmesine veya ayırmasına neden olur. IL-8 ve nötrofiller arasındaki bağlanma integrinlerin, LFA-1 (lökosit fonksiyon ilişkili antijen-1) sayısını artırır. Integrinler transmembran adezinleridirler. LFA-1 endotel tarafından salgılanan ICAM-2’ye bağlanır. Fagositlerin endotele daha sıkı bağlanması yuvarlanmanın durması ile sonuçlanır. Endotelin uzun süreli veya şiddetli uyarımı, daha uzun bir molekül olan ve dolayısı ile hücrelere bağlanmada ICAM-2’ye oranla daha etkili olan, ICAM-1 sayısını artırabilir. Transendotelyal migrasyonun integrine bağlanma fazında seçicilik izlenebilir. Kronik enflamatuar lökositler (monosit ve makrofajlar) nötrofillerce salgılanmayan integrinlere (very late antigen-4, VLA-4 vb) sahiptirler. Bu integrinler uzun süreli enflamasyonun ardından salınan endotelyal vasküler adezyon molekülü-1’e bağlanırlar. Böylece sağlanan bu seçicilikle sadece kronik enflamatuar hücreler bağlanır.^{1,4,6}

CD31 (platelet-endotelyal hücre adezyon molekülü-1) bir transmembran glikoproteinidir. Bu glikoproteinler endotelyal hücrelerin interselüler yüzeylerinde ve lökosit yüzeylerinde bulunurlar. Homofilik bir adezyon molekülü olan CD31 bu özelliği sebebiyle sadece bir diğer CD31’e bağlanabilir. Lökositlerin yüzeylerindeki CD31’ler aracılığı ile endotel CD31’lerine bağlanması lökositlerin

endotel hücreleri arasından ilerlemesini sağlar. Lökositler interendotelyal bileşime yerleştikten sonra CD31'lerini endotel hücrelerinin CD31'leri ile fermuar gibi kullanarak ve ayrılan endotel hücrelerinin CD31'lerine lökosit CD31'lerinin hızla bağlanması ile interendotelyal bileşimde ilerlerler. Bunun sıvı sızıntısını minimize eden bir mekanizma olduğu ileri sürülmektedir.

Interendotelyal aralıkta ilerleyen lökositler bazal membranla endotelyal hücreler arasında birikirler. Bu duraklama bazal membranın yıkımı için gerekli proteazları salınımını yansıtan bir süreç olabilir. Nötrofiller serine proteazları, ürokinazı, yüzey proteinazlarını ve ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörünü (uPAR) de içeren proteazlara sahiptirler. Bu proteazlardan uPAR kollajenaz aktivasyonuna neden olur, kollajenaz ise bazal membranı yıkıma uğratarak lökositlerin bağ doku içerisine girmesine olanak sağlar.^{1,4,6}

2.4 Sitokinler

Hem spesifik hem de spesifik olmayan immün mekanizmalar büyük oranda sitokin adı verilen bir grup biyoaktif polipeptid tarafından yönlendirilmektedir. Diğer hücrelerden salınımları farkedilene kadar lenfokinler olarak adlandırılan sitokinler, fibroblastlar, epitel hücreleri, monositler, nötrofiller, keratinositler gibi pekçok hücreden salınabilmektedir. 1970'li yıllarda yapılan çalışmalarda sitokinlerin büyük oranda lökositler tarafından üretildiği ve üretilen sitokinlerin primer olarak diğer lökositler üzerine etki etmekte olduğu ileri sürülmüş ve bu sitokinler interlökinler (IL) olarak adlandırılmışlardır. Hücresel/moleküler düzeydeki araştırma tekniklerinin gelişimi ve yaygınlaşması ile beraber yapılan çalışmalar sitokinlerin, doğal ve özgül immünitede, immün ve enflamatuar cevapları yönlendirdiğini ve düzenlediğini ortaya koymuş ve günümüze kadar 29 interlökin grubu tanımlanmıştır. Bunun yanında sitokinlerin çok sayıda farklı hücreler tarafından salındığı, salınan bu sitokinlerin de tek bir hücre tipi üzerinde değil çok sayıda farklı hücre tipi üzerinde, hedef hücreler üzerinde bulunan spesifik reseptörleri aracılığı ile etkili olduğu gösterilmiştir. Sitokin reseptörlerinin ligandları için sahip olduğu yüksek afinite özelliği

sitokinlerin çok düşük konsantrasyonlarda da etkili olmasını sağlamaktadır. Farklı tipteki sitokinlerin aynı etkiyi gösterebildikleri izlenmiştir. Sitokinlerin, diğer sitokinlerin sentezlenmelerini ve aktivitelerini etkileyebildikleri saptanmıştır.

Sitokinler etki gösterdikleri bölgeye göre sınıflandırılabilirler. Sitokinlerin salgılandıkları hücreye etki etmeleri otokrin etki, çevrelendikleri hücrelere etki etmeleri parakrin etki veya hormonlar gibi dolaşıma karışarak diğer doku ve organlara etki etmeleri endokrin-hormonal etki olarak adlandırılmaktadır.⁷ Sitokinlerin biyokimyasal etkileri göz önüne alınarak da sınıflandırma yapılabilmektedir. Bu sınıflandırmaya göre; enfeksiyöz uyaranlara cevap olarak büyük oranda mononükleer fagositlerce salınanlar proenflamatuar sitokinler, lenfosit ve monositlerin aktivasyonunda, büyüme ve farklılaşmasında görev alanlar immünregülatör sitokinler, immatür beyaz kan hücrelerinin büyüme ve gelişimini düzenleyenler lökosit gelişimsel sitokinler olarak gruplandırılmaktadır.⁷

Sitokinler; doğal immünitenin mediatörleri, lenfosit aktivasyon, büyüme ve farklılaşmasının düzenleyicileri, spesifik olmayan enflamatuar hücrelerin aktivatörleri ve immatür lökositlerin büyüme ve farklılaşmalarının uyarıcıları olarak görev yapmaktadırlar. Bu özellikleri ile sitokinler, tüm organizmada olduğu gibi, periodontal dokunun da sağlık-hastalık dengesinin sağlanmasında ve korunmasında önemli rol üstlenmektedirler. Bu etkileri nedeni ile bugüne kadar periodontolojide en çok araştırılan sitokinlerden bazıları şunlardır:

2.4.1 IL-1: Biyolojik olarak, predominant olarak membran bağlı IL-1 α ve salınan/salınımı yapılan IL-1 β olmak üzere, iki ana aktif izoformda bulunan bir glikoproteindir. Bunlardan IL-1 β dolaşımdaki primer izoformdur. Her iki izoform da potent proenflamatuar moleküldür ve daha önceleri osteoklast aktive edici faktör (OAF) olarak tanımlanan yapının temelini oluşturmaktadırlar. IL-1 sitokin grubu ayrıca konak hücre uyarımı gerektirmeksizin IL-1 reseptörüne bağlanarak etki gösteren IL-1 reseptör antagonistini (IL-1ra) de içermektedir. Monositler,

makrofajlar ve makrofaj türevli hücreler ve lenfositler IL-1'in ana kaynağı olmakla beraber mast hücreleri, endotel hücreleri, keratinositler, fibroblastlar ve nötrofiller gibi farklı hücreler tarafından da üretilmektedir. Periodonsiyumda bakteriyel LPS uyarımı makrofajlar tarafından IL-1 üretimini aktive ederken, IL-1'in kendisi ve TNF- α da makrofajlar tarafından IL-1 üretimini aktive edebilmektedir.^{1,4} Organizmadaki etkilerine bakıldığında IL-1'in; monositleri ve makrofajları aktive ederek IL-1 üretimini artırmakta, kemik rezorpsiyonunu indüklemekte, endotel hücreler üzerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu aktive etmekte ve böylece lökosit göçünü ve tutunmasını kolaylaştırmakta, diğer sitokinlerin, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımını indüklemekte, proteinaz salınımını indüklemekte, makrofaj ve gingival fibroblastlardan PGE₂ salınımını, kondrositlerden, sinoviyal hücrelerden, fibroblastlardan ve osteoblastlardan kollajenaz salınımını, düz kas hücrelerinden ve sinoviyal hücrelerden proteolitik enzim salınımını indüklemekte olduğu bildirilmektedir.^{1,3,4,8} IL-1 β 'nin enflame dişetinde sağlıklı dişetine oranla anlamlı derecede fazla olduğu gösterilmiştir. Enflame dişetinin DOS'nda bulunan IL-1 β ve IL-1 α 'nın nanomolar konsantrasyonlarının bile kemik yıkımı oluşturmak için yeterli olduğu gösterilmiştir. Periodontal tedavi sonrası IL-1 β seviyesinde izlenen dramatik lokal azalma, bu molekülün periodontal doku yıkımındaki önemini destekliyor gözükmektedir.^{1,4,9}

2.4.2 IL-6: Multifonksiyonel proenflamatuar bir sitokin olan IL-6 hücrel ve humoral cevapları regüle eder ve enflamasyon ve doku hasarında rol alır. Interferon- β 2 olarak da adlandırılan³ IL-6'nın etkileri, kendi reseptör kompleksi IL-6R ile olan ilişkileri tarafından yönlendirilmektedir. IL-6; mononükleer fagositler, vasküler endotelial hücreler, aktive T hücreleri, B hücreleri, fibroblastlar ve IL-1'e daha az oranda da TNF- α 'ya cevap olarak diğer hücreler tarafından da sentezlenmektedir. Çeşitli fenotipik görünümlere sahip bir sitokin olan IL-6, B hücrelerinden immünglobulin (Ig) sentezini stimüle eder, T hücrelerini aktive eder, hepatositler tarafından akut faz proteinlerinin sentezini ve sekresyonunu stimüle eder ve kompleman basamaklarını (complement cascade) aktive eder.¹⁰ Bunun yanında IL-6, B lenfositlerin plazma hücrelerine

terminal farklılaşmalarında rol alır.¹¹ IL-1, TNF, IL-3, IL-4 ile sinerjik etki göstererek hematoprogenitör hücre farklılaşmasında görev alır. IL-2 üretimini ve T hücreleri tarafından IL-2 reseptör salgılanmasını ve sitotoksik T hücrelerin farklılaşmasını indükler.⁸ Kemik rezorpsiyonu ve osteoklast formasyonu üzerinde direkt veya IL-1 β sekresyonu yoluyla uyarıcı etkiye sahiptir. Dişeti biyopsilerinde, sağlıklı dokulara oranla hastalıklı bölgelerde IL-6 miktarının daha fazla olduğu gösterilmiş¹⁰, DOS çalışmalarında ise periodontal yıkımın izlendiği bölgelerde sağlıklı bölgelere oranla IL-6'nın anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır.¹² Aktif periodontitisin bir belirleyicisi olarak kabul edilebileceği ileri sürülmüştür.¹²

2.4.3 TNF: Tümör nekrotizan faktör (TNF) gram negatif bakterilere ve diğer enfeksiyöz organizmalara karşı konağın verdiği cevabın primer mediatörüdür. Gram negatif bakterilerin aktif komponentleri olan LPS molekülleri (endotoksinleri) bakteri hücre duvarı kaynaklıdır. TNF, ilk olarak LPS ile tedavi edilen hayvanların serumunda bir tümör nekroz mediatörü olarak belirlenmiş ve isimlendirilmiştir. TNF'in hücrel olarak asıl kaynağı LPS tarafından uyarılmış mononükleer fagositler olmakla beraber, antijenle uyarılmış T hücreleri, aktive edilmiş nk hücreleri ve aktive edilmiş mast hücreleri tarafından da salınmaktadır. T hücreleri tarafından üretilen interferon- γ (IFN- γ), LPS tarafından uyarılmış makrofajların yaptığı TNF sentezini artırır^{1,3,8}. TNF hem doğal hem de spesifik immün cevabın mediatörüdür ve spesifik immün cevaplarla akut enflamasyon arasında önemli bir bağlantı görevi görmektedir. α ve β olmak üzere biyokimyasal olarak farklı yapılarda ancak benzer aktivitelere sahip iki tipte sentezlenmektedir. Kemik rezorpsiyonunu stimüle edebilirler ancak etkileri IL-1 β 'dan daha azdır. TNF aynı zamanda; vasküler permabiliteyi artırmakta, PMNL fonksiyonlarını modifiye etmekte, makrofajları aktive ederek IL-1 üretimini artırmakta, endotel hücreler üzerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu aktive etmekte ve böylece lökosit hareketini ve adezyonunu kolaylaştırmakta, fibroblast ve makrofajlar tarafından PGE₂ indüksiyonunu sağlamakta ve granülasyon dokusunda anjiogenezisde rol almaktadır.^{1,4,8} Hem TNF hem de IL-1 mezenşimal hücrelerde proteinaz üretimini indükleyerek bağ

doku yıkımında etkili olmaktadır. IL-1 β 'ya benzer şekilde, TNF- α da durağan (resting) makrofajlar tarafından üretilmez veya depolanmaz, LPS ile stimülasyon sonrasında üretilir veya salınır. Ancak, LPS stimülasyonuna makrofajların cevabı IL-1 β ve TNF- α için farklı kontrol mekanizmaları ile regüle edilmektedir. TNF- α 'nın periodontitisli bölgelerde DOS'ında artmış olarak izlendiği, izlenen TNF- α total miktarının doku enflamasyonu ile ters orantılı olduğu saptanmıştır.^{1,3,4,8}

2.4.4 IL-2: T hücre büyüme faktörü olarak da bilinen IL-2 hücrel immün cevabın uyarılmasında önemli bir faktördür. T hücreleri tarafından antijenle aktivasyon sonrası sentezlenir ve salınır. IFN- γ ve lenfotoksin gibi diğer T hücre türevli sitokinlerin sentezlenmelerini de stimüle eder. IL-2 doğal öldürücü (nk) hücrelerin büyümelerini stimüle ederek ve sitolitik fonksiyonlarını artırarak lenfokin aktive edilmiş öldürücü hücreleri (LAK –lymphokine-activated killer cells) üretir. B hücreleri üzerinde hem büyüme faktörü olarak hem de antikor sentezi için uyarı oluşturarak etki gösterir.³ Kemik rezorpsiyonu üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. DOS'da IL-2 seviyesinin periodontitis bölgelerinde sağlıklı bölgelere oranla daha düşük olduğu tespit edilmiştir.¹³

2.4.5 IL-4: T hücre türevli bir sitokin olan IL-4, B hücre büyüme faktörü ve farklılaşma faktörü olarak tanımlanmıştır. Bu özelliğine bağlı olarak enflamatuvar lezyonlarda spesifik antikor üretiminin düzenlenmesinde rol almaktadır. Mast hücreleri için büyüme faktörü etkisine sahiptir ve IL-3 ile sinerjik etki göstererek mast hücre proliferasyonunu stimüle eder. Monosit fonksiyonlarını indirdiği, sitokin ve enzim üretimini azalttığı ve monosit apoptozisini stimüle ettiği gösterilmiştir.⁸ Sağlıklı ve hastalıklı periodontal dokular karşılaştırıldığında hastalıklı dokularda IL-4 üreten T hücreleri saptanamamıştır.¹⁴ Dişetinde IL-4 üreten hücrelerin bulunmayışının monosit sekresyonunun artmasına neden olabileceği ve doku ve DOS'da izlenen artmış sitokin ve prostaglandin seviyeleri ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.¹⁴

2.4.6 IL-10: Preosteoklastların proliferasyonunu azaltarak kemik rezorpsiyonunu inhibe eden IL-10'un aynı zamanda matür osteoklastlarda nitrik oksid sentezini aktive etme yoluyla osteoklastik aktiviteyi stimüle ettiği bildirilmiştir. IL-10; PMNL'lerin apoptozisini yönlendirerek ve IL-8 salgılanmasını indirgeyerek dolayısıyla yeni PMNL'lerin uyarı bölgesinde toplanmasını azaltarak antienflamatuar etki göstermektedir.⁵ IL-10'un diğer bir potent proenflamatuar etkisi IL-1 ve TNF- α 'yı indirgeyebilme özelliğinden kaynaklanmaktadır. PMNL'lerin apoptozisini artırmanın yanında PMNL ve monositlerce yapılan fagositozu, bakteriyel hücrelerin opsonize olmamış fagositozunu yönlendiren β 2 integrinleri azaltarak etkileyebilmektedir. IL-10'un etkisi ile monosit ve makrofajlardan MMP-1(matriks metalloproteinaz-1) doku inhibitörü salınırken jelatinaz salınımını azaltmaktadır. IL-1 α 'yı artırarak IL-1'in PMNL'ler, monositler ve makrofajlar üzerindeki proenflamatuar etkisini azaltmaktadır.⁵

2.4.7 IL-12: Bakteriyel enfeksiyonlarda fagositik hücreler ve antijen sunan hücreler tarafından üretilir ve proenflamatuar sitokin olarak görev alır. IL-12; doğal öldürücü (nk) hücreleri IFN- γ üretimini indüklemeye yoluyla aktive eder, fagositik hücrelerin fagositik ve bakterisidal etkilerini ve IL-12'yi de içeren sitokin salgı özelliklerini artırır. Spesifik immün cevapta Th1 T hücrelerinin farklılaşmasını ve fonksiyonu için uygun ortam sağlarken Th2 hücrelerinin farklılaşmasını inhibe eder. Bu yolla potent bir proenflamatuar sitokin olmanın yanı sıra T1 cevaplarında immünregülatör molekül olarak önem taşımaktadır.¹⁵

2.5 İnterlökin-8

IL-8 bir kemokin yani kemoatraktan bir sitokindir. Kemokinler yaklaşık 50 küçük peptidden oluşan bir sınıftır ve çeşitli hücre gruplarının ve lökositlerin migrasyonunu, büyüme ve aktivasyonunu yönlendirirler. Kemokin peptidlerinin büyük çoğunluğunda gözlenebilen yapısal özellik, molekül içerisindeki dörtlü sistein dağılım şeklidir.¹⁶ Bu sistein yapılarının molekül içerisindeki organizasyonlarına göre kemokinler dört ana grup altında toplanırlar. CXC

kemokin ailesi veya α -kemokin ailesinin yapısına bakıldığında ilk iki sisteinin arasında tek bir aminoasit yapı bulunduğu görülür. β -kemokin ailesi veya CC kemokin ailesinde ilk iki sistein yan yanadır. C kemokin ailesi veya γ -kemokin ailesi yapısal olarak terminal uçta tek bir sistein içermektedir. Terminal uçtaki sisteinler eğer üç aminoasit yapı tarafından ayrılıyorsa bu grup CX3C kemokin ailesi veya δ -kemokin ailesi olarak adlandırılır.¹⁶ Nötrofil spesifik kemokinlerin yapısına bakıldığında molekülün N terminal ucu yakınında glutamat-lösin-arginin (ELR) içeren bir yapının varlığı saptanmıştır. Bu yapının nötrofillere etki göstermeyi başaramayan CXC kemokinlerinde olmadığı tespit edilmiş ve CXC kemokinleri ELR-pozitif ve ELR-negatif olarak da ayrıca gruplandırılmıştır. Molekülün sahip olduğu ELR motifi nötrofil spesifik kemokin reseptörüne bağlanabilirliğini belirler. İnsanlarda bu reseptörler CXCR1 ve CXCR2 olarak gruplandırılır.¹⁶ CXC kemokininin insan prototipi CXCL8/ interlökin-8'dir.

IL-8, 1987de LPS ile uyarılmış insan monosit kültüründe,¹⁷ farklı bir nötrofil aktive edici bir sitokin olarak belirlenmiş ve bugüne kadar monosit türevli nötrofil kemotaktik faktör (MDNCF), monosit türevli nötrofil aktive edici peptid (MDNAP), nötrofil aktive edici faktör (NAF) ve nötrofil aktive eden peptid-1 (NAP-1) olarak da adlandırılmıştır.^{18,19} 99 aminoasitli bir prekürsör olarak oluşur ve 20 aminoasitli bir sinyal serisinin ayrımından sonra salınır. Matür formunun hücre dışı N terminal yapılanması çeşitli biyolojik aktif türler oluşturur. Bunlardan predominant tür 72 aminoasitten oluşmaktadır ve moleküler ağırlığı 8,383 olarak belirlenmiştir. Bu CXC kemokini, plazma peptidazlarına, ısıya, pH değişikliklerine ve denatüre edici diğer işlemlere karşı dirençli olmakla beraber N terminal yapısını çekirdek yapıya bağlayan disülfid bağları bozulduğunda inaktif olur.²⁰

Nötrofil kemoatraktanları arasından anafatoksin C5a, bakteri kaynaklı formilmetionil peptidleri, platelet aktive edici faktör (PAF) ve lökotrien B₄ (LTB₄) en iyi bilinenlerdir.¹⁸ Bu uyarıların kaynakları ve oluşma yolları farklıdır. Bu nedenle hastalığın altında yatan patofizyolojik süreçlere bağlı olarak hastalıkta ortaya çıkmalarında farklılıklar gözlenmektedir. C5a, klasik şekilde

mikroorganizmaların antikorlarıyla etkileşmelerinden veya immün komplekslerin oluşumundan sonra ya da alternatif şekilde yabancı materyalin immün olmayan tanınmasından sonra, uyarılan kompleman sisteminin aktivasyonu sırasında oluşur. Bakteriyel enfeksiyonlarda mikroorganizmalar tarafından salınan formilmetionil peptidleri temel atraktanlar olarak görev görebilirler. PAF ve LTB₄ nötrofillerin kendileri tarafından da salınabilmektedir. Bu nedenle diğer uyarıların oluşturduğu cevabın otokrin veya parakrin düzenleyicileri olarak fonksiyon görebilirler. Bu kemoatraktanların farklı reseptörler aracılığı ile etki gösterdikleri gösterilmiş ve buna bağlı olarak da nötrofil atraksiyonunun, çok sayıda uyarının etkileşimi sonucunda oluşabileceği ileri sürülmüştür.¹⁸

IL-8; monositler, makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, epitel hücreleri, sinoviyal hücreleri, tümör hücreleri, kondrositler ve hepatositleri de içeren bir çok hücre tarafından indüklenebilir ve salınabilir. Nötrofiller de IL-8 sentezleyerek uyarı bölgesine göçlerini artırabilirler. Normal koşullar altında IL-8 ekspresyonu nötrofil infiltrasyon paterni ile uyumludur ve yeterli IL-8 salınımı enfeksiyona neden olan bakterilerin nötrofillerce elimine edilmesine yardımcı olur.^{22,20} IL-8 nötrofil atraksiyonu C5a ve LTB₄ ile benzerdir ancak IL-8 aracılı nötrofil aktivasyonu farklıdır. Bu kemokin, nötrofiller tarafından enflamasyon bölgesindeki konak bağdokusu için yıkıcı özelliğe sahip bir potent kollajenaz olan matriks metalloproteinaz-8 salınımını indükleyebilir.^{22,20} Ayrıca IL-8'in insan PMN'lerinden myeloperoksidaz, a-mannosidaz, arakidonat-5-lipoksijenaz, elastaz ve β-glukoronidaz salınımı için uyarı sağladığı ve hücre içi öldürmenin bir parçası olarak superoksit ve H₂O₂ üretimini indüklediği gösterilmiş ve proenflamatuar sitokin olarak IL-8'in önemi üzerinde durulmuştur.^{22,20}

Diğer kemoatraktanlarla karşılaştırıldığında daha selektiftir; PMN'ler için potent aktivatördür monositleri ve T lenfositlerini de uyarabilirler.²¹ Mononükleer fagositleri ve plateletleri uyaramazken eozinofiller ve bazofiller üzerinde sınır düzeyinde etkiye sahiptir.¹⁸ IL-8, nötrofil fonksiyonlarının düzenlenmesinde de önemli rol oynar; endotel hücrelerine adezyonlarını, şekil değişimini ve transmigrasyonunu, kemotaksisi, lizozomal enzimler taşıyan primer ve sekonder

granüllerin eksositozisini ve hücre içi öldürmeyi indükler.^{18,77} Diğer kemotaktik agonistlerde olduğu gibi oluşan cevabın geçici olduğu gösterilmiştir.¹⁸ Nötrofillerin bölgeye göçü ve fonksiyonel aktivasyonundaki rolü göz önüne alındığında IL-8, enflamatuvar cevabın başlamasında ve gelişiminde ve periodontal hastalıkta doku yıkımının gelişiminde ve yıkımın lokal olarak sınırlı kalmasında, kısaca lokal konak-parazit (mikroorganizma) dengesinin sağlanmasında ve idamesinde önem taşımaktadır.²²

İnsan dişeti biyopsilerinde IL-8 mRNA transkriptleri ve DOS'da immünoreaktif IL-8 varlığı saptanmıştır.⁷³ Bu yapılan çalışmalardan bazıları IL-8 mRNA ekspresyonunun kaynağını bileşim epiteli olarak belirlemiş ve bakteriyel plağa en yakın bölge olan bileşim epitelinin yüzeyel tabakalarını en yoğun sinyal bölgesi olarak tespit etmişlerdir. Buna ek olarak bileşim epitelinde hücre yüzey yoğunluğu IL-8 mRNA pozitif olan hücrelerin kantitatif analizi, yoğunluğu pozitif olan hücre sayısının infiltre olan lökosit sayısından anlamlı oranda fazla olduğunu göstermiş ve bu sonuca bağlı olarak da bileşim epiteli keratinositlerinin indirekt olarak en azından mesajın kaynağına yardımcı olduğu ileri sürülmüştür. IL-8'in ekprese edildiği bölgelerin aynı zamanda dişetinde topoğrafik olarak PMNlerin en yüksek yoğunlukta olduğu bölgeler olduğu tespit edilmiştir.⁷³

TNF- α , IL-1 β ve IL-1 α proenflamatuvar sitokinleri çok sayıda farklı tipteki hücrelerden IL-8 salınımını indüklerken,²³ LPS gibi farklı diğer uyarılar, endotel ve fagositik hücreler gibi sınırlı sayıda hücrelerden IL-8 salınımını indükler.²⁴ Dişetinin predominant hücreleri olan insan dişeti fibroblastlarının IL-1 β ve TNF- α ile uyarılmasından sonra bu hücreler tarafından IL-8 üretimi gösterilmiştir.²⁵ IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-6 ve enflame dişetinde bulunan IL-8'i içeren sitokinlerin dişeti fibroblastlarınca üretilen IL-8 üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada²⁶ IL-1 β ve TNF- α 'nın IL-8'i doza bağımlı olarak (sitokin düzeyine bağlı olarak) indüklediği, IL-1 β 'nin TNF- α ya oranla daha etkili bir indükleyici olduğu gösterilmiştir. IFN- γ 'nın artan IL-8 üretimini regüle ederek yıkımın artmasına neden olabilecek etmenler arasında

olabileceği ileri sürülmüştür.²⁶ Daha önce yapılan bir başka çalışmada da IL-1 β 'nın IL-8 mRNA akümülyasyonunda ve nötrofil kemotaksisinde TNF- α 'ya üstünlüğü belirlenmiştir.²⁵ IL-1 β ve TNF- α bir arada bulunduklarında sinerjik etki göstererek dişeti fibroblastlarından IL-8 salınımını ve mRNA akümülyasyonunu artırdıkları tespit edilmiştir. IL-8'in, dişeti fibroblastlarından IL-8 mRNA akümülyasyonunu stimüle etmediği gözlenmiştir. Bunlara ek olarak IL-8'in dişeti fibroblastları için mitojenik olmadığı ve dişeti fibroblastlarının kollajen sentezini etkilemediği belirlenmiştir. Bu sonuçlara dayanarak IL-1 β ve TNF- α 'nın dişeti fibroblastlarını IL-8 üretimi yoluyla-otokrin olarak-etkilemedikleri saptanmıştır.²⁶

IL-8'in sistemik etkileri incelendiğinde monositlerin ve aktive edilmiş T hücrelerinin kemotaksislerinin yönlendirmelerinin yanında vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu da indükledikleri gözlenmiştir.⁷ T hücreleri ve makrofajlar oluşturdıkları lokal cevabın yanı sıra aterom plak ruptürasyonunun olduğu bölgelerde çok sayıda izlenmekte ve aterogenezisde büyük rol almaktadırlar. T hücreleri tarafından salınan enflamatuvar sitokinler makrofajların çeşitli MMP izoformları salgılamalarını indüklemekte ve böylece stabil olmayan plakların oluşumuna neden olmaktadır. IL-8 ve (soluble) P-selektin çözülmüş formları stabil olmayan koroner arter hastalıkları için yararlı klinik belirleyiciler olarak kabul edilmektedirler. Tip 2 diabetes hastalarında glikoz metabolizması göz önüne alındığında açlık kan şekeri yüksek olan obez bireylerde monositlerce üretilen MMP-1, MMP-3 ve MMP-9 üretimi normal olarak izlenirken ancak glikoz yüklemelerinden sonra plazma IL-8 konsantrasyonlarının artış görülmektedir.⁷ IL-8 seviyesindeki bu artışın kullanılan insülin aracılı-kaynaklı veya glikoz aracılı-kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Buna ek olarak glikozun kendisinin de insan aort endotel hücrelerine monosit adezyonunu artırdığı gösterilmiştir.⁷

2.6 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) insülinin defektif salınımı veya aktivitesine bağlı oluşan hiperglisemi ile karakterize metabolik bozukluktur.^{27,28}

İnsülin yapımı veya kullanımındaki bu defektlere bağlı olarak DM iki ana alt gruba ayrılır.

- Tip 1 diabet (insüline bağımlı DM)
- Tip 2 diabet (insüline bağımlı olmayan DM) ²⁸

Tip 1 Diabet: Pankreasın Langerhans adacıklarında insülin yapan β hücrelerinin yıkımıyla oluşan diabet tipidir. Bu durum genellikle tam insülin yetmezliğine neden olur. Bu β hücrelerinin yıkım nedeni idiyopatik olabileceği gibi otoimmün bir bozukluğa bağlı da olabilmektedir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde viral enfeksiyon gibi tetikleyici ile ortaya çıkan otoimmün cevabın pankreatik yıkım meydana getirdiği ve tip 1 DM'in geliştiği ileri sürülmektedir.^{27,29} İdiyopatik tip 1 DM'li hastaların çoğunluğunda hastalık kalıtsal özellik taşımaktadır ve daimi insüloopeni izlenmektedir.^{27,29} Hastalık çoğunlukla 30 yaş öncesinde ve ani gelişir; genellikle ketoasidoza eğilim ve plazma glikoz seviyesinde geniş dalgalanmalar görülür. Eğer tedavi edilmez ise hastalarda diabetin klasik belirti ve erken dönem semptomları olan poliüri (sık idrara çıkma), polidipsi (çok susama) ve polifaji (aşırı yemek yeme-iştah artışı) yanında zayıflık ve yorgunluk da izlenebilir. Yine bu hastalarda hastalığa bağlı şiddetli komplikasyonlar daha sık ortaya çıkabilir.³⁰

Tip 2 Diabet: β hücrelerinin yeterli miktarda insülin salınımı sağlayamayacak şekilde fonksiyon bozukluğu ve/veya periferik insülin direnci ile karakterizedir. Tip 2 DM'da hastalar endojen insülin salınımı yapabilmekle beraber glukoz homeostazında, açlık hiperglisemisini de içeren, aşırı düzensizliklere sahiptirler.²⁹ Endojen insülin salınımının retansiyonunun sonucu olarak tip 2 DM'li hastalarda ketoasidoz oluşumu tip 1 DM'li hastalara oranla daha az izlenmektedir. Genellikle ailesel temel-hikaye (genetik bir alt yapı) mevcuttur ancak klinik belirtiler hayatın geç dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Obeziteye eşlik eden insülin rezistansının sonucu olarak tip 2 DM gelişebilmektedir. Buna ek olarak fiziksel aktivitenin azlığına ve yaşa bağlı olarak tip 2 diabet riski artar.

Bu hastalık hipertansiyon veya dislipidemisi-hiperlipidemisi olan bireylerde daha çok izlenmektedir. Tip 2 DM'li hastalar hipergliseminin derecesine bağılı olarak diet ve/veya oral hipoglisemik ilaçlarla tedavi edilmektedirler. Hastalığın diet ve oral hipoglisemiklerle kontrol altına alınamadığı durumlarda ise insülin tedavisi gerekli olabilmektedir.²⁷ Bu tip diabet, diabetik popülasyonun yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır.³⁰

Bu iki ana diabet tipi yanında, hamilelik sırasında glikoz toleransının olmamasına bağılı olarak başlayan hamilelik diabeti de alt bir grup olarak sayılabilir. Bu annelerin çocuklarının, erişkin olduklarında obez veya diabetik olma riskinin daha fazla olduğu belirtilmektedir. Hamilelik diabetine sahip annelerinde gelecekte diabet olma riski daha yüksek olarak bildirilmiştir^{30,31}

Bir diğer diabet grubu ise; bu yaygın diabet tiplerinden hiçbirine uymayan, diğer spesifik diabet grubudur. Bu grup, diabetin genetik olarak tanımlanmış tipini ve diğer hastalıklarla veya ilaçlarla ilişkili diabet tiplerini içermektedir.

2.6.1 Diabetin Komplikasyonları

Kan glikoz konsantrasyonlarının uzun süreli artmasının yani hiperglisemini sonucunda diabet komplikasyonları ortaya çıkmaktadır. Hiperglisemi sirkülasyondaki ve sabit proteinlerin değişimine neden olur. Kollajen gibi proteinler veya lipidler aldoz şekerlere maruz kaldıklarında enzimatik olmayan glikasyon ve oksidasyona uğrarlar. Başlangıçta proteinlerdeki bu değişimler geri dönüşümlü iken kompleks moleküler bağlantıların oluşumuyla protein değişimleri geri dönüşümsüz hale gelir.³² Hiperglisemi; böylece, enzimatik olmayan ileri glikozilasyon son ürünlerinin (AGEs) oluşumu ile sonuçlanır.³³ AGE'ler kan glukoz konsantrasyonlarının artmasına bağılı olarak, plazma ve dokularda yavaş yavaş ve sürekli oluşan geri dönüşümsüz glikoz türevli kimyasal bileşikler olarak tanımlanmaktadır.³⁴ AGEs'lerin diabetik hastalarda plazma ve dokulardaki birikimi diabetik komplikasyonlarla ilişkilidir. Bu AGEs'ler

asıl olarak endotel hücrelerini ve monositleri etkileyerek, bu hücreleri enflamatuvar mediatörleri üretmeye indükleyen uyarılara daha duyarlı hale getirirler.³³

Uzun dönem komplikasyonları hem tip 1 hem de tip 2 diabette izlenebilir. Makrovasküler komplikasyonlar koroner arter hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve periferel vasküler hastalıklarını içermektedir. Mikrovasküler komplikasyonlar ise retinopati, nefropati ve nöropatiyi içermektedir. Retinopati körlüğe neden olabilirken, ilerleyen renal hastalıklar böbrek yetmezliğine neden olabilir. Periferel nöropati uzuvların kaybına ve yanma hissine neden olabilir.³¹

Sistemik AGE birikimi dişeti dokusunu da etkiler. Bu birikimin dişeti dokusunun vasküler permabilitesini artırdığı, kollajen fibrillerde daha fazla harabiyete neden olduğu ve hem mineralize olmayan bağ dokusunda hem de kemikte yıkımı artırdığı düşünülmektedir.³⁵ AGE'lerin birikiminden ayrı olarak, diabetesin patofizyolojisi ile periodontal hastalık patofizyolojisi birbirine benzediği ileri sürülmektedir.

Uzun dönem oral komplikasyonlara bakıldığında makrovasküler hastalıklar veya bulgular olarak; ağız kuruluğu, oral dokuların travmaya daha duyarlı-yatkın olması, fırsatçı enfeksiyonlarda (kandidiazis gibi), plak birikiminde ve çürük riskinde artma, gecikmiş yara iyileşmesi ve periodontal hastalığa yatkınlık izlenebilmektedir.³⁶ Mikrovasküler hastalık bulguları olaraksa ağız yanması veya dil yanmasını da içeren oral parestezi ve tat duyusundaki değişimler sayılabilir.²⁸

2.7 Periodontal Hastalık ve Diabetle İlişkisi:

Kronik enflamatuvar periodontal hastalık (periodontitis) dişeti enflamasyonuna, periodontal dokuların yıkımına, alveoler kemik yıkımına ve

ilerlemiş olgularda diş kaybına neden olan esas olarak anaerobik Gram-negatif oral enfeksiyondur.^{37,38} Mikrobiyal dental plak içerisinde bulunan bazı mikroorganizmalar periodontal hastalığın asıl etyolojik ajanı olarak kabul edilmektedir.³⁷ Bu mikroorganizmalar konakta doku yıkımına neden olan lipopolisakkarit (LPS) yapısında endotoksinler üretmektedirler.³⁷ Günümüze dek lokal bir hastalık olarak kabul edilen periodontitisdeki doku yıkımının periodonsiyumda sınırlı kaldığı ileri sürülsede; son yıllarda yapılan çalışmalar periodontitisin sistemik sağlık üzerinde değişimlere neden olabileceği, aynı zamanda çeşitli sistemik hastalıkların da periodonsiyumu etkileyebileceğini göstermektedir.³⁹

Amerikan Diabet Birliği'nin "Diabetes Mellitus Teşhis ve Sınıflandırma Uzman Komitesi"nin, DM hastalarında son otuz yıldır yapılan çalışmaları değerlendirdiği raporda periodontal hastalık, tip 1 ve tip 2 DM'nin uzun dönem komplikasyonlarından biri olarak kabul edilmiştir.⁴⁰ 18 yaşından büyük 3524 erişkinin değerlendirildiği 4 çalışmanın sonuçlarına göre, DM ile periodontal hastalık arasındaki ilişki kanıtlanmış, diştaşı veya dental plak gibi lokal faktörlerden ve hastanın yaşından bağımsız olarak DM'nin periodontal hastalık riskini iki kat artırdığı bildirilmiştir.⁴¹ Periodontal hastalığın diabetin komplikasyonlarından biri olduğu yönündeki veriler gün geçtikçe artmakta ve periodontal hastalık günümüzde DM'nin altıncı komplikasyonu olarak kabul edilmektedir.³⁶

Klinik ve epidemiyolojik çalışmaların büyük bir kısmı, periodontitis prevalansının diabetli hastalarda diabetli olmayan hastalara oranla daha yüksek olduğunu ve DM'li hastaların daha şiddetli ve hızlı ilerleyen tipte periodontitise yatkın olduklarını göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, kötü kontrollü diabetlilerde iyi kontrollülere oranla daha fazla periodontitis geliştiği, bununla beraber kontrol altına alınan bazı diabetlilerde periodontitisin yine de izlenebildiği bildirilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları temel alınarak, diabet kaynaklı bazı metabolik değişimlerin periodontal yıkıma karşı konak direncini azalttıkları; diabete bağlı konak cevabındaki değişikliklerin de glisemik kontrolün

sağlanmasıyla düzelemeyebileceği veya sağlanan düzelmenin güvenilir olmayabileceği ileri sürülmüştür.²⁸

Geçmişte periodontal hastalık ve diyabet arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda daha çok periodontal dokulardaki vasküler değişiklikler (gingival mikroanjiyopati)⁴², granülosit hipofonksiyonu⁴³, kollajen üretiminin azalması/dişeti kollajenaz aktivitesinin artmasının sonucu olarak artmış doku labilitesi⁴⁴ ve oral mikrofloradaki değişimler⁴⁵ üzerinde durulmuştur. Bu çalışmalar lokal düzeydeki temel değişimlerle ilgili bilgi vermekle beraber diyabetle periodontitis arasındaki olası sistemik ilişki konusuna açıklık getirmemektedir. Son yıllarda hücresel/moleküler düzeyde yapılan araştırmalar sistemik ve lokal değişimler arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmaya yöneliktir ve diyabete bağlı immün hücre fenotipi etkileşimleri ve serum proenflamatuar sitokin/lipid düzeylerini değerlendirmektedir. Elde edilen bulgulara göre periodontal hastalık da benzer değişimlere neden olmakta ancak diyabet varlığında bu parametrelerdeki farklılaşmanın şiddeti artmaktadır.^{46, 47, 48, 49}

Diyabetle periodontal hastalık arasındaki sinerjik etki özellikle periodontal hastalığın tedavisi sonrasında hiperglisemi gibi bazı diyabetik komplikasyonlardaki iyileşme ile gösterilmiştir.^{50, 51} Farklı bir çalışmada da periodontal enfeksiyonun etkili tedavisinin ve periodontal enflamasyonun azalmasının glikozlanmış hemoglobin düzeyinin azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁵² Etkili periodontal tedavinin diyabetin metabolik kontrol düzeyini iyileştirebileceği yönündeki bulgular artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda da, gerçekte, diyabetle periodontitis arasında çift yönlü bir etki varolabileceği saptanmıştır.³⁹

Periodontitisle diyabet patogenezi arasındaki ilişki iki benzer ama ayrı patojenik yolun sonucu oluşabilir³⁹; bunlardan biri direkt nedensel ilişkidir. Bu ilişkide diyabetin sistemik etkileri, periodontal hastalık gelişiminde modifiye edici olarak görev alır.^{53,54} Buna alternatif olarak ise; konağın, hastalıklardan herhangi birine veya hastalıkların her ikisine de yatkın olmasına neden olan

ortak bir patolojik defekt olabileceği ileri sürülmektedir.³⁹ Diabetli hastalarda artmış periodontitis riskine bağlı olarak ilk görüş daha çok kabul edilir gözükmemektedir.³⁹ Bu hipotez hiperglisemi ve hiperlipidemi, periodontitisin de içinde bulunduğu diabet komplikasyonlarının patogeneze dahil eden çalışmalarla da desteklenmektedir.³⁶ Hiperglisemi/hiperlipidemisinin sonucu olarak, kollajeni de içeren çok sayıda proteinin enzimatik olmayan glikozilasyonu ile oluşan AGE'ler spesifik yüksek afiniteli hücre yüzey reseptörleri (RAGE) aracılığıyla bazı hücre tiplerinin fenotipini değiştirebilmektedir.⁵⁵ Bu AGE-RAGE bağlanması makrofajları, proenflamatuar sitokinleri (IL-1, IL-6) ve TNF- α 'yı üreten, yıkıcı fenotipli hücrelere dönüştürebilir ve bu sitokinlerin salınımlarında artış izlenebilir. Endotel hücreleri aşırı geçirgen hale gelir ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artma izlenirken, fibroblastlar tarafından yapılan kollajen ve glukozaminoglikan üretiminde azalma olur.⁵⁶ Bu durumun periodonsiyum üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, osteoblastlar tarafından yapılan kemik matriks komponentlerinin üretiminde defekt olduğu ve dişeti ve periodontal ligament fibroblastları tarafından sentezlenen kollajen miktarında azalma olduğu gösterilmiştir.^{57, 58, 59} Kollajen üretimindeki azalmaya ek olarak kollajenaz üretimindeki artış yine hayvan çalışmalarında gösterilmiştir.^{57,58,59} Diabetli hastalarda yapılan bir çalışmada dişeti oluğu sıvısı kollajenolitik aktivitesinin arttığı ve bu artan dişeti oluğu sıvısı kollajenaz aktivitesinin esas olarak nötrofil kaynaklı olabileceği bulgulanmıştır.⁶⁰ Ratlarda yapılan bir çalışmada deneysel olarak diabet oluşturulduğunda kollajenaz düzeyinde artma izlenmiştir.⁶¹ Bu bulgular, artmış kollajenazın bakteriyel faktörlerden bağımsız olarak endojen kaynaklı olduğunu göstermektedir.²⁸ Kronik hiperglisemide AGE'lerin akümüle olduğu ve AGE üretiminin ekstrasellüler matriks komponentlerinin fonksiyonunu etkileyerek matriks-matriks ve hücre-matriks ilişkilerini değiştirdiği, bu değişimlerinde dokular özellikle de kollajen stabilitesi ve vasküler bütünlük üzerinde olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir.²⁸ Hücresel ve bağ doku değişiklikleri uzun süreli diabet hikayesi olan bireylerin dişeti dokularında yapılan morfometrik çalışmalarla gösterilmiştir. Bu değişikliklerin; enfeksiyona

karşı artmış yatkınlık, vasküler değişiklikler ve yara iyileşmesindeki gecikmelerle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.²⁸

Yıkıcı periodontal hastalıkta, bakteriyel floraya ve ürünlerine/metabolitlerine (özellikle lipopolisakkarite) karşı lokal dokular ve immün hücreler tarafından üretilen proenflamatuar sitokinlerin salınımıyla konak kaynaklı periodontal yıkım izlenir.^{62,63} Bu salınan proenflamatuar sitokinler arasında bulunan TNF- α , IL-1 β ve IL-6'nın enflamasyon izlenen hastalıklı periodontal dokularda ve aktif hastalık/doku yıkımı dönemlerinde artmış olduğu görülmüş ve periodontal tedaviden sonra sağlıklı hale gelen dokularda bu sitokinlerin düzeylerinde azalma olduğu izlenmiştir.⁶³ Dokudaki etkilerine bakıldığında; IL-1 β , enflamatuar hücrelerin hedef bölgeye gelmesinde, polimorfonükleer lökositlerin (PMN) hareketinde/degranülasyonunda, enflamatuar mediatörlerin (prostaglandinlerin) ve matriks metalloproteinazların (MMP) sentezlerinin artmasında, kollajen sentezinin inhibisyonunda ve hem T hem de B lenfositlerin aktivasyonunda rol almaktadır.^{64,65} TNF- α ise hücre sel apoptozis için sinyal oluşturur ve kemik rezorpsiyonu, MMP salınımı, intersellüler adezyon molekülü (ICAM) ekspresyonu ve IL-6 üretiminde rol alır.⁶⁶ IL-6 ise üretildiğinde osteoklast oluşumunu stimüle eder, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu başlatır ve T hücre diferansiasyonunu kolaylaştırır.⁶⁷

Periodonsiyumda bölgedeki mikroorganizmaların lokal lökositleri etkilemesiyle ya da diabetin metabolik aktivitesine bağlı olarak salınan sitokinler nötrofil akümüasyonu için sinyal oluştururlar.⁶⁸ Damar geçirgenliğinin artması ve endotel hücrelerinde yüzey reseptörlerinin ekspresyonu ile endotele tutunması kolaylaşan nötrofillerin kemotaksis süresi veya yoğunluğu bölgedeki mevcut kemotaktik faktörlere bağlıdır.^{28,39} Bölgeye ulaştıktan sonra mikroorganizmaları fagosite eden nötrofiller fagolizozom oluşturarak yada granül içeriklerini ekstrasellüler sıvıya boşaltarak mikroorganizmaları yok ederler. Hücre dışına granül içeriğinin boşaltılması hücre ve doku hasarına neden olabilir. Nötrofillerin bakteriyel enfeksiyonları etkili bir şekilde kontrol edebilmeleri için transendotelyal migrasyon yani doku içerisine geçiş,

kemotaksis, transepitelyal migrasyon, opsonizasyon, fagositoz ve intrafagolizozomal öldürme fonksiyonlarında defekt olmaması gerekir.

Diabetli hastalarda PMNL fonksiyonlarında azalma bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda PMNL kemotaksisinde, transendotelyal migrasyonda yüzeye tutunmada ve fagositozda fonksiyon bozuklukları gösterilmiş ve bu disfonksiyonun konağın enfeksiyona karşı azalmış olan direncinin nedeni olabileceği ileri sürülmüştür.²⁸ Periodontitisin şiddeti kemotaksis defektleri ile ilişkilendirilmiştir. Şiddetli periodontitisli diabet hastalarında, orta dereceli periodontitise sahip diabet hastalarına ve diabeti olmayan şiddetli veya orta dereceli periodontitis hastalarına oranla kemotaksiste azalma olduğu gösterilmiştir. McMullen ve ark. ileri periodontal hastalığı olan bireylerde nötrofil kemotaksisini ve diabete genetik yatkınlığı değerlendirmişler ve genetik olarak diabete yatkın ve ilerlemiş periodontal hastalığı olan bireylerde diabete yatkın olmayan bireylere oranla kemotaksisin daha fazla baskılandığını göstermişlerdir.⁶⁸ Manouchehpour ve ark. orta ve ilerlemiş periodontal hastalığı olan bireylerde nötrofillerin kemotaktik cevabını değerlendirmiş ve azalmış kemotaktik cevabı olan diabetiklerde periodontal hastalık şiddetinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir.⁶⁹ Bunlara bağlı olarak PMNL kemotaksisindeki bozuklukların diabetli hastalarda periodontal hastalık şiddetini etkileyebileceği veya agresif periodontitisli bireylerdeki nötrofillerin kemotaksisindeki azalma gibi nötrofil fonksiyonundaki daha ileri bir defektin belirleyicisi olabileceği ileri sürülmüştür.⁷⁰ Kötü kontrollü diabetli hastalarda PMNL fagositoz fonksiyonunda da bazı defektlerin olduğu bildirilmiştir. Diabetik kontrolle beraber fagositoz fonksiyonunda da düzelmeler olduğu bildirildiyse de kontrollere oranla fagositoz oranı diabetlilerde anlamlı oranda düşük bulunmuştur.⁷¹ Nötrofil fonksiyonlarının bazılarının azalmasında hiperglisemi ve hiperlipideminin sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Bu bulgulara ek olarak diabetli bireylerde enflamatuvar hücre sayısının da azaldığı ve bunun yeni damar oluşumu ve iyileşmedeki hasarla ilgili olabileceği bildirilmiştir.⁷²

Nötrofillerin dişeti dokusuna göçü ve dişeti oluşu sıvısına (DOS) geçiş kemotaktik agonistlere bağlıdır. Mikroorganizma kaynaklı; N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (FMLP) veya diğer N-formylmethionyl tipinde peptidler, C5a, lökotrien B₄(LTB₄) ve alkilfosfolipit türevi platelet aktivasyon faktörü(PAF) gibi konak kaynaklı yada hem konak hem mikroorganizma kaynaklı olabilen bu kemotaktik faktörler geniş bir lökosit grubu için kemoatraktandır.⁷³ Enfeksiyon kaynaklı enflamasyon sürecinin asıl özelliklerinden biri olan selektif lökosit infiltrasyonu, bu infiltrasyonu sağlayan hücre tipi-spesifik kemotaktik ajanların olabileceğini ileri süren araştırmacılar tarafından incelenmiş^{74, 75} ve spesifik lökosit popülasyonları için kemotaktik aktiviteye sahip, küçük moleküler ağırlıklı, yapısal olarak sitokinlerle ilişkili bir grup sitokin tanımlanmış ve kemokinler olarak adlandırılmışlardır.^{73,76} Enfeksiyon bölgelerinde enflamatuvar infiltratın içeriği ve topoğrafik dağılımının;

- Enfeksiyona neden olan ajanın yapısına, lokalizasyonuna ve bölgedeki mevcudiyet süresine,
- Proenflamatuvar maddelerin lokal üretimine,
- Hücre tipi-spesifik hücre adezyon moleküllerinin selektif ekspresyonuna ve
- Dokulara lökosit migrasyonunu yönlendiren spesifik kemotaktik (ör: çözülebilir-soluble) ve haptotaktik (ör: hücre veya matriks bağları) gradientlerin üretilmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.⁷⁷

Dişetinde selektif topoğrafik bölgelerde fenotipik olarak farklı lökosit popülasyonlarının olduğu bulunmuş ve PMNL'lerin dişeti içerisine infiltrasyonuna ve dişeti oluşuna doğru migrasyonuna lokal olarak salınan hücre tipi-spesifik mekanizmaların neden olabileceği ileri sürülmüştür. Dişeti oluşundaki PMNL homeostazının anlaşılması yolunda önemli adımlardan biri IL-8'in tanımlanması olmuştur.⁷⁷

Yapılan tüm bu çalışmalarda lokal faktörler göz önüne alınmadığında hiperglisemi ve hiperlipideminin bir sonucu olarak oluşan AGE'lerin reseptörleri olan RAGE'ler ile bağlanması makrofajları IL-1, IL-6 ve TNF- α üreten yıkıcı tipte hücrelere dönüştürebilmektedir. Dişeti dokusunda yapılan çalışmalarda bu sitokinlerin, dişeti fibroblastları tarafından IL-8 üretimini uyardığı gösterilmiştir. IL-8 nötrofil kemotaksisinde rol oynayarak bölgede bulunan plak bakterilerinin yıkıcı etkilerinin durdurulmasında ya da sınırlı kalmasında önemli rol üstlenmektedir. Bu nedenle IL-8 salınım, fonksiyon veya popülasyonundaki bir değişim dokudaki dengenin sağlıktan hastalığa doğru kaymasına neden olabilmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma periodontal tedavileri için Başkent Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran bireyler üzerinde yürütüldü. Çalışmaya toplam 64 birey katıldı. Tüm bireylere yapılacak çalışma ve tedavilerle ilgili bilgi verildi ve onayları alındı.

3.1 Çalışma Grupları

Diabet Grubu (DM): Tip 2 DM tanısı konulmuş olan ve Başkent Üniversitesi Endokrinoloji Anabilim Dalı'nda kontrol altında bulunan kronik periodontitisi olan 15 birey seçilerek, bu bireylerde sistemik olarak başka herhangi bir hastalığın olmaması şartı arandı. Bireylerdeki DM varlığı açlık kan şekeri ve HbA1c laboratuvar bulguları ile desteklendi.

Kronik Periodontitis Grubu (KP): Sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitisli 15 birey bu gruba dahil edildi.

Kontrol Grubu (Kontrol DOS): Sistemik ve periodontal olarak sağlıklı 24 birey seçildi.

Kontrol Grubu (Kontrol Doku): Çalışmaya sistemik ve periodontal açıdan sağlıklı 10 birey katıldı.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin son 3 ay içerisinde sistemik antibiyotik kullanmamış olmalarına, yapılacak işlemler öncesi profilaksi gerektirecek bir hastalıklarının bulunmamasına, sürekli kullandıkları herhangi bir ilaç olmamasına ve son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş olmalarına dikkat edildi. DM ve KP grubundaki bireylerde klinik ve radyolojik muayene ile periodontitis teşhisi konulmuş olması ve anterior dişlerde cep derinliği $\geq 5\text{mm}$ olan en az dört diş olması şartları arandı. Kontrol gruplarında ise cep derinliklerinin $\leq 3\text{mm}$ olmasına, anterior bölgede dişlerin olmasına ve sondlamada kanama olmamasına dikkat edildi. Örnekleme yapılacak dişlerde çürük veya herhangi bir restorasyon olmaması dikkate alındı.

3.2 Periodontal Ölçümler

Bireylerde periodontal ölçümler ağızda mevcut tüm dişlerin 6 yüzeyinde (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual, distolingual) yapıldı. Cep derinlikleri (CD) ve klinik ataçman seviyeleri (KAS) Williams periodontal sondu ile ölçüldü. Dişeti sağlığı Loe ve Silness'in gingival indeksi⁷⁸ (GI), dişlerdeki mevcut plak Silness ve Loe'nün plak indeksi⁷⁹ (PI) ile değerlendirildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında yapılan ölçümler kaydedildi. Radyografik değerlendirmeler panoramik radyografiler üzerinde yapıldı.

Tüm gruplarda tedavi öncesi değerlendirmelerin yapıldığı gün oral hijyen eğitimi verildi, DOS örneklerinin ve doku örneğinin alınacağı bölgeler belirlendi. DM ve KP gruplarında periodontal ölçümler yapıldıktan en az bir hafta sonra faz I periodontal tedavi (diştaşı temizliği, kök yüzeyi düzeltmesi) uygulamalarına başlandı. Tedavi öncesinde DOS ve doku örneklemeleri yapıldı. Faz I tedavi bitiminden en az 1 hafta sonra tedavi sonu periodontal ölçümleri (tedavi sonu parametreler) yapıldı ve faz II tedavi gereksinimi değerlendirildi. Cerrahi işlemlerin gerekli olduğu durumlarda bu işlemler klinik ölçümlerden en az bir hafta sonra yapıldı ve bu seansta DOS ve doku örneklemeleri tekrarlandı. Faz I tedavi sonrasında iyileşmenin sağlandığı durumlarda klinik ölçümlerin alınmasından en erken bir hafta sonra DOS ve doku örneklemeleri tekrarlandı.

Tüm bireyler periodontal tedavilerin bitiminden sonra idame programına dahil edildi. İdame seanslarında oral hijyen eğitimleri tekrarlandı ve gerekli olduğu durumlarda periodontal tedavileri tekrarlandı.

3.3 DOS Örneklerinin Elde Edilmesi

Tedavi öncesi ölçümler yapıldıktan en az bir hafta sonra DOS örneklemeleri yapıldı. DM ve KP gruplarında örnekleme yapılan bölgelerin cep

derinliğinin $\geq 5\text{mm}$, klinik ataçman seviyesinin $\geq 5\text{mm}$ olmasına ve sondlama sonrası kanama olmasına dikkat edildi. Kontrol grubunda ise DOS örnekleri üst kanin dişlerin meziallerinden ve santral dişlerin distallerinden alındı. DOS örneklerinin alınacağı bölgeler pamuk tamponlarla izole edildi ve dişlerin üzerinde bulunan supragingival plak uzaklaştırıldı ve diş yüzeyleri hava spreyi ile hafifçe kurutuldu. Dişeti oluğu sıvıları örneklerinin toplanması için standart kağıt şeritler¹ dişeti oluğu içersine Rudin ve ark.⁸⁰ tanımladıkları şekilde en fazla 1mm derinliğe yerleştirildi ve 30 saniye bekletildi. Kan ile kontamine olan örnekler çalışma dışı bırakıldı. Sıvı hacimleri Periotron 8000 ile ölçüldü ve kağıt şeritler tek tüp içersine yerleştirilerek deney gününe kadar -70°C 'de saklandı. DOS örneklerinin elde edilmesinden sonra periodontal tedaviye başlandı.

Faz I tedavi sonrasındaki DOS örneklemeleri tedavi öncesi örnekleme yapılan bölgelerde tekrarlandı.

3.4 Dişeti Doku Örneklerinin Elde Edilmesi

Dişeti dokusu örnekleri DM grubu ve KP grubunda periodontal tedaviye başlandığı seansta cep epiteli ve bağ dokusunu da içerecek şekilde elde edildi. Kontrol grubu örnekleri ise doku örnekleri kron boyu uzatma, gingivoplasti, ortodontik diş çekimi işlemleri sırasında elde edildi. DM ve KP gruplarında tedavi sonrasında örneklemeler yinelendi.

3.5 Laboratuvar Çalışmaları

3.5.1 DOS IL-8 Miktarının Belirlenmesi

IL-8 miktarının belirlenmesi için yapılacak çalışmalar öncesinde -70°C de saklanan tüpler içersine hazırlanan % 0,5'lik serum bovine albumin içeren Hank's buffer solüsyonundan 200 μl eklendi ve 24 saat süre ile $+4^{\circ}\text{C}$ de

¹ Periopaper Gingival Fluid Collection Strips. Pro Flow INC 1500 New Horizons Blvd. Amityville, New York 11701

özölmeye bırakıldı. Deney günü örnekler 10000rpm de 10 dk süre ile santrifüj edilerek kağıt striplerden dişeti oluğu sıvısının ekstraksiyonu işlemi tamamlandı.

Dişeti oluğu sıvısı IL-8 miktarının belirlenmesi için insan IL-8 ELISA kiti¹ kullanıldı.

- 1- Standart eğriyi oluşturabilmek için kullanılacak olan standartlar seri dilüsyonlarla konsantrasyonları 0 pg/ml, 25,6 pg/ml, 64 pg/ml, 160 pg/ml, 400 pg/ml ve 1000pg/ml olacak şekilde hazırlandı. İçerdiği IL-8 miktarı bilinen bu standart solüsyonlarından mikrotitrasyon plağı içerisindeki kuyucuklara 50'şer  l dublike olarak koyuldu.
- 2- Plağın içerisinde kalan diğer kuyucuklara DOS örneklerinden 50'şer  l yine dublike olarak koyuldu.
- 3- Mikrotitrasyon plağının üzeri kapatılarak oda ısısında 1 saat inkübe edildi.
- 4- Kuyucuklardaki solüsyonlar uzaklaştırıldıktan sonra hazırlanan yıkama solüsyonu ile 3 defa yıkandı ve kurutuldu.
- 5- Bütün kuyucuklara % 0,01 thimerosal içeren biotinylated anti-IL8 solüsyonundan 50  l konuldu ve plağın üzeri kapatılarak oda ısısında 1 saat inkübe edildi.
- 6- Inkübasyon süresi sonunda kuyucuklardaki solüsyonlar uzaklaştırıldı ve yıkama solüsyonu ile 3 defa yıkandı.
- 7- Yıkama solüsyonları uzaklaştırılıp kurutulmuş olan tüm kuyucuklara hazırlanan Streptavidin–HRP solüsyonundan 100  l eklendi ve plağın üzeri kapatılarak oda ısında 30 dakika inkübe edildi. Inkübasyon süresi sonunda kuyucuklar yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı ve kurutuldu.
- 8- Her bir kuyucuğa 100  l TMB substrat solüsyonu eklendi ve plak karanlık bir ortamda plağın üzeri kapatılmadan 30 dakika süre ile inkübe edildi.
- 9- Inkübasyon süresi sonunda her bir kuyucuğa 100  l stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu.
- 10- Mikrotitrasyon plağı 450-550 nm'lik plak optik okuyucusunda okunarak absorbans ölçümleri yapıldı.

¹ Human IL-8 ELISA Kit EH2IL8. Pierce Endogen 3747 N. Meridian Road P.O. Box 117 Rockford , IL 61105 USA

Standart değerlerin optik okuma sonunda elde edilen verilerine göre standart eğri oluşturuldu. Örneklere ait değerler pg/ml cinsinden IL-8 miktarını yansıtacak şekilde bilgisayar yazılımı ile hesaplandı. Elde edilen sonuçlar dişeti oluğu sıvısındaki total IL-8 miktarı olarak kabul edildi. Total IL-8 miktarı dişeti oluğundan toplanan sıvı içerisindeki IL-8 miktarını(ng) gösterirken IL-8 konsantrasyonu (ng/μl) DOS'nın 1 μl'sindeki IL-8 miktarını belirtmektedir.

3.5.2 Doku Takibi ve İmmünohistokimyasal Boyama:

Örnekler alındıktan sonra serum fizyolojikle ıslatılmış spanç içerisinde patoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Örnekler frozen aletinde -25C^o'de dondurulduktan sonra her mekten 5 mikron kalınlığında iki kesit alındı. Kesitlerden bir tanesi hematoksilen ve eozin boyası ile boyandı. Diğer kesit ise immünohistokimyasal boyama işlemi için asetonda 10 dakika tespit edildi. Daha sonra TBS ile yıkanan örneklere hidrojen peroksit damlatılarak 30 dakika bekletildi. TBS ile yıkama yapıldı, ultra-V blok tüm dokulara 3 dakika uygulandı ve kesitler kurutulduktan sonra primer antikor IL-8 ile +4C^o'de 2 saat inkübe edildi. Inkbasyonu takiben TBS içinde 3 dakika bekletilen dokular biotin ile 20 dakika; avidin ile 20 dakika inkübe edildi. Bu işlem sonrasında tekrar TBS ile yıkanan dokular 10 dakika diaminobenzidine¹ ile boyandı. Bunu takiben hematoksilen ile zemin boyanması yapıldı.

3.5.2.1 Hematoksilen ve Eozin Boyamasının Değerlendirilmesi:

Hematoksilen ve eozin ile boyanan kesitler stromal lenfosit, plazma ve nötrofil lökosit infiltrasyonu açısından değerlendirildi.

¹ DAP, NeoMarkers, Fremont, CA, USA

Her bir hücrel infiltrasyon grubu 0-3+ arası sınıflama ile ayrı ayrı derecelendirildi. Bu sınıflamaya göre;

0 : Lenfosit, plazma veya nötrofil lökositler mevcut değil,

1+: Biyopsinin %20'sinden azını infiltre eden lenfosit, plazma veya nötrofil lökositler mevcut,

2+: Biyopsinin %20-40'ını infiltre eden lenfosit, plazma veya nötrofil lökositler mevcut,

3+: Biyopsinin %40'ından fazlasını infiltre eden lenfosit, plazma veya nötrofil lökositler mevcut, olarak değerlendirildi.

3.5.2.2 IL-8 İmmünohistokimyasal Boyamasının Değerlendirilmesi:

IL-8 ekspresyonu ise döşeyici epitelde, enflamatuar hücrelerde ve stromal fibroblastlarda ayrı ayrı değerlendirildi.

Döşeyici epitelde IL-8 boyanma derecelendirilmesi 0-3+ sınıflaması ile yapıldı. Bu sınıflamada;

0 : IL-8 ile epitel hücrelerinde boyanma yok,

1+: IL-8 ile epitelin alt 1/3'ünde hücrelerde sitoplazmik boyanma mevcut,

2+: IL-8 ile epitelin alt 2/3'ünde hücrelerde sitoplazmik boyanma mevcut,

3+: IL-8 ile epitelin tüm katlarında hücrelerde sitoplazmik boyanma mevcut olarak değerlendirildi.

Mikst tip enflamatuar mononükleer hücrelerde IL-8 ile boyanma derecelendirilmesi 0-3+ sınıflaması ile yapıldı. Bu sınıflamada;

0 : IL-8 ile enflamatuar hücrelerde boyanma mevcut değil,

1+: IL-8 ile stromal infiltrasyon gösteren enflamatuar hücrelerin %20'sinden daha azında sitoplazmik boyanma mevcut,

2+: IL-8 ile stromal infiltrasyon gösteren enflamatuar hücrelerin %20-40'ında sitoplazmik boyanma mevcut,

3+: IL-8 ile stromal infiltrasyon gösteren enflamatuar hücrelerin %40'ından fazlasında sitoplazmik boyanma mevcut olarak kabul edildi.

Fibroblastlarda IL-8 ile boyanma derecelendirilmesi 0-3+ sınıflaması ile yapıldı. Bu sınıflamada ise;

0 : IL-8 ile stromal fibroblastlarda boyanma mevcut değil,

1+: IL-8 ile stromal fibroblastların %20'sinden daha azında sitoplazmik boyanma mevcut,

2+: IL-8 ile stromal fibroblastların %20-40'ında sitoplazmik boyanma mevcut,

3+: IL-8 ile stromal fibroblastların %40'ından fazlasında sitoplazmik boyanma mevcut olarak değerlendirildi.

3.6 İstatistiksel Değerlendirmeler:

İstatistik çalışmalarında gruplararası karşılaştırmalar 'Mann Whitney U Testi' ile yapıldı. Gruplararası farklılıklar 'Tek Yönlü ANOVA' varyans analizi ile değerlendirildi ve anlamlı farklılıkların varlığı durumunda farklılık gösteren gruplar 'Duncan Post-hoc Çoklu Karşılaştırma' yöntemi ile belirlendi.

Grup içi tedavi öncesi ve tedavi sonrası parametrelerin karşılaştırmalarında 'Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi' kullanıldı.

Laboratuvar bulguları ile klinik parametreler arasındaki ilişki 'Pearson Korelasyon Analizi' ile çift yönlü olarak değerlendirildi.^{81, 82}

4. BULGULAR

Çalışmamıza yaşları 13 ile 75 arasında değişen 30 erkek ve 34 kadın olmak üzere toplam 64 birey dahil edildi. DM grubunu yaşları 47 ile 75 arasında değişen ve yaş ortalamaları $55,93 \pm 7,97$ olan 15 birey oluşturdu. KP grubunu ise sistemik açıdan sağlıklı, yaşları 37 ile 62 arasında değişen ve yaş ortalamaları $50,20 \pm 8,18$ olan 15 birey oluşturdu. Kontrol-DOS grubu sistemik ve periodontal olarak sağlıklı yaş ortalaması $27,87 \pm 14,34$ olan 24 birey, kontrol-doku grubu ise yaş ortalaması $33,40 \pm 9,21$ olan sistemik ve periodontal olarak sağlıklı 10 birey ile oluşturuldu.

Çalışmamızda, DOS örnekleme yapılan tüm bireylerin tüm ağız (genel), örnekleme dişlerine ait (diş) ve örnekleme bölgelerine ait (böl) CD, GI, PI ve KAS ölçümleri tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında kaydedildi. DOS örneklerine ait IL-8 miktarı ELISA yöntemi ile belirlendi. Dişeti dokularında IL-8'in varlığı immünohistokimyasal olarak mikst tip mononükleer enflamatuvar hücrelerde, epitel hücrelerinde ve fibroblastlarda değerlendirildi ve derecelendirildi. Dişeti dokularındaki enflamasyonun derecelendirilmesi hematoksilen ve eozin boyaması sonrasında yapıldı.

Klinik ve laboratuvar bulgularının DM ve KP grupları için grup içi tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılması yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar tedavi öncesi ve tedavi sonrasında değerlendirildi. Klinik parametreler ile DOS IL-8 total miktarı, DOS hacmi, IL-8 konsantrasyonu ve dişeti dokusunda IL-8 boyanma miktarı arasındaki korelasyonlar saptandı. DM ve KP gruplarının grup içi ve gruplar arası DOS ve klinik parametreler ile ilgili karşılaştırmalarında kontrol grubu olarak kontrol DOS grubu, dişeti dokusu ile ilgili karşılaştırmalarında ise kontrol doku grubu kullanıldı.

DM grubunda diabete ilişkin değerlendirilecek laboratuvar parametreleri açlık kan şekeri ve HbA_{1c} olarak belirlendi. Laboratuvar bulgularına bakıldığında tedavi öncesinde HbA_{1c} değerinin ortalama $7,97 \pm 1,89$ (5,5-12,9)

iken tedavi sonunda bu değerin ortalama $7,55\pm1,68$ (5,8-11-6) olduğu saptandı. Açlık kan şekeri değerlerinin tedavi öncesi ortalama değerinin $155,86\pm31,08$ (104-227) olduğu görülürken tedavi sonrasında ise ortalama $159,20\pm31,54$ (107-220) olduğu saptandı.



4.1 Klinik Parametreler

4.1.1 Tedavi Öncesi Klinik Parametreler:

Gruplara ait tedavi öncesi klinik parametreler genel (Tablo 4.1), dişsel (Tablo 4.2) ve bölgesel (Tablo 4.3) olarak değerlendirilmiş ve ortalama $\pm$ standart sapma (ort $\pm$ ss) olarak belirlendi.

Grupların farklılıklarının tek yönlü ANOVA testi ile gruplar arasında değerlendirilmesi yapıldığında genel CD ortalamalarının ve genel KAS ortalamalarının $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gösterdiği tespit edildi. (kontrol<diabet<periodontitis).

Genel GI ortalamaları, genel PI ortalamaları, örnek alınan dişlerin CD'si, örnek alınan dişlerin GI'si, örnek alınan dişlerin PI'sı, örnek alınan dişlerin KAS, örnek alınan bölgenin CD, örnek alınan bölgenin GI, örnek alınan bölgenin PI ve örnek alınan bölgenin KAS $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildiğinde KP ve DM grupları arasında fark olmadığı ancak kontrol grubu ile DM ve KP grupları arasında anlamlı fark olduğu görüldü.(Tablo 4.1, Tablo 4.2, Tablo 4.3)

Tablo 4.1 Tedavi Öncesi Klinik Parametreler –Genel (ort $\pm$ ss)

Tedavi grubu	CD genel	GI genel	PI genel	KAS genel
DM	3,91 $\pm$ 0,38	1,61 $\pm$ 0,16	1,66 $\pm$ 0,31	4,79 $\pm$ 0,74
KP	4,28 $\pm$ 0,63	1,66 $\pm$ 0,23	1,80 $\pm$ 0,42	5,30 $\pm$ 1,00
Kontrol DOS	2,15 $\pm$ 0,25	0,63 $\pm$ 0,26	0,28 $\pm$ 0,40	2,19 $\pm$ 0,23

Tablo 4.2 Tedavi Öncesi Klinik Parametreler –Dişsel (ort±ss)

Tedavi grubu	CD diş	GI diş	PI diş	KAS diş
DM	3,96±0,52	1,63±0,29	1,58±0,41	5,03±0,95
KP	4,35±0,79	1,67±0,27	1,58±0,63	5,49±1,06
Kontrol DOS	1,83±0,44	0,45±0,35	0,21±0,31	1,83±0,44

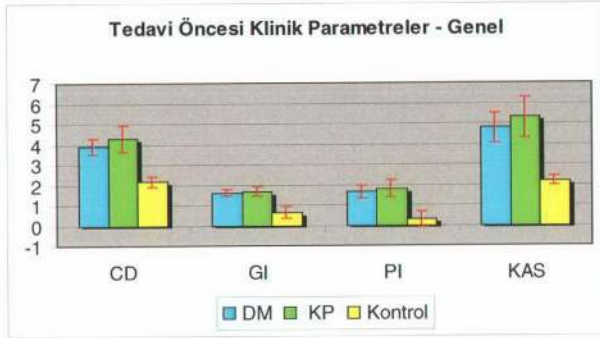
Tablo 4.3 Tedavi Öncesi Klinik Parametreler –Bölgesel (ort±ss)

Tedavi grubu	CD böl	GI böl	PI böl	KAS böl
DM	5,46±0,54	1,73±0,31	1,73±0,55	5,93±0,73
KP	5,81±0,64	1,80±0,30	1,63±0,74	6,35±0,78
Kontrol DOS	2,28±0,46	0,48±0,55	0,25±0,37	2,28±0,46

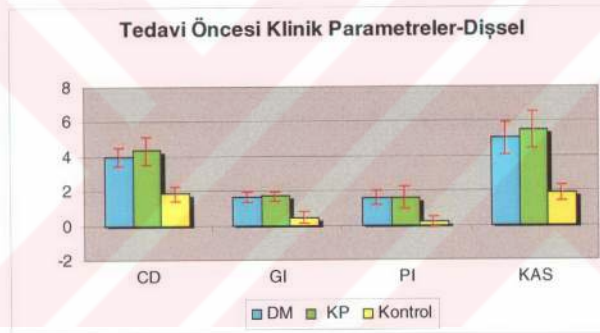
4.1.1.1 Gruplararası Tedavi Öncesi Klinik Parametrelerin Karşılaştırılması; (Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3)

DM grubu ile KP gruplarının tedavi öncesinde klinik parametreleri karşılaştırıldığında incelen hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

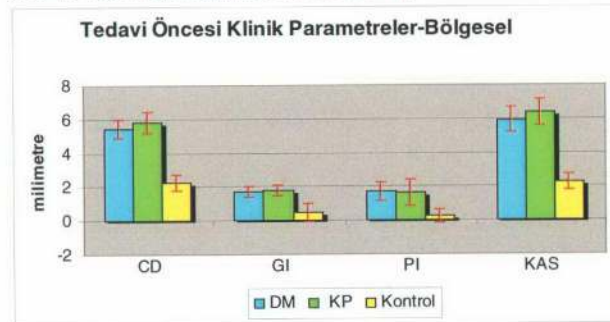
DM grubu ile kontrol DOS grubunun tedavi öncesi klinik parametreleri karşılaştırıldığında ise incelenen tüm parametreler arasında $p<0,001$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı derecede fark izlendi.



Şekil 4.1 Tedavi Öncesi Klinik Parametreler- Genel



Şekil 4.2 Tedavi Öncesi Klinik Parametreler-Dışsel



Şekil 4.3 Tedavi Öncesi Klinik Parametreler-Bölgesel

KP grubu ile kontrol DOS grubunun tedavi öncesi klinik parametreleri karşılaştırıldığında da incelenen tüm parametreler arasında $p<0,001$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı derecede fark izlendi.

4.1.2 Tedavi Sonrası Klinik Parametreler:

Gruplara ait sonrası öncesi klinik parametreler genel (Tablo 4.4), dişsel (Tablo 4.5) ve bölgesel (Tablo 4.6) olarak değerlendirilmiş ve (ort $\pm$ ss) olarak belirlendi.

Tedavi sonrasında, klinik parametreler açısından grup farklılıkları tek yönlü ANOVA ile karşılaştırıldığında; genel CD, genel GI, genel PI, örnek alınan dişlere ait CD, örnek alınan dişlere ait GI, örnek alınan dişlere ait PI, örnek alınan dişlere ait KAS, örnek alınan bölgeye ait CD, örnek alınan bölgeye ait GI, örnek alınan bölgeye ait PI ve örnek alınan bölgeye ait KAS parametrelerinin DM ve KP grupları için istatistiksel olarak $p<0,05$ düzeyinde farklı olmadığı ancak kontrol grubu ile DM ve KP grupları arasında anlamlı derecede ($p<0,05$) fark olduğu izlendi.

Genel KAS parametresinin $p<0,05$ düzeyinde tüm gruplar için anlamlı derecede farklı olduğu izlendi.(kontrol<diabet<kronik periodontitis)

Tablo 4.4 Tedavi Sonrası Klinik Parametreler- Genel (ort $\pm$ ss)

Tedavi grubu	CD genel	GI genel	PI genel	KAS genel
DM	3,41 $\pm$ 0,51	1,28 $\pm$ 0,20	1,17 $\pm$ 0,24	4,32 $\pm$ 0,97
KP	3,61 $\pm$ 0,50	1,26 $\pm$ 0,27	1,35 $\pm$ 0,28	4,88 $\pm$ 1,06
Kontrol DOS	2,15 $\pm$ 0,25	0,63 $\pm$ 0,26	0,28 $\pm$ 0,40	2,19 $\pm$ 0,23

Tablo 4.5 Tedavi Sonrası Klinik Parametreler- Dişsel (ort±ss)³

Tedavi grubu	CD diş	GI diş	PI diş	KAS diş
DM	3,27±0,61	1,25±0,30	1,18±0,36	4,36±1,01
KP	3,53±0,83	1,21±0,36	1,23±0,43	4,81±1,19
Kontrol DOS	1,83±0,44	0,45±0,35	0,21±0,31	1,83±0,44

Tablo 4.6 Tedavi Sonrası Klinik Parametreler- Bölgesel (ort±ss)

Tedavi grubu	CD böl	GI böl	PI böl	KAS böl
DM	4,05±0,89	1,33±0,45	1,35±0,54	4,73±1,16
KP	4,15±0,88	1,13±0,41	1,43±0,61	5,23±1,23
Kontrol DOS	2,28±0,46	0,48±0,55	0,25±0,37	2,28±0,46

4.1.2.1 Gruplararası Tedavi Sonrası Klinik Parametrelerin Karşılaştırılması; (Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6)

DM grubu ile KP grubunun tedavi sonrasındaki klinik parametreleri karşılaştırıldığında her iki grupta genel PI ortalamalarında izlenen azalmanın $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu görüldü.

DM grubu ile kontrol grubunun tedavi sonrası klinik parametreleri karşılaştırıldığında incelenen tüm parametreler açısından $p<0,001$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı derecede fark izlendi.

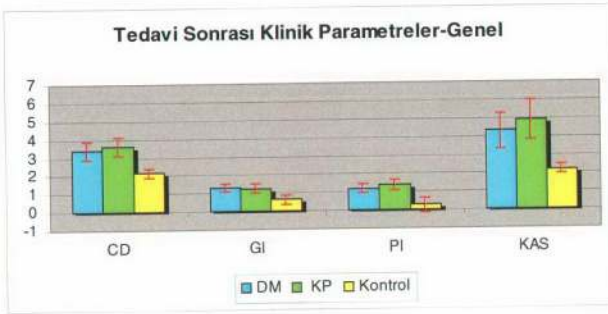
KP grubu ile kontrol grubunun tedavi sonrası klinik parametreleri karşılaştırıldığında incelenen tüm parametreler arasında $p<0,001$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı derecede fark izlendi.

4.1.3 Grup içi Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Klinik Parametrelerin Karşılaştırılması:

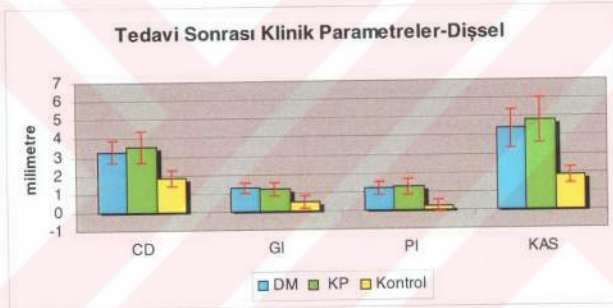
Tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik parametreler değerlendirildiğinde incelenen tüm parametrelerin ortalamalarında tedavi sonunda azalma izlendi.

Bu değerler grup içerisinde karşılaştırıldığında DM grubu için; genel CD, genel GI, genel PI, genel KAS, örnek alınan dişlere ait CD, örnek alınan bölgeye ait CD ve örnek alınan bölgeye ait KAS'nde izlenen azalmanın $p\leq 0,001$ düzeyinde anlamlı olduğu görüldü. Örnek alınan dişe ait GI, örnek alınan dişe ait KAS, örnek alınan bölgeye ait GI ve örnek alınan bölgeye ait PI de izlenen azalmanın $p<0,01$ düzeyinde, örnek alınan dişlere ait PI de izlenen azalmanın $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

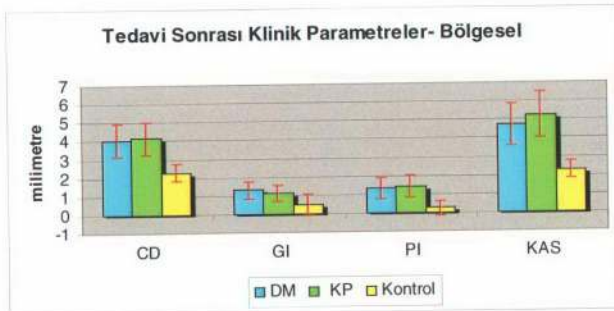
KP grubunda klinik parametrelerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası olarak grup içi karşılaştırmaları yapıldığında genel CD, genel GI, genel KAS, örnek alınan dişlere ait CD, örnek alınan dişlere ait GI, örnek alınan bölgeye ait CD, örnek alınan bölgeye ait GI ve örnek alınan dişlere ait KAS'nde izlenen azalmanın $p\leq 0,001$ düzeyinde anlamlı olduğu görüldü. Genel PI ve örnek alınan dişlere ait KAS'nde izlenen azalma $p<0,01$ düzeyinde, örnek alınan dişlere ait PI'nde izlenen azalma $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Örnek alınan bölgeye ait PI'de izlenen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı.



Şekil 4.4 Tedavi Sonrası Klinik Parametreler- Genel



Şekil 4.5 Tedavi Sonrası Klinik Parametreler-Dişsel



Şekil 4.6 Tedavi Sonrası Klinik Parametreler-Bölgesel

4.2 Laboratuvar Bulguları

4.2.1 DOS IL-8 Değerleri (Tablo 4.7)

ELISA analizi sonucunda elde edilen sonuçlar DOS'un total IL-8 miktarı olarak kabul edildi ve birim hacimdeki IL-8 miktarı konsantrasyon olarak hesaplandı. DOS hacmi, IL-8 konsantrasyonu ve IL-8 total miktarları grup içi ve gruplararası olarak karşılaştırıldı.

Tedavi öncesi DOS IL-8 parametrelerinin farklılıkları değerlendirildiğinde; IL-8 total miktarı ve IL-8 konsantrasyonu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi.

Kontrol (DOS) grubu, DOS hacmi değeri açısından KP grubu ve DM grubu ile karşılaştırıldığında her iki grup ile de $p=0,05$ düzeyinde anlamlı derecede farklı olduğu belirlendi. (kontrol $DOS < KP = DM$)

KP grubu ile DM grubu arasında DOS hacmi parametresi açısından anlamlı bir farkın olmadığı saptandı.

Tablo 4.7 Tedavi Öncesi DOS IL-8 Değerleri (ort $\pm$ ss)

Tedavi grubu	IL-8 total miktarı	IL-8 konsantrasyonu	DOS hacmi (μ l)
DM	599,34 $\pm$ 550,09	108,67 $\pm$ 117,97	1,15 $\pm$ 0,92
KP	612,17 $\pm$ 512,05	95,39 $\pm$ 100,33	1,31 $\pm$ 1,09
Kontrol (DOS)	478,38 $\pm$ 388,52	264,14 $\pm$ 386,70	0,51 $\pm$ 0,31

4.2.1.1 Gruplararası Tedavi Öncesi DOS IL-8 Değerlerinin Karşılaştırılması:

DM grubu ile KP grubu tedavi öncesi DOS IL-8 konsantrasyonu, IL-8 total miktarı ve DOS hacmi parametreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. (Şekil 4.7 Şekil 4.8)

DM grubu ile kontrol (DOS) grubu karşılaştırıldığında ise DOS hacminde $p < 0,05$ ($p = 0,017$) düzeyinde (kontrol DOS < DM) ve IL-8 konsantrasyonunda $p < 0,01$ ($p = 0,004$) düzeyinde (DM < kontrol DOS) istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulundu. (Şekil 4.9)

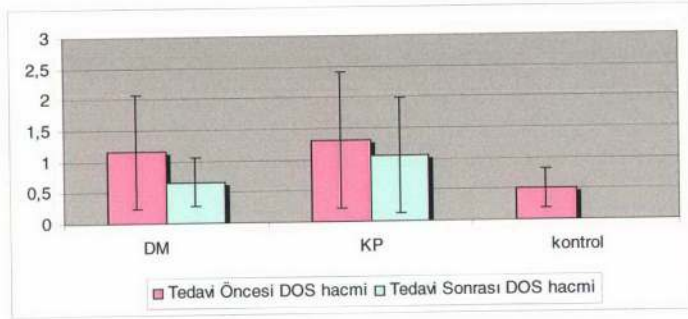
KP grubu ile kontrol (DOS) grubu karşılaştırıldığında DOS hacminde $p < 0,001$ ($p = 0,000$) düzeyinde (kontrol DOS < KP), IL-8 konsantrasyonunda $p < 0,01$ ($p = 0,002$) düzeyinde (KP < kontrol DOS) istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptandı.

4.2.1.2 Gruplararası Tedavi Sonrası DOS IL-8 Değerlerinin Karşılaştırılması

Tedavi sonrası DOS IL-8 parametrelerinin gruplar arasındaki farklılıkları tek yönlü ANOVA analizi ile değerlendirildiğine IL-8 total miktarı ve IL-8 konsantrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

DOS hacmi değerinin, kontrol (DOS) grubu ve KP grubu karşılaştırıldığında $p = 0,05$ düzeyinde anlamlı derecede farklı olduğu gözlenmiştir. KP grubu ile DM grubu ve DM grubu ile kontrol (DOS) grubu arasında DOS hacmi açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. (Kontrol DOS < KP)

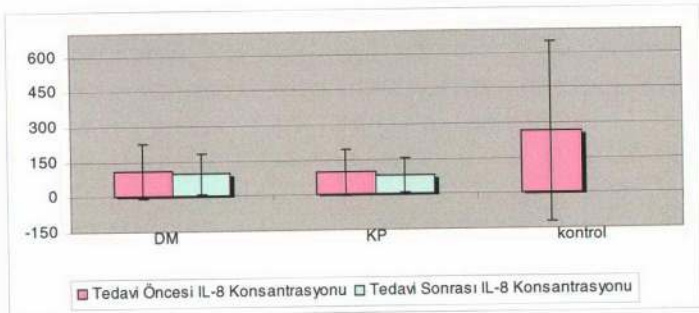
Gruplararası tedavi sonrası DOS IL-8 değerleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında DM grubu ile KP grubu arasında incelenen parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.



Şekil 4.7 Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası DOS hacmi



Şekil 4.8 Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Total IL-8 Miktari



Şekil 4.9 Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası DOS IL-8 Konsantrasyonu

Tablo 4.8 Tedavi Sonrası DOS IL-8 Değerleri (ort ±ss)

Tedavi grubu	IL-8 total miktarı	IL-8 konsantrasyonu	DOS hacmi
DM	337,55±319,43	96,78±87,31	0,66±0,39
KP	388,82±383,79	80,65±73,14	1,05±0,93
Kontrol (DOS)	478,38±388,52	264,14±386,70	0,51±0,31

DM grubu ile kontrol (DOS) grubu karşılaştırıldığında IL-8 konsantrasyon değerindeki farklılığın $p<0,01$ ($p=0,005$) düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. (DM<Kontrol DOS)

KP grubu ile kontrol (DOS) grubu karşılaştırıldığında DOS hacminin $p<0,05$ ($p=0,012$) düzeyinde (Kontrol DOS<KP), konsantrasyon değerinin $p<0,001$ ($p=0,001$) düzeyinde (KP<Kontrol DOS), istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptandı.

4.2.1.3 Grup içi Tedavi Öncesi-Tedavi Sonrası DOS IL-8 Değerlerinin Karşılaştırılması:

Grup içi tedavi öncesi ve tedavi sonrası DOS IL-8 değerleri karşılaştırıldığında DM grubunda IL-8 total miktarında izlenen azalma $p=0,053$ düzeyinde, DOS hacmi değerinde izlenen azalma ise $p<0,05$ ($p=0,02$) düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu. IL-8 konsantrasyonunda anlamlı bir fark izlenmedi.

KP grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası DOS IL-8 değerleri karşılaştırıldığında IL-8 total miktarında izlenen azalmanın $p<0,05$ ($p=0,041$) düzeyinde, DOS hacmi değerinde izlenen azalmanın ise $p=0,065$ düzeyinde

anlamli farlilik gosterdigi tespit edildi. IL-8 konsantrasyonu acısından anlamli bir fark izlenmedi.

4.2.2 Dişeti Dokusu Enflamatuvar Hücre ve IL-8 Hücre Boyanma Değerleri (Tablo 4.9, Tablo 4.10):

Tedavi öncesi enflamatuvar hücre ve doku IL-8 değerleri gruplar arasındaki farklılıkları açısından incelendiğinde; mikst tip mononükleer enflamatuvar hücre değerlerinin, total enflamatuvar hücre değerlerinin, IL-8 pozitif boyanan epitel hücre değerinin, IL-8 pozitif boyanan fibroblast hücre değerlerinin ve IL-8 pozitif boyanan hücre ortalaması değerlerinin incelenen tüm gruplar arasında $p=0,05$ düzeyinde fark göstermediği saptandı.

Plazma hücre değerleri ve lökosit hücre değerleri DM grubu ile KP grubu açısından birbirleriyle $p=0,05$ düzeyinde farksız bulundu. Bu parametreler kontrol (doku) grubu ile DM grubu açısından değerlendirildiğinde $p=0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamli derecede farklı ($DM < Kontrol\ Doku$) bulundu, kontrol (doku) ile KP grupları açısından $p=0,05$ düzeyinde fark izlenmedi.

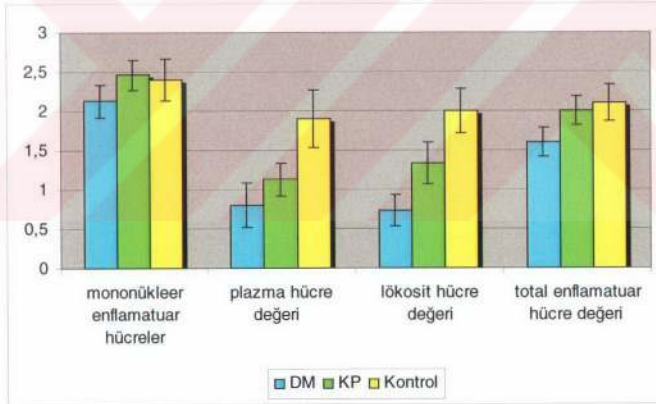
IL-8 pozitif boyanan mikst tip enflamatuvar mononükleer hücreler değerlendirildiğinde kontrol doku grubu ile KP grubu arasında istatistiksel olarak $p=0,05$ düzeyinde anlamli fark ($Kontrol\ Doku < KP$) bulundu ancak kontrol grubu ile DM grubu ve KP grubu ile DM grubu arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark saptanmadı.

4.2.2.1 Gruplararası Tedavi Öncesi Hücre IL-8 ve Enflamatuvar Hücre Değerlerinin Karşılaştırılması:

DM grubu ile KP grubu tedavi öncesi dişeti dokusu enflamatuvar hücre değerleri ve hücrelerde IL-8 boyanma değerleri açısından karşılaştırıldığında bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark bulunamadı.

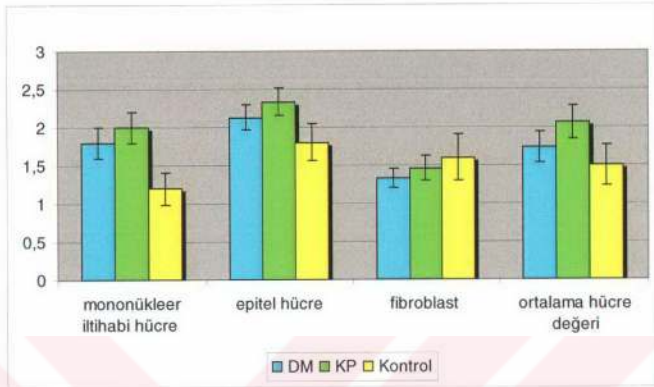
Tablo 4.9 Tedavi Öncesi Dişeti Dokusu Enflamatuvar Hücre Değerleri (ort ±sh)

Tedavi grupları	Mikst tip mononükleer enflamatuvar hücre değeri	Plazma hücre değeri	Lökosit hücre değeri	Total enflamatuvar hücre değeri
DM	2,13±0,21	0,80±0,29	0,73±0,20	1,60±0,19
KP	2,46±0,19	1,13±0,21	1,33±0,27	2,00±0,19
Kontrol (Doku)	2,40±0,26	1,90±0,37	2,00±0,29	2,10±0,27



Şekil 4.10 Tedavi Öncesi Enflamatuvar Hücre Değerleri (ort ±sh)

DM grubu ile kontrol (doku) grubu dişeti enflamatuvar hücre değerleri ve hücrelerde IL-8 boyanma değerleri karşılaştırıldığında; plazma hücresi değerinin $p < 0,05$ düzeyinde (DM < Kontrol doku), lökosit hücre değerinin de $p < 0,01$ düzeyinde (DM < Kontrol doku) istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu bulundu.



Şekil 4.11 Tedavi Öncesi IL-8 Boyanan Hücre Değerleri (ort ± sh)

Tablo 4.10 Tedavi Öncesi Hücrelerdeki IL-8 Boyanma Değerleri (ort ± sh)

Tedavi grupları	Mikst tip enflamatuvar mononükleer hücreler	Epitel hücreleri	Fibroblast hücreleri	Enflamatuvar hücrelerin ortalaması
DM	1,80±0,20	2,13±0,16	1,33±0,12	1,73±0,20
KP	2,00±0,21	2,33±0,18	1,46±0,16	2,06±0,22
Kontrol (Doku)	1,20±0,24	1,80±0,24	1,60±0,30	1,50±0,26

KP grubu ile kontrol (doku) grubu enflamatuvar hücre değerleri ve hücrelerde IL-8 boyanma değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi.

4.2.2.2 Gruplararası Tedavi Sonrası Hücre IL-8 ve Enflamatuvar Hücre Değerlerinin Karşılaştırılması: (Tablo 4.11, Tablo 4.12)

Tedavi sonrası enflamatuvar hücreler ve doku IL-8 boyanma değerleri gruplara arasındaki farklılıkları açısından incelendiğinde; mikst tip enflamatuvar mononükleer hücrelerin, ortalama enflamatuvar hücre değerinin, IL-8 pozitif boyanan mikst tip enflamatuvar mononükleer hücrelerin, IL-8 pozitif boyanan epitel hücre değerinin, IL-8 pozitif boyanan fibroblast hücre değerinin ve IL-8 pozitif boyanan hücre ortalaması değerinin her üç grup içinde $p=0,05$ düzeyinde fark göstermediği tespit edildi.

Tablo 4.11 Tedavi Sonrası Dişeti Dokusu Enflamatuvar Hücre Değerleri (ort $\pm$ sh)

Tedavi grupları	Mikst tip mononükleer enf hücre değeri	Plazma hücre değeri	Lökosit hücre değeri	Total enf. hücre değeri
DM	1,80 $\pm$ 0,20	0,60 $\pm$ 0,19	0,66 $\pm$ 0,18	1,80 $\pm$ 0,17
KP	2,00 $\pm$ 0,19	1,13 $\pm$ 0,25	0,86 $\pm$ 0,13	1,93 $\pm$ 0,22
Kontrol (doku)	2,40 $\pm$ 0,26	1,90 $\pm$ 0,37	2,00 $\pm$ 0,29	2,10 $\pm$ 0,27

Tablo 4.12 Tedavi Sonrası Hücrelerdeki IL-8 Boyanma Değerleri (ort $\pm$ sh)

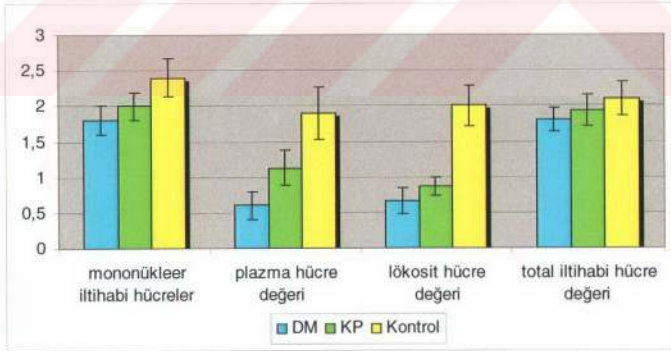
Tedavi grupları	Mikst tip enflamatuvar mononükleer hücreler	Epitel hücreleri	Fibroblast hücreleri	Enflamatuvar hücrelerin ortalaması
DM	1,00 $\pm$ 0,16	1,66 $\pm$ 0,15	1,40 $\pm$ 0,16	1,40 $\pm$ 0,16
KP	1,26 $\pm$ 0,22	1,66 $\pm$ 0,18	1,46 $\pm$ 0,16	1,80 $\pm$ 0,20
Kontrol (doku)	1,20 $\pm$ 0,24	1,80 $\pm$ 0,24	1,60 $\pm$ 0,30	1,50 $\pm$ 0,26

Plazma hücre değeri ve lökosit hücre değeri açısından, DM grubu ile kontrol(doku) grubu arasında $p=0,05$ düzeyinde fark izlenirken (DM<Kontrol Doku), aynı parametreler için DM grubu ile KP grubu ve KP grubu ile kontrol (doku) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

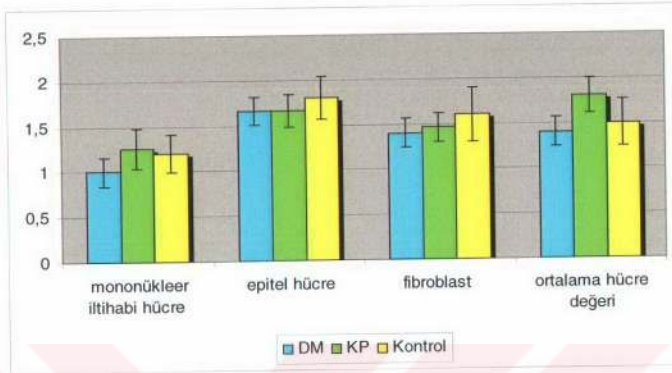
Gruplararası tedavi sonrası doku enflamatuvar hücre ve IL-8 boyanma değerleri karşılaştırıldığında; DM grubu ile KP grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

DM grubu ile kontrol (doku) grubu karşılaştırıldığında plazma hücre değeri $p\leq 0,01$ düzeyinde, lökosit hücre değeri $p<0,01$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu.(DM<Kontrol Doku)

KP grubu ile kontrol (doku) grubu karşılaştırıldığında ise lökosit hücre değerinin $p<0,01$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu izlendi.(KP<Kontrol Doku)



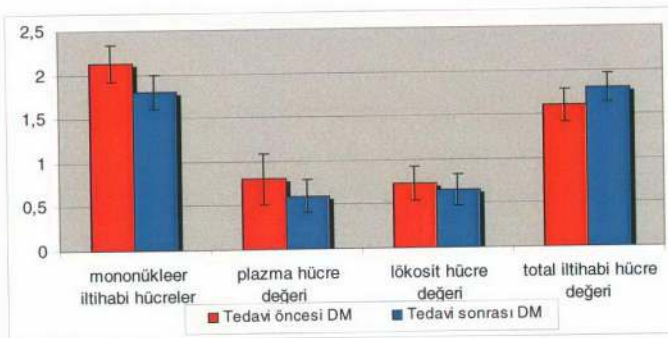
Şekil 4.12 Tedavi Sonrası Enflamatuvar Hücre Değerleri (ort ±sh)



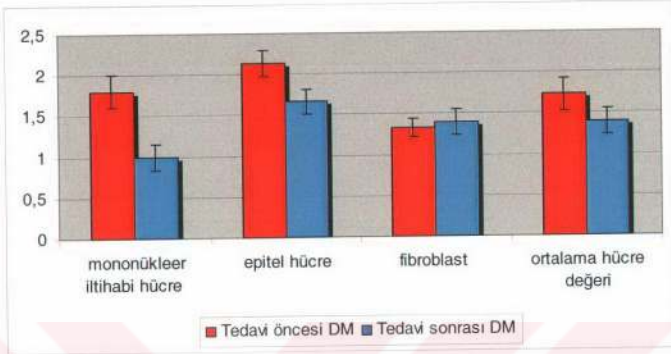
Şekil 4.13 Tedavi Sonrası IL-8 Boyanan Hücre Değerleri (ort ±sh)

4.2.2.3 Grupiçi Tedavi Öncesi-Tedavi Sonrası Enflamatuar Hücre ve Hücre IL-8 Değerlerinin Karşılaştırılması:

Grupiçi tedavi öncesi ve tedavi sonrası enflamatuar hücreler ve doku IL-8 değerleri karşılaştırıldığında; DM grubunda IL-8 boyanan mikst tip mononükleer enflamatuar hücrelerde izlenen azalmanın $p < 0,01$ düzeyinde istatistiksel olarak farklı olduğu izlendi. İncelenen diğer parametrelerde izlenen değişimlerin farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (Şekil 4.14, Şekil 4.15)

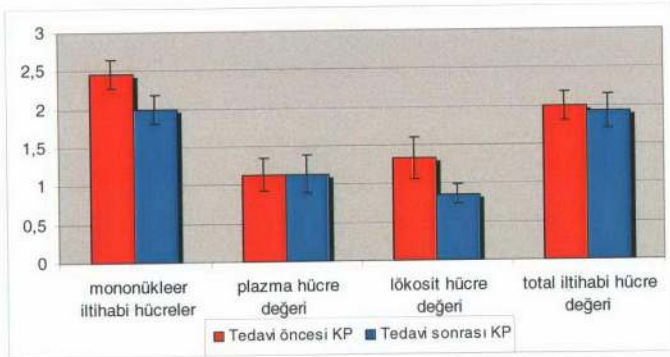


Şekil 4.14 DM Grubu Grupiçi Enflamatuar Hücre Değerleri (ort ±sh)

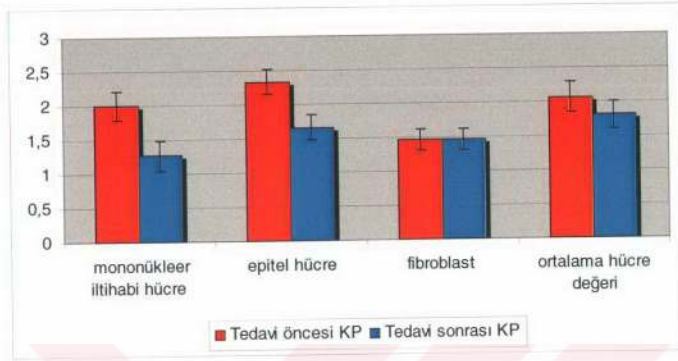


Şekil 4.15 DM Grubu Grupüçü IL-8 Boyanan Hücre Değerleri (ort ±sh)

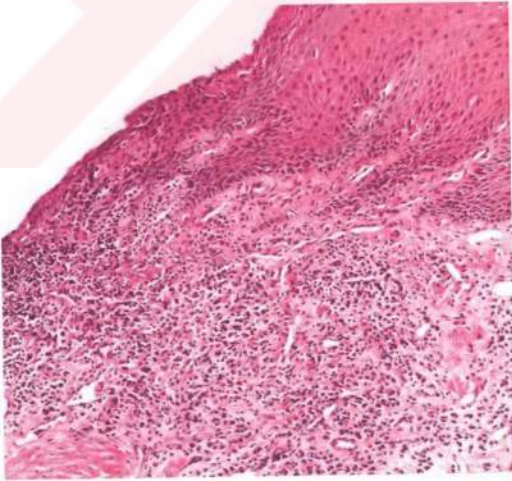
KP grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası enflammatuar hücreler ve doku IL-8 boyanma değerleri karşılaştırıldığında; IL-8 boyanan mononükleer hücrelerde izlenen azalmanın $p < 0,05$ ($p = 0,016$) düzeyinde, IL-8 boyanan epitel hücre değerinde izlenen azalmanın da $p < 0,05$ ($p = 0,013$) düzeyinde anlamlı derecede farklı olduğu izlendi. Diğer incelenen parametreler açısından grupüçü karşılaştırmada anlamlı bir fark görölmedi. (Şekil 4.16, Şekil 4.17)



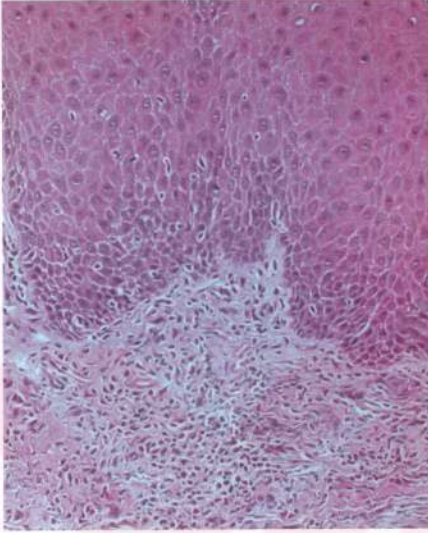
Şekil 4.16 KP Grubu Grupüçü Enflammatuar Hücre Değerleri (ort ±sh)



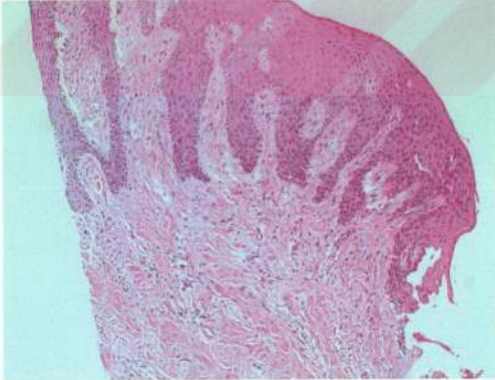
Şekil 4.17 KP Grubu Grupçığı IL-8 Boyanan Hücre Değerleri (ort ±sh)



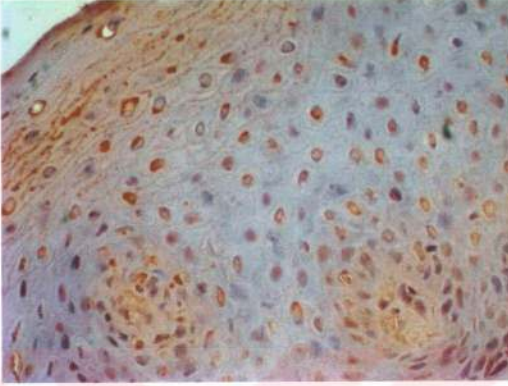
Şekil 4.18 Hiperplazik epitel altında stromada diffüz mikst tip enflamatuar hücre infiltrasyonu ve vasküler proliferasyon izlenmektedir. (KP grubu) (X100 HE)



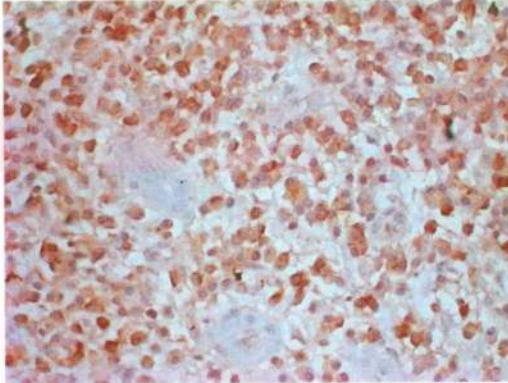
Şekil 4.19 Hiperplazik epitel altında belirgin enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve epitel içerisinde lenfosit infiltrasyonu izlenmektedir. (DM grubu) (HE x200)



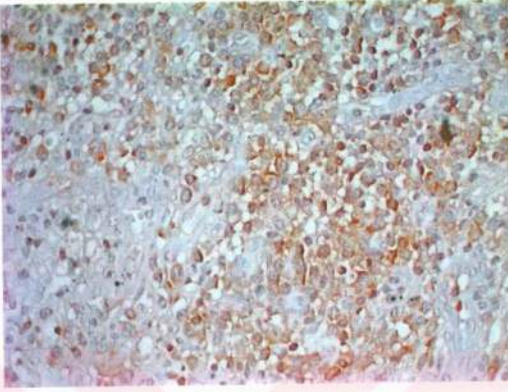
Şekil 4.20 Hiperplazik epitelde ve bağ dokusunda az sayıda enflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmektedir. (kontrol grubu) (HE x100)



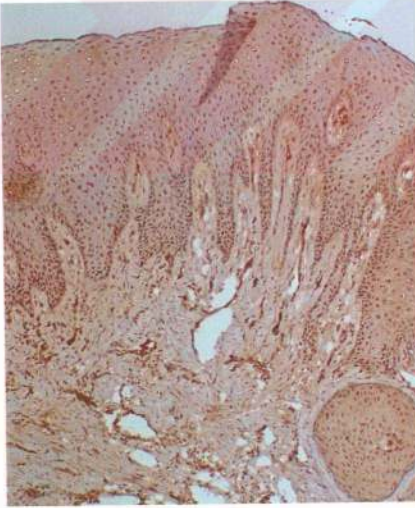
Şekil 4.21 Hiperplazik nitelikte izlenen döşeyici epitelde tüm katlardaki hücrelerde (Grade 3) belirgin olarak IL-8 immünoboyanması izlenmektedir. (DM grubu- tedavi öncesi) (X200)



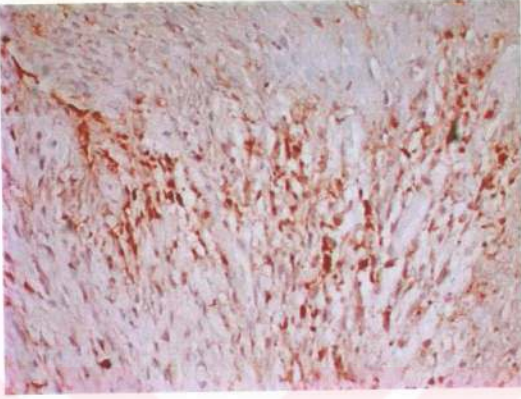
Şekil 4.22 Diffüz infiltrasyon gösteren stromal mononükleer enflamatuvar hücre infiltrasyonunda belirgin ve diffüz (Grade 3) sitoplazmik IL-8 immünoboyanması mevcuttur. (DM grubu- tedavi öncesi) (X 200)



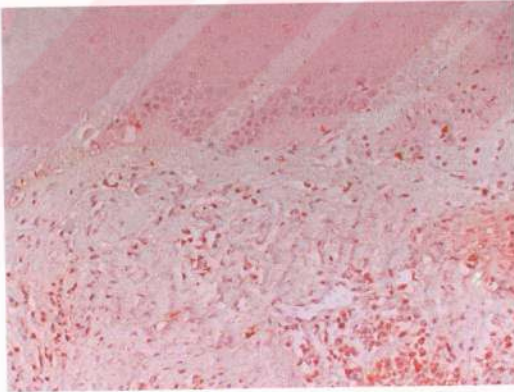
Şekil 4.23 Aktive olmuş mononükleer enflamatuar hücre elemanlarında kuvvetli sitoplazmik IL-8 immünoboyanması. (KP grubu- tedavi öncesi) (X200)



Şekil 4.24 Epitel ve bağ dokusundaki enflamatuar hücrelerde ve fibroblastlarda IL-8 pozitif boyanma izlenmektedir. (kontrol grubu) (x100)



Şekil 4.25 Epitel altında stromada izlenen fibroblast proliferasyonu ve bu hücrelerdeki kuvvetli sitoplazmik IL-8 immünoboyanması. (DM grubu- tedavi sonrası) (X200)



Şekil 4.26 Tedavi sonrası bağ dokusunda IL-8 boyanmasında belirgin azalma ve bağ dokusundaki enflamatuvar hücrelerde orta derecede IL-8 boyanması izlenmektedir. (KP grubu- tedavi sonrası) (x200)

4.3 İncelenen Parametreler Arasındaki Korelasyonlar

Tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında dişeti dokusunda izlenen enflamatuvar hücre değerleri, IL-8 boyanan hücre değerleri, DOS IL-8 değerleri ve klinik parametreler arasındaki olası ilişkileri sorgulamak amacı ile parametreler çift yönlü olarak Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

4.3.1 Tedavi Öncesi Hücre Değerleri ile DOS IL-8 Değerlerinin Korelasyonu

Tablo 4.13 Tedavi öncesi DM grubu enflamatuvar hücre değerleri ile DOS IL-8 değerlerinin korelasyonu

Doku IL-8 DOS IL-8	Mikst Tip Mononükleer Enflamatuvar Hücre Değeri	Plazma Hücresi Değeri	Lökosit Hücre Değeri	Total Enflamatuvar Hücre Değeri
DOS Hacmi	0,096	-0,271	-0,161	-0,093
IL-8 Total Miktarı	-0,428	-0,469	-0,316	-0,415
IL-8 Konsantrasyonu	-0,525*	-0,319	-0,252	-0,322

* korelasyon $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

Tablo 4.14 Tedavi öncesi DM grubu IL-8 boyanan hücre değerleri ile DOS IL-8 değerleri arasındaki korelasyon ($p < 0,05$)

Doku IL-8 DOS IL-8	IL-8 Boyanan Mononükleer Enflamatuvar Hücre Değeri	IL-8 Boyanan Epitel Hücresi Değeri	IL-8 Boyanan Fibroblast Hücre Değeri	IL-8 Boyanan Hücre Ortalama Değeri
DOS Hacmi	-0,036	0,016	0,282	0,077
IL-8 Total Miktarı	-0,205	-0,001	-0,193	-0,135
IL-8 Konsantrasyonu	-0,330	-0,182	-0,313	-0,342

Tedavi öncesi DM grubunun enflamatuar hücre değerleri ile DOS IL-8 değerlerinin korelasyonu değerlendirildiğinde IL-8 konsantrasyonu ile mikst tip enflamatuar hücre değeri arasındaki ilişkinin $p<0,05$ düzeyinde anlamlı olduğu tespit edildi. DOS hacmi ile mikst tip enflamatuar hücre değeri arasındaki korelasyon haricindeki diğer tüm korelasyonlarda ilişkilerin negatif yönlü olduğu bulundu.(Tablo 4.13)

Tedavi öncesi DM grubuna ait IL-8 boyanan hücre değerleri ile DOS IL-8 değerleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde incelenen parametrelerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı.(Tablo 4.14) DOS hacmi değeri ile IL-8 boyanan fibroblast hücreleri, epitel hücre değeri ve hücrelerin ortalama değerleri arasındaki ilişkilerin dışında kalan tüm korelasyonların negatif yönlü olduğu tespit edildi.

Tablo 4.15 Tedavi öncesi KP grubu enflamatuar hücre değerleri ile DOS IL-8 değerlerinin korelasyonu

Doku IL-8 DOS IL-8	Mikst Tip Mononükleer Enflamatuar Hücre Değeri	Plazma Hücre Değeri	Lökosit Hücre Değeri	Total Enflamatuar Hücre Değeri
DOS Hacmi	0,401	0,246	0,075	0,308
IL-8 Total Miktarı	-0,169	0,148	-0,124	-0,011
IL-8 Konsantrasyonu	-0,549*	-0,169	-0,156	-0,376

* korelasyon $p<0,05$ düzeyinde anlamlı

Tedavi öncesi KP grubunun enflamatuar hücre değerleri ile DOS IL-8 değerlerinin korelasyonu incelendiğinde mikst tip mononükleer enflamatuar hücre değeri ile IL-8 konsantrasyonu arasındaki ilişkinin $p<0,05$ düzeyinde anlamlı olduğu bulundu. DOS hacmi ile IL-8 boyanan hücre değerlerinin korelasyonları dışında kalan korelasyonlarının tümünün negatif yönlü olduğu görüldü.(Tablo 4.15)

Tablo 4.16 Tedavi öncesi KP grubu IL-8 boyanan hücre değerleri ile DOS IL-8 değerleri arasındaki korelasyon

Doku IL-8 DOS IL-8	IL-8 Boyanan Mononükleer Enflamatuvar Hücre Değeri	IL-8 Boyanan Epitel Hücresi Değeri	IL-8 Boyanan Fibroblast Hücre Değeri	IL-8 Boyanan Hücre Ortalama Değeri
DOS Hacmi	0,290	0,278	0,275	0,335
IL-8 Total Miktarı	0,152	-0,004	0,072	0,222
IL-8 Konsantrasyonu	0,031	-0,175	-0,098	-0,002

p<0,05

Tedavi öncesi KP grubuna ait IL-8 boyanan hücre değerleri ile DOS IL-8 değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı.(Tablo 4.16)

4.3.2 Tedavi Öncesi Klinik Parametreler ile Enflamatuvar Hücreler ve IL-8 Boyanan Hücre Değerlerinin Korelasyonları

Tedavi öncesi DM grubuna ait enflamatuvar hücre değerleri ile klinik parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde genel CD ile mikst tip mononükleer enflamatuvar hücre değeri ve total enflamatuvar hücre değeri arasındaki ilişkinin p<0,01 düzeyinde, plazma hücre değeri ve lökosit hücre değeri arasındaki ilişkinin ise p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu.(Tablo4.17) Genel KAS ile plazma hücre değeri ve lökosit hücre değeri arasındaki ilişkinin p<0,05 düzeyinde anlamlı olduğu bulunurken, plazma hücre değeri ile PI diş ve PI böl değerleri arasındaki ilişkinin p<0,05 düzeyinde anlamlı olduğu görüldü.

Tedavi öncesi DM grubunun IL-8 boyanan hücre değerleri ile klinik parametreler arasındaki ilişkileri değerlendirildiğinde IL-8 boyanan fibroblast hücre değeri ile CD genel arasındaki ilişkinin $p<0,05$ düzeyinde anlamlı olduğu bulundu. IL-8 boyanan epitel hücre değeri ile PI genel ve KAS genel arasındaki ilişki $p<0,05$ düzeyinde, KAS genel ile IL-8 boyanan mononükleer enflamatuar hücre değeri ve IL-8 boyanan ortalama hücre değeri arasındaki ilişkinin ise $p<0,01$ düzeyinde anlamlı olduğu saptandı. KAS dış ile IL-8 boyanan mononükleer enflamatuar hücre değeri, IL-8 boyanan epitel hücre değeri ve IL-8 boyanan ortalama hücre değeri arasındaki ilişkinin $p<0,05$ düzeyinde anlamlı olduğu görüldü. KAS böl ile IL-8 boyanan ortalama hücre değeri arasındaki ilişkinin de $p<0,05$ düzeyinde anlamlılığı görüldü. (Tablo 4.18)

Tedavi öncesi KP grubuna ait enflamatuar hücre değerleri ile klinik parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sadece total enflamatuar hücre değeri ile PI genel arasındaki ilişkinin $p<0,01$ düzeyinde anlamlı olduğu görüldü. (Tablo 4.19)

Tedavi öncesi KP grubuna ait IL-8 boyanan hücre değerleri ile klinik parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde CD böl ile IL-8 boyanan epitel hücre değeri, fibroblast hücre değeri ve IL-8 boyanan ortalama hücre değeri arasındaki ilişkinin $p<0,05$ düzeyinde anlamlı olduğu saptandı. (Tablo 4.20)

Tablo 4.17 Tedavi öncesi DM grubu enflamatuar hücre değerleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyon

Doku IL-8 Klinik parametreler	Mikst Tip Mononükleer Enflamatuar Hücre Değeri	Plazma Hücresi Değeri	Lökosit Hücre Değeri	Total Enflamatuar Hücre Değeri
CD genel	0,680**	0,638*	0,604*	0,644**
GI genel	0,251	0,015	0,235	0,122
PI genel	-0,286	-0,283	-0,400	-0,458
KAS genel	0,494	0,549*	0,539*	0,411
CD dış	0,168	0,102	0,305	0,210
GI dış	0,178	-0,172	0,175	0,085
PI dış	-0,342	-0,536*	-0,231	-0,327
KAS dış	0,237	0,186	0,328	0,223
CD böl	0,050	-0,127	0,102	0,009
GI böl	0,076	-0,204	0,121	0,045
PI böl	-0,188	-0,595*	-0,051	-0,280
KAS böl	0,074	-0,017	0,028	-0,119

* p<0,05 **p<0,01

Tablo 4.18 Tedavi öncesi DM grubu IL-8 boyanan hücre değerleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyon

Klinik parametreler \ Doku IL-8	IL-8 Boyanan Mononükleer Enflamatuvar Hücre Değeri	IL-8 Boyanan Epitel Hücresi Değeri	IL-8 Boyanan Fibroblast Hücre Değeri	IL-8 Boyanan Hücre Ortalama Değeri
CD genel	0,471	0,066	0,567*	0,449
GI genel	0,204	-0,007	0,464	0,283
PI genel	-0,035	0,622*	-0,111	0,239
KAS genel	0,747**	0,543*	0,292	0,750**
CD dış	0,115	0,112	0,420	0,148
GI dış	0,231	-0,022	0,354	0,290
PI dış	-0,231	0,292	0,094	-0,068
KAS dış	0,580*	0,542*	0,140	0,613*
CD böl	0,111	0,065	0,113	0,143
GI böl	0,202	0,012	0,267	0,261
PI böl	-0,091	0,208	0,022	-0,051
KAS böl	0,351	-0,438	0,216	0,546*

* p<0,05 **p<0,01

Tablo 4.19 Tedavi öncesi KP grubu enflamatuvar hücre değerleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyon

Doku IL-8 Klinik parametreler	Mikst Tip Mononükleer Enflamatuvar Hücre Değeri	Plazma Hücre Değeri	Lökosit Hücre Değeri	Total Enflamatuvar Hücre Değeri
CD genel	-0,400	-0,247	0,080	-0,109
GI genel	0,383	0,014	-0,037	0,180
PI genel	0,468	0,399	0,496	0,686**
KAS genel	-0,426	-0,146	-0,043	-0,130
CD dış	-0,428	-0,474	0,045	-0,232
GI dış	0,328	0,059	-0,021	0,143
PI dış	0,146	0,049	0,011	0,175
KAS dış	-0,269	-0,214	-0,087	-0,185
CD böl	-0,070	-0,217	0,150	0,037
GI böl	0,207	-0,099	-0,113	0,078
PI böl	0,201	0,284	0,008	0,315
KAS böl	-0,331	-0,104	0,044	-0,030

* p<0,05 **p<0,01

Tablo 4.20 Tedavi öncesi KP grubu IL-8 boyanan hücre değerleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyon

Doku IL-8 Klinik parametreler	IL-8 Boyanan Mononükleer Enflamatuvar Hücre Değeri	IL-8 Boyanan Epitel Hücresi Değeri	IL-8 Boyanan Fibroblast Hücre Değeri	IL-8 Boyanan Hücre Ortalama Değeri
CD genel	-0,249	-0,294	-0,373	-0,447
GI genel	0,157	-0,058	0,276	0,269
PI genel	0,343	0,102	-0,009	0,137
KAS genel	0,026	-0,075	-0,210	-0,240
CD dış	-0,106	-0,389	-0,433	-0,424
GI dış	0,306	-0,045	0,313	0,412
PI dış	0,508	0,113	0,089	0,362
KAS dış	0,261	0,102	0,163	0,073
CD böl	-0,328	-0,549*	-0,557*	-0,542*
GI böl	-0,140	-0,082	0,055	-0,013
PI böl	0,338	0,077	0,047	0,309
KAS böl	-0,108	-0,189	-0,385	-0,371

* p<0,05 **p<0,01

4.3.3 Tedavi Öncesi Klinik Parametreler ile DOS IL-8 Düzeyi Korelasyonları

Tedavi öncesi DM grubuna ait klinik parametreler ile DOS IL-8 seviyesi korelasyon değerlerine bakıldığında sadece CD böl ile IL-8 konsantrasyonu arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,01$) olduğu görüldü. (Tablo 4.21)

Tedavi öncesi KP grubuna ait klinik parametreler ile DOS IL-8 seviyesi korelasyon değerleri incelendiğinde sadece GI genel ile DOS hacmi arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak ($p<0,05$) anlamlı olduğu saptandı. (Tablo 4.22)

Kontrol grubuna ait klinik parametreler ile DOS IL-8 düzeyleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde DOS hacmi ile CD diş, KAS diş, CD böl ve KAS böl arasındaki ilişkilerin $p<0,01$ düzeyinde, IL-8 total miktarı ile CD genel ve KAS genel arasındaki ilişkilerin de $p<0,05$ düzeyinde anlamlı olduğu görüldü. (Tablo 4.23)

Tablo 4.21 Tedavi öncesi DM grubu klinik parametreler ile DOS IL-8 seviyesi korelasyonu

DOS IL-8 Klinik parametreler	DOS Hacmi	IL-8 Total Miktarı	IL-8 Konsantrasyonu
CD genel	-0,192	-0,266	-0,184
GI genel	0,489	0,370	0,032
PI genel	0,003	-0,096	-0,356
KAS genel	-0,359	-0,297	-0,206
CD dış	-0,072	0,217	0,393
GI dış	0,368	0,402	0,248
PI dış	0,106	-0,047	-0,147
KAS dış	-0,222	-0,063	0,175
CD böl	-0,155	0,251	0,675**
GI böl	0,140	0,124	0,157
PI böl	0,295	-0,025	-0,188
KAS böl	-0,095	0,101	0,392

* p<0,05 **p<0,01

Tablo 4.22 Tedavi öncesi KP grubu klinik parametreler ile DOS IL-8 seviyesi korelasyonu

DOS IL-8 Klinik parametreler	DOS Hacmi	IL-8 Total Miktarı	IL-8 Konsantrasyonu
CD genel	0,221	0,360	0,395
GI genel	0,535*	0,268	-0,283
PI genel	0,422	0,165	-0,252
KAS genel	0,338	0,295	0,260
CD dış	-0,025	0,144	0,285
GI dış	0,340	0,320	-0,103
PI dış	0,207	0,267	0,048
KAS dış	0,406	0,310	0,131
CD böl	-0,202	-0,213	-0,031
GI böl	0,359	0,022	-0,449
PI böl	0,085	0,254	-0,001
KAS böl	-0,063	0,078	0,212

* p<0,05 **p<0,01

Tablo 4.23 Kontrol grubu klinik parametreler ile DOS IL-8 seviyesi korelasyonu

DOS IL-8 Klinik parametreler	DOS Hacmi	IL-8Total Miktarı	IL-8 Konsantrasyonu
CD genel	0,074	0,461*	0,323
GI genel	0,217	0,096	-0,032
PI genel	0,192	0,346	0,311
KAS genel	0,128	0,453*	0,313
CD dış	0,708**	0,388	-0,053
GI dış	0,378	0,010	-0,116
PI dış	0,205	0,317	0,251
KAS dış	0,710**	0,390	-0,054
CD böl	0,522**	0,275	-0,052
GI böl	0,315	-0,079	-0,187
PI böl	0,201	0,240	0,138
KAS böl	0,522**	0,275	-0,052

* p<0,05 **p<0,01

4.3.4 Tedavi Sonrası Enflamatuvar Hücreler ve Doku IL-8 Düzeyi ile DOS IL-8 Düzeyi Korelasyonları

Tablo 4.24 Tedavi sonrası DM grubu enflamatuvar hücre değerleri ile DOS IL-8 değerlerinin korelasyonu

Doku IL-8 DOS IL-8	Mikst Tip Mononükleer Enflamatuvar Hücre Değeri	Plazma Hücresi Değeri	Lökosit Hücre Değeri	Total Enflamatuvar Hücre Değeri
DOS Hacmi	-0,007	-0,307	-0,255	0,052
IL-8 Total Miktarı	0,156	-0,088	-0,211	0,210
IL-8 Konsantrasyonu	0,349	0,360	0,057	0,389

Tablo 4.25 Tedavi sonrası DM grubu IL-8 boyanan hücre değerleri ile DOS IL-8 değerleri arasındaki korelasyonlar

Doku IL-8 DOS IL-8	IL-8 Boyanan Mononükleer Enflamatuvar Hücre Değeri	IL-8 Boyanan Epitel Hücresi Değeri	IL-8 Boyanan Fibroblast Hücre Değeri	IL-8 Boyanan Hücre Ortalama Değeri
DOS Hacmi	-0,190	0,293	0,184	0,364
IL-8 Total Miktarı	-0,123	0,189	0,040	0,151
IL-8 Konsantrasyonu	0,157	-0,059	-0,007	-0,050

Tedavi sonrası DM grubuna ait enflamatuvar hücre değerleri ile DOS IL-8 değerlerinin korelasyonları ve IL-8 boyanan hücre değerleri ile DOS IL-8 değerleri arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde incelenen parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.(Tablo 4.24, Tablo 4.25)

Tablo 4.26 Tedavi sonrası KP grubu enflamatuar hücre değerleri ile DOS IL-8 değerlerinin korelasyonu

Doku IL-8 DOS IL-8	Mikst Tip Mononükleer Enflamatuar Hücre Değeri	Plazma Hücresi Değeri	Lökosit Hücre Değeri	Total Enflamatuar Hücre Değeri
DOS Hacmi	0,416	0,412	0,313	0,416
IL-8 Total Miktarı	0,312	0,288	0,560*	0,312
IL-8 Konsantrasyonu	-0,020	-0,360	0,218	-0,020

korelasyon $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

Tablo 4.27 Tedavi sonrası KP grubu IL-8 boyanan hücre değerleri ile DOS IL-8 değerleri arasındaki korelasyonlar

Doku IL-8 DOS IL-8	IL-8 Boyanan Mononükleer Enflamatuar Hücre Değeri	IL-8 Boyanan Epitel Hücresi Değeri	IL-8 Boyanan Fibroblast Hücre Değeri	IL-8 Boyanan Hücre Ortalama Değeri
DOS Hacmi	0,234	-0,017	0,115	0,307
IL-8 Total Miktarı	0,191	-0,100	0,083	0,211
IL-8 Konsantrasyonu	-0,143	-0,286	-0,214	-0,315

Tedavi sonrası KP grubuna ait enflamatuar hücre değerleri ile DOS IL-8 değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde lökosit hücre değeri ile IL-8 total miktarı arasındaki ilişkinin $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı olduğu görüldü. (Tablo 4.26) Tedavi sonrası KP grubuna ait IL-8 boyanan hücre değerleri ile DOS IL-8 değerleri arasındaki ilişkilerin istatistiksel olarak anlam taşımadığı görüldü. (Tablo 4.27)

4.3.5 Tedavi Sonrası Klinik Parametreler ile Enflamatuvar Hücreler ve IL-8 Boyanan Hücre Değerlerinin Korelasyonları

Tedavi sonrası DM grubuna ait enflamatuvar hücre değerleri ile klinik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon olmadığı saptandı.(Tablo 4.28)

Tedavi sonrası DM grubuna ait IL-8 boyanan hücre değerleri ile klinik parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde PI genel ile mononükleer enflamatuvar hücre değeri arasındaki ilişkinin $p<0,05$ düzeyinde anlamlı olduğu görüldü. Epitel hücre değeri ile CD dış, GI dış ve CD böl parametreleri arasındaki ilişki $p<0,05$ düzeyinde anlamlı bulundu. CD böl ve fibroblast hücre değeri arasındaki ilişkinin de $p<0,05$ düzeyinde anlamlı olduğu görüldü.(Tablo 4.29)

Tedavi sonrası KP grubuna ait enflamatuvar hücre değerleri ile klinik parametreler arasındaki ilişkilere bakıldığında plazma hücre değeri ile CD dış ve CD böl arasındaki ilişkinin ve KAS genel ile lökosit hücre değeri arasındaki ilişkinin $p<0,05$ düzeyinde anlamlı olduğu görüldü.(Tablo 4.30)

Tedavi sonrası KP grubuna ait IL-8 boyanan hücre değerleri ile klinik parametreler arasındaki ilişkiler incelendiğinde (Tablo 4.31), CD dış ve CD böl ile mononükleer enflamatuvar hücre değeri arasındaki ilişkinin ve epitel hücre değeri ile PI dış ve PI böl değerleri arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. ($p<0,05$)

Tablo 4.28 Tedavi sonrası DM grubu enflamatuar hücre değerleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyon

Doku IL-8 Klinik parametreler	Mikst Tip Mononükleer Enflamatuar Hücre Değeri	Plazma Hücre Değeri	Lökosit Hücre Değeri	Total Enflamatuar Hücre Değeri
CD genel	0,205	0,279	0,372	0,306
GI genel	0,149	0,113	0,096	0,273
PI genel	-0,433	-0,439	-0,423	-0,314
KAS genel	0,176	0,096	0,029	0,270
CD dış	0,125	0,191	0,236	0,210
GI dış	-0,030	-0,024	0,013	0,010
PI dış	-0,472	-0,419	-0,340	-0,444
KAS dış	-0,023	-0,064	-0,064	0,102
CD böl	0,248	0,223	0,194	0,346
GI böl	0,201	0,000	-0,125	0,259
PI böl	-0,118	-0,247	-0,225	0,024
KAS böl	0,213	0,054	0,035	0,282

Tablo 4.29 Tedavi sonrası DM grubu IL-8 boyanan hücre değerleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyon

Doku IL-8 Klinik parametreler	IL-8 Boyanan Mononükleer Enflamatuvar Hücre Değeri	IL-8 Boyanan Epitel Hücresi Değeri	IL-8 Boyanan Fibroblast Hücre Değeri	IL-8 Boyanan Hücre Ortalama Değeri
CD genel	0,322	0,491	0,358	0,248
GI genel	0,253	0,370	0,164	0,080
PI genel	-0,561*	-0,127	-0,253	-0,123
KAS genel	0,246	0,275	0,153	0,057
CD dış	0,214	0,614*	0,375	0,391
GI dış	0,030	0,522*	-0,019	0,082
PI dış	-0,385	0,338	-0,154	0,093
KAS dış	0,148	0,364	0,060	0,044
CD böl	0,336	0,648*	0,532*	0,513
GI böl	0,000	0,357	0,061	0,142
PI böl	-0,149	0,053	-0,021	0,041
KAS böl	0,210	0,463	0,276	0,348

* p<0,05

Tablo 4.30 Tedavi sonrası KP grubu enflamatuar hücre değerleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyon

Doku IL-8 Klinik parametreler	Mikst Tip Mononükleer Enflamatuar Hücre Değeri	Plazma Hücresi Değeri	Lökosit Hücre Değeri	Total Enflamatuar Hücre Değeri
CD genel	-0,232	-0,477	0,144	-0,232
GI genel	0,245	0,005	0,213	0,245
PI genel	0,027	0,073	-0,077	0,027
KAS genel	0,211	-0,021	0,598*	0,211
CD dış	-0,427	-0,722*	-0,078	-0,427
GI dış	0,065	0,086	-0,023	0,065
PI dış	-0,254	-0,232	-0,113	-0,254
KAS dış	-0,040	-0,280	0,456	-0,040
CD böl	-0,507	-0,656*	-0,109	-0,507
GI böl	0,115	0,173	0,006	0,115
PI böl	-0,230	-0,043	-0,086	-0,230
KAS böl	-0,172	-0,421	0,360	-0,172

* p<0,05

Tablo 4.31 Tedavi sonrası KP grubu IL-8 boyanan hücre değerleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyon

Doku IL-8 Klinik parametreler	IL-8 Boyanan Mononükleer Enflamatuvar Hücre Değeri	IL-8 Boyanan Epitel Hücresi Değeri	IL-8 Boyanan Fibroblast Hücre Değeri	IL-8 Boyanan Hücre Ortalama Değeri
CD genel	-0,385	-0,403	-0,249	-0,314
GI genel	-0,082	-0,136	-0,206	-0,085
PI genel	-0,210	-0,428	-0,257	-0,164
KAS genel	0,093	-0,022	-0,042	0,043
CD dış	-0,541*	-0,289	-0,219	-0,387
GI dış	-0,135	-0,166	-0,177	-0,037
PI dış	-0,380	-0,581*	-0,419	-0,356
KAS dış	-0,126	-0,120	-0,077	-0,051
CD böl	-0,574*	-0,223	-0,038	-0,272
GI böl	-0,005	0,040	0,086	0,195
PI böl	-0,248	-0,534*	-0,278	-0,225
KAS böl	-0,200	-0,186	-0,012	-0,147

* p<0,05

4.3.6 Tedavi Sonrası Klinik Parametreler ile DOS IL-8 Düzeyi Arasındaki Korelasyonlar

Tablo 4.32 Tedavi sonrası DM grubu klinik parametreler ile DOS IL-8 seviyesi korelasyonu

DOS IL-8 Klinik parametreler	DOS Hacmi	IL-8 Total Miktarı	IL-8 Konsantrasyonu
CD genel	0,123	-0,056	-0,214
GI genel	0,162	0,308	0,211
PI genel	0,546*	0,148	-0,249
KAS genel	0,193	-0,131	-0,375
CD diş	0,373	0,096	-0,202
GI diş	0,299	0,139	0,000
PI diş	0,436	-0,049	-0,507
KAS diş	0,339	-0,003	-0,270
CD böl	0,424	0,296	0,015
GI böl	0,668**	0,559*	0,223
PI böl	0,543*	0,099	-0,375
KAS böl	0,601*	0,221	-0,237

* p<0,05 **p<0,01

Tablo 4.33 Tedavi sonrası KP grubu klinik parametreler ile DOS IL-8 seviyesi korelasyonu

DOS IL-8 Klinik parametreler	DOS Hacmi	IL-8 Total Miktarı	IL-8 Konsantrasyonu
CD genel	0,253	0,460	0,449
GI genel	0,646**	0,396	-0,098
PI genel	0,610*	0,199	-0,432
KAS genel	0,322	0,700**	0,490
CD dış	-0,021	0,241	0,484
GI dış	0,656**	0,217	-0,386
PI dış	0,458	0,204	-0,222
KAS dış	0,316	0,721**	0,556*
CD böl	0,024	0,232	0,376
GI böl	0,684**	0,322	-0,292
PI böl	0,546*	0,210	-0,273
KAS böl	0,114	0,641*	0,705**

* p<0,05 **p<0,01

Tedavi sonrası DM grubunun klinik parametreler ile DOS IL-8 seviyesi arasındaki ilişki incelendiğinde DOS hacmi ile PI genel, PI böl ve KAS böl arasındaki ilişkilerin $p<0,05$ düzeyinde anlamlı olduğu görüldü. GI böl ve DOS hacmi arasındaki ilişki $p<0,01$ düzeyinde anlamlı bulunurken GI böl ile IL-8 total miktarı arasındaki ilişki $p<0,05$ düzeyinde anlamlı bulundu.(Tablo 4.32)

Tedavi sonrası KP grubunun klinik parametreler ile DOS IL-8 seviyesi arasındaki ilişkiler incelendiğinde DOS hacmi ile GI genel, GI diş ve GI böl arasındaki ilişkinin $p<0,01$ düzeyinde anlamlı olduğu, DOS hacmi ile PI genel ve PI böl arasındaki ilişkinin ise $p<0,05$ düzeyinde anlamlı olduğu görüldü. IL-8 total miktarı ile KAS genel ve KAS diş arasındaki ilişki $p<0,01$ düzeyinde, KAS böl ile arasındaki ilişki ise $p<0,05$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur. IL-8 konsantrasyonunun KAS diş ile ilişkisi $p<0,05$ düzeyinde anlamlı bulunurken, KAS böl ile ilişkisinin $p<0,01$ düzeyinde anlamlı olduğu saptandı.(Tablo 4.33)

5. TARTIŞMA

Periodontal dokulardaki sağığın devamlılığı, mikroorganizmalar ve mikroorganizmalara karşı konağın oluşturduğu cevap arasındaki dengenin korunmasına bağılıdır. Periodontal hastalıkta izlenen periodontal doku yıkımında periodontopatojen mikroorganizmalar kadar konağın oluşturduğu cevap da etkin olmaktadır.^{1,4}

Periodontal dokularda, tüm organizmada olduğu gibi, bakterilerin varlığına karşı ilk olarak spesifik olmayan mekanizmalar tarafından cevap oluşturulur. Bakteriyel dengenin ve epitelin yüzey bütünlüğünün korunmasının yanı sıra dişeti oluşu sıvısı ve fagositik hücreler bu spesifik olmayan mekanizmalar arasında yer almaktadır.^{1,5}

Organizmada normal koşullarda fagositik hücreler bakteriyel uyarana karşı subklinik düzeyde fonksiyon gösterirler. Uyarıcı etkiye bağılı olarak aktive olan fagositik hücre sayısı arttığında bu hücreler tarafından oluşturulan enflamatuar cevap konak hücre ve dokularında yıkıcı etki gösterebilmektedir.⁸³ Nötrofil aktivasyonunun proenflamatuar etkisi sitokinlerin, prostaglandinlerin, lökotrienlerin, MMP'lerin, katepsinlerin, reaktif oksijen metabolitlerinin ve nitrik oksitlerin üretimi ve salınımıyla oluşur.⁵

Fagositik hücrelerin en önemlileri makrofajlar ve PMNL'lerdir. Klinik olarak sağılıklı dişetinin histolojik olarak değerlendirilmesinde epitelin yüzeyel tabakalarında ve oluk tabanında az sayıda nötrofil izlenirken mononükleer fagositik hücreler (monosit/ makrofaj ve lenfositler) daha çok bileşim epitelinin bazal ve suprabazal bölümünde izlenmiştir⁸⁴ ve bu hücrelerin dişetinin normal komponenti olarak kabul edilebileceğı bildirilmiştir.¹

Klinik olarak sağılıklı veya hafif derecede enflame dişeti dokularının histolojik kesitlerinde PMNL'lerin bileşim epitelinin interselüler aralıklarında ve

plak birikiminin yakınında diş yüzeyinde bulundukları gözlenmiştir.^{84,85} Bu enflamatuvar hücreler sayıca en fazla cep tabanında izlenirken koronalde cep girişine yaklaşıldıkça sayılarının azalmakta olduğu görülmüştür. Bu hücrelerin periferel kan akımından dişeti dokusuna geçişlerinin ve dişeti cebi bölgesindeki lokalizasyonlanmalarının plak içerisinde bulunan bakterilerin oluşturduğu kemotaktik faktörler tarafından başlatıldığına inanılmaktadır.^{86,87,88} 1973 yılında Hélliden ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada klinik olarak sağlıklı dişeti dokusuna dental plak içerisinde bulunan çözünebilir faktörler uygulandığında nötrofillerin dişeti cebi ve bileşim epiteline migrasyonunda artış olduğu saptanmıştır.⁸⁹

Gingivitis gelişimi sırasında dişeti dokusuna ve dişeti cebine lökosit migrasyonunda artış olduğu izlenmiştir.^{88 90} Enflamasyonda PMNL'ler tarafından salınan MMP'lerin (özellikle MMP-8) bileşim epitelinin apikalinde kollajen yıkımına neden oldukları gözlenmiştir. PMNL'lerin bileşim epitelinin koronaline sayılarını artırarak invaze olmaya başladığı ve PMNL'lerin göreceli hacmi bileşim epitelinin %60'ına veya daha fazlasına ulaştığında dokunun kohezyon özelliğini kaybederek diş yüzeyinden ayrıldığı saptanmıştır.^{1,88,91} Dokunun kohezyon özelliğini kaybetmesinin ise cep tabanının apikale doğru hareketine ve cep derinliğinin artmasına neden olduğu gösterilmiştir.¹ PMNL hücrelerin dokudaki hücre oranlarının enflamasyon şiddeti ile ilişkili olmadığı ancak bu hücrelerin sayısının enflamatuvar sürecin şiddetinin artması ile beraber arttığı gözlenmiştir.^{90,92,93,88}

Nötrofil defektine sahip bireylerde izlenen artmış hastalık aktivitesi nötrofillerin periodontal sağlığı korumadaki önemini göstermiştir. Lokalize juvenil periodontitisli bireylerin dörtte üçünde PMNL kemotaksisinde defekt olduğu saptanmıştır.⁵ Bu bireylere ait nötrofillerde reseptör ekspresyonunda ve uyarı iletiminde çok sayıda defekt olduğu izlenmiş ve lokalize juvenil periodontitise bakteriyel uyarana karşı PMNL'lerin normal bir cevap oluşturmalarını etkileyen çeşitli genetik defektlerin neden olabileceği ileri sürülmüştür.⁹⁴ Lokalize juvenil

periodontitisli hastaların PMNL'lerinin C5a, fMLP ve IL-8'e cevaben oluşan kemotaksislerinin azalmış olduğu görülmüştür.⁹⁵

Plak birikiminin artmasını takiben oluşan lokalize doku hasarına karşı nötrofillerin bölgeye sürekli göçü büyük oranda IL-8, proenflamatuar sitokinler ve lipid mediatörleri gibi konak türevli kemotaktik faktörler aracılığı ile olmaktadır.⁹⁶

Düşük moleküler ağırlığa sahip, ikincil tipte proenflamatuar mediatör olan⁵ IL-8'in bakteriyel LPS'lerin varlığı durumunda çok sayıda farklı tipteki konak hücresi tarafından salınabildiği gösterilmiştir.^{18,21} Bakteriyel LPS'lerin yanı sıra IL-1, TNF- α ve immün komplekslerin de IL-8 salınımının indükleyicileri oldukları saptanmıştır.⁹⁷ Potent bir kemokin olarak kabul edilen IL-8 daha çok nötrofiller için selektif bir hedef oluşturup, aktivasyonlarını sağlayarak enflamatuar süreci yönlendirebildiği gözlenmiştir.¹⁸

Gastrointestinal ve üriner sistemlerin çeşitli bakteriler yardımı ile oluşturulan deneysel enfeksiyon modellerinde IL-8 salınımı incelenmiş ve enfeksiyon bölgesinde bulunan nötrofil sayısının IL-8 konsantrasyonu ile ilişkili olduğu izlenmiştir.^{98,99,100,101} Bu modellerde mukozal epitelin IL-8 için önemli bir kaynak olduğu gösterilmiş ve böylece mukozal keratinositlerin IL-8 ve ICAM-1 salınımı ile nötrofillerin göçü için önemli aktif bir rol üstlendikleri saptanmıştır. Dişeti dokusunda IL-8 ve ICAM-1 salınımını incelemeye yönelik çalışmalar yapılmış, bileşim epiteli keratinositlerinin yüksek oranda IL-8 ve ICAM-1 salınımı yaptıkları ve salınım oranının bileşim epitelinde koronal yönde olasılıkla bakteriyel plak birikimine maruz kalmış yüzeyel hücrelerde daha fazla artmış olduğu saptanmıştır.^{102,103,104,105} Dişetinde spesifik IL-8 mRNA'nın değerlendirildiği çalışmalarda bileşim epitelinin mesaj kaynağı olduğu ve nötrofil birikimi ile paralel görünümde sinyalin bileşim epitelinin üst tabakalarında daha fazla oranda olduğu bulunmuş^{105,106} ve takip eden kantitatif analizlerde IL-8 mRNA pozitif yüzey yoğunluğuna sahip hücre sayısının lökosit yüzey yoğunluğuna sahip hücre sayısından fazla olduğu ve dolayısıyla da iletilen

mesajın en azından bir kısmının bileşim epiteli kaynaklı olduğu gösterilmiştir.¹⁰¹ IL-8'in dişetinde lokal olarak bulunması ve salınımının yanında DOS'da da yüksek konsantrasyonlarda bulunabildiği görülmüştür.¹⁰⁷

IL-8'in nötrofiller üzerindeki etkisinin salınım dozuna bağlı olduğu, düşük konsantrasyonlarda hücre migrasyonunu stimüle ederken yüksek konsantrasyonlarda nötrofillerin antibakteriyel mekanizmalarının aktivasyonunu sağladığı gösterilmiştir.¹⁸ Epitelin IL-8 kaynağı olması ve buna bağlı olarak epitel yüzeyinde IL-8 konsantrasyonunun yüksek olması, nötrofil aktivasyonunu da sağladığı saptanmıştır.¹⁰¹ Watanabe ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da dişeti dokusundan dişeti oluğuna dolayısı ile DOS'a geçen nötrofillerin aktive nötrofiller olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁸

Diş ve komşu epitel yapı arasından oral kaviteye akan dişeti oluğu sıvısı tanımlanmalı ¹⁰⁹ 100 yıldan fazla olmasına rağmen yapılan çalışmalarda sıvının yapısı, kaynağı ve kompozisyonu farklılık göstermektedir.¹¹⁰ 1952 yılında Waerhaug dişeti cebinin fizyolojik özelliklerini incelediği çalışmasında cep içerisine uyguladığı Hint mürekkebinin uygulamadan bir saat sonra cepten sızan sıvı akışını artırdığını ve lökosit sayısında artışa neden olduğunu, 48 saat sonunda ise cepten sızan sıvının mürekkebi büyük ölçüde elimine ettiğini saptamıştır.^{88,111} Takip eden yıllarda DOS içeriğini, fonksiyonunu ve kaynağını belirlemeye yönelik olarak çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda DOS'un hem sağlıklı hem de hastalıklı bölgelerde dişeti cebinden izole edilebildiği gösterilmiştir.^{112,113} Günümüzde bu sıvının dentogingival aralığa komşu epitelin bağ dokusunda bulunan kan damarı pleksusundan köken aldığı¹¹⁴ ve ozmotik dengenin dokudan dişeti cebine doğru sıvı akışının yönlendirilmesinde etkin olduğu kabul edilmektedir.¹¹⁵ DOS kompozisyonunu belirlemeye yönelik çalışmalar sonucunda sıvı içerisinde kan, konak doku ve subgingival plak kaynaklı, elektrolitleri, küçük organik molekülleri, proteinleri, sitokinleri, spesifik antikorları, bakteriyel antijenleri ve enzimleri de içeren moleküllerin yer aldığı tespit edilmiştir.^{116,117,118,119,120,121,122} DOS'la ilgili yapılan çalışmalarda aynı zamanda sıvı içerisinde çok sayıda hücre popülasyonu

saptanmıştır, bu hücreler arasında; dental plaktan kaynaklanan bakteriler, sıvı akışı ile pasif olarak dişeti cebinden oral kaviteye taşınan deskuame olmuş epitel hücreleri ve PMNL, monositler/makrofajlar ve lenfositleri içeren lökositler bulunmaktadır.^{88,123,124,125,126}

Bakteri varlığında başlangıçta DOS'un nötrofil içeriğinin arttığı ve oluk sıvısının akut enflamatuvar cevabın bütün göstergelerini taşıdığı ve bu nedenle de nötrofil baskın eksudanın fonksiyonel rolünün büyük olduğu belirtilmektedir.¹⁰¹ Ratlarda¹²⁷ ve köpeklerde¹²⁸ yapılan çalışmalarda sirkülasyona anti-nötrofil antiserumlarının uygulanımı periodontal dokuların patojenik bakteriler tarafından hızlı invazyonu ile sonuçlanmıştır. Ratlarda siklosporin A uygulaması ile lenfositlerin baskılanmasının ise invazyonu arttırmadığı gösterilmiştir.¹²⁷ Dişeti oluğunda izlenen nötrofil baskın eksudaya perivasküler bağ dokudaki değişimlerin özellikle de kollajen yıkımının eşlik ettiği görülmüş, oluşan yıkımın ise bağ dokuda preform kollajenazların salınımı¹²⁹ veya doku içinde bulunan prokollajenazların aktivasyonu¹³⁰ yolu ile olabileceği belirtilmiştir.

Periodontal hastalıkların etyolojisinde mikroorganizmaların ve konağın oluşturduğu cevabın rolü gösterilmiştir.¹³¹ Konak tarafından oluşturulan cevabı sistemik hastalıklar, çevresel ve emosyonel faktörler etkileyebilmektedir.¹ Diabetes mellitusun insanlarda periodontal hastalık gelişimi için risk faktörü olduğu kabul edilmektedir.^{132,133,134,135} Diabet türleri içerisinde insanlarda en fazla izlenen tür olan tip 2 DM prevalansının 65 yaş üzerinde ve bazı etnik gruplarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹³⁶ Tip 2 DM'de izlenen periodontal hastalık prevalansının 2-6 kat daha fazla olabileceği saptanmış¹³⁷ ve tip 1 ve tip 2 DM'nin periodontal hastalık belirleyicileri olabileceği ve periodontal hastalığın bir diabet komplikasyonu olarak kabul edilmesi gerektiği bildirilmiştir.³⁶ Diabette izlenen periodontal hastalıkların artmış prevalansının ve şiddetinin altında yatan etmenler çeşitli çalışmalarda DOS ve dişeti dokusu örneklerinde araştırılmıştır.¹³⁵ Bu çalışmalardan bazıları patojenik bakterilere gelişen cevapta nötrofil hareketi ve fonksiyonlarında izlenen bozuklukların artmış doku yıkımı ile

ilişkili olduğunu bildirmişken ^{68,69} bazı çalışmalar da LPS gibi mediatörlere karşı oluşturulan artmış enflamatuvar cevabın doku yıkımı üzerinde etkili olduğunu bildirmişlerdir.¹³⁸ Diabet varlığında proenflamatuvar monosit cevabının arttığı ve bu cevabın diabetli bireylerde periodontal hastalık şiddeti ile ilişkilendirilen TNF- α salınımında artışa neden olduğu gösterilmiştir.^{139,140,141} Hiperglisemi sonucunda oluşan AGE'lerin ve reseptörlerinin diabet komplikasyonlarına neden olan hücresel disfonksiyonları yönlendiren progresyon faktörü olarak fonksiyon gördüğü ileri sürülmektedir.¹⁴² Farelerde yapılan bir çalışmada, çözünebilir RAGE'lerin oluşturduğu blokajın, oluşturulan deneysel periodontitis modelinde doza bağımlı olarak kemik kaybını azalttığı ve dişeti dokusunda proenflamatuvar sitokin oluşum düzeyini düşürdüğü saptanmış ve RAGE ile diabette izlenen periodontal hastalık patogenezi arasında ilişki olabileceği ileri sürülmüştür.^{143,144}

Diabetli hastalarda sitokinlerin sistemik etkilerini inceleyen araştırmalar arasında IL-8 düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalar da saptanmıştır. Aseptomatik bakteriürinin diabetli kadın hastalarda kan ve üredaki etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada ürede araştırılan sitokinlerden IL-6'nın konsantrasyonunun anlamlı oranda düşük olduğu, IL-8 konsantrasyonunda kontrol grubunda izlenen düşük düzeyin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.¹⁴⁵ Ürede izlenen lökosit miktarındaki azalmanın IL-6 ve IL-8 sitokinlerine ait konsantrasyonlarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu hastaların kan örnekleri LPS ile stimule edilerek monositlerin sitokin üretme kapasiteleri değerlendirilmiş ve monositler tarafından stimülasyon sonrası üretilen TNF- α ve IL-6 konsantrasyonlarının kontrol grubuna oranla düşük olduğu tespit edilmiştir. Sitokin düzeylerindeki azalmanın genetik faktörlere veya diabete bağlı hücresel defektler ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.¹⁴⁵ Diabetin anjiogenezis üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla ratlarda yapılan bir çalışmada endotelin, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve IL-8 düzeyleri incelenmiştir.¹⁴⁶ Çalışmada diabetin IL-8 aracılı anjiogenezisi inhibe ettiği ve bu etkinin diabette izlenen hiperglisemi ve azalmış kan hacmi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.¹⁴⁶ Srinivasan ve ark. tarafından yapılan çalışmada

glukozun insan aort endotel hücrelerinde IL-8 üretiminde artışa neden olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁷ IL-8 düzeyindeki artışın ise endotel hücrelerine monosit adezyonunu arttırdığı saptanmıştır. Çalışma sonuçlarına dayanarak glukoz ile IL-8 aktivasyonunun diabette izlenen hiperglisemi aracılı vasküler hastalıklarda önemli bir mekanizma olduğu ileri sürülmüştür.¹⁴⁷ Tip 1 ve tip 2 DM'li hastaların serum IL-8 düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, her iki diabet tipinde de serum IL-8 konsantrasyonunun kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmış; diabetli hastalarda izlenen PMNL uyarılması ve uyarılara verilen defektif yanıtların diabetin metabolik kontrolü ve süresine bağlı olduğu bildirilmiştir.¹⁴⁸

Yapılan literatür araştırmasında diabetli hastalarda DOS ve dişeti dokusunda IL-8 düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Diabetli hastalarda bahsedilen çalışmalarda da gösterilmiş olduğu gibi dişeti dokusunda ve DOS örneklerinde de IL-8 düzeyinin farklılık gösterebileceği ve IL-8'in diabetli hastalarda izlenen periodontal hastalıklarda rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Bütün bu bilgilerin değerlendirilmesi sonucunda günümüzde periodontal dokularda gelişen yıkımda nötrofillerde veya nötrofillerin IL-8'i de içeren kemotaktik faktörlerindeki defektlerin veya fonksiyonlarını değiştirebilecek etmenlerin rol aldığı kabul edilmektedir. Çalışmamızda amacımız doğrultusunda tip 2 DM'li bireylerde izlenen kronik periodontitis ile sistemik açıdan sağlıklı bireylerde izlenen kronik periodontitisin doku enflamatuvar hücre düzeyleri, doku IL-8 pozitif hücre değerleri ve DOS parametrelerindeki IL-8 düzeyleri kontrol grupları ile birlikte gruplararası, tedavi öncesi ve tedavi sonrası elde edilen parametrelerin birbiri ile grup içi karşılaştırmaları yapılarak klinik parametreler ile IL-8 düzeyleri arasındaki olası korelasyonları incelendi.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası DM ile ilgili laboratuvar değerleri incelendiğinde ortalama HbA_{1c} değerinde azalma izlenirken açlık kan şekeri ortalama değerinde artış olduğu görülmüştür. Çalışmamızda DM grubunda

periodontal tedaviyi desteklemek amacıyla lokal veya sistemik kemoterapötikler kullanılmamıştır. Literatürde DM hastalarında uygulanacak tedavi yöntemleri hakkında çelişkiler izlenmekle beraber kontrol altında olan DM'li bireylerde uygulanan faz I tedavinin etkili olduğu kabul edilmektedir.¹⁴⁹ Periodontal tedavilerin DM'nin metabolik kontrolü üzerinde etkili olabileceği bildirilmiş³⁹ bunun yanında tedavi ile metabolik kontrol arasında herhangi bir ilişki gösteremeyen çalışmalar olduğu da gözlenmiştir.^{149,150} İzlenen çelişkili çalışma sonuçlarının farklı HbA_{1c} analiz metodlarından kaynaklanabileceği bildirilmiştir.^{150,151}

Çalışmamıza katılan DM ve KP grubu bireylerinde anterior dişlerde cep derinliği ≥ 5 mm olan en az 4 farklı diş olması şartları arandı ve bu dişlerdeki bölgeler örnekleme bölgeleri olarak seçildi. Kontrol (DOS) grubundaki bireylerde örnekleme bölgelerinin standardizasyonunu sağlamak amacı ile üst kanin dişlerin mezialleri ve santral dişlerin distalleri DOS örnekleme bölgeleri olarak seçildi. Gruplara dahil olan bireylerin tüm ağız klinik verileri tedavi öncesi klinik parametreler olarak kaydedildi ve hastalara oral hijyen eğitimi verildi.

DOS içeriğinin, bakteriyel plak ile periodontal doku hücrelerinin arasındaki etkileşimin sonucu olduğu belirtilmiştir.¹⁵⁹ DOS oluşumunu sulkuler ve bileşim epiteli altındaki bağ dokudaki enflamatuvar değişimlerle ilişkilendirmeye yönelik çalışmalar yapılmış ve kimyasal veya mekanik indüklemeye sonucunda kan damarlarında artan damar geçirgenliğinin DOS oluşumunu etkilediği saptanmıştır.^{110,112,152,153,154,155,156,157,158} Bu sıvının toplanması ise minimal invaziv bir prosedür olarak kabul edilmiş ve DOS'da bulunan spesifik içeriklerin analizinin bir bireyin periodontal sağlık durumunu yansıtan lokal hücresel metabolizmanın değerlendirilmesi için kantitatif biyokimyasal bir indikatör sağladığı bildirilmiştir. DOS kompozisyonu, bakteriyel plağa karşı oluşan konağın cevabının tipini ve yoğunluğunu yansıtmaması, periodontal hastalık gelişiminin büyük oranda konak cevabına dayanıyor olması nedeni ile DOS içeriğinin belirlenmesinin bir bireyin sahip olduğu dişsel/bölgesel

klirik ataçman ve alveoler kemik kaybı riskinin, periodontal hastalık gelişimi riskinin değeriendirilmesinde iyi bir yöntem olabileceğı belirtilmiştir.^{159,160}

Çalışmamızda IL-8 düzeyinin belirlenmesinde etkili bir yöntem olduğunu düşündüğümüz DOS içeriğinin incelenmesine karar verildi. Klinik ölçümlerin meydana getirdiğı mekanik uyarının DOS üzerinde oluşturacağı etki düşünülerek, örneklemelerin yapılması ve periodontal tedavilere başlanması için en erken 1 hafta sonrasına randevu verildi. DOS'un toplanması için günümüze kadar dişeti yıkama yöntemleri, kapiller tüpler ve mikropipetler ve kağıt şerit uygulama metodları kullanılmıştır.¹¹⁰ Çalışmamızda günümüzde en çok kullanılan yöntemlerden olan standart kağıt şeritler (Periopaper) kullanıldı. Kağıt şeritlerle farklı DOS toplama metodlarının varlığı göz önüne alınarak çalışmada minimal travma oluşturduğu düşünülen, kağıt şeritlerin oluk içerisinde standart bir derinliğe yerleştirildiğı Rudin ve arkadaşlarının⁸⁰ önermiş olduğu intrakrevikuler yöntem kullanıldı. Oluşabilecek kontaminasyonu en aza indirmek amacıyla ile dişler pamuk rulolarla izole edildi ve supragingival plak uzaklaştırıldı. Sıvı toplama süresi olarak 30 saniye standart süre olarak kabul edildi ve bu süre sonunda kağıt şeritte toplanan sıvı hacminin belirlenmesi için Periotron 8000 kullanıldı ve ölçümler kaydedildi. Tözüm ve arkadaşları DOS'un elektronik olarak hacminin belirlenmesi sırasında göz önüne alınması gereken noktaları değeriendirdikleri çalışmalarında, sıvı toplandıktan sonra kağıt şeritlerin Periotron'a yerleştirilmesine kadar geçen sürenin kağıt şeritlerdeki sıvının buharlaşması üzerinde etkili olduğunu ancak bu buharlaşmanın 0 ile 5 saniye karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık taşımadığını bildirmişlerdir.¹⁶¹ Çalışmamızda sıvı toplanmasının hemen ardından yapılan hacim belirleme işleminin ölçüm sırasında ve kağıt şeritlerin tüpler içerisine yerleştirilerek deney gününe kadar -70C° de saklanması ile ölçüm sonrasında oluşmuş olabilecek buharlaşmayı en aza indirdiğini ve elde ettiğimiz hacim sonuçlarının doğruluğunu etkilemediğini düşünmekteyiz.

DOS ölçümleri yapıldıktan sonra periodontal tedaviye başlanmıştır. Periodontal tedavi ile etyolojik veya hastalık gelişimine etki eden faktörlerin

eliminasyonu veya indirgenmesi, diřtařlarının uzaklařtırılması, defektif restorasyonların dűzeltilmesi, řűrűklerin tedavi edilmesi ve etkili plak kontrol yöntemlerinin uygulanması ile saęlandığı gösterilmiřtir.^{1,4,162,163} Faz I tedavi içerisinde yer alan diřtař temizlięi ve kűk yűzeyi dűzeltmelerinin hafif ve orta dűzeyli periodontal hastalığın tedavisinde etkili olduęu gösterilmiřtir. Cobb tarafından yapılan cerrahi olmayan mekanik periodontal tedavilerin literatűr deęerlendirmesinde tedavi sonrasında izlenen cep derinlięindeki azalma ve klinik ataçman seviyesindeki artıřın ortalama deęerleri hesaplanmıřtır.¹⁶² Bařlangıç cep derinlięi 4-6mm olan ceplerde, cep derinlięindeki azalma 1,29mm klinik ataçman seviyesindeki artıř ise 0,55mm olarak hesaplanırken bařlangıç cep derinlięi ≥ 7 mm olan ceplerde bu parametrelerdeki deęiřimler sırasıyla 2,16mm ve 1,29mm olarak hesaplanmış ve enflamatuar periodontal hastalık tedavisinde diřtař temizlięi ve kűk yűzeyi dűzeltmelerinin tedavinin etkin ve űnemli bir parçası olduęu vurgulanmıřtır. Molar diřlerde izlenen furkasyon problemleri cerrahi olmayan periodontal tedavilere verilen cevapta etkili olmaktadır.^{162,163} Genellikle furkasyon giriřlerinin periodontal aletlerin girmesini engelleyecek řekilde çok dar olması, anatomik olarak izlenen geliřimsel oluklar, konkaviteler, mine incileri vb yapıların furkasyon defektlerinin etkili tedavisini olumsuz yűnde etkiledięi belirtilmiřtir.^{162,163,164} Periodontal tedavi bařarısı űzerindeki olası etkileri dűřűnűlerek, tedavi etkinlięinin ve dolayısı ile tedavi sonrası sonuçlarının olabildięince standardizasyonunu saęlamak amacı ile çalıřmamızda űrnekleme bűlgeleri olarak tek kűklű diřler seçildi.

Diřtař temizlięi ve kűk yűzeyi dűzeltme tedavilerinin sonuçlarının deęerlendirilmesinin 4 hafta sonrasında yapılması gerektięi belirtilmiřtir.¹ Bu sűrecin, hem epitel hem de baę doku için yeterli iyileřme sűresi saęlamanın yanı sıra hasta tarafından uygulanan oral hijyen uygulamalarının geliřimi için de yeterli sűre saęlamakta olduęu dolayısı ile Faz I tedavi sonuçlarının doęru bir řekilde deęerlendirilmesine olanak saęladığı bildirilmiřtir.¹ çalıřmamızda hastaların mevcut diř sayıları gűz űnűnde bulundurularak genellikle tűm ağız diřtař temizlięi ve kűk yűzeyi dűzeltme iřlemleri bir hafta ara ile 4 seansta, lokal anestezi altında tamamlanırken, periodontal tedaviye űrnekleme yapılan

bölgelerden başlandı. Tedavi sonrası klinik ölçümler tedavilerin bitiminden en erken bir hafta sonra, tedavi sonrası örnekleme ise klinik ölçümlerden en erken bir hafta sonrasında yapıldı ve böylece tedavi sonrasında değerlendirme ve tedavi sonrası örnekleme için yeterli süre sağlandı.

Tedaviye başlandığı gün doku örnekleri de elde edildi. Doku örnekleri alınmalarının hemen ardından serum fizyolojik ile nemlendirilmiş spanç içerisinde patoloji laboratuvarına ulaştırıldı ve örnekler frozen tekniği ile takibe alındı. Örneklerin takibe alınmasına kadar geçen sürenin kısa olması ve bu süreçte örneklerin uygun ortamda saklanarak laboratuvara ulaştırılması nedeni ile incelenen doku örneklerinin alındıkları andaki fizyolojik özelliklerini taşıdıkları düşünülmektedir. Doku takibinde alınan kesitlerden biri hematoksilen ve eozin ile boyanırken diğer kesit IL-8 pozitif boyanan hücrelerin saptanması amacı ile immünohistokimyasal takibe alındı. Periodontal hastalığa bağlı enflamatuvar değişiklikler saptanırken kesitlerdeki mikst tip mononükleer enflamatuvar hücreler, plazma hücreleri, lökosit hücreleri ve bu hücrelerin genel olarak değerini yansıtan total enflamatuvar hücre değeri göz önüne alındı. Dokuda IL-8 boyamasının değerlendirilmesi ise mikst tip mononükleer enflamatuvar hücrelerde, epitel hücrelerinde, fibroblast hücrelerinde yapıldı ve boyanan hücrelerin alınan örnekteki genel değeri ise IL-8 boyanan ortalama hücre değeri olarak değerlendirildi. Kontrol örnekleri ise kron boyu uzatma, gingivoplasti, ortodontik diş çekimi işlemleri sırasında sağlıklı olarak kabul edilen dişetinden elde edildi.

Tedavi başlangıcında gruplar arası klinik parametreler değerlendirildiğinde genel CD ve KAS değerlerinin KP grubunda anlamlı derecede farklı olduğu ancak örnek alınan dişlere ve örnek alınan bölgelere ait CD ve KAS parametreleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı izlendi. Faz I tedavi sonrasında klinik parametrelerin ortalamalarında izlenen azalmanın sadece KP grubunda örnek alınan bölgeye ait PI değerinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. DM ve KP gruplarında tedavi sonrasında genel PI değerinde izlenen azalmanın anlamlı derecede farklı

olduğu görüldü. DM ve KP gruplarında tedavi sonunda izlenen klinik parametrelerdeki azalma kontrol (DOS) grubu ile karşılaştırıldığında azalmanın anlamlı derecede farklı olduğu belirlendi.

Periodontal tedavi sonrasında izlenen klinik parametrelerdeki azalmanın klinik enflamasyonun azalmasıyla ve buna bağlı olarak enflamatuvar hücre popülasyonundaki azalma, cep sıvısı akışındaki azalma ve bağ dokuda izlenen iyileşme ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.^{165,166} Tedavi sonunda klinik parametrelerde izlenen azalmaya paralel olarak dişeti dokusu ve DOS içeriğindeki IL-8 düzeylerindeki farklılıkları belirleyebilmek amacı ile tedavi sonrasında DOS ve dişeti dokusu örneklemeleri tekrarlandı.

DOS örnekleri içerisindeki IL-8 düzeylerinin belirlenmesi için ELISA analizinden yararlanıldı. Analiz sonucunda elde edilen veriler IL-8 total miktarı olarak belirlenirken birim hacimdeki IL-8 miktarı konsantrasyon olarak hesaplandı. Standart kağıt şeritlerle toplanan DOS'un kağıt şeritlerden ayrıştırılması işleminde %100'e yakın oranda ayrıştırma sağladığı gösterilmiş olan santrifüj ile ayrıştırma tekniği kullanıldı.^{110,167}

Lamster ve arkadaşları tarafından yapılan DOS'daki lizozomal enzim aktivitesinin 4 farklı analiz metoduyla değerlendirildiği çalışmada DOS hacminin doğru olarak belirlenmesindeki güçlükler nedeni ile veri sunumlarında konsantrasyonun uygun bir yöntem olmadığı belirtilmiştir.¹⁶⁸ Yapılan analizlerde total miktarın veri sunumu için tercih edilmesi gereken yöntem olduğu bildirilmiştir.¹⁶⁸ Bununla beraber literatürde verilerin total miktar ve konsantrasyon olarak sunulmasının bireyler arasındaki hastalık aktivite farkının belirlenmesinde kullanılabileceğini bildiren çalışmalara da rastlanmaktadır.^{169,170} Bu çalışmalarda, hastalık aktivitesi izlenen hastalarda enzim aktivitesinin buna bağlı olarak enzim total miktarının ve DOS hacminin artma eğiliminde olduğu, bu iki parametre yardımıyla hesaplanan konsantrasyon miktarının da dolayısıyla hastalık gelişimi göstermeyen bireylere oranla daha düşük düzeyde izleneceği bildirilmiştir.^{169,170} Yapılan çalışmalarda DOS hacmindeki artışın primer olarak

lokal üretilen maddelerin konsantrasyonunda azalmaya neden olabileceği^{168, 171} bununla beraber sistemik sirkülasyondan gelen yapıların etkisi ile konsantrasyonda artış izlenebileceği¹⁷² bildirilmiştir. Farklı araştırma alanlarında yapılan laboratuvar çalışmaları değerlendirildiğinde DOS verilerinin hem total hem de konsantrasyon olarak belirtilmesinin daha duyarlı olacağı, bu verilerle beraber DOS hacmi verilerinin belirtilmesinin de değerlendirilme açısından kolaylık sağlayacağı bildirilmiştir.¹¹⁰ Bu nedenle çalışmamızda IL-8 total miktarı, DOS hacmi ve IL-8 konsantrasyon verileri tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri hesaplanarak karşılaştırıldı.

Tedavi öncesi DOS IL-8 parametreleri karşılaştırıldığında DM ve KP grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi. DM ve KP grupları ile kontrol (DOS) grubu karşılaştırıldığında DOS hacminin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu, IL-8 konsantrasyonunun ise kontrol (DOS) grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü.

Sağlıklı bölgelerde dişeti oluşuna minimal düzeyde nötrofil akımı olduğu ve sağlıklı dişeti dokularında nötrofil, monosit/makrofaj varlığı bilindiğinden kontrol grubunda IL-8'in bulunması beklenen bir bulgudur.

Chung ve ark.¹⁷³ IL-8 ve β -glukuronidaz seviyelerini değerlendirdikleri çalışmada kontrol grubunda izlenen IL-8 konsantrasyonu periodontitis grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda anlamlı olmamakla beraber IL-8 total miktarı daha yüksek izlenmiştir.¹⁷³ Jin ve ark. sağlıklı kontrol grubu ile kronik periodontitisli bireylerde bulunan sağlıklı, gingivitisli ve periodontitisli bölgelerde IL-8 ve granülosit elastaz düzeyleri incelemiştir.¹⁷⁴ Sağlıklı kontrol grubunda IL-8 konsantrasyonu ve IL-8 total miktarı periodontitisli bireylerdeki sağlıklı, gingivitisli ve periodontitisli bölgelerden yüksek bulunmuştur. Periodontitisli bireylerde bölgeler değerlendirildiğinde sağlıklı bölgede izlenen IL-8 konsantrasyonunun gingivitis ve periodontitis bölgelerine göre anlamlı derecede yüksek bulunurken total IL-8 miktarı açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir.¹⁷⁴ Lokalize juvenil periodontitisli

bireylerde IL-8 düzeyinin değerlendirildiği çalışmada, total IL-8 miktarı kontrol grubuna göre düşük bulunurken IL-8 konsantrasyonu kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ancak bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.¹⁷⁵ Kontrol gruplarında izlenen artmış IL-8 düzeyleri çalışmamızla uyumlu şekilde yüksek bulunmuştur.

Gamonal ve ark. tarafından yapılan çalışmada erişkin periodontitisli hastaların DOS ve doku örneklerinde IL-1 β , IL-10, RANTES ve IL-8 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.⁷⁶ EP grubunda IL-8 total miktarının ve IL-8 konsantrasyonunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla olduğu tespit edilmiştir.⁷⁶ Mathur ve ark.¹⁷⁶ ve Tsai ve ark.¹⁷⁷ tarafından yapılan çalışmalarda da IL-8 total miktarının kontrol gruplarına oranla anlamlı oranda yüksek olduğunu ancak IL-8 konsantrasyonu açısından bir fark olmadığını tespit etmişlerdir. Kurdowska ve ark. kronik periodontitisli ve tedaviye cevap vermeyen kronik periodontitisli bireylerde DOS'da IL-8 ve anti-IL-8 antikor düzeylerini incelemişlerdir.¹⁷⁸ Kronik periodontitis grubunda IL-8 konsantrasyonu ve anti-IL-8 antikor düzeyleri tedaviye cevap vermeyen kronik periodontitis grubuna göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur.¹⁷⁸ Bu bulgular çalışmamızda izlenen kontrol grubu verileri ile uyumlu bulunmamıştır.^{76,176,177,178}

Tözüm ve ark. yapmış oldukları çalışmada yapılan ölçümlerden sonra ölçüm cihazının üzerinde kalan sıvı miktarı değerlendirilmiş ve kalan sıvı hacminin ölçülebilir bir miktar olduğu, kalan sıvı miktarının genellikle küçük deney hacimlerinde daha fazla olduğu saptanmıştır.¹⁶¹ Yapılan bu çalışmalarda^{76,176,177} kontrol gruplarının DOS hacimleri, bizim çalışmamıza benzer şekilde, test gruplarına oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. DOS hacimlerinin küçük olması nedeni ile bu çalışmalarda ve çalışmamızda ölçüm cihazı üzerinde kalan sıvı miktarının daha fazla olabileceğini ve ölçülebilir bir miktar olabileceği belirtilen¹⁶¹ sıvı kaybının da toplandığı düşünülen sıvı hacmi miktarını değiştirebildiğini, dolayısıyla total miktarı etkileyebildiğini ve konsantrasyon hesaplamalarında etkili olmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte total IL-8 miktarının kontrol grubunda düşük olduğu bulunmuştur. Bu nedenle de daha düşük olan DOS hacmine total miktarın bölünmesiyle elde edilen IL-8 konsantrasyon miktarının KP ve DM gruplarına oranla yüksek bulunmasının aslında dikkatle değerlendirilmesi gereken göreceli bir farklılık olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız bu bulgular ışığında DOS parametrelerinin değerlendirilmesinde total miktar, konsantrasyon ve DOS hacminin birlikte değerlendirilmesinin daha anlamlı olduğunu bildiren diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.¹¹⁰

Çalışmamızda grup içi karşılaştırmalarda DM ve KP gruplarında tedavi sonrasında DOS hacminde ve IL-8 total miktarında izlenen azalma anlamlı bulundu. Her iki grupta IL-8 konsantrasyonunda izlenen azalmanın istatistiksel anlam taşımadığı saptandı.

Literatürde cerrahi olmayan periodontal tedavi sonunda DOS IL-8 düzeylerinin inceleyen çalışma sayısının az olduğu belirlenmiştir. Jin ve ark. çalışmalarında tedavi sonunda periodontitisli bireylerde sağlıklı, gingivitisli ve periodontitisli bölgelerde total IL-8 miktarında ve IL-8 konsantrasyonunda azalma izlendiğini ancak bu azalmanın sadece gingivitis grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptamışlardır.²² Gamonal ve ark. ise tedavi sonrasında IL-8 total miktarındaki azalmayı istatistiksel olarak anlamlı bulurken konsantrasyondaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulmuşlardır.⁷⁶ Tsai ve ark. çalışmalarında ise tedavi öncesi ve tedavi sonrası DOS parametreleri karşılaştırıldığında DOS hacmi ve total miktarındaki azalma anlamlı bulunmuştur.¹⁷⁷ Chung ve ark. total miktar veya konsantrasyon açısından IL-8 seviyelerinde bir fark izlememişlerdir.¹⁷³ Hızlı ilerleyen periodontitisli ve EP'li hastalarda DOS ve doku IL-8 düzeylerini değerlendiren bir başka çalışma da ise kontrol grubuna göre tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında IL-8 konsantrasyonunun periodontitis gruplarında anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür.¹⁷⁹

Jin ve ark. çalışmalarında mikrobiyolojik olarak da tedavi öncesinde ve sonrasında değerlendirme yapmışlardır.²² Tedavi sonrasında belirlenmiş olan bakteri türlerini değerlendirmişler ve bakterilerin izlenmediği grupta klinik parametrelerdeki azalmanın ve IL-8 total miktarı, IL-8 konsantrasyonu ve DOS hacmindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır. Bakterilerin izlendiği grupta ise tedavi sonrasında klinik parametrelerde azalma sağlanamadığını ve IL-8 konsantrasyonu, IL-8 total miktarı ve DOS hacminin artmış olduğunu saptamışlardır.²² Bu bulgulara dayanarak periodontopatojenlerin meydana getirdiği enfeksiyonun ve IL-8 aracılı elastaz aktivitesinin iyileşme sürecini etkileyebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Periodontal dokularda bakterilere ve LPS'lerine verilen immün cevap hastalık gelişiminde etkili olmaktadır. Periodontal dokularda yıkım oluşturma özellikleri gösterilmiş mikroorganizmalardan *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*) ve *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*A.a*), Doungudomdacha ve ark. çalışmasında faz I tedavi sonrası miktarlarındaki azalma yönünden değerlendirilmiştir.¹⁸⁰ EP hastalarda yürütülen çalışmada incelenen bakteri türlerinin tümünde periodontal tedavi sonrasında (2 hafta ile 3-6 ay) azalma izlenmiş ancak bakteri türlerinin hiçbirisi tamamen elimine edilememiş ve *P. gingivalis*'in en fazla izlenen tip olduğu saptanmıştır.¹⁸⁰ EP gelişiminde majör etyolojik ajanlardan olduğu kabul edilen *P. gingivalis*'in ürettiği gingipainler (sistein proteinazlar) konak proteinlerini aktive edebilme veya indirgeyebilme özelliğine sahip virülans faktörleridir.¹⁸¹ *P. gingivalis*in dişeti fibroblastlarından IL-8 ve IL-6 üretimini indüklediği gösterilmiştir.¹⁸² Sugano ve ark. *P. gingivalis* enfeksiyonunda makrofaj benzeri insan hücrelerinin verdiği sitokin cevabını incelemişler ve 6 saatlik değerlendirmede IL-8 indüksiyonunun anlamlı derecede fazla olduğunu, 24 saat sonundaki değerlendirmede izlenen düzeyin azalmış olmakla beraber kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek olduğunu bulmuşlardır.¹⁸³ Steffen ve ark. dişeti fibroblastlarından *P. gingivalis* indüksiyonunda mediatör ve sitokin salınımını değerlendirdikleri çalışmalarında *P. gingivalis*'in oluşturduğu tripsin benzeri proteaz aktivitesinin IL-6 ve IL-8'in azalmış ekstraselüler düzeyi ile

ilişkili olduğunu göstermişlerdir.¹⁸⁴ Bu çalışmada artan inkübasyon süresine bağlı olarak sitokin seviyesinde izlenen azalmanın hücrelerin sitokin üretimindeki azalmadan çok bakteri tarafından üretilen sitokin proteolitik yıkımından kaynaklandığı ve IL-8'in de doza ve zamana bağlı olarak bu proteolitik aktiviteye duyarlılık gösterdiği saptanmıştır. Dişeti fibroblastları anti-P. gingivalis antikorlu içeren serum varlığında P. gingivalis ile ilişkileri açısından incelendiğinde IL-8 düzeyinin anlamlı oranda fazla olduğu görülmüş ve buna bağlı olarak antikorun P. gingivalis'in IL-8 indüksiyon faktörlerini bloke etme özelliğine sahip olabileceği bildirilmiştir.¹⁸⁴ Huang ve ark. epitel hücrelerinin A.a. varlığında IL-8 salınımını değerlendirdikleri çalışmalarında IL-8 düzeyinin 6 saat sonunda en üst seviyeye ulaştığı 12 saat sonunda bazal seviyeye gerileyen IL-8 düzeyinin 50 saat sonunda da yine bu seviyede izlendiği saptanmıştır.¹⁸⁵

Periodontopatojen mikroorganizmaların IL-8 düzeyleri üzerine etkileri çalışmalarla değerlendirilmiştir.¹⁸⁰⁻¹⁸⁵ Deneysel ortamlarda elde edilen bu sonuçların in vivo olarak benzerlik göstereceği düşünülmekle beraber lokal ve sistemik olarak IL-8 ve diğer sitokinlerin oluşumunu, aktivasyonunu, etkilerini artırabilecek veya indirgeyebilecek dolayısı ile in vivo sonuçların farklı olmasını sağlayabilecek faktörler olabileceğinin göz ardı edilmemesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ancak in vivo çalışma şartlarının zorlukları, çalışma modellerinin kısıtlılığı ve etik nedenlerle bu çalışmaların gerçekleştirilmesi mümkün gözükmemektedir. Bu nedenle in vitro çalışmaların, bakterilerin oluşturdukları biofilm içerisinde gösterdikleri özelliklerin değişebileceği, farklı bakterilerden oluşan bir ortamda verilen cevabın farklı olabileceği düşüncesine dayanarak farklı tipte bakteriler veya plak örnekleri ile farklı tipte periodontal hücreler üzerinde bu çalışmaların yapılmasının IL-8 ve diğer sitokinlerin düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalarda daha anlamlı olabileceğine inanmaktayız.

Tedavi sonrasında, periodontal dokuların iyileşmesine paralel olarak IL-8 total miktarında ve DOS hacminde azalma izlenmiştir. Klinik iyileşmenin varlığına dayanarak mikrobiyal florada ve buna bağlı gram-negatif bakterileri

düzeylerinde azalma olduğunu düşünmekteyiz. Yapılan çalışmalarda bakteri örneklerinin alınmasının ve bu örneklerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası düzeylerinin DOS ve doku örneklerindeki değişimler göz önüne alınarak değerlendirilmesinin daha anlamlı olabileceğine inanmaktayız. Farklı bakteri tiplerinin sahip oldukları virölans faktörlerinin ve bu faktörlerin dokulardaki etkilerinin değerlendirilmesine yönelik çalışmaların artırılmasının hastalık gelişimini ve konak cevabını araştıran çalışmalar açısından gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde IL-8 ile ilgili yapılmış olan çalışmalar incelendiğinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası DOS değerlerine bakılan az sayıda çalışma olduğu ve tip 2 DM hastalarında DOS'da IL-8 düzeylerinin incelemiş olan bir çalışma olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda ve diğer çalışmalar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası IL-8 konsantrasyon ve IL-8 total miktarı sonuçlarının uyumlu olmaması çeşitli faktörlere bağlı olabilir. Yukarıda bahsedilen bakteriyel farklılıkların yanı sıra yapılan çalışmalar incelendiğinde örnekleme yapılan hasta gruplarının, periodontal hastalık tiplerinin, örnekleme için belirlenen bölgelerdeki hastalık düzeyinin, örnekleme yapılan dişlerin, örnekleme yapılan bölgelerin farklı olduğu görülmektedir. Bunun yanında örneklemede standart olarak belirlenen sürelerin, standart kağıt şeritlerin periodontal cebe uygulanış metodlarının, kağıt şeritlerle toplanan sıvı hacimlerinin ölçüm yöntemlerinin, tedavi sonrasında örnekleme tekrarlanması için belirlenen sürenin, tedavi sonu değerlendirmelerinin de farklılık gösterdiği izlenmektedir. Çalışmalardan elde edilen verilerin sunumlarındaki farklılıkların olduğu gözlenmekte bu nedenle de yapılacak karşılaştırmalarda veri sunum yöntemlerinin dikkatle değerlendirilmesi gerektiği görülmektedir.

DOS ile ilgili yapılan çalışmalarda sonuçlar değerlendirilirken dikkate alınması gereken bir diğer nokta da DOS'un doku kaynaklı bir sıvı olduğu kabul edilmiş olmakla beraber, bu sıvının, doku özelliklerini tamamen yansıtmayabileceği ve mikroorganizmaların veya ürünlerinin sıvı içeriğini değiştirebileceğidir.¹⁵⁹ Bu nedenle DOS çalışmalarında sıvı içeriğinin

kaynağının anlaşılması yönünden doku örneklemelerinin de yapılması anlamlı gözükmemektedir.

Çalışmamızda dişeti doku örneklerinden alınan kesitlerden biri hematomaksilen ve eozin ile boyanarak dokudaki mikst tip mononükleer enflamatuvar hücreler, plazma hücreleri ve lökosit hücreleri derecelendirilmiş, ikinci kesit ise immünohistokimyasal olarak boyanarak IL-8 boyanan epitel, fibroblast ve mononükleer enflamatuvar hücre değerleri açısından sınıflandırılmıştır. Tedavi öncesi enflamatuvar hücre değerlerine bakıldığında KP grubundaki mononükleer enflamatuvar hücre değeri haricinde incelenen tüm hücre değerlerinin, DM ve KP gruplarında kontrol (doku) grubuna göre düşük olduğu belirlendi. Gruplar arasında ilişkiler incelendiğinde DM ve kontrol (doku) grubu arasında plazma hücre değeri ve lökosit hücre değeri açısından izlenen ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. IL-8 pozitif boyanan hücrelerin değerlendirildiği kesitlerde kontrol (doku) grubunda mononükleer enflamatuvar hücre değeri ve epitel hücre değeri DM ve KP grubuna göre düşük bulunurken IL-8 pozitif boyanan fibroblast hücre değerinin kontrol grubunda daha yüksek olduğu izlendi. Bu ilişkiler gruplar arasında incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmadıkları görüldü.

Tedavi öncesinde enflamatuvar hücre değerlerinin kontrol grubunda anlamlı derecede olmasa da daha yüksek oranda izlenmesi beklenen bir bulgu değildir. Kontrol grubu örnekleri klinik olarak sağlıklı bölgelerden elde edilmiştir. Histolojik olarak DM ve KP grubuna göre daha fazla izlenen enflamatuvar hücre yoğunluğu subklinik düzeyde izlenen bir dişeti enflamasyonunun göstergesi olabileceği gibi dişeti dokusunda immün cevabı oluşturmak üzere lokalize olan hücrelerin göstergesi de olabileceği düşünülmüştür. IL-8 boyanan hücre değerlerine bakıldığında kontrol grubunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında mononükleer enflamatuvar hücre ve epitel hücre değerlerinin fibroblast hücre değerinden daha düşük olması üretilen IL-8'in bakterilerin oluşturduğu uyarıdan çok dişeti dokusunda normal nötrofil döngüsünü sağlar nitelikte olduğunu düşündürmektedir. DM ve KP grubunda IL-8 boyanan hücreler

değerlendirildiğinde epitel hücrelerindeki ve mononükleer enflamatuvar hücrelerindeki boyanmanın kontrol grubuna göre daha fazla olması IL-8 üretiminin bu gruplarda bakteriyel uyarıya karşı oluşturulduğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla kontrol grubunda izlenen hücre yoğunluğu normal immün cevap bulgusu kabul edilebilir. Bunun yanında tedavi öncesi alınan örnekler detartraj ve kök yüzeyi düzeltme işlemleri sırasında alınmış örnekler olup, kontrol doku grubundaki örneklerle oranla alınan dişeti dokuları daha küçük ve marjinal dişetinde sınırlı olarak alınmışlardır. Bu nedenle KP ve DM gruplarında alınan dişeti örneklerinin koronal dişetindeki bulguları yansıttıkları, apikal yönde cep tabanını da içerecek şekilde örnekler alındığında ve bu örnekler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında enflamatuvar hücre yoğunluğunda çok büyük bir ihtimal ile artış izlenebileceği göz ardı edilmemelidir.

Gruplar arasında enflamatuvar hücre değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ile DM grubu arasında dokuda izlenen enflamatuvar hücre tipleri arasında farklılıklar olduğu görüldü. Bu farklılık alınan doku bölgelerinden kaynaklanmış olabileceği gibi DM'ye bağlı olarak enflamatuvar cevapta izlenen bir baskılanmanın göstergesi de olabilir. Özellikle lökosit hücre değerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede az izlenmesi DM'ye bağlı olarak nötrofil kemotaksisinde azalmanın bildirildiği çalışmalarla uyumlu gözükmemektedir.^{68,69}

Tedavi sonrasında enflamatuvar hücre değerlerine bakıldığında genel olarak tüm değerlerde tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında azalma olduğu izlendi. Kontrol grubuna göre hücre değerlerinin daha düşük izlendiği tedavi sonrası değerler karşılaştırıldığında DM grubunda plazma hücre değeri ve lökosit hücre değerinin, KP grubunda lökosit hücre değerinin anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Hücre değerlerinde izlenen bu düşüş tedavi sonucunda klinik verilerin iyileşmesi ile uyumlu olarak beklenen bir bulgudur. Tedavi sonrasında IL-8 pozitif boyanan hücre değerleri incelendiğinde epitel hücre değeri ve mononükleer enflamatuvar hücre değerinde tedavi öncesine göre düşüş olduğu izlendi ve bu bulgunun enflamasyonun azalması ile uyumlu

olduğu düşünöldü. IL-8 boyanan fibroblast hücre değeri tedavi sonunda DM grubunda artış gösterirken KP grubunda değışim göstermediğı saptandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası IL-8 boyanan hücre değeri incelendiğinde, epitel hücre değeri ve mononökleer enflamatuvar hücre değeriindeki azalma ve fibroblast hücre değeriindeki artış, tedavi öncesinde enflamatuvar karakterli gözöken IL-8 üretiminin tedavi sonucunda olağan nötrofil döngüsünü sağlar görünüm kazandığını düşöndörmektedir.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası IL-8 boyanan hücre değeri grup içinde karşılaştırıldığında; DM ve KP gruplarında mononökleer enflamatuvar hücre değeri ve epitel hücre değeriindeki azalmanın anlamlı olduğı izlendi.

DOS'da izlenen IL-8, RANTES ve dişeti dokusu örneklerinde izlenen CCR5 kemokin reseptör düzeylerinin EP'li bireylerde incelendiğı bir çalışmada IL-8 total miktarında tedavi sonrasında görölen azalmanın anlamlı olduğı bildirilmiştir.¹⁸⁶ DOS IL-8 total miktarında cep derinliğinin artışı ile azalma izlendiğı ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Tedavi sonrasında sitokin miktarlarında ve dişeti dokusuna hücre infiltrasyonunda izlenen azalma ile klinik parametreler arasında bir ilişki kurulamamış ve klinik parametrelerin varolan hastalık aktivitesini yansıtmayabileceğı bildirilmiştir.¹⁸⁶

Hızlı ilerleyen periodontitis ve EP'li hastaların tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında dişeti dokusundaki enflamasyon şiddeti ve IL-8 boyanma yoğunluğunun değeriendirildiğı bir çalışmada tedavi sonrasında enflamasyon şiddetinin ve IL-8 boyanma düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir.¹⁷⁹ Gamonal ve ark. diştaşı temizliği sonrasında EP'li hastaları idame programına almışlar ve bu hastalarda 2 aylık süreç içerisinde ≥ 2 mm ataçman kaybı gösteren bölgeleri periodontal hastalığın aktif olduğı bölgeler olarak belirlemişlerdir.⁷⁶ Aktif hastalık bölgesi olarak belirlenen bölgelerden ve aynı bireyde bulunan inaktif bölgelerden ve sağlıklı kontrol grubundan elde edilen biyopsi örnekleri enflamatuvar hücreler açısından ve alınan DOS örnekleri IL-1 β , IL-10, RANTES

ve IL-8 açısından değerlendirilmiştir. Periodontitisli bireylerden elde edilen doku örneklerinde bileşim epitelinin altında perivasküler dokuda ve plağa komşu bölgede enflamatuar hücreler izlenmiştir. Kontrol örneklerinde enflamasyon derecesi dokuya infiltre olan hücre düzeyini yansıtacak şekilde düşük bulunmuştur. İnaktif bölgelerden elde edilen biyopsilerde bağ dokuda iyi organize olmuş ve yoğun hücre infiltrasyonu izlenirken infiltrasyonun oral epitele kadar uzanmadığı görülmüştür. Aktif bölgelerde enflamasyon derecesinin inaktif bölgelerden fazla olduğu saptanmış, hücre infiltrasyonunun bağ dokuda oral epitelin altına kadar uzandığı görülmüştür. DOS IL-8 değerleri açısından karşılaştırıldığında kontrol grubu konsantrasyon ve total miktarı değerlerinin EP'li hastaların aktif ve inaktif bölgelerinden elde edilen değerlerinden anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Tedavi sonrasında EP'li hastalarda IL-8 total miktarında ve IL-8 konsantrasyonunda azalma izlenmiş ancak tedavi sonrası DOS IL-8 değerleri açısından inaktif ve aktif bölgeler arasında bir fark saptanmamıştır. Araştırmacılar sitokin üretiminin, sadece dişeti enflamasyonunu yansıtmayabileceğini ve enflamasyonun klinik bulguları ile hastalık aktivitesi arasında farklılık olabileceğini bildirmişlerdir.⁷⁶

Çalışmamızda klinik parametrelerle doku örneklerinde incelenen enflamatuar hücre değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde tedavi öncesinde, DM grubunda CD genel, KAS genel, PI diş, PI böl, KAS böl parametreleri arasında; KP grubunda CD böl ve KAS genel arasında anlamlı ilişkiler olduğu görülmektedir. Tedavi sonrasında DM grubunda IL-8 boyanan hücrelerle PI genel, CD diş, GI diş, CD böl arasında; KP grubunda enflamatuar hücre değerleri ve IL-8 boyanan hücre değerleri ile CAL genel, CD diş, PI diş, CD böl, PI böl arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler olduğu izlenmektedir. Bu ilişkiler enflamasyonun azalmasına paralel olarak değişim göstermekle beraber “enflamasyonun klinik görüntüsünün dokuda izlenen hücresel değişimleri yansıtmayabileceği”⁷⁶ göz ardı edilmemelidir. Değerlendirilmesi gereken bir diğer faktörde bu ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğudur; klinik parametreler ile enflamatuar hücre ve IL-8 boyayan hücre değerlerini etkileyebilecek göz önüne alınmamış ortak bir değişken olabileceği ve bu

değişkenin izlenen ilişkileri anlamlı kılabilceği de unutulmamalıdır. Örneğin; çalışmamızda değerlendirilmiş olan PI değeri kantitatif bir ölçümdür ve plak içeriğini yansıtmaktadır. Plak içeriğinde bulunan patojenitesi yüksek bir bakteri tipinin enflamasyonun hem klinik görüntüsünü hem de histolojik olarak kesitlerde izlenen hücre tipini değiştirebileceğini ve istatistiksel olarak izlenen ilişkileri etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Tedavi öncesinde klinik parametrelerle DOS IL-8 düzeyi arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde DM grubunda CD böl ile konsantrasyon arasında, KP grubunda GI genel ile DOS hacmi arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Tedavi sonrasında her iki grupta da DOS hacmi ile izlenen anlamlı ilişkilerin sayısında artış izlenirken total miktar ve konsantrasyonla ilgili anlamlı ilişkiler de görülmüştür. Bu ilişkilerin, tedavi sonrasındaki her iki parametre grubunda da izlenen azalmaya bağlı rakamsal ilişkiler olabileceği gibi etkili olan ortak bir değişkenin etkisi ile izlenen ilişkiler olabileceği de düşünülmektedir.

Periodontal tedavilerin ana amacı, bakteriyel plak kitlesinin konak cevabı ile reziduel bakteriler arasında bir dengenin kurulmasını sağlayacak olan düzeye indirgenmesidir.¹⁸⁷ Bireylerde klinik parametrelerdeki değişimler tedavinin başarısına yani bakteriyel kitlenin konak tarafından etkili cevap oluşturulabilecek düzeye indirgenmesine bağlıdır. Klinik parametrelerde izlenen değişim ile incelenen diğer parametreler arasındaki ilişkileri sadece istatistiksel olarak değil klinik anlamlılık yönünden de değerlendirmek gerekli ise de bireysel farklılıklara bağlı olarak bu azalmaların klinik olarak anlamını değerlendirebileceğimiz bir ölçüt bulunmamaktadır. Dolayısı ile çalışmamızda ve yapılan diğer çalışmalarda klinik verilerle kurulan istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkilerinin klinik olarak anlamlılık yönünden dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda doku örnekleri ile DOS örnekleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde tedavi öncesinde KP ve DM gruplarında, mikst tip mononükleer hücre değeri ile IL-8 konsantrasyonu arasında negatif yönlü anlamlı ilişki olduğu

tespit edildi. Anlamlı görülmekle beraber bu ilişkinin, KP ve DM gruplarında IL-8 konsantrasyonunun düşük hesaplanıyor olmasına (DOS hacminin yüksek oluşuna) bağlı olarak, sadece rakamsal bir ilişki olabileceğine ve enflamatuvar hücrelerle IL-8 arasındaki gerçek bir ilişkiyi yansıtmıyor olabileceğine dikkat edilmelidir. Bununla beraber DOS'daki IL-8 konsantrasyonunun, üretilen IL-8'in, bölgede uyarının etkisi ile artmış sayıda izlenen mikst tip mononükleer hücrelerin de dahil olduğu, farklı tipte hücreler üzerinde bulunan reseptörlerine bağlanması nedeni ile düşebileceği ve bu nedenle mikst tip mononükleer enflamatuvar hücreler ile IL-8 konsantrasyonu arasında negatif yönlü bir ilişki oluşabileceği de göz ardı edilmemelidir. Tedavi öncesinde IL-8 konsantrasyonu ile diğer enflamatuvar hücre değerleri arasında anlamlı bir ilişki izlenmemesi ve tedavi sonrasında IL-8 konsantrasyonu ile mikst tip mononükleer enflamatuvar hücreler arasında bu ilişkinin devam etmediğinin görülmesi bu görüşümüzü destekler gözükmektedir. Bu konuda DOS IL-8 konsantrasyonu, IL-8 total miktarı, dokuda bulunan enflamatuvar hücreler, IL-8 ve IL-8 reseptör boyanmalarının değerlendirileceği çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Tedavi sonrasında enflamatuvar hücre değerleri ile DOS'a ilişkin parametreler değerlendirildiğinde, KP grubunda lökosit hücre değeri ile IL-8 total miktarı arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu görüldü. Tedavi sonrasında iyileşmeye bağlı olarak IL-8 total miktarında ve bölgeye göç eden lökosit hücrelerinin sayısında azalma beklenildiğinden bu iki parametre arasındaki ilişkinin klinik olarak da anlamlı olabileceği düşünülmektedir.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında IL-8 boyanan hücre değerleri ile DOS IL-8 parametreleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı. Dokuda bakterilere ve LPS'lerine cevap olarak üretilen IL-8'in DOS'a geçiş oranı ve dolayısı ile DOS'un dokudaki cevabı yansıtırma oranı bilinmemektedir.⁷⁶ DOS içeriğinde izlenen IL-8'in baskın hücre kaynağının tam olarak belirlenmesi güçtür ve çalışmamızda amaçlarımız arasında bulunmamaktadır. Bu nedenle IL-8'in dokudaki düzeyinin, DOS içerisindeki IL-8 düzeyi ile ilişkisini kurabilmek

için boyanma değerleri incelenmiştir. DOS içerisindeki IL-8'in bağ doku içerisindeki hücrelerden veya bakterilerle direkt ilişki içerisinde olan ve bariyer görevi gören epitel hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.¹⁸⁸ İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, alışmamızda IL-8 boyanan epitel hücrelerin daha fazla izleniyor olması, DOS içeriğindeki IL-8'in kaynağının büyük oranda epitel hücreleri olduğunu dşndrmektedir.

Jambring ve ark. gingival keratinositlerde IL-8'in immnolokalizasyonunu ve hücre proliferasyonunu EP'li hastalarda ve sağlıklı kontrol grubu hastalarında incelemişlerdir.¹⁸⁸ IL-8 boyanması oral epitel ve cep epitelinin bazal tabakalarındaki keratinositlerde izlenmiştir. Ayrıca bağ dokuda epitelyal bazal hücre tabakası yakınında bazı nötrofillerin ve cep epiteli yakında veya cep epiteli içerisinde bulunan yer değiştiren nötrofillerin de IL-8 boyanmasında diffüz olarak boyandığı görülmüştür. Periodontal olarak sağlıklı kontrollerde IL-8 boyanması izlenmemiştir. Kronik olarak enflame dişetinde keratinositler tarafından IL-8 salındığı ancak oral epitelden salınan IL-8 ile dişeti dokusu içerisindeki nötrofil lokalizasyonlarının ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca bileşim epiteline veya cep epiteline ait olmayan keratinositlerin de IL-8 ürettiği, üretilen IL-8'in nötrofiller üzerinde kemoatraktan etkilerinin gösterilemediği de saptanmıştır. IL-8'in epidermal keratinositler için mitojen olduğu gösterilen çalışmalara dayanarak IL-8'in dişeti keratinositleri için de mitojen etkiye sahip olabileceği ileri sürülmüş; bu görüşün doğru olması durumunun ise periodontitiste enflamatuar mediatörlere cevap olarak izlenen rete-peglerin oluşumunu da içeren epitel proliferasyonu ile uyumlu olacağı bildirilmiştir. Periodontitiste kök yüzeyi boyunca epitelin apikale doğru ilerlemesinin cep oluşumu için karakteristik olduğu bilindiğinden IL-8 ve keratinosit proliferasyonu arasındaki bu ilişkinin önemli olabileceği öngörülmüştür.¹⁸⁸

Dişeti dokusunda IL-8 ve IL-8 reseptörlerinin incelendiği bir çalışmada, IL-8 boyanmasının epitelin yüzeyel tabakalarında daha yoğun olarak izlendiği ve bağ dokuda da IL-8 salınım bulguları olduğu tespit edilmiştir.¹⁸⁹ Dokuya infiltre olan lökositlerin IL-8 boyanmaları değerlendirildiğinde periodontitis

grubunda infiltrate olan lökositlerin pozitif boyandığı, kontrol grubunda izlenen az sayıda lökosit hücrelerinin ise IL-8 boyanmadığını saptamışlardır. Tüm periodontitis örneklerinde ve kontrol grubu örneklerinin çoğunluğunda, gingival keratinositlerin IL-8 reseptörlerini salgıladıkları ve bu nedenle de keratinositlerin bu reseptörlere bağlanabilen sitokinlere aktif olarak cevap oluşturabilecekleri bildirilmiştir. Kesitlerdeki boyanmalar değerlendirildiğinde keratinositlerin yanında lökositlerden, mikrovasküler endotelial hücrelerden ve düz kas hücrelerinden de IL-8 salınımı saptanmıştır. Bu sonuçlara dayanarak periodontal patojenlerin uyarımı sonrasında gingival keratinositlerin IL-8 üretimi yoluyla lökosit infiltrasyonunu düzenlediği ileri sürülmüştür. IL-8'in sağlıklı doku kesitlerinde de izlenmesinin, nötrofillerin dişeti dokusuna göçü ve sürekli varolan bakteriyel uyarıya karşı konak cevabı oluşturarak dengenin sağlanması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Enflame dokularda normal epitelyal yapı değiştiğinde keratinositlerin IL-8 boyanmasının yoğun olduğu ve buna bağlı olarak IL-8'in epitel içinde biyolojik aktiviteye sahip olabileceği ve izlenen epitelyal proliferasyonda rol oynuyor olabileceği bildirilmiştir.¹⁸⁹

Çalışmamızda, epitelde IL-8'in yoğun boyandığı örneklerde epitel hiperplazisinin de eşlik etmekte olduğu görülmüştür. Bu nedenle tedavi sonrasında izlenen IL-8 boyanan epitel hücre değeri ve mononükleer enflamatuar hücre değerindeki azalma sebebinin, bahsedilen çalışmalara dayanılarak, gingival keratinositlerin ve lökositlerin ürettiği IL-8'in azalmasına bağlı olduğu düşünülebilir.^{188,189} Bu bildirimlerde belirtilen IL-8'in gingival keratinositlerin proliferasyonunda; cep oluşumunda ve periodontitis gelişiminde önemli bir yere sahip olabileceği görüşünün daha ileri düzeyde çalışmalarla desteklenmesi gerekli görülmektedir. İncelenen kesit sayılarının fazla olmadığı görülen her iki çalışmada da periodontitis örnekleri, kontrol grupları ile karşılaştırılmış ancak bireylerde tedavi öncesi- tedavi sonrası veya sağlıklı bölge-periodontitisli bölge örnek karşılaştırmaları yapılmamıştır. Dişeti keratinositleri tarafından üretilen IL-8'in, periodontal hastalık gelişimindeki rolünün veya doku döngüsündeki yerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla örnek üzerinde, birey içi grupların dahil edildiği, farklı tipteki hücreler üzerinde

enflamasyonun etkisinin, IL-8 ve IL-8 reseptör boyanmalarının değerlendirildiği çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda; DOS IL-8 düzeyleri ve dişeti bağ dokusu IL-8 düzeyleri KP ve DM gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrasında değerlendirilmiştir. Her iki grupta da tedavi öncesinde klinik olarak ve histolojik olarak doku kesitlerinde görülen enflamasyonun tedavi sonucunda azaldığı tespit edilmiştir. Enflamasyonun azalmasına eşlik eder şekilde DOS'da IL-8 total miktarlarının ve dokuda IL-8 boyanan hücre değerlerinin genel olarak azaldığı görülmüştür. Gruplar arasında anlamlı farklılıkların olmaması nedeniyle diabetes varlığında izlenen kronik periodontitis ile sistemik olarak sağlıklı bireylerde izlenen kronik periodontitisin iyileşme paterni yönünden benzer özellikler taşıdığı düşünülmektedir. Kontrol gruplarında da IL-8 varlığı dokuda ve DOS içeriğinde saptanmıştır. Elde edilen bulgular değerlendirildiğinde, IL-8'in KP ve DM gruplarında periodontal dokularda gelişen enflamasyonda benzer etki gösterdiği düşünülmektedir. Kontrol grubu bireylerinde de IL-8'in izleniyor olması IL-8'in, sürekli bakteriyel uyarıya maruz kalan periodontal dokularda sağlıklı dengeyi koruyabilmek için gerekli savunma hücrelerinin bölgeye hareketinde görev aldığını düşündürmektedir.

Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak, IL-8'in sağlıklı dokulardaki ve periodontal hastalık gelişimindeki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için DOS sitokin düzeylerinin, doku IL-8 düzeylerinin, IL-8 reseptörlerinin, IL-8 üretimi için uyarı oluşturan etmenlerin beraber değerlendirildiği daha ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

DM ve KP grubu hastalarından elde edilen DOS ve dişeti dokusu örneklerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası IL-8 düzeyleri kontrol (DOS) ve kontrol (doku) grupları ile karşılaştırılarak klinik parametrelerle ilişkileri değerlendirildi. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre:

1. DM ve KP gruplarına ait tedavi öncesi genel, dişsel ve bölgesel klinik parametreleri kontrol grubu parametrelerine oranla $p<0,001$ düzeyinde anlamlı derecede yüksek bulundu.
2. DM ve KP gruplarında tedavi sonrası klinik parametreler incelendiğinde tedavi öncesi klinik parametrelerine oranla tüm parametrelerde genel olarak azalma olduğu saptandı.
3. Tedavi sonrasında DM ve KP gruplarının klinik parametrelerinde izlenen azalma kontrol (DOS) grubu ile karşılaştırıldığında incelenen tüm parametrelerde $p<0,001$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi.
4. Tedavi öncesinde DM ve KP grupları arasında DOS hacmi değeri, IL-8 konsantrasyonu ve IL-8 total miktarı parametrelerinin farklılıklarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi.
5. DM ve KP grubu tedavi sonrası IL-8 konsantrasyon değerlerinin kontrol (DOS) grubu değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu bulundu.
6. Tedavi öncesi DM grubu ile KP grubu dişeti dokusu enflamatuvar hücre değerleri ve hücrelerde IL-8 boyanma değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunamadı. DM grubu ile kontrol (doku) grubu dişeti enflamatuvar hücre değerleri ve hücrelerde IL-8 boyanma değerleri karşılaştırıldığında; plazma hücresi değerinin $p<0,05$ düzeyinde, lökosit hücre değerinin de $p<0,01$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu bulundu.

7. Gruplararası tedavi sonrası doku enflamatuvar hücre ve IL-8 boyanma değerleri karşılaştırıldığında DM grubu ile KP grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı. DM grubu ile kontrol (doku) grubu plazma hücre değeri açısından $p\leq 0,01$ düzeyinde, lökosit hücre değeri açısından ise $p<0,01$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu. KP grubu ile kontrol (doku) grubu karşılaştırıldığında lökosit hücre değerinin $p<0,01$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu izlendi.
8. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası enflamatuvar hücreler ve doku IL-8 değerleri karşılaştırıldığında; DM grubunda IL-8 boyanan mononükleer hücrelerde izlenen azalmanın $p<0,01$ düzeyinde istatistiksel olarak farklı olduğu izlendi. KP grubunda; IL-8 boyanan mononükleer hücrelerde izlenen azalmanın ve IL-8 boyanan epitel hücre değerinde izlenen azalmanın $p<0,05$ düzeyinde anlamlı derecede farklı olduğu görüldü.

7. KAYNAKLAR

- ¹ CARRANZA, F.A., NEWMAN, M.G., TAKEI, H.H. Carranza's Clinical Periodontology 2002; 9th ed.
- ² ARMITAGE, G.C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* **4**: 1-6.
- ³ ABBAS, A.K., LICHTMAN, A.H., POBER, J.S. Cellular and molecular immunology. 1991; 1st ed.
- ⁴ MANSON, J.D., ELEY, B.M. Outline of Periodontics, 2000; 4th ed.
- ⁵ GARANT, P.R. Oral cells and tissues. 2003; 1st ed.
- ⁶ CHAPTER 4. Phagocytes- Neutrophils.
Erişim: [<http://media4.dent.ucla.edu/pic/members/neutrophils/neutrophils.html>]
Erişim Tarihi: 13.05.2003.
- ⁷ FISMAN, E.Z., MOTRO, M., TENENBAUM, A. (2003). Hypothesis cardiovascular diabetology in the core of a novel interleukins classification: the bad, the good and the aloof. *Cardiovascular Diabetology.* **2** :11-21.
- ⁸ VAN DYKE, T.E., LESTER, M.A., SHAPIRA, L. (1993). The role of host response in periodontal disease progression: implications for future treatment strategies. *J Periodontol.* **64**: 792-806.
- ⁹ MASADA, M.P., PERSSON, R., KENNEY, J.S., LEE, S.W., PAGE, R.C., ALLISON, A.C. (1990). Measurement of interleukin-1a and ^a1b in gingival crevicular fluid: Implications for the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodont Res.* **25**: 156–163.
- ¹⁰ GIANNOPOULOU, C., KAMMA, J.J., MOMBELLI, A. (2003). Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol.* **30**: 145–153.
- ¹¹ PAGE, R.C., SCHROEDER, H.E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease: a summary of current work. *Laboratory Investigation.* **33**: 235–249.
- ¹² GEIVILIS, M.(1990). IL-6 levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontol* **61**: 773.

-
- ¹³ COX, D.S., DAVIS, W., TAUBMAN, M.A., LAMSTER, I., MILLER, C. (1989). Role of interleukin in periodontal bone loss. *J Periodontol.* **60**: 728.
- ¹⁴ FUJIIHASHI, K., KONO, Y., BEAGLY, W.(1993). Cytokines and periodontal disease: Immunopathological role of interleukins for B cell responses in chronic inflammed gingival tissues. *J Periodontol.* **64**: 400-406.
- ¹⁵ KAISER, P., ROTHWELL, L., AVERY, S., BALU, S. (2004). Evolution of the interleukins. *Developmental and Comparative Immunology* **28**: 375–394.
- ¹⁶ RANSOHOFF, R.M., KARPUS, W.J. (2001). Roles of chemokines and their reseptors in the induction and regulation of autoimmune disease. *Contemporary Clinical Neuroscience: cytokines and autoimmune diseases.* **7**:157-191.
- ¹⁷ MUKAIDA, N., HARADA, A., MATSUSHIMA, K. (1998). IL-8 and MCAF-1/MCP-1 chemokines essentially involved in inflammatory and immune reactions. *Cytokine and Growth Factor Reviews.* **9**: 9-23.
- ¹⁸ BAGGIOLINI, M., WALZ, A., KUNKEL, S.L. (1989). Neutrophil-activating peptide-1/ Interleukin-8, a novel cytokine that activates neutrophils. *J Clin Invest.* **84**: 1045-1049.
- ¹⁹ SEITZ, M., DEWALD, B., GERBER, N., BAGGIOLINI, M. (1991). Enhanced production of NAP-1/IL-8 in rhomatoid arthritis. *J Clin Invest.* **87**: 463-469.
- ²⁰ BAGGIOLINI, M., CLARK-LEWIS, I. (1992). IL-8, a chemotactic and inflammatory cytokine. *FEBS letters.* **307-1**: 97-101.
- ²¹ BICKEL, M. (1993). The role of IL-8 in inflammation and mechanisms of regulation. *J Periodontol.* **64**: 456-460.
- ²² JIN, L.J., LEUNG, K.W., COBERT, E.F., SÖDER, B. (2002). Relationship of changes in IL-8 levels and granulocyte elastase activitiy in GCF to subgingival periodontopathogens following non-surgical periodontal therapy in subjects with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* **29**: 604-614.
- ²³ POBER, J.S., BEVILACQUA ,M.P. (1986). Two distinct monokines IL-1 and TNF each independently induce biosynthesis and transient expression of the same antigen on the surface of cultured human vasculer endothelial cells. *J Immunol.* **136**: 1680-1687.

-
- ²⁴ SCHRODER, J., PERSON, N., CHRISTOPHERS, E. (1990). LPS stimulated human monocytes secrete, apart from NAP-1/IL-8, a second NAP. *J Exp Med.* **171**: 1091-1110.
- ²⁵ TAKASHIBA, S., TAKIWAGA, M., TAKASHASHI, K., MYOKAI, F., NISHIMURA, F., CHIHARA, T., KURIHARA, H., NOMURA, Y., MUROYAMA, Y. (1992). IL-8 is a major neutrophil chemotactic factor derived from cultured gingival fibroblasts stimulated with IL-1 β or TNF- α . *Infect Immun.* **60**: 5253-5258.
- ²⁶ TAKIWAGA, M., TAKASHIBA, S., MYOKAI, F., TAKAHASHI, K., ARAI, H., KURIHARA, H., MUROYAMA, Y. (1994). Cytokine-dependent synergistic regulation of IL-8 production from human gingival fibroblasts. *J Periodontol.* **65**: 1002-1007.
- ²⁷ MANFREDI, M., McMCULLOUGH, M.J., VESCOVI, P., AL-KAARAWI, Z.M., PORTER, S.R. (2004). Update on diabetes mellitus and oral diseases. Review article. *Oral Diseases.* **10**: 187-200.
- ²⁸ Position Paper: Diabetes and periodontal diseases.(2000). *J Periodontol.* **71**: 664-678.
- ²⁹ REES, T.D. (1994). The diabetic dental patient. *Dent Clin North Am.* **38**:447-463.
- ³⁰ MATTHEWS, D.C. (2002). The relationship between Diabetes and periodontal disease. *J Can Dent Assoc.* **68(3)**: 161-164.
- ³¹ MELTZER, S., LEITER, L., DANEMAN, D., GERSTEIN, H.C., LAU, D., LUDWIG, S. (1998). Clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. *CMAJ.* **159**: 1-29.
- ³² RYAN, M.E., CARNU, O., KAMER, A. (2003). The influence of diabetes on periodontal tissues. *J Am Dent Assoc.* **134**: 34-40.
- ³³ OFFENBACHER, S., SALVI, G.E. (1999). Induction of prostaglandin release from macrophages by bacterial endotoxin. *Clin Infect Dis.* **28**: 505-513.
- ³⁴ VERNILLO, A.T. (2001). Diabetes mellitus: Relevance to dental treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* **91**: 263-270.
- ³⁵ LALLA, R.V., D'AMBROSIO, J. (2001). Dental management and considerations for the patient with DM. *J Am Dent Assoc.* **132**: 1425-1432.

-
- ³⁶ LÖE, H. (1993). Periodontal disease. The sixth complication of DM. *Diabetes Care*. **16**: 329-334.
- ³⁷ SOCRANSKY, S.S., HAFFAJEE, A.D. (1992). The bacterial etiology of destructive periodontal diseases: current concepts. *J Periodontol*. **63**: 322-331.
- ³⁸ LILJENBERG, B., LINDHE, J., BERGLUNDH, T., DAHLEN, G., JONSSON, R. (1994). Some microbiological, histopathological and immunohistochemical characteristics of progressive periodontal disease. *J Clin Periodontol*. **21**: 720-727.
- ³⁹ SOSKOLNE, A.W., KLINGER, A. (2001). The relationship between periodontal diseases and diabetes; an overview. *Ann Periodontol*. **6**:91-98.
- ⁴⁰ Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. (2002). *Diabetes Care*. **25**: 5-20.
- ⁴¹ PAPANOU, P.N. (1996). Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol*. **1**: 1-36.
- ⁴² LISTGARTEN, M.A., RICKER, F.H. Jr, LASTER, L., SHAPIRO, J., COHEN, D.W. (1974). Vascular basement lamina thickness in the normal and inflamed gingiva of diabetics and non-diabetics. *J Periodontol*. **45**: 676-684.
- ⁴³ MANOUCHEPOUR, M., SPAGNUOLO, P.J., RODMAN, H.M., BISSADA, N.F. (1981). Impaired neutrophil chemotaxis in diabetic patients with severe periodontitis. *J Dent Res*. **60**: 729-730.
- ⁴⁴ SORSA, T., INGMAN, T., SOUMALAINEN, K. (1992). Cellular source and tetracycline inhibition of GCF collagenase of patients with labile DM. *J Clin Periodontol*. **19** : 146-149.
- ⁴⁵ ZAMBON, J.J., REYNOLDS, H., FISCHER, J.G., SHLOSSMAN, M., DUNFORD, R., GENCO, R.J. (1988). Microbiological and immunological studies of adult periodontitis in patients with noninsulin-dependent DM. *J Periodontol*. **59**: 23-31.
- ⁴⁶ CUTLER, C.W., MACHEN, R.L., JOTWANI, R., ICAPINO, A.M. (1999). Heightened gingival inflammation and attachment loss in type-2 diabetics with hyperlipidemia. *J Periodontol*. **70**: 1313-1321.
- ⁴⁷ CUTLER, C.W., SHINEDLING, E.A., NUNN, M. (1999). Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect? *J Periodontol*. **70**: 1429-1434.

-
- ⁴⁸ PRABHU, A., MICHALOWICZ, B.S., MATHUR, A. (1996). Detection of local and systemic cytokines in adult periodontitis. *J Periodontol.* **67**: 515-522.
- ⁴⁹ IACOPINO, A.M., CUTLER, C.W. (2000). Pathophysiological relationships periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol.* **72**: 1375-1384.
- ⁵⁰ TAYLOR, G.W., BURT, B.A., BECKER, M.P. (1996). Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with noninsulin-dependent DM. *J Periodontol.* **67**: 1085-1093.
- ⁵¹ GROSSI, S.G., SKEPCINSKI, F.B., DECARO, T. (1997). Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol.* **68**: 713-719.
- ⁵² STEWART, J.E., WAGNER, K.A., FRIEDLANDER, A.H., ZADEH, H.H. (2001). *J Clin Periodontol.* **28**: 306-310.
- ⁵³ YALDA, B., OFFENBACHER, S., COLLINS, J.G. (1994). Diabetes as a modifier of periodontal disease expression. *Periodontol 2000.* **6**: 37-49.
- ⁵⁴ GROSSI, S.G., GENCO, R.J. (1998). Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol.* **3**: 51-61.
- ⁵⁵ BROWNLEE, M. (1992). Glycation products and pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care.* **15**: 1838-1843.
- ⁵⁶ LEMMEN, C., HAMM, G. (1991). Influence of high glucose concentrations on glycosaminoglycan and collagen synthesis in cultured human gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol.* **18**: 190-195.
- ⁵⁷ RAMAMURTHY, N.S., ZEBROWSKI, E.J., GOLUB, L.M. (1974). Insulin reversal of alloxan-diabetes induced changes in gingival collagen metabolism of rat. *J Periodont Res.* **9**: 199-206.
- ⁵⁸ GOLUB, L.M., SCHNEIR, M., RAMAMURTHY, N.S. (1978). Enhanced collagenase activity in diabetic rat gingiva: in vitro and in vivo evidence. *J Dent Res.* **57**: 520-525.
- ⁵⁹ SASAKI, T., RAMAMURTHY, N.S., GOLUB, L.M. (1990). Insulin deficient diabetes impairs osteoblast and periodontal ligament fibroblast metabolism but does not affect ameloblasts and odontoblasts: response to tetracycline(s) administration. *J Biol Buccale.* **18**: 215-226.

-
- ⁶⁰ SORSA, T., INGMAN, T., SUOMALAINEN, K. (1992). Cellular source and tetracycline inhibition of gingival crevicular fluid collagenase of patients with labile diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* **19**: 146-149.
- ⁶¹ GOLUB, L.M., LEE, H.M., LEHRER, G. (1983). Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes. Preliminary observations and a proposed new mechanism of action. *J Periodont Res.* **18**: 516-526.
- ⁶² STAHSSENKO, P., FUJIYOSHI, P., OBERNESSER, M.S., PROSTAK, L., SOCRANSKY, S.S., HAFFAJEE, A.D. (1991). Levels of IL-1 β in tissue from sites of active periodontal disease. *J Clin Periodontol.* **18**: 548-554.
- ⁶³ HAESMAN, P.A., COLLINS, J.G., OFFENBACHER, M.S. (1993). Changes in GCF levels of IL-1 β , LTB₄, PGE₂, thromboxane B₂, TNF- α in experimental Gingivitis in humans. *J Periodont Res.* **28**: 214-247.
- ⁶⁴ BUTLER, L.D., LAYMAN, N.K., CAIN, R.L. (1989). IL-1 induced patophysiology. *Clin Immunol Immunopathol.* **53**: 400-421.
- ⁶⁵ HAYASHI, J., SAITO, I. (1994). Effects of cytokines and periodontopathic bacteria on the LFA1/ICAM1 pathway in gingival fibroblasts in adult periodontitis. *Infect Immun.* **62**: 5205-5212.
- ⁶⁶ BIRKEDAL-HANSEN, H. (1993). Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodont Res.* **28**: 500-510.
- ⁶⁷ YAMAMOTO, M., FUJIHASHI, K., HIROI, T., MCGHEE, J.R., VAN DYKE, T.E., KIYONO, H. (1997). Molecular and cellular mechanisms for periodontal diseases. *J Periodont Res.* **32**: 115-119.
- ⁶⁸ MCMULLEN, J.A., VAN DYKE, T.E., HOROSZEWICZ, H.U., GENCO, R.J. (1981). Neutrophil chemotaxis in individuals with advanced periodontal disease and a genetic predisposition to DM. *J Periodontol.* **52**: 167-173.
- ⁶⁹ MANOUCHEHR-POUR, M., SPAGNUOLO, P.J., RODMAN, H.M., BISSADA, N.F. (1981). Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease. *J Periodontol.* **52**: 410-415.
- ⁷⁰ VAN DYKE, T.E., HOROSZEWICZ, H.U., GENCO, R.J., CIANCIOLA, L.J. (1980). Neutrophil chemotaxis dysfunction in human periodontitis. *Infect Immun.* **27**: 124.

-
- ⁷¹ BAGDADE, J.D., NIELSON, K.L., BULGER, R.J. (1972). Reversible abnormalities in phagocytic function in poorly controlled diabetic patients. *Am J Med Sci.* **263**: 451-456.
- ⁷² FAHEY, T.J., SADATY, A., JONES, W.G. (1991). Diabetes impairs late inflammatory response to wound healing. *J Surg Res.* **62**: 394-401.
- ⁷³ TONETTI, M.S. (1997). Molecular factors associated with compartmentalization of gingival immune responses and transepithelial neutrophil migration. *J Periodont Res.* **32**: 104-109.
- ⁷⁴ OPPENHEIM, J., ZACHARIAE, C. (1991). Properties of the novel pro-inflammatory supergene intercrine cytokine family. *Ann Rev Immunol.* **9**: 617-648.
- ⁷⁵ MUKIADA, N., HARADA, A., YASUMOTO, K., MATSUSHIMA, K. (1992). Properties of the pro-inflammatory cell type specific leucocyte chemotactic cytokines, IL-8 and MCAF. *Microbiol Immunol.* **36**: 773-789.
- ⁷⁶ GAMONAL, J., ACEVEDO, A., BASCONES, A., JORGE, O., SILVA, A. (2000). Levels of IL-1 β , IL-8 and IL-10 and RANTES in GCF and cell populations in adult periodontitis patients and effect of periodontal treatment. *J Periodontol.* **71**: 1535-1545.
- ⁷⁷ TONETTI, M.S., IMBODEN, M.A., LANG, N.P. (1998). Neutrophil migration into the gingival sulcus is associated with transepithelial gradients of IL-8 and ICAM-1. *J Periodontol.* **69**: 1139-1147.
- ⁷⁸ LÖE, H., SILNESS, J. (1963). Periodontal disease in pregnancy (1). Prevalence and severity. *Acta Odont Scand.* **21**: 532-551.
- ⁷⁹ SILNESS, J., LÖE, H. (1966). Periodontal disease in pregnancy (3). Response to local treatment. *Acta Odont Scand.* **24**: 747-759.
- ⁸⁰ RUDIN, H.J., OVERDIEK, H.F., RATEITSCHACK, K.H. (1970). Correlations between sulcus fluid rate and clinical and histological inflammation of marginal gingiva. *Helv Odont Acta.* **14**: 21-26.
- ⁸¹ SPRENT, P. Applied Nonparametric Statistical Methods. 1995, Second ed.
- ⁸² HAYRAN, M., ÖZDEMİR, O. Bilgisayar İstatistik ve Tıp. 1995; 1. Baskı.

-
- ⁸³ LOESCHE, W.J., GROSSMAN, N.S. (2001). Periodontal Disease as a Specific, albeit Chronic, Infection: Diagnosis and Treatment. *Clinical Microbiology Reviews*. **14**: 727–752.
- ⁸⁴ SCHROEDER, H.E. (1973). Transmigration and infiltration of leucocytes in human junctional epithelium. *Helv Odontol Acta*. **17**: 6–18.
- ⁸⁵ SCHROEDER, H.E., LINDHE, J., HUGOSON, A., MUNZEL-PEDRAZZOLI, S. (1973). Structural constituents of clinically healthy and slightly inflamed dog gingiva. A morphometric study. *Helv Odontol Acta*. **17**: 70–83.
- ⁸⁶ LINDHE, J., HELLDÉN, L. (1972). Neutrophilic chemotactic activity elaborated by dental plaque. *J Periodontal Res*. **7**: 297–303.
- ⁸⁷ TEMPLE, T.R., SNYDERMAN, R., JORDAN, H.V., MERGENHAGEN, S.E. (1970). Factors from saliva and oral bacteria, chemotactic for polymorphonuclear leukocytes: Their possible role in gingival inflammation. *J Periodontol*. **41**: 71–80.
- ⁸⁸ DELIMA, A.J., VAN DYKE, T.E. (2003). Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*. **31**: 55–76.
- ⁸⁹ HÉLLDEN, L., LINDHE, J. (1973). Enhanced emigration of crevicular leukocytes mediated by factors in human dental plaque. *Scand J Dent Res*. **81**: 123–129.
- ⁹⁰ SCHIOTT, C.R., LÖE, H. (1970). The origin and variation in number of leukocytes in the human saliva. *J Periodont Res*. **5**: 36–41.
- ⁹¹ SCHROEDER, H.E., LISTGARTEN, M.A. (1971). Fine structure of the developing epithelial attachment of human teeth. *Monogr Dev Biol*. **2**: 1–134.
- ⁹² ATTSTRÖM, R. (1970). Presence of leukocytes in crevices of healthy and chronically inflamed gingivae. *J Periodont Res*. **5**: 42–47.
- ⁹³ EGELBERG, J. (1963). Cellular elements in gingival pocket fluid. *Acta Odontol Scand*. **21**: 283.
- ⁹⁴ DANIEL, M.A., VAN DYKE, T.E. (1996). Alterations in phocyte function and periodontal infection. *J Periodontol*. **67**: 1070–1075.
- ⁹⁵ VAN DYKE, T.E., WARBINGTON, M.L., GARDNER, M., OFFENBACHER, S. (1990). Neutrophil surface protein markers as indicators of defective chemotaxis in LJP. *J Periodontol*. **61**: 180–184.

-
- ⁹⁶ DENNISON, D.K., VAN DYKE, T.E. (1997). The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontol 2000*. **14**: 54–78.
- ⁹⁷ SCHLUGER, N.W., ROM, W.N. (1997). Early responses to infection: chemokines as mediators of inflammation. *Current Opinion in Immunology*. **9**: 504-508.
- ⁹⁸ AGACE, W., HEDGES, S., CESKA, M., SVANBORG, C. (1993). Interleukin-8 and neutrophil response to mucosal gram-negative infections. *J Clin Invest*. **92**: 780-785.
- ⁹⁹ CROWE, S., ALVARES, L., DYTOC, M., HUNT, R., MULLER, M., SHERMAN, P., PATEL, J., JIN, Y., ERNST, P. (1995). Expression of interleukin-8 and CD54 by human gastric epithelium after *Helicobacter pylori* infection in vitro. *Gastroenterology*. **108**: 74.
- ¹⁰⁰ ECKMANN, L., KAGNOFF, M., FIERER, J. (1993). Epithelial cells secrete the chemokine IL-8 in response to bacterial entry. *Infect Immun*. **61**: 4569-4574.
- ¹⁰¹ KORNMAN, K.S., PAGE, R.C., TONETTI, M.S. (1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000*. **14**: 33-53.
- ¹⁰² CRAWFORD, J.M. (1992). Distribution of ICAM-1, LPA-3 and HLA-DR in healthy and diseased gingival tissues. *J Periodont Res*. **27**: 291-298.
- ¹⁰³ MOUGHAL, N.A., ADONOGIANAKI, E., TORNHILL, M.H., KINANE, D.E. (1992). Endothelial cell leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM) expression in gingival tissue during health and experimentally-induced gingivitis. *J Periodont Res*. **27**: 623-630.
- ¹⁰⁴ TONETTI, M.S., GERBER, L., LANG, N.E. (1994). Vascular adhesion molecules and initial development of inflammation in clinically healthy human keratinized mucosa around teeth and osseointegrated implants. *J Periodont Res*. **29**: 386- 392.
- ¹⁰⁵ TONETTI, M.S., IMBODEN, M.A., GERBER, L., LANG, N.P., LAISSUE, J., MUELLER, C. (1994). Localized expression of mRNA for phagocyte-specific chemotactic cytokines in human periodontal infections. *Infect Immun*. **62**: 4005-4014.

-
- ¹⁰⁶ TONETTI, M.S., FREIBURGHaus, K., LANG, N.P., BICKEL, M. (1993). Detection of Interleukin-8 and matrix metalloproteinases transcripts in healthy and diseased gingival biopsies by RNA/ PCR. *J Periodont Res.* **28**: 511-513.
- ¹⁰⁷ PAYNE, J.B., REINHARDT, R.A., MASADA, M.P., DUBOIS, L.M., ALLISON, A.C.(1993). Gingival crevicular fluid IL-8; correlation with local IL-1 β levels and patient estrogen status. *J Periodont Res.* **28**: 451-453.
- ¹⁰⁸ WATANABE, K., HAGEN, K.L., ANDERSEN, B.R. (1991). CD11b expression on neutrophils in human crevicular fluid collected from clinically healthy gingivae. *J Periodont Res.* **26**: 91-96.
- ¹⁰⁹ BLACK, G.V. (1899) The fibers and glands of the peridental membrane. *Dent Cosmos* **41**: 101–122.
- ¹¹⁰ GRIFFITHS, G.S. (2003). Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology 2000.* **31**: 32–42.
- ¹¹¹ WAERHAUG, J. (1952). The gingival pocket. *Odontol Tidskr.* **60**: 1–186.
- ¹¹² BRILL, N., KRASSE, B. (1959). Effect of mechanical stimulation of flow of tissue fluid through gingival pocket epithelium. *Acta Odontol Scand.* **17**: 115–130.
- ¹¹³ BRILL, N., BJORN, H. (1959). Passage of tissue fluid into human gingival pockets. *Acta Odontol Scand* **17**: 11–21.
- ¹¹⁴ ALFANO, M.C. (1974). The origin of gingival fluid. *J Theor Biol.* **47**: 127–136.
- ¹¹⁵ PASHLEY, D.H. (1976). A mechanistic analysis of gingival fluid production. *J Periodont Res.* **11**: 121–134.
- ¹¹⁶ CIMASONI, G. (1983). Crevicular Fluid Updated. *Monographs in Oral Sciences*, Vol. **12**. Basel: Karger.
- ¹¹⁷ GOLUB, L.M., IACONO, V.J., NICOLL, G., RAMAMURTHY, N., KASLICK, R.S. (1981). The response of human sulcular leukocytes to a chemotactic challenge. A new in vivo assay. *J Periodont Res.* **16**: 171–179.
- ¹¹⁸ GRBIC, J.T., SINGER, R.E., JANS, H.H., CELENTI, R.S., LAMSTER, I.B. (1995). Immunoglobulinisotypes in gingival crevicular fluid: possible protective role of IgA. *J Periodontol.* **66**: 55–61.

-
- ¹¹⁹ GUSTAFSSON, A., ASMAN, B., BERGSTROM, K.(1994). Elastase and lactoferrin in gingival crevicular fluid: possible indicators of a granulocyte-associated specific host response. *J Periodont Res.* **29**: 276–282.
- ¹²⁰ LAMSTER, I., NOVAK, M.J. (1992). Host mediators in gingival crevicular fluid. Implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Crit Rev Oral Bio Med.* **3**:31-60.
- ¹²¹ NAKASHIMA, K., GIANNOPOULOU, C., ANDERSON, E., ROEHRICH, N., BROCHUT, P., DUBREZ, B., CIMASONI, G. (1996). A longitudinal study of various crevicular fluid components as markers of disease activity. *J Clin Periodontol.* **23**: 832–838.
- ¹²² RASMUSSEN, L., HANSTROM, L., LERNER, U.H. (2000). Characterization of bone resorbing activity in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis. *J Clin Periodontol.* **27**: 41–52.
- ¹²³ ANDERSON, E., CIMASONI, G. (1993). A rapid and simple method for counting crevicular polymorphonuclear leucocytes. *J Clin Periodontol.* **20**: 651–655.
- ¹²⁴ ATTSTRÖM, R. (1970). Presence of leukocytes in crevices of healthy and chronically inflamed gingivae. *J Periodont Res.* **5**: 42–47.
- ¹²⁵ CHARON, J.A., METZGER, Z., HOFFELD, J.T., OLIVER, C., GALINMERGENHAGEN, S.E. (1982). An in vitro study of neutrophils obtained from the normal gingival sulcus. *J Periodontol.* **17**: 614–625.
- ¹²⁶ SAITO, I., KOMIYAMA, K., MORO, I., AKACHI, K., SHIMONI, N., ITO, K., MURAI, S., UMEMURA, S. (1987). Ultrastructural and immunocytochemical characterization of polymorphonuclear leukocytes from the gingival crevice in man. *J Periodontol.* **58**: 493–497.
- ¹²⁷ HEMMERLE, J., FRANK, R.M. (1991). Bacterial invasion of periodontal tissues after experimental immunosuppressions in rats. *J Biol Buccale.* **19**: 271-282.
- ¹²⁸ ATTSTRÖM, R., SCHROEDER, H.E. (1979). Effect of experimental neutropenia on initial gingivitis in dogs. *Scand J Dent Res.* **87**: 7-23.
- ¹²⁹ SCHROEDER, H.E. (1996). The junctional epithelium: origin, structure, and significance. *Acta Med Dent Helv.* **1**: 155-167.

-
- ¹³⁰ VAN DER ZEE, E., EVERTS, V., BEERTSEEN, W. (1996). Cytokine-induced endogenous procollagenase stored in the extracellular matrix of soft connective tissue results in a burst of collagen breakdown following its activation. *J Periodont Res.* **31**: 483-488.
- ¹³¹ KINANE, D.F., LAPPIN, D.F. (2002). Immun processes in periodontal disease: a review. *Ann Periodontol.* **7**: 62-71.
- ¹³² SHLOSSMAN, M., KNOWLER, W.C., PETTITT, D.J., GENCO, R.J. (1990). Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *J Am Dent Assos.* **121**: 532-536.
- ¹³³ EMRICH, L.J., SHLOSSMAN, M., GENCO, R.J. (1991). Periodontal disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* **62**: 123-130.
- ¹³⁴ GROSSI, S.G., ZAMBOM, J.J., HO, A.W., KOCH, G., DUNFORD, R.G., MACHTEI, E.E., NORDERYD, O.M., GENCO, R.J. (1994). Assesment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol.* **65**: 260-267.
- ¹³⁵ LALLA, E., LAMSTER, I.B., STERN, D.M., SCHMIDT, A.M. (2001). Receptor for advanced glycation end products, inflammation and accelerated periodontal disease in diabetes: mechanisms and insights into therapeutic modalities. *Ann Periodontol.* **6**: 113-118.
- ¹³⁶ TAYLOR, G.W. (2001). Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol.* **6**: 99-112.
- ¹³⁷ NELSON, R.G., SHLOSSMAN, M., BUDDING, L.M., (1990). Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care.* **13**: 836-840.
- ¹³⁸ RYAN, M.E., RAMAMURTHY, S., GOLUB, L.M. (1996). Matrix metalloproteinases and their inhibition in periodontal treatment. *Curr Opin Periodontol.* **3**: 85-96.
- ¹³⁹ MOLVIG, J., BAEK, L., CHRITENSEN, P. (1988). Endotoxin stimulated human monocyte secretion of IL-1 β , TNF- α and PGE₂ shows stable interindividual differences. *Scan J Immunol.* **27**: 705-716.
- ¹⁴⁰ SALVI, G.E., COLLINS, J.G., YALDA, B., ARNOLD, R.R., LANG, N.P., OFFENBACHER, S. (1997). Monocytic TNF- α secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* **24**: 8-16.

-
- ¹⁴¹ NISHIMURA, F., IWAMOTO, Y., MINESHIWA, J., SHIMIZU, A., SOGA, Y., MURAYAMA, Y. (2003). Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of TNF- α in a 2-way relationship. *J Periodontol.* **74**: 97-102.
- ¹⁴² STERN, D.M., YAN, S.D., YAN, S.F., SCHMIDT, A.M. (2002). Receptor for advanced glycation endproducts and complication of diabetes. *Ageing Research reviews.* **1**: 1-15.
- ¹⁴³ LALLA, E., LAMSTER, I.B., FEIT, M., HUANG, L., SPESSOT, A., QU, W., KISLINGER, T., YAN, L., STERN, D.M., SCHMIDT, A.M. (2000). Blockade of RAGE suppresses periodontitis associated bone loss in diabetic mice. *J Clin Invest.* **105**: 1117-1124.
- ¹⁴⁴ LALLA, E., LAMSTER, I.B., DRURY, S., FU, C., SCHMIDT, A.M. (2000). Hyperglycemia, glycoxidation and receptor for AGEs: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontol 2000.* **23**: 50-62.
- ¹⁴⁵ GEERLINGS, S.E., BROUWER, E.C., VAN KESSEL, K.C.P.M., GAASTRA, W., STOLK, R.P., HOEPELMAN, A.I.M. (2000). Cytokine secretion is impaired in women with diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest.* **30**: 995-1001.
- ¹⁴⁶ BEK, E.L., MCMILLEN, M.A., SCOTT, P., ANGUS, L.D.G., SHAFTAN, G.W. (2002). Effect of diabetes on endothelin, IL-8 and VEGF mediated angiogenesis in rats. *Clinical Science.* **103**: 424-429.
- ¹⁴⁷ SRINIVASAN, S., YEH, M., DANZIGER, E.C., HATLEY, M.E., RIGGAN, A.E., LEITINGER, N., BERLINER, J.A., HEDRICK, C.C. (2003). Glucose regulates monocyte adhesion through endothelial production of IL-8. *Circ Res.* **92**: 371-377.
- ¹⁴⁸ ZOZULIESKA, D., MAJCHURZAK, A., SOBIESKA, M., WIKTOROWICZ, K., WIERUSZ-WYSOCKA, B. (1999). Serum IL-8 level is increased in diabetic patients. *Diabetologia.* **42**: 117-118.
- ¹⁴⁹ GUSTKE, C.J. (1999). Treatment of periodontitis in the diabetic patient. *J Clin Periodontol.* **26**: 133-137.
- ¹⁵⁰ ALPAGOT, T., SILVERMAN, S., LUNDERGAN, W., BELL, C., CHAMBERS, D.W. (2001). Crevicular fluid elastase levels in relation to periodontitis and metabolic control of diabetes. *J Periodont Res.* **36**: 169-174.

-
- ¹⁵¹ SANDBERG, G.E., SUNDBERG, H.E., FJELLSTROM, C.A., WIKBLAD, K.F. (2000). Type 2 diabetes and oral health: a comparison between diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes Research and Clinical Practice*. **50**: 27-34.
- ¹⁵² BRILL, N. (1959). Influence of capillary permeability on flow of tissue fluid into gingival pockets. *Acta Odontol Scand*. **17**: 23-33.
- ¹⁵³ BRILL, N. (1959). Effect of chewing on flow of tissue fluid into human gingival pockets. *Acta Odontol Scand*. **17**: 277– 284.
- ¹⁵⁴ BRILL, N. (1962). The gingival pocket fluid. Studies of its occurrence, composition, and effect. *Acta Odontol Scand*. **20**: supplement 32.
- ¹⁵⁵ EGELBERG, J. (1966). Permeability of the dento-gingival blood vessels. I. Application of the vascular labelling method and gingival fluid measurements. *J Periodont Res*. **1**: 180–191.
- ¹⁵⁶ EGELBERG, J. (1966). Permeability of the dento-gingival blood vessels. II. Clinically healthy gingivae. *J Periodont Res*. **1**: 276–286.
- ¹⁵⁷ EGELBERG, J. (1966). Permeability of the dento-gingival blood vessels. III. Chronically inflamed gingivae. *J Periodont Res*. **1**: 287–296.
- ¹⁵⁸ EGELBERG, J. (1966). Permeability of the dento-gingival blood vessels. IV. Effect of histamine on vessels in clinically healthy and chronically inflamed gingivae. *J Periodont Res*. **1**: 297–302.
- ¹⁵⁹ CHAMPAGE, C.M.E., BUCHANAN, W., REDDY, M.S., PREISSER, J.S., BECK, J.D., OFFENBACHER, S. (2003). Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontology 2000*. **31**:167–180.
- ¹⁶⁰ LAMSTER, I.B., KARABIN, S.D. (1992). Periodontal disease activity. *J Periodont Res*. **2**: 39-52.
- ¹⁶¹ TÖZÜM T.F., HATİPOĞLU H., YAMALIK N., GÜRSEL M., ALPTEKİN N.Ö., ATAĞLU T., MARAKOĞLU İ., GÜRSOY U.K., ERATALAY K. (2004). Critical steps in electronic volume quantification of gingival crevicular fluid: the potential impact of evaporation, fluid retention, local conditions and repeated measurements. *J Periodont Res*. **39**: 344-357.
- ¹⁶² COBB, C.M. (1996). Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Ann Periodontol*. **1**: 443-490.

-
- ¹⁶³ GREENSTEIN, G. (1992). Periodontal response to mechanical non-surgical therapy: a review. *J Periodontol.* **63**: 118-130.
- ¹⁶⁴ DESANTINCTIS, M., MURPHY, K.G. (2000). The role of resective periodontal surgery in the treatment of furcation defects. *Periodontol 2000.* **22**: 154-168.
- ¹⁶⁵ TAGGE, D.L., O'LEARY, T.J., EL-KAFRAWY, A.H. (1975). The clinical and histological response of periodontal pocket to root planning and oral hygiene. *J Periodontol.* **46**: 527-533.
- ¹⁶⁶ BIAGINI, G., CHECCHI, L., MICCOLI, M.C., VASI, V., CASTALDINI, C. (1988). Root curettage and gingival repair in periodontics. *J Periodontol.* **59**:124-129.
- ¹⁶⁷ CIMASONI, G, GIANNOPOULOU, C. (1988). Can crevicular fluid component analysis assist in diagnosis and monitoring periodontal breakdown? In: Guggenheim B. editor. *Periodontology Today*, International Congress, Zurich. Basel: Karger,1988: 260–270.
- ¹⁶⁸ LAMSTER, I.B., OSHRAIN, R.L., FIORELLO, L.A., CELENTI, R.S., GORDON, J.M. (1988). A comparison of 4 methods of data presentation for lysosomal enzyme activity in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol.* **15**: 347–352.
- ¹⁶⁹ LAMSTER, I.B., OSHRAIN, R.L., GORDON, J.M. (1986). Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: considerations in data reporting based on analysis of individual crevicular sites. *J Clin Periodontol.* **13**: 799–804.
- ¹⁷⁰ BINDER, T.A., GOODSON, J.M., SOCRANSKY, S.S. (1987). Gingival fluid levels of acid and alkaline phosphatase. *J Periodont Res.* **22**: 14–19.
- ¹⁷¹ GRIFFITHS, G.S., MOULSON, A.M., PETRIE, A., JAMES, I.T. (1998). Evaluation of osteocalcin and pyridinium crosslinks of bone collagen as markers of bone turnover in gingival crevicular fluid during different stages of orthodontic treatment. *J Clin Periodontol.* **25**: 492–498.
- ¹⁷² GRIFFITHS, G.S., WILTON, J.M.A., CURTIS, M.A.C. (1997). Permeability of the gingival tissues to IgM during an experimental Gingivitis study in man. *Arch Oral Biol.* **42**: 129–136.

- ¹⁷³ CHUNG, R.M., GRBIC, J.T., LAMSTER, I.B. (1997). IL-8 and β -glucuronidase in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol.* **24**: 146-152.
- ¹⁷⁴ JIN, L., SÖDER, B., CORBET, E.F. (2000). IL-8 and granulocyte elastase in GCF in relation to periodontopathogens in untreated adult periodontitis. *J Periodontol.* **71**: 929-939.
- ¹⁷⁵ ÖZMERİÇ, N., BAL, B., BALOŞ, K., BERKER, E., BULUT, Ş. (1998). The correlation of GCF IL-8 levels and periodontal status in localized juvenile periodontitis. *J Periodontol.* **69**: 1299-1304.
- ¹⁷⁶ MATHUR, A., MICHALOWICZ, B., CASTILLO, M., AEPPLI, D. (1996). Interleukin-1 α , interleukin-8 and interferon- α levels in gingival crevicular fluid. *J Periodont Res.* **31**: 489-495.
- ¹⁷⁷ TSAI, C., HO, Y., CHEN, C. (1995). Levels of IL-1 β and IL-8 in gingival crevicular fluid in adult periodontitis. *J Periodontol.* **66**: 852-859.
- ¹⁷⁸ KURDOWSKA, A.K., NOBLE, J.M., ADCOCK, J.E. (2003). Interleukin-8 and anti-interleukin-8 autoantibodies in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis. *J Periodont Res.* **38**: 73-78.
- ¹⁷⁹ ÖZKAVAF, S.A. (1999). Hızlı ilerleyen ve erişkin periodontitisli hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası dişeti oluşu sıvısı ve dişeti dokusu interlekin-8 düzeyleri. Doktora Tezi, Hacettepe Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- ¹⁸⁰ DOUNGUDOMDACHA, S., RAWLINSON, A., WALSH, T.F., DOUGLAS, C.W.I. (2001). Effect of non-surgical periodontal treatment on clinical parameters and the numcers of Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia and actinobacillus actinomycetemcomitans at adult periodontitis sites. *J Clin Periodontol.* **28**: 437-445.
- ¹⁸¹ GENCO, A.C., POTEMPA, J., MIKOLAJCZYK-PAWLINSKA, J., TRAVIS, J. (1999). Role of gingipains R in teh patjogenesis of Porphyromonas gingivalis mediated periodontal disease. *Clinical Infectious Disease.* **28**: 456-465.
- ¹⁸² IMATANI, T., KATO, T., OKUDA, K. (2001). Production of inflammatory cytokines by human fibroblasts stimulated by cell-surface preparations of Porphyromonas gingivalis. *Oral Microbiol Immunol.* **16**: 65-72.

-
- ¹⁸³ SUGANO, N., IKEDA, K., OSHIKAWA, M., SAWAMOTO, Y., TANAKA, H., ITO, K. (2004). Differential cytokine induction by two types of *Porphyromonas gingivalis*. *Oral Microbiol Immunol.* **19**: 121-123.
- ¹⁸⁴ STEFFEN, M.J., HOLT, S.C., EBERSOLE, J.L. (2000). *Porphyromonas gingivalis* induction of mediator and cytokine secretion by human gingival fibroblasts. *Oral Microbiol Immunol.* **15**: 172-180.
- ¹⁸⁵ HUANG, G.T.J., HAAKE, S.K., PARK, N.H. (1998). Gingival epithelial cells increase IL-8 secretion in response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* challenge. *J Periodontol.* **69**: 1105-1110.
- ¹⁸⁶ GAMONAL, J., ACEVADO, A., BASCONES, A., JORGE, O., SILVA, A. (2001). Characterization of cellular infiltrate, detection of chemokine receptor CCR5 and IL-8 and RANTES chemokines in adult periodontitis. *J Periodont Res.* **36**: 194-203.
- ¹⁸⁷ COBB, C.M. (2002). Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planning. *J Clin Periodontol.* **29**: 6-16.
- ¹⁸⁸ JARNBRING, F., GUSTAFSSON, A., KLINGE, B. (2000). Immunolocalization of IL-8 and proliferating cell nuclear antigen in gingival keratinocytes in patients with periodontitis. *Acta Odontol Scand.* **58**: 249-254.
- ¹⁸⁹ SFAKIANAKIS, A., BARR, C.E., KREUTZER, D.L. (2002). Localization of the chemokine IL-8 and IL-8 receptors in human gingiva and cultured gingival keratinocytes. *J Periodont Res.* **37**: 154-160.