

SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN BİREYLERİN SABİT ORTODONTİK TEDAVİLERİ SIRASINDAKİ İNTERLÖKİN-1β VE PROSTAGLANDİN E₂ SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Comparing the Interleukin-1β and Prostaglandin E₂ Levels During Fixed Orthodontic Treatment in Smokers Versus Non-Smokers

Özer ALKAN*

Yeşim KAYA*

Eylem AYHAN ALKAN**

Nazlı ZEYNEP ALPASLAN YAYLI**

SİDDİK KESKİN***

Özet

Amaç: Bu araştırmada sigara içen ve içmeyen sabit ortodontik tedavi gören bireylerin dişeti oluşu sıvısındaki (DOS) kemik rezorpsiyonunu gösteren belirteçlerden prostaglandin E₂ (PGE₂) ve interlökin-1β (IL-1β) seviyelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Araştırmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'na tedavi amacıyla başvuran farklı dişsel maloklüzyona sahip sigara içen 15 (yaş ortalaması: 21,07 ± 5,934 yıl) ve sigara içmeyen 15 (yaş ortalaması: 18,53 ± 3,662 yıl) olmak üzere toplam 30 birey dahil edilmiştir. Bireylerin periodontal durumları periodontal sondla plak indeks, gingival indeks, sondlamada kanama ve cep derinliği ölçümleri yapılarak değerlendirilmiştir. Ortodontik braket uygulamasını takiben 0.12, 0.14 ve 0.16 Ni-ti ark telleri ile seviyelendirme aşaması tamamlanmıştır. 16x22 çelik ark tellerinin kullanıldığı aşamada DOS örnekleri üst keser dişlerin distal bölgelerinden periopaper kullanılarak toplanmıştır. DOS'daki IL-1β ve PGE₂ seviyelerinin incelenmesinde ise ELISA yönteminden faydalanılmıştır.

Bulgular: Sigara içen bireylerdeki gingival indeks ve sondlamada kanama parametrelerinin içmeyenlere göre daha düşük, cep derinliği'nin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır. Her iki grup arasındaki farkın istatistik olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. IL-1β total ve konsantrasyon,

PGE₂ total ve konsantrasyon seviyelerinin sigara içen bireylerde içmeyen bireylere oranla daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak iki grup arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuçlar: Araştırmanın sonuçlarına göre sigara içen ve içmeyen gruplar arasında ortodontik tedavi sırasında DOS sitokin seviyelerinde istatistik olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır. Konu ile ilgili daha fazla sayıda bireyi kapsayan ve farklı kuvvetlerin uygulandığı ortodontik tedavi aşamalarındaki DOS sitokin seviyelerinin incelendiği gelecek çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sigara, Ortodontik Tedavi, Dişeti Oluşu Sıvısı, IL-1β, PGE₂

Abstract

Aim: The present study aimed to compare prostaglandin E₂ (PGE₂) and interleukin-1β (IL-1β) levels, which are the indicators of bone resorption and found in the gingival crevicular fluid (GCF), between smokers and nonsmokers who were under fixed orthodontic treatment.

Material-Method: A total of 30 subjects (15 smokers (mean age: 21,07 ± 5,934 years) and 15 nonsmokers (mean age: 18,53 ± 3,662 years), who had different types of dental malocclusion and applied to the Yüzüncü Yıl University Faculty of Dentistry, Department of Orthodontics for treatment, were enrolled in the study. The periodontal status of individuals was evaluated by plaque in-

* Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, Van, Türkiye

** Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

*** Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Van, Türkiye

dex, gingival index, bleeding on probing and probing depth of the periodontal pocket measurements using a periodontal probe. After placing orthodontic brackets, leveling stage was completed using 0.12, 0.14 and 0.16 Ni-ti arch wires. In the stage where 16x22 steel arch wires have been used, GCF samples were collected from the distal aspects of maxillar incisors using periopaper. IL-1 β and PGE₂ levels in GCF were analyzed by ELISA method.

Results: It was determined that gingival index and bleeding on probing parameters were lower but pocket depth was higher in smokers as compared to nonsmokers. The difference between the groups was statistically not significant. Total and concentration levels of IL-1 β and PGE₂ were higher in smokers versus nonsmokers. However, the difference between the groups was not found statistically significant.

Conclusion: The results of the study revealed no statistically significant difference between smokers and nonsmokers in terms of GCF cytokine levels during orthodontic treatment. Further studies that investigate GCF cytokine levels during orthodontic treatment performed with different forces in larger series are required.

Key Words: Cigarette, Orthodontic Treatment, Gingival Crevicular Fluid, IL-1 β , PGE₂

GİRİŞ

Sabit ortodontik tedavi gören erişkin hasta sayısında son yıllarda önemli artışların olduğu görülmektedir.¹ WHO'nun verilerine göre Türkiye'de 15 yaş üstü nüfusun %31,2'sinin sigara içtiği belirtilmektedir.² Bu durumda ortodonti hastaları içerisinde sigara içenlerle karşılaşılması kaçınılmaz olmaktadır.

6000'den fazla sitotoksik, mutajenik ve karsinojenik madde içerdiği belirtilen sigaranın her içilişinde 20-30 ml karbonmonoksit ve 2-3 mg nikotin inhale edildiği rapor edilmiştir.³ Yapılan araştırmalar sigaranın en psikoaktif bileşeni olarak kabul edilen nikotinin kemik yapımı ve yıkımında önemli rol oynayabildiğini göstermektedir.³⁻⁵

Ortodontik diş hareketi sırasında diş kökünün alveol kemik içindeki yer değişimine bağlı olarak periodontal aralıkta meydana gelen daralma ve genişleme bölgelerinin kemik modelingini etkilediği bilinmektedir. Bu nok-

tada hareket eden diş yer açmak için periodontal liflerin sıkıştığı daralma bölgesinde periodontal ligament dokusu ve alveol kemik yıkılırken, periodontal liflerin gerildiği genişleme bölgesinde ise yeni periodontal ligament dokusu ve alveol kemik şekillenmektedir.^{6,7}

Yapılan araştırmalarda nikotinin insan gingival fibroblast hücrelerinden cyclooxygenase-2 (COX-2) salınımını uyardığı ve COX-2'nin kemik remodelingi ile ortodontik diş hareketi için önemli bir mediyatör olan PGE₂'ye dönüşümünü sağladığı belirtilmektedir.^{4,8} Ayrıca IL-1 β gibi kemik rezorpsiyonunu gösteren belirteçlerin salınımının da nikotin varlığında arttırdığı ifade edilmektedir.^{9,10} Sodagar ve ark.⁴ da nikotinin kan damarlarında neden olduğu vazokonstriksiyonla birlikte kemik metabolizmasını değiştirerek osteoklastların rezorptif fonksiyonlarını ve PGE₂ ile IL-1 β gibi kemik rezorpsiyonu gösteren mediyatörlerin salınımını arttırması neticesinde ortodontik diş hareketlerini hızlandırdığını tespit etmişlerdir.

Bu araştırmada ise sigara içen ve içmeyen sabit ortodontik tedavi gören bireylerin DOS'daki alveol kemik rezorpsiyonunu gösteren belirteçlerden PGE₂ ve IL-1 β seviyelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Araştırmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'na tedavi amacıyla başvuran farklı dişsel maloklüzyona sahip sigara içen 15 ve sigara içmeyen 15 olmak üzere toplam 30 birey dahil edilmiştir. Araştırma grubu herhangi bir sistemik problemi ve buna bağlı ilaç kullanımı olmayan, son altı ay içinde herhangi bir nedenle antibiyotik kullanmamış ve 4 mm'den fazla cep derinliği bulunmayan periodontal olarak sağlıklı bireylerden oluşturulmuştur. Bireylere araştırma hakkında kapsamlı bilgi verildikten sonra 'bilgilendirilmiş olur' alınmıştır. Araştırmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'ndan Etik Kurul onayı (B.30.2.YYU.0.01.00.00/128) alınarak başlanmıştır.

Bireylerin periodontal durumları periodontal sondla (PQW7 Williams, Hu Friedy, Chicago, USA) plak indeks (PI; Silness ve

Löe, 1964), gingival indeks (GI; Löe ve Silness, 1963), sondlamada kanama (SK) ve cep derinliği (CD) ölçümleri yapılarak değerlendirilmiştir. Her hastada başlangıç periodontal tedavi gerçekleştirilmiş ve hastalara oral hijyen eğitimi verilmiştir. Başlangıç periodontal tedavinin tamamlanmasından yaklaşık 4 -6 hafta sonra hastalar tekrar değerlendirilmiş ve uygun hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Sigara içen ve içmeyenler şeklinde iki grubun oluşturulduğu araştırmamızda, sigara içenler grubuna günde en az 10 adet sigara içen bireyler dahil edilmiştir.

Ortodontik braket uygulamasını takiben, 0.12, 0.14 ve 0.16 Ni-ti ark telleri ile seviyeleme aşaması tamamlanmıştır. 16x 22 çelik ark tellerinin kullanıldığı aşamada DOS örnekleri üst keser dişlerin distal bölgelerinden periopaper kullanılarak toplanmıştır. Örnek alınacak bölge hava ile kurutulmuş ve eğer varsa bölgedeki supra-gingival plak ortamdan uzaklaştırılmıştır. Tükürük kontaminasyonundan kaçınmak amacıyla pamuk rulolar yardımıyla izolasyon yapılmıştır. Kağıt stripler orta derecede basınç hissedilinceye kadar cep içerisine yerleştirilerek 30 saniye beklenilmiştir. Kanla veya eksuda ile kontamine olan örnekler çalışmaya dahil edilmemiştir. Periopaperlar ile toplanan DOS örneklerinin hacmi Periotron 8000® cihazında ölçülerek kaydedilmiştir. Stripler laboratuvar aşamasına kadar -40 °C'de saklanmıştır. Her bir stripteki cep sıvısı miktarı (mg) DOS özgül ağırlığı 1 olarak kabul edilerek volüme (mikrolitre) çevrilmiştir.

DOS'daki IL-1 β ve PGE₂ seviyelerinin incelenmesinde ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yönteminden faydalanılmıştır. Bu amaçla enzimler için standart ELISA kitleri kullanılmıştır. DOS örnekleri kağıt striplerden sentrifüjajal metotla ayrıştırılmıştır. Daha sonra DOS enzim seviyeleri için rutin laboratuvar işlemleri üretici firmanın önerdiği prosedüre uygun olarak yapılmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade

edilmiştir. Bu özellikler bakımından sigara içen ve içmeyen grupları karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Hesaplamalar için SPSS for windows version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) istatistik paket programı kullanılmış ve istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmıştır. Çalışmada örneklem büyüklüğü $n = \frac{z^2 \sigma^2}{d^2}$ eşitliği kullanılarak hesaplanmıştır. Eşitlikte Z=1,96 (%95 güven katsayısı ve yaklaşık %80 güç değerine göre); $\sigma = 10$ mg/dl ve d=5 alınarak örneklem büyüklüğü 15 olarak hesaplanmıştır.

BULGULAR

Araştırma grubu 15 sigara içen (yaş ortalaması: 21,07 \pm 5,934 yıl) ve 15 sigara içmeyen (yaş ortalaması: 18,53 \pm 3,662 yıl) olmak üzere toplam 30 bireyden oluşturulmuştur. Bireyler arasında yaş ortalamaları bakımından istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 1).

Bireylerin PI, GI, SK ve CD parametrelerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 2'de gösterilmektedir. PI, GI ve SK parametrelerinin sigara içen bireylerde içmeyenlere göre daha düşük, CD'nin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır. Fakat sigara içen ve içmeyen gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir.

Sigara içen ve içmeyen bireylerin DOS hacmi, IL-1 β total ve konsantrasyon, PGE₂ total ve konsantrasyon seviyelerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 3'te gösterilmektedir. DOS hacminin sigara içen bireylerde içmeyen bireylere oranla daha fazla olduğu görülmüştür. Her iki grup arasındaki farkın istatistik olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. IL-1 β total ve konsantrasyon seviyelerinin sigara içen bireylerde içmeyen bireylere oranla daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak gruplar arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

PGE₂ total ve konsantrasyon seviyelerinin sigara içen bireylerde içmeyen bireylere oranla daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak gruplar arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 1. Sigara içen ve içmeyen birey sayısı ile yaş ortalamaları

	Birey sayısı (n)	Ort ± Ss	Minimum	Maksimum	p
Sigara içen grup	15	21,07 ± 5,934	16	39	0,17
Sigara içmeyen grup	15	18,53 ± 3,662	16	25	

Tablo 2. Sigara içen ve içmeyen bireylerin plak indeks (PI), gingival indeks (GI), sondlamada kanama (SK) ve cep derinliği (CD) ölçümleri

	Sigara İçen Grup Ort ± Ss	Sigara İçmeyen Grup Ort ± Ss	P
PI	0,733 ± 0,458	1,000 ± 0,535	0,153
GI	1,267 ± 0,458	1,400 ± 0,507	0,456
SK	13,333 ± 22,887	20,000 ± 25,355	0,456
CD	2,141 ± 0,383	1,863 ± 0,450	0,079

Tablo 3. Sigara içen ve içmeyen bireylerin DOS hacmi, IL-1β total, IL-1β konsantrasyon, PGE₂ total ve PGE₂ konsantrasyon seviyeleri

	Sigara İçen Grup Ort ± Ss	Sigara İçmeyen Grup Ort ± Ss	P
DOS hacmi	97,702 ± 31,834	92,063 ± 28,679	0,614
IL-1β Total	24,701 ± 10,466	22,918 ± 5,930	0,570
IL-1β Konsantrasyon	0,284 ± 0,143	0,262 ± 0,069	0,588
PGE₂ Total	20,991 ± 19,485	16,977 ± 20,842	0,590
PGE₂ Konsantrasyon	0,214 ± 0,191	0,174 ± 0,184	0,561

TARTIŞMA

Yapılan çok sayıda epidemiyolojik araştırmaların sonuçlarına göre periodontal hastalıkların görülme sıklığı ve ilerlemesinde genel olarak sigara kullanımının önlenemeyen en önemli risk faktörü olduğu rapor edilmiştir.¹¹

Sigara nedeniyle oluşan periferik kan damarlarındaki vazokonstriksiyon, periodontal dokuları da etkilemekte ve azalmış kan akımına bağlı olarak sigara içenlerde, içmeyenlere göre gingivitis belirtileri daha az görünür hale gelmektedir. Gingivitisin en erken belirtisi olan sondlamada kanama periodontal hastalıkta aktif lezyonu klinik olarak tanımlamak için kullanılmaktadır. Basit gingivitis varlığında sigara içenler ve içmeyenler arasında, dişetinde klinik olarak belirgin bir farklılık saptanmazken, GI ve SK parametreleri gibi değerlendirme yöntemlerinin kullanıldığı araştırmalarda yüksek plak seviyeleri bulunduğu, sigara içenlerde dişetindeki iltihabi reaksiyonun klinik görüntü-

sünün içmeyenlere göre belirgin şekilde maskelendiği saptanmıştır. Bu nedenle sigara içenlerin nadiren şiddetli gingivitis tablosu gösterdikleri bildirilmiştir.^{12,13} Klinik ve epidemiyolojik araştırmalara göre sigara içmeyenlerde daha çok sondlamada kanama görülürken, sigara içenlerde ataşman kaybı ve cep derinliği daha fazla bulunmuştur.^{14,15,16} Araştırmadan elde ettiğimiz veriler bu bilgilerle uyumlu olup, GI ve SK parametrelerinin sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük, CD'nin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır. Fakat sigara içen ve içmeyen gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir.

Yapılan araştırmalarda sigara içme sonucunda nikotinin periodontal fibroblastlara bağlandığı¹⁷ ve osteoklastogenezisi indüklediği bildirilmiştir.^{18,19,20} Ayrıca subgingival bölgede neden olduğu değişikliklere bağlı olarak periodontal patojenlerin çoğalmasını kolaylaştırdığı rapor edilmiştir.²¹ Sigara kullanımına bağlı olarak gerçekleşen periodontal yıkımın çoğu-

nun, sigaranın periodontal dokularda artmış yıkıma neden olan yıkıcı inflamatuvar yanıtta etkisinden kaynaklandığı bildirilmiştir.²²

Kemik rezorpsiyon sürecini birçok sitokin ve hormonun regüle ettiği bilinmektedir.^{23,24} IL-1 β ; çeşitli uyaranlar vasıtasıyla monositler, makrofajlar, fibroblastlar, endotel hücreleri ve epidermal hücrelerden salınarak kemik rezorpsiyonu sürecine katılmaktadır. In vitro araştırmalarda IL-1 β 'nın kemik rezorpsiyonu ile yakından ilişkili diğer bir sitokin olan PGE₂ üretimini indüklediği bulgulanmıştır.^{24,25,26} Bilindiği üzere bu sitokinler non invaziv bir yöntem olan DOS analizi ile tespit edilebilmektedir. Araştırmamızda da bu yöntem kullanılmıştır.

Literatürde nikotinin periodontal inflamasyona bağlı kemik yıkımı ile ilgili birçok araştırmaya rastlanırken,^{27,28,29} ortodontik kuvvetlerin nikotine bağlı periodontal yıkımı nasıl etkileyebileceği ile ilgili sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır.^{4,30,31} Shintcovsk ve ark.⁵ nikotinin ortodontik diş hareketi sırasındaki kemik remodelingine olan etkilerini ratlarda inceledikleri araştırmalarında nikotinin anjiogenezisi ve hawship lakünalarını azaltarak kemik matriksindeki kollajenin olgunlaşma sürecini geçiktirdiğini bildirmişlerdir. Sodagar ve ark.⁴ da nikotinin ortodontik diş hareketine olan etkilerini ratlarda değerlendirdikleri araştırmalarında nikonin kemik rezorpsiyonunu arttırması neticesinde ortodontik diş hareket hızının arttığını ifade etmişlerdir. Ayrıca nikotinin farklı dozlarının uygulandığı bu araştırmada nikotin miktarı arttıkça ortodontik diş hareket hızının da arttığı görülmüştür. Kirschneck ve ark.²² nikotinin periodontal dokulardaki yıkıcı etkilerinin ortodontik diş hareketlerini şiddetlendirip şiddetlendirmedeğini ratlarda değerlendirdikleri araştırmalarında yalnız nikotinin etkileri ile karşılaştırıldığında nikotin ile birlikte uygulanan ortodontik kuvvetlerin COX-2, IL-6, PGE₂ ve RANKL gibi sitokinlerin miktarında daha fazla artışa neden olduğunu tespit etmişlerdir. Li ve ark.³² ise nikotinin ortodontik diş hareketi sırasındaki kök rezorpsiyonu ile ilişkisini ratlarda değerlendirdikleri araştırmalarında nikotinin RANKL salınımını arttırarak odontoklastogenezisi indüklemesi neticesinde kök rezorpsiyonunu arttırdığını rapor etmişlerdir.

Yapılan bir hayvan araştırmasında ortodontik olarak tedavi edilen dişler çevresindeki dokularda IL-1 β seviyesinin arttığı gösterilmiştir.²² Ortodontik diş hareketi sırasında kuvvet aktivasyonu ile IL-1 β seviyesinin arttığı ve mekanik stres ile beraber PGE₂ üretiminin de tetiklendiği belirtilen araştırmalara dayanarak, ortodonti pratiğinde bu belirteçlerin hücresele seviyede kemik rezorpsiyonu ile ilgili bilgi verdiği söylenebilir.³³ Araştırmamızda bu çalışmalardan farklı olarak nispeten daha düşük ortodontik kuvvetlerin uygulandığı bitim aşamasındaki ortodonti hastalarının DOS sitokin seviyeleri incelenmiştir. IL-1 β total ve konsantrasyon, PGE₂ total ve konsantrasyon seviyelerinin sigara içen bireylerde içmeyen bireylere oranla daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak sigara içen ve içmeyen bireyler arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu bilgiler ışığında ortodontistler tarafından sigara içen bireylerde ortodontik tedavi planlaması yaparken nikotine bağlı oluşabilecek periodontal doku yıkımları gözardı edilmemelidir. Ortodontik tedaviye başlamadan önce sigara içen bireyler olası periodontal riskler konusunda bilgilendirilerek tedavi aşamalarında sigaranın bırakılması konusunda ikna edilmeye çalışılmalıdır. Ayrıca sigara kullanımının radyografik kemik kaybı, dişte oluşan renklenmeler, dişeti hastalığına bağlı oluşabilen dişeti çekilmeleri gibi gözle görülebilen muhtemel zararlarının gösterilmesi, sigaranın bırakılmasında teşvik edici olabilir.

SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre sigara içen ve içmeyen gruplar arasında ortodontik tedavi sırasındaki DOS sitokin seviyelerinde istatistik olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır. Konu ile ilgili daha fazla sayıda bireyi kapsayan ve farklı kuvvetlerin uygulandığı ortodontik tedavi aşamalarında da DOS sitokin seviyelerinin inceleneceği gelecek araştırmalara ihtiyaç bulunduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Buttke TM, Proffit WR. Referring adult patients for orthodontic treatment. J Am Dent Assoc 1999;130(1):73-9.

2. Ertas N. Factors associated with stage of cigarette smoking among Turkish youth. *Eur j Public Health* 2007;17(2):155-61.
3. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2004 National Survey on Drug Use and Health: National Findings. DHHS 2005; Pub No SMA 05: 4062.
4. Sodagar A, Donyavi Z, Arab S, Kharrazifard MJ. Effect of nicotine on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011;139(3):261-5.
5. Shintcovsk RL, Knop L, Tanaka OM, Maruo H. Nicotine effect on bone remodeling during orthodontic tooth movement: histological study in rats. *Dental Press J Orthod* 2014;19(2):96-107.
6. Henneman S, Von den Hoff JW, Maltha JC. Mechanobiology of tooth movement. *Eur J Orthod* 2008;30(3):299-306.
7. McCormack SW, Witzel U, Watson PJ, Fagan MJ, Gröning F. The biomechanical function of periodontal ligament fibers in orthodontic tooth movement. *Plos One* 2014;9(7):1-13.
8. Nakao S, Ogata Y, Sugiya H. Nicotine stimulates the expression of cyclooxygenase-2 mRNA via $\text{NK}\kappa\text{B}$ activation in human gingival fibroblasts. *Arch Oral Biol* 2009; 54(3):251-7.
9. Hapidin H, Faizah H, Soelaiman IN, Shuid AN, Luke DA, Mohamed N. Negative effects of nicotine on bone-resorbing cytokines and bone histomorphometric parameters in rates. *J Bone Miner Metab* 2007;25(2):93-8.
10. Wu L, Zhou Y, Zhou Z, Liu Y, Bai Y, Xing X et al. Nicotine induces the production of IL-1 β and IL8 via the $\alpha 7$ nAChR/NF- κB pathway in human periodontal ligament cells: an in vitro study. *Cell Physiol Biochem* 2004;34:423-31.
11. Hallmon WW, Carranza FA, Drisko CL, Rapley JW, Robinson P. Periodontal Literature Reviews: a summary of current knowledge. Chicago: American Academy of Periodontology 1996;39-40.
12. Mahanonda R, Sa-Ard-Lam N, Eksomtramate M, Rerkyen P, Phairat B, Schaecher KE et al. Cigarette smoke extract modulates human beta- defensin-2 and interleukin-8 expression in human gingival epithelial cells. *J Periodontal Res* 2009;44(4):557-64.
13. Tipton DA, Dabbous MK. Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol* 1995;66(12):1056-64.
14. Shchipkova AY, Nagaraja HN, Kumar PS. Subgingival microbial profiles of smokers with periodontitis. *J Dent Res* 2010;89(11):1247-53.
15. Mavropoulos A, Aars H, Brodin P. Hyperaemic response to cigarette smoking in healthy gingiva. *J Clin Periodontol* 2003;30(3):214-21.
16. Pejčić A, Obradović R, Kesic L, Kojovic D. Smoking and periodontal disease a review. *Med and Biol* 2007;14(2):53-9.
17. Hanes PJ, Schuster GS, Lubas S. Binding, uptake, and release of nicotine by human gingival fibroblasts. *J Periodontol* 1991;62(2):147-152.
18. Henemyre CL, Scales DK, Hokett SD, Cuenin MF, Peacock ME, Parker MH et al. Nicotine stimulates osteoclast resorption in a porcine marrow cell model. *J Periodontol* 2003;74(10):1440-6.
19. Kamer AR, El-Ghorab N, Marzec N, Margarone JE, Dziak R. Nicotine induced proliferation and cytokine release in osteoblastic cells. *Int J Mol Med* 2006;17(1):121-7.
20. Wang X, Liu Y, Wang Q, Tsuruoka M, Ohta K, Wu S et al. Functional expression of alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors in human periodontal ligament fibroblasts and rat periodontal tissues. *Cell Tissue Res* 2010;340(2):347-55.
21. Malhotra R, Kapoor A, Grover V, Kaushal S. Nicotine and periodontal tissues. *J Indian Soc Periodontol* 2010;14(1):72-9.

22. Kirschneck C, Proff P, Maurer M, Reicheneder C, Römer P. Orthodontic forces add to nicotine-induced loss of periodontal bone. *J Orofacial Orthop* 2015;76(3):195-212.
23. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000;289(5484):1504-8.
24. Sandy JR, Farndale RW, Meikle MC. Recent advances in understanding mechanically induced bone remodeling and their relevance to orthodontic theory and practice. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1993;103(3):212-22.
25. Saito M, Saito S, Ngan PW, Shanfeld J, Davidovitch Z. Interleukin 1 beta and prostaglandin E are involved in the response of periodontal cells to mechanical stress in vivo and in vitro. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1991;99(3):226-40.
26. Saito S, Ngan P, Saito M, Lanese R, Shanfeld J, Davidovitch Z. Interactive effects between cytokines on PGE production by human periodontal ligament fibroblasts in vitro. *J Dent Res* 1990;69(8):1456-62.
27. Chang YC, Tsai CH, Yang SH, Liu CM, Chou MY. Induction of cyclooxygenase-2 mRNA and protein expression in human gingival fibroblasts stimulated with nicotine. *J Periodontal Res* 2003;38(5):496-501.
28. Laxman VK, Annaji S. Tobacco use and its effects on the periodontium and periodontal therapy. *J Contemp Dent Pract* 2008;9(7):97-107.
29. Liu YF, Wu LA, Wang J, Wen LY, Wang XJ. Micro-computerized tomography analysis of alveolar bone loss in ligature-and nicotine-induced experimental periodontitis in rats. *J Periodontal Res* 45(6):714-9.
30. Meikle MC. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. *Eur J Orthod* 2006;28(3):221-40.
31. Römer P, Wolf M, Fanghänel J, Reicheneder C, Proff P. Cellular response to orthodontically-induced short-term hypoxia in dental pulp cells. *Cell Tissue Res* 2014;355(1):173-80. [Epub]
32. Li J, Wang X, Li N, Zheng D, Su Y, Zhang J. Short-term effects of nicotine on orthodontically induced root resorption in rats. *Angle Orthod* 2016;86(2):199-205.
33. Ren Y, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM. Optimum force magnitude for orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *Angle Orthod* 2003;73(1):86-92.

İletişim Adresi:

Özer ALKAN
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Ortodonti Anabilim Dalı, Van
e-mail: alkanozzer@hotmail.com

