

ARAŞTIRMA

Uzun dönem aşırı sigara kullanımının kronik periodontitisli bireylerde dişeti oluşu sıvısı İnterlökin 4 düzeylerine etkisi

The effect of long-term heavy smoking on gingival crevicular fluid IL-4 levels in chronic periodontitis

Fatma Y. Kırzioğlu¹, Zuhale Yetkin Ay¹,
Medine Cumhuri Cüre², Recep Sütçü³, Reha Demirel⁴

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD, Isparta, Türkiye

²Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Rize, Türkiye

³Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, İzmir, Türkiye

⁴Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, Afyonkarahisar, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı; uzun dönem aşırı sigara kullanımının kronik periodontitis hastalarında dişeti oluşu sıvısı (DOS) interlökin (IL)-4 düzeylerine etkisini belirlemektir.

Materyal-Metot: Çalışma popülasyonu; sigara içmeyen (S-), uzun dönem aşırı sigara içen (S+) 126 kronik periodontitisli ve 17 sağlıklı bireyden (kontrol grubu) oluştu. Sigara içen ve içmeyen gruplar cep derinliği (CD) kategorilerine göre üçer alt gruba (a: CD ≤ 3 mm, b: CD= 4-5 mm, c: CD > 5 mm) ayrıldı. Bireylerden klinik ölçümler kaydedildi.

Bulgular: Sigara içmeyen tüm S- alt gruplarında kontrol grubuna göre DOS IL-4 düzeyleri yüksekti (p<0.05). Ancak DOS IL-4 düzeyleri S+ a ve S+ b alt gruplarında K grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu (p<0.05). Dişeti inflamasyon belirteçleri ve IL-4 düzeyleri arasındaki korelasyonlar S- a ve S- b alt gruplarında istatistiksel olarak anlamlı ve negatifti (p<0.05).

Tartışma: Çalışmamızın sonuçları uzun dönem aşırı sigara kullanımının periodontitisli bireylerde lokal immün cevapta bazı bozulmalara yol açabileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: İnterlökin-4, dişeti oluşu sıvısı, periodontitis, sigara kullanımı.

Abstract

Objective: The aim of this study was to evaluate the influence of long-term and heavy smoking on the gingival crevicular fluid (GCF) interleukin (IL)-4 (IL-4) levels in chronic periodontitis patients.

Material-Method: The study population included 126 non-smoker (NS) and long-term and heavy smoker (S) chronic periodontitis patients and 17 non-smoker healthy controls. The NS and S groups were divided into three subgroups according to the probing depth (PD) categories: a: PD ≤ 3 mm, b: PD= 4-5 mm, c: PD > 5 mm. For each individual, clinical data were recorded.

Results: All of the NS subgroups had higher IL-4 concentrations than the control group (p<0.05). However in the S a- and b- subgroups, IL-4 levels were found lower than those in the control group (p<0.05). The NS a- and b- subgroups showed significant negative correlations between IL-4 and gingival inflammation symptoms (p<0.05).

Discussion: Our study has supported our hypothesis that long-term and heavy smoking impairs the local immune response in periodontitis patients.

Key words: Interleukin-4, gingival crevicular fluid, periodontitis, smoking.

Giriş

Periodontitis lezyonlarındaki majör doku yıkımı monosit ve makrofajları içeren mononükleer fagositlerin, T, B ve diğer hücrelerin bölgede toplanmaları ve aktivasyonu ile oluşmaktadır (1–4). T hücresi ve monositlerin önemli etkilerinden birisi inflamatuvar yanıtı modüle eden sitokinlerin sentezidir (5–7). T hücrelerinin inflamatuvar yanıtındaki fonksiyonları sentezledikleri sitokin profili ile ilişkilendirilmeye ve açıklanmaya çalışılmıştır. CD4+ T hücreleri temel olarak yardımcı T hücresi (Th) olarak anılmaktadır. Bu ayrıma göre Th1 klonları interlökin (IL)–2, interferon (IFN)– γ ve tümör nekrotizan faktör (TNF)– β üretirken, Th2 klonları IL–4, IL–5, IL–6, IL–10 and IL–13 (8) sentezlemektedir. Son yıllarda Th hücrelerinin farklı bir alt tipi belirlenmiştir. Bunlar Th 17 hücreleridir ve temel olarak IL–17 üretirler. IL–17'nin üretimi ve Th17 hücrelerinin gelişimi IL–6, IL–23 ve transforme edici büyüme faktörü (TGF)– β 'ya bağlıdır. IL–17 IL–23 varlığında Th1 yanıtını negatif yönde düzenler (9), ve IL–12 ve IL–4 etkisiyle Th17 hücreleri Th1 veya Th2 hücrelerine dönüşebilir (10). Özetle; gerek Th1, gerek Th2, gerekse Th17 hücreleri ile bunlardan sentezlenip salınan sitokinler arasında inflamatuvar yanıtı düzenleyen, kontrol eden ve dokuda oluşacak yıkımın derecesini ve hızını belirleyen bir denge vardır.

Bilindiği gibi Th1 hücreleri ve bunlara ait sitokin profili genel olarak patogenez basamaklarını hücre sel yanıtı yönlendirir. Th2 hücreleri ise hümöral immüniteyi uyararak B hücre üremesi ve farklılaşmasına neden olur (11,12). B hücresi büyüme faktörü olarak anılan IL–4, makrofaj fonksiyonlarını azaltıcı yönde etkisi olan güçlü bir düzenleyicidir. Makrofajlardan sentezlenen sitokinlerin üretimini azaltarak monositlerin apoptozunu indükler (13). Ayrıca insan monositlerinin kemik rezorpsiyonunu kolaylaştıran prostaglandin E2 (PGE2) sekresyonunu inhibe eder (14,15). Hastalıklı periodontal dokuda IL–4'ün lokalize yokluğu periodontal hastalık aktivitesi ve ilerleyişi ile ilişkili bulunmuştur (15,16).

Periodontal hastalık patogenezinde sigara kullanımının rolü çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiş ve detaylı bir şekilde rapor edilmiştir (17–19). Bu çalışmalara göre sigara kullanımının derecesi (miktar ve süre olarak) periodontal doku yıkımında önemlidir (20). Sigara kullanımı diş mobilitesi (21), alveoler kemik kaybı (22), artmış cep derinliği (22, 23) ve diş kaybı ile ilişkilidir (24, 25).

Bu çalışmanın hipotezi uzun dönemli aşırı sigara kullanımının kronik periodontitisli (KP) bireylerde dişeti oluşu sıvısı (DOS) IL–4 düzeylerini olumsuz yönde etkileyeceği idi. Çalışmada sigara içen ve içmeyen KP'li bireyler sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak DOS IL–4 düzeyleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyonların araştırılması amaçlandı.

Materyal-Metot

Birey seçimi

Çalışma popülasyonunu Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD'na periodontal tedavi almak amacıyla başvuran bireyler oluşturdu. Bu bireylerin 126' sı KP'li (yaş: 40.61±9.62; 49 kadın, 77 erkek) idi. Kronik periodontitis tanısı 1999 Periodontal Hastalıkların Sınıflama Konsensüsü'ne göre klinik ve radyografik kriterler dikkate alınarak konuldu (26).

Hamile ve emziren kadınlar, son 1 ay içinde periodontal durumu etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullananlar, çalışmanın başlamasından önce 3 ay içinde antibiyoterapi alanlar, çalışmanın başlamasından önce 6 ay içinde periodontal tedavi görenler çalışmaya dahil edilmedi.

Detaylı sistemik anamnezin ardından bireylerin sigara alışkanlıkları (günlük sigara kullanımı, sigara kullanım süresi) kaydedildi. Buna göre sigara içmeyen (S–, yaş: 39,89±8,34; 26 kadın, 39 erkek), sigara içen (S+, yaş: 40,21±5,26; 23 kadın, 38 erkek) olarak iki gruba ayrıldı.

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri

Gruplar (birey sayıları)	Cinsiyet (kadın/erkek)	Yaş (ort±SS)	Sigara kullanım miktarı (sigara sayısı/gün ort ±SS)	Sigara kullanım süresi (yıl,ort ±SS)
S– (n=65)	26/39	39,89±8,34	0	0
S+ (n=61)	23/38	40,21±5,26	16,97±0,85	18,58±0,65
Kontrol (n=17)	11/6	32,03±2,32	0	0

S–: sigara içmeyen, S+: sigara içen, SS: standart sapma

S+ grup uzun dönem aşırı sigara kullanan bireylerden (günde en az 10 sigara en az 10 yıldır) oluşmaktaydı. Ayrıca S+ ve S– grupları içinde DOS elde edilen bölgelerin cep derinliklerine (CD) göre üçer alt grup oluşturuldu (a: CD ≤ 3 mm, b: CD= 4–5 mm, c: CD > 5 mm).

Bu grupların haricinde bir de sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu. Sistemik ve periodontal açıdan sağlıklı olan bu 17 birey (yaş: 32.03±2.32, 11 kadın, 6 erkek, Tablo 1) kliniğimize yıllık kontrol amacıyla gelen klinik ataçman kaybı ve radyografik alveoler kemik kaybı bulgusu olmayan bireylerdi.

Periodontal muayene

Tüm bireylerden gingival indeks (Gİ, 27), plak indeksi (Pİ, 28), dişeti kanama zamanı indeksi (DKZİ, 29), CD ve klinik ataçman düzeyi (KAD) kayıtları bir araştırmacı tarafından (ZYA) alındı. Ölçümlerde Williams sondu (Hu–Friedy, Chicago, IL, USA) kullanıldı.

Dişeti oluşu sıvısı (DOS) örnekleme

Daha önce belirtilen CD kategorilerine göre örnekleme bölgeleri belirlendi. Bu bölgelerden tükürük ve kan kontaminasyonu olmamasına dikkat edilerek DOS örnekleri elde edildi.

Belirlenen bölgelerden DOS örnekleri ise şöyle elde edildi: Eğer varsa dental plak serbest dişeti kenarına dokunulmaksızın uzaklaştırıldı. Dişler hava spreyi ile nazikçe kurutularak pamuk rulolarla izole edildi. Tükürük kontaminasyonunu önlemek amacıyla tükürük emici kullanıldı. Dişeti sulkusuna Periopaper Gingival Fluid Collection Strips (Periopaper, Amityville, NY, USA.) yaklaşık 1 mm kadar ilerletilerek 30 saniye beklendi. Tükürük veya kan ile kontamine olan şeritler değerlendirmeye katılmadı. Hacim belirlenmesi amacıyla hasta ünitesinin hemen yanında bulunan Periotron 8000' e (Oraflow Inc., Plainview, NY, USA.) transfer edildi. Cihaz daha önce fosfat tamponlu serum ile kalibre edilmişti. Bu ölçümden sonra her bireye ait tüm şeritler (alt gruplarına göre ayrı olmak kaydıyla) aynı Eppendorf tüpüne konuldu, parafilm ile izole edildi ve incelemeye kadar -80°C' de saklandı.

IL-4 Analizi

Eppendorf tüplerine % 0,5 bovine serum albumini içeren 700 µL Hank dengelenmiş tuz solüsyonu eklendi. Santrifüj sonrası (3.000 x g, 4°C, 15 dakika) örneklerdeki IL-4 varlığı ticari ELISA kitleriyle firma (BioSource International Inc USA) önerisi doğrultusunda değerlendirildi. Reaksiyonlar 450 nm' de ölçüldü. Total IL-4 düzeyleri pikogram (pg) olarak belirlendi. Her örnekteki IL-4 konsantrasyonu total miktarın örnek hacmine bölünmesiyle hesaplandı (pg/µL).

İstatistiksel Analiz

Tüm parametrik bulgular ortalama±standart sapma (ort±SS) olarak sunuldu. Kolmogorov-Smirnov ve

Shapiro-Wilks testleri ile verilerin homojen dağılmadığı belirlendi. Klinik parametreler ve DOS IL-4 düzeyleri gruplar arasında Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Farklılık bulunması durumunda farklılığın hangi gruplar arasında olduğu Mann-Whitney U testi ile belirlendi. Tip 1 hatanın önüne geçebilmek amacıyla Bonferroni düzeltmesi yapıldı (p<0.016). Klinik parametreler ve DOS IL-4 düzeyleri arasındaki korelasyonlar Kendall's Taub korelasyon analizi ile belirlendi. 0.05' ten küçük P değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde SPSS 9.0 paket programı (SPSS Inc. California, 1999) kullanıldı.

Etik Prosedürler

Çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Bilim Kurulu Başkanlığı' ndan onay aldı (toplantı tarihi: 12.02.2002, karar sayısı: 02/05). Ayrıca "İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu" dikkate alınarak ve 2002 yılı Helsinki Deklarasyonu'na (6. versiyon) uygun etik standartlarda olmasına özen gösterilerek yürütüldü. Çalışmanın niteliği ve aşamaları bireylere detaylı olarak açıklandı ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan bireylerin aydınlatılmış onamları alındı.

Bulgular

Klinik Parametre Değerleri (Tüm Ağız ve Örnekleme Bölgesi)

Çalışma gruplarının demografik verileri Tablo 1'de sunuldu. Tablo 2 gruplara ait klinik periodontal

Tablo 2. Tüm ağıza ait klinik periodontal parametre değerleri (ort±SS).

	S-			S+			Kontrol
	c (n=19)	b (n= 24)	a (n=26)	c (n=12)	b (n=18)	a (n=27)	(n=17)
Gİ	2,42±0,78 ¶,‡	2,25±0,69 ¶,‡	1,37±0,79 ¶,†,*	2,09±0,52 ¶,§	1,89±0,057 ¶,§	1,07±0,72 ¶,**,#	0,36±0,31 †,‡,*, **,#,§
Pİ	2,53±0,52 ¶,‡	2,4±0,67 ¶,‡	1,42±0,84 ¶,†,*	2,53±0,49 ¶,§	2,3±0,62 ¶,§	1,36±0,93 ¶,**,#	0,71±1,17 †,‡,*, **,#,§
DKZİ	2,2±0,44 ¶,‡	1,97±0,36 ¶,‡	1,22±0,65 ¶,†,*	1,73±0,56 ¶,§	1,85±0,58 ¶,§	1,13±0,58 ¶,**,#	0,35±0,24 †,‡,*, **,#,§
CD (mm)	3,91±0,84 ¶,†,‡	3,30±0,71 ¶,‡,*	2,08±0,63 †,*	3,81±0,55 ¶,§	3,26±0,93 ¶,§	2,03±0,6 **,#	2,12±0,56†,*,†,**,#
KAD (mm)	5,47±1,26 ¶,†,‡	4,53±1,21 ¶,‡,*	2,81±1,05 ¶,†,*	5,31±0,68 ¶,§	4,68±1,03 ¶,§	2,70±1,06 ¶,**,#	2,23±0,60 †,‡,*, **,#,§

S-: sigara içmeyen, S+: sigara içen, SS: standart sapma, Gİ: gingival indeks, Pİ: plak indeksi, DKZİ: dişeti kanama zamanı indeksi, CD: cep derinliği, KAD: klinik ataçman düzeyi, a: CD ≤ 3 mm, b: CD= 4-5 mm, c: CD > 5 mm, ¶ K grubundan anlamlı farklılık (p<0,05), * S- c alt grubundan anlamlı farklılık (p < 0,05), † S- b alt grubundan anlamlı farklılık (p<0,05), ‡ S- a alt grubundan anlamlı farklılık (p<0,05), ** S+ c alt grubundan anlamlı farklılık (p < 0,05), # S+ b alt grubundan anlamlı farklılık (p < 0,05), § S+ a alt grubundan anlamlı farklılık (p<0,05).

parametrelerin tüm ağız ortalamalarını göstermektedir. Hem S+ hem de S- a alt gruplarına ait CD değerleri haricinde tüm parametreler tüm alt gruplarda kontrol grubundan daha yüksekti ($p < 0.05$).

Tablo 3'te DOS örnekleme bölgelerine ait klinik periodontal parametre değerleri bulunmaktadır. Sigara içen ve içmeyen

Tablo 3. Örnekleme bölgelerine ait klinik periodontal parametre değerleri (ort±SS)

		S-			S+		Kontrol
	c (n=19)	b (n= 24)	a (n=26)	c (n=12)	b (n=18)	a (n=27)	(n=17)
Gİ bölge	2,40±0,97 ¶,‡	1,98±0,81 ¶,‡, #	0,98±0,82 ¶,*,†	1,70±0,79 ¶,§	1,71±0,96 ¶ †	1,10±0,88 ¶,**,#	0,14±0,32 *,†,‡,**, #,§
Pİ bölge	2,31±0,83 ¶,‡	1,83±0,97 ¶,‡	1,06±0,95 ¶,*,†	2,61±0,51 ¶,§	2,17±0,87 ¶,§	1,12±0,96 ¶,**,#	0,28±0,43 *,†,‡,**, #,§
DKZİ bölge	2,07±0,65 ¶,**,‡	1,93±0,34 ¶,‡	1,10±0,80 ¶,*,†	1,90±0,66 ¶,*,§	1,86±0,79 ¶,§	0,86±0,79 ¶,**,#	0,23±0,27 *,†,‡,**, #,§
CD bölge (mm)	6,52±0,88 ¶,†,‡	4,36±0,67 ¶,‡,*	2,26±0,71 *,†	6,32±0,68 ¶,§,#	4,52±0,50 ¶,§,**	2,30±0,59 **,#	1,38±0,53 *,†,**, #
KAD bölge (mm)	7,26±1,22 ¶,†,‡	4,75±1,19 ¶,‡,*	0,31±0,90 ¶,*,†	7,03±0,78 ¶,§,#	5,36±0,81 ¶,§,**	0,29±0,66 ¶,**,#	1,38±0,53 *,†,‡,**, #,§

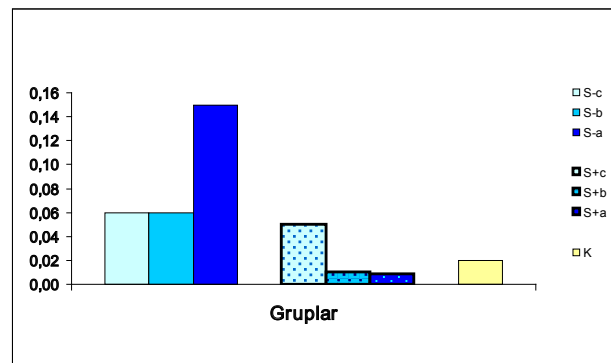
S- : sigara içmeyen, S+ : sigara içen, K: kontrol grubu, SS: standart sapma, Gİ: gingival indeks, Pİ: plak indeksi, DKZİ: dişeti kanama zamanı indeksi, CD: cep derinliği, KAD: klinik ataçman düzeyi, a: CD ≤ 3 mm, b: CD= 4-5 mm, c: CD > 5 mm ¶ K grubundan anlamlı farklılık ($p < 0,05$), * S- c alt grubundan anlamlı farklılık ($p < 0,05$), † S- b alt grubundan anlamlı farklılık ($p < 0,05$), ‡ S- a alt grubundan anlamlı farklılık ($p < 0,05$) ** S+ c alt grubundan anlamlı farklılık ($p < 0,05$), # S+ b alt grubundan anlamlı farklılık ($p < 0,05$), § S+ a alt grubundan anlamlı farklılık ($p < 0,05$).

grupların a alt gruplarına ait CD değerleri haricinde tüm alt gruplarında tüm parametreler kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0.05$). B alt grupları karşılaştırıldığında Gİ bölge ve c alt grupları karşılaştırıldığında ise DKZİ bölge değerleri S- grubunda S+ grubundan anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0.05$).

Sitokin Konsantrasyonları

Çalışmada S- grubunda 365 dişten 478 örnek (S- a: 227 örnek/153 diş; S- b: 126 örnek/111 diş; S- c: 125 örnek/101 diş), S+ grubunda, 317 dişten 443 örnek (S+ a: 259 örnek/175 diş; S+ b: 107 örnek/84 diş; S+ c: 77 örnek/58 diş) ve kontrol grubunda 92 dişten 102 örnek elde edildi.

Şekil 1'de örneklerden elde edilen DOS IL-4 konsantrasyonları ve bunların birbirleriyle karşılaştırılmaları sunuldu. S+ grubun hiçbir alt grubunda kontrol grubundan farklı bir konsantrasyon değeri belirlenmedi ($p > 0.05$). Ancak S- grupta tüm alt gruplar kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek IL-4 konsantrasyonları sergilediler ($p < 0.05$). S- grup a ve b alt gruplarında S+ grubun aynı alt gruplarından anlamlı düzeyde yüksek IL-4



Şekil 1. Gruplar arası DOS IL-4 konsantrasyonları (pg/µL) karşılaştırmaları. S-: sigara içmeyen, S+: sigara içen, K: sağlıklı kontrol, a: CD ≤ 3 mm, b: CD= 4-5 mm, c: CD > 5 mm, * istatistiksel anlamlı farklılık, Mann Whitney U testi ($p < 0,05$),

konsantrasyonları belirlendi ($p < 0.05$).

Korelasyonlar

Klinik periodontal parametreler ve DOS IL-4 konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar Tablo 4' te sunuldu. Klinik parametreler ve DOS IL-4 düzeyleri

arasında kontrol grubunda herhangi anlamlı bir korelasyona rastlanmadı ($p > 0.05$). S- b alt grubunda Gİ ve Gİ bölge değerleri ile IL-4 arasında anlamlı negatif ($p < 0.05$), a alt grubunda ise Gİ, Pİ, CD, KAD, DKZİ bölge,

Tablo 4. Örneklem bölgelerine ait klinik parametreler ve IL-4 arasındaki istatistiksel açıdan anlamlı korelasyonlar

	Korelasyonlar	r	p
S+ b	Pİbölge-IL-4	0,431 *	0,017
S- a	DKZİbölge -IL-4	- 0,292 *	0,047
	CDBölge -IL4	- 0,341 *	0,018
S-b	Gİbölge-IL-4	- 0,306 *	0,039

S-: sigara içmeyen, S+: sigara içen, Gİ: gingival indeks, Pİ: plak indeksi, DKZİ: dişeti kanama zamanı indeksi, CD: cep derinliği, KAD: klinik ataçman düzeyi, a: $CD \leq 3$ mm, b: $CD= 4-5$ mm, c: $CD > 5$ mm, * istatistiksel anlamlı korelasyon, Kendall's Taub korelasyon analizi ($p < 0,05$)

CD bölge değerleri ile IL-4 düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyonlar belirlendi ($p < 0.05$). S+ grup incelendiğinde b alt grubunda ise sadece Pİ bölge değeri ile IL-4 düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi ($p < 0.05$).

Tartışma ve Sonuç

Hücrel ve hümöral immün yanıtlar arasındaki denge temel olarak antijen sunan hücreler ve CD4+ T hücrelerinden (Th) sentezlenerek salınan sitokinler ile sağlanmaktadır. Bilindiği gibi pro- ve anti-inflamatuar sitokinler ve/veya mediatörler arasındaki denge yumuşak ve sert dokuda oluşan yıkımın kontrollü olması veya aşırı olmasının önlenmesi açısından son derece önemlidir.

Periodontal hastalık patogeneğinde IL-4 anti-inflamatuar sitokinlerden birisi olarak bilinmektedir (30). Temel olarak makrofajların reaktif oksijen türlerini sentezlemesini baskılar, B hücresi farklılaşmasını ve çoğalmasını sağlar. İnflamasyona, kemik rezorpsiyonuna, matriks metalloproteinazlarının üretimine ve doku yıkımına neden olan IL-1 β ve TNF- α ' yı baskılar. Yıkıcı ve ilerleyici tarzdaki periodontal lezyonlarda azaldığı da rapor edilmiştir (31-33). Gorska ve ark. (34) IL-1 β ve TNF- α düzeyleri ile 5 mm' den daha derin cepler ve artmış klinik ataçman kaybı olan bölgeler arasında korelasyon olduğunu bildirmiştir. Sağlıklı kontrol doku biyopsilerinde sıklıkla IL-4 belirlenmiş, ancak kronik periodontitisli bireylere ait doku biyopsilerinde IL-4' ün azaldığını rapor etmişlerdir. Sonuçları Fujihashi ve

ark. (6) ve Kabashima ve ark. (16) ile de uyumludur. Bu çalışmalarda IL-4' ün lokalize yokluğunun periodontal hastalıklı doku ile ilişkisi (6,16) belirtilmiştir. Pradeep ve ark. (35) sağlıklı, gingivitisli ve kronik periodontitisli hasta gruplarında yaptıkları DOS incelemesinde sağlıklı durumdan hastalığa doğru geçildikçe IL-4 düzeyinin azaldığını rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da tüm örneklerde IL-4 belirlendi, S- bireylerin hepsinde kontrol grubuna göre daha yüksek IL-4 düzeyi bulundu, ancak alt gruplar arasında farklılık olmadığı görüldü. Cerrahi olmayan periodontal tedavi alan KP hastalarında yapılan bir çalışmada IL-4' ün DOS konsantrasyonunun periodontal inflamasyonun remisyonu veya iyileşmesiyle ilgili olarak arttığı da bildirilmiştir (36).

Hagiwara ve ark. (37) sigara içen bireylerin bronkoalveoler lavaj sıvısında IL-4 üreten hücreleri belirleyememişlerdir. Literatürde de IL-4' ün dokuda ve DOS' ta yokluğu/ azlığının periodontal hastalık aktivitesi ve ilerlemesiyle ilişkili (15,16) olduğu rapor edilmiştir. Sigara kullanımı CD ve KAD değerlerinde artışa neden olmaktadır (38,39). Çalışmamızda S+ alt gruplarında S- alt gruplarıyla karşılaştırıldığında daha düşük IL-4 düzeyleri belirlenmiştir. Ayrıca K grubunda da IL-4 düzeyleri S+ a ve b alt gruplarından daha yüksekti. Bu sonuçlar IL-4 sentezleyen hücreler üzerinde sigaranın baskılayıcı bir etki yapıyor olabileceğini düşündürmektedir. Giannopoulou ve ark. (40) sigara kullanımı ve IL-4 DOS total miktarları arasında ilişki olduğunu ve sigara kullanımı ile ters yönde miktarsal değişiklik gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu sonuçlar da çalışmamız sonuçlarını destekler niteliktedir.

Bergström (41) sigara kullanımının boyutuna dikkat çektiği çalışmalarında periodontal hastalık aktivitesi anlamında sigaranın bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirtmiştir. Buna göre az-hafif içicilerde cep derinliğine bağlı risk 9,8-11,4, ağır-aşırı içicilerde cep derinliği ve kemik yüksekliği kombinasyonuna bağlı risk 10,7-20,3' tür. Çalışmamızda kontrol grubu hariç tüm bireyler kronik periodontitislidir. Sigara içen grubun hepsi de ağır-aşırı sigara kullanıcılarıdır. Alt gruplar arasında kullanım miktarı ve süresi ile ilgili farklılık bulunmadığı için sigara kullanım boyutu (miktar ve süre) ile IL-4 düzeyleri arasındaki korelasyonlar değerlendirilmedi.

Literatürde sigara kullanımı ve plak birikimi arasındaki korelasyonlara ait bulgular farklılık göstererek pozitif, negatif veya yok şeklinde nitelendirilmektedir (41-43). Preber ve ark. (24) sigara içen bireylerde içmeyenlere göre daha kötü oral hijyen alışkanlıkları olduğunu ve sigaranın periodonsiyumdaki etkisinin dolaylı olabileceğini bildirmiştir. Zambon ve ark. (44) da benzer sonuçlar rapor etmiş, sigara içen bireylerde kötü oral hijyen alışkanlıklarına bağlı olarak lokal çevresel koşulların ve bununla ilişkili olarak da bakteriyel

yapışmanın ve immün yanıtın değiştiğini rapor etmişlerdir. Giannopoulou ve ark. (45) 10 günlük plak birikimi modeli oluşturdukları çalışmalarında sigara içmeyen bireylerde IL-4 düzeylerinde azalma olduğunu ancak sigara içen bireylerde ise farklılık gözlenmediğini rapor etmişlerdir. Ayrıca IL-4 düzeylerinin sigara içenlerde içmeyenlerle göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu belirlemişlerdir (45). Çalışmamızda tüm ağıza ait plak skorları S+ ve S- bireyler arasında farklılık göstermedi.

Sigara içen ve içmeyen bireylerde Gİ ve sondlamada kanama değerleri ile ilgili de farklı sonuçlar söz konusudur (21, 22, 46-48). Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen bireylerde tüm ağıza ait Gİ ve DKZİ arasında istatistiksel farklılık yoktu. Ancak S+ grubun b alt grubunda Gİbölge değerleri ve c alt grubundaki DKZİ bölge değerleri S- grubundaki aynı alt gruplarla karşılaştırılmalarında daha düşüktü. Dişeti inflamasyonu ile IL-4 düzeyi ise S- grubun a ve b alt gruplarında negatif korelasyonlar göstermekteydi. Ancak S+ grupta benzer korelasyonlar yoktu. Bu durum her ne kadar mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da sigara kullanımını sonucu oluşan vasokonstriktif etki ve dişeti mikrodamarlanmasındaki değişikliklerin inflamatuvar görüntüyü değiştirdiği (19,49) bilgisini desteklemektedir.

S+ ve kontrol gruplarında gözlenen benzer düşük IL-4 konsantrasyonları ve 5 mm' den sığ ceplerde S- gruba göre daha düşük IL-4 konsantrasyonu belirlenmesi çalışmamızın önemli bulgularıdır. Daha fazla doku yıkımı varlığına rağmen S+ c alt grubunda IL-4 konsantrasyonunun kontrol grubundan istatistiksel açıdan farklı olmaması sigara kullanımının IL-4 üreten Th hücreleri üzerindeki baskılayıcı etkisinden kaynaklanabilir. Sigara kullanan duyarlı bireylerde periodontal kemik kaybı yetersiz IL-4 üretimi ile ilgili olabilir. Diğer bir açıklama ise pro- ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin sigaraya bağlı olarak pro-inflamatuvar sitokinler lehine bozulmasıyla yıkıcı nitelikteki sitokin fonksiyonlarının baskınlık kazanması olabilir. Dolayısıyla inflamatuvar yanıtta değişiklikler meydana gelebilir.

IL-4'ün periodontal patogenezdaki rolüne sigara kullanımının etkisini net olarak belirleyebilmek amacıyla sigara kullanımının boyutunun (miktar ve süre olarak) farklı gruplarda (kısa-uzun süreli, hafif-ağır içicilerde, sigarayı bırakanlarda ve hiç içmemiş bireylerde) kesitsel olarak ve başlangıç periodontal tedavi öncesi ve sonrası DOS düzeylerinin değerlendirilmesi yerinde olacaktır.

Kaynaklar

1. Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and

- inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontol* 1993; 28: 500-510.
2. Offenbacher S. Periodontal diseases: Pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; 1: 821-878.
3. Kähler UR, Gleissner C, Dehne F, Michel A, Willershausen-Zonnchen B, Bolten WW. Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 2248-2251.
4. Bozkurt FY, Berker E, Akkuş S, Bulut Ş. Relationship between IL-6 levels in gingival crevicular fluid and periodontal status in patients with rheumatoid arthritis and adult periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71: 1756-1760.
5. Coffman RL, Mosmann TR. CD4+ T-cell subsets: regulation of differentiation and function. *Res Immun* 1991; 142: 7-9.
6. Fujihashi K, Kono Y, Beagley KW, Yamamoto M, McGhee JR, Mestecky J, Kiyono H. Cytokines and periodontal disease: Immunopathological role of interleukins for B cell responses in chronic inflamed gingival tissues. *J Periodontol* 1993; 64: 400-406.
7. Taubman MA, Kawai T. Involvement of T-lymphocytes in periodontal disease and in direct and indirect induction of bone resorption. *Crit Rev Oral Biol Med* 2001; 12: 125-126.
8. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MV, Giedlen MA, Coffman RL. Two types of helper T cells clones. *J Immunol* 1986; 136: 2348-2356.
9. Zelante T, De Luca A, Bonifazi P, Montagnoli C, Bozza S, Moretti S, Belladonna ML, Vacca C, Conte C, Mosci P, Bistoni F, Puccetti P, Kastelein RA, Kopf M, Romani L. IL-23 and the Th17 pathway promote inflammation and impair antifungal immune resistance. *Eur J Immunol* 2007; 37: 2680-2682.
10. Lexberg MH, Taubner A, Forster A, Albrecht I, Richter A, Kamradt T, Radbruch A, Chang HD. Th memory for interleukin-17 expression is stable in vivo. *Eur J Immunol* 2008; 38: 2654-2664.
11. O'Garra A. Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper cell subsets. *Immunity* 1998; 8: 275-283.
12. Belardelli F, Ferrantini M. Cytokines as a link between innate and adaptive antitumor immunity. *Trends Immunol* 2002; 23:201-208.
13. Mangan DF, Robertson B, Wahl SM. IL-4 enhances programmed cell death (apoptosis) in stimulated human monocytes. *J Immunol* 1992;

- 148: 1812–1816.
14. Corcoran ML, Stetler–Stevenson WG, Brown PD, Wahl LM IL–4 inhibition of PGE₂ synthesis block interstitial collagenase and 92Kd type IV collagenase/gelatinase production of human monocytes. *J Biol Chem* 1992; 267: 515–519.
 15. Shapira L, van Dyke TE, Hart TC. A localized absence of interleukin–4 triggers periodontal disease activity: a novel hypothesis. *Med Hypotheses* 1992; 39: 319–322.
 16. Kabashima H, Nagata K, Hashiguchi I, Toriya Y, Iijima T, Maki K, Maeda K. Interleukin–1 receptor antagonist and interleukin–4 in gingival crevicular fluid of patients with inflammatory periodontal disease. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 449–455.
 17. Boström L, Linder LE, Bergstrom J. Smoking and GCF levels of IL–1beta and IL–1ra in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 250–255.
 18. Darby IB, Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. Microbial comparison of smoker and non–smoker adult and early–onset periodontitis patients by polymerase chain reaction. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 417–424.
 19. Erdemir EO, Duran I, Haliloglu S. Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL–6 and TNF– α in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 99–104.
 20. Bergström J. Tobacco smoking and risk for periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 107–113.
 21. Feldman RS, Alman JE, Chauncey HH. Periodontal disease indexes and tobacco smoking in healthy aging men. *Gerodontology* 1987; 1: 43–46.
 22. Bergström J. Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. *Community Dent Oral Epidemiol* 1989; 17: 245–247.
 23. Goultschin J, Cohen, H.D, Donchin M, Brayer L, Soskolne W.A. Association of smoking with periodontal treatment needs. *J Periodontol* 1990; 61: 364–367.
 24. Preber H, Kant T, Bergström J. Cigarette smoking oral hygiene and periodontal health in Swedish army conscripts. *J Clin Periodontol* 1980; 7: 106–113.
 25. Osterberg T, Mellstrom D. Tobacco smoking: a major risk factor for loss of teeth in three 70–year–old cohorts. *Community Dent Oral Epidemiol* 1986; 14: 367–370.
 26. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4: 1–6.
 27. Løe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalance and severity. *Acta Odont Scand* 1963; 21: 533–551.
 28. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odont Scand* 1964; 22: 121–135.
 29. Nowicki D, Vogel RI, Melcher S, Deasy MJ. The gingival bleeding time index. *J Clin Periodontol* 1981; 52: 260–262.
 30. Genco RJ. Host responses in periodontal diseases current concepts. *J Periodontol* 1992; 63: 338–355.
 31. Mehindate K, al–Daccak R, Aoudjit F, Damdoui F, Fortier M, Borgeat P, Mourad W. Interleukin–4, transforming growth factor beta 1, and dexamethasone inhibit superantigen–induced prostaglandin E2–dependent collagenase gene expression through their action on cyclooxygenase–2 and cytosolic phospholipase A2. *Lab Invest* 1996; 75: 529–538.
 32. Choi Y, Kim JJ. B cells activated in the presence of Th1 cytokines inhibit osteoclastogenesis. *ExpMol Med* 2003; 35: 385–392.
 33. Ejeil AL, Gaultier F, Igondjo–Tchen S, Senni K, Pellat B, Godeau G, Gogly B. Are cytokines linked to collagen breakdown during periodontal disease progression? *J Periodontol* 2003; 74: 196–201.
 34. Gorska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus–Perendyk A, Syczewska M, Madalinski K. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 1046–1052.
 35. Pradeep AR, Roopa Y, Swati PP. Interleukin–4, a T–helper 2 cell cytokine, is associated with the remission of periodontal disease. *J Periodontal Res.* 2008; 43: 712–716.
 36. Tsai Chi–Cheng, Chia–Hsin Ku, Ya–Ping Ho, Kun–Yen Ho, Yi–Min Wu, Chun–Cheng Hung. Changes in Gingival Crevicular Fluid Interleukin–4 and Interferon–gamma in Patients with Chronic Periodontitis Before and After Periodontal Initial Therapy. *Kaoh J Med Sci* 2007; 23: 1–7.
 37. Hagiwara E, Takahashi KI, Okubo T, Ohno S, Ueda A, Aoki A, Odagiri S, Ishigatsubo Y. Cigarette smoking depletes cells spontaneously secreting Th(1) cytokines in the human airway. *Cytokine* 2001; 14: 121–126.
 38. Bergström J, Eliasson S, Preber H. Cigarette

- smoking and periodontal bone loss. *J Periodontol* 1991; 62: 242–246.
39. Grossi SG, Zambon JL, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of risk for periodontal disease I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994; 65: 260–267.
40. Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol*. 2003; 30:145–153.
41. Bergström J. Short-term investigation on the influence of cigarette smoking upon plaque accumulation. *Scand J Dent Res* 1981; 89: 235–238.
42. Bergström J, Eliasson S, Dock J. A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *J Periodontol* 2000; 71: 1338–1347.
43. Machuca G, Rosales I, Lacalle JR, Machuca C, Bullon P. Effect of cigarette smoking on periodontal status of healthy young adults. *J Periodontol* 2000; 71: 73–78.
44. Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *J Periodontol* 1996; 67: 1050–1054.
45. Giannopoulou C, Cappuyns I, Mombelli A. Effect of smoking on gingival crevicular fluid cytokine profile during experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 996–1002.
46. Haber J, Wattles J, Crowley M, Mandell R. Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *J Periodontol* 1993; 64: 16–23.
47. Axelsson P, Paulander J, Lindhe J. Relationship between smoking and dental status in 35– 50– 65– and 75–year old individuals. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 297–305.
48. van der Weijden GA, De Slegte C, Timmerman MF, van der Velden U. Periodontitis in smokers and non-smokers: intra-oral distribution of pockets. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 955–960.
49. Danielsen B, Manji F, Nagelkerke N, Fejerskov O, Baelum V. Effect of cigarette smoking on the transition dynamics in experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 159–164.