

**SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN BİREYLERİN DİŞLERİNDE
AĞIR METAL BİRİKİMİ İLE PERİODONTAL HASTALIK
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Meltem BAŞARAN ACAR

Periodontoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Meltem ZİHNİ KORKMAZ

Uzmanlık Tezi-2021

T.C.

RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN BİREYLERİN DİŞLERİNDE AĞIR
METAL BİRİKİMİ İLE PERİODONTAL HASTALIK
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Meltem BAŞARAN ACAR

Periodontoloji Programı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Meltem ZİHNİ KORKMAZ

RİZE-2021

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOĞİ UZMANLIK EĞİTİM PROGRAMI

SİĞARA İÇEN VE İÇMEYEN BİREYLERİN DİŞLERİNDE AĞIR
METAL BİRİKİMİ İLE PERİODONTAL HASTALIK ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dt. Meltem BAŞARAN ACAR

Tez Savunma Tarihi : 15.01.2021

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Meltem ZİHNİ KORKMAZ
(Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Oğuz KÖSE
(Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Üyesi Erkan ŐÜKÜROĐLU
(Karadeniz Teknik Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Üyesi Hatice YEMENOĞLU
(Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Onay

Bu alıŐma yukardaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zeynep YEŞİL DUYMUŐ

Fakülte Dekanı

Uzmanlık Tezi

RİZE - 2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	III
TEŞEKKÜR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XI
ŞEKİLLER DİZİNİ	XIII
TABLolar DİZİNİ	XIV
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Periodontal Hastalık Tanımı ve Prevalansı.....	3
2.1.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflaması	3
2.1.1.1. Periodontal Sağlık.....	4
2.1.1.2. Gingival Hastalıklar	4
2.1.1.3. Periodontitis	5
2.1.2. Periodontal Hastalıklarda Patogenez	12
2.1.3. Periodontal Hastalıkta Risk Faktörleri.....	14
2.2. Sigara	14
2.2.1. Sigara ve Periodontal Hastalık Arasındaki İlişki.....	16
2.2.2. Sigara ve Mikrobiyata.....	18
2.2.3. Sigara ve Konak Cevabı	19
2.3. Ağır Metaller.....	21

2.3.1. Kadmiyum	22
2.3.2. Kurşun.....	25
2.3.3. Alüminyum	27
2.3.4. Nikel.....	27
2.3.5. Krom	29
2.3.6. Demir	30
3. MATERYAL VE METOD	32
3.1. Çalışma Grupları.....	32
3.2. Klinik Periodontal Değerlendirme.....	33
3.3. Diş Örneklerinin Toplanması.....	35
3.4. Örneklerin Mikrodalga Yakma Sistemi ile Hazırlanması.....	35
3.5. İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektroskopisi	36
3.5.1. Örneklerin ICP-OES ile Ağır Metal içeriğinin Belirlenmesi.....	38
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	38
4. BULGULAR	40
4.1. Demografik Bulgular	40
4.2. Klinik Bulgular	41
4.3. Laboratuar Bulguları.....	44
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
KAYNAKLAR.....	60
EKLER	73

EK-1. ÖZGEÇMİŞ	73
EK-2. HASTA TAKİP FORMU.....	74
EK-3. BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU.....	75
EK-4. ETİK KURUL ONAY FORMU	81



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca çok değerli klinik ve akademik bilgisini benimle paylaşan, sevgisini ve ilgisini asla esirgemeyen, desteğini hep hissettiğim ve öğrencisi olmaktan hayat boyu gurur duyacağım kıymetli hocam, tez danışmanım
Dr. Öğr. Üyesi Meltem ZİHNİ KORKMAZ'a,

Yardımları ve desteği ile hep yanımda olan, sonsuz tecrübeleriyle bizlere ışık tutan değerli hocalarım
Doç. Dr. Oğuz KÖSE ve Dr. Öğr. Üyesi Hatice YEMENOĞLU'na

Değerli bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yanımda olan sevgili hocam
Dr. Öğr. Üyesi SEVDA KURT BAYRAKDAR'a,

Tezimin laboratuvar çalışmasında bilgi ve emekleriyle katkıda bulunan
Prof.Dr. Hasan BALTAŞ'a, Öğr. Gör. Tuğba BAYAZIT'a ve
Öğr. Gör. Esra DEMİR'e,

Uzmanlık sürecim boyunca sevinci ve sıkıntıyı birlikte yaşadığımız, dünyayı gülümsemeye değer kılan çok sevgili **asistan arkadaşlarıma ve bölüm personelimize,**

Tüm zorluklara birlikte göğüs gerdiğimiz ve bugünlere ulaşmamda çok emeği olan canım annem **Bağdagül BAŞARAN'a,** canım babam **Bekir BAŞARAN'a** ve canım abim **Mesut BAŞARAN'a,**

Sevgisi ve hoşgörüsü ile her zaman yanımda olan ve her kararımda desteğini esirgemeyen sevgili eşim **Mehmet Can ACAR'a**

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma “TDH-2020-1042” proje numarası ile Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Sigara İçen ve İçmeyen Bireylerin Dişlerinde Ağır Metal Birikimi ile Periodontal Hastalık Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Amaç: Ağır metaller hava, su, yiyecek gibi çeşitli yollarla vücutta birikimlere sebep olarak yaşamı tehdit etmektedir. Sigara da buna neden olan önemli faktörlerden biridir. Sigaranın periodontal hastalık üzerine olumsuz etkilerini gösteren çok sayıda çalışma mevcut olmasına rağmen sigaranın periodontal sağlık üzerine zararlı etkilerini tam olarak hangi mekanizma veya mekanizmalar ile gerçekleştirdiği henüz net değildir.

Çalışmamızın temel amacı dişler üzerinde biriken ağır metallerin, sigaranın hastalık oluşturma potansiyeli ile ilişkisinin olup olmadığını ortaya çıkarmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza 43'ü kadın, 37'si erkek olmak üzere toplam 80 birey dahil edildi. Klinik muayeneler ve alınan anamnez sonuçlarına göre bireyler her grupta 20 örnek olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Hastaların PI, GI, SCD, SK ve KAS değerleri belirlendi. Ağır metal değerlerini ölçmek için hastaların çekim endikasyonu konulan dişleri toplandı. ICP-OES cihazı ile dişlerde biriken Cd, Pb, Ni, Cr, Al, Fe miktarları ölçüldü.

İstatistiksel analiz için Kolmogorov-Smirnov, Student T, Mann Whitney U, One way ANOVA, Kruskal Wallis, Ki-Kare, Pearson ve Spearman testleri kullanıldı.

Bulgular: Sigara Cd, Ni, Cr, Pb gibi ağır metallerin dişte tutulumunu arttırmaktadır. Pb hem sigara içen hem periodontitis olan gruplarda kontrol grubuna oranla yüksekti. Al değerleri diş yüzeyinde ölçülemeyecek seviyede düşüktü. Demir değerleri sigara içmeyen sağlıklı grupta yüksek bulundu. Krom ve demir kadınlarda kadmiyum ise erkeklerde daha yüksek bulundu. Kurşunla Pİ, Gİ, SK, SCD arasında ve nikel ile de Pİ arasında pozitif yönde korelasyon bulundu.

Sonuç: Sigara diş yapısında periodonsiyuma toksik etkisi olabilecek bazı ağır metallerin birikimini arttırmaktadır. Bu nedenle periodonsiyumun rejeneratif ve reperatif potansiyelini etkilemesi olasıdır.

Anahtar Kelimeler: Ağır metal, Icp-oes, Periodontitis, Sigara



ABSTRACT

Evaluation of the relationship between tooth heavy metal deposition and periodontal disease in smokers and nonsmokers

Aim: Heavy metals threaten life by accumulating in the body via various sources as water, air and foods. Smoking is one of the important factors that causes this problem. Despite there is an abundant number of studies showing the detrimental effects of smoking on periodontal health, the mechanisms that cause these harmful effects is not clearly known yet.

The main aim of our study is to discover whether heavy metal deposition on the tooth surface is related to the disease-causing potential of smoking.

Materials and Method: Total of 80 individuals consist of 43 women and 37 men were included in this study. The participants were divided into 4 groups of 20 individuals each according to the results from clinical examination and anamnesis. Plaque index, gingival index, pocket depth, bleeding on probing and clinical attachment level were recorded clinically. The teeth indicated for extraction were collected. Cd, Pb, Ni, Cr, Al, and Fe depositions on teeth were measured by ICP-OES device.

Kolmogorov-Smirnov, Student T, Mann Whitney U, One way ANOVA, Kruskal Wallis, Ki-Kare, Pearson, and Spearman tests were performed for the statistical analysis.

Results: Smoking increases the accumulation of heavy metals such as Cd, Ni, Cr, and Pb. The Pb level was higher in both the smoking group and the periodontitis group, compared with the control group. Al levels were below the measurable detection limit on the tooth surface. Fe levels were found high in the non-smoking healthy group. Cr and Fe levels were found higher in women while Cd level was higher in men.

Positive correlations were found between Pb and plaque index, gingival index, pocket depth and bleeding on probing; and also between Ni and plaque index.

Conclusion: Smoking increases the deposition of some heavy metals that may have toxic effects on the periodontium. Therefore it is possible that smoking affects the regenerative and reparative potential of the periodontium.

Keywords: Heavy metal, Icp-oes, Periodontitis, Smoking



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C	: Santigrat derece
Al	: Alüminyum
ALP	: Alkalen fosfataz
ATP	: Adenozin trifosfat
Ca	: Kalsiyum
Cd	: Kadmiyum
Cr	: Krom
Cr⁺³	: Trivalent krom
Cr⁺⁶	: Hegzavalent krom
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DOS	: Dişeti oluğu sıvısı
Fe	: Demir
g /cm³	: gram/ santimetreküp
GI	: Gingival indeks
HbA1c	: Hemoglobin A1c
ICP-OES	: İndüktif eşleşmiş plazma- optik emisyon spektroskopisi
IgG2:	: Immunoglobulin G2
IL-12	: Interlokin -12
IL-1B	: Interlökin-1B
IL-1α	: Interlökin-1 α
IL-6	: Interlökin-6
K	: Kelvin
KAS	: Klinik ataçman seviyesi
Mg	: Magnezyum

mg/L	: miligram/ litre
ml	: mililitre
Ni	: Nikel
OPG	: Osteoprotegerin
P	: Fosfor
<i>P. Gingivalis</i>	: Porphyromonas gingivalis
PAMPs	: Patojen ilişkili moleküler patern
Pb	: Kurşun
PGE2	: Prostaglandin E2
PI	: Plak indeksi
PMNL	: Polimorf nüveli lökosit
ppm	: Per parts milion (Milyonda bir)
PTH	: Parathormon
RANK	: Reseptör aktivatör nükleer faktör kapp B
RANKL	: Reseptör aktivatör nükleer faktör kapp B ligand
SCD	: Sondalama cep derinliği
SK	: Sondalamada kanama
TLR	: Toll Like Receptor (Toll Benzeri Reseptör)
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör- α
TRAP	: Telomerik tekrar amplifikasyon protokolü
μg /l	: mikrogram/ litre

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Sigaranın periodontal dokulara etkisi	18
Şekil 2.2. Metallerin kemik üzerindeki etkilerini gösteren şematik diyagram.....	31
Şekil 3.1. Mikrodalga Yakma Cihazı	36
Şekil 3.2. ICP-OES cihazının temel bileşenlerinin şematik gösterimi	37
Şekil 3.3. ICP-OES cihazı	38
Şekil 4.1. Gruplar arası klinik muayene ölçüm değerlerinin karşılaştırılması	43
Şekil 4.2. Gruplar arasında ağır metallerin karşılaştırılması	46
Şekil 4.3. Cinsiyete göre ağır metallerin karşılaştırılması.....	47

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Periodontitisin sınıflandırması.....	10
Tablo 2.2. Periodontal hastalıkta risk değerlendirmesi.....	14
Tablo 3.1. Mikrodalga Yakma Cihazı Çalışma Programı.....	36
Tablo 4.1. Çalışmaya dâhil edilen hastalara ait tanımlayıcı veriler.....	40
Tablo 4.2. Dişlerin Muayene Bulguları.....	41
Tablo 4.3. Gruplar arası klinik muayene ölçüm değerlerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.4. Ağır metallerin tanımlayıcı verileri.....	44
Tablo 4.5. Gruplar arasında ağır metallerin karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.6. Cinsiyete göre ağır metallerin karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.7. Yaş ve sigara ile ağır metaller arasında korelasyon değerleri.....	48
Tablo 4.8. Ağır metal düzeyleri ile klinik bulgular arasındaki ilişkinin korelasyonu....	48
Tablo 4.9. Her grubun ağır metal düzeyi ile klinik bulguları arasındaki korelasyon.....	49

1. GİRİŞ

Periodontitis, 2017 Dünya Çalıştayı'nda kabul edilen güncel sınıflama sistemine göre gingival inflamasyon, klinik ataçman kaybı, alveoler kemik kaybı, periodontal cep oluşumu, artmış mobilite ve diş kaybı ile karakterize yıkıcı bir hastalıktır.¹

Sigara, periodonsiyuma pek çok farklı mekanizma ile etki eden önlenebilir en önemli risk faktörlerinden biridir.² Buna göre periodontitis etiopatogenezinde sigara, dişeti dokusunda meydana getirdiği fizyolojik değişiklikler ve konak cevabı üzerindeki etkileri ile yerleşmiş bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.¹ Sigara içen bireylerde cep derinliği, ataçman kaybı, kemik kaybı ve diş kaybında artış; ilaveten hastalığın klinik belirtilerinde baskılanma gözlemlendiği saptanmıştır.^{3, 4} Sigaranın konak yanıtı üzerindeki etkileri ve periodontal hastalık riskini arttırmadaki rolü hâla araştırılmakla birlikte, sigara bileşenlerinin immün sistemin savunma tepkilerini baskıladığı; patolojik tepkileri ise şiddetlendirdiği bildirilmiştir.⁵

Yoğunluğu 5 g/cm³'den fazla olan metaller ağır metal olarak kabul edilir. Ağır metallere maruziyet sanayileşmenin artışı sonucu hem mesleki olarak hem de atıkların çevreye yayılması nedeniyle gün geçtikçe artarken hava, su, yiyecek gibi yollarla vücutta birikimlere sebep olarak yaşamı tehdit etmektedir. Bu nedenle ağır metallerin toksik ve istenmeyen etkilerini inceleyen çalışmalara ağırlık verilmiştir. Ağır metaller etkilerini akut veya kronik olarak göstermektedir. Kronik etkili ağır metaller çoğunlukla kemik dokuda birikir ancak kemikteki toksik etkileri hakkındaki bilgiler sınırlıdır.⁶

Bilgilerimize göre sigara içenlerdeki ağır metallerin periodontal dokulara etkisini inceleyen sınırlı çalışma mevcuttur. Akademik çalışmalarda sigara içiciliğinin vücut ve vücut dokuları üzerinde birçok zararlı etkisi üzerinde durulmuştur fakat oral dokularda ağır metal birikimi ve bunun periodontal dokular üzerindeki etkinliği hakkında hâlen soru

işaretleri vardır. Çalışmamız sigaranın dişlerdeki metal birikimi üzerinde etkili olduğu dūřüncesinden yola çıkılarak planlanmıştır.

Çalışmamız kapsamında ağır metal birikiminin periodontal dokular üzerindeki olası hastalık oluşturucu etkisi değerlendirilecek; sigaranın da bu hastalık oluşturma potansiyeli üzerindeki etkinliği diş yüzeyinde ağır metal birikimi ile açıklanmaya çalışılacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalık Tanımı ve Prevalansı

Periodontitis, mikrobiyal dental plak ve buna karşı gelişen konak cevabı tarafından oluşturulan, periodontal doku yıkımı ile karakterize kronik, multifaktöriyel bir enfeksiyondur. Plaktaki patojen bakteriler ve onların ürettiği toksinler, konak savunmasını uyarır ve bu sürecin bir sonucu olarak doku yıkımları meydana gelir. Hastalığın ilerlemesi durumunda klinik ataçman kaybı, sondalama derinliğinde artış ve alveolar kemik yıkımı ortaya çıkar.⁷ Periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde bakteriler ve konak savunma sistemi öncelikli olarak rol oynasa da hastalığın gelişimi, şiddeti ve kontrolünde lokal, çevresel, sistemik ve genetik birçok faktör etkilidir. Bu faktörler de bireyin hastalığa yakalanma ihtimalini arttırmaktadır.⁸

Periodontitisin dünya çapındaki prevalansı yetişkin popülasyonunda %10-15'dir.⁹ İnsanların en sık karşılaştığı hastalıklar arasında şiddetli periodontitis, altıncı sırada yer almaktadır.¹⁰ Ülkemizde yapılan çalışmalarda 35-44 yaş aralığındaki bireylerin %43'ünde, 65 yaş ve üstü bireylerin ise %91'inde 3 mm ve daha fazla ataçman kaybı olduğu gözlenmiştir.¹¹

2.1.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflaması

Uzun süredir periodontal hastalıkları sınıflandırmak için kullanılan Amerikan Periodontoloji Akademisinin hazırladığı 1999 sınıflaması, Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu'nun katkılarıyla 2017 yılında yeniden düzenlenmiştir. Yeni sınıflandırmada periodontal hastalıklar ve durumlar; periodontal sağlık, dişeti hastalıkları ve durumları, periodontitis ve periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar olmak üzere 3 ana başlık altında toplanmıştır. Periodontitisler, patofizyolojisine göre agresif ve kronik ayrımı olmadan tek başlık altında periodontitis, sistemik hastalıkların belirtisi olarak periodontitis ve nekrotizan periodontitis olmak üzere üçe

ayrılmıştır. 2017 Dünya Çalıştayı'nda periodontal hastalık sınıflaması hastalığın şiddeti, ilerleme hızı, risk faktörleri, genel sağlıkla etkileşimi gibi faktörler göz önünde bulundurularak revize edilmiştir. Yeni sınıflandırmada evre ve derece sistemine dayanan bir yöntem kullanılmıştır. Şiddet, Yayılım, Komplekslik dikkate alınarak Evre (I, II, III, IV) şeklinde sınıflandırılmıştır. Hastalığın ilerlemesi, biyolojik özellikleri ve risk faktörleri dikkate alınarak ise Derece (A,B,C) şeklinde gruplandırılmıştır.¹²

2.1.1.1. Periodontal Sağlık

Periodontal sağlık gingivitis, periodontitis ve diğer periodontal durumlarla ilişkili olan hastalıkların bulunmama halidir. Herhangi bir klinik gingival inflamasyon belirtisi göstermeyecek şekilde başarıyla tedavi edilmiş periodontal hastalık ve durumları da kapsar.¹³

Klinik olarak sağlıklı periodonsiyum; <%10 sondalamada kanama, ≤3mm sondlanabilen cep derinliği, kızarıklık, klinik olarak şişlik/ödem veya pü olmaması durumunu içerir.¹⁴

Radyografik incelemede periodontitis hikâyesi bulunmayan sağlıklı bireylerde mine-sement birleşimi ile alveoler kemik kreti arasındaki mesafe 1-3 mm arasındadır ancak azalmış periodonsiyumda radyografik kemik kaybı bulunacağından, radyografilerin tek başına incelenmesi periodontal sağlık tanımı açısından doğru değildir ve mutlaka klinik muayene ile birlikte değerlendirilmelidir.¹⁵⁻¹⁷

2.1.1.2. Gingival Hastalıklar

Güncel sınıflamaya göre gingival hastalıklar, dental plağa bağlı olan ve dental plağa bağlı olmayan gingival hastalıklar olmak üzere 2 ana başlıkta incelenmektedir.¹³

Dental plakla ilişkili gingivitis, gingival marjinde ve apikalinde dental plak biyofilminin birikiminin bir sonucudur ve geri dönüşümü olabilen spesifik olmayan inflamatuvar bir durumdur.¹⁸ Gingivitisin tespit edilen en erken klinik bulgusu

sondalamada kanamadır.¹⁹ Buna göre genel olarak gingivitis, azalmış periodonsiyumda ya da periodontitis hikayesi olmayan kişilerde tüm dentisyonun $\geq \%10$ 'unda sondalamada kanama görülmesi olarak tanımlanmaktadır.^{20, 21}

Dental plakla ilişkili olmayan gingival hastalıklar ise dental plaktan bağımsız ve plak uzaklaştırılsa dahi devam eden durumları içermektedir. Dental plakla ilişkili olmayan gingival hastalıklar; genetik ve gelişimsel bozukluklar, bakteriyel, viral ve fungal orjinli spesifik enfeksiyonlar, inflamatuvar ve immün lezyonlar, epulis ve granülomlar gibi reaktif durumlar, premalign ve malign neoplazmlar, endokrin ve metabolik bozukluklar, travmatik lezyonlar ve gingival pigmentasyonlar olarak incelenebilir.²²

2.1.1.3. Periodontitis

Periodontitis, ilerleyen ataçman kaybına neden olan geri dönüşümsüz doku yıkımı ile karakterizedir. Hastalığın patofizyolojisinde marjinal periodontal ligament liflerinin yıkımına yol açan konak kaynaklı proteinazlar aktive olur ve yıkım gerçekleşir. Bu yıkımın sonucunda bağlantı epitelinin apikal göçü ve bakteriyel biyofilmin apikale yayılması söz konusudur.¹²

Periodontitis, daha önce evrensel olarak kabul görmüş sınıflamalarda görülme yaşı ve yıkım hızıyla bağlantılı olarak gruplandırılmıştır. Buna göre 1989 yılında yapılan sınıflamada “Erken Başlayan Periodontitis” olarak sınıflandırılan form, 1999 yılında yapılan sınıflandırmada “Agresif Periodontitis”, “Erişkin Periodontitis” olarak sınıflandırılan form ise “Kronik Periodontitis” olarak güncellenip değiştirilmiştir.^{23, 24}

2017 Dünya Çalıştayı'nda alınan kararlara göre vakaları agresif ve kronik periodontitis olarak sınıflayacak ya da bu sınıflara özel farklı tedavilere yönlendirecek, patofizyolojik kanıt yoktur. Agresif ve kronik periodontitisin farklı hastalıklar olduğuna

dair çok az tutarlı kanıt vardır ve bu nedenle agresif periodontitis ve kronik periodontitis tek başlık altında toplanmıştır.¹²

Patofizyolojiye dayanarak, yeni sınıflandırmada üç farklı periodontitis formu tanımlanmıştır:

1-Nekrotizan periodontitis

2-Sistemik hastalıkların bulgusu olarak periodontitis

3-Periodontitis

Güncel sınıflamaya göre periodontitis teşhisi için;

- Komşu olmayan ≥ 2 dişte interdental ataçman kaybının olması veya,
- ≥ 2 dişte 3 mm'den fazla periodontal cep ile birlikte bukkal/lingual klinik ataçman kaybının ≥ 3 mm olmalıdır.¹²

Fakat travma kaynaklı dişeti çekilmeleri, dişin servikal hattına uzanan çürükler, üçüncü büyük azı dişlerin malpozisyonuna bağlı olarak gelişen ikinci büyük azıların distalindeki klinik ataçman kaybı, marjinal periodonsiyumdan drene olan endodontik lezyonlar ve vertikal kök fraktürlerine bağlı oluşan klinik ataçman kayıpları periodontitis teşhisi için geçerli olmamaktadır.²⁵

Periodontitis formları 3 ana başlık (evre, kapsam ve yayılım, derece) halinde incelenmektedir.

- **Evre:** Büyük oranda hastalığın ciddiyeti ve tedavinin kompleksliği ile ilişkili olarak, 4 gruba ayrılarak incelenir.

Evre I Periodontitis: Ataçman kaybının görüldüğü ilk evredir. Gingivitisten periodontitise geçişte sınır olarak kabul edilmektedir. Periodontitis teşhisinde altın standart olarak kabul edilen periodontal sondalama, erken klinik ataçman kaybını belirlemede yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle tükürük biyobelirteçlerinin

değerlendirilmesinin veya yeni görüntüleme tekniklerinin evre I periodontitisin erken teşhisinde faydalı olacağı düşünülmektedir. İnterdental bölgede klinik ataçman kaybı 1-2 mm'dir. Koronal üçlüde %15'i geçmeyen radyografik kemik kaybı vardır. Genellikle horizontal kemik kaybı mevcuttur. Periodontitis nedeniyle kaybedilmiş diş yoktur. Maksimum sondalama derinliği 4 mm veya daha azdır.¹²

Evre II Periodontitis: Bu evre klinik periodontal muayene sonucunda periodontitisin diş destek dokularına verdiği karakteristik hasarın görüldüğü yerleşik periodontitisi ifade etmektedir. Ataçman kaybı 3-4 mm, radyografik kemik kaybı %15-33 arasındadır. Periodontitise bağlı diş kaybı bulunmamaktadır. Sondalamada cep derinliği 5 mm veya daha azdır ve çoğunlukla horizontal kemik kaybı mevcuttur. Evre II hastalarında hastalık standart tedavi prensipleri ile kontrol altına alınabilmektedir ancak hastaların tedaviye verdiği yanıt dikkatli değerlendirilmelidir.¹²

Evre III Periodontitis: Epitelyal ataçmanda ciddi hasar oluşmuştur ve tedavi edilmediği takdirde diş kayıpları görülebilmektedir. Ataçman kaybı 5 mm'den daha fazladır ve radyografik kemik kaybı kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanır. Periodontal kaynaklı diş kaybı sayısı 4 veya daha azdır. Sondalama cep derinliği ≥ 6 mm, vertikal kemik kaybı ≥ 3 mm'dir. Sınıf 2 veya 3 furkasyon problemleri görülebilmektedir. Orta seviyede alveolar kret defektleri mevcuttur. Diş kaybı olmasına rağmen, çiğneme fonksiyonu korunur ve fonksiyonu düzeltmek için karmaşık tedavilere ihtiyaç yoktur.¹²

Evre IV Periodontitis: Bu evrede periodontal dokularda ciddi hasar vardır ve bu durum sıklıkla diş ve çiğneme fonksiyonunun kaybına neden olmaktadır. Eğer periodontitis kontrol altına alınamaz ve yeterli tedavi uygulanmazsa dentisyonun kaybedilme riski söz konusudur. Bu evre kökün apikal üçlüsüne ilerlemiş derin periodontal lezyonlarla veya çoklu diş kayıplarıyla karakterizedir. Ataçman kaybı 5mm'den daha fazladır ve radyografik kemik kaybı kökün orta veya apikal kısmına kadar

uzanır. Periodontal kaynaklı diş kaybı 5 veya daha fazla sayıdadır ve kalan diş sayısı 20' den daha azdır. Evre III periodontitise ek olarak çiğneme disfonksiyonu mevcuttur ve dişlerde sekonder oklüzal travmaya bağlı sınıf 2 veya daha fazla mobilite görülebilmektedir.¹²

- **Kapsam ve Yayılım:** Hastalığın görüldüğü bölgelere göre değerlendirilir ve 3 grupta incelenir. Bunlar;
 - Lokalize: Dişlerin <%30'unda görülen periodontitis
 - Generalize: Dişlerin \geq %30'unda görülen periodontitis
 - Molar-Keser yayımlı periodontitis

Bu evrelerden bağımsız periodontitisin ilerleyiş hızı bireyler arasında farklılık gösterebilmektedir. Sigara, diyabet, obezite, spesifik genetik faktörler, fiziksel aktivite veya beslenme gibi bilinen risk faktörleri periodontitisin ilerleme hızını etkiler ve sonuç olarak bir evreden diğerine geçişi hızlandırabilmektedir. Son yıllarda hastalık ilerleyişini arttıran veya tedaviye yanıtı azaltan bu risk faktörlerini, diş kayıpları ile ilişkilendirilerek periodontitisin ilerlemesini ve diş kaybı riskini tahmin etmenin mümkün olduğu gösterilmiştir.¹²

- **Derece:** Hastalığın ilerleyiş oranı ve hastalığın biyolojik özellikleri açısından ek bilgi sağlar. Risk faktörleri olarak sigara kullanımı ve diyabet sınıflamada yer almaktadır. Periodontitisin derecelendirilmesi 3 grupta yapılmaktadır.

Derece A: Bu kategoridekilerde hastalık yavaş seyirlidir ve kemik kaybı yüzdesinin yaşa oranı 0.25'ten daha azdır. 5 yılı aşkın bir sürede klinik ataçman kaybı bulunmamaktadır. Bu bireylerde sigara ve diyabet hikâyesi yoktur.

Derece B: Bu hastalar orta derecede ilerleme hızına sahiptir, kemik kaybı ve yaş oranı yüzde olarak 0.25 ile 1 arasındadır, biyofilm birikimine bağlı olarak kemik yıkımı

vardır. Modifiye edici faktörler; günde 10'dan az sigara kullanımı vardır, diyabet hastalarında Hemoglobin A1c (HbA1c) 7'den düşüktür.

Derece C: Bu hastalarda; hızlı ilerleyen kemik yıkımı mevcuttur, kemik kaybı ve yaş oranı yüzde olarak 1'den büyüktür. Biyofilm miktarına göre periodontal yıkım beklenenden daha fazladır. Modifiye edici faktörler; günlük sigara kullanımı 10'dan daha büyüktür ve diyabet hastalarında HbA1c 7'den fazladır.¹²



Tablo 2.1. Periodontitisin sınıflandırması

Periodontitis Evresi		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Şiddet	İnterdental klinik ataçman kaybı	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radyografik kemik kaybı	Koronal 1/3 (<%15)	Koronal 1/3 (%15-%33)	Kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanan	Kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanan
	Diş kaybı (Periodontitis sebepli)	Yok	Yok	≤4 diş	≥5 diş
Komplekslik	Lokal	Max SCD ≤ 4 mm	Max SCD ≤ 5 mm	Evre II'ye ilaveten: SCD ≥ 6mm Vertikal kemik kaybı ≥ 3 mm Furkasyon tutulumu: Sınıf II/III Orta düzeyde kret defekti	Evre III'e ilaveten: Kompleks tedavi ihtiyacı vardır: TME disfonksiyonu Sekonder oklüzal travma (mobilite indeksi ≥ 2mm) Şiddetli kret defekti Azalmış dikey boyut Yer değiştirme, alevlenme Ağızda kalan diş sayısı 20 den az (Birbirini karşılayan 10 ikili)

Yayılım ve Dağılım		Lokalize, Generalize, Molar/Kesici			
		Periodontitis derecesi	Derece A Düşük İlerleme Hızı	Derece B Orta İlerleme Hızı	Derece C Yüksek İlerleme Hızı
Primer Kriter	Direkt ilerleme belirtisi	Uzun dönem veri (Radyografik kemik kaybı/klinik ataçman kaybı) Son 5 yıl	Yok	<2 mm	≥2 mm
	İndirekt ilerleme belirtisi	% Kemik kaybı/Yaş Vaka Fenotipi	< 0.25 Yüksek plak birikimine rağmen düşük düzeyli yıkım	0.25-1 Plak birikimi ile orantılı yıkım	<1 Plak birikimine göre beklenenden fazla yıkım; Hızlı ilerleme ya da erken başlangıcı çağrıştıracak spesifik klinik model(Örn:keser/molar modeli);Standart bakteriyel kontrol terapilerine beklenen cevabın alınamaması
Modifiye Edici	Risk Faktörleri	Sigara	Hayır	<10 sigara/gün	≥10 sigara/gün
		Diyabet	Hayır	HbA1c < %7	HbA1c ≥%7
Sistemik Sağlığa Etki Potansiyeli	İnflamatuar yük	Yüksek duyarlı crp(hsCRP)	<1 mg/L	1-3 mg/L	>3mg/L

2.1.2. Periodontal Hastalıklarda Patogenez

Periodontal hastalık, mikrobiyal dental plak ve ona karşı gelişen konak cevabındaki dengelerin bozulması sonucu oluşur. Her ne kadar biyofilm başlatıcı bir faktör olsa da doku hasarında ana rol, konağın inflamatuvar yanıtına aittir. Periodontitis histolojik olarak 4 safhada incelenir: Başlangıç lezyonu, erken lezyon, yerleşmiş lezyon, ilerlemiş lezyon.²⁶

‘Başlangıç lezyonu’ olarak adlandırılan ilk evrede 2-4 günlük plağa cevap olarak gelişen düşük dereceli inflamasyon, damarların dilatasyonu ve geçirgenlik artışı söz konusudur. Kemotaktik uyarılar sonucu polimorfonükleer lökositler (PMNL) birleşim epiteli ve dişeti oluşuna göç etmektedir. Başlangıç lezyonu konak cevabın savunmasına göre ya kronik lezyona dönüşür ya da sağlıklı normal duruma geri döner.²⁷

‘Erken lezyon’ 4-7 günlük plak akümüülasyonu sonucu görülmektedir. Dişeti kapillerinde proliferasyon ve vazodilatasyon devam eder. Dişeti daha eritematöz görünmektedir. Bu evre sondalamada kanama, gingival eritem gibi gingivitisin erken klinik bulguları ile karakterizedir. Damarsal geçirgenliğin artışı dişeti oluşu sıvısı (DOS) akışını arttırmaktadır.

‘Yerleşmiş Lezyon’ plak birikiminin başlangıcından 2-3 hafta sonra, erken lezyonun ilerlemesi sonucu ortaya çıkar. Yerleşmiş lezyonda plazma hücreleri ve B lenfositleri daha baskındır. Sulkuler ve birleşim epitelinin bağ dokusunun içine doğru proliferasyonu ile birlikte kollajen yıkımı da devam eder. Gingival sulkus derinleşerek birleşim epitelinin koronal kısmı cep epiteline dönüşür. Cep epiteli diş yüzeyine sıkı bağlı değildir ve yoğun lökosit infiltrasyonu vardır.²⁸ Yerleşmiş lezyonda kemik yıkımı gözlenmez ve etkili plak kontrolü yeniden sağlanırsa, bu inflamatuvar değişiklikler tamamen geri dönebilir.

‘İlerlemiş Lezyon’ da gingivitten periodontitise geçiş görülür. Epitelyal ataçmanın apikale migrasyonu söz konusudur. Cep epitelinde ve periodontal cepte nötrofiller baskınken bağ dokusunda plazma hücreleri baskındır.²⁹

Doğal bağışıklık, Toll-like reseptörler (TLR’ler) tarafından başlatılır. Dışeti epitel hücrelerinde bulunan toll like reseptörler; lipopolisakkarid(LPS), peptidoglikan, bakteriyel deoksiribonükleik asit (DNA), çift sarmallı ribonükleik asit (RNA) ve lipoprotein gibi patojenle ilişkili moleküler kalıplar (PAMPs) olarak adlandırılan patojenler arasında oldukça korunmuş mikrobik yapıları tespit edebilirler. Yerleşik hücrelerin yüzeyinde bulunan TLR’lerin PAMP’ları tanınması ile birlikte çeşitli kemokin ve proinflamatuvar sitokin sentezlenir.³⁰

Hastalığın ilerlemesiyle birlikte lokal immün yanıt, kemik formasyonun homeostatik dengesini bozmakta ve kemik rezorpsiyonuna sebebiyet vermektedir. İnflamasyon alveol kemiğine ulaştığında osteoklastik kemik rezorpsiyonu oluşur. Kemik yıkımının başlaması için gingival dokudaki inflamatuvar mediyatörler kemik rezorpsiyonu oluşturan yolakları aktive edecek yeterli konsantrasyonda olmalı ve inflamatuvar mediyatörler alveol kemiğe kritik uzaklıkta penetre olmalıdır.³¹

Osteoklastik kemik rezorpsiyonu başlıca interlökin-1B (IL-1 β), TNF alfa (TNF- α), interlökin-6(IL-6), Prostaglandin E2(PGE2) gibi mediatörler tarafından aktive edilir. Kemik turn over’ını kontrol eden anahtar sistem: NF-kB’nin reseptör aktivatörü (RANK)/NF-kB ligandının reseptör aktivatörü (RANKL)/ osteoprotegerin (OPG)’ dir. RANK yüzey reseptörüdür, osteoklast progenitörleri ve osteoklastlar tarafından eksprese edilir. RANKL kemik iliği stromal hücreleri, osteoblastlar ve fibroblastlar tarafından eksprese edilir, RANK’a bağlanan ligandır. RANKL-RANK bağlanması, osteoklast diferansiasyonunu ve kemik rezorpsiyonunu stimüle eder. OPG konsantrasyonları RANKL ekspresyonuna göre yüksek olduğunda OPG, RANKL’ı bağlayarak RANK’a

bağlanmayı engeller. OPG konsantrasyonlarında göreceli bir düşüş veya RANKL ekspresyonundaki artış RANKL/OPG oranında artışa sebep olur ve RANKL, patolojik kemik rezorpsiyonunda net bir artışa neden olabilir. RANKL/OPG oranı, periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.³² RANK/RANKL/OPG eksenini kemik metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi bir yoldur ve patolojik kemik kaybının tedavisi için ilgi çekici farmakolojik bir hedeftir.

2.1.3. Periodontal Hastalıkta Risk Faktörleri

Risk faktörleri hastalık başlamadan önce de var olan ve kişinin hasta olma ihtimalini arttıran biyolojik, çevresel veya alışkanlıklara bağlı durumlardır. Sadece kişiye özgü değiştirilemeyen risk faktörlerine ise risk belirleyicileri denilmektedir. Kesitsel çalışmalarla doğrulanmış fakat uzun dönem çalışmalarla doğrulukları kanıtlanmamış risk faktörlerine ise risk indikatörleri denilmektedir. Kesitsel veya uzun dönem takip çalışmaları ile belirlenmiş, tek başına hastalığa yol açmayan ama riski arttıran faktörlere ise risk işaretleri denilmektedir.³³

Tablo 2.2. Periodontal hastalıkta risk değerlendirmesi

Risk Faktörleri	Risk belirleyicileri	Risk İndikatörleri	Risk İşaretleri
Sigara	Genetik faktörler	Osteoporoz	Periodontal hastalık hikayesi
Patojenik bakteriler	Cinsiyet	Diş hekimi ziyareti sıklığının az olması	Sondalamada kanama
Diş yüzeyindeki mikrobiyal birikintiler	Sosyo-ekonomik durum	HIV / AIDS	
Diyabet	Stres Yaş		

2.2. Sigara

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2015 verilerine göre dünyada yaklaşık 1.1 milyar insan tütün ürünlerini kullanmaktadır. Türkiye'de 15 yaş ve üzeri erkeklerin % 40.2'si, kadınların ise %12.4'ü sigara içmektedir.³⁴

Sigara, gaz ve parçacık halinde binlerce zararlı kimyasal madde içerir. Gaz fazı amonyak, karbonmonoksit, formaldehit, hidrojen dioksit, nitrojen oksit gibi birçok toksik bileşik içerir. Parçacık fazı ise bağımlılık yapan nikotin, kanserojen olan katran gibi bileşikler içerir.³⁵

Sigaranın etkisi içme süresi, günlük içilen miktar, sigaraya başlama yaşı, sigarayı bırakma yaşı, sigarayı içme şekli, sigaradaki katran/nikotin oranı gibi faktörlerle ilişkilidir. Sigara içimi ilk olumsuz etkisini solunum sisteminde gösterir. Bununla birlikte sinir sistemi, dolaşım sistemi, sindirim sistemi, immün sistem üzerine de negatif etkisi vardır.^{36,37} Sigaranın başta akciğer kanseri olmak üzere ağız, gırtlak, özofagus, pankreas, uterus, mesane gibi geniş bir hastalık grubuyla ilişkili olduğu bulunmuştur.³⁸ Sigaranın birçok sistemik etkisinin dışında oral sağlık ve periodontal hastalıklar üzerinde de ciddi negatif etkileri vardır.³⁹

Sigaranın lokal etkilerine bakacak olursak, gingival kapillerde kronik vazokonstriksiyona ve periodontal dokularda kronik hipoksiye neden olmaktadır. Bu durum sigara kullananlarda periodontal hastalık şiddetinin neden daha fazla olduğunu açıklayan mekanizmalardan biridir.⁴⁰ Sigara kullanımı, periodontal inflamasyonun gingival kanama, kızarıklık ve ödem gibi klinik bulgularını baskılamaktadır. Sigaranın kesilmesini takiben sondalamada kanamanın artması, sigaranın inflamatuvar cevap üzerine supresör etkisinin olduğunu düşündürmektedir.⁴¹ Başka bir çalışmada sigara kullananlarda izlenen baskılanmış dişeti iltihabının, daha önceden öne sürüldüğü gibi vazokonstriksiyon ile değil, azalan kan damarlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda sigara bırakıldıktan 3-5 gün sonra kan akımının arttığı gösterilmiştir.⁴²

İnsanda gingival fibroblastların yüksek seviyede nikotini aldığı ve biriktirdiği in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Sigara içenlerde yapılan çalışmalarda kök yüzeyine

bağlanan nikotinin, fibroblast bağlanmasını ve integrin ekspresyonunu değiştirebileceği ve kollajenaz üretimini arttırırken kollajen üretimini azaltabildiği bulunmuştur.⁴³

Sigaranın sistemik etkileri ise öncelikle kardiyovasküler ve pulmoner sistemler üzerinde görülmektedir. Sigara kullanmak ya da pasif içicilik koroner kalp hastalığı, felç, aort anevrizması ve periferik arter hastalığının başlıca sebepleri arasında yer alır. Solunum sistemine etkileri arasında ise Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) en başta yer almaktadır.⁴⁴ Uzun süreli duman maruziyeti, artmış lipit peroksidasyon ürünleri ve sigara içenlerin plazmasındaki A ve C vitaminleri gibi tükenmiş antioksidan seviyeleri gibi sistemik oksidanlar-antioksidan dengesizliğine sebep olabilir.⁴⁵ Sigara kullanımı sistemik dolaşımda bulunan nötrofil sayısını arttırır.⁴⁶ Sigara kullanımı sistemik nötrofil sayısında artışa neden olmasına rağmen birkaç çalışmada sigaranın gingival sulkus içerisine ulaşan nötrofil sayısını etkilemediği gösterilmiştir.^{47, 48} Sigara kullanımının periodontal dokular üzerine sistemik etkileri PMNL'lerin bozulmuş fagozitozu ve nikotine maruz kalan oral PMNL'lerin kemotaksis ve migrasyonunda azalma şeklindedir.⁴⁹ Sigarayı bırakmak, sigaraya bağlı gelişen sağlık risklerinin çoğunu önlemektedir.⁴⁵

2.2.1. Sigara ve Periodontal Hastalık Arasındaki İlişki

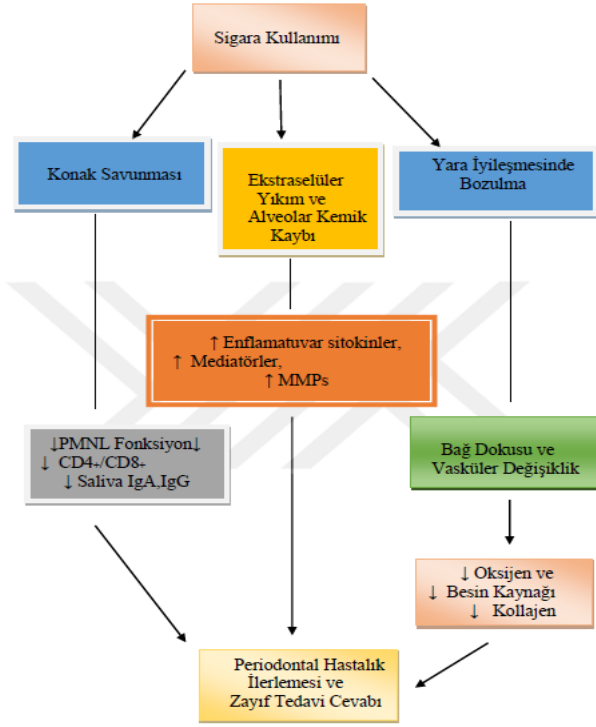
Sigaranın periodontal hastalıkların oluşumunda ve gelişiminde etkili bir çevresel risk faktörü olduğu bilinmektedir. Sigara içen ve içmeyenler karşılaştırıldığında periodontal hastalığın prevalans ve şiddetinin arttığı, hastalığın daha erken başladığı gösterilmiştir.^{39, 50} Sigara içenlerde hastalığın daha hızlı ilerlediği ve tedaviye daha az yanıt verdiği bulunmuştur.^{51, 52} Periodontal dokularda nikotinin vazokonstüktör etkisi nedeniyle dişetinde kanama, kızarıklık, iltihabi değişiklikler gibi hastalığın erken bulgularının baskılandığı gösterilmiştir.⁵³ Sigara kullananların genellikle oral hijyen motivasyonlarının kötü olduğu ve buna bağlı olarak da plak birikimlerinin çok olması sebebiyle periodontal hastalığa daha yatkın oldukları görülmektedir.⁵⁴

Sigara içenlerde alveolar kemik kaybı, ataçman kaybı ve sondalanan cep derinliği içmeyenlere oranla yüksek bulunmuştur.⁵⁵ Sigara kullananlarda furkasyon lezyonlarının daha sık meydana geldiği ve daha şiddetli olduğu bulunmuştur.^{56, 57} Sigara içenlerde içmeyenlere kıyasla kemik mineral içeriğinde azalma kaydedilmiştir.^{58, 59} Başka bir çalışmada periodontal tedavisi yapılan ve takip edilen hastalarda, sigara kullanan hastaların diş kaybı miktarlarının, içmeyenlerin 2.5 katı olduğu rapor edilmiştir.⁶⁰

Yapılan çalışmalarda, içilen sigara miktarıyla periodontitisin prevalansı ve şiddetinin arttığı bulunmuştur. Kemik yıkımının sigara içenlerde daha şiddetli olduğu, oral hijyen iyileştirilse de yıkımın hızla devam edebildiği bildirilmiştir.⁶¹ Ataçman kaybının şiddetinin günde 1 adet sigara içenlerde %0.5, 10 adet sigara içenlerde %5 ve 20 adet sigara içenlerde %10 arttığı belirtilmiştir.⁶² Günde 9 adetten daha az sigara kullananlarda periodontitis görülme oranının yaklaşık 3 kat fazla olduğu, 30 adetten fazla içenlerde ise bu oranın altı katına çıktığı bildirilmiştir.⁶³

Sigaranın tükürük akış hızına etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, uzun dönem sigara kullanımının tükürük akış hızını önemli ölçüde azaltarak; ağız kuruluğu, servikal çürükler, gingivitis, diştaşı birikimi ve halitozise bağlı oral rahatsızlıklara zemin hazırlayacağı rapor edilmiştir.⁶⁴ Sigara kullanımının tükürük içeriğindeki kalsiyum ve fosfor oranını artırarak mineralizasyon sürecinde etkili olabileceği ve plak ile diştaşı birikimini arttırabileceği görüşü sunulmuştur.⁶⁵

Sigara ile ilişkili periodontal yıkımın patogenezi, mikrobiyal floradaki değişim ve bozulmuş lokal konak cevabı ile ilişkilendirilmektedir.^{66, 67}



Şekil 2.1. Sigaranın periodontal dokulara etkisi ⁶⁸

2.2.2. Sigara ve Mikrobiyata

Sigaranın mikrobiyal plak miktarına olan etkisini araştıran çalışmalardan elde edilen sonuçlar birbiri ile çelişkilidir. Bazı çalışmalarda sigara kullanan ve kullanmayan bireylerin subgingival bölgesindeki patojen miktarları benzer bulunurken bazılarında bu görüşün aksine sigara içen bireylerin subgingival florasında *Tannerella forsythia* (*T. Forsythia*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*(*A.a*) ve *Porphyromonas gingivalis* (*P. Gingivalis*)'in baskın olduğu gösterilmiştir.⁶⁹ Sigara kullanımı lokal oksijen gerilimini azaltır ve bu durum anaerobik bakterilerin büyümesini ve kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır.⁷⁰ Sigaranın, periodontal patojenleri ve subgingival mikroflorayı doğrudan etkilediği saptanmıştır.⁴⁰ Bu patojenlerden *A.a*, *P.gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*'un herhangi birinin varlığında sigara, periodontitis için güçlü bir risk faktörü olmaktadır.⁷¹

Erken dönem çalışmaları sigara içen ve içmeyenlerde subgingival mikrofloranın benzer kompozisyonda olduğunu ileri sürerken son zamanlardaki çalışmalar sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında mikrobiyolojik farklılıkların bulunduğunu, ancak subgingival plağın miktarından çok içeriğinin etkilendiğini göstermektedir.⁷²

2.2.3. Sigara ve Konak Cevabı

Sigara içmenin periodontal hastalığın ilerlemesi üzerine olan negatif etkilerinin mekanizması hâlen tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan çalışmalarda sigaranın PMNL'nin kemotaktik ve fagositik yeteneğini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir.⁷³ Sigara kullananların periferik lökositlerinde kemotaksis fonksiyonunda bozulmalar olduğu ayrıca total lökosit sayılarının daha fazla olduğu bulunmuştur.⁷⁴ Sigara kullanan periodontitisli kişilerin DOS'unda yüksek oranda PMNL apoptozisi bulunmuştur.⁷⁵ Bunların aksine sigaranın PMNL'lerin fagositoz fonksiyonuna etkisi olmadığını gösteren çalışma da mevcuttur.⁷⁶

Sigara içen bireylerde makrofaj sayılarında artış olmasına rağmen makrofajların sitokin ve lipit mediatör üretimi, mikroorganizmaları fagosit etme ve T lenfositlere antijen sunma özellikleri gibi fonksiyonlarında kayıplar söz konusudur.⁷⁷

Sigara kullanımının T hücre fonksiyonu ve proliferasyonu üzerine etkileri tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, sigara içen bireylerde kontrol gruplarına göre T hücre fonksiyonunda anlamlı bir azalma olduğunu gösterirken, bazı çalışmalar ise lenfoproliferatif cevap açısından fark olmadığını bildirmiştir.⁷⁸ B hücre fonksiyonları sigara kullanımı sonucu baskılanmış, B hücrelerinde yanıcı tütün kullanımı sonucunda spesifik ve spesifik olmayan uyarılara karşı düşük proliferatif kapasite ve düşük immunoglobulin (Ig) üretimi saptanmıştır. Ancak ilginçtir ki tütün glikoproteininin, B hücrelerinin mitoz bölünmesini uyarıcı güçlü bir ajan olduğu ortaya konmuştur.^{79, 80} Agresif periodontitisli sigara içen hastalarda daha düşük oranda immunoglobulin G2

(IgG2) tespit edilmiştir.⁸¹ IgG2'nin yüksek seviyelerinin, periodontal yıkıma özellikle de A.a'ya karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla sigaranın, IgG2 seviyesindeki değişimi indüklemesi adaptif immun cevabı bozmaktadır.⁸²

Ayrıca sigaranın fibroblastların fibronektin üretimini azalttığı ve kollajenaz aktivitesini arttırken kollajen üretimini azalttığı öne sürülmüştür.⁸³ Tütün kullanımının doku yıkımında görevli sitokin ve inflamatuvar mediatörlerin üretimini etkileyebileceği bulunmuştur.⁸⁴

Başka bir çalışmada, sigara içen kronik periodontitisli bireylerde sigara içmeyenlere göre interlökin-1 α (IL-1 α), IL-1 β , IL-6 ve interlökin-12 (IL-12) gibi proinflamatuvar sitokinlerin; IL8, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein-1alfa (MIP-1 α) gibi kemokinlerin, interlökin-7 (IL-7) ve interlökin-15 (IL-15) gibi T-hücreler ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin düzenlenmesinden sorumlu düzenleyici moleküllerin azaldığı gösterilmiştir. Sigaranın immün sistem üzerindeki bu baskılayıcı etkilerinin konağın periodontitise yatkınlığını arttırdığı düşünülmektedir.⁸⁵

Hücre kültür sistemleri, nikotinin fare osteoblast ve fibroblastlarından IL-6 üretimini ve keratinositlerden IL-1 üretimini arttırdığını bildirmiştir.⁸⁶ Başka bir çalışma, sigara kullananlarda DOS'da TNF- α ve İnterlökin-8 (IL-8) seviyelerinin arttığını göstermiştir.⁸⁷ Tavşanlar üzerinde yapılan in vitro bir çalışmada da nikotinin fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve vasküler epitelyal büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.⁸⁸

Sigara, matriks metalloproteinaz (MMP)'lerin ve Metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP)'ların lokalizasyonunu değiştirebilir ve aralarındaki dengeyi bozabilir böylece ekstraselüler matriksin yıkımına neden olabilir.⁸⁹ Ayrıca IL-1 β ve PGE2 gibi proinflamatuvar ve kemik rezorpsiyonuna sebep olan mediyatörlerin salgılanmasını arttırıp matriks metalloproteinaz sisteminin dengesini bozması bağ dokusundaki

kollajenin yıkımını tetikler. Bu da sigarayı periodontitis için risk faktörü haline getirmektedir.⁹⁰

Bununla birlikte sigaranın sert ve yumuşak dokuda revaskülarizasyonu bozduğu ve bu nedenle periodonsiyumun reperatif ve rejeneratif potansiyelini etkileyebileceği bulunmuştur.⁹¹

2.3. Ağır Metaller

Son zamanlarda sık kullanılan ağır metal terimi için fiziksel, kimyasal ya da toksik özelliklerine göre çok sayıda tanım mevcuttur. Gerçekte ise yoğunluğu 5 g/cm³'den fazla olan metaller için kullanılan bir ifadedir. Aslında metallerin yoğunluk değeri canlılar üzerindeki toksik etkilerini ifade etmede yetersiz kalmaktadır. Toksik etki gösteren metaller tıp alanında ağır metal olarak kabul edilir. Altmıştan fazla element ağır metallere örnek olarak verilebilse de en sık rastlanan ve en çok tanınan Cıva (Hg), Alüminyum (Al), Mangan (Mn), Demir (Fe), Kobalt (Co), Nikel (Ni), Bakır (Cu), Çinko (Zn), Kadmiyum (Cd), Arsenik (As), Krom (Sn), Kurşun (Pb), Gümüş (Ag) ve Selenyum (Se)'dur.^{6, 92-94}

Paracelsus doğadaki her maddenin aynı zamanda zehir olduğunu ve maddelerin toksik etkisi ile tedavi edici özelliği arasındaki farkı dozun belirlediğini öne sürmüştür.⁹⁵ Ağır metaller için de aynısı geçerlidir. Bazı metaller yaşamın devam etmesi için gerekliyken bazıları son derecede toksik etkilidir. Vücut için gerekli olan metaller de belirli bir dozdan sonra toksiktir.^{96, 97} Ancak ağır metallerin etkileri yalnızca doza bağlı değildir, etkilediği canlının türüne ve metal iyonunun yapısal özelliklerine bağlı olarak da değişkenlik göstermektedir.⁹⁴

Vücuttaki biyolojik olaylarda görevli olan ve belirli miktarlarda bulunması zorunlu olan ağır metaller esansiyel olarak sınıflandırılır ve belirli bir dozdan sonra toksik etkilidir. Esansiyel olmayan ağır metaller, eser miktarlarda dâhi toksik etki göstermekte ve hastalıklara neden olabilmektedir.⁹⁸

Havada bulunan ağır metaller, karaya, buradan bitkiler ve besin zinciri yoluyla da hayvanlara ve insanlara ulaşır. Ağır metaller endüstriyel atık suların içme sularına karışması yoluyla veya ağır metallerle kirlenmiş partiküllerin tozlaşması yoluyla insanlar ve hayvanlar üzerinde etkili olurlar. Ayrıca sanayileşmeye paralel olarak kırsal hayattan kente doğru göçlerin yaşanması toksik metallerin insan maruziyeti boyutlarının giderek artmasına neden olmaktadır.⁹⁹

Ağır metaller vücuda çeşitli yollarla alınabilmektedir. Düşük dozda alınsalar bile vücuttan yavaş atıldıkları için zaman içerisinde vücutta birikerek toksik doz değerlerine ulaşabilirler. Vücuda alındıkları yol, birikim yaptıkları dokunun türünü belirlemekle beraber toksik özelliklerinin yarattığı etkileri de yönlendirmektedir.^{100, 101}

Ağır metaller vücuda alındıktan sonra etkilerini akut veya kronik olarak göstermektedir. Kronik dönemde çoğunlukla kemik dokuda birikirler ancak kemiğe toksik etkileri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.¹⁰²

Ağır metallerin periodontitisle ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda literatür bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada yüksek çevresel kadmiyum maruziyeti ile periodontal hastalık insidansı arasında ilişki olduğu bulunmuştur.¹⁰³ Başka bir çalışmada serum kadmiyum ve kurşun konsantrasyonları ile periodontitis arasında anlamlı bir ilişki olduğu öne sürülmüştür.¹⁰⁴ Sigara içenlerde periodontal hastalıklı dişlerin kök yüzeyinde artan kurşun seviyelerinin periodontal tahribatı arttırdığı gözlenmiştir.¹⁰⁵ Mısırdaki yapılan bir çalışmada çürük dişlerin pulpalarında Cd, magnezyum (Mg), Pb oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.¹⁰⁶

2.3.1. Kadmiyum

Genellikle çinko, bakır ve kurşun madenleri ile bir arada bulunur. Kadmiyum üretiminin %80'i çinko üretiminin bir yan ürünüdür ve her bir ton çinko için 3 kg

kadmiyum elde edilir. %20'si ise kurşun ve bakır madenlerinden ya da geri dönüşümden karşılanır.¹⁰⁷

Kadmiyumun en sık kullanım alanı nikel kadmiyum pilleridir. Bunun dışında seramik, cam ve plastik üretimi, polivinil klorid (PVC) üretiminde, metal kaplamalarda da kullanılmaktadır.

Genel popülasyon besin ve içme suları, havadaki partiküllerin solunması, sigara, kontamine toprak ve tozun yutulması aracılığı ile kadmiyuma maruz kalabilir. Kadmiyum doğaya salındığında en önemli birikim yeri %80 oranında topraktır. Hava ve sudaki kadmiyum da emisyon yoluyla toprakta birikir. Kadmiyum özellikle kontamine topraklarda yetişen bitkilerin yapraklarında birikmektedir. Besinler, sigara içmeyen bireylerde en önemli kontaminasyon sebebidir. Sigara içenlerde ise kadmiyumun en önemli kaynağı sigaradır.¹⁰⁸ Kadmiyumun kan seviyesi sigara içenlerde 0.30-3.92 µg/l ve kullanmayanlarda 0.3-1.2 µg/l arasında değişkenlik gösterir.¹⁰⁹ Sigara dumanına maruz kalma ve sigara içilmesi ile alınan kadmiyum miktarı benzerdir.¹¹⁰⁻¹¹² Sigara içenler paket başına 1-3 µg kadmiyum almaktadır ve içmeyenlerin 2 katı kadar kadmiyum miktarı böbreklerde birikim gösterir.¹¹³

Toplam kadmiyumun bir kısmı solunum yolu ile bir kısmı da sindirim yolu ile vücuda alınır. Kadmiyumun solunum yoluyla emilimi partikül büyüklüğü ile ilişkilidir. Küçük parçacıklar daha çok alveollerde birikirken, çapı 10 µm'den büyük olan partiküller üst solunum yollarında birikim gösterir. Kadmiyumun sindirim sisteminden emilimi ise bireyin demir depoları ile ilişkilidir. Ferritin düzeyleri düşük ve dolayısıyla demir depoları boş olan kişilerde emilim %6-8,9 olarak bildirilmişken, demir depoları dolu olan kişilerde bu oran %2,3-2,4 olarak bildirilmiştir. Başka bir çalışmada demir eksikliği sebebiyle bağırsak absorpsiyonunun arttığı %5'den %20'lere kadar çıktığı bulunmuştur. Kadınlarda demir eksikliğinin daha sık görülmesi nedeniyle kadınlardaki kadmiyum

düzeyleyleri erkeklere oranla daha fazla çıkmaktadır. Yapılan hayvan deneylerinde çinko, protein ve yağdan zengin, demir ve kalsiyumdan fakir diyetle beslenmenin kadmiyum emilimini arttırdığı gösterilmiştir.^{114, 115}

Kadmiyum tüm vücut dokularına dağılmaktadır. Ancak hayvanlarda ve insanlarda en fazla karaciğer ve böbreklerde biriktiği bildirilmiştir. Kadmiyum büyük oranda emilime uğramadan dışkı yolu ile atılmaktadır. Emilime uğrayan ve kan dolaşımına giren kadmiyum ise büyük oranda proteinlerin sülfidril gruplarına bağlanır. Özellikle albümin ve metalotionine bağlanarak vücutta taşınır. Hayvan çalışmaları, metalotiyoneinin kadmiyumun hepatotoksitesini azalttığını göstermiştir. Kadmiyum metalotiyoneine bağlanarak karaciğer depolarından ayrılır ve böbrekte birikir. Serbest kadmiyum renal tübüllerdeki hücrel membranlara zarar verir. Bu yüzden metalotiyonein, kadmiyum detoksifikasyonunda görev alırken aynı zamanda böbrek hasarına da neden olmaktadır.^{116, 117} Kadmiyumun insan vücudunda yarı ömrü 26 yıldan fazla olarak hesaplanmıştır.¹¹⁵

Kadmiyumun böbrekteki artışı osteoporoza yol açmaktadır. Bu nedenle kadmiyumun sebep olduğu başlıca patolojiler böbrek hasarı ve kemik kaybıdır.¹¹⁸

Kadmiyum toksisitesinde kemik dokusu önemli bir hedef organdır ve kronik maruziyet sonucu kemiklerde depolanan kadmiyum kemik mineralizasyonunu bozabilir. Kadmiyumun kemik dokusu üzerine çeşitli etkileri vardır. Birinci etkisi oksidatif stres oluşumunu uyarması ve kemik dokuda hasara sebep olmasıdır. İkinci etkisi osteoklastları doğrudan uyarak matriks yıkımını arttırmasıdır. Üçüncü etkisi ise böbreklerde D vitaminin aktif forma dönüşümünü inhibe etmesi ve hiperkalsiüriye yol açmasıdır. Ayrıca hormonlar üzerinden dolaylı olarak da kemik metabolizmasını etkileyebilir.¹¹⁹⁻¹²²

Yapılan bir hayvan çalışmasında uzun süreli kadmiyum birikiminin serumda D vitamini seviyesini azaltıp, parathormon (PTH) seviyesini arttırdığı bulunmuştur.¹²⁰ Ratlarda yapılmış başka bir çalışmada ise düşük oranda kadmiyum maruziyetinde

RANKL üretiminde artma ve OPG üretiminde azalma tespit edilmiştir.¹²² Kadmiyum böbrek tübüllerindeki hücre hasarı ile kemik kaybına yol açmaktadır.¹²³ Aynı zamanda D3 vitamin aktivitesinin azalması kalsiyumun absorpsiyonunu düşürerek kemiklerdeki depolanmasını azaltır.¹²⁴

Ağır metale mesleki maruziyet baş ve boyun kanseri riskini artırabilir. Yapılan bir çalışmada kan Cd seviyeleri baş ve boyun kanserli olgularda kontrol grubuna göre 4.7 kat daha yüksek bulunmuştur.¹²⁵

2.3.2. Kurşun

Endüstriyel alanda sık kullanılan kurşun, canlılar için oldukça zararlı özelliklere sahiptir. Organik ve inorganik formları mevcuttur. İnorganik kurşun, atmosferde partiküller halinde bulunurken organik kurşun uçucu olup, çoğunlukla gıda maddeleri ve içme suyuna karışmaktadır. Bu nedenle organik kurşun insan sağlığı için daha tehlikelidir.^{126, 127}

Kurşunlu benzin kullanımının havadaki kurşunun en önemli kaynağı olduğu bilinmektedir.¹²⁸ 1990'lı yıllardan önce yapılan tesisatlarda kurşun borular ve su depolama tankerlerinin kullanımı içme sularına kurşun karışmasına sebep olmaktadır.¹⁰³ Yiyecek ve içeceklerin saklanmasında kullanılan saklama kaplarında kurşun lehim kullanılması kurşun maruziyetine sebep olmaktadır.⁹⁸ Son yıllarda benzinin katkı maddesi olarak kullanılmaması ve kurşunlu boruların büyük ölçüde değiştirilmesi nedeniyle çevredeki kurşun oranı azalmıştır.¹²⁹ Bunun dışında kurşun toprakta bulunur ve bitkilerin köklerinde, gövde ve yapraklarına oranla daha fazla kurşun mevcuttur.¹²⁶

Kurşun vücutta %99 hemoglobine bağlı olarak bulunur ve dokulara dağılım gösterir.¹³⁰ Vücuttan atılımı yavaş olduğu için uzun süreli maruziyet dokularda birikime neden olur. Kümülatif kurşun maruziyeti sonucu birikim primer olarak kemik dokuda gerçekleşir.¹³¹

Kurşun sinir, hematopoetik, renal, iskelet, endokrin, üreme sistemi gibi birçok organ sistemini olumsuz etkileyebilir. Kurşun toksisitesindeki asıl etki başlıca sinir sisteminde görülür. Diyetteki kalsiyumun azlığı kurşun absorpsiyonunu artırır çünkü ikisi de aynı taşınma mekanizması için yarışır. Kurşunun kalsiyum ile girdiği yarış, presinaptik reseptörde gerçekleştiğinde asetilkolin salınımını uyaran kalsiyumun etkisi baskılanır. Sinir dokuda mitokondrial solunumun aksaması da benzer nedenle gerçekleşmektedir.¹³²

Kurşun alyuvarlardaki pirimidin nükleotidlerini arttırarak eritrositlerin olgunlaşmasını önler ve sayılarını azaltarak anemiye sebep olur.¹³³

Kurşunun böbrek üzerindeki başlıca etkisi böbrekte işlevsel hasar meydana getirmesidir. Kronik böbrek yetmezliği olan bireylerde kurşun seviyeleri daha yüksektir. Bunun dışında kurşunun üreme sistemi üzerine de olumsuz etkileri bulunmaktadır. Kurşun anneden fetüse geçebilir ve kemiklerde birikim gösterebilir. Erkeklerde ise hiperspermi, teratospermi gibi problemlere yol açabilir.^{132, 134, 135}

Kronik kurşun birikimi kemikler üzerine başlıca 2 yolla etki göstermektedir. Doğrudan kemik hücrelerinde kurşun birikiminin kemik mineralizasyonunu bozduğu, osteoblast fonksiyonlarını etkileyerek kemik üretimini azalttığı bildirilmiştir¹³⁶⁻¹³⁹. Hormonlar üzerine etki ederek dolaylı yoldan da kemik metabolizmasını değiştirebileceği gösterilmiştir.¹⁴⁰⁻¹⁴²

Postmenapoz dönemindeki kadınlarda yapılan çalışmalarda uzun süreli kurşun birikiminin kemiğin mineral yoğunluğunu azalttığı bu nedenle kurşunun potansiyel risk faktörü olduğu bildirilmiştir.^{131, 143, 144} Kurşun, kemikte daha çok kalsifikasyonunun aktif olduğu yerde birikir. Bu nedenle çocuklarda daha çok trabeküler kemikte erişkinlerde ise trabeküler ve kortikal kemikte birikim gösterir.¹⁴⁵

2.3.3. Alüminyum

Alüminyum inşaat, elektrik, mobilya yapımı gibi çok farklı alanlarda kullanılan bir metaldir.¹⁴⁶

Alüminyuma çevresel ve mesleki nedenlerle maruz kalınabilir. Besinlerle birlikte düşük dozda alınan alüminyum vücuttan kolayca atılabildiğinden önemsizdir ancak yüksek doz veya düşük derişimlere uzun süreli maruziyet problemlere yol açabilir.¹⁴⁷

Hemodiyaliz hastalarında alüminyum birikimi nedeniyle toksik etkiler oluşabilir.¹⁰²

Alüminyum toksik etkilerini öncelikli olarak kemik dokusunda gösterir. Yüksek dozda alüminyum kemiklerde osteomalazi oluşturabilir ayrıca osteoblastların aktivitesini ve farklılaşmasını inhibe edebilir. Ek olarak PTH'ı baskılayarak kalsiyum dengesini etkileyebilir.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰

İn vivo çalışmalar, kemikte Al'nin fazla birikiminin kalsiyum (Ca), Mg ve fosfor (P) seviyelerini düşürdüğünü ve kemik mineralizasyon sürecini inhibe ettiğini göstermiştir.¹⁵¹ Sıçanlarda yapılan bir çalışmada alüminyumun kırıldak uyarıcı büyüme faktörlerini inhibe ettiği ve kondrosit aktivitesinde bir azalmaya neden olduğu bulunmuştur.¹⁵² Yapılan başka bir çalışmada sigara içenlerin tükürükteki alüminyum düzeyleri, sigara içmeyenlere kıyasla önemli ölçüde yüksek tespit edilmiştir.¹⁵³ Mısır'da yapılan bir çalışmada daimi dişlerin süt dişlerinden daha yüksek oranda Al içerdiği gösterilmiştir.¹⁰⁶

2.3.4. Nikel

Nikel demir üretiminde, paralarda, pillerde ve çok çeşitli sektörlerde kullanılmaktadır. Nikelin vücuda alınımı başlıca solunum yolları, beslenme ve içme suları ile olmaktadır. Nikel vücutta birikmez. Absorbe olan nikel en çok idrarla atılır. Bunun yanı sıra salya ve terle de atılabilir. Nikelin yarı ömrü 17-53 saattir.¹⁵⁴ Havadaki nikel

partiküllerinin solunmasıyla solunum sisteminde tahriş ve immünolojik değişimler meydana gelmektedir.¹⁵⁵

Nikelin deri ile teması sonucu alerjik deri hastalıkları ortaya çıkar. Nikele mesleki nedenlerle uzun süre maruz kalmak astım, gırtlak kanseri gibi problemlere yol açabilmektedir.¹⁵⁴

Nikelin kemik dokusu üzerine olumsuz etkisi ile ilgili yapılan in vitro çalışmalar, yüksek Ni konsantrasyonlarının alkalen fosfataz aktivitesini baskılayarak kemik mineralizasyonunu inhibe ettiği ve kültürdeki osteositlerin hücre apoptozunu indükleyen sitotoksik bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir.^{156, 157}

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada nikelin lökosit ve trombosit düzeylerinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir.¹⁵⁸ Başka bir çalışmada nikel bileşiğinin intraperitoneal uygulamasının kan değerlerini önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur.¹⁵⁹ Nikel maruziyetinde immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin A (IgA) ve immunoglobulin (IgM) seviyelerinin arttığı ve immunoglobulin E (IgE) seviyelerinin ise azaldığı tespit edilmiştir.¹⁶⁰

Nikel DNA onarım enzimlerine bağlanabilir ve in situ protein degradasyonuna neden olmak için oksijen içermeyen radikaller üretebilir. DNA tamirinde, replikasyonunda, rekombinasyonunda ve transkripsiyonunda yer alan proteinlerin geri dönüşü olmayan bu zararı nikelin toksik etkileri için önemli olabilir.¹⁶¹ Bununla birlikte, nikel kaynaklı karsinogenezin kesin mekanizması hala belirsizdir.

Nikel, halk sağlığındaki önemi nedeniyle 2008 yılında Amerikan Kontakt Dermatit Derneği tarafından “yılın kontakt alerjisi” seçilmiştir.¹⁶² Ortodontik tedavi gören hastalarda Ni alerjisi olanların periodontal durumunun alerjik olmayanlardan çok daha kötü olduğu bulunmuştur. Alerjik bireylerin alerjik olmayanlara oranla gingival

indeks değerleri daha yüksek bulunmuş, hiperplazi, renk değişikliği ve kanama izlenmiştir.¹⁶³

2.3.5. Krom

Kromun endüstriyel alanda kullanımını geniştir. Aşınmalara karşı oldukça dirençlidir ve serttir bu nedenle kaplamacılıkta tercih edilir.^{164, 165}

Diyetle alınan kromun çoğunluğu absorbe edilmeden fekal yolla atılır. Düşük dozda krom deride irritasyon ve ülser oluşturabilir. Kronik maruziyette ise böbrek ve karaciğer hasarı yapabilir, dolaşım sistemi ve sinir sisteminde problemlere yol açabilir.⁹⁹

Kromun en yaygın formları trivalent ve hegzavalenttir. Hegzavalent krom (Cr^{+6}) trivalent kroma (Cr^{+3}) oranla daha tehlikelidir. Daha stabil olan Cr^{+3} kanserojen bir madde olarak düşünülmemektedir.⁹⁹ Cr^{+6} 'nın ise DNA'ya bağlanıp genler üzerine etki ederek kansere neden olabileceği düşünülmektedir. Altı değerli kroma maruz kalan insanlarda genotoksisite, nefrotoksisite, karsinojenite ve hepatotoksite gibi etkilerin olduğu belirlenmiştir.¹⁶⁶

Çok sayıda çalışmada hegzavalent kromun oksidatif strese, DNA hasarına, apoptotik hücre ölümüne ve değişmiş gen ekspresyonuna neden olduğu gösterilmiştir. 3 değerlikli trivalent Cr ise uygun insülin fonksiyonunu sağlamakta görev yaparken, normal protein, yağ ve karbonhidrat metabolizması için gerekli olduğu görülmüş ve takviye besin olarak kabul edilmiştir.⁹⁴

Yapılan bir çalışmada Cr^{+6} 'nın femurda biriktiği alkalen fosfataz (ALP) ve telomerik tekrar amplifikasyon protokolü (TRAP)'ta sistemik bir azalmaya neden olduğu ve kemiğin hem depozisyonu hem de rezorpsiyonunda etkili olabileceği bulunmuştur.

¹⁶⁷Yapılan bir hayvan çalışmasında altı değerlikli kroma maruziyetin mandibulanın gelişiminde azalmaya neden olduğu bulunmuştur.¹⁶⁸

In vitro çalışmaları, Cr⁺⁶'nın membran taşıyıcılar yoluyla osteoblastlar tarafından alındığını ve hızla Cr⁺³'e indirgenerek reaktif oksijen türlerinde artışa, oksidatif strese ve DNA hasarına neden olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak hem Cr⁺⁶ hem de Cr⁺³'ün, kültürlerde ALP aktivitesini ve mineralizasyonu azalttığı bulunmuştur.^{169, 170} Başka bir çalışmada Cr⁺⁶'nın osteoklast sayısını azalttığı bulunmuştur.¹⁷¹ Literatürde krom zehirlenmesinin insanlarda kemik üzerindeki etkileri hakkında sınırlı çalışma bulunmaktadır.

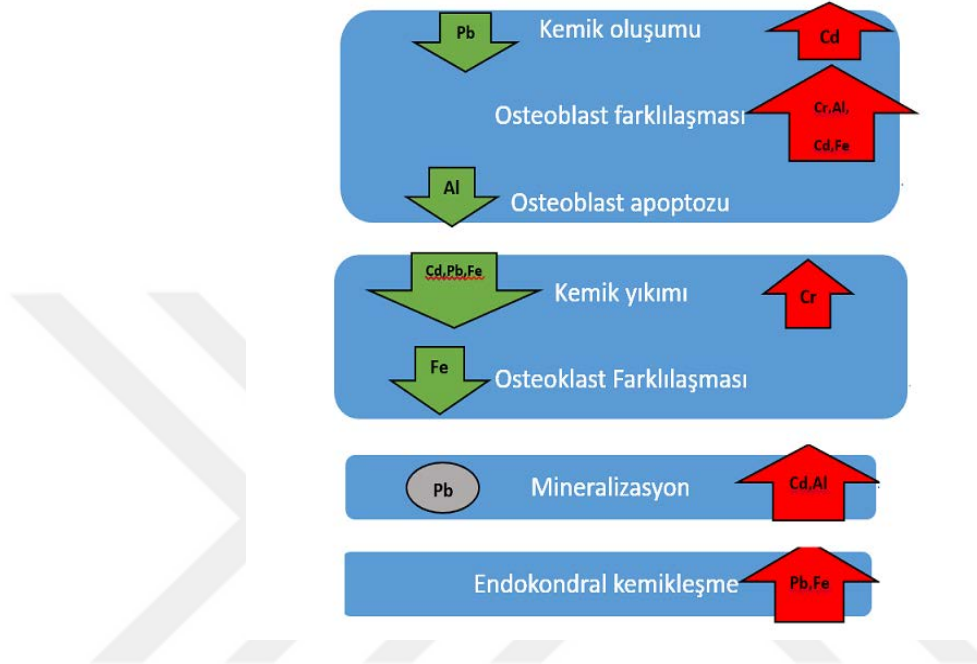
2.3.6. Demir

Demir, vücudumuzda sentezlenmez ve dışarıdan alınması zorunludur. Vücudumuz için oldukça önemli bir mineraldir. Vücuttaki en önemli görevi, akciğerlerden dokulara oksijen, dokulardan akciğere ise karbondioksit taşımaktır. Demir ayrıca immün sistemi güçlendirmektedir. Bunun dışında elektron transferi, adenosin trifosfat (ATP) üretimi, hücre solunumu, hücre çoğalması ve farklılaşmasında önemli görevleri vardır. Karaciğer, dalak ve kemik iliğinde depo edilir. Demirin hem mine gelişimde hem de minerin mekanik özelliklerinde rol oynadığı öne sürülmüştür.¹⁷² Başka bir çalışma demirin dişlerde aşınma ve çatlama dirençli ve güçlendirici bir ajan olarak hizmet ettiğini öne sürmektedir.¹⁷³

Vücuttaki toplam Fe içeriği 3–5 gramdır.¹⁷⁴ Yapılan bir çalışma günde bir paket sigara içen kişinin 1.12 µg demir aldığını göstermiştir.¹⁷⁵ Yüksek miktarda alınan demir serbest radikaller oluşturarak toksik etkiler gösterir. Aşırı demir doku parçalanmasına, koroner kalp hastalıklarına ve kansere sebep olur.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸

Aşırı demir yükü osteoporoz, talasemi ve kalıtsal hemokromatoz gibi hastalıklarla karakterizedir. Hayvan çalışmalarında vücutta fazla demir birikiminin TNF-α ve IL-6 seviyelerini arttırdığı ve oksidatif strese neden olduğu bulunmuştur.¹⁷⁹ Ayrıca demirin osteoklast farklılaşmasını ve kemik rezorpsiyonunu uyardığı,¹⁸⁰ osteoblast

farklılaşmasını ve aktivitesini engellediğini ve kaspaz 3 yoluyla osteoblast apoptozuna yol açabileceğini göstermiştir.¹⁸¹⁻¹⁸³ Aşırı demir yükü ayrıca mineralizasyon oluşumunu azaltır¹⁸⁴ ve hidroksiapatit kristallerinin büyümesini inhibe ederek kemik kristal yapısını değiştirir.¹⁸⁵



Şekil 2.2. Metallerin kemik üzerindeki etkilerini gösteren şematiik diyagram

Artış veya uyarma(kırmızı), azalma veya inhibisyon (yeşil), değişiklik (artış veya azalma) (gri) renkleri ile gösterilmiştir.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma protokolü, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu tarafından 20.06.2019 tarihinde 2019/101 protokol numarası ile onaylandı. (EK-4) Çalışmaya dâhil edilen bireylere çalışma öncesinde çalışmanın amacı ve yapılacak uygulama hakkında bilgi verilerek bilgilendirilmiş onam formu okutuldu ve imzalatıldı. (EK-3)

Çalışmaya dâhil edilecek birey sayısının kararlaştırılabilmesi için istatistiksel güç analizi yapıldı. Buna göre çalışmanın istatistiksel gücü %95 olarak kabul edilip, çalışmaya toplam 80 birey dâhil edildi.

Çalışmaya katılanlar 2020 yılında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran hastalardan seçildi.

3.1. Çalışma Grupları

Çalışmamıza yaşları 18- 67 arasında değişen, 43'ü kadın, 37'si erkek olmak üzere toplam 80 birey dâhil edildi. Klinik muayeneler ve alınan anamnez sonuçlarına göre bireyler her grupta 20 örnek olacak şekilde 4 gruba ayrıldı.

GRUP A: Periodontitis, sigara kullanan bireyler

GRUP B: Periodontal olarak sağlıklı, sigara kullanan bireyler

GRUP C: Periodontitis, sigara kullanmayan bireyler

GRUP D: Periodontal olarak sağlıklı, sigara kullanmayan bireyler

Herhangi bir amalgam, döküm restorasyonu, braketi olan ve meslekleri nedeniyle ağır metale maruz kalma olasılığı olan hastalar (maden ocağı çalışanları, metal işçileri vb.) çalışmaya dâhil edilmedi.

Sigara içen hastaların son 5 yıldır günde ≥ 10 adet sigara içiyor olması, sigara içmeyen hastaların hayatında hiç sigara içmemiş olması kriteri arandı. Paket yılı günlük içilen sigara sayısı'nın 20'ye bölünüp çıkan sonucun, sigaranın kullanıldığı yıl sayısı ile

çarpımı sonucu elde edildi.¹⁸⁶ Çalışmaya katılan bireylerin periodontal sağlığı değerlendirilirken ve klinik açıdan tanı konurken Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu tarafından 2017 yılında yapılan yeni periodontal hastalık sınıflaması ve kriterleri kullanıldı. Güncel sınıflamaya göre periodontitis teşhisi için;

- Komşu olmayan ≥ 2 dişte interdental ataçman kaybının olması veya,
- ≥ 2 dişte 3 mm'den fazla periodontal cep ile birlikte bukkal/lingual klinik

ataçman kaybının ≥ 3 mm olması şartı arandı.

3.2. Klinik Periodontal Değerlendirme

Kliniğe başvuran hastalardan teşhis amacıyla plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondalamada kanama (SK), sondalanabilir cep derinliği (SCD) ve klinik ataçman seviyesi (KAS) ölçümleri yapıldı. Tüm klinik ölçümler aynı araştırmacı tarafından dişlerin mezio-bukkal/labial, mid-bukkal/labial, disto-bukkal/labial, mezio-palatinal/lingual, mid-palatinal/lingual, disto-palatinal/lingual yüzeylerinden William's Sondu kullanılarak alındı. Sondalamada sondun dişin aksına paralel olmasına ve fazla kuvvet uygulamadan sondun kendi ağırlığı kadar, yaklaşık 25 gram kuvvet uygulayarak, ölçüm yapılmasına özen gösterildi.

Plak İndeksi (Silness ve Loe 1964)

Mikrobiyal dental plak birikimi periodontal sond ve çıplak göz ile Silness ve Loe tarafından geliştirilen Pİ ile ölçüldü. Bu indeks sistemine göre;

0- Diş yüzeyinde dişetinde plak yoktur.

1- Gözle görülebilen plak yoktur ancak dişeti oluğu girişi boyunca bir sond gezdirildiğinde sondun ucunda plak görülür.

2- Diş yüzeyinde dişetinde gözle görülebilen ince veya orta kalınlıkta plak vardır.

3- Diş yüzeyinde dişetinde ve interdental bölgede gözle görülebilen kalın plak tabakası vardır.

Gingival indeks (Löe ve Silness 1963)

Dişetin iltihabi durumu Löe ve Silness tarafından geliştirilen G.İ. ile ölçüldü. Bu indeks sistemine göre;

0- Sağlıklı dişeti

1- Hafif iltihap: Hafif renk değişikliği, hafif ödem varlığı, dişeti oluğu girişi boyunca bir sond gezdirildiğinde kanama yok.

2- Orta derecede iltihap: Kırmızılık, ödem ve parlaklık, dişeti oluğu girişi boyunca bir sond gezdirildiğinde kanama var.

3- Şiddetli iltihap: Belirgin kırmızılık, ödem ve parlaklık, ülserasyonlar, dişeti oluğu girişi boyunca bir sond gezdirildiğinde kanama ve/veya spontan kanamaya eğilim var.

Sondalama derinliği

Dişin 6 noktasından (mesiobukkal, midbukkal, distobukkal, mesiolingual, midlingual, distolingual) SCD ölçümü yapıldı. Periodontal sond cebin tabanına kadar yerleştirilip cep tabanı ile serbest dişeti kenarı arasındaki mesafe ölçülerek mm olarak kaydedildi.

Klinik ataçman seviyesi

Dişin mesiobukkal, midbukkal, distobukkal, mesiolingual, midlingual, distolingual 6 noktasından, mine-sement sınırından cep tabanına kadar olan mesafe ölçülerek mm olarak KAS kaydedildi.

Sondalamada Kanama (Ainamo ve Bay 1975)

SCD ölçümünü takiben SK dişin mesiobukkal, midbukkal, distobukkal, mesiolingual, midlingual, distolingual 6 noktasından kanama var (+) ya da kanama yok (-) şeklinde kaydedildi.

3.3. Diş Örneklerinin Toplanması

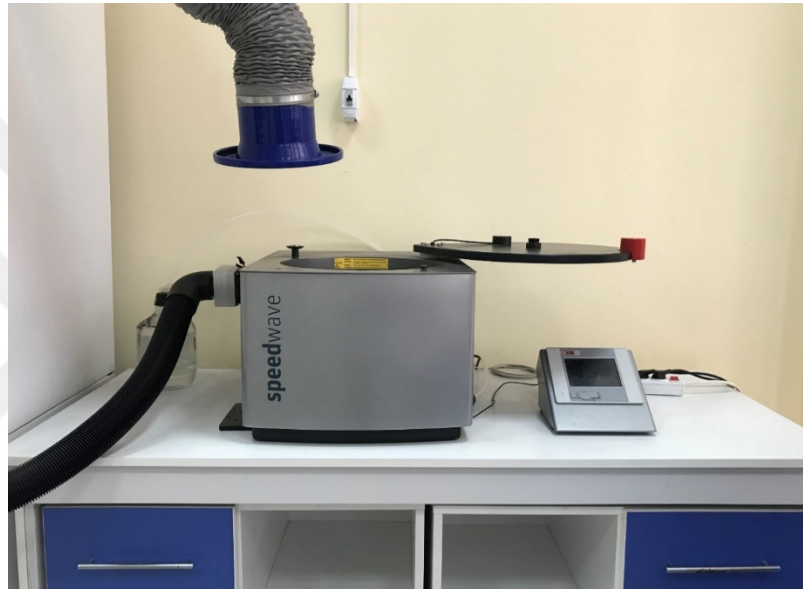
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinde farklı yaş ve cinsiyet grubundan periodontal, ortodontik vb. nedenlerle çekilmesi gereken dolgusuz daimi diş örneklerinden toplam 80 adet örnek ağız kapalı vida kapaklı plastik kaplarda toplandı ve dişler analiz gününe kadar formaldehit içerisinde saklandı.

3.4. Örneklerin Mikrodalga Yakma Sistemi ile Hazırlanması

İşlemden önce, bütün cam ve plastik kaplar 24 saat boyunca %20'lik nitrik asit solüsyonunda bekletilip daha sonra saf su ile durulandı. Analizden önce diş örneklerindeki organik maddeler ve yüzey kirlenmesi diş fırçası yardımıyla temizlendi. Dişteki organik maddeleri çıkarmak için her bir diş örneği, %10'luk 25 ml hipoklorik asit çözeltisinde 24 saat bekletildi daha sonra saf su ile durulandı. Durulama işleminden sonra bütün diş örnekleri etüvde 100 °C de 24 saat boyunca kurumaya bırakıldı.¹⁸⁷ Daha sonra diş örnekleri havanda toz haline getirildi ve 85 °C de kurutuldu.¹⁸⁸ Toz halinde kurutulan diş örneklerinden 0,3 gr tartılıp mikrodalga yakma sistemi kaplarına konuldu. Örneklerin üzerine 8 ml HNO₃ (nitrik asit) ve 2 ml HCl (hidroklorik asit) eklenerek mikro dalga bozundurma işlemi gerçekleştirildi.¹⁸⁹ İşlemden sonra solüsyonlar soğutulup 50 ml'lik volumetrik şişelere döküldü. Daha sonra elde edilen solüsyonlar filtre yardımıyla süzüldü. Süzme işleminden sonra solüsyonlar ultra saf su ile 25 ml'lik hacime tamamlandı.

Tablo 3.1. Mikrodalga Yakma Cihazı Çalışma Programı

Adım	1	2	3
Sıcaklık (°C)	160	180	190
Basınç (bar)	40	40	40
Güç (%)	80	80	90
Zaman (dakika)	10	10	10



Şekil 3.1. Mikrodalga Yakma Cihazı (Speedwave-4, Berghof, Germany) ®

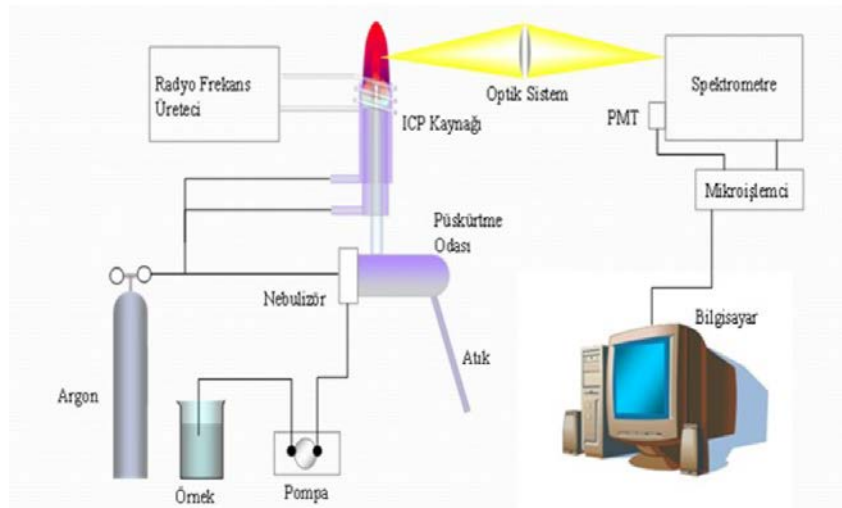
3.5. İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektroskopisi

ICP-OES birçok elementin kantitatif tayininde kullanılan bir cihazdır. Bu cihazla düşük derişimlerde başarılı analizler yapılabilir. İndüktif eşleşmiş plazma kaynağı, argon gibi inert bir gazdan enerjisi ve frekansı yüksek iyonlaşmış bir plazma oluşturur. Katyon ve elektronlardan oluşarak elektrik akımını ileten ortama plazma denir. Cihaz peristaltik pompa, nebulizer (buharlaştırıcı), püskürtme odası (spray chamber), transferline (transfer hattı), torch (plazmanın oluştuğu cam oda), cone, optik aynalar, mono/polikromatör, dedektör ve pc/yazılım olmak üzere dokuz parçadan oluşur.¹⁹⁰

ICP-OES cihazlarında emisyonların plazmanın yan tarafından gözlemlendiği radyal sistem ve plazmanın torch eksenine doğrultusunda izlenebildiği aksiyal sistem vardır. Radyal sistemde yüksek derişimlerde ppm seviyesinde ölçümler yapılabilir, düşük derişim ölçümlerinde ise aksiyal sistem tercih edilmelidir. Aksiyal sistemlerde ölçümler ppb seviyesindedir ve dedeksiyon limitleri iyidir. ICP-OES yönteminde elde edilebilen yüksek sıcaklık nedeniyle çok kararlı bileşikler bile plazma sıcaklığında atomlarına ayrıştırır. Atomlaşma bölgesinde plazma sıcaklığının her yerinde aynı olması, ark, kıvılcım ve alevli kaynaklara göre bir üstünlük sağlar.¹⁹⁰

Enstrümental cihazlarla kıyaslandığında ICP-OES'deki girişimler diğer cihazlara göre daha az olmakla birlikte duyarlılığının, doğruluğunun, kesinliğinin yüksek olması ve düşük konsantrasyonlarda çalışma imkânı sağlaması gibi avantajları vardır.¹⁹¹

ICP-OES cihazlarında çözelti veya gaz olan numunelerin plazmaya akışında meydana gelen düzensizlikler, optik ve elektronik aksamındaki düzensizliklere veya sistemin kilitlemesi gibi olumsuzluklara sebep olabilir. Ayrıca argon gazının kaliteli olması gerekir aksi takdirde plazma oluşumu güçleşir veya hiç olmaz.¹⁹¹



Şekil 3.2. ICP-OES cihazının temel bileşenlerinin şematik gösterimi ¹⁹²

3.5.1. Örneklerin ICP-OES ile Ağır Metal içeriğinin Belirlenmesi

Mikrodalga yakma sisteminde bozundurulmuş toplam 80 adet dış örneğinde bulunan bazı ağır metal konsantrasyonlarını (Pb, Cd, Al, Fe, Ni ve Cr) ölçmek amacıyla şekil 3.3’de gösterilen Perkin Elmer Optima 7000 DV markalı ICP-OES Cihazı kullanıldı. Bu yöntem metallerin plazmada atomlaşması ve plazma ışığının emisyonunun ölçülmesi prensibine dayanır. Argon gazı bir radyo frekans halkasının içerisinde geçirilerek plazma oluşturur. Plazma sıcaklığı 6000 kelvin(K) ile 8000 K arasında değişir. Numuneler aerosolleştirilerek plazmaya gönderilir. Örneklerin ölçümü yapılmadan önce, analizi yapılacak metallerin standartları uygun aralıklarla hazırlanarak bir kalibrasyon eğrisi çizildi. Ölçülecek metallerin analizlerinde metal hidrürleri oluşturularak analizler yapıldı.¹⁹³



Şekil 3.3. ICP-OES cihazı (Perkin Elmer Optima 7000 DV ®)

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmede SPSS paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, median, maksimum olarak

verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile bakılmıştır. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım şartı karşılandığında Student T testi, karşılanmadığında Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Bağımsız ikiden çok grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım şartı karşılandığında One way ANOVA, karşılanmadığında Kruskal Wallis testi (ikili grup karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır) ile yapılmıştır. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farklar Ki-Kare analizi ile test edilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayısı ve istatistiksel anlamlılıklar Pearson testi ile, en az biri normal dağılmayan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayısı ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplanmıştır. Korelasyon katsayıları; $r \geq 0,81-1,0$ mükemmel, $0,61-0,80$ çok iyi, $0,41-0,60$ iyi, $0,21-0,40$ makul, $0-0,20$ zayıf şeklinde kabul edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamıza toplam 80 birey dâhil edilmiş olup her biri 20 kişiden oluşan 4 gruba ayrılmıştır.

GRUP A: Sigara (+), Periodontitis (+)

GRUP B: Sigara (+), Periodontitis (-)

GRUP C: Sigara (-), Periodontitis (+)

GRUP D: Sigara (-), Periodontitis (-)

Hastalarımızın cinsiyet, yaş ortalaması ve sigara bilgileri Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya dâhil edilen hastalara ait tanımlayıcı veriler

Cinsiyet (n=80)	n	%			
Kadın	43	53.8			
Erkek	37	46.3			
Yaş	Ort ± SS	Median	Min	Max	
	47.4 ± 8.7	47	32	67	
Sigara (n=40)	Ort ± SS	Median	Min	Max	
Sigara içme süresi (yıl)	17.1 ± 11.0	15	5	40	
Sigara içme miktarı(gün)	15.7 ± 6.7	15	10	40	
Paket yılı	15.1 ± 15.6	9.55	2.5	80	

Gruplar arasında yaş ortalaması incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.248$). Cinsiyet, gruplarda dengeli dağılmamıştır ($p=0.035$). Gruplar arasında sigara içme süresi, içilen günlük miktar ve sigara paket yılı karşılaştırılmasında ise günlük içilen sigara miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0.397$). Sigara içme yılı ve paket yılı açısından ise istatistiksel farklılık bulunmuştur ($p<0.001$, $p=0.001$).

4.2. Klinik Bulgular

Dişlerin muayene bulguları Pİ, Gİ, SCD, KAS ve SK'nın ortalama değerleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Dişlerin Muayene Bulguları

Bulgular	Ort ± SS	Median	Min	Max
PI (n=80)	1.37 ± 1.11	1.38	0	3
GI (n=80)	1.26 ± 1.07	1.25	0	3
SK (n=80)	0.46 ± 0.44	0.25	0	1
SCD (n=80)	3.01 ± 1.61	2.42	1	7.83
KAS (n=40)	5.52 ± 0.99	5.5	4	7.83

Pİ değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.001$). Grup B ve grup D' nin Pİ, grup A ve grup C' ye göre istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0.001$).

Gİ değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.001$). Grup B ve grup D' nin Gİ, grup A ve grup C' ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p<0.001$).

SK değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.001$). Grup B ve grup D' nin SK, grup A ve grup C' ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p<0.001$).

SCD değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.001$). Grup B ve grup D' nin SCD, grup A ve grup C' ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p<0.001$).

KAS değerleri bakımından gruplar arasındaki fark sigara içenlerde yüksek olmakla beraber, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p= 0.073$).

Tablo 4.3. Gruplar arası klinik muayene ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

		PI				p
GRUP		Ort ± SS	Median	Min	Max	<0.001
A	Sigara (+), Periodontitis (+)	2.46 ± 0.61	2.63	1	3	
B	Sigara (+), Periodontitis (-)	0.38 ± 0.40	0.25	0	1.5	
C	Sigara (-), Periodontitis (+)	2.29 ± 0.48	2.13	1.5	3	
D	Sigara (-), Periodontitis (-)	0.36 ± 0.36	0.25	0	1	

p(a-b)<0.001, p(a-c)=0.221, p(a-d)<0.001, p(b-c)<0.001, p(b-d)=1.000, p(c-d)<0.001

		GI				p
GRUP		Ort ± SS	Median	Min	Max	<0.001
A	Sigara (+), Periodontitis (+)	2.03 ± 0.60	2	1.25	3	
B	Sigara (+), Periodontitis (-)	0.25 ± 0.38	0.13	0	1.5	
C	Sigara (-), Periodontitis (+)	2.39 ± 0.50	2.5	1.25	3	
D	Sigara (-), Periodontitis (-)	0.39 ± 0.38	0.25	0	1	

p(a-b)<0.001, p(a-c)=0.052, p(a-d)<0.001, p(b-c)<0.001, p(b-d)=0.158, p(c-d)<0.001

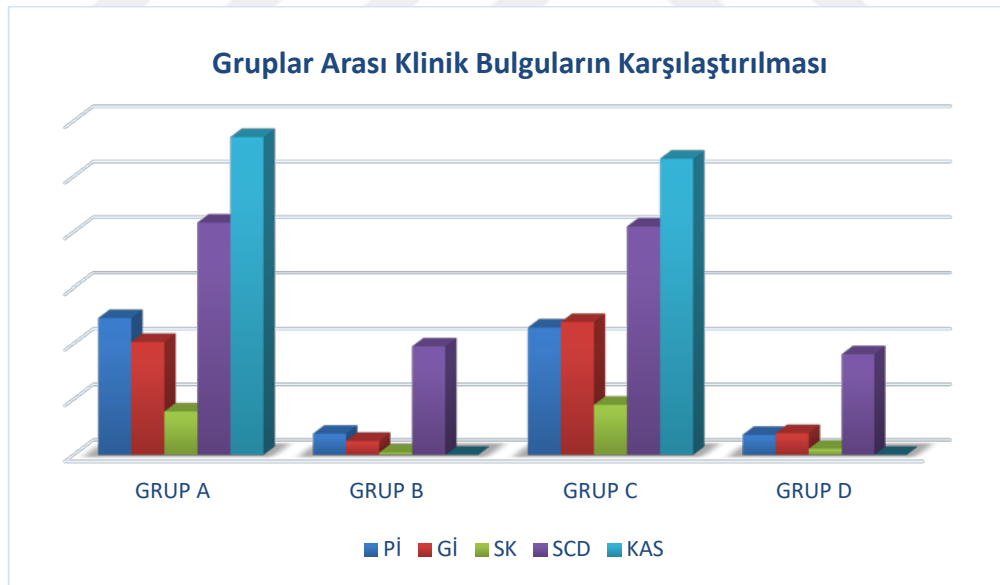
		SK				p
GRUP		Ort ± SS	Median	Min	Max	<0.001
A	Sigara (+), Periodontitis (+)	0.78 ± 0.32	1	0.25	1	
B	Sigara (+), Periodontitis (-)	0.04 ± 0.09	0	0	0.25	
C	Sigara (-), Periodontitis (+)	0.90 ± 0.21	1	0.25	1	
D	Sigara (-), Periodontitis (-)	0.11 ± 0.19	0	0	0.50	

p(a-b)<0.001, p(a-c)=0.300, p(a-d)<0.001, p(b-c)<0.001, p(b-d)=0.200, p(c-d)<0.001

GRUP	SCD				p
	Ort ± SS	Median	Min	Max	
A Sigara (+), Periodontitis (+)	4.17 ± 1.50	3.92	2	7.83	<0.001
B Sigara (+), Periodontitis (-)	1.95 ± 0.52	1.83	1.16	3.16	
C Sigara (-), Periodontitis (+)	4.10 ± 1.65	4.17	2	7.66	
D Sigara (-), Periodontitis(-)	1.81 ± 0.40	1.83	1	2.50	

p(a-b)<0.001, p(a-c)=0.881, p(a-d)<0.001, p(b-c)<0.001, p(b-d)=0.487, p(c-d)<0.001

GRUP	KAS				p
	Ort ± SS	Median	Min	Max	
A Sigara (+), Periodontitis (+)	5.71 ± 0.91	5.66	4.66	7.83	0.073
C Sigara (-), Periodontitis (+)	5.32 ± 1.05	5.17	4	7.66	



Şekil 4.1. Gruplar arası klinik muayene ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

4.3. Laboratuvar Bulguları

Tablo 4.4. Ağır metallerin tanımlayıcı verileri

Ağır Metal		Ort ± SS	Median	Min	Max
Kadmiyum (Cd)	(n=80)	0.07 ± 0.14	0	0	0.49
Kurşun (Pb)	(n=80)	1.63 ± 1.56	1.85	0	5.85
Nikel (Ni)	(n=80)	1.43 ± 1.83	0.84	0	6.27
Krom(Cr)	(n=80)	3.60 ± 0.67	3.48	2.40	5.09
Alüminyum (Al)	(n=80)	0.77 ± 3.55	0	0	22.00
Demir (Fe)	(n=80)	3.61 ± 1.70	3.22	0	9.26

Kadmiyum değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında grup A'nın Cd değerlerinin grup C ve D'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). Grup B'nin Cd değerlerinin Grup D'ninkilere oranla istatistiksel olarak yüksek olduğu gözlenmiştir ($p = 0.001$).

Kurşun değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında grup A,B ve C'nin kurşun değerlerinin grup D'ye oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0.001$).

Nikel değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında grup A'nın Ni değerlerinin diğer gruplara oranla istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p < 0.001$). Grup B'nin Ni değerleri Grup C'ye oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0.001$).

Krom değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında grup A ve D'nin Cr değerleri Grup B ve C'ye oranla istatistiksel olarak yüksek olduğu bulunmuştur ($p \leq 0.001$).

Ölçüm yaptığımız ICP- OES cihazının alüminyum için dedeksiyon limiti 0.006 mg/L' dir. Alüminyum dişte düşük konsantrasyonlarda bulunduğu için cihazın

dedeksiyon limitinin altında kaldığından çoğu örnekte tespit edilememiştir. Bu nedenle de istatistiklere katılmamıştır.

Demir değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında grup D'nin Fe değerleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

Tablo 4.5. Gruplar arasında ağır metallerin karşılaştırılması

Kadmiyum (Cd)					
Grup	Ort ± SS	Median	Min	Max	p
A Sigara (+), Periodontitis (+)	0.21 ± 0.22	0.15	0	0.49	<0.001
B Sigara (+), Periodontitis (-)	0.07 ± 0.10	0	0	0.39	
C Sigara (-), Periodontitis (+)	0.01 ± 0.03	0	0	0.10	
D Sigara (-), Periodontitis(-)	0.00 ± 0.00	0	0	0.00	

$p(a-b)=0.142$, $p(a-c)=0.003$, $p(a-d)<0.001$, $p(b-c)=0.016$, $p(b-d)=0.001$, $p(c-d)=0.152$

Kurşun (Pb)					
Grup	Ort ± SS	Median	Min	Max	p
A Sigara (+), Periodontitis (+)	2.43 ± 2.24	2.48	0	5.85	<0.001
B Sigara (+), Periodontitis (-)	1.86 ± 0.77	2.04	0	3.17	
C Sigara (-), Periodontitis (+)	2.14 ± 0.88	2.23	0	3.19	
D Sigara (-), Periodontitis(-)	0.07 ± 0.31	0	0	1.38	

$p(a-b)=0.513$, $p(a-c)=0.643$, $p(a-d)<0.001$, $p(b-c)=0.107$, $p(b-d)<0.001$, $p(c-d)<0.001$

Nikel (Ni)					
Grup	Ort ± SS	Median	Min	Max	p
A Sigara (+), Periodontitis (+)	3.92 ± 2.16	4.87	1.08	6.27	<0.001
B Sigara (+), Periodontitis (-)	0.85 ± 0.34	0.89	0	1.39	
C Sigara (-), Periodontitis (+)	0.42 ± 0.32	0.49	0	0.99	
D Sigara (-), Periodontitis(-)	0.55 ± 0.55	0.54	0	1.48	

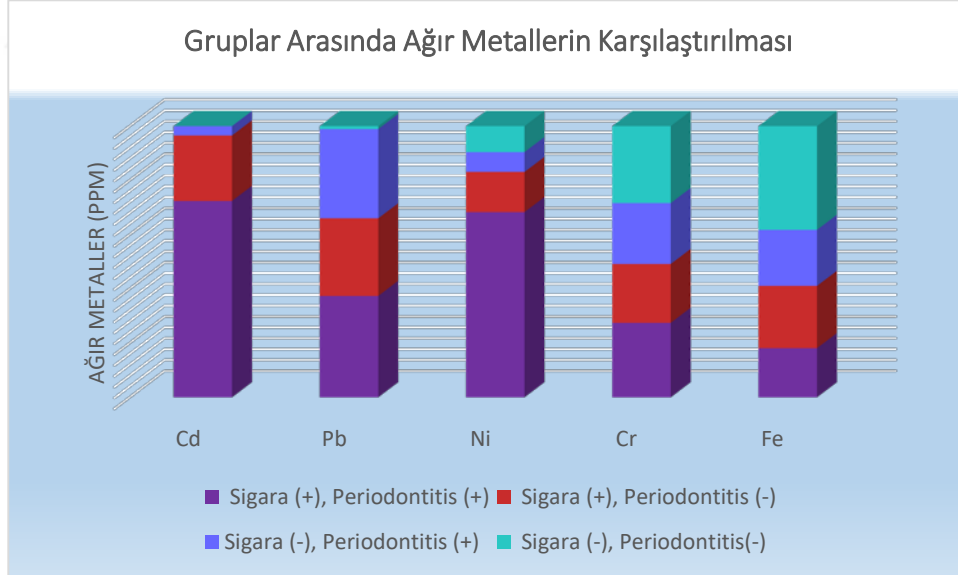
$p(a-b)<0.001$, $p(a-c)<0.001$, $p(a-d)<0.001$, $p(b-c)<0.001$, $p(b-d)=0.079$, $p(c-d)=0.523$

		Krom (Cr)				p
Grup		Ort ± SS	Median	Min	Max	<0.001
A	Sigara (+), Periodontitis (+)	3.95 ± 0.65	3.93	2.67	5.09	
B	Sigara (+), Periodontitis (-)	3.12 ± 0.37	3.18	2.40	3.78	
C	Sigara (-), Periodontitis (+)	3.23 ± 0.52	3.09	2.59	4.22	
D	Sigara (-), Periodontitis(-)	4.08 ± 0.56	4.17	3.29	4.83	

p(a-b)<0.001, p(a-c)=0.001, p(a-d)=0.579, p(b-c)=0.860, p(b-d)<0.001, p(c-d)<0.001

		Demir (Fe)				p
Grup		Ort ± SS	Median	Min	Max	<0.001
A	Sigara (+), Periodontitis (+)	2.62 ± 1.30	2.97	0	4.46	
B	Sigara (+), Periodontitis (-)	3.32 ± 1.25	2.99	1.80	7.40	
C	Sigara (-), Periodontitis (+)	2.99 ± 0.70	2.72	2.26	4.57	
D	Sigara (-), Periodontitis(-)	5.53 ± 1.68	5.41	3.07	9.26	

p(a-b)=0.239, p(a-c)=0.695, p(a-d)<0.001, p(b-c)=0.490, p(b-d)<0.001, p(c-d)<0.001



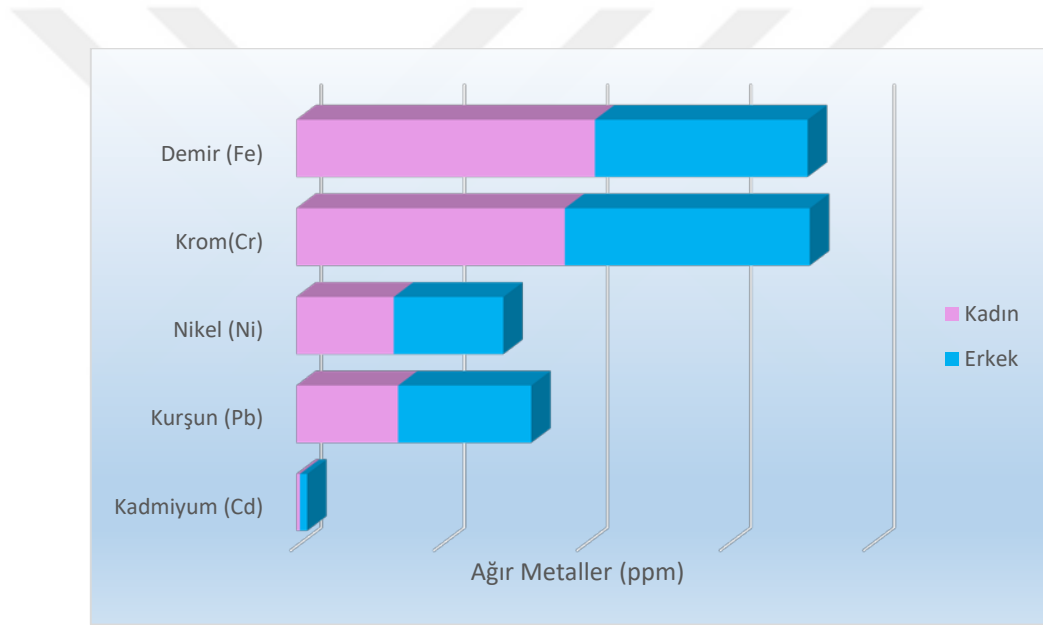
Şekil 4.2. Gruplar arasında ağır metallerin karşılaştırılması

Cinsiyete göre ağır metallerin karşılaştırılmasında kadmiyum, krom ve demir için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Krom ve demir kadınlarda

($p=0.040$, $p=0.012$) kadmiyum ise erkeklerde ($p=0.004$) istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.6. Cinsiyete göre ağır metallerin karşılaştırılması

	Kadın (n=43)				Erkek (n=37)				p
	Ort ± SS	Median	Min	Max	Ort ± SS	Median	Min	Max	
Kadmiyum(Cd)	0.05±0.13	0	0	0.49	0.10±0.16	0	0	0.49	0.004
Kurşun (Pb)	1.42±1.60	1.39	0	5.85	1.86±1.50	2.08	0	5.43	0.118
Nikel (Ni)	1.36±1.86	0.69	0	6.27	1.53±1.82	0.99	0	6.03	0.257
Krom(Cr)	3.75±0.74	3.66	2.4	5.09	3.42±0.56	3.30	2.59	4.94	0.040
Demir (Fe)	4.17±1.90	3.86	1.29	9.26	2.97±1.14	2.95	0	4.68	0.012



Şekil 4.3. Cinsiyete göre ağır metallerin karşılaştırılması

Tablo 4.7. Yaş ve sigara ile ağır metaller arasında korelasyon değerleri

		Yaş (n=80)	Sigara Paket yılı (n=40)	Sigara Süre (yıl) (n=40)	Sigara Miktar (gün) (n=40)
Kadmiyum (Cd)	r	-0.086	-0.127	-0.019	-0.242
	p	0.446	0.434	0.909	0.132
Kurşun (Pb)	r	0.151	0.235	0.209	0.177
	p	0.181	0.144	0.196	0.275
Nikel (Ni)	r	0.026	0.304	0.423*	-0.013
	p	0.816	0.056	0.007	0.936
Krom(Cr)	r	-0.199	0.183	0.258	-0.026
	p	0.077	0.257	0.108	0.875
Demir (Fe)	r	-0.203	-0.187	-0.197	-0.059
	p	0.071	0.248	0.223	0.717

Sigara içme süresi ile nikel değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır($r=0.423$).

Çalışmamızda ölçülen klinik muayene verileri (PI, GI, SK, SCD, KAS) ile dişlerdeki ölçülen ağır metal düzeyleri arasındaki korelasyon Tablo 4.8’de gösterilmektedir.

Tablo 4.8. Ağır metal düzeyleri ile klinik bulgular arasındaki ilişkinin korelasyonu

		PI	GI	SK	SCD	KAS
Kadmiyum (Cd) (n=80)	r	0.172	-0.016	0.004	0.095	-0.048
	p	0.127	0.886	0.969	0.403	0.771
Kurşun (Pb) (n=80)	r	0.383*	0.292*	0.251*	0.282*	-0.167
	p	0.000	0.009	0.025	0.011	0.304
Nikel (Ni) (n=80)	r	0.263*	-0.029	0.047	0.198	0.179
	p	0.019	0.801	0.680	0.079	0.269
Krom(Cr) (n=80)	r	-0.054	-0.029	0.002	-0.131	0.272
	p	0.632	0.799	0.989	0.248	0.089
Demir (Fe) (n=80)	r	-0.392*	-0.424**	-0.417*	-0.358*	0.161
	p	0.000	0.000	0.000	0.001	0.321

Ağır metal düzeyleri ve muayene bulguları arasındaki ilişkinin korelasyon analizi ile değerlendirilmesinde ise kurşun ile Pİ (r=0.383), Gİ (r=0.292), SK (r=0.251), SCD(r=0.282) arasında pozitif yönde korelasyon görülmüştür.

Nikel ile Pİ arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (r=0.263).

Demir ile Pİ (r= -0.392), Gİ (r= -0.424), SK (r= -0.417), SCD (r= -0.358) arasında negatif yönde korelasyon mevcuttur.

Tablo 4.9. Her grubun ağır metal düzeyi ile klinik bulguları arasındaki korelasyon

GRUP A		PI	GI	SK	SCD	KAS
Kadmiyum (Cd) (n=20)	r	0.294	-0.243	-0.242	-0.244	-0.428
	p	0.208	0.303	0.303	0.299	0.060
Kurşun (Pb) (n=20)	r	0.113	-.464*	-0.496*	-0.139	-0.157
	p	0.636	0.039	0.026	0.560	0.509
Nikel (Ni) (n=20)	r	0.157	-0.301	-0.192	-0.262	0.087
	p	0.508	0.198	0.417	0.265	0.716
Krom(Cr) (n=20)	r	-0.201	-0.432	-0.435	-0.380	-0.042
	p	0.395	0.057	0.056	0.099	0.859
Demir (Fe) (n=20)	r	0.102	-0.345	-0.434	-0.077	0.081
	p	0.669	0.136	0.056	0.746	0.735
GRUP B		PI	GI	SK	SCD	KAS
Kadmiyum (Cd) (n=20)	r	0.176	-0.072	-0.135	-0.114	.
	p	0.458	0.764	0.570	0.633	.
Kurşun (Pb) (n=20)	r	0.231	0.367	0.219	0.288	.
	p	0.328	0.112	0.354	0.218	.
Nikel (Ni) (n=20)	r	0.175	-0.259	-0.268	-0.067	.
	p	0.462	0.270	0.254	0.778	.
Krom(Cr) (n=20)	r	-0.031	-0.238	-0.158	-0.034	.
	p	0.898	0.312	0.506	0.886	.
Demir (Fe) (n=20)	r	-0.064	-0.393	-0.061	-0.161	.
	p	0.790	0.087	0.799	0.499	.

GRUP C		PI	GI	SK	SCD	KAS
Kadmiyum (Cd) (n=20)	r	-0.067	-0.209	-0.135	0.287	0.156
	p	0.779	0.377	0.570	0.219	0.512
Kurşun (Pb) (n=20)	r	-0.179	-0.077	-0.378	-0.375	-0.371
	p	0.450	0.748	0.100	0.103	0.107
Nikel (Ni) (n=20)	r	0.143	-0.304	-0.129	-0.275	-0.369
	p	0.547	0.192	0.589	0.240	0.110
Krom(Cr) (n=20)	r	-0.335	0.235	0.363	-0.040	0.273
	p	0.149	0.318	0.116	0.868	0.244
Demir (Fe) (n=20)	r	-0.250	0.183	0.055	0.209	0.216
	p	0.288	0.439	0.819	0.376	0.359
GRUP D		PI	GI	SK	SCD	KAS
Kadmiyum (Cd) (n=20)	r
	p
Kurşun (Pb) (n=20)	r	0.350	-0.021	-0.148	0.240	.
	p	0.130	0.931	0.534	0.307	.
Nikel (Ni) (n=20)	r	0.135	-0.417	-0.276	0.561*	.
	p	0.570	0.067	0.238	0.010	.
Krom(Cr) (n=20)	r	0.098	0.460*	0.526*	-0.260	.
	p	0.680	0.041	0.017	0.268	.
Demir (Fe) (n=20)	r	0.040	-0.122	0.029	0.295	.
	p	0.868	0.608	0.904	0.206	.

Sigara içen ve periodontitis olan grupta kurşun düzeyleri ile Gİ (r= -0.464) ve SK (r= -0.496 arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Sigara içmeyen ve periodontitis olmayan grupta nikel ile SCD arasında pozitif korelasyon vardır (r=0.561). Yine aynı grupta krom ile Gİ (r=0.460) ve SK (r=0.526) arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA

Geçmişten günümüze kadar periodontal hastalık etiyopatogenezi hakkında tartışmalı görüşler ortaya atılmıştır. Güncel olarak kabul edilen görüş ise periodontitis etiyopatogenezinde biyofilm tabaka içerisinde bulunan spesifik periodontal patojenlerin kompozisyonu ve plağın miktarı ile birlikte, bu patojenlere bağlı gelişen inflamatuvar konak yanıtın birlikte rol aldığıdır.¹⁹⁴ Periodontal hastalıkların başlamasında ve ilerlemesinde plak ve konak savunma sistemine ilaveten çeşitli risk faktörlerinin etkili olduğu bilinmektedir. Periodontal hastalığın şiddetini etkileyen risk faktörleri arasında yer alan sigara kullanımı, önlenebilir en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir.²

Sigara kullanan bireylerde kullanmayanlara oranla periodontal hastalık riski ve diş kaybı görülme sıklığında artış olduğu bulunmuştur.¹⁹⁵ Sigaranın periodontal hastalık üzerine olumsuz etkilerini gösteren çok sayıda çalışma mevcut olmasına rağmen periodontal dokulara zararlı etkilerini hangi mekanizmayla gerçekleştirdiği kesin olarak bilinmemektedir.¹⁹⁶ Çalışmamızın temel amacı dişler üzerinde biriken ağır metallerin, sigaranın hastalık oluşturma potansiyeli üzerinde bir ilişkisi olup olmadığını ortaya çıkarmaktır.

Çalışmamızda sigara içen hastaların son 5 yıldır günde ≥ 10 adet sigara içiyor olması, sigara içmeyen hastaların hayatında hiç sigara içmemiş olması kriteri arandı. Paket yılı günlük içilen sigara sayısı'nın 20'ye bölünüp çıkan sonucun, sigaranın kullanıldığı yıl sayısı ile çarpımı sonucu elde edildi.¹⁸⁶ Hastaların genel sağlık durumları ve dahil edilme kriterlerine uygunlukları anamnezle ve klinik muayene ile belirlendi. Sigara içme durumları hakkındaki bilgiler bireysel sorularla elde edildi. Bireylere soru sormak yerine daha objektif şekilde sigara maruziyet oranlarını tespit etmek de mümkün olabilmektedir. Bu analiz bireylerin serum kotinin düzeylerinin tespitidir. Birey serum

kotinin düzeylerinin ölçümünde radioimmunoassay yöntemi kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu yöntem ile anket ya da bireye sorma yöntemleri benzer sonuçlar vermektedir.¹⁹⁷

Canlı ve cansız dokularda bulunan ağır metal içeriklerini tespit etmek için indüktif eşleşmiş plazma- atomik emisyon spektroskopisi (ICP-AES), indüktif eşleşmiş plazma- kütle spektrometresi (ICP-MS) gibi farklı farklı yöntemlerin kullanıldığı pek çok çalışma mevcuttur. Bizim de ICP-OES yöntemini tercih etmemizin nedeni aynı anda birden çok elementin analizinin yapılabilmesi ve elde edilen yüksek sıcaklık nedeniyle çok kararlı bileşiklerin bile plazma sıcaklığında atomlarına ayrışabilmesidir.¹⁹⁸

Literatürde periodontitisin şiddetinin ve etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılan en önemli klinik parametreler Pİ, Gİ, SK, SCD ve KAS'dır. Çalışmamızda bu indeksler kullanılarak klinik bulgular değerlendirildi. Sigara kullanımı ile Pİ arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda sigara kullananların Pİ değerleri daha yüksek bulunmuş ve bu duruma kötü oral hijyenin sebep olduğu düşünülmüştür.¹⁹⁹ Machuca ve ark.²⁰⁰'nin yaptığı çalışmada ise, sigara kullanan hastalarda daha az plak akümüasyonu olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, Monteiro da Silva ve ark.²⁰¹'nin yaptığı bir çalışmada her iki grup arasında plak birikim seviyelerinde herhangi bir farklılık olmadığı bulunmuştur. Yaptığımız istatistiksel değerlendirme sonuçlarına göre Pİ skorları sigara içen periodontitisli ve sigara içmeyen periodontitisli grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık oluşturmamıştır. İlaveten periodontitisli çalışma gruplarında ise periodontal olarak sağlıklı olan gruplara oranla Pİ ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Sonuçlarımız, Monteiro da Silva ve ark.'nin yaptığı çalışma sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Kaya ve ark.²⁰² sigara içen ve içmeyen periodontitisli bireylerde Gİ karşılaştırdığında sigara içmeyenlerde Gİ' nin yüksek olduğunu savunurken, bazı araştırmacılar ise fark olmadığını savunmaktadırlar.^{203, 204} Turnbull ve ark.⁵³ periodontal dokularda nikotinin vazokonstüktör etkisi nedeniyle dişetinde kanama, kızarıklık, iltihabi değişiklikler gibi hastalığın erken bulgularının baskılandığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda da sigara içmeyenlerde Gİ değerinin yüksek olduğu ancak bu değer in istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (p=0,052). Sigara içenlerde SK değerlerinin de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Bu farklı sonuçların nedeni değişik klinik indekslerin kullanılması veya grupların benzer ağız bakımına sahip olmaması olabilir.

Literatürde çoğu çalışmada sigara kullanımı ile SCD'nin artış gösterdiği bulunmuştur.²⁰⁵⁻²⁰⁷ Erdemir ve ark.²⁰⁸ literatürle uyumlu olarak sigaranın SCD'yi arttırdığı fakat anlamlı bir etki oluşturmadığını göstermiştir. Çalışmamızda biz de benzer şekilde sigara içen grupların içmeyenlere oranla daha yüksek SCD sahip olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucunu tespit ettik. Bu sonuç, oral hijyen iyileştirildiğinde sigaranın olumsuz etkilerinin azalacağını destekler niteliktedir.

Yapılan çalışmalarda plak birikim miktarları birbirine eşit olan sigara içen ve içmeyen gruplardan elde edilen sonuçlarda sigara içen grupta daha fazla ataçman kaybı bulunmuştur.^{8, 209, 210} Bizim çalışmamızda ise, periodontitisli sigara içen bireylerin sigara içmeyen bireylere göre klinik ataçman kaybı değerlerinin yüksek olmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,073). Bu sonuca, ölçüm değerlerinin tüm dişlerde değil de çekilen dişlerle sınırlı tutulması sebep olmuş olabilir.

Literatürdeki çok sayıda çalışma, çok düşük dozlarda bile Cd'nin doğrudan osteotoksik etkilere sahip olduğunu, osteoblastların ve osteoblast öncül hücrelerin dejenerasyona uğramasına yol açtığını, osteoklast oluşumu veya aktivitesini arttırdığını

göstermektedir.²¹¹ Hayvanlarda yapılan bir çalışmada 24 ay boyunca içme sularına Cd eklenen hayvanların kemik mineral yoğunluğunun azaldığı ve osteoporoz insidansının arttığı gösterilmiştir.²¹² Suzuki ve ark.²¹³'lerinin yaptığı in vitro çalışmada, Cd maruziyetinin osteoblast benzeri hücrelerde PGE2 üretimini uyardığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada düşük Cd konsantrasyonlarının IL-1 ve TNF- α gibi sitokinlerin salınımını arttırdığı bulunmuştur.²¹⁴ İnflamasyonun periodontal hastalıktaki önemli rolü göz önüne alındığında, inflamatuvar mediyatörlerin salınımını uyaran Cd'nin periodontal doku yıkımına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle biz de çalışmamıza ağır metallere kadmiyumu dâhil ettik. Han ve ark.¹⁰⁴'nin yaptığı çalışmada kadmiyumun sigara içme ve periodontitis arasındaki ilişkiye kısmen aracılık ettiği bulunmuştur. Won ve ark.²¹⁵ yüksek Cd'ye sahip deneklerin, düşük Cd'ye sahip olanlara göre periodontitis için 1.57 kat daha yüksek risk taşıdığını ve kadınlarda kadmiyum birikiminin erkeklere oranla daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kadmiyum değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında sigara içen periodontitisli grubun Cd değerlerinin sigara içmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). Grup B'nin Cd değerleri Grup D'ninkilere oranla istatistiksel olarak yüksek olduğu gözlenmiştir ($p = 0,001$). Won ve ark.²¹⁵ yaptığı çalışmanın aksine çalışmamızda kadmiyum değerleri erkeklerde, kadınlara oranla istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılık beslenme alışkanlıklarının değişik olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Doğrudan kemik hücrelerinde kurşun birikiminin kemik mineralizasyonunu bozduğu, osteoblast fonksiyonlarını etkileyerek kemik üretimini azalttığı bildirilmiştir¹³⁶⁻¹³⁹. Hormonlar üzerine etki ederek dolaylı yoldan da kemik metabolizmasını değiştirebileceği gösterilmiştir.¹⁴⁰⁻¹⁴² In vitro ve hayvan çalışmalarında kurşun maruziyeti, T helper hücre aktivitesindeki dengesizlikler, interferon gama (IFN- γ)'da

azalma ve TNF- α ve IL-12'de artışlarla ilişkilendirilmiştir.²¹⁶⁻²¹⁸ Kurşunun kemik üzerindeki patolojik etkilerinin ardındaki mekanizmalar ve konak cevabındaki bozulmalar periodontal hastalığın ilerlemesinde ve alveolar kemik kaybında etkili bir faktör olarak sayılmasına neden olur. Saraiva ve ark.²¹⁹ yaptıkları çalışmada hem erkek hem de kadınlarda kandaki kurşun seviyeleri ve periodontitis arasında pozitif ilişki olduğunu göstermiştir. Yine başka bir çalışmada periodontitisli aktif sigara içenler, kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek serum kurşun seviyelerine sahipti. Erkeklerde kümülatif kurşun maruziyeti ve diş kaybı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada yüksek kemik kurşun seviyeleri olan erkeklerde diş kaybı olasılığı kontrol grubunun üç katı olduğu bildirilmiştir.²²⁰ Bunların aksine kurşun düzeyleri ile periodontitis arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur.²¹⁵ Çalışmamızda kurşun hem sigara içen hem periodontitis olan gruplarda kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur. Bu da bize hem sigaraya bağlı hem de diğer kaynaklardan alınan Pb'nin periodontitis oluşturmada etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bunu destekler nitelikte kurşun ile Pİ, Gİ, SK, SCD arasında pozitif yönde ilişki bulundu. Bu sonuca göre, kurşun periodontitisin klinik bulgularını arttırmaktadır. Bunun aksine sigara içen ve periodontitis olan grupta ise kurşun düzeyleri ile Gİ ve SK arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bunun sebebi sigara içeriğindeki vazokonstriksiyon etkili diğer bileşenlerin inflamatuvar bulguları baskılaması olabilir.

Nikelin kemik dokusu üzerindeki olumsuz etkisi ile ilgili yapılan in vitro çalışmalarda, yüksek Ni konsantrasyonlarının alkalin fosfataz aktivitesini azaltarak kemik mineralizasyonunu inhibe ettiği ve kültürdeki osteositlerin hücre apoptozunu indükleyen sitotoksik bir etkiye sahip olduğu bildirildi.²²¹ Nikel maruziyeti, hem insanlarda hem de hayvanlarda çeşitli dokularda serbest radikallerin oluşumuna neden olarak DNA bazlarında çeşitli modifikasyonlara, lipid peroksidasyonuna, kalsiyum ve

sülfidril homeostazisinin değiştirilmesine yol açar.²²² Ortodontik tedavi gören hastalarda Ni alerjisi olanların periodontal durumunun alerjik olmayanlardan çok daha kötü olduğu gösterilmiştir.¹⁶³ Bilgilerimiz dâhilinde literatürde sigaraya bağlı nikel birikimi ve periodontitis arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda nikel değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında periodontitisli sigara içen grubun Ni değerlerinin diğer gruplara oranla istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). Bu sonuca göre dişlerde biriken yüksek Ni değerlerinin periodontitise aracılık edebileceğini düşünmekteyiz. Nikel ile Pİ arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Bu durum nikelin plakta tutulumunun fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir. Sigara içmeyen ve periodontitis olmayan grupta nikel ile SCD arasında pozitif korelasyon vardır. Bu durum nikelin allerjen etkilerine bağlı olarak dokularda hiperplaziye sebep olmasıyla açıklanabilir.¹⁶³

Sankaramanivel ve arkadaşları¹⁶⁷ sıçanlarda yaptıkları in vivo çalışmalarda, Cr^{+6} 'nın femurda biriktiğini ve ALP ve TRAP'ta sistemik bir azalma oluşturduğunu göstererek, hem kemik oluşumu hem de rezorpsiyon üzerinde etkili olabileceğini bildirmişlerdir. De Lucca ve diğerleri¹⁶⁸, Cr^{+6} 'nın deney hayvanlarında vücut ve çene büyümesinde ve diş sürmesinde azalmaya neden olduğunu bulmuşlardır. Kuzenko ve ark.²²³ 'nın, Cr^{+6} 'nın periodontal kemikteki cevabını inceleyen çalışmasında Cr^{+6} 'nın kollajende yıkım, apopitoz, epitelyal hiperplazi gibi değişikliklere neden olduğu ve daha sonrasında periodontal harabiyeti arttırdığı bulunmuştur. Çalışmamızda sigara içenlerde periodontitis olan grubun Cr değerlerinin periodontitis olmayanlara oranla istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuca göre yüksek Cr değerlerinin periodontitise aracılık ediyor olabileceğini düşünmekteyiz. Beklediğimiz sonucun aksine sağlıklı grupta da Cr değerlerinin yüksek çıkması bize dişlerdeki krom birikiminin sadece

sigaraya bağlı olmadığını çevresel faktörlerin de bu duruma neden olabileceğini düşündürmektedir.

Kronik Al maruziyeti, osteomalazi, patolojik kırıklar, bozulmuş kemik remodelingi, D vitaminine karşı değişen yanıt ile ilişkilendirilmiştir.¹⁴⁷ Literatürdeki çalışmalarda idrar, plazma, serum veya eritrosit örneklerinde sigara içenler ve içmeyenler arasında Al düzeylerinde önemli farklılıklar bulunmamıştır.²²⁴ Başka bir çalışmada ise sigara içenlerin tükürüğündeki Al miktarlarının sigara içmeyenlere oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.¹⁵³ Al sigarada bol miktarda bulunur ve Al'nin büyük bir kısmı sigara içtikten sonra sigara külüyle atılır bu nedenle dişlerde biriken Al birikimi az olmaktadır. Ölçüm yaptığımız ICP- OES cihazının alüminyum için dedeksiyon limiti 0.006 mg/L' dir. Alüminyumun dişte tutulumu az olduğu için cihazın dedeksiyon limitinin altında kaldığından çoğu örnekte tespit edilememiştir.

Fe, insan vücudunda en bol bulunan temel eser elementtir. Vücuttaki toplam Fe içeriği 3–5 gramdır.¹⁷⁴ Yapılan bir çalışma günde bir paket sigara içen kişinin 1.12 µg demir aldığını göstermiştir.¹⁷⁵ Bulduğumuz değerler demir için toksik doz değerlerinin altındadır. Optimal Fe seviyeleri, periodontal sağlık için temel ön koşuldur ve herhangi bir yöne doğru kayma zararlı etkiler oluşturabilir. Hayvan çalışmalarında vücutta normalden fazla demir birikiminin TNF-α ve IL-6 seviyelerini arttırdığı ve oksidatif strese neden olduğu bulunmuştur.¹⁷⁹

Diğer bir çalışmada sigara içenlerde serumdaki eritrosit sayısı, hemoglobin, hematokrit ve demir düzeyleri sigara içmeyenlere göre daha düşük tespit edilmiştir.²²⁵ Başka bir çalışma kronik periodontitisli hastaların sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük hematokrit, eritrosit sayısı ve hemoglobin değerlerine sahip olduğu ve bu nedenle kronik periodontitistin anemiye yol açabileceğini göstermiştir.²²⁶ Bizim çalışmamızda sigara içmeyen sağlıklı grupta demir değerleri diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı

düzyeyde yüksek bulunmuştur ve demir ile Pİ, Gİ, SK, SCD arasında negatif yönde korelasyon vardır.

Organizmada bulunan demirin % 60-70'i hemoglobinde ve dolaşan eritrositlerde bulunur ve vücuttaki başlıca işlevi oksijen taşımaktır.²²⁷ Sigara ise gingival kapillerde kronik vazokonstriksiyona ve periodontal dokularda kronik hipoksiye neden olmaktadır.⁴⁰

Yapılan bir çalışmada sıçanların ameloblastlarında demir tespit edilmiştir ve demirin hem mine gelişimde hem de minenin mekanik özelliklerinde rol oynadığı öne sürülmüştür aynı zamanda odontoblastlarda demir varlığı gösterilmiştir ve bu durumun demirin kollajen sentezindeki kofaktör rolü ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. ¹⁷² Motta ¹⁷³'nın yaptığı çalışmada demirin dişlerde aşınma ve çatlama dirençli ve güçlendirici bir ajan olarak hizmet ettiği öne sürülmüştür. Sigaranın yavru sıçanların mandibular birinci azı dişlerinde sert dokunun morfolojik gelişimini ve mineralizasyon seviyesini inhibe ettiği gösterilmiştir.²²⁸ Çalışmamızda sigara içenlerde demirin düşük çıkması bu verileri destekler niteliktedir.

Cinsiyete göre ağır metallerin karşılaştırılmasında krom ve demir kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek bulundu. Bu sonuç beslenme alışkanlıklarının farklılığı ve diyetten alınan ağır metal oranlarının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Periodontitisli çalışma gruplarında beklenildiği üzere Pİ, Gİ, SK ve SCD periodontal olarak sağlıklı olan gruplara oranla yüksek tespit edildi.
2. Sigara Cd, Ni, Cr, Pb gibi ağır metallerin dişte tutulumunu arttırmaktadır.
3. Pb hem sigara içen hem periodontitis olan gruplarda kontrol grubuna oranla yüksekti. Bu da bize hem sigaraya bağlı hem de diğer kaynaklardan alınan Pb'nin periodontitis oluşturmada etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bunu destekler nitelikte kurşun ile Pİ, Gİ, SK, SCD arasında pozitif yönde ilişki bulundu.
4. Al'nin diş yüzeyinde tutulumu ölçülemeyecek seviyede düşük bulundu.
5. Demir değerleri sigara içmeyen sağlıklı grupta yüksek bulundu. Sağlıklı grupta yüksek olan demir ile Pİ, Gİ, SK, SCD arasında negatif yönde ilişki saptandı. Bu da sigaranın dişin yapısındaki mineralleri azaltabileceğini göstermektedir.
6. Cinsiyete göre ağır metallerin karşılaştırılmasında krom ve demir kadınlarda, kadmiyum ise erkeklerde daha yüksek değerde bulundu.
7. Sigara içmeyen ve periodontitis olmayan grupta nikel ile SCD arasında pozitif ilişki bulundu. Bu durum nikelin allerjen etkisi nedeniyle dişetinde hiperplaziye neden olduğu bilgisini doğrulamaktadır.

Sonuç olarak; sigara vücut dokularına toksik etkileri olan Cd, Pb, Ni, Cr gibi ağır metallerin diş yapısında birikimini arttırmaktadır. Bu nedenle sigaranın yıkıcı etkisi ile periodonsiyumun rejeneratif ve reperatif potansiyelini olumsuz etkilemesi olasıdır. Sigaranın doku yıkım mekanizmalarındaki rolünü daha net ortaya koyabilmek için uzun dönem randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 2018, 89: S173-S182.
2. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 2017, 3: 1-14.
3. Danielsen B, Manji F, Nagelkerke N, Fejerskov O, Baelum V. Effect of cigarette smoking on the transition dynamics in experimental gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 1990, 17: 159-164.
4. Bergström J. Oral hygiene compliance and gingivitis expression in cigarette smokers. *European Journal of Oral Sciences*, 1990, 98: 497-503.
5. Qiu F, Liang C-L, Liu H, Zeng Y-Q, Hou S, Huang S, Lai X, Dai Z. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: up and down or upside down? *Oncotarget*, 2017, 8: 268.
6. Duffus JH. " Heavy metals" a meaningless term?(IUPAC Technical Report). *Pure applied chemistry*, 2002, 74: 793-807.
7. Thomas M, Puleo D. Infection, inflammation, and bone regeneration: a paradoxical relationship. *Journal of dental research*, 2011, 90: 1052-1061.
8. Grossi S, Genco R, Machtet E, Ho A, Koch G, Dunford R, Zambon J, Hausmann E. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *Journal of periodontology*, 1995, 66: 23-29.
9. Petersen PE, Ogawa H. Strengthening the prevention of periodontal disease: the WHO approach. *Journal of periodontology*, 2005, 76: 2187-2193.
10. Kassebaum N, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray C, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *Journal of dental research*, 2014, 93: 1045-1053.
11. İlhan D, Oktay I, Nur B, Fisekcioglu E, Lim S, Lepkowski JM, Ismail AI. Percentage and severity of periodontal diseases in Turkish adults aged 35+ years, 2009-10. *Journal of public health dentistry*, 2017, 77: 325-333.
12. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Clinical Periodontology*, 2018, 45: S149-S161.
13. Chapple IL, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 2018, 89: S74-S84.
14. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *Journal of periodontology*, 2018, 89: S9-S16.
15. Karaaslan F, Dikilitaş A, Aydın E. Comparison of Periodontitis Diagnoses According to 1999 and 2017 Classifications: An Original Article. *Cumhuriyet Dental Journal*, 22: 426-433.
16. Schei O, Waerhaug J, Lovdal A, Arno A. Alveolar bone loss as related to oral hygiene and age. *The Journal of Periodontology*, 1959, 30: 7-16.
17. Wikner S, Söder P, Frithiof L, Wouters F. The approximal bone height and intrabony defects in young adults, related to the salivary buffering capacity and counts of *Streptococcus mutans* and *lactobacilli*. *Archives of oral biology*, 1990, 35: S213-S215.

18. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple IL. Dental plaque-induced gingival conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 2018, 45: S17-S27.
19. Maroneze MC, Goergen LM, Souza RCLd, Rocha JMd, Ardenghi TM. Edema and gingival bleeding in anterior region have a negative influence on quality of life of adolescents. *Brazilian oral research*, 2018, 32.
20. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology*, 2018, 45: S44-S67.
21. Ramseier CA, Mirra D, Schütz C, Sculean A, Lang NP, Walter C, Salvi GE. Bleeding on probing as it relates to smoking status in patients enrolled in supportive periodontal therapy for at least 5 years. *Journal of Clinical Periodontology*, 2015, 42: 150-159.
22. Holmstrup P, Plemons J, Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 2018, 45: S28-S43.
23. Proceedings of the world workshop in clinical periodontics 1989, Chicago.
24. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology*, 1999, 4: 1-6.
25. Holtfreter B, Albandar JM, Dietrich T, Dye BA, Eaton KA, Eke PI, Papapanou PN, Kocher T. Standards for reporting chronic periodontitis prevalence and severity in epidemiologic studies: Proposed standards from the Joint EU/USA Periodontal Epidemiology Working Group. *Journal of Clinical Periodontology*, 2015, 42: 407-412.
26. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology. İçinde: 9 Baskı. St.Louis, Elsevier health sciences, 2011.
27. Miyasaki KT NR, Haake SK. Immunity and inflammation: Basic concepts. İçinde: *Carranza's Clinical periodontology 9th edition*, 9 Baskı. St. Louis, Elsevier, 2002: 113-131.
28. Page RC, Schroeder HE. *Periodontitis in man and other animals. A comparative review*. 1 Baskı. Basel, S. karger, 1982.
29. Page RC, Schroeder HE. Current status of the host response in chronic marginal periodontitis. *Journal of periodontology*, 1981, 52: 477-491.
30. Di Benedetto A, Gigante I, Colucci S, Grano M. Periodontal disease: linking the primary inflammation to bone loss. *Clinical Developmental Immunology*, 2013, 2013.
31. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *Journal of periodontology*, 2008, 79: 1569-1576.
32. Lu H, Chen Y, Chang H, Li C, Kuo M. Identification of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue of patients with chronic periodontitis. *Journal of periodontal research*, 2006, 41: 354-360.
33. Preshaw P, Chambrone L, Novak K. Smoking and periodontal disease. İçinde: *Carranza's Clinical Periodontology*, 11 Baskı. Saunders, Elsevier, 2012: 178-185.
34. WHO report on the global tobacco epidemic 2015: raising taxes on tobacco 2015, Manila 20-92.
35. Wei XM, Kim HS, Kumar RK, Heywood GJ, Hunt JE, McNeil HP, Thomas PS. Effects of cigarette smoke on degranulation and NO production by mast cells and epithelial cells. *Respiratory research*, 2005, 6: 108.
36. ERGÜN A. Smoking and systemic effects. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 1998, 18: 159.
37. Zhu B-q, Sun Y-p, Sievers RE, Shuman JL, Glantz SA, Chatterjee K, Parmley WW, Wolfe CL. L-arginine decreases infarct size in rats exposed to environmental tobacco smoke. *American heart journal*, 1996, 132: 91-100.

38. Kuper H, Boffetta P, Adami H. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *Journal of internal medicine*, 2002, 252: 206-224.
39. Barbour SE, Nakashima K, Zhang J-B, Tangada S, Hahn C-L, Schenkein HA, Tew JG, Medicine. Tobacco and smoking: environmental factors that modify the host response (immune system) and have an impact on periodontal health. *Critical Reviews in Oral Biology*, 1997, 8: 437-460.
40. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Zambon JJ, Cummins D, Genco RJ. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. *Journal of periodontology*, 1996, 67: 1094-1102.
41. Bergström J, Boström L. Tobacco smoking and periodontal hemorrhagic responsiveness. *Journal of Clinical Periodontology*, 2001, 28: 680-685.
42. Mavropoulos A, Aars H, Brodin P. Hyperaemic response to cigarette smoking in healthy gingiva. *Journal of Clinical Periodontology*, 2003, 30: 214-221.
43. Johnson GK, Hill M. Cigarette smoking and the periodontal patient. *Journal of periodontology*, 2004, 75: 196-209.
44. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *American journal of respiratory critical care medicine*, 2017, 195: 557-582.
45. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. *Chest*, 2007, 131: 1557-1566.
46. Iho S, Tanaka Y, Takauji R, Kobayashi C, Muramatsu I, Iwasaki H, Nakamura K, Sasaki Y, Nakao K, Takahashi T. Nicotine induces human neutrophils to produce IL-8 through the generation of peroxynitrite and subsequent activation of NF- κ B. *Journal of leukocyte biology*, 2003, 74: 942-951.
47. Pauletto NC, Liede K, Nieminen A, Larjava H, Uitto VJ. Effect of cigarette smoking on oral elastase activity in adult periodontitis patients. *Journal of periodontology*, 2000, 71: 58-62.
48. Eichel B, Shahrik HA. Tobacco smoke toxicity: loss of human oral leukocyte function and fluid-cell metabolism. *Science*, 1969, 166: 1424-1428.
49. Kenney E, Kraal J, Saxe S, Jones J. The effect of cigarette smoke on human oral polymorphonuclear leukocytes. *Journal of periodontal research*, 1977, 12: 227-234.
50. Mullally BH. The influence of tobacco smoking on the onset of periodontitis in young persons. *Tobacco induced diseases*, 2004, 2: 53.
51. Bergström J. Influence of tobacco smoking on periodontal bone height. Long-term observations and a hypothesis. *Journal of Clinical Periodontology*, 2004, 31: 260-266.
52. Baumert Ah MK, Johnson GK, Kaldahl WB, Patil KD, Kalkwart KL. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, 1994, 21: 91-97.
53. Turnbull B. Smoking and periodontal disease. A review. *Journal of the New Zealand Society of Periodontology*, 1995: 10-15.
54. Işimer Y, Özdemir A, Kansu A, Akça E. Sigaranın periodontal dokular üzerindeki etkisinin incelenmesi. *Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 1997, 24: 41-46.
55. Zambon J, Grossi S, Machtei E, Ho A, Dunford R, Genco R. Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *Journal of periodontology*, 1996, 67: 1050-1054.

56. Mullally BH, Linden GJ. Molar furcation involvement associated with cigarette smoking in periodontal referrals. *Journal of Clinical Periodontology*, 1996, 23: 658-661.
57. Kerdvongbundit V, Wikesjö UM. Effect of smoking on periodontal health in molar teeth. *Journal of periodontology*, 2000, 71: 433-437.
58. Bergström J, Eliasson S. Cigarette smoking and alveolar bone height in subjects with a high standard of oral hygiene. *Journal of Clinical Periodontology*, 1987, 14: 466-469.
59. Bergström J, Eliasson S, Preber H. Cigarette smoking and periodontal bone loss. *Journal of periodontology*, 1991, 62: 242-246.
60. Kocher T, KÖNIG J, Langenfeld N, Plagmann H. A retrospective analysis of tooth survival after periodontal treatment: 63. *Journal of Clinical Periodontology*, 1997, 24.
61. Bergström J, Eliasson S, Dock J. A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *Journal of periodontology*, 2000, 71: 1338-1347.
62. Martinez-Canut P, Lorca A, Magán R. Smoking and periodontal disease severity. *Journal of Clinical Periodontology*, 1995, 22: 743-749.
63. Atasoy Şentürk R. Sigara İçen ve İçmeyen Periodontitisli Bireylerde Dişeti Dokusu MMP-2 Ve MMP-9 Seviyeleri. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi, Ankara: Başkent Üniversitesi, 2013.
64. Rad M, Kakoie S, Brojeni FN, Pourdanghan N. Effect of long-term smoking on whole-mouth salivary flow rate and oral health. *Journal of dental research, dental clinics, dental prospects*, 2010, 4: 110.
65. Mandel I. Biochemical aspects of calculus formation: I. Comparative Studies of Plaque in Heavy and Light Calculus Formers. *Journal of periodontal research*, 1974, 9: 10-17.
66. Kinane D, Chestnutt I. Smoking and periodontal disease. *Critical Reviews in Oral Biology Medicine*, 2000, 11: 356-365.
67. Rivera-Hidalgo F. Smoking and periodontal disease. *Periodontology*, 2003, 32: 50-58.
68. Sham A, Cheung L, Jin L, Corbet E. The effects of tobacco use on oral health. *Hong Kong Medical Journal*, 2003.
69. Stoltenberg JL, Osborn JB, Pihlstrom BL, Herzberg MC, Aepli DM, Wolff LF, Fischer GE. Association between cigarette smoking, bacterial pathogens, and periodontal status. *Journal of periodontology*, 1993, 64: 1225-1230.
70. Loesche W, Gusberti F, Mettraux G, Higgins T, Syed S, immunity. Relationship between oxygen tension and subgingival bacterial flora in untreated human periodontal pockets. *Infection*, 1983, 42: 659-667.
71. Kinane D, Radvar M. The effect of smoking on mechanical and antimicrobial periodontal therapy. *Journal of periodontology*, 1997, 68: 467-472.
72. Lindhe J, P.Lang N. *Klinik Periodontoloji Ve Diş Hekimliğinde İmplant Uygulamaları*. Çeviri: Özbay Çetiner D, Özmeriç Kurtuluş N. 6 Baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitabevi, 2015: 279.
73. Pabst MJ, Pabst KM, Collier JA, Coleman TC, Lemons-Prince ML, Godat MS, Waring MB, Babu JP. Inhibition of neutrophil and monocyte defensive functions by nicotine. *Journal of periodontology*, 1995, 66: 1047-1055.
74. Noble RC, Penny BB. Comparison of leukocyte count and function in smoking and nonsmoking young men. *Infection Immunity*, 1975, 12: 550-555.
75. Mariggio M, Guida L, Laforgia A, Santacroce R, Curci E, Montemurro P, Fumarulo R. Nicotine effects on polymorphonuclear cell apoptosis and

- lipopolysaccharide-induced monocyte functions. A possible role in periodontal disease? *Journal of periodontal research*, 2001, 36: 32-39.
76. Erdemir E, Duran İ, Çelik İ. Kronik periodontitisli hastalarda sigara kullanımının polimorfonükleer lökositlerin fagositik aktivitesi üzerindeki etkileri. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2003, 6: 1-6.
77. Sauty A, Mauel J, Philippeaux M, Leuenberger P. Cytostatic activity of alveolar macrophages from smokers and nonsmokers: role of interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha. *American journal of respiratory cell molecular biology*, 1994, 11: 631-637.
78. Sopori ML, Goud NS, Kaplan AM. Immune System. *Immunotoxicology immunopharmacology*, 1994: 413.
79. Fredriksson MI, Figueredo CM, Gustafsson A, Bergström KG, Åsman BE. Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins. *Journal of periodontology*, 1999, 70: 1355-1360.
80. Francus T, Francus Y, Weksler ME, Becker CG. Effects of tobacco glycoprotein (TGP) on the immune system: III. The effect of aging on the mitogenic response of human peripheral blood lymphocytes to TGP. *Cellular immunology*, 1987, 105: 1-8.
81. Tangada SD, Califano JV, Nakashima K, Quinn SM, Zhang JB, Gunsolley JC, Schenkein HA, Tew JG. The effect of smoking on serum IgG2 reactive with *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in early-onset periodontitis patients. *Journal of periodontology*, 1997, 68: 842-850.
82. Gunsolley J, Tew J, Gooss C, Marshall D, Burmeister J, Schenkein H. Serum antibodies to periodontal bacteria. *Journal of periodontology*, 1990, 61: 412-419.
83. Tipton DA, Dabbous MK. Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. *Journal of periodontology*, 1995, 66: 1056-1064.
84. Boström L, Linder LE, Bergström J. Clinical expression of TNF- α in smoking-associated periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 1998, 25: 767-773.
85. Tymkiw KD, Thunell DH, Johnson GK, Joly S, Burnell KK, Cavanaugh JE, Brogden KA, Guthmiller JM. Influence of smoking on gingival crevicular fluid cytokines in severe chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 2011, 38: 219-228.
86. Kamer AR, El-Ghorab N, Marzec N, Margarone JE, Dziak R. Nicotine induced proliferation and cytokine release in osteoblastic cells. *International journal of molecular medicine*, 2006, 17: 121-127.
87. Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *Journal of clinical periodontology*, 2003, 30: 145-153.
88. Theiss SM, Boden SD, Hair G, Titus L, Morone MA, Ugbo J. The effect of nicotine on gene expression during spine fusion. *Spine*, 2000, 25: 2588-2594.
89. Zhang W, Song F, Windsor L. Cigarette smoke condensate affects the collagen-degrading ability of human gingival fibroblasts. *Journal of periodontal research*, 2009, 44: 704-713.
90. Zhang W, Fang M, Song F, Windsor LJ. Effects of cigarette smoke condensate and nicotine on human gingival fibroblast-mediated collagen degradation. *Journal of periodontology*, 2011, 82: 1071-1079.
91. Jones JK, Triplett RG. The relationship of cigarette smoking to impaired intraoral wound healing: a review of evidence and implications for patient care. *Journal of oral maxillofacial surgery*, 1992, 50: 237-239.

92. Aslam B, Javed I, Khan FH. Uptake of Heavy Metal Residues from Sewerage Sludge in the Milk of Goat and Cattle during Summer Season. *Pakistan veterinary journal*, 2011, 31.
93. Ağcasulu Ö. Sakarya Nehri Çeltikçe Çayı'nda yaşayan Capoeta tinca (Heckel, 1843)'nın dokularında ağır metal birikiminin incelenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü Çevre Bilimleri Ankara: Gazi Üniversitesi, 2007.
94. Kahvecioğlu Ö, Kartal G, Güven A, Timur S. Metallerin Çevresel Etkileri-I, Metalurji. *Metalurji Dergisi*, 2009, 136: 47-53.
95. Alloway BJ, Selinus O, Centeno J, Finkelman R, Fuge R, Lindh U, Smedley P. *Essentials of Medical Geology: Impacts of the Natural Environment on Public Health*. 1 Baskı. Burlington, Elsevier Academic Press, 2005.
96. Dökmeçi İ, Dökmeçi A. *Toksikoloji Zehirlendirmede Tanı ve Tedavi*. 4 Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2005.
97. Sienko R. *Temel Kimya (Chemistry: Principles and Properties)*. Çeviri: Gündüz N, Gündüz T. 2 Baskı. Ankara, Savaş, 1983.
98. Järup L. Hazards of heavy metal contamination. *British medical bulletin*, 2003, 68: 167-182.
99. Kartal G, Güven A, Kahvecioğlu Ö, Timur S. Metallerin çevresel etkileri-II. *Metalurji Dergisi*, 2004, 137: 46-51.
100. Farooq M, Anwar F, Rashid U. Appraisal of heavy metal contents in different vegetables grown in the vicinity of an industrial area. *Pakistan Journal of Botany*, 2008, 40: 2099-2106.
101. Wang J, Chen C. Biosorption of heavy metals by *Saccharomyces cerevisiae*: a review. *Biotechnology advances*, 2006, 24: 427-451.
102. Akbal A, Reşorlu H, Savaş Y. Ağır metallerin kemik doku üzerine toksik etkileri. *Turkish Journal of Osteoporosis*, 2015, 21.
103. Abelsohn A, Gibson BL, Sanborn MD, Weir E. Identifying and managing adverse environmental health effects: 5. Persistent organic pollutants. *Cmaj*, 2002, 166: 1549-1554.
104. Han DH, Lee HJ, Lim S. Smoking induced heavy metals and periodontitis: findings from the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys 2008–2010. *Journal of Clinical Periodontology*, 2013, 40: 850-858.
105. Alhasmi A, Nasr M, Shafik S, Gondal M. Investigation of periodontal parameters and toxic elements in teeth due to smoking using laser induced breakdown spectroscopy, 2013 High Capacity Optical Networks and Emerging/Enabling Technologies, 2013, 94-97.
106. Amr M. Trace elements in Egyptian teeth. *International Journal of Physical Sciences*, 2011, 6: 6241-6245.
107. Hartwig A, Bolt H, Levy L, Manno M, Papameletiou D, Klein C. SCOEL/OPIN/336, SCOEL/OPIN/336 cadmium and its inorganic compounds, 2017, Luxembourg 11-37.
108. Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Atlanta, GA, National Center for Environmental Health, Division of Laboratory Sciences.
109. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz textbook of clinical chemistry*. 6 Baskı. Philadelphia, 1999.
110. Identification and control of work-related diseases: report of a WHO expert committee 28 November 1983, Geneva 12-58.
111. Lucas P, Jariwalla A, Jones J, Gough J, Vale P. Fatal cadmium fume inhalation. *The Lancet*, 1980, 316: 205.

112. Prigge E. Early signs of oral and inhalative cadmium uptake in rats. *Archives of toxicology*, 1978, 40: 231-247.
113. Järup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vanter M. Health effects of cadmium exposure—a review of the literature and a risk estimate. *Scandinavian journal of work, environment health*, 1998: 1-51.
114. Nordberg GF, Kjellström T, Nordberg M. Kinetics and metabolism. *Environmental research*, 1985.
115. Hartwig A, Bolt H, Levy L, Manno M, Papameletiou D, Klein C. SCOEL/OPIN/336.
116. Klaassen CD, Liu J, Choudhuri S. Metallothionein: an intracellular protein to protect against cadmium toxicity. *Annual review of pharmacology toxicology*, 1999, 39: 267-294.
117. Klaassen CD, Cagen SZ. Metallothionein as a trap for reactive organic intermediates. *İçinde: Biological Reactive Intermediates—II*, New York, Springer, 1982: 633-646.
118. Järup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vanter M. Health effects of cadmium exposure—a review of the literature and a risk estimate. *Scandinavian journal of work, environment health*, 1998: 1-51.
119. James KA, Meliker JR. Environmental cadmium exposure and osteoporosis: a review. *International journal of public health*, 2013, 58: 737-745.
120. Ognjanović BI, Marković SD, Đorđević NZ, Trbojević IS, Štajn AŠ, Saičić ZS. Cadmium-induced lipid peroxidation and changes in antioxidant defense system in the rat testes: Protective role of coenzyme Q10 and Vitamin E. *Reproductive Toxicology*, 2010, 29: 191-197.
121. Uchida H, Kurata Y, Hiratsuka H, Umemura T. The effects of a vitamin D-deficient diet on chronic cadmium exposure in rats. *Toxicologic pathology*, 2010, 38: 730-737.
122. Chen X, Wang G, Li X, Gan C, Zhu G, Jin T, Wang Z. Environmental level of cadmium exposure stimulates osteoclasts formation in male rats. *Food chemical toxicology*, 2013, 60: 530-535.
123. Nogawa K. Itai-itai disease and follow-up studies. *Cadmium in the Environment, Vol 2 Health Effects.*, 1981: 1-37.
124. Patrick L. Toxic metals and antioxidants: Part II. The role of antioxidants in arsenic and cadmium toxicity. *Alternative medicine review*, 2003, 8.
125. Khlifi R, Olmedo P, Gil F, Feki-Tounsi M, Hammami B, Rebai A, Hamza-Chaffai A. Risk of laryngeal and nasopharyngeal cancer associated with arsenic and cadmium in the Tunisian population. *Environmental Science Pollution Research*, 2014, 21: 2032-2042.
126. Yapıcı G, Can G, Şahin Ü. Çocuklarda asemptomatik kurşun zehirlenmesi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 2002, 33.
127. Senanayake MP. Blood lead levels of children before and after introduction of unleaded petrol. *Ceylon Medical Journal*, 2004, 49: 60-61.
128. Çamurdan AD. Çocuk sağlığı ve kurşun. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 1: 48-56.
129. Goyer RA. Toxic and essential metal interactions. *Annual review of nutrition*, 1997, 17: 37-50.
130. Grandjean P. Health significance of metals. *Public health preventive medicine*, 1992, 13: 381-402.
131. Campbell JR, Auinger P. The association between blood lead levels and osteoporosis among adults—results from the Third National Health and Nutrition

- Examination Survey (NHANES III). *Environmental health perspectives*, 2007, 115: 1018-1022.
132. Özbolat G, Tuli A. Ağır metal toksisitesinin insan sağlığına etkileri. *Arşiv kaynak tarama dergisi*, 2016, 25: 502-521.
133. Alfvén T, Järup L, Elinder C-G. Cadmium and lead in blood in relation to low bone mineral density and tubular proteinuria. *Environmental health perspectives*, 2002, 110: 699-702.
134. Téllez-Rojo MM, Hernández-Avila M, Lamadrid-Figueroa H, Smith D, Hernández-Cadena L, Mercado A, Aro A, Schwartz J, Hu H. Impact of bone lead and bone resorption on plasma and whole blood lead levels during pregnancy. *American journal of epidemiology*, 2004, 160: 668-678.
135. Sokol RZ, Wang S, Wan Y-JY, Stanczyk FZ, Gentzschein E, Chapin RE. Long-term, low-dose lead exposure alters the gonadotropin-releasing hormone system in the male rat. *Environmental health perspectives*, 2002, 110: 871-874.
136. Zuscik MJ, Pateder DB, Edward Puzas J, Schwarz EM, Rosier RN, O'Keefe RJ. Lead alters parathyroid hormone-related peptide and transforming growth factor- β 1 effects and AP-1 and NF- κ B signaling in chondrocytes. *Journal of orthopaedic research*, 2002, 20: 811-818.
137. Angle CR, Thomas DJ, Swanson SA. Lead inhibits the basal and stimulated responses of a rat osteoblast-like cell line ROS 172.8 to 1α , 25-dihydroxyvitamin D3 and IGF-I. *Toxicology applied pharmacology*, 1990, 103: 281-287.
138. Pounds JG, Long GJ, Rosen JF. Cellular and molecular toxicity of lead in bone. *Environmental health perspectives*, 1991, 91: 17-32.
139. Sharifi AM, Ghazanfari R, Tekiyehmaroof N, Sharifi MA. Investigating the effect of lead acetate on rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells toxicity: role of apoptosis. *Toxicology mechanisms methods*, 2011, 21: 225-230.
140. Doumouchsis K, Doumouchsis S, Doumouchsis E, Perrea D. The effect of lead intoxication on endocrine functions. *Journal of endocrinological investigation*, 2009, 32: 175-183.
141. Fortin MC, Cory-Slechta DA, Ohman-Strickland P, Nwankwo C, Yanger TS, Todd AC, Moynihan J, Walton J, Brooks A, Fiedler N. Increased lead biomarker levels are associated with changes in hormonal response to stress in occupationally exposed male participants. *Environmental health perspectives*, 2012, 120: 278-283.
142. Cheng Y, Willett WC, Schwartz J, Sparrow D, Weiss S, Hu H. Relation of nutrition to bone lead and blood lead levels in middle-aged to elderly men: The Normative Aging Study. *American journal of epidemiology*, 1998, 147: 1162-1174.
143. Nash D, Magder LS, Sherwin R, Rubin RJ, Silbergeld EK. Bone density-related predictors of blood lead level among peri- and postmenopausal women in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *American journal of epidemiology*, 2004, 160: 901-911.
144. Lee B-K, Kim Y. Association between bone mineral density and blood lead level in menopausal women: Analysis of 2008–2009 Korean national health and nutrition examination survey data. *Environmental research*, 2012, 115: 59-65.
145. Aufderheide A, Wittmers JL. Selected aspects of the spatial distribution of lead in bone. *Neurotoxicology*, 1992, 13: 809-819.
146. Alan S. Alüminyum raporu. *Orta anadolu İhracatçı birlikleri genel sekreterliği*, 2008, 30: 10-15.
147. Jeffery EH, Abreo K, Burgess E, Cannata J, Greger J. Systemic aluminum toxicity: effects on bone, hematopoietic tissue, and kidney. *Journal of toxicology environmental health part a*, 1996, 48: 649-666.

148. Rodriguez M, Felsenfeld AJ, Llach F. Aluminum administration in the rat separately affects the osteoblast and bone mineralization. *Journal of bone mineral research*, 1990, 5: 59-67.
149. Ballanti P, Mocetti P, Della CR, Bonucci E, Costantini S, Giordano R, Ioppolo A, Mantovani A. Experimental aluminum intoxication and parathormone: effects on the mineralization process. *Mineral electrolyte metabolism*, 1989, 15: 233-240.
150. Mahieu ST, Navoni J, Millen N, del Carmen Contini M, Gonzalez M, Elías MM. Effects of aluminum on phosphate metabolism in rats: a possible interaction with vitamin D 3 renal production. *Archives of toxicology*, 2004, 78: 609-616.
151. Li X, Hu C, Zhu Y, Sun H, Li Y, Zhang Z. Effects of aluminum exposure on bone mineral density, mineral, and trace elements in rats. *Biological trace element research*, 2011, 143: 378-385.
152. Zhang F, Sun X, Yu H, Yang X, Song M, Han Y, Li Y, Zhu Y. Effects of aluminum trichloride on the cartilage stimulatory growth factors in rats. *Biometals*, 2017, 30: 143-150.
153. Kim Y, Kim Y, Kho H. Effects of smoking on trace metal levels in saliva. *Oral diseases*, 2010, 16: 823-830.
154. Boğa A. Ağır metallerin özellikleri ve etki yolları. *Arşiv kaynak tarama dergisi*, 2007, 16.
155. Fort DJ, Stover EL, Bantle JA, Rayburn JR, Hull MA, Finch RA, Burton DT, Turley SD, Dawson DA, Linder G. Phase III interlaboratory study of FETAX, Part 2: interlaboratory validation of an exogenous metabolic activation system for frog embryo teratogenesis assay-Xenopus (FETAX). *Drug chemical toxicology*, 1998, 21: 1-14.
156. Morais S, Sousa J, Fernandes M, Carvalho G. In vitro biomineralization by osteoblast-like cells I. Retardation of tissue mineralization by metal salts. *Biomaterials*, 1998, 19: 13-21.
157. Kanaji A, Orhue V, Caicedo MS, Viridi AS, Sumner DR, Hallab NJ, Yoshiaki T, Sena K. Cytotoxic effects of cobalt and nickel ions on osteocytes in vitro. *Journal of orthopaedic surgery research*, 2014, 9: 91.
158. Weischer C, Kördel W, Hochrainer D. Effects of NiCl₂ and NiO in Wistar rats after oral uptake and inhalation exposure respectively. *Zentralblatt für Bakteriologie*, 1980, 171: 336-351.
159. Das KK, Gupta AD, Dhundasi SA, Patil AM, Das SN, Ambekar JG. Protective role of L-ascorbic acid on antioxidant defense system in erythrocytes of albino rats exposed to nickel sulfate. *Biometals*, 2007, 20: 177-184.
160. Bencko V, Wagner V, Wagnerova M, Zavázal V. Human exposure to nickel and cobalt: Biological monitoring and immunobiochemical response. *Environmental research*, 1986, 40: 399-410.
161. Unsal V. Ağır Metallerle Biyokimyasal Yaklaşım. *Bilimsel araştırmalarda yeni yaklaşımlar-1*, 2018, 1: 107-123.
162. Kornik R, Zug KA. Nickel. *Dermatitis*, 2008, 19: 3-8.
163. Pazzini CA, Júnior GO, Marques LS, Pereira CV, Pereira LJ. Prevalence of nickel allergy and longitudinal evaluation of periodontal abnormalities in orthodontic allergic patients. *The angle orthodontist*, 2009, 79: 922-927.
164. Atalay S. Metabolik sendrom ve metabolik kontrol durumuna göre tip 2 diabetes mellitus'lu hastalarda kanda krom düzeylerinin karşılaştırılması. *Biyokimya ve tıbbi biyokimya bölümü. İstanbul: Sağlık bakanlığı haydarpaşa numune eğitim ve araştırma hastanesi*, 2008.
165. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book*. 5 Baskı. St. Louis, Elsevier Health Sciences, 2012.

166. Çınar M, Şahin Y. Hayvanlarda çevre kirletici maddelerin oksidatif hasar üzerine etkileri. *Türkiye klinikleri veterinary sciences*, 2018, 4: 46-57.
167. Sankaramanivel S, Jeyapriya R, Hemalatha D, Djody S, Arunakaran J, Srinivasan N. Effect of chromium on vertebrae, femur and calvaria of adult male rats. *Human experimental toxicology*, 2006, 25: 311-318.
168. De Lucca RC, Dutrey PL, Villarino ME, Ubios AM. Effect of different doses of hexavalent chromium on mandibular growth and tooth eruption in juvenile Wistar rats. *Experimental toxicologic pathology*, 2009, 61: 347-352.
169. Shah KM, Quinn PD, Gartland A, Wilkinson JM. Understanding the tissue effects of tribo-corrosion: Uptake, distribution, and speciation of cobalt and chromium in human bone cells. *Journal of orthopaedic research*, 2015, 33: 114-121.
170. Shah KM, Wilkinson JM, Gartland A. Cobalt and chromium exposure affects osteoblast function and impairs the mineralization of prosthesis surfaces in vitro. *Journal of orthopaedic research*, 2015, 33: 1663-1670.
171. Andrews RE, Shah KM, Wilkinson JM, Gartland A. Effects of cobalt and chromium ions at clinically equivalent concentrations after metal-on-metal hip replacement on human osteoblasts and osteoclasts: implications for skeletal health. *Bone*, 2011, 49: 717-723.
172. Wen X, Paine ML. Iron deposition and ferritin heavy chain (Fth) localization in rodent teeth. *BMC research notes*, 2013, 6: 1.
173. Motta PJ. A quantitative analysis of ferric iron in butterflyfish teeth (Chaetodontidae, Perciformes) and the relationship to feeding ecology. *Canadian Journal of Zoology*, 1987, 65: 106-112.
174. Apon A, Kamble P. Role of trace mineral in periodontal health: a review. *Clinical trials in degenerative diseases*, 2019, 4: 30.
175. Mateos F, Brock JH, Pérez-Arellano JL. Iron metabolism in the lower respiratory tract. *Thorax*, 1998, 53: 594-600.
176. Baysal A. *Beslenme*. 9 Baskı. Ankara, Hatiboğlu 2002.
177. Tutem E, Apak R. Simultaneous spectrophotometric determination of mixtures of food colorants. *Analytica chimica acta*, 1991, 255: 121-125.
178. Tosun E. Hastalık tedavisinde kullanılan bazı meyve ve sebzelerin dokularında eser element ve mineral tayini. Sağlık Bilimleri Enstitüsü ,Analitik Kimya Anabilim Dalı. İnönü Üniversitesi, 2009.
179. Tsay J, Yang Z, Ross FP, Cunningham-Rundles S, Lin H, Coleman R, Mayer-Kuckuk P, Doty SB, Grady RW, Giardina PJ. Bone loss caused by iron overload in a murine model: importance of oxidative stress. *Blood, the journal of the american society of hematology*, 2010, 116: 2582-2589.
180. Mandalunis PM, Ubios AM. Experimental renal failure and iron overload: a histomorphometric study in rat tibia. *Experimental toxicologic pathology*, 2005, 33: 398-403.
181. Balogh E, Tolnai E, Nagy Jr B, Nagy B, Balla G, Balla J, Jeney V. Iron overload inhibits osteogenic commitment and differentiation of mesenchymal stem cells via the induction of ferritin. *Biochimica et biophysica acta -molecular basis of disease*, 2016, 1862: 1640-1649.
182. Zhao G, Zhao L, He Y, Li G, Gao C, Li K, Xu Y. A comparison of the biological activities of human osteoblast hFOB1. 19 between iron excess and iron deficiency. *Biological trace element research*, 2012, 150: 487-495.
183. Messer JG, Kilbarger AK, Erikson KM, Kipp DE. Iron overload alters iron-regulatory genes and proteins, down-regulates osteoblastic phenotype, and is associated with apoptosis in fetal rat calvaria cultures. *Bone*, 2009, 45: 972-979.

184. He Y, Ma Y, Gao C, Zhao G, Zhang L, Li G, Pan Y, Li K, Xu Y. Iron overload inhibits osteoblast biological activity through oxidative stress. *Biological trace element research*, 2013, 152: 292-296.
185. Guggenbuhl P, Filmon R, Mabileau G, Baslé MF, Chappard D. Iron inhibits hydroxyapatite crystal growth in vitro. *Metabolism*, 2008, 57: 903-910.
186. Prignot J. Quantification and chemical markers of tobacco-exposure. *European journal of respiratory diseases*, 1987, 70: 1.
187. Báez A, Belmont R, García R, Hernández JC. Cadmium and lead levels in deciduous teeth of children living in México City. *Revista internacional de contaminación ambiental*, 2004, 20: 0.
188. Nowak B, Chmielnicka J. Relationship of lead and cadmium to essential elements in hair, teeth, and nails of environmentally exposed people. *Ecotoxicology environmental safety*, 2000, 46: 265-274.
189. Oliveira A, Nomura C, Silva S. Iron and selenium speciation in enriched adzuki bean sprouts after fractionation procedures by graphite furnace atomic absorption spectrometry. *Journal of analytical & pharmaceutical research*, 2018, 7: 104-112.
190. Hou X, Amais RS, Jones BT, Donati GL. Inductively coupled plasma optical emission spectrometry. *Encyclopedia of analytical chemistry: Applications, theory instrumentation*, 2006: 1-25.
191. Kaçar B, İnal A. *Bitki Analizleri*. 1 Baskı. Ankara, Nobel, 2008: 892.
192. Yener İ. Anoxybacillus sp. SO-B1 bakterisi ile modifiye edilmiş amberlit XAD-16 reçinesi kullanılarak Th (IV) ve Ce (III) iyonlarının katı faz ekstraksiyonu, zenginleştirilmesi ve ICP-OES ile tayini. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı. Dicle Üniversitesi, 2011.
193. Devran F. Rize ilinde yaşayan farklı yaş gruplarındaki insanlardan toplanan diş örneklerinde ağır metal konsantrasyonlarının tespiti. Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Anabilim Dalı. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, 2018.
194. Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Advances in dental research*, 1994, 8: 263-271.
195. Carson SJ, Burns J. Impact of smoking on tooth loss in adults. *Evidence-based dentistry*, 2016, 17: 73-74.
196. Erdemir EO. Sigara ve periodontal hastalık. *Hacettepe dişhekimliği fakültesi dergisi*, 2005, 29: 35-41.
197. Alkan EA, Dikilitaş A, Alkan Ö, Parlar A. Sigara ve periodontal hastalık ilişkisi. *Acta odontologica turcica*, 2013, 30: 49-53.
198. Leblebici Z, Aksoy A. Kayseri civarında satılan bazı kuruyemişlerin ağır metal miktarlarının karşılaştırılması. *Research journal of biology sciences*, 2008, 1: 05-09.
199. Mızrak T, Kaya FA. Sigara kullanımının periodontal dokular üzerine olan etkisi. *Dicle tıp dergisi*, 2005, 32: 102-107.
200. Machuca G, Rosales I, Lacalle JR, Machuca C, Bullón P. Effect of cigarette smoking on periodontal status of healthy young adults. *Journal of periodontology*, 2000, 71: 73-78.
201. da Silva AM, Newman H, Oakley D, O'Leary R. Psychosocial factors, dental plaque levels and smoking in periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 1998, 25: 517-523.
202. Kaya Y. Sigara içen ve içmeyen bireylerin sabit ortodontik tedavileri sırasındaki interlökin-1 β ve prostaglandin e $_2$ seviyelerinin karşılaştırılması. 2016, 43: 115-121.
203. Özçaka Ö, Nalbantsoy A, Köse T, Buduneli N. Plasma osteoprotegerin levels are decreased in smoker chronic periodontitis patients. *Australian dental journal*, 2010, 55: 405-410.

204. Persson L, Bergström J, Gustafsson A, Asman B. Tobacco smoking and gingival neutrophil activity in young adults. *Journal of Clinical Periodontology*, 1999, 26: 9-13.
205. Feldman RS, Bravacos JS, Rose CL. Association between smoking different tobacco products and periodontal disease indexes. *Journal of periodontology*, 1983, 54: 481-487.
206. Bergström J, Ellasson S. Noxious effect of cigarette smoking on periodontal health. *Journal of periodontal research*, 1987, 22: 513-517.
207. Van der Weijden G, De Slegte C, Timmerman M, Van der Velden U. Periodontitis in smokers and non-smokers: intra-oral distribution of pockets: A retrospective study. *Journal of Clinical Periodontology*, 2001, 28: 955-960.
208. Erdemir EO, Mısırlıoğlu DM, Nalçacı R, Apan T, Demirel S. Kronik periodontitisli hastalarda başlangıç periodontal tedavinin klinik parametreler ve dişeti oluğu sıvısı IL-6 ve IL-8 miktarı üzerine etkisi. *Türkiye klinikleri dış hekimliği bilimleri dergisi*, 2007, 13: 41-47.
209. Axelsson P, Paularter J, Lindhe J. Relationship between smoking and dental status in 35-, 50-, 65-, and 75-year-old individuals. *Journal of Clinical Periodontology*, 1998, 25: 297-305.
210. Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *Journal of periodontology*, 2000, 71: 1874-1881.
211. Bhattacharyya MH. Cadmium osteotoxicity in experimental animals: mechanisms and relationship to human exposures. *Toxicology applied pharmacology*, 2009, 238: 258-265.
212. Brzóska M, Moniuszko-Jakoniuk J. Low-level lifetime exposure to cadmium decreases skeletal mineralization and enhances bone loss in aged rats. *Bone*, 2004, 35: 1180-1191.
213. Suzuki Y, Morita I, Ishizaki Y, Yamane Y, Murota S-i. Cadmium stimulates prostaglandin E2 synthesis in osteoblast-like cells, MC3T3-E1. *Biochimica et biophysica acta -molecular cell research*, 1989, 1012: 135-139.
214. El-Boshy ME, Risha EF, Abdelhamid FM, Mubarak MS, Hadda TB. Protective effects of selenium against cadmium induced hematological disturbances, immunosuppressive, oxidative stress and hepatorenal damage in rats. *Journal of trace elements in medicine biology*, 2015, 29: 104-110.
215. Won Y, Kim J, Kim Y, Bae K. Association of internal exposure of cadmium and lead with periodontal disease: a study of the Fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Clinical Periodontology*, 2013, 40: 118-124.
216. McCabe Jr MJ, Lawrence DA. Lead, a major environmental pollutant, is immunomodulatory by its differential effects on CD4+ T cell subsets. *Toxicology applied pharmacology*, 1991, 111: 13-23.
217. Dentener M, Greve J, Maessen J, Buurman W. Role of tumour necrosis factor in the enhanced sensitivity of mice to endotoxin after exposure to lead. *Immunopharmacology immunotoxicology*, 1989, 11: 321-334.
218. Kishikawa H, Song R, Lawrence DA. Interleukin-12 Promotes Enhanced Resistance to *Listeria monocytogenes* Infection of Lead-Exposed Mice. *Toxicology applied pharmacology*, 1997, 147: 180-189.
219. Saraiva M, Taichman R, Braun T, Nriagu J, Eklund S, Burt B. Lead exposure and periodontitis in US adults. *Journal of periodontal research*, 2007, 42: 45-52.
220. Arora M, Weuve J, Weisskopf MG, Sparrow D, Nie H, Garcia RI, Hu H. Cumulative lead exposure and tooth loss in men: the normative aging study. *Environmental health perspectives*, 2009, 117: 1531-1534.

221. Boğa A. Ağır metallerin özellikleri ve etki yolları. Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı. Adana: Çukurova Üniversitesi, 2007.
222. İriş C, Çınar M. Antioksidan vitaminler ve ağır metal toksisitesi üzerine etkileri. *Veteriner farmakoloji ve toksikoloji derneği bülteni*, 10: 135-151.
223. Kuzenko YV, Romaniuk AM, Karpenko LI, Korobchanskaya A. Periodontal bone response under the influence of Cr (VI). *Osteologický bull*, 2014, 19: 25-31.
224. Bernhard D, Rossmann A, Henderson B, Kind M, Seubert A, Wick G. Increased serum cadmium and strontium levels in young smokers: effects on arterial endothelial cell gene transcription. *Arteriosclerosis, thrombosis,vascular biology*, 2006, 26: 833-838.
225. Erdemir EO, Nalcaci R, Caglayan O. Evaluation of systemic markers related to anemia of chronic disease in the peripheral blood of smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *European journal of dentistry*, 2008, 2: 102.
226. Gokhale SR, Sumanth S, Padhye AM. Evaluation of blood parameters in patients with chronic periodontitis for signs of anemia. *Journal of periodontology*, 2010, 81: 1202-1206.
227. Sezgin Evim M, Baytan B, Meral Güneş A. Demir ve Demir Metabolizması. *Journal of current pediatrics*, 2012, 10.
228. Dong Q, Wu H, Dong G, Lou B, Yang L, Zhang L. The morphology and mineralization of dental hard tissue in the offspring of passive smoking rats. *Archives of oral biology*, 2011, 56: 1005-1013.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	: Meltem BAŞARAN ACAR
Doğum tarihi	: 12.02.1992
Doğum yeri	: Konak /İZMİR
Medeni hali	: Evli
Uyruğu	: TC
Adres	:Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, 53100, RİZE
Tel	: 0464 222 00 00-01
Faks	: 0464 222 00 02
E-mail	: meltem.basaran@erdogan.edu.tr
Eğitim	
Lise	: Bornova Anadolu Lisesi (2010)
Lisans	: Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2010-2015)
Yüksek lisans	: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı (2017-2021)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	

EK-2. HASTA TAKİP FORMU

Gingival indeks değerleri

Üst Çene	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
Alt Çene														

Plak indeksi (PI)

Üst Çene	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
Alt Çene														

Sondalamada kanama

Üst Çene	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
Alt Çene														

Cep derinliği

Üst Çene	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
Alt Çene														

Ataçman kaybı

Üst Çene	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
Alt Çene														

EK-3. BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Araştırmanın Adı: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne Başvuran Hastaların Sigara kullanım durumuna göre ağır metal birikim konsantrasyonlarının periodontal hastalık ile ilişkisinin değerlendirilmesi

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUN!

Araştırmamıza katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahibsiniz. **Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniziz** biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen **formlardaki** soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

ÇALIŞMANIN AMACI: Ağır metaller hava, su, yiyecek, çevresel ortam gibi çeşitli yollarla vücutta birikimlere sebep olarak yaşamı tehdit etmektedirler. İnsan sağlığı açısından önemli olan bu metaller serum, idrar, tırnak, saç, tükürük, diş ve doku örnekleri gibi birçok materyalde analiz edilebilmektedir. Mevcut çalışmamızın amacı; sigara kullanımı ile tükürük ve diş kök yüzeyi üzerindeki ağır metal birikimi analiz edilerek; bu birikimin periodontal hastalık açısından olası riskinin ortaya çıkartılmasıdır.

KATILIM KOŞULLARI NELERDİR?

Bu araştırmaya dahil edilebilmeniz için gereken koşullar şunlardır:

- 1- Çalışmaya yönelik gönüllü onam formunu onaylamış olma,
- 2- Herhangi bir amalgam veya döküm restorasyonu olmaması
- 3- Şiddetli ağır metale maruz kalma olasılığı olmayan hastalar (yani çiftçiler, maden ocağı çalışanları ,metal işçileri)

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Çalışmaya, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı'na periodontal tedavi için başvuran hastalar dahil edilecek muayene ve başlangıç periodontal tedavi öncesinde kişisel özellikleri belirlemek amacıyla yaş, cinsiyet, sigara alışkanlıklarına yönelik sorular sorulacaktır. Periodontal durumunu değerlendirmek için rutin muayenelerde alınan cep derinliği, dişeti çekilme miktarı ve kemik kaybı gibi indeks değerleri kayıt altına alınacaktır. Tükürükteki ağır metal oranlarının ölçümü için tükürük örneği alınacaktır. Tedavi sırasında çeşitli sebeplerden ötürü (protetik, ortodontik, periodontal vb) çekim kararı verilen dişler toplanıp ayrı kaplarda saklanarak ağır metal birikim oranlarına bakılacaktır.

• SORUMLULUKLARIM NELERDİR?

- 1- Araştırma planına ve araştırmacının önerilerine uymak.
- 2- Diş hekiminin sorularına ve ankette hazırlanan sorulara hiçbir tesir altında kalmadan doğru yanıt vermek
- 3- Araştırma sırasında sizi rahatsız eden herhangi bir durumu, sorumlu araştırmacıya bildirmelisiniz.

• KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Bu çalışmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 100 dür.

• KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Sizden bir defaya mahsus olmak üzere tükürük örneği vermeniz istenecek ve ağız içi ölçüm yapılacaktır ve çektiğiniz olduğunuz diş toplanacaktır.

• ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Araştırma yalnızca bilimsel amaçlı olup, sizin doğrudan yarar görmeyiz ya da tedavinizin seyrini değiştirmesi beklenmemektedir. Ancak, bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, diş hekimlerinin sigara içenlerde ağır metal

birikiminin periodontal hastalıkla ilişkisini öngörüp, etkili bir tedavi planı oluşturabilmelerine imkan sağlayabilir.

- **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Özellikle çalışmaya katılmakla herhangi bir risk beklenmemektedir.

- **ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/ BESİNLER NELERDİR?**

Araştırma süresince böyle bir kısıtlama mevcut değildir.

- **HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞINDA BIRAKILABİLİRİM?**

Uygulanan araştırma şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir.

Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

- **HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?**

Araştırma nedeniyle bir zarar görmeniz söz konusu değildir.

- **ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

MELTEM BAŞARAN

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi. Fener mah.

Menderes Bulvarı No:64 53100/RİZE

İş: 04642220000-01

Cep: 05062178641

- **ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?**

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

- **ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?**

Çalışmayı destekleyen sponsor bulunmamaktadır.

- **ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

- **ARAŞTIRMAYI KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**

Araştırmaya katılımınız isteğe bağlıdır. İsteddiğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

- **KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?**

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır.

Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma

yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde

araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar

tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere

ulaşabileceksiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu Formun İmzalı Ve Tarihli Bir Kopyası Bana Verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		
ADI & SOYADI		İMZASI
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN**VELİ VEYA VASİNİN**

ADI & SOYADI		İMZASI
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

SORUMLU ARAŞTIRMACININ

ADI & SOYADI		İMZASI
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

EK-4. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı


Sayı : 40465587-050.01.04-175
Konu : Etik Kurul

16.07.2019

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Meltem ZİHNİ KORKMAZ

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Sigara İçen Ve İçmeyen Bireylerde Tükürük Ve Kök Yüzeyindeki Ağır Metal Birikimi İle Periodontal Hastalık Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi” isimli başvurunuz etik kurulumuz yönergese göre 20.06.2019 tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup, 2019/101 karar numarası ile bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.

 e-imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Atilla TOPÇU
Başkan



T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : 40465587-050.01.04-181
Konu : Etik Kurul


10.07.2020

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Meltem ZİHNİ KORKMAZ

İlgi : 30.06.2020 tarihli ve 194 sayılı dilekçeniz.

“Sigara İçen Ve İçmeyen Bireylerde Tükürük Ve Kök Yüzeyindeki Ağır Metal Birikimi İle Periodontal Hastalık Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi” isimli ve 2019/101 karar numaralı çalışma isminin; “Sigara İçen Ve İçmeyen Bireylerde Kök Yüzeyindeki Ağır Metal Birikimi İle Periodontal Hastalık Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi” olarak değiştirilmesi talebiniz etik kurulumuz yönergese göre 02.07.2020 tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.

 e-imzalıdır
Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU
Başkan