

Research Article

Elektronik Sigaranın Periodontal Hastalıklardaki Rolü

The Role of Electronic Cigarette on Periodontal Diseases

Arzu Beklen 

Öz

Periodontal hastalık dişi çevreleyen ve destekleyen dokuları etkileyen bir hastalıktır. Sigara periodontal hastalıklar için en önemli risk faktördür. Günümüzde sigara içiyormuş gibi his veren elektronik sigara birçok bilinmezine rağmen, her geçen gün popüleritesini ve kullanımını arttırmaktadır. Bu çalışmada dişetlerimizin en üst katmanını oluşturan epitel hücrelerine, elektronik sigaranın vermiş olduğu zarar incelenmiştir. Bu amaçla, elektronik sigara sıvısının ağız epitel hücrelerindeki sitotoksik etkisi ve de doku yıkımında rol oynayan bir protein olan matriks metalloproteinaz-1 (MMP-1) üzerine olan uyarıcı gücü araştırıldı. Bu çalışma için, 0,01, 0,5 veya 1,0 mg/mL konsantrasyonlarında nikotin içeren elektronik sigara sıvısı, koku içeren aromalar olmadan kullanılmıştır. Epitel hücreleri 48 saat boyunca elektronik sigara sıvısına tabi tutuldu. Buradan elde edilen hücre kültürü sıvıları tetrazolyum (MTT) sitotoksik analiz testi ve enzim bağlantılı immünosorbent analizi (ELISA) kullanılarak incelendi. Sonuçlar, nikotin konsantrasyonuna bağlı olarak sitotoksik etkinin arttığını ($p<0,05$) ve epitel hücrelerinin doku yıkımında rol alan MMP-1 salınımını arttırdığını göstermiştir ($p<0,05$). Her ne kadar uzun dönem olumsuz sonuçları geleneksel sigara kadar çalışılmamış olsa da, bu çalışma potansiyel zararları göz önüne alındığında, elektronik sigaranın periodontal hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler

Elektronik sigara • Periodontal hastalık • Epitel • Sitotoksik etki • MMP-1

Abstract

Periodontal disease affects the tooth and tooth-supporting tissues. Smoking is a risk factor for periodontal diseases. Electronic cigarettes give a smoking-like experience, which increases their popularity and usage every day. This study investigated the damage caused by the electronic cigarette to the epithelial cells that constitute the top layer of the gums. For this purpose, the cytotoxic effect of electronic cigarette fluid on oral epithelial cells and its effect on matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) release were investigated. In this study, electronic cigarette fluids containing nicotine at concentrations of 0.01, 0.5, or 1.0 mg/mL were used without fragrance-containing flavors. Epithelial cells were exposed to electronic cigarette fluid for 48 hours.

Correspondence to: Arzu Beklen, E-mail: arzubeklen@ogu.edu.tr

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

ORCID ID of the author: A.B. 0000-0002-1024-0257.

To cite this article: Beklen, A. (2019). Elektronik sigaranın periodontal hastalıklardaki rolü. *Addicta: The Turkish Journal on Addictions*, 6(4), 348-358.
<http://dx.doi.org/10.5152/addicta.2020.19124>

The cell culture fluids obtained were examined using tetrazolium (MTT) cytotoxic assay and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The results showed that the cytotoxic effect increased owing to nicotine concentration ($p<0.05$) and increased the release of MMP-1 involved in tissue destruction of epithelial cells ($p<0.05$). Although its long-term negative consequences have not been studied as much as traditional cigarettes, this study shows that electronic cigarette is an important risk factor for periodontal diseases.

Keywords

Electronic cigarette • Periodontal disease • Epithelial • Cytotoxic effect • MMP-1

Giriş

Periodontal hastalık, hafiften başlayarak şiddetli forma kadar seyreden en yaygın kronik, enfeksiyöz, multifaktöriyel hastalıklardan birisidir (Page & Schroeder, 1976). Periodontal hastalığın sebebinde diş plağının rolü bilinmekle beraber (Socransky ve Haffajee, 1997), plağa karşı vücudumuzun savunma cevabını değiştiren sigara en önemli risk faktörüdür (Zhang, He, He, Huang, Li, 2019). Periodontal hastalık, dişin etrafındaki canlı destek dokunun zayıflamasına bağlı olarak öncelikle dişin sallanmasına ve nihayetinde dişin kaybedilmesine sebep olur. Daha da çarpıcı yanı, ağızımızda oluşan bu periodontal hastalık diyabet, kardiyovasküler hastalık, romatoid artrit ve erken doğum gibi çok ciddi sistemik hastalıklara sebep olur (Oscarsson ve Johansson, 2019). Ülkemiz ve Avrupa'da insanların sadece %41'i tüm orijinal dişlerine sahipken, sadece ağız sağlığının devamlılığı için yapılan harcamaların tutarı ise her yıl yaklaşık 60 milyar Euro'dur (König, Holtfreter, & Kocher, 2010).

Sigara içenlerin ağız kavitesinde sigara içmeyenlere göre çok ciddi yumuşak doku ve kemik kaybı olduğu (Zhang ve ark., 2019) literatürde geniş bir şekilde çalışılmış olmasına rağmen son yıllarda kullanımı hızla artan elektronik sigaranın, ağız kavitesinde sebep olduğu etkenler daha kısıtlı incelenmiştir.

Elektronik sigaranın yakma işlemi yapılmadan kullanılması, geleneksel sigaraya bir alternatif olarak görülüp, kullanım popülaritesini tüm dünyada arttırmıştır (Hersberger, Karyadi, VanderVeen, & Cysders, 2017). Maalesef ki; düşündürücü olan kullanıcıların 44%'ü dünya sağlık örgütünün tüm uyarılarına rağmen elektronik sigarayı daha az zararlı olarak bilmektedir (Kim ve ark., 2017).

Oysa ki, pil, ısıtma cihazı ve sıvı bölmesi olan elektronik sigaranın sıvısı incelendiğinde nikotin, propilen glikol (PG), bitkisel gliserin (VG) ve koku içeren aromalar bulunur. Bahsi geçen sıvı kısmında her ne kadar geleneksel sigaranın barındırdığını bildiğimiz tüm karsinojenik içerikler bulunmasa da, yine de nikotin ve hücre fonksiyonuna negatif etki edecek diğer ürünler bulunmaktadır (Palazzolo, 2013).

Yayınlanan son çalışmalar elektronik sigara kullanımına bağlı akciğerdeki inflammatuar cevabın arttığını, hücre fonksiyonunda değişme olduğunu ve DNA'ya zarar verdiğini açıkça göstermiştir (Lerner ve ark., 2015; Lerner ve ark., 2016). Buna para-

lel periodontal dokulara olan etkisine bakıldığında, elektronik sigaranın içine eklenen koku içeren aromalar ile beraber dişeti epiteli ve altındaki fibroblastlar için zararlı olacağı gösterilmiştir. Bu zarar DNA’da meydana gelen etki ile artmış proinflatuar sitokinler olan siklogenaz (COX-2) ve prostoglandin E2 (PGE2) salınımına yol açmış ve konak yanıtı başlatmıştır (Sundar, Javed, Romanos ve Rahman, 2016).

Proinflatuar sitokinlerin etkisiyle hücrelerdeki salınımı artan matriks metalloproteinazlar (MMPler); ekstrasellüler matriks (ECM) ile bazal membran komponentlerini parçalar ve periodontal dokuların hastalanmasına yol açar (Birkedal-Hansen ve ark., 2008). MMP’ler aktif bölgesinde çinko içeren homolog bir enzim ailesidir. Bu enzimler dokunun yeniden yapılanması, morfogenezis, yara iyileşmesi ve normal gelişimsel süreç gibi fizyolojik durumlarda önemli roller oynadıkları gibi tümör hücresi invazyonu, anjiyogenezis ve metastaz gibi patolojik süreçlerde de yer alırlar (Boelen ve ark., 2019). Periodontal hastalıklarda doku yıkıcı karakterizasyonu detaylı bir biçimde incelenmiş olan MMP’lere, elektronik sigaranın nasıl bir etkisi olduğu üzerinde önemle durulması gereken bir konudur. 23 üyesi bulunan MMP’lerden MMP-1, MMP-1 geninin sentezlediği ve tip I, II, III kollajeni parçalayan bir enzimdir (Birkedal-Hansen ve ark., 2003).

Bu çalışmada amaç, elektronik sigaranın yapısında bulunan koku içeren aromalar olmadan, nikotin, propilen glikol ve bitkisel gliserinin, periodontal dokuların üst katmanında yer alan, epitel hücrelerine yaptığı etkiyi MMP-1 salınımının derecesini inceleyerek analiz etmektir. Hipotezim, koku içeren aromalardan bağımsız, elektronik sigara likitinin, epitel hücrelerine toksik olduğu ve MMP-1 sentezini arttırdığıdır.

Yöntem

Hücre Kültürü

Epitel hücreleri Helsinki Üniversitesi, anatomi bölümünün eski profesörlerinden Dr. Ismo Virtanen’in armağanıdır. Hücreler keratinosit büyüme ortamı 2 (PromoCell, C20211, Heidelberg, Almanya) kullanılarak büyütülmüştür. Firma tarafından temin edilen ek katkı maddelerinin de eklenmesiyle %5 CO₂’in bulunduğu 37°C lik ortam kullanılarak hücre kültürü gerçekleştirilmiştir. Hücreler çoğaldığı zaman trypsin-EDTA (%0,5 trypsin, %0,2 EDTA; Gibco-BRL Life Technologies, Gaithersburg, MD) kullanılarak bölünmüştür. Hücreler ilk olarak her 4-5 günde besinleri yenilenmek üzere 10 cm’lik petri kutularında çoğaltılmış, takibinde 6 kuyucuklu hücre kültür plaklarına aktarılmıştır. İki gün sonra çeşitli uyaranların varlığında veya yokluğunda büyümeye devam ettirilmiştir. Bu süre sonunda toplanan hücre ortamı sıvısı -70°C de saklanmıştır.

Elektronik Sigara Sıvısının Hazırlanması

Hücrelerin uyarılmasında kullanılacak elektronik sigara sıvısı propilen glikol (Sigma Aldrich 49770), gliserin (Sigma Aldrich 82280) ve nikotin (Sigma Aldrich

N3876) karıştırılarak elde edildi. Hassas terazi kullanılarak elde edilen sıvılar 1:1 propilen glikol/gliserin (v/v, %20) ve 0,01, 0,5 veya 1,0 mg/ml nikotin olacak oranda hazırlandı ve filtre ile steril edildi.

Hücrelerin Uyarılması

Altı kuyucuklu hücre kültürü plaklarında, 24 saat öncesinde serum olmayan ortamlarda tutulmaya başlanan hücreler, 48 saat boyunca nikotin oranı 0,01, 0,5 veya 1,0 mg/ml olacak oranda hazırlanmış besi ortamları ile şartlandırılmıştır. Aynı anda diğer bir hücre grubu ise içine elektronik sigara sıvısı konmadan sadece hücre kültürü büyüme sıvısı varlığında büyütülmüştür.

Hücre Canlılığı Testi

On mm'lik petri kutularında ekilip, büyütülen hücreler 8×10^4 hücre/bölme olacak yoğunlukta 96'lık hücre plaklarına alındı. 48 saatlik uyarım ve kontrol işleminden sonra hücreler serum fizyolojik ile yıkandı ve 37°C de 10 µg/ml 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolium-bromid (MTT; ATCC) eklenerek 4 saat bekletildi. Hücrelerin içinde bulunduğu sıvı uzaklaştırıldıktan sonra, her bir bölmeye 100 µl dimetil sülfoksit eklendi ve absorbans değeri 570 nm' de okundu.

ELISA

Elektronik sigara sıvısı etkisinde olan ve olmayan hücrelerin salgıladığı MMP-1 miktarlarının ölçülmesi ve karşılaştırmasının yapılması için ticari olarak satılan enzim bağlantılı immünosorbent analiz (ELISA) kiti temin edildi. Firmanın direktifleri doğrultusunda uygulama yapıldı (Quantikine, R&D Systems). Kısaca, 100 µl şüpheli antikor, temin edilmiş kitteki bölmelere konuldu. Takibinde temin edilmiş standartlar ve hücre kültürü deneyinden elde edilmiş numuneler bu bölmelere konuldu ve MMP'lerin bağlanması beklendi. Numunelerdeki bağlanmayan moleküllerin yıkanarak uzaklaştırılmasından sonra MMP-1 için spesifik enzim bağlı antikor bölmelere konuldu. Yıkama işleminden sonra renk oluşturan solüsyon bölmelere konularak MMP-1 miktarına bağlı renk gelişimi beklendi. Bu işlemi takiben renk gelişimi durduruldu ve rengin yoğunluğu ölçüldü. MMP-1 miktarı mililitrede nanogram (ng/mL) olarak belirlendi.

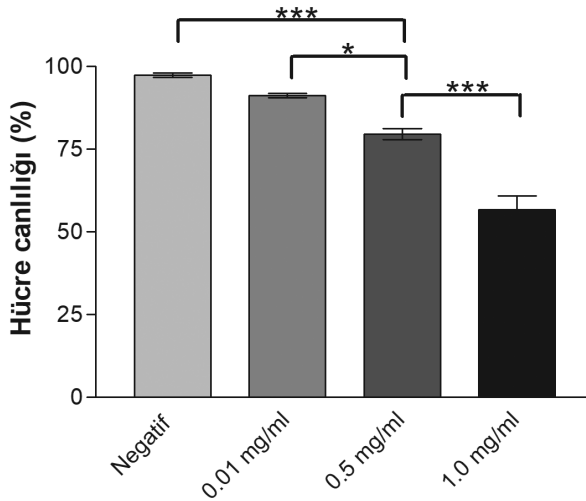
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Prism data analiz programı (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) kullanılarak hesaplandı. Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) takibinde Bonferroni post testleri kullanılarak gruplar arasındaki farklılıklar incelendi. Aradaki farklılığın derecesinin anlamlı olması için $p < 0,05$ olarak hesaplandı. Sonuçlar beş birbirinden bağımsız deneyin tekrarları sonucu elde edilmiş ve sonuçlar ortalama ve ortalamanın standart hatası olarak gösterilmiştir.

Bulgular

Sitotoksik İnceleme

Elektronik sigaranın doza bağlı sitotoksik etkisi Şekil 1’de gösterilmiştir. En önemli çıktılardan bir tanesi 48 saatin sonunda dozun artmasına bağlı olarak hücre canlılığında azalmanın görülmesidir. Bu canlılık azalması, negatif kontrol grubu olarak kullanılan ve her hangibir uyarıcı etken konulmayan grup ile karşılaştırıldığında 0,5 mg/mL ve 1,00 mg/mL nikotin içerikleri olan gruplarda anlamlı farklılıklar göstermektedir (97,33±1,75 vs. 79,50±4,13, $p<0,001$ ve 97,33±1,75 vs. 56,67±10,17, $p<0,001$). Benzer şekilde 0,01 mg/mL nikotin içeren grubun 0,5 mg/mL (91,17±1,72 vs. 79,50±4,13, $p<0,05$) ve 1,0 mg/mL (91,17±1,72 vs. 56,67±10,17, $p<0,001$) oranında nikotin içeren gruplar ile karşılaştırılmasında ortaya çıkan etkinin doza bağlı belirgin olduğu bir kez daha görülmektedir.



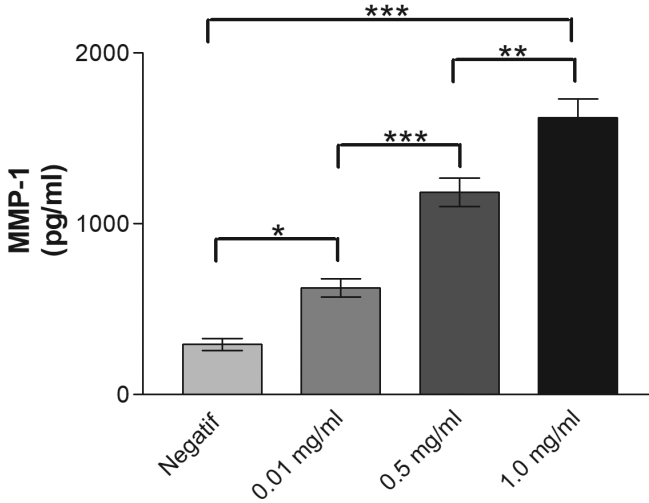
Şekil 1. Elektronik Sigara Sıvısının, Değişik Nikotin Konsantrasyonlarının Hücre Canlılığına Etkisi.

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$. Sonuçlar ortalama ve ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir.

MMP-1 Değerleri

Hem elektronik sigara sıvısı ile uyarılan tüm gruplar, hem de uyarılmamış grup ele alındığında tüm hücrelerin doza bağlı MMP-1 salınımını arttırdığı gözlenmiştir. Ortalama MMP-1 salınımı 1 mg/mL nikotin içeren grupta (1621±246,6 pg/mL), 0.01 mg/mL nikotin içeren gruba (625,2±122,0 pg/mL) göre en yüksek farkı vermiştir ($p<0,001$). Benzer anlamlı fark 0,5 mg/mL nikotin içeren grup (1184±184,9 pg/mL)

ve hiç elektronik sigara likiti konulmamış grup ($294,0 \pm 80,18$ pg/mL) ile de gözlenmiştir ($p < 0,001$). Ayrıca, elektronik sigara likiti içeren diğer gruplar ile hiç elektronik sigara likidi içermeyen grubun sonuçları karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Elektronik Sigara Sıvısının, Değişik Nikotin Konsantrasyonlarının, Epitel Hücrelerinden Matris Metalloproteinaz-1 Salınımına Etkisi.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Sonuçlar ortalama ve ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir.

Tartışma

“E-sigara” olarak da isimlendirilen ve nikotin salan sistemlerden olan, elektronik sigara tüm dünyada hem yetişkinlerce, hem de gençlerce sıklıkla kullanılmaktadır. Maalesef bu ürünlerin kullanım miktarları zamanla daha da artmaktadır (U.S. Department of Health and Human Services, 2016).

Geleneksel sigara ile yapılan çalışmalara bakıldığında periodontal yumuşak doku ve sert dokunun ciddi bir biçimde etkilendiğini görmekteyiz (Wyganowska-Swiatkowska ve Nohawica, 2015). Son yapılan çalışmalar, periodontal hastalığın karakteristik bulguları olan sondlamada artmış derinlik, zayıf bağlantı ataşmanı, artmış kemik kaybı gibi değerlerin elektronik sigara içen bireylerde de fazla olduğunu göstermiştir (Sundar, Javed, Romanos, & Rahman, 2016). Buradan yola çıkarak, elektronik sigaranın periodontal dokularda, dolayısıyla genel sistemik sağlığımızda verdiği kayıpları aydınlatmanın çok önemli olduğu açıktır. Bu çalışmanın çıkış nok-

tası, bugüne kadar yapılmış birçok incelemenin elektronik sigara sıvısının hücelere in-vitro etkisinin, aerosoldeki etkisini tahmin etmede yararlı olabileceğini göstermiş olmasıdır (Behar, Wang, & Talbot 2018; Rowell ve ark., 2017). Benzer şekilde, yapılan geçmiş çalışmalar, dişeti hücrelerinde, orafarinksin mukozal hücrelerinde, insan embriyonik kök hücrelerinde, hatta hayvanlarda elektronik sigara sıvısının benzer sitotoksik sonuçlar gösterdiğini açığa çıkarmıştır (Farsalinos ve ark., 2013; Leslie, 2017). Bununla beraber bazı çalışmalar koku içeren aromaların çok daha zararlı olduğunu vurgulayan sonuçlar da göstermiştir (Dai ve Hao, 2016; Otero ve ark., 2019).

Mevcut likitlerin hazırlanması ve kullanılan aromaların çok geniş bir yelpazede olabileceğini düşündüğümüzde (Orr, 2015), belirli bir standardizasyon sağlamak için bu çalışmada aroma kullanmadan, elektronik sigara sıvısının ağız boşluğunu kaplayan epitel hücrelerinde nasıl bir etki yaptığı irdelenmiştir. Çalışmalar genelde, likitteki aromaların üzerine odaklanmış olsa bile (Dai & Hao, 2016), bu çalışma bahsi geçen aromalar olmadan bile, elektronik sigara likitinin sitotoksik etki yaptığını ve epitel hücrelerinde iltihabi yanıtı ortaya çıkardığını göstermiştir.

Epitel hücreleri elektronik sigaranın ürünleri ile ilk kontakta geçen ve hem ısı, hem de içerik ile ilk olarak tetiklenen hücrelerdir. Epitel hücreleri dışarıdan gelen tüm uyarınları hisseden bir sensör görevi görür (Rakoff-Nahoum, Paglino, Eslami-Varzaneh, Edberg, & Medzhitov, 2004). Epitel hücresi ve elektronik sigaranın kontakta geçmesi, immün yanıt mediatörlerinin salınmasına sebep olur. Bu oldukça karmaşık bir konak yanıt sirkülasyonunu devreye sokar. Likitteki uyarıcı etki ile salınan sitokinler, MMP-1'in üretilmesinde potent etkiye sahiptir (Hovav, 2014; Scott & Krauss, 2012). Artmış MMP-1 salınımı gingival dokularda ekstrasellüler matriksin harab olmasına yol açar. MMP-1, ekstrasellüler matriksin parçalanmasının yanında diğer MMP'ler ile de koordineli fonksiyon yaparak periodontal dokuların ana bileşeni olan kollajen yıkımına sebep olur (Woessner, 1991).

MMP-1'in biyolojik etkileri hücrelerden artmış konsantrasyonuna bağlıdır (Birke-dal-Hansen ve ark., 2003). Elektronik sigara sıvısı ile uyarılmamış hücrelerde gözlemlenen MMP-1 miktarı, hücrelerin doğal dengesi için gerekli miktar iken, nikotin dozuna bağlı artmış MMP-1 miktarı dokuyu parçalayan proteinaz seviyelerini açığa çıkarmıştır. Buradan elde edilen en önemli sonuç, bu etkenin, likitte aroma olmadan, nikotinin artmış konsantrasyonları ve glikol/gliserin eklenmesi sonucu olduğudur. Epitel hücrelerinin maruz kaldığı bu etkenlere, aromaları ve diğer içerikleri de ekleyebileceğimizi düşündüğümüzde, elektronik sigaranın zararlarının büyüklüğü daha da net anlaşılacaktır.

Bu çalışmanın direk konusu olmamakla birlikte, birçok hücre tipinde tarçın tatlandırıcısının çok daha ciddi sitotoksik etkiler yaptığı bulunmuştur. Hatta, toksik sınırlarına ulaşmayan konsantrasyonları bile akciğerlerdeki epitel ve fibroblastlarda proinflamatu-

ar sitokinlerin salınmasına sebep olmuştur (Bahl ve ark., 2012; Behar, Wang, & Talbot, 2018; Gerloff ve ark., 2017). Elektronik sigaranın likitinin tek bir içeriğinin, sadece çeşidinin değiştirilmesinin bile, bu kadar farklı toksik etkiye sebep olduğunu düşünerek; bu çalışmada nikotinin farklı konsantrasyonlarının dişeti epitel hücrelerine olan toksik etkisine de bakıldı. Kullanılan nikotin değerleri, tütün kullananların tükürüğünde bulunan 0.03 μM ile 10 mM aralığındaki (Benowitz, 1988; Russell, Jarvis, Iyer ve Feyerabend, 1980) değerlerle uyumlu olan miktarlardır. Nikotinin dozundaki artışa bağlı, hücrenin canlılığında azalma, en olumsuz sonucunu en yüksek nikotin konsantrasyonu olan 1 mg/ml de göstermiştir. Burada üzerinde durulması gereken ayrıntı, her ne kadar daha düşük değer olan 0,01 mg/mL konsantrasyonunda toksik etki açısından anlamlı bir fark görülmesi bile; yine de artan bir toksik eğilim olduğudur.

Nikotinin daha düşük konsantrasyonları direk olarak hücreyi öldürmesine bile, ortamdaki en ufak bir değişim bile doğal hücre dengesini bozmakta ve hücreler bu konsantrasyonlarla bile MMP-1 salınımını arttırarak konak yanıtı başlatmaktadır. Nihai olarak dokularda artacak MMP-1 oranları dokuların normal gelişim süreçlerini, yara iyileşmesini ve de etkenlere verdiği yanıtı değiştireceği için patolojik yıkım süreci gerçekleşecektir. Zira MMP-1'in tüm kollajenazlar için de önemli rol oynadığı, dokuların hem fizyolojik, hem de patolojik sürecinde aktif rol oynadığı bilinmektedir (Pardo & Selman, 2005).

Elektronik sigaranın canlı dokular üzerinde yapılmış çalışmaları çok farklı iddiaları barındırır (Orr, 2015). Üretici firmalarda standartların belli olmaması, ürünlerin içeriğinin tam bilinmemesi elektronik sigaraların sitotoksik etkileri hakkında farklı sonuçlar elde edilmesine sebep olmuştur. Piyasadaki mevcut farklı model ve aşırı çeşitliliğe ilave olarak, elektronik sigaranın ısıtılmasıyla oluşan durumun, deney ortamlarında gerçekleştirilen testleri çok daha karmaşık hale getirdiği açıktır. Bu yüzden elektronik sigaranın sebep olduğu toksik etki hakkında bilgilerimiz net bir çerçevede değildir (Lerner ve ark., 2015; Neilson ve ark., 2015; Romagna ve ark., 2013).

Elektronik sigaranın son yıllarda popüleritesi artmakla birlikte, maalesef birçok bilinmezliği de hala beraberinde taşımaktadır. Kimi uzman elektronik sigarayı, sigara kullanımını azaltmaya alternatif olarak gösterirken, kimi uzman bu görüşü hiç desteklememektedir. Benzer şekilde kimi görüş pasif içicilerin daha az etkileneceğini söylerken, bunun tam tersini de savunan görüşler vardır (Adkison ve ark., 2013; Fairchil, Bayer, & Colgrove, 2014; Martínez-Sánchez ve ark., 2018). Tüm bu bilinmezlikleri taşıyan elektronik sigara, ne yazık ki dünyada olduğu gibi ülkemizde de gün geçtikçe yaygınlaşan ciddi bir sorundur. Ülkemizde satışı yasak olmakla beraber, internet vasıtasıyla online temin edilebilmektedir. Yapılacak yasal düzenlemelerle, yeni tedbirlerin alınması elbet gereklidir. Fakat unutulmaması gereken, tüm sağlık personelinin bu konuda bilinçlendirilmesi ve hastalarına diğer tütün ürünleriyle beraber, elektronik sigara konusunda da aydınlatıcı bilgiler vermesini sağlamaktır. Çünkü

tütün ürünlerinde en etkili yöntem, bireylerin bir sağlık personeli tarafından bilinçlendirilmesi ve yönlendirilmesidir.

Etik Komite Onayı: Uygulanabilir değil.

Hasta Onamı: Uygulanabilir değil.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Ethics Committee Approval: N/A.

Informed Consent: N/A.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: The author have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.

Kaynakça

- Adkison, S. E., O'Connor R. J., Bansal-Travers, M., Hyland, A., Borland, R., Yong, H. H., Cummings, K. M., McNeill, A., Thrasher, J. F., Hammond, D., & Fong, G. T. (2013). Electronic nicotine delivery systems: International tobacco control four-country survey. *The American College of Preventive Medicine*, 44, 207-215. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2012.10.018> [Crossref]
- Bahl, V., Lin, S., Xu, N., Davis, B., Wang, Y. H., & Talbot, P. (2012). Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. *Reproductive Toxicology*, 34, 529-537. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2012.08.001> [Crossref]
- Behar, R. Z., Wang, Y., & Talbot, P. (2018). Comparing the cytotoxicity of electronic cigarette fluids, aerosols and solvents. *Tobacco Control*, 27, 325-333. <http://dx.doi.org/10.1136/tobacco-control-2016-053472> [Crossref]
- Benowitz, N. L. (1988). Drug therapy. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *New England Journal of Medicine*, 319(20), 1318-1330. [http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7125\(16\)30360-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7125(16)30360-1) [Crossref]
- Birkedal-Hansen, H., Yamada, S., Windsor, J., Poulsen, A. H., Lyons, G., Stetler-Stevenson, W., & Birkedal-Hansen, B. (2003). Matrix metalloproteinases. *Current Protocols in Cell Biology*, Chapter 10, Unit 10.8. <http://dx.doi.org/10.1002/0471143030.cb1008s17> [Crossref]
- Birkedal-Hansen, H., Yamada, S., Windsor, J., Pollard, A. H., Lyons, G., Stetler-Stevenson, W., & Birkedal-Hansen B. (2008). Matrix metalloproteinases. *Current Protocols in Cell Biology*, Chapter 10, Unit 10.8. <http://dx.doi.org/10.1002/0471143030.cb1008s40> [Crossref]
- Boelen, G. J., Boute, L., d'Hoop, J., EzEldeen, M., Lambrichts, I., & Opdenakker, G. (2019). Matrix metalloproteinases and inhibitors in dentistry. *Clinical Oral Investigations*, 23, 2823-2835. <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-019-02915-y> [Crossref]

- Dai, H., & Hao, J. (2016). Flavored electronic cigarette use and smoking among youth. *Pediatrics*, 138(6), pii: e20162513. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2016-2513> [Crossref]
- Fairchild, A. L., Bayer, R., & Colgrove, J. (2014). The renormalization of smoking? E-cigarettes and the tobacco “endgame”. *The New England Journal of Medicine*, 370, 293-295. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1313940> [Crossref]
- Farsalinos, K. E., Romagna, G., Alliffranchini, E., Ripamonti, E., Bocchietto, E., Todeschi, S., Tsiapras, D., Kyrzopoulos, S., & Voudris, V. (2013). Comparison of the cytotoxic potential of cigarette smoke and electronic cigarette vapour extract on cultured myocardial cells. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10, 5146-5162. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph10105146>. [Crossref]
- Gerloff, J., Sundar, I. K., Freter, R., Sekera, E. R., Friedman, A. E., Robinson, R., Pagano, T., & Rahman I. (2017). Inflammatory response and barrier dysfunction by different e-cigarette flavoring chemicals identified by gas chromatography-mass spectrometry in e-liquids and e-vapors on human lung epithelial cells and fibroblasts. *Applications In Vitro Toxicology*, 3, 28-40. <http://dx.doi.org/10.1089/aivt.2016.0030>. [Crossref]
- Hershberger, A. R., Karyadi, K. A., VanderVeen, J. D., & Cyders, M. A. (2017). Beliefs About the Direct Comparison of E-Cigarettes and Cigarettes. *Substance Use & Misuse*, 52, 982-991. <http://dx.doi.org/10.1080/10826084.2016.1268628>. [Crossref]
- Hovav, A. H. (2014). Dendritic cells of the oral mucosa. *Mucosal Immunology*, 7, 27-37. <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2013>. [Crossref]
- Kim, J. J., Sabatelli, N., Tutak, W., Giuseppetti, A., Frukhtbeyn, S., Shaffer, I., Wilhide, J., Routkevitch, D., & Ondov, J. M. (2017). Universal electronic-cigarette test: physiochemical characterization of reference e-liquid. *Tobacco Induced Diseases*, 16, 15-14. <http://dx.doi.org/10.1186/s12971-017-0119-x> [Crossref]
- König, J., Holtfreter, B., & Kocher, T. (2010). Periodontal health in Europe: future trends based on treatment needs and the provision of periodontal services-position paper 1. *European Journal of Dental Education*, 1, 4-24. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0579.2010.00620.x> [Crossref]
- Lerner, C. A., Sundar, I. K., Watson, R. M., Elder, A., Jones, R., Done, D., Kurtzman, R., Ossip, D. J., Robinson, R., McIntosh, S., & Rahman, I. (2015). Environmental health hazards of e-cigarettes and their components: Oxidants and copper in e-cigarette aerosols. *Environmental Pollution*, 198, 100-107. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2014.12.033>. [Crossref]
- Lerner, C. A., Rutagarama, P., Ahmad, T., Sundar, I. K., Elder, A. ve Rahman, I. (2016). Electronic cigarette aerosols and copper nanoparticles induce mitochondrial stress and promote DNA fragmentation in lung fibroblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 477, 620-625. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.06.109> [Crossref]
- Martínez-Sánchez, J. M., Ballbè, M., Pérez-Ortuño, R., Fu, M., Sureda, X., Pascual, J. A., Peruga, A., & Fernández, E. (2018). Secondhand exposure to aerosol from electronic cigarettes: pilot study of assessment of tobacco-specific nitrosamine (NNAL) in urine. *Gaceta Sanitaria*, 18, 30218-30218. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2018.07.016> [Crossref]
- Neilson, L., Mankus, C., Thorne, D., Jackson, G., DeBay, J., & Meredith, C. (2015). Development of an in vitro cytotoxicity model for aerosol exposure using 3D reconstructed human airway tissue; application for assessment of e-cigarette aerosol. *Toxicology In Vitro*, 29, 1952-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2015.05.018>. [Crossref]
- Orr, M. S. (2015). Electronic cigarettes in the USA: A summary of available toxicology data and suggestions for the future. *Tobacco Control*, 23(Suppl 2), ii18-22. <http://dx.doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2013-051474> [Crossref]

- Oscarsson, J., & Johansson, A. (2019). Comment from the editor to the special issue: "Periodontitis: from dysbiotic microbial immune response to systemic inflammation". *Journal of Clinical Medicine*, *16*, 8-10. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm8101706>. [Crossref]
- Otero, C. E., Noeker, J. A., Brown, M. M., Wavreil, F. D. M., Harvey, W. A., Mitchell, K. A., & Heggland, S. J. (2019). Electronic cigarette liquid exposure induces flavor-dependent osteotoxicity and increases expression of a key bone marker, collagen type I. *Journal of Applied Toxicology*, *39*, 888-898. <http://dx.doi.org/10.1002/jat.3777> [Crossref]
- Page, R. C., & Schroeder, H. E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory Investigation*, *3*, 235-249.
- Palazzolo, D. L. (2013). Electronic cigarettes and vaping: A new challenge in clinical medicine and public health. A literature review. *Frontiers in Public Health*, *18*, 1-56. <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2013.00056>. [Crossref]
- Pardo, A., & Selman M. (2005). MMP-1: The elder of the family. *International Journal of Biochemical Cell Biology* *37*, 283-288.
- Romagna, G., Alliffranchini, E., Bocchietto, E., Todeschi, S., Esposito, M., & Farsalinos, K. E. (2013). Cytotoxicity evaluation of electronic cigarette vapor extract on cultured mammalian fibroblasts (ClearStream-LIFE): Comparison with tobacco cigarette smoke extract. *Inhalation Toxicology*, *25*, 354-361. <http://dx.doi.org/10.3109/08958378.2013.793439>. [Crossref]
- Rowell, T. R., Reeber, S. L., Lee, S. L., Harris, R. A., Nethery, R. C., Herring, A. H., Glish, G. L., & Tarran, R. (2017). Flavored e-cigarette liquids reduce proliferation and viability in the CALU3 airway epithelial cell line. *The American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, *313*, L52-L66. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00392.2016> [Crossref]
- Rakoff-Nahoum, S., Paglino, J., Eslami-Varzaneh, F., Edberg, S., & Medzhitov, R. (2004). Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*, *2*, 229-241. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2004.07.002> [Crossref]
- Russell, M. A., Jarvis, M., Iyer, R., & Feyerabend, C. (1980). Relation of nicotine yield of cigarettes to blood nicotine concentrations in smokers. *British Medical Journal*, *280*(6219), 972-976. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.280.6219.972> [Crossref]
- Scott, D. A., & Krauss, J. (2012). Neutrophils in periodontal inflammation. *Frontiers of Oral Biology*, *15*, 56-83. <http://dx.doi.org/10.1159/000329672>. [Crossref]
- Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (1997). The nature of periodontal diseases. *Annals of Periodontology*, *3*-10. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.12857>. [Crossref]
- Sundar, I. K., Javed, F., Romanos, G. E., & Rahman, I. (2016). E-cigarettes and flavorings induce inflammatory and pro-senescence responses in oral epithelial cells and periodontal fibroblasts. *Oncotarget*, *47*, 77196-77204. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.12857>. [Crossref]
- U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, N. C. f. C. D. P. a. H. P., & Office on Smoking and Health (2016). E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General-Executive Summary. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services.
- Woessner, J. F. Jr. (1991). Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB Journal*, *8*, 2145-2154.
- Wyganowska-Swiatkowska, M., & Nohawica, M. M. (2015). Effect of tobacco smoking on human gingival and periodontal fibroblasts. A systematic review of literature. *Przegląd Lekarski*, *3*, 158-160.
- Zhang, Y., He, J., He, B., Huang, R., & Li, M. (2019). Effect of tobacco on periodontal disease and oral cancer. *Tobacco Induced Diseases*, *9*, 17-40. <http://dx.doi.org/10.18332/tid/106187> [Crossref]