

GÖZE KARA GARİP

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2011

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**DIABETES MELLİTUSLU BİREYLERDE PERİODONTAL
TEDAVİNİN PERİFERİK KAN BİOMARKERLARINA
ETKİSİ**

GÖZE KARA GARİP

**DANIŞMAN
PROF.DR.SERDAR ÇİNTAN**

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2011

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı Periodontoloji Programında Dt.Göze Kara Garip tarafından hazırlanan "Diabetes Mellituslu Bireylerde Periodontal Tedavinin Periferik Kan Biomarkerlarına Etkisi" başlıklı Doktora tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

26 / 10 / 2011

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)

İmzası

1.Prof.Dr.Serdar ÇINTAN (Danışman-İ.Ü. Diş Hek. Fak. Periodontoloji A.D.)

2.Prof.Dr.Utku ONAN (İ.Ü. Diş Hek. Fak. Periodontoloji A.D.)

3.Prof.Dr.Funda YALÇIN (İ.Ü. Diş Hek. Fak. Periodontoloji A.D.)

4.Prof.Dr. Kubilay KARŞIDAĞ (İ.Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları A.D. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları B.D.)

5.Yr.Doç.Dr.Mustafa TUNALI (Gata Haydarpaşa Hastanesi Diş Hekimliği Bilimleri Merkezi Periodontoloji Bölümü)

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

GÖZE KARA GARİP

İTHAF

Bir yerlerden beni gördüğüne inandığım canım babama
ve sevgili aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak, her zaman ilgi ve desteğini hissettiğim, hekim olmanın her şeyden önce insana saygılı olmak olduğunu hatırlatan tez danışmanım ve çok değerli hocam, sayın Prof. Dr. Serdar Çintan'a ;

Kıymetli bilgi ve deneyimleriyle eğitimimde önemli pay sahibi olan, mesleki ve manevi desteğini her zaman hissettiğim çok değerli hocam, sayın Prof. Dr. Aslan Y. Gökbuğet'e;

Mesleki eğitimime katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanı'mız sayın Prof. Dr. Erhan Fıratlı'ya;

Doktora eğitimime katkılarından dolayı sayın hocalarım, Prof. Dr. Özen Tuncer'e, Prof. Dr. Utku Onan'a, Prof. Dr. Hasan Meriç'e, Prof. Dr. Ahmet Efeoğlu'na, Prof. Dr. Gülden Işık'a, Prof. Dr. Korkud Demirel'e ve Prof. Dr. Funda Yalçın'a;

Tezimin planlanmasındaki katkılarından dolayı sayın Prof. Dr. Kubilay Karşıdağ'a;

Altı yıl boyunca birlikte çalıştığım, deneyimlerini benimle cömertçe paylaşarak gülyüzleriyle bana destek olan Araş. Görev. Dr. Emine Çifcibaşı Yek ve Dr. Dilek Güvenç'e,

Klinikte beraber çalışmaktan keyif aldığım, yardımsever ve gülyüzlü grup arkadaşlarım Dt. Esra Bozbay, Dt. Ezgi Düzağaç, Dt. Merve Kadiri ve Dt. Emrah Genceli'ye;

Doktora eğitimim süresince dostluklarıyla hayatı güzelleştiren, her anımda bana destek olan çok sevgili arkadaşlarım Araş. Görev. Ülkü Başer, Dr. Merih Kafaoğlu Tanyel, Dr. Sinem Yeşil Işık, Dt. Ameen Al Titi, Dt. Gökhan Kasnak ve Dt. Mustafa Yılmaz'a;

Aynı kliniği paylaşmaktan büyük mutluluk duyduğum, çok değerli anılar edindiğim anabilim dalımızdaki tüm asistan arkadaşlarıma, emektar ve özverili hemşirelerine ve çalışanlarına;

Hayatım boyunca sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, varlıklarıyla ve verdikleri güven duygusuyla beni ben yapan canım aileme;

teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 3296

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİİ
ÖZET	XV
ABSTRACT.....	XVİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kronik Periodontitis.....	4
2.1.1. Periodontal Hastalık Patogenezi	4
2.1.1.1. Başlangıç Lezyonu	5
2.1.1.2. Erken Lezyon	5
2.1.1.3. Yerleşmiş Lezyon.....	6
2.1.1.4. İlerlemiş Lezyon.....	6
2.1.2. Periodontal Hastalık İmmünolojisi	6
2.1.2.1. Akut Bakteri Atağı	7
2.1.2.2. Akut İltihabi Yanıt	8
2.1.2.3. Bağışık Yanıt.....	9
2.1.2.4. Düzenlenme ve Çözülme Safhası.....	9
2.1.2.5. Doku Yıkımı.....	10
2.2. Diabetes Mellitus	12
2.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus.....	14
2.2.1.1. İmmünolojik Diabetes	14
2.2.1.2. İdiopatik Diabetes	15
2.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	15
2.2.3. Diabetes Mellitus Gelişmesi Açısından Yüksek Risk Grupları	16

2.2.4. Diabetes Mellitus'un Tanısı	17
2.2.5. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları	19
2.3. Diabetes Mellitus ile Periodontal Hastalık İlişkisi.....	20
2.3.1. Diabetes Mellitus'un Periodontitisi Etkileyebileceği Mekanizmalar	20
2.3.2. Diabetes Mellitus'un Periodonsiyum Üzerine Etkisi.....	23
2.3.3. Periodontal Hastalıkların Diabetes Mellitusu Etkileyebileceği Olası Mekanizmalar.....	25
2.3.4. Periodontal Hastalıkların Diabetes Mellitus Üzerine Etkisi	27
2.4. Araştırmada Değerlendirilen Sitokinler	29
2.4.1. İnterlökin 4 (IL-4)	29
2.4.2. İnterlökin 6 (IL-6)	29
2.4.3. İnterlökin 8 (IL-8)	30
2.4.4. İnterlökin 10 (IL-10)	31
2.4.5. Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α)	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Hasta Seçimi	33
3.2. Çalışma Planı	34
3.3. Klinik Ölçümler	35
3.3.1. Plak İndeksi (Silness-Löe, 1964)	35
3.3.2. Gingival İndeks (Löe-Silness, 1963.....	35
3.3.3. Sondalanabilir Cep Derinliği	36
3.3.4. Sondalamada Kanama.....	36
3.3.5. Klinik Ataşman Seviyesi.....	36
3.4. Tedavi Planı	36
3.5. Vücut Kitle İndeksi	37
3.6. Biyokimyasal Değerlendirmeler	38
3.6.1. Periferik Kan Örneklerinin Toplanması.....	38
3.6.2. Analizlerde Kullanılan Gereçler	38
3.6.3. Luminex Cihazının Çalışma Prensipleri	39
3.6.3.1. Yüksek Hassasiyetli İnsan Sitokin Kitinin İçeriği	41
3.6.3.2. Çalışma Öncesi Kullanılacak Reaktiflerin Hazırlanması.....	42
3.6.3.3. Testin Uygulanması	43
3.7. İstatistiksel Değerlendirme	45

4. BULGULAR.....	47
4.1. Klinik Bulgular	50
4.1.1. Klinik Bulguların Gruplar Arası Değerlendirilmesi	51
4.1.2. Sondalanabilir Cep Derinliği Seviyelerinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi	56
4.1.3. Klinik Bulguların Grup İçi Değerlendirmesi	57
4.1.4. Sondalanabilir Cep Derinliği Seviyelerinin Grup İçi Değerlendirmesi	62
4.2. Biyokimyasal Bulgular	64
4.2.1. Biyokimyasal Bulguların Gruplar Arası Değerlendirilmesi	65
4.2.2. Biyokimyasal Bulguların Grup İçi Değerlendirmesi	72
5. TARTIŞMA	79
KAYNAKLAR	104
FORMLAR	121
ETİK KURUL KARARI	122
ÖZGEÇMİŞ	124

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: A1C Değerlerinin Ortalama Açlık Kan Glikozu Değerleriyle Kıyaslanması	18
Tablo 3-1: Çalışma Planı	34
Tablo 4-1: Demografik veriler	47
Tablo 4-2: Sigara kullanımının gruplara göre dağılımı	48
Tablo 4-3: Çalışmaya katılan bireylerin vücut kitle indeksi (VKİ) ve DM süresi ortalamaları	48
Tablo 4-4: Klinik Ölçümlerin Gruplara Göre Değerlendirilmesi	50
Tablo 4-5: Sondalanabilir Cep Derinliği Seviyelerinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi	56
Tablo 4-6: Kontrol Grubu Plak İndeksi Değerlerinin Karşılaştırması.....	57
Tablo 4-7: Çalışma Grubu Plak İndeksi Değerlerinin Karşılaştırması	57
Tablo 4-8: Kontrol Grubu Gingival İndeks Değerlerinin Karşılaştırması	58
Tablo 4-9: Çalışma Grubu Gingival İndeks Değerlerinin Karşılaştırması	58
Tablo 4-10: Kontrol Grubu Sondalanabilir Cep Derinliği (SCD) Değerlerinin Karşılaştırması	59
Tablo 4-11: Çalışma Grubu Sondalanabilir Cep Derinliği (SCD) Değerlerinin Karşılaştırması	59
Tablo 4-12: Kontrol Grubu Sondalamada Kanama (SK) Değerlerinin Karşılaştırması .	60
Tablo 4-13: Çalışma Grubu Sondalamada Kanama (SK) Değerlerinin Karşılaştırması	60
Tablo 4-14: Kontrol Grubu Klinik Ataşman Seviyesi (KAS) Değerlerinin Karşılaştırması	61
Tablo 4-15: Çalışma Grubu Klinik Ataşman Seviyesi (KAS) Değerlerinin Karşılaştırması	61
Tablo 4-16: Kontrol Grubunda Sondalanabilir Cep Derinliği Seviyelerinin Değerlendirmesi.....	62
Tablo 4-17: Çalışma Grubunda Sondalanabilir Cep Derinliği Seviyelerinin Değerlendirmesi.....	63
Tablo 4-18: Biyokimyasal Bulguların Gruplara Göre Değerlendirilmesi	64
Tablo 4-19: Kontrol Grubu Açlık Kan Glikozu (AKG) Değerlerinin (mg/dl) Karşılaştırması	72

Tablo 4-20: Çalışma Grubu Açlık Kan Glikozu (AKG) Değerlerinin (mg/dl) Karşılaştırması	72
Tablo 4-21: Kontrol Grubu A1C Değerlerinin (%) Karşılaştırması	73
Tablo 4-22: Çalışma Grubu A1C Değerlerinin (%) Karşılaştırması	73
Tablo 4-23: Kontrol Grubu Serum IL-4 Değerlerinin (pg/ml) Karşılaştırması	74
Tablo 4-24: Çalışma Grubu Serum IL-4 Değerlerinin (pg/ml) Karşılaştırması	74
Tablo 4-25: Kontrol Grubu Serum IL-6 Değerlerinin (pg/ml) Karşılaştırması	75
Tablo 4-26: Çalışma Grubu Serum IL-6 Değerlerinin (pg/ml) Karşılaştırması	75
Tablo 4-27: Kontrol Grubu Serum IL-8 Değerlerinin (pg/ml) Karşılaştırması	76
Tablo 4-28: Çalışma Grubu Serum IL-8 Değerlerinin (pg/ml) Karşılaştırması	76
Tablo 4-29: Kontrol Grubu Serum IL-10 Değerlerinin (pg/ml) Karşılaştırması	77
Tablo 4-30: Çalışma Grubu Serum IL-10 Değerlerinin (pg/ml) Karşılaştırması	77
Tablo 4-31: Kontrol Grubu Serum TNF- α Değerlerinin (pg/ml) Karşılaştırması	78
Tablo 4-32: Çalışma Grubu Serum TNF- α Değerlerinin (pg/ml) Karşılaştırması	78

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Hipergliseminin Hücresel Disfonksiyon ve Hasarla İlişkisi	23
Şekil 3-1: Girdaplı tüp karıştırıcı, vortex cihazı (Elektro-mag, Türkiye).....	38
Şekil 3-2: Mikroplak yatay karıştırıcısı (Barnstead/Lab-Line, Malezya).....	39
Şekil 3-3: Luminex cihazı (Linco Research, ABD).....	39
Şekil 3-4: xMAP teknolojisinde kullanılan mikro küreler.....	40
Şekil 3-5: Mikro kürelerin tanımlanmaları sırasında lazerlerin önünden geçişi.....	40
Şekil 3-6: Mikro kürelerin lazerler tarafından tanımlanması.....	41
Şekil 3-7: Filtre tabanlı mikro plak.....	44
Şekil 3-8: Antikorla kaplı mikro küreler.....	44
Şekil 3-9: Mikro kürelere örneklerin eklenmesi ve analitlerin yakalanması	45
Şekil 3-10: Fluoresanla işaretli ikincil antikorların eklenmesi	45
Şekil 3-11: Boyanmış mikro küreleri ve işaretlenmiş ikincil antikorları tanıyan lazerler	45
Şekil 4-1:Çalışma grubundan bir bireyin başlangıç fotoğrafları	49
Şekil 4-2: Şekil 4-1'de başlangıç fotoğrafları görülen bireyin periodontal tedavi sonrası 1. ay fotoğrafları	49
Şekil 4-3: Şekil 4-1'deki bireyin başlangıç röntgeni.....	49
Şekil 4-4: Plak İndeksi Ölçümlerinin Gruplar Arası İncelenmesi	51
Şekil 4-5: Gingival İndeks Değerlerinin Gruplar Arası İncelenmesi	52
Şekil 4-6: Sondalanabilir Cep Derinliği Değerlerinin Gruplar Arası İncelenmesi.....	53
Şekil 4-7: Sondalamada Kanama Değerlerinin Gruplar Arası İncelenmesi	54
Şekil 4-8: Klinik Ataşman Seviyesi Değerlerinin Gruplar Arası İncelenmesi	55
Şekil 4-9: Açlık Kan Glikozu Değerlerinin Gruplar Arası İncelenmesi.....	65
Şekil 4-10: A1C (%) Değerlerinin Gruplar Arası İncelenmesi.....	66
Şekil 4-11: Serum IL-4 Konsantrasyon Değerlerinin (pg/ml) Gruplar Arası İncelenmesi	67
Şekil 4-12: Serum IL-6 Konsantrasyon Değerlerinin (pg/ml) Gruplar Arası İncelenmesi	68
Şekil 4-13: Serum IL-8 Konsantrasyon Değerlerinin (pg/ml) Gruplar Arası İncelenmesi	69

Şekil 4-14: Serum IL-10 Konsantrasyon Değerlerinin (pg/ml) Gruplar Arası İncelenmesi	70
Şekil 4-15: Serum TNF- α Konsantrasyon Değerlerinin (pg/ml) Gruplar Arası İncelenmesi	71

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Aa	Aggregatibacter actinomycetemcomitans
ADA	Amerikan Diabet Birliği
AGE	İleri Glikolizasyon Artık Ürünleri
AKG	Açlık Kan Glikozu
BAG	Bozulmuş Açlık Glikozu
BGT	Bozulmuş Glikoz Toleransı
BMP	Bone Morfojenik Protein
CBA	Cytometric Bead Array
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DM	Diabetes mellitus
DOS	Dişeti Oluğu Sıvısı
EASD	Avrupa Diabet Çalışmaları Birliği
ELISA	Enzim İlintili İmmün Test
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
FMSRP	Tüm Ağız Diş Yüzeyi Temizliği ve Kök Yüzeyi Düzleştirme
GI	Gingival İndeks
GM-CSF	Granülosit-makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
ICAM	İnterselüler Adezyon Molekülü
IFN	İnterferon
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL	İnterlökin
KAS	Klinik Ataşman Seviyesi
KP	Kronik Periodontitis

LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LPS	Lipopolisakkarit
MCP	Monosit Kemoatraktan Protein
MDP	Mikrobiyal Dental Plak
MIP	Makrofaj Enflammatuar Protein
SRP	Diş Yüzeyi Temizliği ve Kök Yüzeyi Düzleştirme
MMP	Matriks Metalloproteinaz
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PI	Plak İndeksi
PMNL	Polimorfonükleer Lökositler
Pg	Porphyromonas gingivalis
RAGE	İleri Glikolizasyon Artık Ürünleri Reseptörü
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
RPA	Ribonülease Protection Assay
SCD	Sondalanabilir Cep Derinliği
SK	Sondalamada Kanama
Tf	Tannerella forsythia
TGF- β	Transforming (Değiştirici) Büyüme Faktörü β
TIMP	Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri
TRG	Trigliserit

ÖZET

Kara Garip G. Diabetes mellituslu bireylerde periodontal tedavinin periferik kan biomarkerlarına etkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji AD. Doktora Tezi. İstanbul. 2011.

Çalışmamızın amacı diabetli bireylerde periodontal tedavinin etkinliğinin incelenmesi ve uygulanan periodontal tedavinin periferik kan mononükleer hücrelerinin proenflamatuvar potansiyeli üzerine etkinliğinin tayinidir.

Çalışmamıza Tip 2 Diabetes Mellituslu kronik periodontitisli 15 ve sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitisli 15 birey dahil edildi. Her iki gruba da periodontal başlangıç tedavisi uygulandı ve başlangıç, periodontal başlangıç tedavisi sonrası 1. ay ve 3.ay periodontal ve sistemik değerleri karşılaştırıldı. Periodontal değerlendirmelerde; plak indeksi, gingival indeks, sondalamada kanama indeksi, sondalanabilir cep derinliği ve klinik ataşman düzeyi ölçümleri yapılırken, alınan serum örneklerinde IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF- α düzeyleri multiplex sitokin kitleriyle Luminex cihazında değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, klinik parametreler başlangıçta her iki grupta benzerken, tedavi sonrasında sondalamada kanama ve gingival indeks değerlerinin kontrol grubunda çalışma grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Periodontal başlangıç tedavisinin metabolik kontrol üzerine etkisini değerlendirmek için incelenen A1c değerlerinde tedavi sonrasında başlangıç değerlerine göre anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Başlangıç serum sitokin düzeyleri incelendiğinde TNF- α ve IL-8 düzeylerinin kontrol grubunda çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlenmiştir. Tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda ise IL-4 ve IL-8 düzeyleri kontrol grubunda çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. TNF- α değerleri, çalışma grubunda başlangıçta tedavi sonrası 1.aya göre istatistiksel olarak anlamlı düşüken, kontrol grubunda tedavi sonrası 3.ay değerleri başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu IL-10 değerleri incelendiğinde başlangıç ve 3.ay düzeylerinin 1.ay değerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, kronik periodontitis, sitokin, A1c, multipleks immünolojik analiz

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 3296

ABSTRACT

Kara Garip G. The effect of periodontal treatment on peripheral blood biomarkers in patients with diabetes mellitus. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Periodontology. Doctorate Thesis. İstanbul. 2011.

The aim of our study was to evaluate the efficiency of periodontal treatment on diabetic patients and determinate the role of periodontal treatment on proenflamatuar potential of peripheral blood mononuclear cells.

Type 2 diabetic 15 patients with chronic periodontitis and systemically healthy 15 patients with chronic periodontitis were included in our study. Initial periodontal therapy was performed in both groups. Periodontal and systemic evaluations were done at baseline, 1st and 3rd months after initial periodontal therapy. Plaque index, gingival index, bleeding on probing, probing pocket depth and clinical attachment level were measured for periodontal evaluations and blood samples were analyzed to determine the cytokines IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- α by Luminex machine with multiplex cytokine kits.

The evaluation of the results has indicated the following; the mean values of all periodontal were similar for both groups, however after periodontal therapy bleeding on probing and gingival index mean scores were statistically significantly lower in healthy subjects than study group. There was no statistically difference between baseline and post therapy values of A1c which was evaluated for determining the effect of periodontal initial therapy on metabolic control. At baseline, TNF- α and IL-8 concentrations were statistically significantly lower in healthy group than study group. IL-4 and IL-8 concentrations were statistically significantly lower in healthy subjects than study group at 1st and 3rd months after initial periodontal therapy. While in the study group TNF- α concentrations were statistically significant lower at baseline than 1 month after periodontal initial therapy, TNF- α values were statistically significant higher at 3 month after periodontal initial therapy than baseline in the control group. IL-10 concentrations were also statistically significantly higher at baseline and 3 month after initial periodontal therapy in the control group.

Key Words: Diabetes mellitus, chronic periodontitis, cytokine, A1c, multiplex immunoassay

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 3296

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontal hastalıklar dental plağın bakteriyel biofilmi ile tetiklenen diş destekleyen sert ve yumuşak dokularda iltihabi yıkımla sonuçlanan kronik enfeksiyonlardır [1].

Kronik iltihapsal periodontal hastalıklar, anaerobik gram negatif oral enfeksiyon kaynaklı olup, dişeti enflamasyonuna, periodontal dokuların ve alveol kemiğinin yıkımına ve şiddetli vakalarda ilgili diş/dişlerin çekimine neden olurlar. Primer etyolojik faktör, dental plağın mikroflorasında bulunan mikroorganizmalardır. Bu mikroorganizmalar ürettikleri lipopolisakkarit (LPS) formundaki endotoksinlerle konak kaynaklı doku yıkımına neden olurlar. Bakteriyel flora ve ürünlerine cevaben konak dokularından ve immün hücrelerinden çeşitli proenflamatuar sitokinler salgılanır [2].

Periodontitis patogeneğinde önemli rol üstlenen proenflamatuar sitokinlerden interlökin 1 β (IL-1 β), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), tümör nekroz faktör α (TNF- α), interferon gama (IFN- γ) kemik yıkımını ve yıkımın şiddetini etkilerken, yapılan çalışmalar; periodontitisli bireylerde bu moleküllerin düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur [3-5].

Periodontitisli bireylerde dişeti oluğu sıvısındaki yükselmiş sitokin (IL-1 β , TNF- α , gb.) seviyelerinin, serumdaki sitokin seviyelerini de etkileyebileceğini savunan çalışmalar mevcuttur [2;6;7]. Literatürde, periodontal başlangıç tedavisiyle serumdaki enflamatuar sitokin seviyelerinin azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır [8;9].

Diabetes mellitus (DM) insulin hormonlarının sekresyonundaki ve/veya etkisindeki azalmaya bağlı olarak ortaya çıkan karbonhidrat, protein ve yağ mekanizmasında bozukluklara yol açan kronik bir metabolizma hastalığıdır [10]. DM, Amerikan Diabet Birliği tarafından hastalığın patolojisi temel alınarak şu şekilde sınıflanmıştır:

- Tip 1 DM, insüline bağlı olan diabet
- Tip 2 DM, insüline bağlı olmayan diabet
- Gestasyonel DM
- Diğer spesifik tipler

Diabetes Mellitus'ta protein ve lipid metabolizmasındaki değişiklikler bakteriyel enfeksiyonlara karşı konak savunmasını etkileyerek enfeksiyonlara yatkınlığın artmasına neden olur. Periodontal hastalıklar da Amerikan Diabet Birliği tarafından diabetesin altıncı komplikasyonu olarak tanımlanmıştır [11;12]. Diabet mevcudiyeti periodontitisin prevelansını, insidansını ve ciddiyetini arttırmaktadır [13].

Diabette nötrofil, monosit ve makrofajları içeren immün hücrelerin fonksiyonları değişmiştir. Nötrofil yapışma, kemotaksis, ve fagositozu çoğu zaman bozulmuştur; bu da periodontal yıkımın anlamlı artışına sebep olabilir. Monosit ve makrofajların aşırı yanıtı proenflamatuvar sitokin (özellikle interlökin 1 ve tümör nekroz faktör- α) ve mediatörlerin üretiminde anlamlı derecede artışa neden olur [14].

Diabetik bireylerin periferel kandaki monositleri *Porphyromonas gingivalis* antijenlerine cevaben diabetik olmayan kontrol bireylerindeki monositlere kıyasla artmış seviyelerde tümör nekroz faktör- α (TNF- α) üretirler [14;15]. TNF- α makrofaj, mast hücreleri ve lenfositlerden kaynaklanan; makrofajların, granülositlerin ve sitotoksik hücrelerin aktivasyonundan, lökosit/endotelyal hücre adezyonundan, akut faz proteini indüksiyonundan, anjiyogenezin stimülasyonundan sorumlu bir sitokindir [16]. İnsülin direnci sendromunda, Tip 1 ve Tip 2 DM'li bireylerde TNF- α yüksek seviyelerde görölmüştür [2;17;18]. TNF- α diabetesin nefropati, nöropati ve retinopati gibi komplikasyonlarıyla da ilişkili bulunmuştur [19-22]. Çalışmalar antimikrobiyal periodontal tedavinin serum TNF- α düzeyini azalttığını göstermektedir [9]. Tip 2 DM'li hastalarda yapılan bir çalışmada antimikrobiyal periodontal tedavinin dolaşımdaki TNF- α seviyesi üzerine etkili olduğu belirtilmiş, periodontal enfeksiyonun kontrolünün Tip 2 DM'nin tedavisinde rolü olabileceği savunulmuştur [23].

B hücre farklılaşması ve akut faz proteini oluşumunda görev alan bir sitokin olan IL-6'nın Tip 1 ve Tip 2 DM'li bireylerde yüksek oranlarda gözlendiği bildirilmiştir [16;24;25]. Ayrıca IL-6'nın artmış fibronektin üretimi ve endotelyal geçirgenlikte bozulmayla ilişkili olarak nefropatide rol oynadığı belirtilmektedir [22].

IL-8 ve IL-10 gibi sitokinlerin ise diabete bağlı retinopati ile ilişkili olduğu bildirilmektedir [20;25;26].

Literatür incelendiğinde periodontal hastalık ve DM ilişkisi ile ilgili çok sayıda araştırma yapıldığı ancak, DM'li bireylerde periodontal tedavinin serum sitokin

düzeyleri üzerine etkisini inceleyen fazla sayıda çalışma olmadığı gözlenmektedir. Bu doğrultuda çalışmamızın amacı, diabetli bireylerde periodontal başlangıç tedavisinin etkinliğinin incelenmesi ve uygulanan periodontal tedavinin serum sitokin düzeyleri üzerine etkisinin tayinidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Periodontitis

Kronik Periodontitis (KP) dişin destek dokularında enflamasyonla, ilerleyen ataşman ve kemik kaybıyla sonuçlanan enfeksiyöz bir hastalıktır. Periodontitisin en sık gözlenen formu olup prevalansı ve şiddeti yaşla birlikte artmaktadır [27]. Dişeti iltihabı, sondalamada kanama, periodontal cep oluşumu, ataşman ve kemik kaybı kronik periodontitisin klinik bulgularıdır. Dişeti büyümesi veya çekilmesi, furkasyonun açığa çıkması, artmış mobilite bu tabloya eklenebilir [28].

Periodontal hastalık etyolojisinde bakteriyel enfeksiyonun primer rol oynadığı kabul edilmektedir. Birçok bakteri türü, diş yüzeyinde bir biofilm içerisinde yer almaktadır ve mikrobiyal dental plak (MDP) olarak ifade edilen bu yapının periodontitisle yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu bakteri türleri: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythia* (Tf), spiroketler, *Campylobacter rectus*, *Eubacterium nodatum*, *Treponema denticola*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micra*, *Fusobacterium nucleatum*, ve *Eikenella corrodens* 'tir [27].

MDP periodontal dokularda iltihabın başlaması için önemli bir faktördür ancak, gingivitisin periodontitise dönüşmesi büyük oranda konakla ilişkili risk faktörlerine bağlıdır. Kronik periodontitis için risk faktörleri bakteriyel risk faktörleri, yaş ve sigara olarak sıralanabilir. Sistemik hastalıkların varlığı, stres ve genetik faktörler ise konağın yanıtıyla ilişkili diğer faktörlerdir [28].

2.1.1. Periodontal Hastalık Patogenezi

Mikrobiyal dental plak birikimini takip eden 10-20 gün içinde birçok bireyde gingivitisin klinik belirtileri gözlenmeye başlar. Dişetinde kızarıklık, ödem, sondalamada kanama gibi belirtileri olan gingivitis, mikrobiyal dental plağın etkili bir biçimde kaldırılmasıyla geri dönebilen bir süreçtir [29].

1960'larda yapılan deneysel çalışmalar, gingivitisin meydana gelen MDP'ye karşı bir cevap olarak geliştiğini göstermiştir. Yine aynı çalışmalar bu yanıtın kişiden kişiye çeşitlilik gösterdiğini, bazı bireylerde hastalığın ilerlemesinin daha uzun sürdüğünü belirtmişlerdir [30].

1976'da Page ve Schroeder gingival ve periodontal enflamasyonu klinik ve histopatolojik kanıtlara dayalı olarak sınıflandırmışlardır. Lezyonun ilerlemesini başlangıç, erken, yerleşmiş ve ilerlemiş lezyon olarak dört safhada incelemişlerdir [29;30].

2.1.1.1. Başlangıç Lezyonu

Başlangıç lezyonu plak birikimini takip eden ilk dört gün içerisinde meydana gelmektedir. Sadece histolojik olarak gözlenebilen subklinik olan bu safha, ödem oluşumu, dişeti oluğu sıvısında artış, polimorfonükleer lökositlerin (PMN) birikimi ve bağ dokusu kaybı ile karakterizedir. Plak birikimi arttıkça bakteriyel enzimler ve metabolik ürünleri bağlantı epitelinin geçirgenliğini artırır. Bu safhada mast hücrelerinden vazoaktif ürünler salgılanır ve damarsal geçirgenliği artırarak ödem oluşumunu sağlarlar. Mast hücreleri ayrıca endotel hücrelerinden adezyon moleküllerinin salgılanmasından ve PMN'lerin dişeti ile dişeti oluğuna migrasyonundan sorumlu olan tümör nekroz faktör- α 'yı (TNF- α) da salgılarlar. Bakteriler biofilm oluşturmaya başladıklarından PMN'ler fagositoz yerine lizozomal enzimlerini salgılarlar. Bu enzimlerde bağ dokusunda lokal harabiyete neden olabilir [30;31]. Bu safhada iltihabi infiltrasyon epitelin altındaki bağ dokusunun %5-10'unu kapsar, kollajen kaybı da sadece infiltrasyon alanında gözlenir [31].

2.1.1.2. Erken Lezyon

Plak birikiminin başlangıcından 4-7 gün sonra, PMN'lerin baskın olduğu lezyon lenfosit ve makrofajların sayıca arttığı bir lezyona dönüşür. Bu safhaya erken lezyon denilmektedir [30]. Histolojik olarak bağlantı epitelinin altındaki damarlar genişlemiş ve inaktif kapiller yataklarının aktifleşmesi sonucu sayıları artmıştır. Lökositler ve PMN'ler dominant olmakla birlikte birkaç plazma hücresine de rastlanmaktadır. Bu safhada enflamatuar hücreler bağ dokusu hücrelerinin yaklaşık olarak %15'ine infiltre olabilirler. Çevredeki fibroblastlar apoptozis yoluyla dejenere olurlar. Benzer şekilde infiltrasyon alanlarında kollajen yıkımı da gözlenir ve böylelikle lökosit infiltrasyonu için daha fazla alan sağlanır. Bu safhada infiltrasyon alanındaki kollajen yıkımı %60-70 oranındadır. Bağlantı ve sulkular epitelin bazal hücrelerinde proliferasyon gözlenebilir [29;31]. Erken lezyonda görülen hücresel infiltrasyonda gecikmiş tip hipersensitivitenin rolü olabileceği düşünülmektedir. Gecikmiş tip hipersensitivite, 12-24 saatte ortaya çıkan, 48 saat içerisinde şiddetlenen ve bir haftada kaybolan immunolojik bir yanıt

olarak tarif edilebilir. Bu teoriye göre dental biofilm kalıcı olduğundan immunolojik yanıtta kaybolmamaktadır [30].

Erken lezyonun insanlardaki süresi henüz tam olarak belirlenememiştir. Bu safhada klinik belirtiler gözlenmeye başlamakla birlikte plak ortadan kaldırıldığında dişeti dokuları kalıcı bir hasar oluşmadan iyileşir [29;30].

2.1.1.3. Yerleşmiş Lezyon

Plağın varlığını devam ettirmesiyle enflamatuvar süreç de ilerlemeye devam eder. Eksüdasyonda ve dişeti ile dişeti oluşuna lökosit migrasyonunda artış gözlenir. Klinik olarak daha ödematöz bir görüntü sergileyen bu safhaya yerleşmiş lezyon denilmektedir. Bu safhada baskın olan plazma hücreleri genellikle bağ dokusunun kuronalinde ve damarların çevresinde gözlenmektedir. İltihabi infiltrasyon arttıkça lateral ve apikal yönde kollojen yıkımı devam etmektedir. Bu süreçte mikrobiyal giriş bariyer oluşturmak amacıyla dentogingival epitel proliferer olur ve retepegler bağ dokusunun derinliklerine uzanır [29;31]. Bağlantı epitelinde değişiklikler meydana gelir. PMN'lerin baskın olduğu ağır bir lökosit infiltrasyonu gözlenen cep epitelidir. Bağlantı epiteliyle kıyaslandığında cep epitelidir çok daha geçirgendir ve yer yer geçici ülser alanlar gözlenebilir [29].

2.1.1.4. İlerlemiş Lezyon

Yerleşmiş lezyon aylarca veya yıllarca stabil kalabileceği gibi, daha aktif ve yıkıcı olan ilerlemiş lezyona dönüşebilir. Mevcut plağa yanıt olarak epitelin apikale göçü sonucu cep derinleştikçe, plak da apikal yönde genişlemeye ve anaerobik mikroorganizmalar artmaya başlar. İltihabi infiltrasyon bağ dokusunun apikaline ve lateraline doğru ilerlemeye devam eder. Yerleşmiş lezyonun tüm özelliklerini taşıyan ilerlemiş lezyonda ayrıca alveolar kemik kaybı, ilerlemiş fibril hasarı, bağlantı epitelinin mine-sement sınırının apikaline göçü de gözlenmektedir. Bu safhada plazma hücreleri baskındır [29]. İlerlemiş lezyonun belirtileri arasında periodontal cep oluşumu, yüzey ülserasyonu ve süpürasyon, alveolar kemik ve periodontal ligament kaybı, dişlerde mobilite ve kayıplar yer almaktadır [31].

2.1.2. Periodontal Hastalık İmmünolojisi

Enfeksiyöz bir hastalık olan periodontitiste bakteriler ve ürünleri bağlantı epitelini geçerek bağ dokusuna penetre olurlar. Bağlantı epitelinin hemen altındaki

küçük kan damarları iltihaplanmaya, lökositler damar dışına çıkmaya başlar. Çok sayıda lökosit özellikle de nötrofil, bağlantı epitelini geçerek sulkusa/periodontal cebe göç ederler. Kollojen ve damar çevresindeki ekstraselüler matriksin diğer komponentleri yıkıma uğramaya başlar. Supragingival plak apikale doğru ilerledikçe bağlantı epitelinin koronal kısmında yer alan hücreler çoğalarak dişeti cebini oluşturur. Bunu takiben bağlantı epitelinin apikalindeki hücreler çoğalmaya, kök yüzeyi boyunca apikale doğru ilerlemeye başlar. Erken dönemde lenfositlerin özellikle de T ve B hücrelerinin baskın olduğu lökositik infiltrasyon görülür. Lezyon ilerledikçe T hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller hala mevcut olsa da B hücrelerinin hakimiyeti gözlenir. Hastalığın ilerlemesiyle periodontal cep derinleşir, dişeti ve periodontal ligamentin ekstraselüler matriks içeriği zarar görür ve alveol kemiğinde yıkım başlar [32].

Periodontal enfeksiyonda meydana gelen immünolojik olayları beş ana başlıkta inceleyebiliriz.

2.1.2.1. Akut Bakteri Atağı

Dişeti, oluk ve bağlantı epiteli normalde bakterilerin ve bakteri ürünlerinin periodontal dokulara geçişini engellemek için etkili birer bariyer oluştururlar. Tükürük akışı oral kavitede sürekli yıkama etkisi yaratırken, benzer bir etkiyi oluk veya periodontal cep içerisinde dişeti oluğu sıvısı (DOS) sağlamaktadır. Ayrıca tükürük ve DOS içerdikleri özel antikorlarla bakterilere karşı koruyucu etki oluştururlar.

Mikrobiyal yük bağlantı epitelini aşabilecek fazla miktarda metabolit salgılayabilir. Bunların arasında bütrik ve propionik asit gibi dokular için toksik olan yağ asitleri, lökositler için kemoatraktan olan peptidler ve gram negatif bakterilerin lipopolisakkaritleri (LPS) bulunabilir. Bu metabolitler ve bağlantı epiteli tarafından sentezlenen interlökin 1 (IL-1), prostoglandin E₂ (PGE₂) ve matriks metalloproteinaz (MMP) gibi diğer proenflamatuar mediatörler bağlantı epitelini geçerek bağ dokusuna ulaşabilirler. Bu mekanizmayla damarlarda enflamasyon meydana gelir ve kemoatraktan sinyallerle lökositler mikrobiyal dental plağa göç eder. LPS gibi diğer bakteriyel komponentler bağ dokusundaki çeşitli hücrelerden enflamatuar mediatörlerin üretilmesini ve salınımını tetikleyerek doğrudan veya dolaylı olarak endotel hücrelerini aktive edebilirler. Bu mediatörler histamin, prostaglandinler, IL1- β gibi sitokinler ve matriks metalloproteinazlardır (MMP).

Epitel hücreleri genel olarak IL-1 α , IL-1 β , granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), interferon β (IFN- β), tümör nekroz faktör α (TNF- α), transforming (değiştirici) büyüme faktörü β (TGF- β), IL-3, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-11 ve IL-12 gibi çok sayıda sitokin salgılamaktadır. Bakteriyel uyarıya karşı oluşan erken doku yanıtında, epitel hücrelerinden salgılanan sitokinler gibi mediatörlere ek olarak nöral komponentler de rol oynayabilir. Sonuç olarak bu safhada bakteriyel ürünlere yanıt olarak epitelyal ve lokal nöral bir yanıt söz konusudur [32].

2.1.2.2. Akut İltihabi Yanıt

Bağlantı epitelindeki proenflamatuar uyarıyı ve erken lokal enflamatuar yanıtı takiben subepitelyal venüller aktive olmakta ve damarsal geçirgenlikte, lökosit hücre adezyon moleküllerinin ve lökosit aktive edici ajanların salınımında artış meydana gelmektedir. Bunun sonucunda akut faz proteinlerinin de dahil olduğu plazma içeriğinin DOS'a geçişi, lökositlerin damar dışına çıkışı ve perivasküler bağ dokusunda infiltrasyon meydana gelmektedir.

LPS ya da IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinlerin varlığında endotel hücrelerinin mikrosirkülasyonu aktive olur. Damarlarda enflamasyon ve dilatasyon meydana gelir, kan akışı yavaşlar. Endotelyal hücre bağlantısı açılır ve proteinden zengin sıvı damarları terk eder. Tüm bunların yanı sıra lökositler özellikle de nötrofiller lokal savunmada önemli bir rol oynarlar. LPS ve sitokinlerce aktive olan venüllerin endotel hücrelerinde E-selektin ortaya çıkar. Lökositler E-selektin ile yavaşlatılarak endotel yüzeyi boyunca yuvarlanmaya başlarlar. Lökosit adezyon molekülleri endotel hücrelerince salınan interselüler adezyon molekülü (ICAM) ile sıkıca bağlanarak damar dışına çıkmaya başlarlar. Damar dışına çıkan nötrofiller ICAM-1, kemokinler ve IL-8 gibi kemoatraktanlar aracılığıyla bağ dokusu ve bağlantı epiteline göç ederek subgingival mikrobiyal plakla dişeti dokusu arasında bariyer oluştururlar. Nötrofillerin çoğu dişeti dokusundan dişeti oluğuna göç ederken, mononükleer hücrelerin büyük kısmı ise perivasküler bağ dokusunda kalarak lokal enflamatuar infiltrasyonu oluştururlar. Bağlantı epitelindeyse hem mononükleer hem de polimorfonükleer hücreler bulunurlar.

Özetle bu aşamada bakteri ürünlerine karşı koruyucu bir yanıt meydana gelmektedir. Nötrofil göçünü sağlamak için adezyon moleküllerinin aktivasyonu, serum proteinlerinin damar dışına çıkışı ve dokulardaki aktivasyonu, nötrofillerin damar

dışına, sulkus içine doğru hareketi, epitel hücrelerinin proliferasyonu ve mononükleer hücrelerin dokularda birikimi bu yanıtı oluşturur [32].

2.1.2.3. Bağışık Yanıt

Sağlıklı dişetinde makrofajlar çok az sayıda bulunmaktadır. Ginigivitis ve periodontitiste sayılarının artmasına rağmen diğer hücre tipleriyle kıyaslandığında makrofajlar dokuda hala düşük oranlarda gözlenmektedir. Enflamasyonun başlamasını takiben damarlardan çıkan eksüdada mononükleer hücrelerin miktarı artmaya başlar. T ve B hücrelerinden oluşan lenfositler dokularda baskın hale gelmektedir. Antijenlerin ve çeşitli sitokinlerin varlığında lenfoid hücreleri çoğalmaya, T hücreleri CD4+ ve CD8+ klonlarını oluşturmaya, B hücreleri de farklılaşarak antikör üreten plazma hücre klonlarını oluşturmaya başlarlar.

Makrofajlar bakterilerle karşılaştıklarında aktive olarak enflamatuvar yanıtı arttırırlar. Karşılaştıkları bakterinin doğasına bağlı olarak bir takım sitokinleri salgırlar ve antijene özgü immün yanıtı etkileyecek yüzey reseptörlerinin salgılanmasıyla doğrudan patojeni hedef alırlar. LPS ile karşılaşan makrofajlar interferon γ , TNF- α , TGF- β , IL1- α , IL1- β , IL-6, IL-10, IL-12, IL-15 gibi sitokinleri, monosit kemoatraktan protein (MCP), makrofaj enfammatuar protein (MIP) ve RANTES gibi kemokinleri, MMP'leri, prostoglandin E₂'yi (PGE₂) salgılamaktadırlar.

Aktive olan T hücreleri tarafından IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, TNF- α , TGF β , IFN- γ gibi sitokinler ve MCP, MIP, RANTES gibi bir seri kemotaktik madde ortama salınır.

Plazma hücreleri dokularda baskın hale gelir ve Ig G gibi immünglobulinleri, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinleri üretirler. Polimorf nüveli lökositlerin (PMNL) bazıları da dokularda aktive olarak IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , lökotrienler ve MMP'leri salgırlar.

Sonuç olarak bu sahada, dokularda lenfositlerde, plazma hücrelerinde ve makrofajlarda meydana gelen artış lokal fibroblastların da yapısını değiştirerek kollajen sentezini azaltır, lokal ve sistemik immün yanıt aktive olur [32].

2.1.2.4. Düzenlenme ve Çözülme Safhası

Bu safhada dokularda artmış mononükleer hücre aktivitesi ve buna bağlı olarak da ataşman kaybı başlar. Dokuda fazla miktarda T lenfositleri ve plazma hücreleri

bulunur. Çok sayıda nötrofil sulkusa göç etse de bir kısmı dokularda aktive olur. Makrofajlar alveol keniği ve bağ dokusu yıkımında önemli rol oynadığı bilinen MMP'ler, PGE₂, TNF- α , IL-1 β gibi ürünleri salgırlar. Bunların yanı sıra fibroblastların sorumlu tutulduğu net bir kollajen kaybı görülür. İltihabi mediyatör miktarının artmasının yanında fibroblast hücreleri IL-1 β , IL-6, IL-8, PGE₂, TNF- α , MMP, TIMP salgılayarak doku yıkımında rol oynar [32].

2.1.2.5. Doku Yıkımı

Biofilm apikale doğru ilerledikçe ve epitel hücrelerinden çeşitli sitokinlerin salgılanmasıyla retepegler bağ dokusu içerisine prolifer olmaya, bağlantı epiteli apikale doğru göç etmeye başlar. Hücre göçü yalnızca kök yüzeyine tutunan komşu kollajen fibrillerde bir harabiyet olduğunda ve bu yıkım sonucunda bölgede boşluk oluşmasıyla mümkündür.

Yıkımın ilk belirtileri bağlantı epitelinin hemen altındaki damar pleksusu bölgesinde gözlenmektedir. Hastalık ilerledikçe iltihabi bağ dokusu miktarı artar. Alveol kemiği kaybı oluştukça periodontal ligamentin ekstraselüler matriksinde yıkım görülür. Ekstraselüler matriks yıkımı patolojik ve istenmeyen bir durum olsa da, lökositlerin infiltrasyonu için boşluk yaratması bakımından immünoenflamatuar sürecin önemli bir parçasıdır [33].

Bağ dokusu yıkımına neden olan mekanizmalar şöyle açıklanabilir:

Doku remodelingi genellikle enzimlerin, aktivatörlerin, inhibitörlerin, sitokin ve büyüme faktörleri gibi düzenleyici moleküllerin üretilmesiyle gerçekleşen hücre-hücre, hücre-matriks ilişkileriyle meydana gelmektedir.

Doku yıkım sürecinde endopeptidler (proteinazlar) önemli rolü olan enzimlerdir. Matriks proteinlerinin yıkımından sorumlu dört ana proteinaz grubundan biri de matriks metalloproteinazlardır [34]. Periodonsiyumda makrofajlardan, bağlantı epiteli hücrelerinden, nötrofillerden salgırlansalar da esas kaynakları fibroblastlardır. MMP'lerin aktivasyonları kendilerine bağlanan doku inhibitörleri (TIMP) tarafından kontrol edilip düzenlenmektedir. Dokudaki yıkım aktivasyonu MMP'ler ile TIMP'ler arasındaki dengeye bağlıdır. Periodonsiyumda MMP ve TIMP'ler arasındaki denge sitokinler, hormonlar, büyüme faktörleri, prostoglandinler ve LPS gibi bakteriyel faktörlerle ilişkilidir. Dişetindeki fibroblastlar MMP'leri LPS ile karşılaştıklarında değil

IL-1 β ile karşılaştıklarında salgılamaktadırlar. Genellikle IL-1 β gibi proenflamatuvar sitokinler MMP üretimini artırıp TIMP üretimini azaltırken, IL-10 gibi diğer sitokinler ve TGF- β TIMP üretimini artırıp MMP üretimini azaltmaktadırlar [33].

Alveol kemiği yıkımına neden olan mekanizmalar şöyle açıklanabilir:

Periodontitisle ilişkili kemik kaybı enflamatuvar hücrelerden salgılanan kemik yapım-yıkım mekanizmasını yıkım yönünde etkileyen lokal faktörlerin etkisiyle oluşmaktadır. Ayrıca osteoblast ve osteoklastların aktivitesi birbirlerinden ve osteositlerden de etkilenmektedirler. Tüm bu yapım-yıkım süreci uzun dönemde steroid hormonları, paratiroid hormonları, kalsitonin ve D vitamini gibi dolaşımdaki faktörlerden etkilenmektedir. Lokal olarak ise IL-1 β , TNF- α , PGE₂, IL-6, bone morfojenik protein (BMP), fibroblast büyüme faktörü (FGF), TGF- β , trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü kemik yapım-yıkım mekanizmasını etkilemektedir.

PGE₂ alveol kemiği kaybında etkili olan en önemli mediatördür. IL-1 β , TNF- α , IL-6 da kemik yıkımında rol oynayan sitokinlerdir. Fibroblastlardan, lökositlerden, makrofajlardan salgılanabilen bu sitokinler iltihaplı dişeti dokusunda ve DOS'ta yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar. Kalsitonin, D Vitamini, TGF- β , FGF, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), BMP, PDGF ise kemik yıkımını inhibe ederken, kemik yapımını da uyarırlar [33].

2.2. Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır[10;35;36]. Hipergliseminin belirtileri poliüri, polidipsi ve kilo kaybıdır. Bazen polifaji ve bulanık görme de bu tabloya eşlik eder[10;13;36].

Diabetes Mellitus'un ilk kez 1979 yılında Ulusal Diabet Veri Grubu (NDDG) daha sonra da 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından geniş bir sınıflaması yapılmıştır. Kliniksel olarak yapılan bu sınıflamaların ardından Amerikan Diabet Birliği Diabetes Mellitus'u hastanın insülin ihtiyacına göre değil hastalığın etyolojisine göre yeniden sınıflamıştır[10]. Amerikan Diabet Birliği tarafından 2011 yılında yayınlanan raporda Diabetes Mellitus sınıflaması aşağıdaki gibidir[36]:

1. Tip 1 Diabetes (β hücre yıkımı ve çoğunlukla mutlak insülin eksikliği)
 - A. İmmünolojik
 - B. İdiopatik
2. Tip 2 Diabetes (insülin direnci veya insülin salgı bozukluğu ağırlıklı olarak neden olabilir)
3. Diğer Spesifik Tipler
 - A. β hücre fonksiyonunda genetik defekt
 - B. İnsülin etkisinde genetik defekt
 - C. Ekzokrin pankreas hastalıkları
 - D. Endokrinopati
 - E. İlaç ya da kimyasallara bağlı
 - F. Enfeksiyonlar
 - G. İmmun diabetin bilinmeyen formları
 - H. Diabetle bazen birlikteliği olan genetik sendromlar
4. Gestasyonel Diabetes

DM'nin görülme sıklığı, ülkeden ülkeye büyük farklılıklar gösterir. Yapılan çalışmalarda iyi beslenen toplumlarda bu hastalığa daha sık rastlandığı görülmüştür. Hastalığın kadınlarda görülme sıklığı, erkeklerden daha fazladır.

2000 yılında yapılan bir analizde 141,9 milyon Tip 2 DM'li hasta olduğu ifade edilmiştir. Bu rakam erişkin dünya nüfusunun %3,8'ine karşılık gelmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından, 2025'te dünyada Tip 2 DM'li hasta sayısının tahminen 285,5 milyona yükseleceği bildirilmiştir [37].

1993'de yayınlanan bir rapora göre, dünya üzerinde en yüksek diyabet oranı %41 ile Naurulularda ve %50 ile Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Pima/Papago Kızılderilileri'nde saptanmıştır [38].

DM, yaklaşık olarak 21 milyon Amerikalı'yı etkilemektedir ve bu bireylerin %9'undan fazlasını yetişkinler oluşturmaktadır [39].

Amerikan Diabet Birliği'ne göre tüm diyabet olgularının %5-10'unu Tip 1 DM'li bireyler oluşturmaktadır. EURODIAB'ın 1989-2003 yıllarını kapsayan çalışmasına göre Tip 1 DM görülme sıklığı Polonya'da %9,3, Romanya'da %8,3, Çek Cumhuriyetinde %6,7, Slovakya'da %5,1 artmıştır. Buna karşılık Finlandiya, İsveç ve Norveç gibi normalde daha fazla Tip 1 DM'ye rastlanan ülkelerde bu artış daha düşük oranlardadır. Bu ülkelerdeki artış son yıllarda batılılaşan yaşam tarzıyla ilişkilendirilebilir. 2010 ile 2025 yılları arasında Polonya'da 46633 çocuğa Tip 1 DM tanısı konulacağı tahmin edilmektedir [40].

Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan ve 24.788 kişiyi kapsayan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu'nun (TURDEP) sonuçlarına göre Tip 2 DM görülme sıklığı %7,2, bozulmuş glikoz toleransı sıklığı %6,7 olarak bildirilmiştir. Bu oranlara dayanarak 2000 yılı nüfus sayımına göre ülkemizde 2,6 milyonun üzerinde Tip 2 diyabetik hastanın yaşadığı tahmin edilmektedir. Bu sonuçlar WHO tanı kriterleri kullanılarak Akdeniz, Orta ve Doğu Avrupa, Orta Doğu bölgelerinde yapılan diğer çalışmalarla kıyaslandığında, Türkiye'de DM prevalansı Malta, Tunus ve İspanya'dan daha yüksek, Mısır, Umman, Sudan ve Bahreyn'den daha düşükken, Orta Asya'da yaşayan Türki popülasyonla benzerlik göstermektedir. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyetinde ve Almanya'da yaşayan 2.-3. kuşak Türklerde artmış olan DM prevalansı yaşam tarzındaki değişikliklerden kaynaklanıyor olabilir [41].

2.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

2.2.1.1. İmmünolojik Diabetes

Eskiden insulin bağımlı diabetes mellitus, juvenil diabetes olarak da isimlendirilen diabetin bu formu teşhis konulmuş bireylerin %5-10'unu kapsar ve pankreas β hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu meydana gelmektedir. Adacık hücre otoantikorları, insulin otoantikorları, glutamik asit dekarboksilaz otoantikorları (GAD65) ve tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2 β otoantikorları β hücrelerinin immün yıkımına karşı oluşan markerlardır. Açlık hiperglisemisi ilk kez tespit edildiğinde bu otoantikorlardan biri veya daha fazlası % 85-90 oranında gözlenmektedir.

Tip 1 DM'li bireylerde β hücre yıkım hızı bireyden bireye farklılık gösterir. Çocuklarda ve yeni doğanlarda hücre yıkımı hızlıken yetişkinlerde daha yavaştır [42]. Diabete genetik olarak yatkınlığı bulunan birey, virüs, stres gibi dış etkenlere maruz kaldığında olay tetiklenebilir. Pankreas β hücrelerine karşı patolojik görünümüne insülitis adı verilen immün saldırı başlar. Uyarılmış T lenfositleri ve makrofajlar β hücrelerine saldırı durumundadır. Tip 1 diyabete öncülük eden otoimmün olay klinik belirtilerin ortaya çıkmasından yıllar önce başlar [43-45]. Organizmanın savunma sisteminin kendi β hücrelerine karşı başlattığı immün saldırı, sağlam β hücre oranı %20'lere ininceye kadar semptomsuz seyreder. İşlev gören β hücre sayısı bu oranın altına indiğinde kompensatuar mekanizmalar yetersiz kalır ve Tip 1 DM'nin semptomları ortaya çıkar. Ketoasidoz, çocuklar başta olmak üzere bazı hastalarda hastalığın ilk belirtisidir. Diğer hastalardaysa açlık hiperglisemisi enfeksiyon veya diğer streslerin varlığında ağır hiperglisemiye ve/veya ketoasidoza dönüşebilir [42].

Sağlıklı bir bireyde başlıca enerji kaynağı gıdalarla alınan glikozdur. Eğer herhangi bir nedenle gıda bulunamazsa depo glikoz kaynakları 24 saat gibi kısıtlı miktarda olduğundan yağlar, dolayısıyla ketonlar vücut tarafından ana enerji kaynağı olma konumuna geçerler. Organizmada enerji kullanımında en öncelikli sistem olan sinir sistemi diğer dokular gibi serbest yağ asitlerini enerji kaynağı olarak kullanmadığından yağ asitleri keton cisimciklerine dönüşür. Uzamış açlıklarda görülen bu mekanizma sonucu ketonemi gelişir. İnsülin ketoneminin yaşamı tehdit edici unsur olmasını engelleyen koruyucu bir faktördür. Diabetik bir bireyde insülin yetersiz kalırsa ketonemi tedavi edilmediğinde mortal olan Diabetik Ketoasidoz tablosu ortaya

çıkar. Hasta tipik olarak halsiz, dehidrate, hipotansif ve taşikardiktir. Sık ve derin soluma, nefeste aseton kokusu, bulantı, kusma ve karın ağrısı diğer belirtilerdir.

İmmunolojik diyabet, sıklıkla çocukluk döneminde gözlenirse de her yaşta ortaya çıkabilir. İmmunolojik diyabeti olan bireylerin Graves hastalığı, Hashimoto tiroidi, Addison hastalığı, vitiligo, myasthenia gravis gibi otoimmün hastalıklara karşı da eğilimi vardır [42].

2.2.1.2. İdiopatik Diabetes

Tip 1 DM'nin bazı tiplerinin etyolojisi bilinmemektedir. Bu hastaların bazılarında kalıcı insülinopeni ve ketoasidoza yatkınlık gözlenmektedir. Tip 1 DM'li bireylerin çok az bir kesimi bu gruba girmekle beraber bu bireylerin çoğu Afrika veya Asya kökenlidir [42].

2.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Daha önceleri İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus olarak isimlendirilen Tip 2 DM, DM tanısı konmuş bireylerin %90-95'ini oluşturur [42]. Tip 2 DM insülin salgılanmasındaki veya etkinliğindeki bozukluğa bağlı olarak kan glikoz seviyesindeki artışla karakterize metabolik bir durumdur [46]. Tip 2 DM'de artmış hepatik glikoz üretimi, bozulmuş insülin salgılanması ve bozulmuş insülin etkinliği hiperglisemiye sebep olan üç ana faktördür [47;48]. İnsülin direnci insüline karşı gelişen bastırılmış yada gecikmiş cevapları ifade etmektedir. İnsülin salınımından ziyade insüline cevap veren hücrelerdeki bir problemi işaret eder [49]. Hedef organlardaki bu defekt sonucu gelişen dengeleyici hiperinsülinemiye bağlı olarak plazma serbest yağ asidi düzeylerinde bir takım değişiklikler meydana gelmektedir. Plazma serbest yağ asitlerinde meydana gelen artış glikoz alımını, glikojen sentezini, glikolizisi baskılayarak ve karaciğerden glikoz üretimini arttırarak insülin direncini arttıracaktır [50]. Artmış insülin direnci beraberinde yüksek trigliserid, düşük HDL kolesterol düzeyleri ve yüksek tansiyon ile de ilişkilidir. Tip 2 DM'li bireylerin çoğu obezdir ya da özellikle abdominal bölgede artmış yağ yüzdesine sahiptir [42]. Tip 1 DM'de olduğu gibi pankreasın β hücrelerinde otoimmün yıkım gözlenmez. Tip 2 DM'li hastalarda hala insülin salınımı olduğundan ketoasidoz riski Tip 1 DM'ye göre daha azdır ancak enfeksiyon varlığında nadir de olsa rastlanabilir [42;51]. Hiperglisemi kademeli olarak gerçekleştiğinden ve erken dönemlerde diyabetin klasik semptomları çok ciddi seyretmediğinden Tip 2 DM uzun yıllar teşhis edilemeyebilir. Bunun yanı sıra Tip 2

DM'li hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişme riski yüksektir. Yaş, obezite ve fiziksel aktivite azlığı Tip 2 DM gelişme riskini artırır. Gestasyonel Diabetes Mellitus hikayesi olan bayanlarda, hipertansiyon veya dislipidemisi olan bireylerde daha sık gözlenir [42].

2.2.3. Diabetes Mellitus Gelişmesi Açısından Yüksek Risk Grupları

DM gelişmesi açısından yüksek risk grupları şu şekilde belirtilmektedir [10;42]:

1. Tip 2 DM'lilerin birinci dereceden akrabaları
2. Ailede genetik yüklülük (Ailede Tip 2 DM'li bireylerin sayısının fazla olması)
3. Kırsal alandan kentsel alana göç edenler veya aktif bir yaşamdan pasif bir yaşama dönmüş kişiler
4. Beden kitle indeksi 27 kg/m^2 üzeri olan ve bel/kalça oranı 1,0'den büyük olan obez ve/veya android obezler
5. Daha önce gestasyonel diabet saptanmış olan veya iri bebek ($>4 \text{ kg}$) doğuran kadınlar
6. Sekonder diabete yol açabilecek hastalığı olanlar
7. Diabetojenik ilaç kullananlar
8. Glikozürisi bulunan kişiler
9. Bozulmuş Glikoz Toleransı (BGT) veya Bozulmuş Açlık Glikozu (BAG) veya A1c değeri % 5,7-6,4 olan kişiler

Bozulmuş Glikoz Toleransı (BGT) ve Bozulmuş Açlık Glikozu (BAG) normalin üzerinde ancak DM tanısı koyduracak düzeyin altındaki glikoz seviyelerini içeren metabolik evreyi tarif eden iki terimdir [10]. Açlık kan şekeri 100 mg/dl ($5,6 \text{ mmol/l}$) ile 125 mg/dl ($6,9 \text{ mmol/l}$) değerleri arasındaysa Bozulmuş Açlık Glikozu, Oral Glikoz Tolerans Testi 2. saat glikoz değeri 140 mg/dl ($7,8 \text{ mmol/l}$) ile 199 mg/dl ($11,0 \text{ mmol/l}$) değerleri arasındaysa Bozulmuş Glikoz Toleransı tanıları konulabilir. BAG ve/veya BGT tanılı bireyler DM gelişimi açısından yüksek risk grubundadırlar ancak tüm BGT'li bireylerde DM gelişmez ve bazıları normal glikoz toleransına dönüşür. DM gelişmedikçe bu kişilerde diabete özel mikrovasküler komplikasyonlar görülmemekle birlikte, normal bireylere göre artmış makrovasküler komplikasyon (kardiyovasküler hastalıklar) riski gözlenir. BAG ve BGT, insülin direnci, hiperinsülinemi, obezite (özellikle abdominal veya visceral obezite), yüksek trigliserid ve/veya düşük HDL şeklinde dislipidemi ve hipertansiyonla ilişkilidir [10;42]. Fiziksel aktiviteyi arttırmak,

vücut ağırlığının %5-10'unu kaybetmek gibi hayat tarzında yapılacak değişiklikler ve farmakolojik ajanların kullanımı BGT'li bireylerde DM gelişimini önler veya geciktirir [42].

2.2.4. Diabetes Mellitus'un Tanısı

Uzun yıllar boyunca DM tanısının konulmasında plazma glikozu (açlık kan glikozu, oral glikoz tolerans testi) esas olarak alınırken, 2009 yılında Uluslararası Diabet Federasyonu (IDF) ve Avrupa Diabet Çalışmaları Birliği (EASD) A1C'nin de tanı kriterleri içerisinde yer almasını önermiştir. 2010 yılında ADA bu öneriyi benimseyerek yeni tanı kriterlerini belirlemiştir [52].

DM'nin tanı kriterleri:

1. NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından sertifikalandırılmış bir metodun kullanıldığı ve DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) referans ayarları ile standardize olan laboratuvarlarca uygulanan A1C testi değerinin $\geq 6,5$ ve üstü olması,
2. En az sekiz saatlik tam açlık sonrası açlık kan glikoz seviyesi ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) olması,
3. 75gr'lık glikoz yüklemesi ile yapılan oral glikoz tolerans testinin 2.saat plazma glikoz seviyesi değerinin ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) olması,
4. Hipergliseminin klasik semptomlarına sahip bir hastada günün herhangi bir zamanında ölçülen plazma glikoz değerinin ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) olması.

Oral glikoz tolerans testi (OGTT), karbonhidratlara karşı tolerans durumunu belirlemek için kullanılan tanı ve tarama testidir. OGTT, Tip 2 DM ve bozulmuş glikoz toleransı tanısında kullanılmaktadır. 9-16 saatlik açlık sonrası sabah teste başlanır, 300 mL suda eritilmiş 75 gr. glikoz beş dakikada içirilir ve iki saat boyunca her 30 dakikada bir kan örneği alınır [10].

Hipergliseminin yol açtığı hücresel fonksiyonları bozan en önemli olay dokuların non enzimatik glikozillenmesidir. Kanda aşırı yükselmiş olan glikoz, kan hücreleri ve dokularla enzimatik olmayan yollarla bileşimler meydana getirir. Erişkin insan hemoglobini olan HbA0 (HbA) nonenzimatik yolla glikozillenerek glikozillenmiş hemoglobini yani HbA1'i meydana getirir [53]. Glikozun hemoglobine bağlanması son derece istikrarlıdır. Bu sayede hemoglobin eritrositin yaşam süresi boyunca (yaklaşık 123 ± 23 gün) glikolize olmuş bir şekilde kalabilmektedir [54]. HbA1'in pek çok formu

bulunmakla birlikte %80'ini HbA1c (A1C) oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre glikemik hemoglobinde %1' lik artışın kan glikoz konsantrasyonunu 35 mg/dL (2mmol/L) arttırdığı tespit edilmiştir [55]. Ortalama kan glikoz seviyesinin yükselmesiyle hemoglobin A1c (A1C) seviyesi de yükselir [52;55].

Tablo 2-1: A1C Değerlerinin Ortalama Açlık Kan Glikozu Değerleriyle Kıyaslanması

A1C değeri (%)	Ortalama Açlık Kan Şekeri	
	mg/dl	mmol/l
6	126	7.0
7	154	8.6
8	183	10.2
9	212	11.8
10	240	13.4
11	269	14.9
12	298	16.5

Açlık kan glikoz seviyesi ve OGTT yerine tanı kriteri olarak A1C değerinin kullanılmasının açlık gerektirmemesi, böylece uygulanabilirliğinin kolay olması, testin hastalık ve strese bağlı günlük değişkenlerden daha az etkilenmesi gibi avantajları mevcuttur. Buna karşın A1C testi daha maliyetli olup, testin değeri hastanın ırkına ve hastada anemi, hemoglobinopati varlığına bağlı olarak değişiklik gösterebilir [52].

A1C gibi fruktozamin ölçümü de glisemik kontrol için kullanılabilecek faydalı bir indekstir. Fruktozamin terimi glikozile albümin veya glikozile protein için kullanılmaktadır. A1C, 6-10 haftalık ortalama kan glukoz konsantrasyonunu yansıtırken serum fruktozamini 2-3 haftalık bir glukoz konsantrasyonunu yansıtır. Fruktozamin ve A1C testleri farklı yarı ömürleri olan molekülleri ölçtüklerinden birbirleriyle kombine edilmeleri daha çok bilgi vericidir [56].

2.2.5. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Diabetes mellitusun komplikasyonları aşağıda akut ve kronik olarak sınıflandırılmıştır [57].

A) Akut (metabolik) komplikasyonlar:

- Diabetik ketoasidoz
- Hiperosmolor non-ketotik koma
- Laktik asidoz koması
- Hipoglisemi koması

B) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:

1) Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

2) Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

2.3. Diabetes Mellitus ile Periodontal Hastalık İlişkisi

2.3.1. Diabetes Mellitus'un Periodontitisi Etkileyebileceği Mekanizmalar

Periodontal hastalığa sahip, DM'li bireyler ile diabetik olmayan bireylerin subgingival mikrofloraları arasında çok küçük farklılıklar gözlenmiştir. Erken dönem klinik çalışmalar DM'li bireylerde yüksek oranlarda *Capnocytophaga* türlerine rastlandığını bildirmektedir [58;59]. DM'li bireylerle diabetik olmayan bireyler arasında bakteriyel mikroflora açısından fark olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur [60-62]. Ayrıca DM'li hastalarda kan glikoz seviyesi ile mikroflora içeriği arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır [60;63]. DM'li bireylerle diabetik olmayan bireylerin mikrofloralarında belirgin bir farklılığın tespit edilememesi, diabetli bireylerde periodontal hastalığın daha sık ve şiddetli görülmesinin sebebinin konak cevabındaki farklılaşmadan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir [64].

Diabetes Mellituslu bireylerde nötrofil, monosit ve makrofaj gibi immün sistem hücrelerinin fonksiyonları bozulur. Nötrofillerin adezyon, kemotaksis ve fagositoz işlevleri bozulur. Sonuç olarak bakteri ölümü azalır ve patojen mikroorganizmaların varlığına bağlı olarak periodontal yıkım artar [65-68]. DM'li bireylerde nötrofil fonksiyonları bozulurken monosit/makrofaj hücrelerinde bakteri antijenlerine karşı aşırı tepki oluşur. Bu aşırı tepki sonucunda iltihabı tetikleyen sitokin ve mediatörlerin yapımı artar [69-71]. DM'li bireylerin periferik kan monositlerinin, *Porphyromonas gingivalis* ile karşılaşınca DM'siz bireylere göre daha yüksek oranda TNF- α ürettiği görülmüştür [70]. Başka bir çalışmada DM'li farelerin ve DM'siz kontrol grubu farelerinin bağ dokularına *P. gingivalis* inoküle edilmiştir. Birinci günde enflamatuvar yanıt her iki grupta da benzerlik göstermiştir. Üçüncü günde kontrol grubunda enflamatuvar yanıt azalırken DM'li farelerin bulunduğu grupta yüksek değerler görülmüştür [72]. Dişeti oluğu sıvısı bir serum transudası olduğundan serumda yüksek değerlerde bulunan iltihabi mediatörler dişeti oluğu sıvısında da artmış değerlerde gözlenebilir [71]. Salvi ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, Tip 2 DM'li bireylerde PGE₂ ve IL-1 β 'nin dişeti oluğu sıvısındaki seviyeleri sistemik sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur [73]. Başka bir çalışma ise klinik olarak sağlıklı, sondalanabilir cep derinliği 3mm.'yi geçmeyen DM'li bireylerin, daha yaygın formda periodontitise sahip, sistemik olarak sağlıklı bireylere oranla daha yüksek dişeti oluğu sıvısı PGE₂ değerlerine sahip olduğunu göstermiştir [74].

DM’li bireylerde periodontal ataşman ve kemik kaybındaki artış, bağ dokusunun yapımındaki ve yıkımındaki değişikliklerle ilişkili olabilir [75;76]. Hiperglisemi negatif kalsiyum dengesine ve kemik kaybına neden olabilir. Deneysel çalışmalar glikozun osteoklast aktivitesini arttırdığını, osteoblast aktivitesinin de hiperglisemi ile bozulduğunu göstermiştir [77-80].

Proteinlerin geri dönüşümsüz olarak glikoz moleküllerine bağlanmasıyla ileri glikolizasyon artık ürünleri (AGE) meydana gelir. Bağ dokusu matriksinin yapısal komponentleri, Tip IV kollojen gibi bazal membran komponentlerinde AGE oluşumu görülmekle birlikte, myelin, plazminojen aktivatör 1 ve fibrinojen gibi proteinlerde de ileri glikolizasyon gözlenir [81]. Ekstraselüler matriks proteinleri yavaş turnoverları dolayısıyla AGE oluşumuna yatkındır. Glikolizasyon sonucunda meydana gelen hücrelerarası ve hücre içi çapraz bağlantılı kollojen, yapısal değişikliklere sebep olarak proteolitik yıkıma dirençli bir yapı meydana getirir [82;83]. AGE-kollajen seviyesi diyabetin süresi, komplikasyonların varlığı ve glisemik kontrol seviyesi ile ilişkilidir [84].

AGE’lerin en yüksek oranlarda gözleendiği dokular turnoverı yavaş olan tendon, deri, kemik ve kıkırdak gibi dokulardır. AGE birikimi, AGE reseptörünün (RAGE) oluşumunu aktive ederek, osteoklastogenezi arttırarak, matriks mineralizasyonunu bozarak osteoblastların aktivitesini azaltır [85].

AGE’ler düz kas hücrelerinin, endotel hücrelerinin, nöronların, monosit/makrofajların yüzeylerinde yer alan AGE reseptörlerini (RAGE) aktive ederler [86]. RAGE immunglobulin ailesinden multiligand bağlanma özelliği olan bir reseptördür [87;88]. RAGE DM’li bireylerin vasküler ve enflamatuvar hücrelerinde yüksek miktarda görülmektedir [89;90]. AGE-RAGE birleşimi ile monosit/makrofajların Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α), interlökin 6 (IL-6) ve interlökin 1 β (IL-1 β) gibi proenflamatuvar sitokin yapımı artar. Endotel hücrelerinin geçirgenliği ve adezyon moleküllerinin ekspresyonu artarken, fibroblastlardan kollojen üretimi azalır [91].

DM’li bireylerin periodonsiyumunda diabetik olmayanlara göre daha yüksek miktarlarda AGE gözlenmiştir [92].

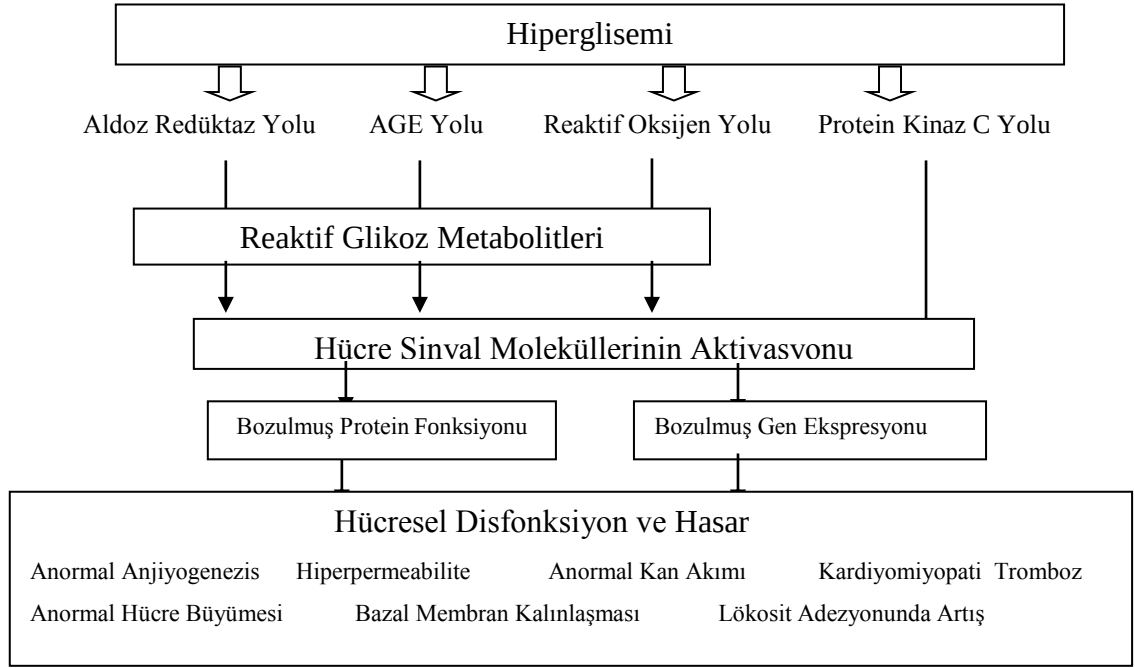
Diabetin damarsal komplikasyonlarını oluşturan biyokimyasal yolları açıklamaya yönelik çalışmalar yayınlanmıştır. Bu yollar poliol yolu (sorbitol/aldoz

redüktaz), oksidatif stres, artmış AGE oluşumu ve protein kinaz C aktivasyonu olarak tarif edilmektedir [93;94].

Aldoz redüktaz vasıtasıyla glikoz sorbitole redüklenir. Sorbitol ise sorbitol dehidrojenaz enzimi ile okside olarak fruktoza dönüşür. Oksidasyon reaksiyonu sırasında NADPH bir kofaktör olarak kullanılır. Normal şartlarda aldoz redüktazın glikoza afinitesi düşüktür. Hiperglisemi durumunda ve yeterli NADPH varlığında aldoz redüktaz fazla miktarda sorbitol sentezlenmesine neden olur. Sorbitol glikoz gibi membranı kolayca geçemez ve hücre içinde hapsolür. Sorbitol dehidrojenazın yok olduğu veya az olduğu böbrek, retina ve sinir hücrelerinde bu artış çoktur. NADPH'ın aşırı tüketilmesi hücresel hemostazı etkileyerek hücrelerarası oksidatif stresi arttırabilir [94-96]. Oksidatif stres reaktif oksijen türleri (ROT) ile antioksidanların üretimindeki bir dengesizliktir ve doku zararına sebep olabilir. Oluşan reaktif oksijen türleri DNA, lipid ve proteinler gibi moleküllerde zarara sebep olabilir ve ROT'ların uzun süreli ortamda bulunması ciddi doku hasarlarına ve hücre ölümüne neden olabilir [96;97].

Protein kinaz C ve diasilgliserol önemli hücre içi sinyal molekülleridir [98]. Diasilgliserol-protein kinaz C hücre içi sinyal yolu farklı hücrelerarası sinyallere fizyolojik hücre cevabı açısından önemli bir yoldur. Patolojik olarak protein kinaz C aktivasyonu diabetik bireylerde hiperglisemiye yanıt olarak gerçekleşebilir. Bu durumda protein kinaz C aktivasyonu diasilgliserol seviyesinin artışına, hücre dışı AGE'nin hücre membranındaki RAGE'ye bağlanmasına ve ya poliol yolunun aktivasyonu sonucunda artan oksidatif strese bağlı olabilir [94;99].

AGE oluşumunun ve diasilgliserol-protein kinaz C yoluyla ve ya poliol yoluyla oluşan reaktif oksijen türlerinin diabetik bireylerde vasküler doku komplikasyonlarına sebep olabileceği belirtilmektedir [94;99-101]. Periodonsiyumda bu mekanizmalar göz önünde bulundurulduğunda mevcut olan periodontal hastalığın diabetik bireylerde aşırı periodontal yıkımla ilişkilendirilebileceği ve diabetli bireylerde periodontal hastalığa yakalanma riskindeki artışın açıklanabileceği bildirilmiştir [96].



Şekil 2-1: Hipergliseminin Hücresel Disfonksiyon ve Hasarla İlişkisi

2.3.2. Diabetes Mellitus'un Periodonsiyum Üzerine Etkisi

Yapılan çalışmalar Diabetes mellitus'un gingivitis ve periodontitis oluşumu açısından bir risk oluşturduğunu ve glisemik kontrol düzeyinin bu ilişkide önemli bir rol oynadığını göstermektedir [102].

Periodontal hastalıkların Tip 1 DM'li bireylerde daha yüksek prevalanslarda ve daha şiddetli gözlendiğini belirten çalışmalar mevcuttur [103-108]. İyi kontrollü Tip 1 DM'li bireyler ve DM'siz bireylerle yapılan bir deneysel gingivitis çalışmasında benzer plak birikimi ve bakteriyel kompozisyona rağmen DM'li grupta daha hızlı ve şiddetli dişeti iltihabı gözlenmiştir [109].

Epidemiyolojik çalışmalarda tip 2 diyabetik erişkin bireylerde ileri ve yaygın periodontitis görüldüğü sıklıkla belirtilmektedir [110-113]. Arizona'daki Pima yerlileri üzerinde 1983-1989 yılları arasında yapılan bir çalışmada 15 yaş ve üzerindeki 2273 birey periodontal hastalık riski açısından takip edilmiştir. Periodontal hastalık tayini diş kayıpları ve panoramik röntgenler vasıtasıyla yapılmıştır. İlk muayene sırasında DM'li bireylerin %60'ında, DM olmayan bireylerin %36'sında periodontitis gözlenmiştir. DM'li bireylerde periodontitis görülme oranının DM olmayan bireylere göre 2,6 kat fazla olduğu belirtilmiştir [111].

Pima yerlileriyle yapılan başka bir çalışmada 5 yaş üzerinde 1342 birey incelenmiş ve takip edilmiştir. Diyabetik bireylerde periodontitis görülme olasılığının diyabetik olmayan bireylere göre 2,8-3,4 kat daha fazla olduğu çok değişkenli risk analizi ile hesaplanmıştır [110].

Diyabetin metabolik kontrol seviyesi ile periodontitis arasındaki ilişkinin tanımlanabilmesi oldukça zordur. Zayıf metabolik kontrollü diabetik bireylerde daha sık ve daha ciddi seyreden periodontal hastalıkların görüldüğü belirtilmektedir [107;112;114-118].

ABD’de yapılan epidemiyolojik bir çalışmaya yaşları 45-90 arasında değişen 4343 birey dahil edilmiştir. Bu bireyler arasında açlık kan glikozu 126 mg/dL’den fazla olanlar diabetik bireyler olarak tanımlanmıştır. Bu bireylerden A1C değeri %9’dan büyük olanlar zayıf kontrollü diabetes mellituslular, $\leq$ %9 olanlar iyi kontrollü diabetes mellituslu olarak alt gruplara ayrılmışlardır. Yapılan muayeneler sonucunda zayıf kontrollü diabetik bireylerde diabetli olmayan bireylere göre ilerlemiş periodontitis görülme prevalansının anlamlı derecede yüksek olduğu (2,9 kat) gözlemlenmiştir. Daha iyi kontrollü diabetli bireylerde ise bu oran 1,5 olarak tespit edilmiş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir [119].

2005 yılında yapılan bir vaka kontrol çalışmasında 71’i Tip 2 DM’li, 141’i diabetik olmayan toplam 212 birey diabet ve periodontal hastalık ilişkisi açısından incelenmiştir. Bireyler, sondalanabilir cep derinliği, ataşman seviyesi, diş taşı mevcudiyeti, sondalamada kanama ve plak varlığı göz önünde bulundurularak klinik periodontal muayeneden geçirilmişlerdir. Çalışmanın sonucunda diabetli bireylerde diabetik olmayanlara göre >4 mm olan sondalama derinliklerinin sayısında ve yüzdesinde, sondalamada kanamada, plak indeksinde anlamlı bir fark görülmüştür. Sonuçlara dayanarak araştırmacılar, Tip 2 DM’li bireylerin periodontal hastalık görülmeye yatkın olduklarını belirtmişlerdir [120].

Diabetes mellitusla periodontal hastalık ilişkisini savunan çalışmalar olduğu gibi [121;122], glisemik kontrolle periodontal hastalık arasında bir ilişki tespit edemeyen çalışmalar da mevcuttur [60;123]. Patino Marin N. ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada ise Tip 1 DM’li ve Tip 2 DM’li bireyler çürük mevcudiyeti, restore edilmiş dişlerin varlığı, kayıp diş sayısı, mikrobiyal dental plak varlığı, diş taşı indeksi, sondalanabilir cep derinliği ve ataşman seviyesi göz önünde bulundurularak kontrol gruplarıyla karşılaştırılmıştır. Kontrol grubuyla Tip 1 DM grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı

bir fark gözlenmezken, Tip 2 DM grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında kayıp diş sayısı, diş taşı mevcudiyeti, sondalanabilir cep derinliği ve ataşman seviyesi açısından anlamlı bir farklılık belirtilmiştir [124].

2.3.3. Periodontal Hastalıkların Diabetes Mellitusu Etkileyebileceği Olası Mekanizmalar

Enflamatuvar sürecin diabetin gelişimi ve ilerlemesi üzerine etkisiyle ilgili yapılan çalışmalar daha ziyade Tip 2 DM'li bireyler üzerine odaklanmıştır. Artmış enflamatuvar markerları olan sağlıklı bireylere daha sonradan Tip 2 DM tanısı konulduğunu ve bu durumun Tip 2 DM gelişiminden önce bozulmuş glikoz toleransı sürecindeki iltihaptan kaynaklanabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur [93].

Enfeksiyon ve hiperlipidemi üzerine yapılan bazı çalışmalar, enfeksiyonun serum LDL/TRG düzeyinde anlamlı bir artışa neden olduğunu belirtmektedir. Kronik lokal ve akut sistemik enfeksiyonlar sitokin ve hormonların plazma konsantrasyonlarını değiştirerek bozulmuş lipid metabolizmasına sebep olabilirler. Çalışmalar, düşük düzeylerde dahi olsa Gram-negatif mikroorganizmalara ve/veya lipopolisakkaritlerine kronik olarak maruz kalmanın sepsis veya endotoksemi benzeri yanıtlar yaratabileceğini göstermektedir. Bu ihtimal özellikle, periodonsiyumda bağ dokusuna invaze olabilen, damarsal patolojik plaklar içinde görülebilen, sistemik antikor cevabı oluşturabilen periodontal patojenler açısından önemlidir. Periodontitis gibi oral bir enfeksiyonla periodontal mikroorganizmalara/lipopolisakkaritlerine düşük düzeyde ama kronik olarak maruz kalmak lipid metabolizmasında hipertrigliseridemi ve lipid oksidasyonuna yol açan bozukluklara sebep olabilir [2].

Yapılan bir çalışmada çiğnemenin, periodontitisi olan ve olmayan bireylerde meydana getirdiği endotoksemi incelenmiştir. 67 bireyden çiğneme öncesinde ve sonrasındaki 5-10 dakika içerisinde kan örnekleri alınmış ve incelenmiştir. Periodontitisli olmayan bireylerin %12'sinde endotoksemi görülürken bu oran, periodontitisli bireyler için %40 olarak tespit edilmiştir. Dolaşımdaki endotoksinlerin konsantrasyonu da periodontitisli bireylerde beş kat fazla bulunmuştur [125].

Kronik periodontitis sadece lokal olarak periodontal dokuları etkilemekle sınırlı kalmayıp sistemik etkilere de sebep olabilir. Periodontitisli bireylerde dişeti oluğu sıvısındaki yükselmiş sitokin (IL-1 β , TNF- α , gb.) seviyelerinin, serumdaki sitokin seviyelerini de etkileyebileceğini savunan çalışmalar mevcuttur [2;6;7]. Literatürde,

periodontal başlangıç tedavisiyle serumdaki inflamatuvar sitokin seviyelerinin azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır [9].

Proenflamatuvar sitokin olan TNF- α 'nın insülin direncine sebep olabileceğini ilk olarak Hotamisligil ve ark. savunmuştur. Yağ dokusundan metabolizmada lokal ve sistemik etkileri olan sitokinlerin üretilmesi fikri TNF- α dışında leptin, IL-6, resistin, monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1), anjiyotensinojen gibi diğer biyoaktif ürünler üzerinde de çalışma yapılmasını sağlamıştır. TNF- α , IL-6, resistin ve diğer pro ve antienflamatuvar sitokinler obeziteyle ilişkili subakut enfeksiyonun başlamasında ve ilerlemesinde rol oynarlar. MCP-1 ve diğer kemokinler ise makrofajların adipoz dokuya dönüşmelerinde etkilidirler. Bu kemokin ve sitokinler insülin direnci ve Tip 2 DM'nin gelişmesine sebep olan intrasellüler yolları aktive ederler [126].

Araştırmalar, endotoksinlere veya lipopolisakkaritlere maruz kalma sonucunda TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinlerin arttığını ve bu sitokinlerin lipid metabolizmasını etkileyerek serbest yağ asitleri, LDL ve trigliserid düzeylerini arttırdığını öne sürmektedir. Serum lipid düzeylerindeki bu değişimin hepatik lipogenezisin veya trigliserid sentezinin artışıyla veya LDL ve trigliseridin atılımındaki azalmayla oluştuğu düşünülmektedir. Bu durumda IL-1 β /TNF- α serum düzeylerindeki artış hiperlipidemiye sebep olabilmektedir. Periodontitisli bireylerde de lokal olarak üretilen sitokinlerin sistemik sitokin seviyelerini etkilemesi veya düşük seviyede asemptomatik bakteriyemi/endotoksemi sonucu sitokinlerin sistemik dolaşımında artmış seviyelerde bulunması söz konusu olabilir.

Endotoksemi ve lipopolisakkaritlere cevap olarak salgılanan IL-1 β ve TNF- α 'nın hiperlipidemi dışında başka metabolik etkileri de mevcuttur. IL-1 β 'nın β hücrelerine sitotoksik olduğu ve protein kinaz c aktivasyonuna yol açabileceği bildirilmektedir. Artmış TNF- α seviyesinin ise hücre içi insülin sinyalizasyonunu bozduğu ve diabetli bireylerde pankreatik adacıklarda makrofaj ilişkili sitotoksitenin gelişmesine katkıda bulunduğu belirtilmektedir [2].

Obezite, yağ dokusunun normal metabolik ve endokrin fonksiyonlarını değiştirebilir. Obez bireylerde düşük seviyeli kronik bir enflamasyon varlığında plazma CRP düzeyi, TNF- α , IL-6, MCP-1, IL-8 gibi inflamatuvar sitokinler ve leptin gibi multifonksiyonel proteinler artabilir [127]. Dolaşımdaki IL-6 seviyesinin 1/3'ü yağ dokusu tarafından üretilmektedir [128]. IL-6'nın aşırı üretimi vücut ağırlığında

azalmaya neden olduğu gibi, bazı durumlarda artmış sistemik IL-6 düzeyi insülin hassasiyetini arttırabilir [127]. Ayrıca IL-6, TNF- α üretimini uyarır ve bu yolla artan TNF- α insülin direncinin alevlenmesine sebep olabilir. Artmış IL-6 ve TNF- α seviyesi karaciğerde CRP üretimini de uyararak insülin direncinin artmasına neden olabilir [129;130].

Obezite ve insulin direnciyle ilişkili artmış sistemik enflamatuvar duruma ek olarak, diabetli bireylerde monosit/makrofaj fenotipindeki değişiklik periodontal patojenlerle karşılaşıldığında enflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimine neden olabilir [70]. Periodontitisli diabetik bireylerde serum sitokin seviyelerinin yükselmesi insülin direncini etkileyerek glisemik kontrolü bozabilir. Bu durum Tip 2 DM’li bireylerde periodontitisin zayıf glisemik kontrol riskini arttırmasını açıklayabilir {Taylor, 1996 206 /id}.

2.3.4. Periodontal Hastalıkların Diabetes Mellitus Üzerine Etkisi

Periodontitisin zayıf periodontal durum için risk faktörü olduğunu gösteren kanıtlar bulunduğu gibi, periodontal enfeksiyonun da diabetik bireylerde glisemik kontrol üzerine negatif etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Tip 2 DM’li Pima yerlilerinde yapılan iki yıl takipli epidemiyolojik bir çalışmada araştırmacılar, başlangıçta ileri periodontitisi olan orta veya iyi glisemik kontrollü bireylerin, başlangıçta ileri periodontitisli olmayan bireylere göre bu süreç içinde zayıf glisemik kontrollü olma ihtimallerinin altı kat fazla olduğunu tespit etmişlerdir {Taylor, 1996 206 /id}.

Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme (SRP) işlemlerine ek olarak kullanılan sistemik antimikrobiyal tedavinin glisemik kontrolü iyileştirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [132;133]. O’Connell ve ark’nın çalışmasında HbA1c değerindeki azalma yalnızca SRP uygulanan grupta %7, SRP ve sistemik doksisisiklinin bir arada kullanıldığı grupta ise %13 oranında kaydedilmiştir [133]. Tip 2 DM’li HbA1c değerleri %7,5-11 arasında değişen 52 bireyde yapılan başka bir çalışmada ise çalışma grubuna mekanik periodontal tedaviye ek olarak sistemik doksisisiklin uygulanırken, kontrol grubuna herhangi bir işlem uygulanmamıştır. Açlık kan glikozu ve HbA1c değerlerinde azalma gözlenmesine rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir [134]. Bunun yanı sıra glisemik kontrolün yalnızca SRP işlemiyle iyileşebildiğini öne süren çalışmalar da mevcuttur [135;136]. Tip 2 DM’li bireylerde periodontal tedaviye ek

olarak amoksisilin/klavulanik asit kullanılan bir çalışmada ise, HbA1c değeri yalnızca SRP uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir [137].

2005 yılında yayınlanan bir meta-analizde 1980-2005 yılları arasındaki veriler taranmış ve toplamda 456 hasta bu analize dahil edilmiştir. HbA1c düzeyindeki azalma ortalama %0,38 olarak bulunmuştur. Bu rakam sadece Tip 2 DM'li bireyler göz önünde bulundurulunca %0,66, mekanik tedaviye ek olarak antibiyotik tedavisi de gören hastalarda ise %0,71 olarak tespit edilmiştir [138].

2001 yılında yayınlanan 13 Tip 2 DM'li bireyin dahil edildiği çalışmada, cerrahi olmayan tedaviye ek olarak lokal minosiklin uygulaması da yapılmıştır. Tedavi sonrasında HbA1c değerinin %0,8 oranında azaldığı gözlemlenmiştir [23].

2.4. Araştırmada Değerlendirilen Sitokinler

2.4.1. İnterlökin 4 (IL-4)

T hücrelerinden, mast hücrelerinden ve bazofillerden salgılanan 20 kD ağırlığında antienflamatuar bir sitokindir [139;140]. IL-4 T hücrelerinin proliferasyonunu, B hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyarırken, IL-12 üretimini, IL-2 ve interferon γ aktivasyonunu baskılar. Ayrıca IL-4'ün monositlerden IL-1, TNF- α , IL-6 salınımını azalttığı da bilinmektedir [139].

Dişeti iltihabı olan alanlarda gingivitis ve periodontitis gelişiminde, IL-4'ün düşük düzeylerde olmasının önemli bir rolü olduğu öngörülmektedir [141]. Periodontitisli bireylerin DOS IL-4 konsantrasyonlarının periodontal sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu belirtilmektedir [141-143].

Periodontal başlangıç tedavisi sonrasında IL-4 DOS düzeylerinin arttığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Pradeep ve ark. 2008 yılında yayınlanan çalışmalarında kronik periodontitisli 20 bireyden periodontal başlangıç tedavisi öncesi ve sonrası DOS örnekleri almışlar ve IL-4 düzeylerini karşılaştırmışlardır. Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri sonrasında IL-4'ün pozitif olduğu örneklerin sayısının ve ortalama konsantrasyonunun arttığını, bildirmişlerdir [141]. Benzer şekilde Zhao ve ark. (2011) sistemik sağlıklı kronik periodontitisli 30 bireyin DOS IL-4 düzeylerini periodontal başlangıç tedavisi öncesi ve sonrasında karşılaştırmışlar ve tedavi sonrası IL-4 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını bildirmişlerdir [144].

2.4.2. İnterlökin 6 (IL-6)

IL-6, bağışık yanıtın ve akut-faz yanıtın düzenlenmesinde görev alan pleotropik bir sitokindir. IL-1 ve TNF- α ile ilişkili olan IL-6, bu sitokinler gibi aktive olmuş monositlerden salgılanır ve biri diğer bir sitokinin salgılanmasını tetikleyebilir.

IL-6 aktive olmuş monosit/makrofajlar, fibroblastlar, epitel ve endotel hücrelerinden salgılanmaktadır. B lenfositlerinin, hematopoetik progenitörlerin, hepatositlerin ve T lenfositlerin proliferasyonunda ve farklılaşmasında rol oynar. Travma veya enfeksiyonlar serum IL-6 seviyesini arttırmaktadır. Sepsis ve bakteriyel enfeksiyon varlığında serum IL-6 düzeyleri artmakta ve enfeksiyonun süresi ve ciddiyetine göre yüksek seviyelerde kalmaktadır.

Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, ankilozan spondilit gibi rahatsızlıklarda serum IL-6 düzeylerinde artış belirlenmiştir. İnsülin üretimi sırasında adacık fonksiyonlarını da etkileyerek DM gelişiminde rol oynayabilir [145]. Ayrıca obez bireylerin adipoz dokularından IL-6 salınımı olduğu bilinmektedir [146].

DOS' da yapılan bir çalışmada IL-6'nın periodontal hastalıklı bölgelerin şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği vurgulanmıştır [147]. Periodontitisli ve periodontal sağlıklı bireylerin periferik kan örneklerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise plazma IL-6 düzeyleri periodontitisli bireylerde daha yüksek seviyelerde bulunmuştur [7].

2009 yılında yayınlanan başka bir çalışmada ise, kronik periodontitisli 25 birey ile periodontal sağlıklı 20 bireyden başlangıç ve periodontal tedavi sonrası 3.ayda periferik kan örnekleri alınarak IL-6 düzeyleri incelenmiştir. Başlangıçta KP'li bireylerin serum IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Periodontal başlangıç tedavisini takiben periodontitisli grupta serum IL-6 düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğu belirtilmiştir [148].

2.4.3. İnterlökin 8 (IL-8)

IL-8, enfeksiyon ve enflamasyon sırasında dokudaki ve dolaşımdaki nötrofiller üzerine kemoatraktan bir etkiye sahip olan proenflamatuvar bir sitokindir. Damar ve akciğer endoteli, monositler, eozinofiller, fibroblastlar ve keratinositler tarafından üretilmektedirler. IL-8'in üretilmesinde IL-1 β ve TNF α 'nın etkisi olduğu bilinmektedir [145].

Kronik periodontitisli ve periodontal sağlıklı bireylerin DOS örneklerinde IL-1 β ve IL-8 miktarlarının incelendiği bir çalışmada, sitokinlerin total miktarının periodontitisli bireylerde daha yüksek olduğu ve her iki sitokinin total miktarının periodontal başlangıç tedavisi sonrası anlamlı bir şekilde azaldığı belirtilmiştir [149].

Agresif periodontitisli, kronik periodontitisli, gingivitisli ve periodontal sağlıklı 20'şer bireyden DOS örnekleri alınan bir çalışmada, bireylerin IL-1 β , IL-4, IL-6 ve IL-8 düzeyleri incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre periodontal hastalığa sahip bireylerin IL-8 DOS total değerlerinin periodontal sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir [143].

2.4.4. İnterlökin 10 (IL-10)

T hücrelerinden, B hücrelerinden aktive olmuş monosit ve makrofajlardan salgılanan IL-10, immün ve iltihabi yanıtı baskılamada önemli bir role sahiptir. TH2 hücre yanıtını arttırırken, TH1 yanıtını baskılar. IL-10 makrofaj fonksiyonunu, IL-12 üretimini, aktive olmuş T hücrelerinden sitokin salınımını baskımlarken, IL 1 reseptör antagonisti üretimini, B hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyarır. Ayrıca IL-10'un makrofaj kaynaklı IL-1 α , IL-6 ve IL 8 üretimini inhibe ettiğı bilinmektedir [139].

Goutoudi ve ark. 12 bireyin katılımıyla gerçekleştirdikleri çalışmalarında periodontal olarak sağlıklı 24, enflamasyonlu 72 bölgeden DOS örnekleri alarak IL-10 düzeylerini periodontal başlangıç tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırmışlardır. Sonuçlar değerlendirildiğinde, sağlıklı bölgelerde IL-10 konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu ve tedavi sonrası altıncı haftada da artış görüldüğü belirtilmiştir [150].

Passoja ve ark. 2010 yılında yayınlanan çalışmalarında kronik periodontitisli 61 ve periodontal sağlıklı 30 bireyden serum örnekleri almışlardır. Ortalama IL-10 serum düzeylerinin periodontitisli bireylere göre kontrol grubunda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir [151].

2.4.5. Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α)

Tümör nekroz faktör (TNF), mononükleer fagositler ile aktive T hücrelerinden üretilen TNF- α ve sitotoksik T hücrelerinden üretilen TNF- β olmak üzere iki formu bulunan önemli bir iltihabi mediatördür. Makrofaj ve monositler TNF'in ana kaynağıdır ve IL-1 gibi birçok sitokin TNF üretimini tetikler. Lokal hücrel etkileri arasında, polimorfonükleer lökositlerin damarsal endotele bağlanması, fagositöz aktivasyonu ve degranülasyonda artış sayılabilir.

TNF, IL-1'e benzer şekilde kemik yıkımına, kırıkta kollajenaz etkisinde artışa, proteoglikan sentezinin baskılanmasıyla proteoglikan yıkımında artışa neden olur. Ayrıca yara iyileşmesi ya da kronik enflamasyonla indüklenen fibroziste görülen fibroblast üretimini arttırır [145].

TNF- α , IL-1 ile birlikte kronik enflamatuar hastalıklarda önemli bir rol oynar ve periodontal hastalıklarda doku yıkımını başlatan bir etkileri vardır. TNF, kollajenazları uyararak bağ dokusu yıkımında, osteoklast öncü hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyararak da kemik yıkımında rol oynamaktadır [139].

Gorska ve ark. kronik periodontitisli ve periodontal sağlıklı bireylerle yaptıkları çalışmalarında serum ve dişeti biyopsi örneklerinde sitokin düzeylerini karşılaştırmışlardır. Hem serum, hem de biyopsi örnekleri incelendiğinde TNF- α düzeylerinin periodontitisli grupta daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir [4].

2010 yılında yayınlanan generalize agresif periodontitisli, kronik periodontitisli ve periodontal sağlıklı bireylerin dahil edildiği bir çalışmada ise başlangıçta alınan serum örnekleri, periodontal başlangıç tedavisi sonrası 6.ayda alınan örneklerle karşılaştırılmıştır. Başlangıç serum TNF- α düzeyleri değerlendirildiğinde generalize agresif periodontitisli grubun diğer gruplara göre daha yüksek dzeyelele sahip olduğu ve periodontal başlangıç tedavisi sonrasında bu düzeyin anlamlı bir şekilde azaldığı bildirilmiştir [152].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniklerine başvuran, yapılan klinik ve radyografik muayeneleri sonucu Kronik Periodontitis [27] tanısı konulan toplam 30 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma grubunu Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı konulmuş 15 birey oluştururken, kontrol grubunu sistemik olarak sağlıklı Kronik Periodontitisli 15 birey oluşturmaktadır.

Bireylerin seçiminde aşağıdaki kriterlere uygunluk aranmıştır;

1. Tip 2 DM dışında herhangi bir sistemik hastalıklarının bulunmaması,
2. Son bir yıl içinde periodontal tedavi görmemiş olmaları,
3. Son üç ay içinde antibiyotik kullanmamış olmaları ve sürekli antienflamatuar tedavi görmüyor olmaları,
4. Hamilelik ve emzirme döneminde bulunmamaları,
5. Günde en fazla 10 adet sigara kullanmaları,
6. Bireylerin en az 20 dişe sahip olmaları,
7. Radyografik olarak tespit edilen kemik yıkımıyla birlikte klinik ataşman seviyesinin ≥ 4 mm olması.

3.2. Çalışma Planı

Çalışma planı tabloda gösterildiği şekilde oluşturulmuştur (Tablo 3-1).

Tablo 3-1: Çalışma Planı

BAŞLANGIÇ	➤ Biyokimyasal değerlendirmeler için kan örneklerinin alınması ➤ Klinik ölçümlerin yapılması ➤ Diş yüzeyi temizliği uygulanması ve ağız hijyen eğitimi
-7. GÜN	➤ İki segment kök yüzeyi düzleştirme işleminin tamamlanması ➤ Ağız hijyen uygulamalarının kontrolü
0. GÜN	➤ Kalan iki segment kök yüzeyi düzleştirme işlemlerinin tamamlanması ➤ Ağız hijyeni uygulamalarının kontrolü
10. GÜN	➤ Ağız hijyeni uygulamalarının kontrolü
1. AY	➤ Biyokimyasal değerlendirmeler için kan örneklerinin alınması ➤ Klinik ölçümlerin yapılması ➤ Supragingival diş yüzeyi temizliği ve cila işlemlerinin yapılması ➤ Ağız hijyeni uygulamalarının kontrolü
2. AY	➤ Supragingival diş yüzeyi temizliği ve cila işlemlerinin yapılması ➤ Ağız hijyeni uygulamalarının kontrolü
3. AY	➤ Biyokimyasal değerlendirmeler için kan örneklerinin alınması ➤ Klinik ölçümlerin yapılması ➤ Supragingival diş yüzeyi temizliği ve cila işlemlerinin yapılması ➤ Ağız hijyeni uygulamalarının kontrolü

3.3. Klinik Ölçümler

İ.Ü. Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanan çalışmamıza katılmayı kabul eden tüm bireylere ayrıntılı bilgi verildikten sonra aydınlatılmış onam imzalatılmıştır. Sistemik ve oral anamnez alındıktan sonra periodontal durumu tespit etmek amacıyla klinik indeksler uygulanmıştır. Ölçümler, bütün dişlerde altı bölgede (mezio-vestibül, mid-vestibül, distovestibül, meziolingual, lingual, disto-lingual) yapılmıştır. Periodontal tedavi öncesi durumun tespiti amacıyla yapılan ölçümler tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda da tekrarlanarak iyileşme yanıtı değerlendirilmiştir. Ölçümlerde 0,5 mm çapında Williams tipi periodontal sonda¹ kullanılmıştır.

3.3.1. Plak İndeksi (Silness-Löe, 1964) [153]

Tüm dişler pamuk tamponlarla izole edilip hava spreyi ile kurutulduktan sonra dişler üzerinde bulunan mikrobiyal dental plak gözle ve diş hekimliği sondası ile değerlendirilmiştir.

İndekste skorlandırma şu şekildedir:

Skor 0: Gözle muayenede ve sonda ile kazındığında dişeti kenarında plak yok

Skor 1: Sonda ile kazındığında plak varlığı

Skor 2: Gözle de görülebilir birikim

Skor 3: Mevcut birikim interdental bölgeyi tamamen doldurmuş.

3.3.2. Gingival İndeks (Löe-Silness, 1963)[154]

Kesici ve kanin dişler ile küçük azılarda dişlerin vestibül ve oral yüzeylerinde mezial veya distal köşe çizgileri ile palatinal/lingual orta noktalar, büyük azı dişlerde ise tüberkül tepeleri rehber alınarak ölçüm gerçekleştirilmiştir. Dişetinin iltihapsal düzeyini belirleme amacıyla yapılmıştır.

İndekste skorlandırma şu şekildedir:

Skor 0: Sağlıklı dişeti

¹ Hu Friedy, Illionis, ABD

Skor 1: Hafif iltihap, renkte hafif değişiklik, ödem ve parlaklık, sondalama esnasında kanama yok

Skor 2: Orta derecede iltihap, kızarıklık, ödem, kanama, sondalama esnasında kanama.

Skor 3: Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve ödem, ülser, spontan kanamaya eğilim.

3.3.3. Sondalanabilir Cep Derinliği

Sondalanabilir cep derinliği orta düzeyde bir sondalama kuvveti uygulandığında dişeti kenarı ile periodontal sondanın ucu arasındaki mesafe olarak ölçölmüştür. Serbest dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafe ölçölerek kaydedilmiştir.

3.3.4. Sondalamada Kanama

Sondalanabilir cep derinliği ölçümünü takiben en az 25-30 sn. sonra gözle değerlendirme yapılmıştır.

İndekste skorlandırma şu şekildedir:

Skor 0: Kanama yok

Skor 1: Kanama var

3.3.5. Klinik Ataşman Seviyesi

Klinik ataşman seviyesi orta düzeyde bir sondalama kuvveti uygulandığında periodontal sondanın ucu ile mine-sement sınırı arasındaki mesafe olarak ölçölmüştür. Dişeti çekilmesi olan bölgelerde klinik ataşman seviyesi sondalanabilir cep derinliği ile serbest dişeti kenarı konum değişikliğinin toplamı olarak hesaplanmıştır. Dişeti çekilmesi olmayan bölgelerdeyse sondalanabilir cep derinliğinden mine-sement sınırı ile serbest dişeti kenarı arasındaki mesafe çıkarılarak hesaplama yapılmıştır.

3.4. Tedavi Planı

Uygulanacak periodontal tedavi öncesinde tüm bireylere mikrobiyal dental plak ve periodontitis ilişkisi anlatılmış, ağız bakımı ve uygulamaları hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir. Başlangıç periodontal tedavisinin ilk aşamasında diş fırçalama yöntemi olarak Modifiye Bass methodu anlatılmış, arayüz bakımında ise dışarısı fırçaları ile dişipi kullanımı konusunda eğitim verilmiştir. Supragingival ve subgingival diş yüzeyi

temizliğinde ultrasonik aletler² ve el aletleri³ kombine kullanılmıştır. Supragingival temizlik sonrası cila patı ve naylon kıllı fırça kullanılarak polisaj işlemi yapılmıştır. El aleti olarak azaltılmış Gracey seti kullanılmıştır (5-6, 7-8, 11-12, 13-14). Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri yaklaşık onbeş günlük süre içinde bitirilmiştir. Başlangıç tedavisinin bitirilmesinden on gün sonra, genel ağız hijyeni açısından yeniden değerlendirilen bireyler üç ay takip edilmiştir. 1. ve 3. aylarda ağız içi kayıtlar, sistemik değerlendirmeler tekrarlanmış, supragingival diş yüzeyi temizliği ve ağız hijyen uygulaması kontrolleri yapılmıştır. 2. ay kontrolünde de bireylere supragingival diş yüzeyi temizliği yapılarak, ağız hijyen uygulamaları kontrol edilmiştir. Takip dönemi sona erdikten sonra çalışma grubundaki bireyler flap operasyonları ve rejeneratif uygulamalar bakımından değerlendirilmek üzere rutin protokole alınmıştır.

3.5. Vücut Kitle İndeksi

Vücut Kitle İndeksi (VKİ), yetişkinlerde kilonun boya göre oranını belirlemede en yaygın kullanılan yöntemdir. VKİ, kg cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü <18,5 kg/m²'yi zayıf, 18,5-24,9 kg/m²'yi normal kilolu, 25-29,9 kg/m²'yi aşırı kilolu ve ≥30 kg/m²'yi obez olarak sınıflandırmaktadır [155].

² Dentsply/Cavitron™, SPS, 30 K, TFI 1000, Dentsply, ABD

³ Gracey, SAS 56,SAS 7-8, SAS,11-12,SAS13-14

3.6. Biyokimyasal Değerlendirmeler

Çalışmamızda klinik ölçümlerin yapıldığı gün ön kol veninden toplanan kan örneklerinden serum elde edilmiş ve elde edilen serum örneklerinde IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α düzeyleri değerlendirilmiştir. Serum sitokin düzeylerinin tayini Hemakim Araştırma Laboratuvarı'nda Milliplex yüksek hassasiyetli insan sitokin kitleriyle (Millipore Corporation, ABD), Luminex cihazıyla (AtheNa Multi-Lyte ANA Test System, Zeus Scientific Inc, ABD) yapılmıştır.

3.6.1. Periferik Kan Örneklerinin Toplanması

Periferik venöz kan örnekleri bireylerin ön kol veninden iğne ve pıhtılaşma önleyici herhangi bir ajan içermeyen vakumlu tüplerle elde edilmiştir. Tüpler içerisindeki kan örnekleri santrifüj cihazında 4000 devirde 10 dakika süreyle santrifüj edilmiştir.

Elde edilen serum örnekleri ependorf tüpler içerisinde -80 derecede analiz gününe kadar saklanmıştır.

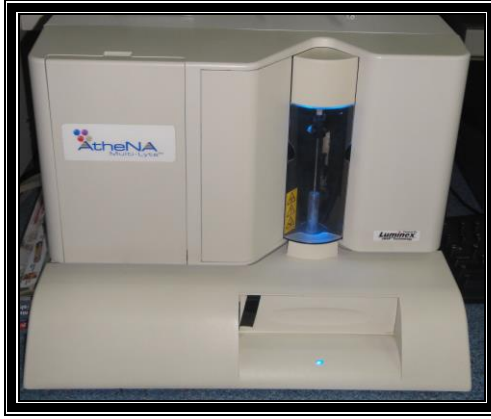
3.6.2. Analizlerde Kullanılan Gereçler



Şekil 3-1: Girdaplı tüp karıştırıcı, vortex cihazı (Elektro-mag, Türkiye)



Şekil 3-2: Mikroplak yatay karıştırıcısı (Barnstead/Lab-Line, Malezya)

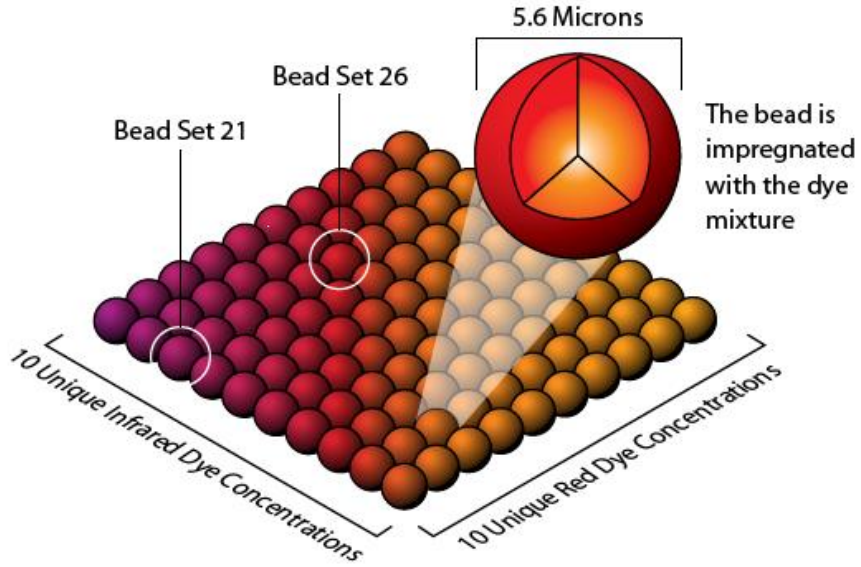


Şekil 3-3: Luminex cihazı (Linco Research, ABD)

3.6.3. Luminex Cihazının Çalışma Prensipleri

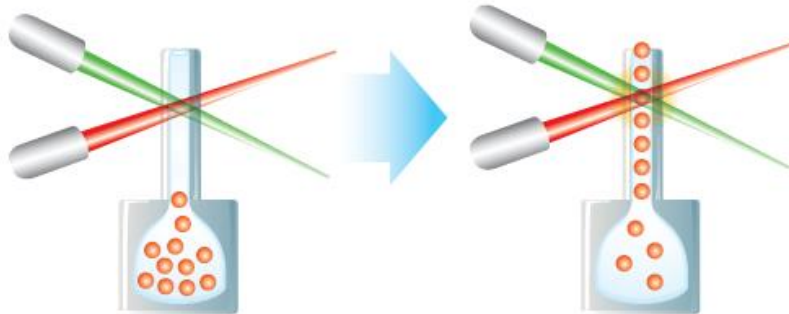
Luminex xMAP teknolojisi flow sitometri, mikro küreler, lazer, dijital görüntüleme gibi mevcut teknolojilerin birleşimiyle oluşturulmuştur. Diğer yöntemlere kıyasla daha az örnekle ve daha az maliyetle, daha kısa zamanda sonuca ulaşılmaktadır.

xMAP teknolojisinde kırmızı ve kırmızımsı yeşil floresan boyalar ile içten boyanmış 5,6 mikron boyutundaki mikro küreler kullanılır (Şekil 3-4). Bu boyaların farklı miktarlarda kullanımıyla 100 farklı mikro küre (boncuk) elde edilmektedir. Her küre iki boyanın farklı oranlardaki karışımı sonucunda kendine özel bir spektrumda tanımlanabilmektedir.

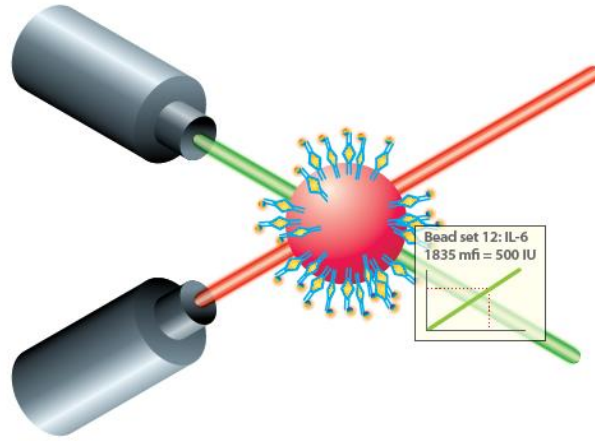


Şekil 3-4: xMAP teknolojisinde kullanılan mikro küreler

Mikro küreler, antijen, antikor, oligonükleotit, enzim substrat ve reseptör içerebilirler. Mikro küre tarafından test örneğinden bir analit yakalandığında farklı bir floresan boya ile etiketli raportör molekül her bir mikro küre üzerinde reaksiyonu tamamlamak için devreye girer. Mikro küreler büyük bir hızla işaretlemek amacıyla kendilerine emdirilen boyaları tanımlayabilen bir lazerin (kırmızı lazer-635 nm) önünden geçerler (Şekil 3-5). İkinci bir lazer ise (yeşil lazer-532 nm) raportör üzerindeki floresan boyayı uyarır (Şekil 3-6). Son olarak yüksek hızlı dijital işlemcileri bir mikro küreyi tanımlar ve floresan raportör sinyalleri sayesinde mikro kürenin ait olduğu reaksiyonun sonucunu kantitatif olarak ölçerler.



Şekil 3-5: Mikro kürelerin tanımlanmaları sırasında lazerlerin önünden geçişi



Şekil 3-6: Mikro kürelerin lazerler tarafından tanımlanması

3.6.3.1. Yüksek Hassasiyetli İnsan Sitokin Kitinin İçeriği

- Yüksek hassasiyetli sitokin standardı (aranılan tüm sitokin antijenlerini belli bir oranda içerir)
- Yüksek hassasiyetli kontroller 1 ve 2
- Serum matrisi (% 0.08 sodyum azid içerir)
- 96 kuyucuklu filtre tabanlı mikro plak ve yapışkan kağıtları
- Analiz tamponu
- Yıkama tamponu
- Yüksek hassasiyetli sitokin ikincil (detection) antikorlar (aranılan sitokinlere ilişkin ikincil antikorları içeren reaktif)
- Streptavidin-Fikoeritin (İkincil antikorları tanımlayabilmek amacıyla kullanılan fluoresan madde)
- Karıştırma şişesi
- Antikor boncukları (test edilmek istenen sitokinlere özel antikorlar ile kaplı mikro küreleri içeren süspansiyonlar)
- Okuma solüsyonu (luminex cihazında okuma öncesi plağa yerleştirilen solüsyon)

3.6.3.2. Çalışma Öncesi Kullanılacak Reaktiflerin Hazırlanması

- Antikor kaplı mikro kürelerin hazırlanması: Her sitokine özel mikro kürelerin bulunduğu şişeler tek tek 30 saniye boyunca sonicate cihazına yerleştirilip, ardından bir dakika vortekslendi (Şekil 3-1). Bu işlemle birbirine yapışma ihtimali olan boncuklar birbirinden ayrılarak iyice karıştırılması sağlandı. Her bir antikor şişesinden 150 µL alınarak başlangıçta boş olan karıştırma şişesine eklendi. Elde edilen karışıma toplam hacim 3 mL olana kadar analiz tamponundan eklenerek ve vortekslendi.
- Kontollerin hazırlanması: Liyofilize haldeki Konrol 1 ve 2 250 µL'lik deiyonize su ile karıştırılarak birkaç kez vortekslendi. 5-10 dakika dinlendirildi.
- Yıkama tamponunun hazırlanması: 10X yıkama tamponu oda sıcaklığına getirildi. 30 mL yıkama tamponu 270 mL deiyonize suyla seyreltildi.
- Serum matriksinin hazırlanması: Liyofilize serum matriksi içeren şişeye 5 mL deiyonize su katıldı. İyice karıştırıldıktan sonra en az 10 dakika bekletildi.
- Yüksek hassasiyetli sitokin standardının hazırlanması:
 1. Liyofilize olan standarda 250 µL deiyonize su katılarak 2000 pg/mL'lik konsantrasyon elde edildi. Birkaç kez karıştırıldıktan sonra 10 saniye boyunca vortekslendi. 5-10 dakika bekletilen karışım bir ependorf tüpü içerisine aktarıldı.
 2. Örnekleri değerlendirmek için bir standart eğri çizilmek istendiğinde standardın seri dilüsyonu ile altı farklı konsantrasyonda standart daha elde edilir. Bu farklı konsantrasyonlardaki standartları elde etmek için altı boş ependorf tüpünün herbirine 200 µL'lik analiz tamponlarından konuldu. 2000 pg/mL'lik standarttan 50 µL alınarak bu ependorflardan birine aktarıldı. Böylece standart seyreltilerek 400 pg/mL'lik standart elde edildi. 400 pg/mL'lik standarttan alınan 50 µL bir diğer ependorfa aktarıldı ve böylece 80 pg/mL'lik standart elde edildi. Bu yöntemle yapılan seri dilüsyonlar sonucu 2000, 400, 80, 16, 3,2, 0,64 ve 0,13 pg/mL'lik yedi farklı standart elde edilmiş olur.

3.6.3.3. Testin Uygulanması

İşlemlere başlanmadan önce kullanılacak tüm reaktifler oda sıcaklığına (20-25°C) getirildi. Test sırasında 96 kuyu içeren, vakum uygulandığında sıvıyı geçirecek ancak boncukları geçirmeyecek porlara sahip olan filtre tabanlı bir mikro plak kullanıldı (Şekil 3-7).

İlk olarak filtre tabanlı plağın her bir kuyusuna 200 μ L 1X yıkama tamponu pipetlendi. Üzeri yapışkan kağıdı ile kapatılarak 10 dakika boyunca oda sıcaklığında 500 rpm'de karıştırıldı. Plak vakumlanarak yıkama tamponu ortamdan uzaklaştırıldı. Plak vakum pompasına bağlı olan manifolddan alınarak kağıt havlu üzerine yerleştirildi ve kalan yıkama tamponu bu yolla havluya emdirildi.

Her kuyuya 25 μ L antikor mikro kürelerinden pipetlendi (Şekil 3-8). Plak vakum manifolduna yerleştirildi. Fazla sıvı kağıt havlular yardımıyla ortamdan uzaklaştırıldı. 96 kuyunun ilk 14 kuyusuna duplike çalışılacak olan standartlardan 50 μ L her bir kuyuya gelecek şekilde yerleştirildi. Sonraki dört kuyuya da yine duplike çalışılan kontrol 1 ve 2'den 50'şer mikrolitre yerleştirildi. Örneklerin yerleştirileceği kalan kuyulara 50 μ L analiz tamponu eklendi. Arkasından tüm kuyulara 50 μ L serum matriksi ilave edildi. İlk 18 kuyu dışında kalan örnek kuyularına 50 μ L örneklerden pipetlendi. Üzeri yapıştırma kağıdıyla kaplanan plak alüminyum folyoya sarılarak ışık alması engellendi. Filtre tabanlı plak 4°C' de Şekil 3-2'de görülen plak karıştırıcı üzerine yerleştirilerek gece boyunca (16-18 saat) 500 rpm'de inkübe edildi. Bu inkübasyon süresince standartların içindeki sitokin antijenlerinin mikro kürelerin üzerindeki antikorlara bağlanması amaçlandı (Şekil 3-9).

Bekleme süresi sonunda plak yeniden vakumlandı ve sıvı ortamdan uzaklaştırıldı. Her bir kuyuya 200 μ L yıkama tamponu eklenerek plak yıkandı ve vakumlandı. Yıkama ve vakumlama işlemi bir kez daha tekrar edildikten sonra artan sıvı kağıt havlularla ortamdan uzaklaştırıldı.

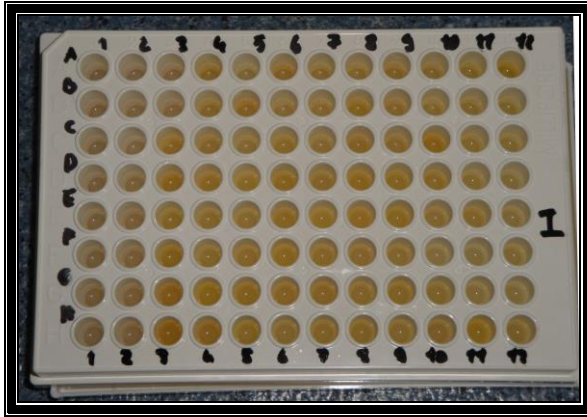
Her bir kuyuya 50 μ L ikincil antikor (detection) eklendi. Plak yapıştırma kağıdı ile kapatılarak alüminyum folyoya sarıldı ve oda sıcaklığında bir saat boyunca plak çalkalayıcıda inkübe edildi. İkincil antikorlar gece boyunca bağlanmış olan antijen-antikor yapılarına bağlanarak tanımlanmalarına yardımcı oldular (Şekil 3-10).

Bir saatin sonunda tüm kuyulara 50 μ L Streptavidin-Fikoeritin ilave edildi. Plak tekrar yapıştırma kağıdı ve alüminyum folyoyla kapatılarak 30 dakika boyunca oda

sıcaklığında plak çalkalayıcıda inkübe edildi. Streptavidin-Fikoeritin ikincil antikorlara bağlanarak ihtiyacımız olan ışımı sağladı.

İnkübasyon süresi sonunda plak yeniden vakumlandı. Her bir kuyuya 200 μ L yıkama tamponu eklenerek plak yıkandı ve vakumlandı. Yıkama ve vakumlama işlemi bir kez daha tekrar edildikten sonra artan sıvı kağıt havlularla ortamdan uzaklaştırıldı.

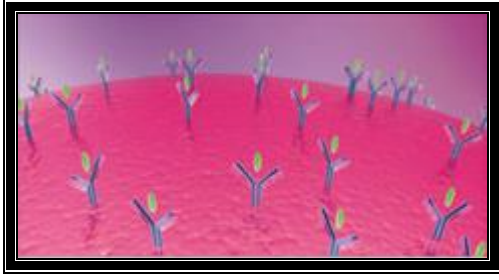
Her bir kuyuya 100 μ L okuma solüsyonu eklendi. Vakumlama işleminden sonra tabandaki filtreye yapışmış olabilecek mikro kürelerin tekrar yüzer hale gelmesi için beş dakika çalkalayıcıda bekletilen plak okuma işleminin tamamlanması için Şekil 3-3'de görülen Luminex cihazına yerleştirildi (Şekil 3-11).



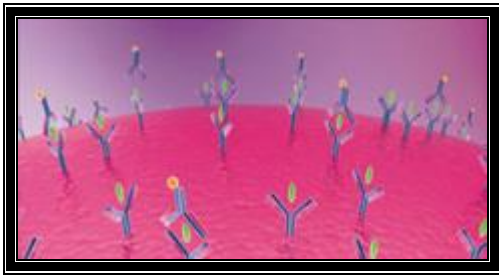
Şekil 3-7: Filtre tabanlı mikro plak



Şekil 3-8: Antikorla kaplı mikro küreler



Şekil 3-9: Mikro kürelere örneklerin eklenmesi ve analitlerin yakalanması



Şekil 3-10: Floresanla işaretli ikincil antikorların eklenmesi



Şekil 3-11: Boyanmış mikro küreleri ve işaretlenmiş ikincil antikorları tanıyan lazerler

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences) Software programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra normal dağılım göstermeyen niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Parametrik varsayımların sağlanıp sağlanmadığını test etmek için Kolmogorov-Smirnov test yapıldı. Niceliksel verilerin, iki bağımsız grubun parametrik test varsayımların

sağlanmaması halinde karşılaştırmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Niceliksel verilerin, iki bağımsız grubun parametrik test varsayımların sağlanması halinde karşılaştırmasında Student t Testi kullanıldı. İki ölçüm değişkeninin karşılaştırmasında parametrik varsayımlar sağlanıyorsa Paired Sample t Test, parametrik varsayımlar sağlanmıyorsa Wilcoxon Signed Rank Test uygulandı.

4. BULGULAR

Çalışmamız, Şubat 2008-Aralık 2010 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniklerine başvuran ve çalışma kriterlerine uyan 30 bireyin katılımıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmamıza katılan bireylerin yaş aralığı 33-58 arasında olup, yaş ortalaması ise 45,8'dir. Bireylerin 17'si (%56,7) kadın, 13'ü (%43,3) erkektir. Çalışma grubunu Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı konulmuş 15 (%50) birey oluştururken, kontrol grubunu Kronik Periodontitis haricinde sistemik olarak başka bir rahatsızlığı bulunmayan 15 (%50) birey oluşturmaktadır. Çalışmaya katılan bireylere ait demografik veriler Tablo 4-1'de görülmektedir. Çalışma grubunu oluşturan bireylerin 7'si kadın, 8'i erkekken, kontrol grubunu oluşturanların 10'u kadın ve 5'i erkektir. Gruplar arasında sigara kullanım dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (Tablo 4-2).

Çalışmamızda tüm ölçümler ve örneklemeler toplam üç defa yapılmıştır. İlk ölçümler başlangıç değerlerini, ikinci ölçümler tedavi sonrası 1.ay ve 3. ölçümler ise tedavi sonrası 3. ay değerlerini yansıtmaktadır.

Tablo 4-1: Demografik veriler

		n	%	χ²	df	p^a
Cinsiyet	Kadın	17	56,7	0,533	1	0,465
	Erkek	13	43,3			
Grup	Kontrol	15	50	0,000	1	1,000
	Çalışma	15	50			
Sigara Kullanımı	Sigara Kullanmayan	23	76,7	8,533	1	0,003
	Sigara Kullanan	7	23,3			
	Toplam	30	100			

a. Ki-Kare Testi

Tablo 4-2: Sigara kullanımının gruplara göre dağılımı

		Kontrol		Çalışma		p ^a
		n	%	N	%	
Sigara Kullanımı	Sigara Kullanmayan	12	80,00	11	73,30	0,500
	Sigara Kullanan	3	20,00	4	26,70	

a. Fisher's Exact Test

Çalışmamıza katılan bireylerin vücut kitle indeksi ortalamaları değerlendirildiğinde, çalışma grubu VKİ ortalamasının ($32,69 \pm 4,982$), kontrol grubu VKİ ortalamasına ($27,5 \pm 2,748$) göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek olduğu görülmektedir ($p=0,002 < 0,01$) (Tablo 4-3).

Çalışma grubunu oluşturan bireylerin ortalama DM süresi $6,93 \pm 3,654$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 4-3).

Tablo 4-3: Çalışmaya katılan bireylerin vücut kitle indeksi (VKİ) ve DM süresi ortalamaları

	Kontrol		Çalışma		Test Değeri	p ^a
	Ort.	± S.S.	Ort.	± S.S.		
VKİ	27,50	± 2,748	32,69	± 4,982	-3,535	0,002
DM Süresi (yıl)	.	± .	6,93	± 3,654		

a. Student t Test

Çalışma grubundan bir bireyin başlangıç ve periodontal başlangıç tedavisi sonrası 1.ay fotoğrafları ve başlangıç röntgeni Şekil 4-1, Şekil 4-2 ve Şekil 4-3'te görülmektedir.



Şekil 4-1:Çalışma grubundan bir bireyin başlangıç fotoğrafları



Şekil 4-2: Şekil 4-1'de başlangıç fotoğrafları görülen bireyin periodontal tedavi sonrası 1. ay fotoğrafları



Şekil 4-3: Şekil 4-1'deki bireyin başlangıç röntgeni

4.1. Klinik Bulgular

Tablo 4-4: Klinik Ölçümlerin Gruplara Göre Değerlendirilmesi

	Kontrol			Çalışma			Test Değeri	p ^a
	Ort.	±	S.S.	Ort.	±	S.S.		
Plak İndeksi Başlangıç	1,83	±	0,304	1,65	±	0,300	1,620	0,117
Plak İndeksi 1. Ay	0,35	±	0,138	0,43	±	0,234	-1,123	0,273
Plak İndeksi 3. Ay	0,32	±	0,174	0,46	±	0,193	-2,003	0,055
Sondalamada Kanama (%) Başlangıç	73,00	±	15,651	75,73	±	12,182	-0,534	0,598
Sondalamada Kanama (%) 1. Ay	13,86	±	7,076	22,35	±	7,629	-3,162	0,004**
Sondalamada Kanama (%) 3. Ay	15,43	±	5,719	24,24	±	11,578	-2,644	0,015*
Gingival İndeks Başlangıç	1,54	±	0,287	1,60	±	0,211	-0,659	0,515
Gingival İndeks 1. Ay	0,33	±	0,161	0,53	±	0,218	-2,740	0,011*
Gingival İndeks 3. Ay	0,30	±	0,089	0,58	±	0,217	-4,570	0,0001**
Sondalanabilir Cep Derinliği Başlangıç	4,12	±	0,428	4,13	±	0,440	-0,038	0,970
Sondalanabilir Cep Derinliği 1. Ay	2,28	±	0,339	2,34	±	0,283	-0,514	0,611
Sondalanabilir Cep Derinliği 3. Ay	2,31	±	0,288	2,34	±	0,258	-0,287	0,776
Klinik Ataşman Seviyesi Başlangıç	4,49	±	0,411	4,78	±	0,579	-1,563	0,129
Klinik Ataşman Seviyesi 1. Ay	2,73	±	0,421	3,07	±	0,752	-1,501	0,145
Klinik Ataşman Seviyesi 3. Ay	2,75	±	0,498	3,06	±	0,726	-1,360	0,185

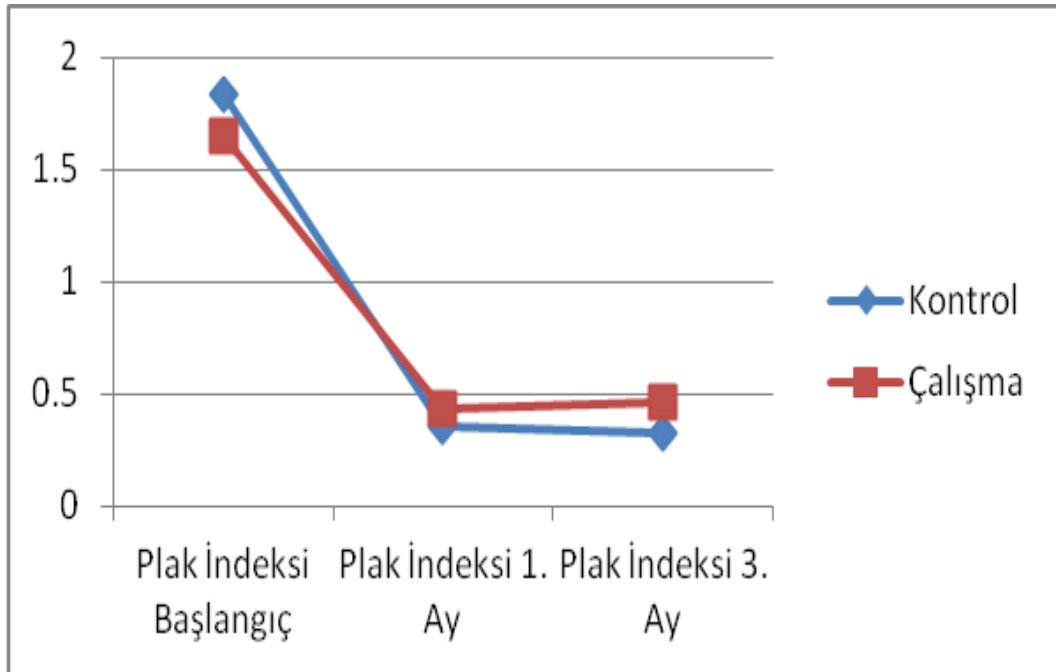
a. Student t Test

* p<0,05

**p<0,01

4.1.1. Klinik Bulguların Gruplar Arası Değerlendirilmesi

Başlangıç Plak İndeksi (PI) değerleri incelendiğinde diabetes mellituslu ve kronik periodontitisi olan çalışma grubuyla, sadece kronik periodontitisli kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,117>0,05$). Gruplar arası değerlendirmede PI değerlerinde, periodontal başlangıç tedavisi sonrasında 1. ay ($p=0,273>0,05$) ve 3. ayda ($p=0,055>0,05$) da istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemektedir (Tablo 4-4) (Şekil 4-4).

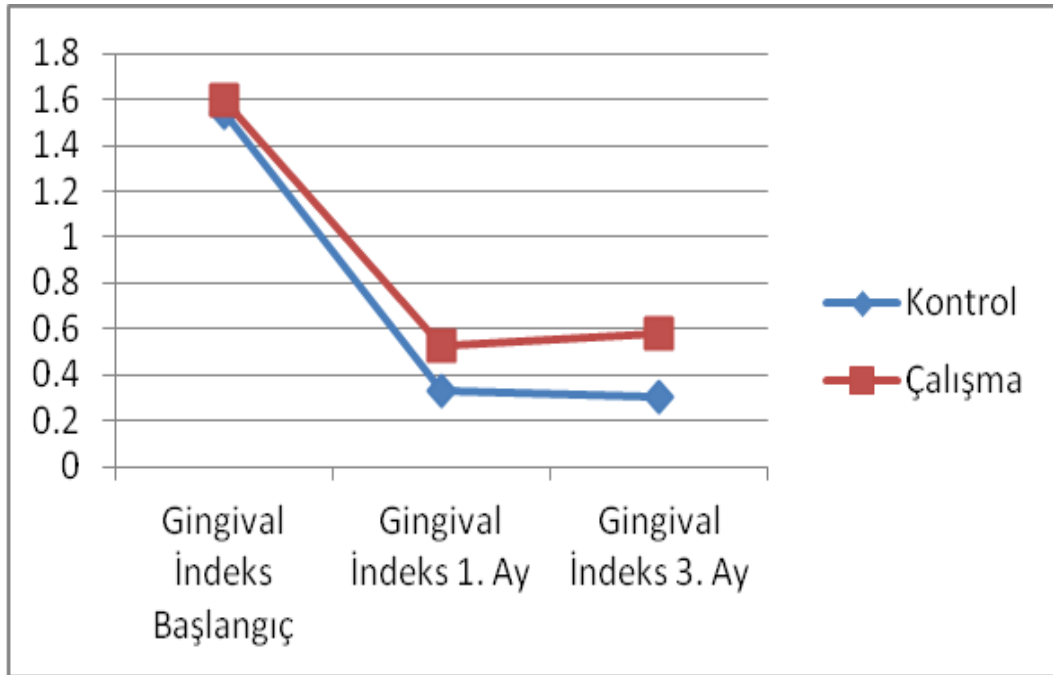


Şekil 4-4: Plak İndeksi Ölçümlerinin Gruplar Arası İncelenmesi

Kontrol grubu Gingival İndeks (GI) başlangıç ortalaması ($1,54 \pm 0,287$) ile çalışma grubu GI başlangıç ortalaması ($1,6 \pm 0,211$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,515 > 0,05$).

Tedavi sonrasında, kontrol grubu GI 1. ay ortalaması ($0,33 \pm 0,161$) ile çalışma grubu GI 1. ay ortalaması ($0,53 \pm 0,218$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,011 < 0,05$). Kontrol grubu GI 1. ay ortalaması çalışma grubu GI 1. ay ortalamasına göre anlamlı düzeyde düşüktür.

Gingival indeksin tedavi sonrası 3.ay değerleri incelendiğinde; kontrol grubu ortalamasının ($0,3 \pm 0,089$), çalışma grubu ortalamasından ($0,58 \pm 0,217$) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşük olduğu görülmüştür ($p=0,0001 < 0,01$) (Tablo4-4) (Şekil 4-5).

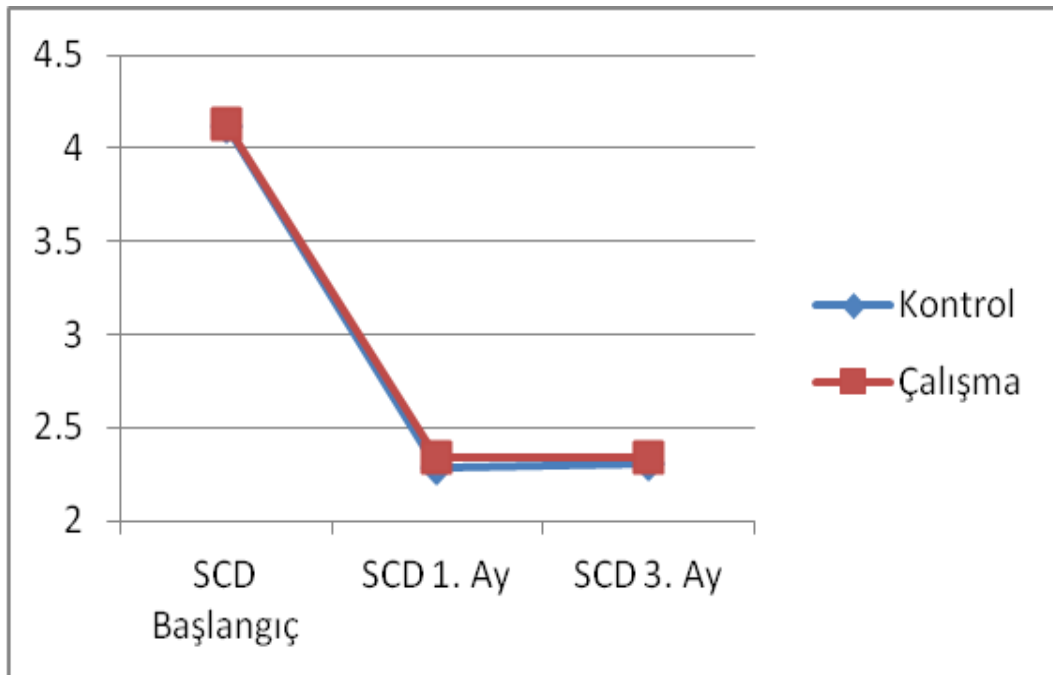


Şekil 4-5: Gingival İndeks Değerlerinin Gruplar Arası İncelenmesi

Kontrol grubu Sondalanabilir Cep Derinliği (SCD) başlangıç ortalaması ($4,12 \pm 0,428$) ile çalışma grubu SCD başlangıç ortalaması ($4,13 \pm 0,44$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,97 > 0,05$).

Periodontal başlangıç tedavisini takiben 1.ay kontrol grubu SCD ortalaması ($2,28 \pm 0,339$) ile çalışma grubu SCD ortalaması ($2,34 \pm 0,283$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,611 > 0,05$).

Kontrol grubu SCD 3.ay ortalaması ($2,31 \pm 0,288$) ile çalışma grubu SCD 3.ay ortalaması ($2,34 \pm 0,258$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,776 > 0,05$) (Tablo 4-4) (Şekil 4-6).

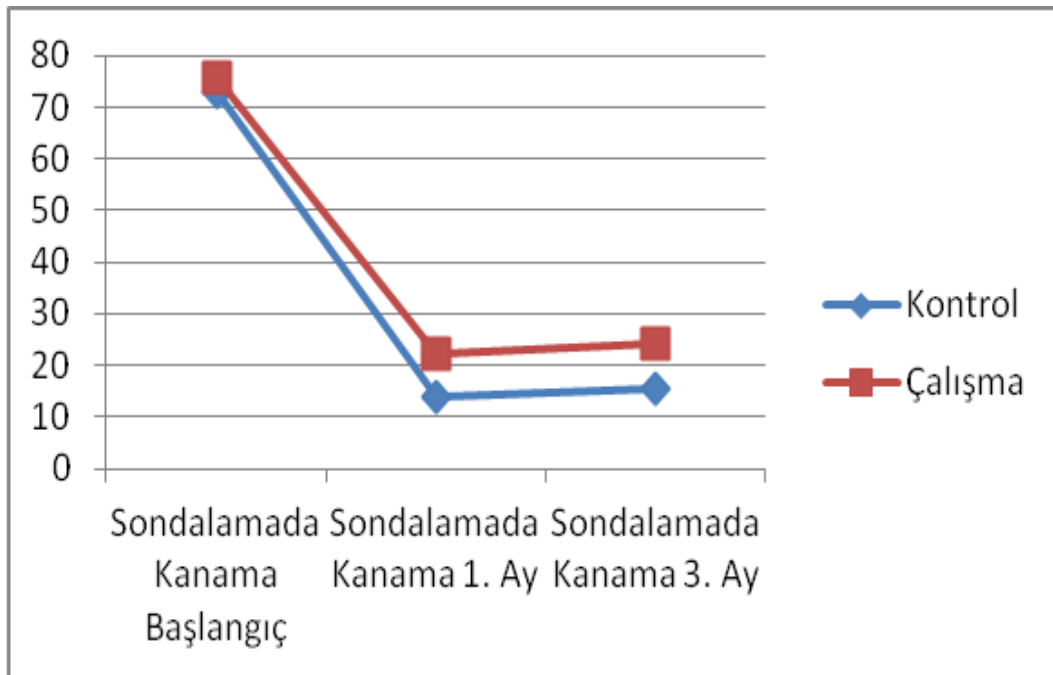


Şekil 4-6: Sondalanabilir Cep Derinliği Değerlerinin Gruplar Arası İncelenmesi

Kontrol grubu Sondalamada Kanama (SK) başlangıç ortalaması ($73 \pm 15,651$) ile çalışma grubu SK başlangıç ortalaması ($75,73 \pm 12,182$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,598 > 0,05$).

Periodontal başlangıç tedavisi sonrası, kontrol grubu SK 1. ay ortalaması ($13,86 \pm 7,076$) ile çalışma grubu SK 1. ay ortalaması ($22,35 \pm 7,629$) arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,004 < 0,01$). Kontrol grubu SK 1. ay ortalaması, çalışma grubu SK 1. ay ortalamasına göre anlamlı düzeyde düşüktür.

Tedavi sonrasında kontrol grubu SK 3. ay ortalaması ($15,43 \pm 5,719$) ile çalışma grubu SK 3. ay ortalaması ($24,24 \pm 11,578$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,015 < 0,05$). Kontrol grubu SK 3. ay ortalaması, çalışma grubu SK 3. ay ortalamasına göre anlamlı düzeyde düşüktür (Tablo 4-4) (Şekil 4-7).

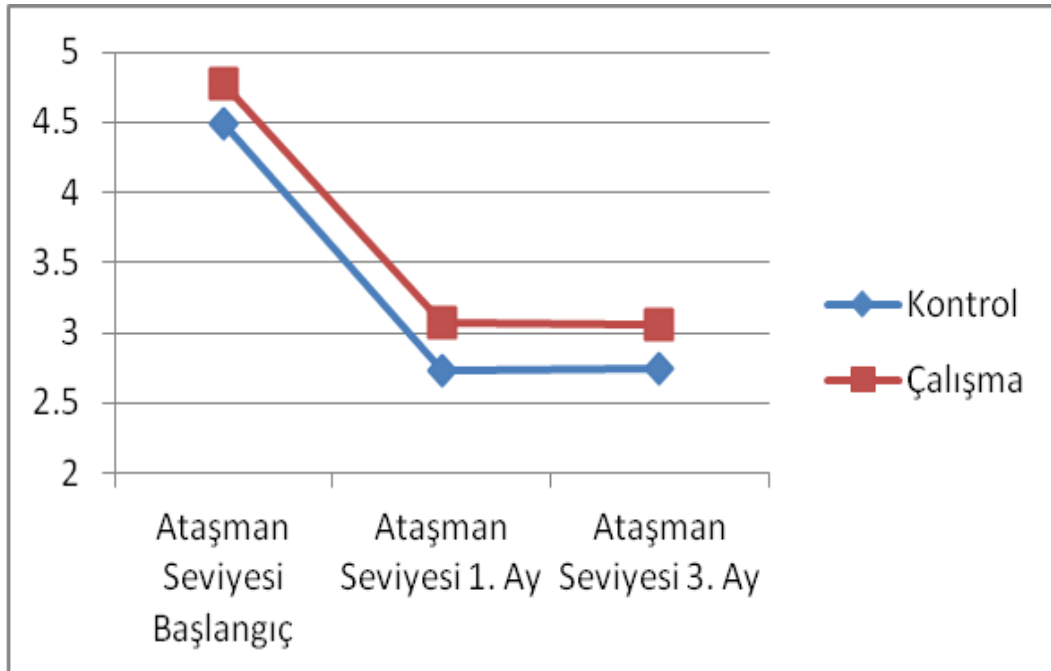


Şekil 4-7: Sondalamada Kanama Değerlerinin Gruplar Arası İncelenmesi

Kontrol grubu Klinik Ataşman Seviyesi (KAS) başlangıç ortalaması ($4,49 \pm 0,411$) ile çalışma grubu KAS başlangıç ortalaması ($4,78 \pm 0,579$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,129 > 0,05$).

Periodontal başlangıç tedavisi sonrası 1.ay KAS değerlendirildiğinde, kontrol grubu ortalaması ($2,73 \pm 0,421$) ile çalışma grubu ortalaması ($3,07 \pm 0,752$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,145 > 0,05$).

Tedavi sonrası KAS 3.ay değerleri incelendiğinde, kontrol grubu ortalaması ($2,75 \pm 0,498$) ile çalışma grubu ortalaması ($3,06 \pm 0,726$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,185 > 0,05$) (Tablo 4-4) (Şekil 4-8).



Şekil 4-8: Klinik Ataşman Seviyesi Değerlerinin Gruplar Arası İncelenmesi

4.1.2. Sondalanabilir Cep Derinliği Seviyelerinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi

Tablo 4-5: Sondalanabilir Cep Derinliği Seviyelerinin Gruplar Arası Değerlendirilmesi

	Kontrol			Çalışma			Test Değeri	p ^a
	Ort.	±	S.S.	Ort.	±	S.S.		
SCD ≥5mm Başlangıç (%)	34,30	±	11,439	37,44	±	15,421	-0,633	0,532
SCD <5mm Başlangıç (%)	65,70	±	11,439	62,56	±	15,421	0,633	0,532
SCD ≥5mm 1.AY (%)	5,50	±	5,163	3,05	±	3,871	1,470	0,153
SCD <5mm 1.AY (%)	94,49	±	5,183	96,94	±	3,877	-1,470	0,153
SCD ≥5mm 3.AY (%)	5,57	±	4,674	2,74	±	3,318	1,915	0,066
SCD <5mm 3.AY (%)	94,42	±	4,689	97,26	±	3,324	-1,914	0,066

a. Student t Test

Çalışmaya katılan bireylerin 5mm'den sıg ve 5mm ve üzeri olan sondalanabilir cep derinliği değerleri yüzdesel olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında sıg ve derin ceplerin yüzdeleri açısından başlangıç, tedavi sonrası 1. ve 3.aylarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4-5).

4.1.3. Klinik Bulguların Grup İçi Değerlendirmesi

Tablo 4-6: Kontrol Grubu Plak İndeksi Değerlerinin Karşılaştırması

			T	df	p ^a
Plak İndeksi Başlangıç	-	Plak İndeksi 1.ay	15,897	14,000	0,0001**
Plak İndeksi Başlangıç	-	Plak İndeksi 3.ay	15,315	14,000	0,0001**
Plak İndeksi 1.ay	-	Plak İndeksi 3.ay	0,782	14,000	0,447

a. Paired Sample T Test

**p<0,01

Kontrol Grubu Plak İndeksi başlangıç değerleri ile kontrol grubu plak indeksi tedavi sonrası 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,0001<0,01$). Kontrol grubu PI başlangıç değerleri, 1.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 4-6).

Kontrol grubunda başlangıç değerlerine göre tedavi sonrası 3.ay plak skorlarında görülen azalma istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p=0,0001<0,01$) (Tablo 4-6).

Plak indeksi 1.ay değerleri ile 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,447>0,05$) (Tablo 4-6).

Tablo 4-7: Çalışma Grubu Plak İndeksi Değerlerinin Karşılaştırması

			T	df	p ^a
Plak İndeksi Başlangıç	-	Plak İndeksi 1.ay	18,078	14,000	0,0001**
Plak İndeksi Başlangıç	-	Plak İndeksi 3.ay	12,513	14,000	0,0001**
Plak İndeksi 1.ay	-	Plak İndeksi 3.ay	-0,294	14,000	0,773

a. Paired Sample T Test

**p<0,01

Çalışma grubu plak indeksi başlangıç değerleri ile tedavi sonrası 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,0001<0,01$). Plak indeksi başlangıç değerleri, 1.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 4-7).

Çalışma grubu PI başlangıç değerleri, tedavi sonrası 3.ay değerlerine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p=0,0001<0,01$) (Tablo 4-7).

Tedavi sonrası, 1.ay değerleri ile 3.ay plak skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,773>0,05$) (Tablo 4-7).

Tablo 4-8: Kontrol Grubu Gingival İndeks Değerlerinin Karşılaştırması

			T	df	p ^a
Gingival İndeks Başlangıç	-	Gingival İndeks 1.ay	19,376	14	0,0001**
Gingival İndeks Başlangıç	-	Gingival İndeks 3.ay	16,718	14	0,0001**
Gingival İndeks 1.ay	-	Gingival İndeks 3.ay	0,776	14	0,451

a. Paired Sample T Test

**p<0,01

Kontrol grubu gingival indeks başlangıç değerleri ile tedavi sonrası 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,0001<0,01). Başlangıç değerleri, tedavi sonrası 1.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 4-8).

Kontrol grubu gingival indeks başlangıç değerleri, tedavi sonrası 3.ay değerlerine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p=0,0001<0,01). Buna karşılık, gingival indeks skorlarında 1.ay değerleri ile 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,451>0,05) (Tablo 4-8).

Tablo 4-9: Çalışma Grubu Gingival İndeks Değerlerinin Karşılaştırması

			t	df	p ^a
Gingival İndeks Başlangıç	-	Gingival İndeks 1.ay	17,398	14	0,0001**
Gingival İndeks Başlangıç	-	Gingival İndeks 3.ay	14,33	14	0,0001**
Gingival İndeks 1.ay	-	Gingival İndeks 3.ay	-0,633	14	0,537

a. Paired Sample T Test

**p<0,01

Çalışma grubu gingival indeks başlangıç değerleri ile tedavi sonrası 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. (p=0,0001<0,01) Başlangıç değerleri, tedavi sonrası 1.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 4-9).

Gingival indeks başlangıç değerleri, tedavi sonrası 3.ay değerlerine göre arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde yüksektir (p=0,0001<0,01). Periodontal başlangıç tedavisi sonrası 1.ay gingival indeks skorları ile 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,537>0,05) (Tablo 4-9).

Tablo 4-10: Kontrol Grubu Sondalanabilir Cep Derinliği (SCD) Değerlerinin Karşılaştırması

			T	df	p ^a
SCD Başlangıç	-	SCD 1.ay	26,459	14	0,0001**
SCD Başlangıç	-	SCD 3.ay	19,098	14	0,0001**
SCD 1.ay	-	SCD 3.ay	-0,569	14	0,578

a. Paired Sample T Test

**p<0,01

Kontrol grubu sondalanabilir cep derinliği başlangıç değerleri, tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay değerlerine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p=0,0001<0,01$) (Tablo 4-10).

Kontrol Grubu SCD 1.ay değerleri ve 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,578>0,05$) (Tablo 4-10).

Tablo 4-11: Çalışma Grubu Sondalanabilir Cep Derinliği (SCD) Değerlerinin Karşılaştırması

			T	Df	p ^a
SCD Başlangıç	-	SCD 1.ay	23,607	14	0,0001**
SCD Başlangıç	-	SCD 3.ay	21,307	14	0,0001**
SCD 1.ay	-	SCD 3.ay	0,052	14	0,960

a. Paired Sample T Test

**p<0,01

Çalışma grubu sondalanabilir cep derinliği başlangıç değerleri tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay değerlerine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. ($p=0,0001<0,01$) (Tablo 4-11).

Çalışma grubunda sondalanabilir cep derinliklerinde 1.ay ile 3.aylardaki sığlaşmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,960>0,05$) (Tablo 4-11).

Tablo 4-12: Kontrol Grubu Sondalamada Kanama (SK) Değerlerinin Karşılaştırması

			T	Df	p ^a
SK Başlangıç	-	SK 1.ay	16,236	14	0,0001**
SK Başlangıç	-	SK 3.ay	13,446	14	0,0001**
SK 1.ay	-	SK 3.ay	-0,694	14	0,490

a. Paired Sample T Test

**p<0,01

Kontrol grubu sondalamada kanama başlangıç değerleri ile tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,0001<0,01$). Sondalamada Kanama başlangıç değerleri, tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 4-12).

Sondalamada kanama 1.ay değerleri ile 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,490>0,05$) (Tablo 4-12).

Tablo 4-13: Çalışma Grubu Sondalamada Kanama (SK) Değerlerinin Karşılaştırması

			T	Df	p ^a
SK Başlangıç	-	SK 1.ay	17,69	14	0,0001**
SK Başlangıç	-	SK 3.ay	12	14	0,0001**
SK 1.ay	-	SK 3.ay	-0,618	14	0,553

a. Paired Sample T Test

**p<0,01

Çalışma grubu sondalamada kanama başlangıç değerleri ile tedavi sonrası 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,0001<0,01$). Sondalamada kanama başlangıç değerleri, tedavi sonrası 1.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 4-13).

Çalışma grubu sondalamada kanama başlangıç değerleri, tedavi sonrası 3.ay değerlerine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p=0,0001<0,01$) (Tablo 4-13).

Sondalamada kanama 1.ay değerleri ile 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,553>0,05$) (Tablo 4-13).

Tablo 4-14: Kontrol Grubu Klinik Ataşman Seviyesi (KAS) Değerlerinin Karşılaştırması

			t	Df	p ^a
KAS Başlangıç	-	KAS 1.ay	25,389	14	0,0001**
KAS Başlangıç	-	KAS 3.ay	16,956	14	0,0001**
KAS 1.ay	-	KAS 3.ay	-0,247	14	0,808

a. Paired Sample T Test

**p<0,01

Kontrol grubu klinik ataşman seviyesi başlangıç değerleri ile periodontal başlangıç tedavisi sonrası 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,0001<0,01$). KAS başlangıç değerleri, tedavi sonrası 1.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 4-14).

Klinik ataşman seviyesi başlangıç değerleri, tedavi sonrası 3.ay değerlerine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p=0,0001<0,01$) (Tablo 4-14).

KAS 1.ay değerleri ile 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,808>0,05$) (Tablo 4-14).

Tablo 4-15: Çalışma Grubu Klinik Ataşman Seviyesi (KAS) Değerlerinin Karşılaştırması

			t	Df	p ^a
KAS Başlangıç	-	KAS 1.ay	16,818	14	0,0001**
KAS Başlangıç	-	KAS 3.ay	15,719	14	0,0001**
KAS 1.ay	-	KAS 3.ay	0,217	14	0,831

a. Paired Sample T Test

**p<0,01

Çalışma grubu klinik ataşman seviyesi başlangıç değerleri, periodontal tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay değerlerine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p=0,0001<0,01$) (Tablo 4-15).

Çalışma grubu KAS 1.ay değerleri ile 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,831>0,05$) (Tablo 4-15).

4.1.4. Sondalanabilir Cep Derinliği Seviyelerinin Grup İçi Değerlendirmesi

Tablo 4-16: Kontrol Grubunda Sondalanabilir Cep Derinliği Seviyelerinin Değerlendirmesi

	t	df	p ^a
SCD $\geq$ 5 - <5mm Başlangıç	-5,316	14	0,0001**
SCD $\geq$ 5 - <5mm 1. AY	-33,308	14	0,0001**
SCD $\geq$ 5 - <5mm 3. AY	-36,755	14	0,0001**
SCD $\geq$ 5mm Başlangıç- 1. AY	10,499	14	0,0001**
SCD $\geq$ 5mm Başlangıç- 3. AY	9,775	14	0,0001**
SCD $\geq$ 5mm 1. AY-3. AY	-0,121	14	0,906
SCD <5mm Başlangıç- 1. AY	-10,494	14	0,0001**
SCD <5mm Başlangıç- 3. AY	-9,772	14	0,0001**
SCD <5mm 1. AY-3. AY	0,116	14	0,909

a. Paired Sample T Test

**p<0,01

Kontrol grubu sondalanabilir cep derinlikleri incelendiğinde, başlangıç, tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda sıg ve derin ceplerin yüzdeleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,0001<0,01$) (Tablo 4-16).

Kontrol grubunda 5mm ve üzeri cep derinliklerinin yüzdeleri bakımından başlangıç ile tedavi sonrası 1.ay ve başlangıç ile tedavi sonrası 3.ay arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,0001<0,01$). Buna karşılık periodontal tedavi sonrası 1. ve 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemektedir ($p=0,906>0,05$) (Tablo 4-16).

Kontrol grubunda 5mm'den sıg cep derinliklerinin yüzdeleri bakımından başlangıç ile tedavi sonrası 1.ay ve başlangıç ile tedavi sonrası 3.ay arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,0001<0,01$). Periodontal tedavi sonrası 1. ve 3.ay değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemektedir ($p=0,909>0,05$) (Tablo 4-16).

Tablo 4-17: Çalışma Grubunda Sondalanabilir Cep Derinliği Seviyelerinin Değerlendirmesi

	T	df	p ^a
SCD ≥ 5 - <5mm Başlangıç	-3,155	14	0,007**
SCD ≥ 5 - <5mm 1. AY	-46,934	14	0,0001**
SCD ≥ 5 - <5mm 3. AY	-55,118	14	0,0001**
SCD ≥ 5 mm Başlangıç- 1. AY	8,481	14	0,0001**
SCD ≥ 5 mm Başlangıç- 3. AY	8,346	14	0,0001**
SCD ≥ 5 mm 1. AY-3.AY	0,379	14	0,71
SCD <5mm Başlangıç- 1. AY	-8,481	14	0,0001**
SCD <5mm Başlangıç- 3. AY	-8,345	14	0,0001**
SCD <5mm 1. AY-3.AY	-0,379	14	0,71

a. Paired Sample T Test

**p<0,01

Çalışma grubu sondalanabilir cep derinlikleri incelendiğinde, başlangıçta sığ ve derin ceplerin yüzdeleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,007<0,01$). Benzer şekilde tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda da sığ ve derin ceplerin yüzdeleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,0001<0,01$) (Tablo 4-17).

Çalışma grubunda 5mm ve üzeri cep derinliklerinin yüzdeleri bakımından başlangıç ile tedavi sonrası 1.ay ve başlangıç ile tedavi sonrası 3.ay arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,0001<0,01$). Buna karşılık periodontal tedavi sonrası 1. ve 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemektedir ($p=0,71>0,05$) (Tablo 4-17).

Çalışma grubunda 5mm'den sığ cep derinliklerinin yüzdeleri bakımından başlangıç ile tedavi sonrası 1.ay ve başlangıç ile tedavi sonrası 3.ay arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,0001<0,01$). Periodontal tedavi sonrası 1. ve 3.ay değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemektedir ($p=0,71>0,05$) (Tablo 4-17).

4.2. Biyokimyasal Bulgular

Tablo 4-18: Biyokimyasal Bulguların Gruplara Göre Değerlendirilmesi

			Kontrol			Çalışma			Test Değeri	P
			Ort.	±	S.S.	Ort.	±	S.S.		
Açlık Kan Glikozu										
Başlangıç (mg/dl)			87,93	±	7,255	155,67	±	56,093	-4,638	0,0001 ^{a**}
Açlık Kan Glikozu 1.ay										
(mg/dl)			85,20	±	6,899	147,00	±	47,709	-4,965	0,0001 ^{a**}
Açlık Kan Glikozu 3.ay										
(mg/dl)			86,00	±	5,904	160,80	±	46,436	-6,189	0,0001 ^{a**}
A1c Başlangıç (%)			5,42	±	0,283	7,27	±	0,615	-10,532	0,0001 ^{a**}
A1c 1.ay (%)			5,45	±	0,262	7,19	±	0,913	-7,059	0,0001 ^{a**}
A1c 3.ay (%)			5,48	±	0,297	7,18	±	0,970	-6,474	0,0001 ^{a**}
IL-4 Başlangıç (pg/ml)			0,13	±	0,501	1,50	±	4,488	-1,751	0,080 ^b
IL-4 1.ay (pg/ml)			0,00	±	0,000	1,85	±	3,596	-3,197	0,001 ^{b**}
IL-4 3.ay (pg/ml)			0,17	±	0,664	0,89	±	1,327	-2,318	0,020 ^{b*}
IL-6 Başlangıç (pg/ml)			3,99	±	6,394	3,18	±	3,354	-1,307	0,191 ^b
IL-6 1.ay (pg/ml)			3,03	±	6,027	2,19	±	1,691	-1,722	0,085 ^b
IL-6 3.ay (pg/ml)			3,93	±	5,863	3,24	±	3,363	-0,767	0,443 ^b
IL-8 Başlangıç (pg/ml)			3,32	±	1,393	5,30	±	2,156	-2,983	0,006 ^{a**}
IL-8 1.ay (pg/ml)			2,95	±	0,981	6,28	±	3,490	-3,556	0,003 ^{a**}
IL-8 3.ay (pg/ml)			3,32	±	1,719	6,92	±	3,813	-3,336	0,003 ^{a**}
IL-10 Başlangıç (pg/ml)			8,44	±	3,393	18,44	±	19,965	-1,431	0,152 ^b
IL-10 1.ay (pg/ml)			6,24	±	2,852	15,62	±	13,517	-2,630	0,019 ^{a*}
IL-10 3.ay (pg/ml)			8,21	±	2,544	16,29	±	16,412	-1,825	0,068 ^b
TNF-a Başlangıç (pg/ml)			3,45	±	1,398	5,12	±	2,096	-2,569	0,016 ^{a*}
TNF-a 1.ay (pg/ml)			3,46	±	1,447	5,69	±	4,012	-2,026	0,052 ^a
TNF-a 3.ay (pg/ml)			4,13	±	1,657	5,54	±	2,289	-1,927	0,064 ^a

a. Student t Test
*p<0,05

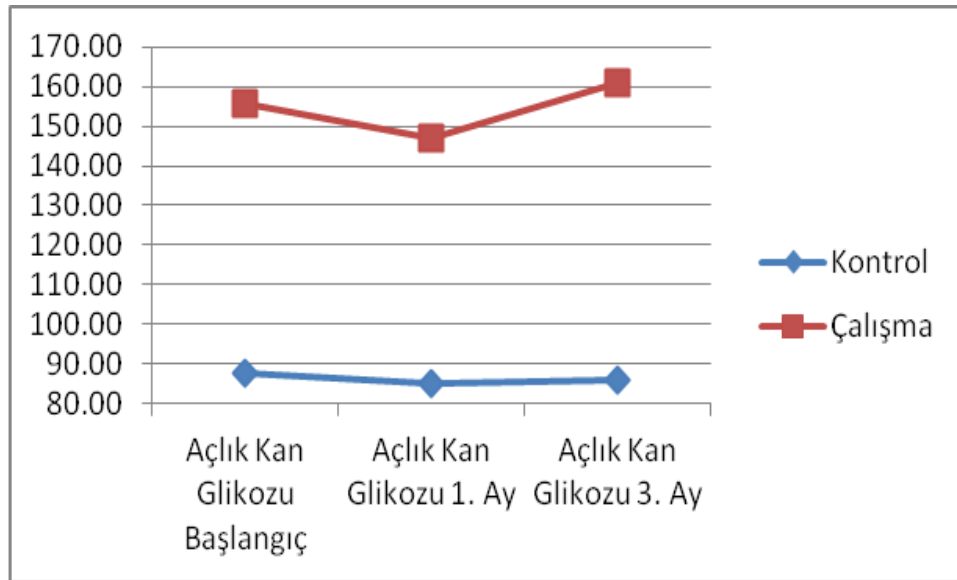
b. Mann Whitney U Test
**p<0,01

4.2.1. Biyokimyasal Bulguların Gruplar Arası Değerlendirilmesi

Kontrol grubu Açlık Kan Glikozu (AKG) başlangıç ortalaması ($87,93 \pm 7,255$) ile çalışma grubu AKG başlangıç ortalaması ($155,67 \pm 56,093$) arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,0001 < 0,01$). Kontrol grubu AKG başlangıç ortalaması, çalışma grubu başlangıç ortalamasına göre anlamlı düzeyde düşüktür (Tablo 4-18) (Şekil 4-9).

Kontrol grubu AKG periodontal tedavi sonrası 1.ay ortalaması ($85,2 \pm 6,899$), çalışma grubu AKG 1.ay ortalamasına ($147 \pm 47,709$) göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p=0,0001 < 0,01$) (Tablo 4-18) (Şekil 4-9).

Açlık kan glikozu periodontal tedavi sonrası 3.ay değerleri incelendiğinde, kontrol grubu ortalaması ($86 \pm 5,904$), çalışma grubu ortalamasına ($160,8 \pm 46,436$) göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p=0,0001 < 0,01$) (Tablo 4-18) (Şekil 4-9).

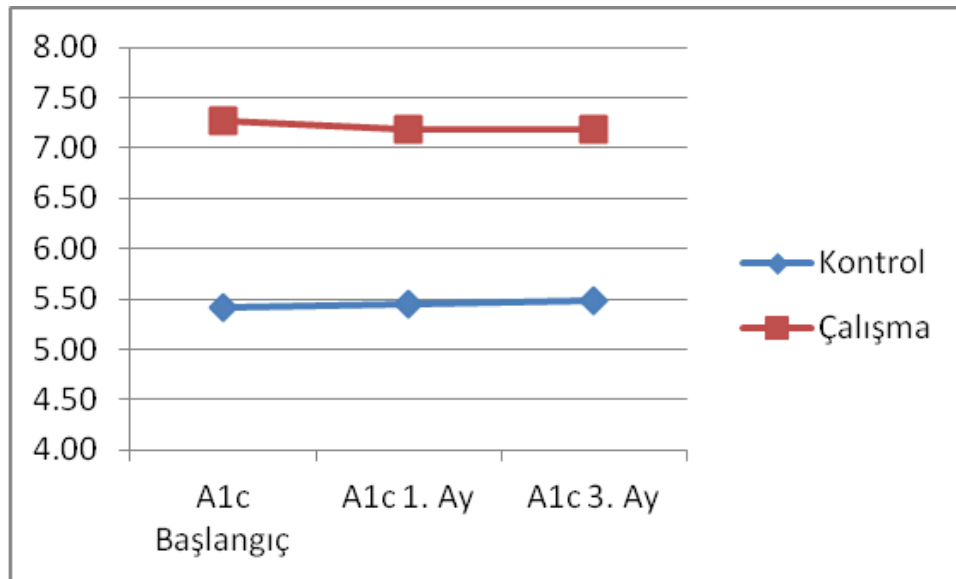


Şekil 4-9: Açlık Kan Glikozu Değerlerinin Gruplar Arası İncelenmesi

Kontrol grubu A1C başlangıç ortalaması ($5,42 \pm 0,283$) ile çalışma grubu A1C başlangıç ortalaması ($7,27 \pm 0,615$) arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,0001 < 0,01$). Kontrol grubu A1C başlangıç ortalaması, çalışma grubu A1C başlangıç ortalamasına göre anlamlı düzeyde düşüktür (Tablo 4-18) (Şekil 4-10).

Periodontal tedavi sonrası 1.ay A1C ortalaması değerlendirildiğinde, kontrol grubu ortalaması ($5,45 \pm 0,262$), çalışma grubu ortalamasına ($7,19 \pm 0,913$) göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p=0,0001 < 0,01$) (Tablo 4-18) (Şekil 4-10).

Benzer şekilde, periodontal tedavi sonrası 3.ay A1C ortalaması değerlendirildiğinde, kontrol grubu ortalaması ($5,48 \pm 0,297$), çalışma grubu ortalamasına ($7,18 \pm 0,97$) göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p=0,0001 < 0,01$) (Tablo 4-18) (Şekil 4-10).

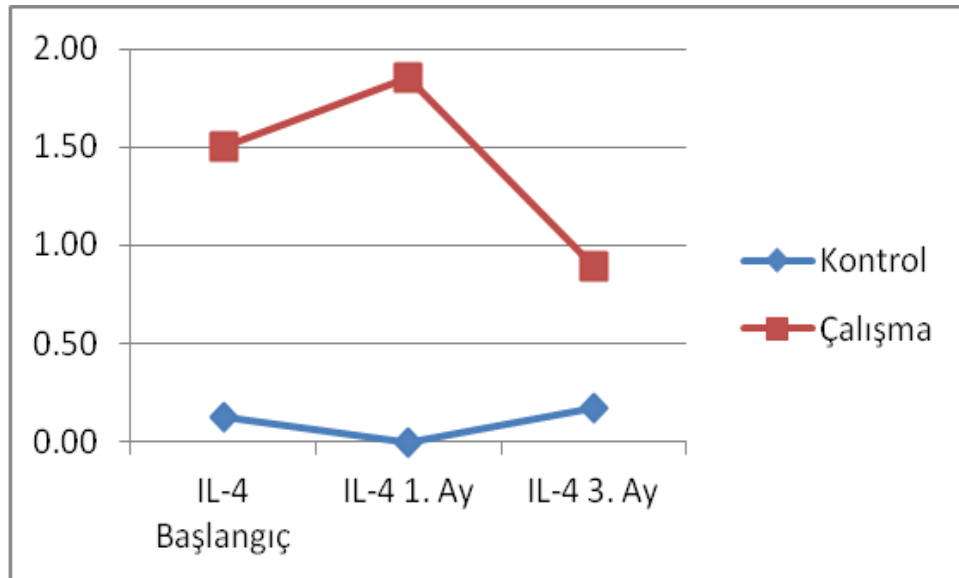


Şekil 4-10: A1C (%) Değerlerinin Gruplar Arası İncelenmesi

Serum IL-4 konsantrasyonları değerlendirildiğinde, kontrol grubu başlangıç ortalaması ($0,13 \pm 0,501$) ile çalışma grubu başlangıç ortalaması ($1,5 \pm 4,488$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,080 > 0,05$) (Tablo 4-18) (Şekil 4-11).

Periodontal tedavi sonrası IL-4 konsantrasyonları değerlendirildiğinde, kontrol grubu 1.ay ortalaması ($0 \pm 0,00$) ile çalışma grubu 1.ay ortalaması ($1,85 \pm 3,596$) arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,001 < 0,01$). Kontrol grubu IL-4 1.ay ortalaması, çalışma grubu IL-4 1.ay ortalamasına göre anlamlı düzeyde düşüktür (Tablo 4-18) (Şekil 4-11).

Benzer şekilde, kontrol grubu IL-4 3.ay ortalaması ($0,17 \pm 0,664$), çalışma grubu IL-4 3.ay ortalamasına ($0,89 \pm 1,327$) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p=0,020 < 0,05$) (Tablo 4-18) (Şekil 4-11).

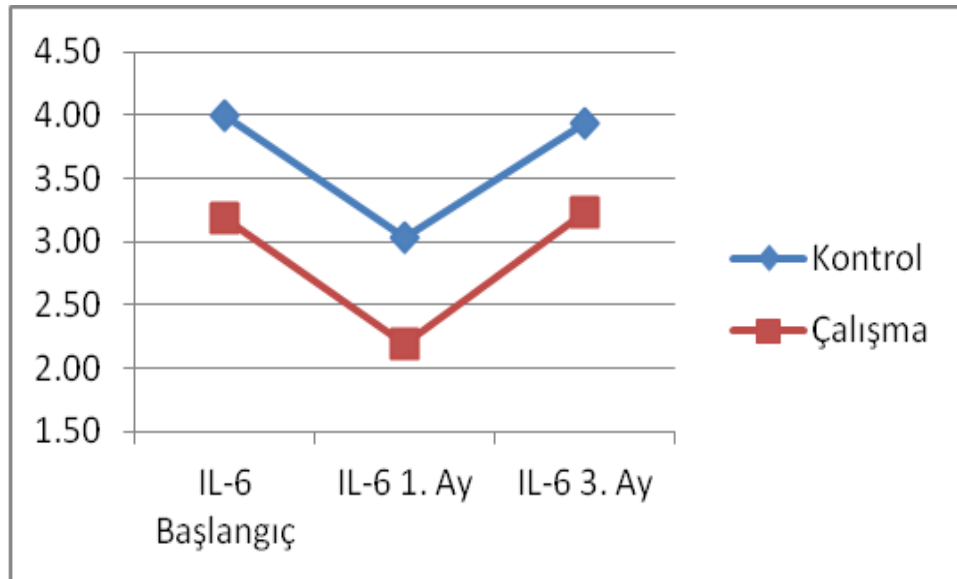


Şekil 4-11: Serum IL-4 Konsantrasyon Değerlerinin (pg/ml) Gruplar Arası İncelenmesi

Serum IL-6 başlangıç konsantrasyonları değerlendirildiğinde, kontrol grubu ortalaması ($3,99 \pm 6,394$) ile çalışma grubu ortalaması ($3,18 \pm 3,354$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,191 > 0,05$) (Tablo 4-18) (Şekil 4-12).

Periodontal tedaviyi takiben 1.ay serum IL-6 değerleri incelendiğinde, kontrol grubu 1.ay ortalaması ($3,03 \pm 6,027$) ile çalışma grubu 1.ay ortalaması ($2,19 \pm 1,691$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,085 > 0,05$) (Tablo 4-18) (Şekil 4-12).

Serum IL-6 3.ay konsantrasyonları değerlendirildiğinde, kontrol grubu ortalaması ($3,93 \pm 5,863$) ile çalışma grubu ortalaması ($3,24 \pm 3,363$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,443 > 0,05$) (Tablo 4-18) (Şekil 4-12).

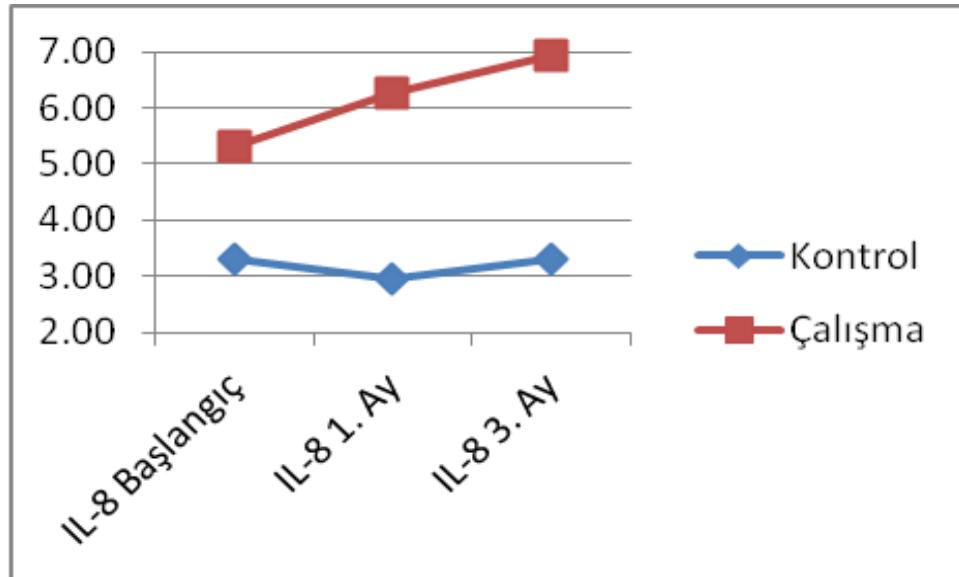


Şekil 4-12: Serum IL-6 Konsantrasyon Değerlerinin (pg/ml) Gruplar Arası İncelenmesi

Serum IL-8 konsantrasyonları değerlendirildiğinde, kontrol grubu başlangıç ortalaması ($3,32 \pm 1,393$) ile çalışma grubu başlangıç ortalaması ($5,3 \pm 2,156$) arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,006 < 0,01$). Kontrol grubu başlangıç ortalaması, çalışma grubu başlangıç ortalamasına göre anlamlı düzeyde düşüktür (Tablo 4-18) (Şekil 4-13).

Periodontal başlangıç tedavisi sonrası serum IL-8 konsantrasyonları değerlendirildiğinde, kontrol grubu IL-8 1.ay ortalaması ($2,95 \pm 0,981$), çalışma grubu IL-8 1.ay ortalamasına ($6,28 \pm 3,49$) göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p=0,003 < 0,01$) (Tablo 4-18) (Şekil 4-13).

Benzer şekilde tedavi sonrası serum IL-8 3.ay konsantrasyonları karşılaştırıldığında, kontrol grubu ortalaması ($3,32 \pm 1,719$), çalışma grubu ortalamasına ($6,92 \pm 3,813$) göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p=0,003 < 0,01$) (Tablo 4-18) (Şekil 4-13).

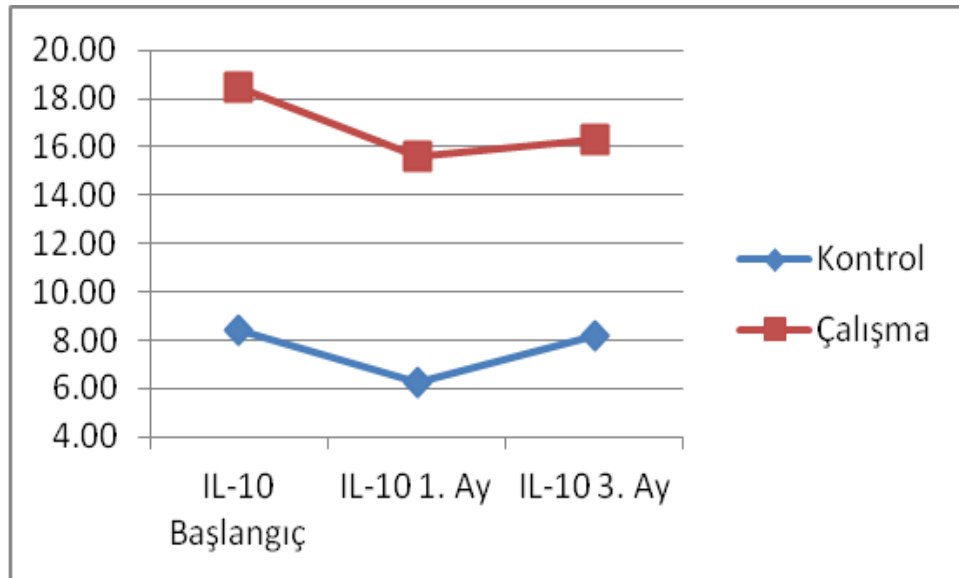


Şekil 4-13: Serum IL-8 Konsantrasyon Değerlerinin (pg/ml) Gruplar Arası İncelenmesi

Kontrol grubu serum IL-10 başlangıç konsantrasyonları ortalaması ($8,44 \pm 3,393$) ile çalışma grubu IL-10 başlangıç konsantrasyonu ortalaması ($18,44 \pm 19,965$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,152 > 0,05$) (Tablo 4-18) (Şekil 4-14).

Kontrol grubu IL-10 1. ay ortalaması ($6,24 \pm 2,852$) ile çalışma grubu IL-10 1.ay ortalaması ($15,62 \pm 13,517$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,019 < 0,05$). Kontrol grubu IL-10 1.ay ortalaması, çalışma grubu IL-10 1.ay ortalamasına göre anlamlı düzeyde düşüktür (Tablo 4-18) (Şekil 4-14).

Periodontal tedavi sonrası 3.ay serum IL-10 konsantrasyonları incelendiğinde, kontrol grubu ortalaması ($8,21 \pm 2,544$) ile çalışma grubu ortalaması ($16,29 \pm 16,412$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,068 > 0,05$) (Tablo 4-18) (Şekil 4-14).

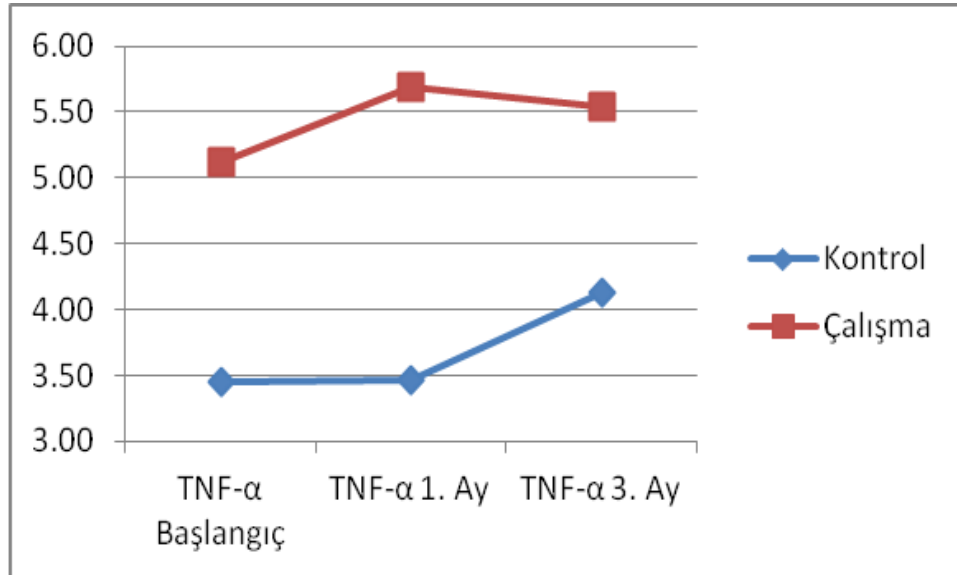


Şekil 4-14: Serum IL-10 Konsantrasyon Değerlerinin (pg/ml) Gruplar Arası İncelenmesi

Serum TNF- α konsantrasyonları incelendiğinde, kontrol grubu başlangıç ortalaması ($3,45 \pm 1,398$) ile çalışma grubu ($5,12 \pm 2,096$) başlangıç ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,016 < 0,05$). Kontrol grubu başlangıç ortalaması, çalışma grubu başlangıç ortalamasına göre anlamlı düzeyde düşüktür (Tablo 4-18) (Şekil 4-15).

Buna karşılık, kontrol grubu TNF- α 1.ay ortalaması ($3,46 \pm 1,447$) ile çalışma grubu TNF- α 1.ay ortalaması ($5,69 \pm 4,012$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,052 > 0,05$) (Tablo 4-18) (Şekil 4-15).

Benzer şekilde, kontrol grubu TNF- α 3.ay ortalaması ($4,13 \pm 1,657$) ile çalışma grubu TNF- α 3.ay ortalaması ($5,54 \pm 2,289$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,064 > 0,05$) (Tablo 4-18) (Şekil 4-15).



Şekil 4-15: Serum TNF- α Konsantrasyon Değerlerinin (pg/ml) Gruplar Arası İncelenmesi

4.2.2. Biyokimyasal Bulguların Grup İçi Değerlendirmesi

Tablo 4-19: Kontrol Grubu Açlık Kan Glikozu (AKG) Değerlerinin (mg/dl) Karşılaştırması

			t	df	p ^a
AKG Başlangıç	-	AKG 1.ay	1,496	14	0,157
AKG Başlangıç	-	AKG 3.ay	0,96	14	0,353
AKG 1.ay	-	AKG 3.ay	-0,559	14	0,585

a. Paired Sample T Test

Kontrol grubu açlık kan glikozu başlangıç değerleri ile periodontal tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 4-19).

Benzer şekilde, kontrol grubu AKG tedavi sonrası 1.ay değerleri ile 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,585>0,05$) (Tablo 4-19).

Tablo 4-20: Çalışma Grubu Açlık Kan Glikozu (AKG) Değerlerinin (mg/dl) Karşılaştırması

			t	df	p ^a
AKG Başlangıç	-	AKG 1.ay	1,805	14	0,093
AKG Başlangıç	-	AKG 3.ay	-0,507	14	0,620
AKG 1.ay	-	AKG 3.ay	-1,387	14	0,187

a. Paired Sample T Test

Çalışma grubu açlık kan glikozu başlangıç değerleri ile periodontal tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 4-20).

Benzer şekilde, çalışma grubu AKG tedavi sonrası 1.ay değerleri ile 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,187>0,05$) (Tablo 4-20).

Tablo 4-21: Kontrol Grubu A1C Değerlerinin (%) Karşılaştırması

			T	df	p ^a
A1C Başlangıç	-	A1C 1.ay	-0,452	13	0,659
A1C Başlangıç	-	A1C 3.ay	-1	13	0,336
A1C 1.ay	-	A1C 3.ay	-0,434	13	0,671

a. Paired Sample T Test

Kontrol grubu A1C başlangıç değerleri ile periodontal tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 4-21).

Benzer şekilde, kontrol grubu A1C tedavi sonrası 1.ay değerleri ile 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,671>0,05$) (Tablo 4-21).

Tablo 4-22: Çalışma Grubu A1C Değerlerinin (%) Karşılaştırması

			t	df	p ^a
A1C Başlangıç	-	A1C 1.ay	0,536	14	0,601
A1C Başlangıç	-	A1C 3.ay	0,447	14	0,662
A1C 1.ay	-	A1C 3.ay	0,05	14	0,961

a. Paired Sample T Test

Çalışma grubu A1C başlangıç değerleri ile periodontal tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 4-22).

Çalışma grubu A1C tedavi sonrası 1.ay değerleri ile 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,961>0,05$) (Tablo 4-22).

Tablo 4-23: Kontrol Grubu Serum IL-4 Değerlerinin (pg/ml) Karşılaştırması

			Z	p ^a
IL-4 Başlangıç	-	IL-4 1.ay	-1,000	0,317
IL-4 Başlangıç	-	IL-4 3.ay	-1,000	0,317
IL-4 1.ay	-	IL-4 3.ay	-1,000	0,317

a. Wilcoxon Sign Test

Kontrol grubu serum IL-4 konsantrasyonları başlangıç değerleri ile periodontal tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 4-23).

Kontrol grubunda serum IL-4 konsantrasyonlarındaki değişiklikler incelendiğinde, tedavi sonrası 1.ay değerleri ile 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,317>0,05$) (Tablo 4-23).

Tablo 4-24: Çalışma Grubu Serum IL-4 Değerlerinin (pg/ml) Karşılaştırması

			Z	p ^a
IL-4 Başlangıç	-	IL-4 1.ay	-0,700	0,484
IL-4 Başlangıç	-	IL-4 3.ay	-0,560	0,575
IL-4 1.ay	-	IL-4 3.ay	-1,260	0,208

a. Wilcoxon Sign Test

Çalışma grubu serum IL-4 konsantrasyonları başlangıç değerleri ile periodontal tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. ($p>0,05$) (Tablo 4-24).

Çalışma grubunda serum IL-4 konsantrasyonlarındaki değişiklikler incelendiğinde, tedavi sonrası 1.ay değerleri ile 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,208>0,05$) (Tablo 4-24).

Tablo 4-25: Kontrol Grubu Serum IL-6 Değerlerinin (pg/ml) Karşılaştırması

			Z	p ^a
IL-6 Başlangıç	-	IL-6 1.ay	-1,193	0,233
IL-6 Başlangıç	-	IL-6 3.ay	-0,057	0,955
IL-6 1.ay	-	IL-6 3.ay	-1,534	0,125

a. Wilcoxon Sign Test

Kontrol grubu serum IL-6 konsantrasyonları başlangıç değerleri ile periodontal tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 4-25).

Kontrol grubunda serum IL-6 konsantrasyonlarındaki değişiklikler incelendiğinde, tedavi sonrası 1.ay değerleri ile 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,125>0,05$) (Tablo 4-25).

Tablo 4-26: Çalışma Grubu Serum IL-6 Değerlerinin (pg/ml) Karşılaştırması

			Z	p ^a
IL-6 Başlangıç	-	IL-6 1.ay	-1,278	0,201
IL-6 Başlangıç	-	IL-6 3.ay	-0,341	0,733
IL-6 1.ay	-	IL-6 3.ay	-1,647	0,100

a. Wilcoxon Sign Test

Çalışma grubu serum IL-6 konsantrasyonları başlangıç değerleri ile periodontal tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 4-26).

Benzer şekilde, çalışma grubunda serum IL-6 konsantrasyonlarındaki değişiklikler incelendiğinde, tedavi sonrası 1.ay değerleri ile 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,100>0,05$) (Tablo 4-26).

Tablo 4-27: Kontrol Grubu Serum IL-8 Değerlerinin (pg/ml) Karşılaştırması

			t	Df	p ^a
IL-8 Başlangıç	-	IL-8 1.ay	1,009	14	0,330
IL-8 Başlangıç	-	IL-8 3.ay	0,012	14	0,991
IL-8 1.ay	-	IL-8 3.ay	-0,873	14	0,397

a. Paired Sample T Test

Kontrol grubu serum IL-8 konsantrasyonları başlangıç değerleri ile periodontal tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 4-27).

Kontrol grubunda serum IL-8 konsantrasyonlarındaki değişiklikler incelendiğinde, tedavi sonrası 1.ay değerleri ile 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,397>0,05$) (Tablo 4-27).

Tablo 4-28: Çalışma Grubu Serum IL-8 Değerlerinin (pg/ml) Karşılaştırması

			t	Df	p ^a
IL-8 Başlangıç	-	IL-8 1.ay	-1,087	14	0,295
IL-8 Başlangıç	-	IL-8 3.ay	-1,792	14	0,095
IL-8 1.ay	-	IL-8 3.ay	-0,968	14	0,349

a. Paired Sample T Test

Çalışma grubu serum IL-8 konsantrasyonları başlangıç değerleri ile periodontal tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 4-28).

Benzer şekilde, çalışma grubunda serum IL-8 konsantrasyonlarındaki değişiklikler incelendiğinde, tedavi sonrası 1.ay değerleri ile 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,349>0,05$) (Tablo 4-28).

Tablo 4-29: Kontrol Grubu Serum IL-10 Değerlerinin (pg/ml) Karşılaştırması

			Z	p ^a
IL-10 Başlangıç	-	IL-10 1.ay	-1,977	0,048
IL-10 Başlangıç	-	IL-10 3.ay	-0,284	0,776
IL-10 1.ay	-	IL-10 3.ay	-2,045	0,041

a. Wilcoxon Sign Test

Kontrol grubu serum IL-10 konsantrasyonları başlangıç değerleri ile periodontal tedavi sonrası 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,048<0,05$) Kontrol grubu IL-10 başlangıç değerleri, tedavi sonrası 1.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 4-29).

Kontrol grubu IL-10 serum konsantrasyonları başlangıç değeri ile periodontal tedavi sonrası 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,776>0,05$) (Tablo 4-29).

Periodontal başlangıç tedavisi sonrası 1.ay ve 3.ay serum IL-10 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,041<0,05$). Kontrol grubu 3.ay değerleri, 1.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 4-29).

Tablo 4-30: Çalışma Grubu Serum IL-10 Değerlerinin (pg/ml) Karşılaştırması

			Z	p ^a
IL-10 Başlangıç	-	IL-10 1.ay	-0,114	0,910
IL-10 Başlangıç	-	IL-10 3.ay	-0,454	0,650
IL-10 1.ay	-	IL-10 3.ay	-0,408	0,683

a. Wilcoxon Sign Test

Çalışma grubu serum IL-10 konsantrasyonları başlangıç değerleri ile periodontal tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 4-30).

Benzer şekilde, çalışma grubunda serum IL-10 konsantrasyonlarındaki değişiklikler incelendiğinde, tedavi sonrası 1.ay değerleri ile 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,683>0,05$) (Tablo 4-30).

Tablo 4-31: Kontrol Grubu Serum TNF- α Değerlerinin (pg/ml) Karşılaştırması

			t	Df	p ^a
TNF- α Başlangıç	-	TNF- α 1.ay	-0,017	14	0,986
TNF- α Başlangıç	-	TNF- α 3.ay	-2,433	14	0,029
TNF- α 1.ay	-	TNF- α 3.ay	-2,026	14	0,062

a. Paired Sample T Test

Kontrol grubu serum TNF- α konsantrasyonları başlangıç değerleri ile periodontal tedavi sonrası 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,986>0,05$) (Tablo 4-31).

Kontrol grubu serum TNF- α başlangıç değerleri ile tedavi sonrası 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,029<0,05$). Kontrol grubu TNF- α 3.ay değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 4-31).

Kontrol grubunda periodontal tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay serum TNF- α konsantrasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,062>0,05$) (Tablo 4-31)

Tablo 4-32: Çalışma Grubu Serum TNF- α Değerlerinin (pg/ml) Karşılaştırması

			t	Df	p ^a
TNF- α Başlangıç	-	TNF- α 1.ay	-0,849	14	0,410
TNF- α Başlangıç	-	TNF- α 3.ay	-1,104	14	0,288
TNF- α 1.ay	-	TNF- α 3.ay	0,198	14	0,846

a. Paired Sample T Test

Çalışma grubunda başlangıç ve tedavi sonrası 1.ay serum TNF- α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,041<0,05$). Çalışma grubu TNF- α 1.ay değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 4-32).

Çalışma grubunda serum TNF- α konsantrasyonları incelendiğinde başlangıç ve tedavi sonrası 3.ay değerleri ile tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 4-32).

5. TARTIŞMA

Periodontitis primer etkeni mikrobiyal dental plak olan multifaktöriyel bir hastalıktır. Bununla birlikte periodontitisin oluşumu ve gelişimi, sosyal ve davranışsal faktörlerden, sistemik hastalıkların varlığından, genetik yatkınlıklardan, diş morfolojisinden, dental plağın içeriğinden ve diğer risk faktörlerinden de etkilenmektedir [156]. Diabetes Mellitus tamamıyla tedavi edilemese de kontrol altına alınabileceğinden periodontitis için modifiye edilebilir bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [157].

Diabetes Mellituslu bireylerde periodontal hastalık sıklığı ve şiddetinde artış olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur [103;104;106;110;111]. DM ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, Tip 1 ve/veya Tip 2 DM’li bireyleri araştırma gruplarını dahil etmişlerdir. Buna karşılık, periodontal tedavinin DM’nin metabolik kontrolü üzerine etkisini inceleyen araştırmalar Tip 2 DM’li bireyler üzerine yoğunlaşmaktadır [133-136]. Tip 1 DM’nin patogenezinin otoimmün bir süreç olması [42], buna karşın kronik enflamasyonun Tip 2 DM’nin patogenezinde rol oynaması çalışmaların Tip 2 DM’li bireyler üzerinde yoğunlaşmasını açıklayabilir. Biz de çalışmamıza Tip 2 DM’li bireyleri dahil etmeyi uygun gördük.

Periodontal başlangıç tedavisi, diş yüzeyindeki supra ve subgingival birikintilerin mekanik olarak uzaklaştırılmasını, bireyin kendi kendine ağız sağlığını idame ettirebilmesi için bilgilendirilmesini içermektedir. Bu yolla bakteriyel yükün azaltılarak, ağız florasının sağlıklı ilişkili mikrobiyal kompozisyon yönünde değiştirilmesi amaçlanmaktadır [158].

Periodontal başlangıç tedavisi genellikle oral kaviteyi dört segmente veya sekstanta bölerek çok aşamalı olarak gerçekleştirilmektedir. Günümüzde periodontal patojenlerin periodontal cepler haricinde dil, mukoza, tonsiller gibi intraoral bölgelerde de yerleştiği bilinmektedir. Bu alanlardan ve henüz tedavi edilmemiş periodontal bölgelerden kaynaklanan periodontal patojenlerin, tedavisi tamamlanmış bölgelerde kolonize olarak yeniden enfeksiyona sebep olabileceği görüşü mevcuttur [159]. Bu hipotezden yola çıkarak ilk kez 1995 yılında Quirynen ve arkadaşları diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemlerinin 24 saat içinde tek veya iki seansta tamamlanması ve klorheksidin ile yapılan işlemlerin desteklenmesi esasına dayanan

‘tüm ağız dezenfeksiyon’ kavramını tanımlamışlardır [160]. Tüm ağız dezenfeksiyon işleminin klinik ve mikrobiyolojik avantajlarını gösteren çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Buna karşılık Apatzidou ve ark.’nın tek aşamalı tedavi ile kadrınların farklı haftalarda tedavisinin klinik ve mikrobiyolojik olarak karşılaştırıldığı çalışmalarında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır [161;162]. Santos ve ark.’nın 2009 yılında yayınlanan çalışmalarına diabetes mellituslu ve kronik periodontitisli 36 birey dahil edilmiştir. Bireylerin 18’ine tüm ağız diş temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri uygulanırken, diğer 18 bireye 21 gün içerisinde tamamlanan aşamalı tedavi uygulanmıştır. Kontrol süreleri sonunda klinik ve metabolik parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir [163]. 2008’de yayınlanan 6. Avrupa Workshop’u (EAP Workshop) konsensus raporunda, tüm ağız dezenfeksiyon, tüm ağız diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme ve konvansiyonel aşamalı tedavi seçeneklerinin her üçünün de periodontal tedavi seçeneği olarak tercih edilebileceği, klinisyenin tedavi yönteminin seçimini hastanın ihtiyaçlarını ve tercihlerini, kendi deneyimlerini ve tedavi maliyetini göz önünde bulundurarak yapması gerektiği belirtilmiştir [164]. Biz de çalışmamızda hasta açısından daha tolere edilebilir olan çok aşamalı tedavi şeklini tercih ettik.

Periodontal başlangıç tedavisi sonrası iyileşme büyük oranda ilk üç ay içerisinde gerçekleşmekle beraber bu sürecin dokuz ayı bulabildiği de belirtilmektedir [158;159;165]. Periodontal başlangıç tedavisi sonrası yeniden değerlendirme, tedavinin sonuçlarını değerlendirmek ve ileri tedavi ihtiyacını tayin etmek açısından önemlidir [159]. Literatürler incelendiğinde, periodontal yeniden değerlendirme süresinin iki hafta ile altı ay arasında değiştiği görülmektedir [166]. Amerikan Periodontoloji Akademisi’nin konsensus raporuna göre periodontal tedavi sonrası başlangıç yanıtı değerlendirmek için 4-6 haftalık süre yeterli bulunmuştur [166;167]. Başlangıç periodontal tedavi sonrası yeniden değerlendirme sürecine karar vermek adına göz önünde bulundurulabilecek noktalar şunlardır;

1. Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri sonrası diş yüzeyinde yeniden bağlantı epiteli oluşumu için 1-2 hafta geçmesi gerekmektedir. *İki haftadan önce yeniden değerlendirme yapmak bu açıdan çok erkendir.*
2. Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri sonrası bağ dokusunun iyileşmesi 4-8 hafta kadar devam etmektedir.

3. İyi plak kontrolü sağlanamadığı durumlarda, subgingival mikroflora tedavi sonrası birkaç ay içerisinde (iki ay) tedavi öncesi kompozisyonuna dönme eğilimindedir.
4. Patojenik bakteriler periodontal ceplerde yeniden çoğalmış olacağından, *yeniden değerlendirme için iki aydan uzun süre beklemek uygun olmayabilir.*
5. Literatürler temel alındığında, *yeniden değerlendirme için uygun zamanın 4-8 hafta arasında olduğu düşünülebilir.*
6. Bu süreç oral hijyen sağlamada yeterli olsa da, idame safhası süresince hasta kontrollere çağırılmadığında oral hijyeninin bozulabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.
7. Belirlenen bu zaman aralığında sondalamada kanama, hiperemi, ödem gibi klinik belirtilerde özellikle anterior dişlerde iyileşme görülürken, çok köklü, furkasyonlu dişlerde aynı düzeyde iyileşme gözlenemeyebileceği unutulmamalıdır.
8. *Oklüzal düzenleme sonrası mobilite açısından yeniden değerlendirme 6-12 ay sonrasında yapılmalıdır [166].*

Periodontal tedavi sonrası klinik parametrelerde gözlenebilecek iyileşmenin değerlendirilmesini ve çalışma grubunu oluşturan diabetli bireylerin son 6-10 hafta içerisinde metabolik kontrol altında olup olmadığını glikoz bağlanmış hemoglobin düzeyini tayin ederek gösteren A1C seviyesini göz önünde bulundurarak çalışmamızda, periodontal tedavi sonrası yeniden değerlendirme süresini 1.ay ve 3.ay olarak belirledik. Literatürler incelendiğinde, diabetli ve kronik periodontitisli bireylere uygulanan başlangıç periodontal tedavisinin yeniden değerlendirme sürecinin 1 ve 3 aylık dönemler olduğu görülmektedir [1;168-170].

Biyolojik sıvıların ve doku kültürü örneklerindeki çözülebilir analitlerin ölçülebilmesi için enzim ilintili immün test (ELISA), ribonülease protection assay (RPA), polimeraz zincir reaksiyonu gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Sitokinlerin tayinindeyse ELISA, ELISPOT (hücre içi boyama), PCR, RPA, mikrochip arrays ve particle-based flow assays kullanılan yöntemler arasındadır. ELISA yüksek özgüllük ve hassasiyete sahip olmasıyla bu yöntemler arasında en popüler olanıdır. Bu yöntemde sitokin kendine özgü iki antikorla bağlanır. Bunlardan ilki yakalama antikorudur ve sitokini sıvı bir destek ile bağlar. İkincisi ise yakalanmış antikorun tanımlanmasına

aracılık eden tanımlama antikorudur. ELISA hassas, özgül ve protein ölçümü yapabilen bir yöntem olmasına karşın, her bir sitokin için farklı örnek ihtiyacı ve çalışma zamanının uzunluğu gibi sınırlamaları bulunmaktadır. Analit sayısı arttıkça multipleks yöntemlere ihtiyaç artmaktadır. PCR ve RPA gibi yöntemlerle sitokinlerin mRNA'larını tanımlayarak sınırlı sayıda sitokin tayini yapılabilir. Hassas, özgül ve multipleks çalışılabilme imkanlarına rağmen PCR ve RPA yöntemleriyle protein ölçümü yapılamaması bir dezavantajdır. Benzer şekilde mikrochiplerin de dezavantajı proteinlerin ölçümüne olanak sağlamayı ve maliyetli olmalarıdır [171].

Multipleks boncuk teknolojisi, zamandan ve kaynaklardan tasarruf ederek aynı anda birden çok analitin ölçülebilmesine olanak sağlayan bir yöntemdir [172]. Boncuk bazlı testler çok sayıda molekülün tayini için kodlanmış mikro kürelere ihtiyaç duymaktadır. Optik olarak kodlanmış (flüoresan, kızıl ötesi gb.) mikro küreler bu amaçla sıklıkla kullanılmaktadır. Mikro kürelerin analizi sırasında flow sitometri tekniğinden yararlanılır. Her sitokin için antikor boncuklara kovalent olarak bağlanır. Antijen içeren örneğin mikro kürelere eklenmesini takiben, antijeni tanımlayacak olan ikincil antikor katılır. Son olarak streptavidin-fikoeritin gibi raportör bir molekülle mikro küreler işaretlenir.

Günümüzde Luminex xMAP, Cytometric Bead Array (CBA), VeraCode gibi birçok teknik mikro küre bazlı test için kullanılmaktadır. Luminex xMAP teknolojisinde 5,6 µm'lik polistren mikro küreler kızıl ve kızıl ötesi iki flüoresan boyanın farklı konsantrasyonlarda karışımlarıyla kodlanmaktadır. Bu yöntemle 100 farklı mikro küre kodlanabilmekte ve böylece 100 farklı analitin analizine imkan sağlanmaktadır. Boncuklar tek sıra halinde dedektörün önünden geçerken 635 nm'lik kırmızı lazer ışını kızıl ve kızıl ötesi boyalar sayesinde hangi molekül olduğunu saptar. Son olarak 532 nm'lik yeşil lazer ışını mikro küre üzerindeki raportör molekülü tanımlayarak konsantrasyonu belirler.

CBA tekniğinde farklı flüoresan yoğunlukları tek bir floroforla elde edilmektedir. Tek florofor kullanımı multipleks kapasitesini sınırlayarak en fazla 30 analitin analizine imkan tanımaktadır. VeraCode tekniğinde ise patentli holografik tanımlama metodu bulunmaktadır. Her mikro küre kendisine özel dijital bir hologram tarafından tanımlanmaktadır. Ancak bu sistemde de en fazla 48 protein analizi yapılabilmektedir [173].

Biz de çalışmamızda, ölçüm hassasiyetinin yüksek olması, özgüllüğü, multipleks kapasitesi ve bu yolla hem zamandan hem de mali açıdan tasarruf sağlaması sebebiyle Luminex xMap teknolojisinden yararlandık.

Tıp ve diş hekimliği alanında da multipleks partikül bazlı flow sitometri testleri DOS, tükürük ve serum örneklerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Teles ve ark. 2009 yılında yayınlanan çalışmalarında kronik periodontitisli 74 birey ile periodontal sağlıklı 44 bireyden tükürük örnekleri alarak, 10 farklı sitokini Luminex yöntemiyle değerlendirmişlerdir. GMCSF, IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α örneklerin %90'ından fazlasında saptanırken, IL-10 %33 örnekte tespit edilebilen değerin altında bulunmuştur [174].

Offenbacher ve ark. çalışmalarında, deneysel gingivitis oluşturdıkları 25 bireyden DOS örnekleri almışlar ve boncuk bazlı multipleks yöntemiyle 33 biomarkeri incelemişlerdir. Offenbacher ve ark., çalışmamızda değerlendirdiğimiz IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α 'nın da aralarında bulunduğu bu markerların saptanabilirlik oranını IL-5 dışında %90 olarak belirtmişlerdir [175].

Ormstad ve ark. 2011 yılında yayınlanan çalışmalarında, akut iskemik felç geçiren 45 hastayla, sağlıklı 40 bireyin serum sitokin düzeylerini Luminex cihazıyla değerlendirmişlerdir. IL-4 düzeyleri, sağlıklı bireylerin %10'unda, çalışma grubundaki bireylerin ise %22'sinde saptanabilir değerlerde bulunmuştur. Sağlıklı bireylerde saptanabilirlik oranı IL-6 için %38, IL-10 için %21, TNF- α için %45 iken, akut iskemik felçli bireylerde bu oranlar IL-6 için %93, IL-10 için %56 ve TNF- α için %60 olarak kaydedilmiştir [176].

Çalışmamızda yüksek hassasiyetli multipleks kitleri kullanmamıza rağmen IL-4'ün saptanabilirlik oranı %25 olarak belirlenmiştir. Buna karşılık IL-6 ve IL-10'un saptanma oranı %99, IL-8 ve TNF- α 'nın ise %100 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızın klinik sonuçları incelendiğinde plak indeksi (PI), gingival indeks (GI), sondalanabilir cep derinliği (SCD), sondalamada kanama (SK) ve klinik ataşman seviyesi (KAS) başlangıç ortalamalarının her iki grupta da benzer olduğu gözlenmektedir. Periodontal başlangıç tedavisi sonrası, plak indeksi, sondalanabilir cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemektedir. Buna karşılık sondalamada kanama ve gingival indeks değerlerinin tedavi sonrası 1.ay ve 3.ayda kontrol grubunda çalışma grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda, her iki grupta da tüm indeks değerlerinde

başlangıç değerlerine göre 1.ay ve 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmektedir. Bununla birlikte tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay değerleri arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Literatür incelendiğinde çalışmamızın klinik sonuçlarıyla uyumlu birçok yayına rastlanmaktadır. Tervonen ve ark.'nın [177] 1991 yılında yayınlanan çalışmalarında, diabet tipi ve metabolik durumu belirtilmemiş olan 34 diabetik kronik periodontitisli birey, sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitisli 45 bireyle karşılaştırılmıştır. Her iki grubunda başlangıç tedavisi öncesi ve sonrasında 3-4.ayda sondalanabilir cep derinliği ve sondalamada kanama değerleri ölçülmüştür. Sonuçların iki grupta da benzer olduğu belirtilmiştir. Christgau ve ark. [178] A1C değerleri ortalaması %6,5 olan Tip 1 ve Tip 2 diabetik bireyleri, sistemik olarak sağlıklı bireylerle karşılaştırdıkları çalışmalarında periodontal başlangıç tedavisi sonrası 4.ay değerlendirmesinde plak indeksinde, sondalanabilir cep derinliğinde, sondalamada kanama değerlerinde anlamlı azalma olmasına rağmen gruplar arasında farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızın takip süresi bu çalışmalardan daha kısa olmasına rağmen, periodontal durumda elde edilen anlamlı iyileşme yönünden benzerlik göstermektedir.

Rodrigues ve ark.'nın [137], 2003 yılında yayınlanan çalışmalarında Tip 2 DM'li toplam 30 bireye FMSRP işlemi gerçekleştirilmiştir. Bireylerin yarısında tedavi sistemik amoksisilin/klavulanik asit ile desteklenmiştir. Periodontal başlangıç tedavisi sonrası 3.ayda plak indeksinde, sondalanabilir cep derinliğinde, sondalamada kanamada istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmesine rağmen klinik ataşman seviyesinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Araştırmacılar üç aylık bir sürecin klinik ataşman seviyesinde meydana gelebilecek değişiklikler için erken olabileceğini öne sürmektedirler. Bizim çalışmamızda da takip süreleri 1.ay ve 3.ay olarak belirlenmesine rağmen klinik ataşman seviyelerinde başlangıç verilerine göre anlamlı azalma tespit edilmiştir. Araştırmalar, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri sonrasında periodonsiyumdaki iyileşmenin 9-12 ay kadar sürebileceğini, sondalanabilir cep derinliği ve klinik ataşman kazancında en fazla değişikliğin ise 1-3 aylar arasında gerçekleştiğini belirtmektedirler [179]. Rodrigues ve ark.'nın çalışmasında başlangıç sondalanabilir cep derinliklerinin bizim çalışmamıza göre daha sığ olması klinik ataşman seviyesi değerlerinde farklılığın ortaya çıkmasında etkili olabilir. Çalışmalar klinik ataşman seviyesinde meydana gelen değişikliklerin başlangıç sondalanabilir cep derinlikleri ile ilişkili olduğunu belirtmektedir. Başlangıç sondalanabilir cep derinliği

değerleri derin olan bölgelerde daha fazla klinik ataşman kazancı elde edildiği kaydedilmiştir [180].

Kıran ve ark. [135], metabolik kontrol durumları bizim çalışmamızla benzerlik gösteren kronik periodontitisli Tip 2 DM’li bireylere periodontal başlangıç tedavisi uygulamışlardır. Tedavi uygulanan bireylerde plak indeksi, gingival indeks, sondalanabilir cep derinliği, sondalamada kanama değerlerinde tedavi sonrası 3.ayda anlamlı azalma gözlemlemişlerdir.

Navarro-Sanchez ve ark’nın [181] 2007 yılında yayınlanan çalışmalarında metabolik kontrol durumu bizim çalışmamızla benzerlik gösteren Tip 2 diabetik kronik periodontitisli 10 birey ile sistemik sağlıklı KP’li 10 birey periodontal başlangıç tedavisi öncesi ve sonrası 3.ay ve 6.ayda karşılaştırılmıştır. Plak indeksi, sondalamada kanama ve klinik ataşman seviyesi değerlerinde tüm kontrol zamanlarında gruplar arası fark gözlenmezken, sondalanabilir cep derinliği değerleri DM’li grupta daha yüksek bulunmuştur. Sondalanabilir cep derinliği değerleri incelendiğinde cep derinliklerinin DM’li grupta başlangıçta da yüksek olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise başlangıç sondalanabilir cep derinliği değerleri her iki grupta da benzerdir.

Lalla ve ark’nın [1] çalışmalarında Tip 1 ve Tip 2 DM’li 10 bireye periodontal başlangıç tedavisi uygulanmış ve başlangıç değerleri ile tedavi sonrası 4.hafta değerleri karşılaştırılmıştır. Periodontal başlangıç tedavisi iki haftalık bir süreçte iki seansta tamamlanmıştır. Kontrol süresi sonunda sondalamada kanama, sondalanabilir cep derinliği ve ataşman seviyelerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda sadece Tip 2 DM’li bireyler değerlendirilmiş olsa da çalışmanın klinik sonuçları çalışmamızla uyumludur.

Correa ve ark.’nın [182] çalışmalarında diyabetik KP hastaları, sistemik sağlıklı KP hastalarıyla periodontal başlangıç tedavisi öncesi ve sonrası 3.ayda karşılaştırılmıştır. Başlangıç tedavisi bir aylık süreçte dört seansta gerçekleştirilmiştir. Tedavi sonrası 3 ay boyunca ayda iki defa oral hijyen eğitimi tekrarlanmıştır. 90 günün sonunda plak indeksi, gingival kanama indeksi ve sondalamada kanama indeksleri açısından kontrol grubuna kıyasla DM grubunda daha az değişiklik gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda çalışma grubuna göre sondalamada kanama ve gingival indeks değerlerinde 1. ve 3.aylarda daha düşük değerler gözlenmiştir.

2008 yılında yayınlanan daCruz ve ark.’nın [183] çalışmasında tek seansta uygulanan periodontal başlangıç tedavisinin sonuçları, kontrolsüz DM’li 10 KP

hastasıyla sistemik sağlıklı 10 KP hastası karşılaştırılarak verilmiştir. Yapılan klinik muayenelerde plak indeksi, gingival indeks, sondalanabilir cep derinliği, klinik ataşman seviyelerinde tedavi sonrası 3.ayda her iki grupta da anlamlı azalma gözlenmiştir. Çalışma ve kontrol grupları arasındaysa anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamızın sonuçları daCruz ve ark'nın sonuçlarıyla genel anlamda uyumlu olsa da bizim çalışmamızda GI değerleri kontrol grubunda çalışma grubuna göre daha fazla azalmıştır.

Kardeşler ve ark. [170] 2010 yılında yayınlanan çalışmalarında, iyi kontrollü ve zayıf kontrollü diabetik KP'li bireyler ile sistemik sağlıklı KP'li bireyleri değerlendirmişlerdir. Üç grupta incelenen bireylere periodontal başlangıç tedavisi yapılmış, başlangıç değerleri tedavi sonrası 1. ve 3.aylarla karşılaştırılmıştır. Başlangıç periodontal tedavisi dört hafta boyunca haftada bir uygulanan seanslarla tamamlanmış, 1. ve 3.ay kontrollerinde supragingival plak kaldırılarak gerekli ise oral hijyen eğitimi tekrarlanmıştır. Plak indeksi, sondalanabilir cep derinliği ve sondalamada kanama değerleri üç grupta da 1.ve 3.aylarda anlamlı azalmıştır. Sondalamada kanama değerlerinin 1. ve 3.aylarda zayıf kontrollü grupta diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda DM'li bireyler zayıf veya iyi kontrollü olarak gruplandırılmasa da, çalışma grubunda sondalamada kanama değerlerinin 1. ve 3. aylarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Kudva ve ark.'nın [184] çalışmalarında zayıf kontrollü Tip 2 DM'li KP'li 15 birey ile sistemik sağlıklı KP'li 15 birey periodontal başlangıç tedavisi öncesi ve sonrası 3.ayda klinik olarak değerlendirilmiştir. Plak indeksi, gingival indeks ve sondalanabilir cep derinliği değerlerinde iki grupta da 3.ayda anlamlı azalma gözlenmiştir. Çalışmamız bu araştırmayla gruplara dahil edilen birey sayısı, grup içi klinik verilerin sonuçları yönlerinden benzerlik gösterirken, Kudva ve ark'nın gruplar arası değerlendirme yapmamış olmasıyla farklılık göstermektedir.

Sun ve ark. [185] 2011 yılında yayınlanan çalışmalarında, 82 Tip 2 DM'li KP hastasına sistemik antibiyotik desteği ile birlikte periodontal başlangıç tedavisi uygulamışlardır. Tedavi sonrası üçüncü ayda plak indeksi, sulkus kanama indeksi, ataşman seviyesi, sondalanabilir cep derinliği değerlerinde anlamlı azalma gözlemlenmişlerdir. Çalışmamız tasarım olarak bu çalışmadan farklı olsa da tedavi uygulanan diabetik kronik periodontitis hastalarında elde edilen klinik iyileşme bakımından benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızın klinik verileri incelendiğinde literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. Gruplar arası karşılaştırmalarda bazı çalışmalardan farklı olarak sondalamada kanama ve gingival indeks değerlerinin kontrol grubunda çalışma grubuna göre daha fazla azaldığı gözlenmiştir. Bulgularımız incelendiğinde, çalışma grubunda plak indeks değerlerinin anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu izlenilmektedir. Bu farkın sondalamada kanama ve gingival indeks değerlerini etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Bunun yanı sıra, uzun süreli hiperglisemiye bağlı mikrovasküler değişiklikler benzer plak skorlarına rağmen DM’li bireylerde sondalamada kanamaya eğilimi açıklayabilir.

A1C, diabetes mellituslu bireylerde son iki veya üç aydaki glisemik durumu yansıtan bir testtir. ADA, glisemik kontrolü istikrarlı olan bireylerin yılda en az iki kez, tedavisi değişen ya da glisemik kontrolü iyi olmayan bireylerin ise dört kez A1C değerlerini ölçtürmelerini tavsiye etmektedir. Bunun yanı sıra ADA, A1C değerlerindeki azalmanın diabetin mikrovasküler, nöropatik ve makrovasküler komplikasyon riskini de azaltabileceğini belirtmektedir [186].

Çalışmamıza katılan bireylerin metabolik kontrol durumları incelendiğinde, başlangıç A1C değeri ortalamaları çalışma grubunda $7,27 \pm 0,615$, kontrol grubunda ise $5,42 \pm 0,283$ olarak tespit edilmiştir. Bireylere uygulanan başlangıç periodontal tedavisi sonrası 1.ayda bu değerlerin çalışma grubu için $7,19 \pm 0,913$, kontrol grubu içinse $5,45 \pm 0,262$ olduğu görülmüştür. Tedavi sonrası 3.ay değerleri incelendiğinde A1C değeri çalışma grubunda $7,18 \pm 0,970$, kontrol grubunda ise $5,48 \pm 0,297$ olarak kaydedilmiştir. Tedavi sonrası klinik parametrelerde anlamlı düzeyde iyileşme gözlenirken, A1C değerlerindeki bu değişimler her iki grup için de anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde açlık kan glikozu değerlerindeki değişiklikler de istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Periodontal tedavinin metabolik kontrol üzerine etkisini değerlendiren birçok çalışma yapılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Grossi ve ark. [132] 1997 yılında yayınlanan çalışmalarında Tip 2 diabetik ve KP’li 113 Pima/Pima Pagoda yerlisine ultrasonik cihazlarla periodontal başlangıç tedavisi uygulamışlar ve sonuçları başlangıç, tedavi sonrası 3. ve 6.aylarda değerlendirmişlerdir. Hastaları beş gruba ayırarak tedavi protokollerini uygulamışlardır. Birinci gruba topikal su ve iki hafta boyunca sistemik doksisisiklin, ikinci gruba topikal $0,12\%$ ’lik CHX ve iki hafta boyunca sistemik

doksisiklin, üçüncü gruba topikal povidone-iodine ve iki hafta boyunca sistemik doksisiklin, dördüncü gruba topikal %0,12'lik CHX ve placebo, beşinci gruba (kontrol grubu) ise topikal su ve placebo uygulamışlardır. Test gruplarında başlangıç A1C değerleri %10'un üzerindeyken, kontrol grubunda bu değer %9,2 olarak kaydedilmiştir. Tedavi sonrası 3.ayda A1C değerlerinde anlamlı azalma sadece antibiyotik kullanılan gruplarda gözlenirken, 6.ayda başlangıca göre hiçbir grupta anlamlı farklılık görülmemiştir. Araştırmacılar, antibiyotik kullanan gruplarda 3.ayda A1C değerlerinde meydana gelen değişiklikte antimikrobiyal etkiye ek olarak glikasyon sürecinde doksisikline bağlı muhtemel inhibisyonun da etkili olabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızın dizaynı Grossi ve ark.'nın çalışmasından farklı olmakla birlikte biz de antibiyotik kullandırmadığımız çalışma grubunda A1C değerlerinde çalışma süresince anlamlı bir farklılık tespit edemedik.

Christgau ve ark. [178] A1C değerleri ortalaması %6,5 olan diabetik kronik periodontitisli bireylerle, sistemik olarak sağlıklı KP'li bireyleri karşılaştırdıkları çalışmalarında periodontal tedavi sonrası 4.ay değerlerini başlangıç değerleriyle karşılaştırmışlardır. Dört ayın sonunda başlangıç değerlerine göre A1C değerlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Sadece Tip 2 DM'li bireyleri dahil ettiğimiz çalışmamızın sonuçları, çalışmalarında karma bir diabetik grup oluşturan Christgau ve ark.'nın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Promsudthi ve ark. [134] 2005 yılında yayınlanan çalışmalarında ortalama yaşları 61, ortalama A1C değerleri $8,98 \pm 0,88$ olan 27 Tip 2 diabetik KP'li bireye sistemik doksisiklinle kombine periodontal başlangıç tedavisi uygulamışlardır. Tedaviden üç ay sonra başlangıçta $151,4 \pm 23,6$ olan AKG değerinin $147,81 \pm 28,88$, A1C değerinin ise $8,78 \pm 1,24$ olduğu belirtilmiştir. Kontrol grubu olarak periodontal tedavi uygulanmayan Tip 2 diabetik KP'li 25 bireyin incelendiği çalışmada, hem tedavi hem de kontrol grubunda AKG ve A1C değerlerinde anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. Çalışmamız, periodontal tedaviye ek olarak herhangi bir antimikrobiyal ajan kullanılmaması yönüyle bu çalışmadan farklı olsa da, DM'li bireylerde uygulanan periodontal tedavinin metabolik kontrole anlamlı bir etkisinin tespit edilemeyişiyle benzerlik göstermektedir.

Jones ve ark. [187] 2007 yılında yayınlanan çalışmalarında zayıf kontrollü Tip 2 DM'li 83 bireye sistemik doksisiklin ve CHX gargara eşliğinde periodontal başlangıç

tedavisi uygulamışlar ve dört ay sonra sonuçları değerlendirdiklerinde A1C değerlerinde anlamlı bir azalma olmadığını belirtmişlerdir. Benzer şekilde, Correa ve ark. [182] (168) ortalama A1C değeri %9,48 olan Tip 2 DM'li bireylere uyguladıkları periodontal başlangıç tedavisi sonucunda tedavi sonrası 3.ay A1C değerlerinin %9,17'ye gerilediğini, ancak bu azalmanın anlamlı olmadığını bildirmişlerdir.

Da Cruz ve ark. [183] yaptıkları çalışmada Tip 2 diabetik KP'li 10 birey ile eş sayıdaki sistemik sağlıklı KP'li bireye tek seansta tamamlanan SRP işlemi uygulamışlar ve sonuçları tedavi sonrası 3.ay değerleri ile karşılaştırmışlardır. Tip 2 DM'li bireylerde başlangıç A1C değerleri ortalaması $9,23 \pm 2,60$ iken üç ay sonra bu değer $9,4 \pm 2,53$ olarak tespit edilmiştir. Araştırmacılar 3.aydaki bu anlamlı olmayan artışı çalışmaya katılan bireylerin metabolik durumlarının başlangıçta da iyi olmamasına ve periodontal tedavinin metabolik kontrolün düzenlenmesine tek başına yeterli katkıyı sağlayamamasına bağlamışlardır. Klinik veriler incelendiğinde çalışmaya katılan Tip 2 DM'li bireylerin sondalanabilir cep derinliğinin başlangıçta $5,72 \pm 1,13$ olduğu ve tedavi sonrası bu değer $5 \pm 1,29$ 'a gerilediği görülmektedir. Sondalanabilir cep derinliği ortalamasındaki bu sığlaşma her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olsa da, yüksek SCD ortalaması metabolik kontrolün düzenlenmesini zorlaştırmış olabilir.

Literatür incelendiğinde, periodontal tedavinin metabolik kontrol durumu üzerine pozitif bir etkisi olabileceğini bildiren çalışmaların da mevcut olduğu görülmektedir. Iwamoto ve ark. [23] 2001 yılında yayınlanan çalışmalarında Tip 2 DM'li 13 bireye mekanik tedaviyle birlikte bir ay boyunca haftada bir kez lokal minosiklin uygulaması yapmışlardır. Tedavi sonunda başlangıçta $7,962 \pm 1,945$ olan A1C değerinin anlamlı bir azalma kaydederek $7,123 \pm 1,483$ 'e gerilediğini bildirmişlerdir. Çalışmalarında araştırma grubuna dahil edilen bir hastanın başlangıçta %11,6 olan A1C değerinin bir aylık tedavi sonunda %7'ye gerilediğini ancak, bu hasta istatistik dışı bırakılsa dahi sonucun anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızın tasarımı mekanik tedaviye ek olarak antibiyotik kullanılmaması yönüyle bu çalışmadan farklıdır.

Rodrigues ve ark. [137] metabolik kontrolü iyi olmayan diabetik kronik periodontitisli 30 bireye FMSRP işlemi uygulamışlardır. Çalışmaya katılan bireylerin yarısına tedaviye destek olarak sistemik amoksisilin/klavulanik asit verilmiş ve elde edilen sonuçlar grup içi ve gruplar arası değerlendirilmiştir. Her iki grupta da A1C

değerleri üç ay sonunda azalmasına rağmen yalnızca antibiyotik desteği verilmeyen grupta bu azalma anlamlı bulunmuştur. Araştırmacılar grupları rastgele belirlemiş olmalarına rağmen antibiyotik desteği verilen gruptaki bireylerde daha yüksek oranlarda hipertansiyon ve kardiyak komplikasyonların görüldüğünü, bunun da sonuçta etkili olabileceğini vurgulamışlardır. Çalışmada, A1C değeri %8'den büyük olan zayıf kontrollü bireylerde başlangıç-3.ay A1C değerleri arasındaki farkın daha belirgin olduğu belirtilmektedir. Araştırmada, tedavi seçeneğinden ziyade, başlangıç A1C değerlerinin metabolik durum değişikliklerini daha çok etkilediği bildirilmektedir. Bizim çalışmamız incelendiğinde A1C değeri %8 ve üzerinde olan birey sayısının yalnızca dört olduğu görülmektedir.

Kıran ve ark. [135] diabetik kronik periodontitisli 22 bireye periodontal başlangıç tedavisi uyguladıkları çalışmalarında, üç ay sonunda açlık kan glikozu değerleri ortalamasının $132,82 \pm 31,85$ 'den $128,86 \pm 29,13$ 'e düştüğünü ancak bu değişimin anlamlı olmadığını belirtmektedirler. Bizim çalışmamızda ise AKG 1.ayda ($147 \pm 47,709$) başlangıç değerleri ortalamasına ($155,67 \pm 56,093$) göre düşerken, 3.ayda ($160,80 \pm 46,436$) yükselmektedir. Meydana gelen bu değişimler çalışmanın verileri incelendiğinde anlamlı bulunmamıştır. Kıran ve ark.'nın çalışmasında başlangıç A1C değerleri ortalaması $\%7,31 \pm 0,74$ iken üç ay sonunda $\%6,51 \pm 0,80$ 'e gerilemiştir. Bizim çalışmamız da ise metabolik durumda meydana gelen iyileşme anlamlı değildir.

Navarro-Sanchez ve ark. [181] 2007 yılında yayınlanan çalışmalarında başlangıç A1C değerleri ortalaması $\%7,2 \pm 1,3$ olan Tip 2 DM'li 10 birey ile eşit sayıda sistemik sağlıklı bireyi periodontal başlangıç tedavisi sonrası karşılaştırmışlardır. A1C ortalamasının tedavi sonrası 3.ayda $\%6,5 \pm 1,1$ 'e , 6.ayda ise $\%5,9 \pm 0,6$ 'ya gerilediğini ve bu farkın anlamlı olduğunu belirtmişlerdir.

O'Connell ve ark. [133] 2008 yılında yayınlanan çalışmalarında 15 Tip 2 DM'li bireye sistemik doksisisiklin desteği ile, eşit sayıdaki Tip 2 DM'li kontrol grubuna ise placebo ile periodontal başlangıç tedavisi uygulamışlar ve sonuçları üç ay sonra değerlendirmişlerdir. Sadece SRP uygulanan grupta A1C ortalamasının başlangıçta $\%10,7$ iken üç ay sonunda $\%0,9$ azaldığı, SRP+Doksisisiklin uygulanan grupta başlangıç A1C $\%11,8$ iken $\%1,5$ azaldığı bildirilmiştir. Gruplar arasında farklılık bulunamasa da bireylerin tamamı değerlendirilmeye katıldığında metabolik durumdaki iyileşmenin anlamlı olduğu vurgulanmıştır. Açlık Kan Glikozu değerlerinde ise anlamlı farklılık

görülmemiştir. Rogrigues ve ark. [137] gibi O'Connell ve ark. da metabolik durumdaki değişikliklerin başlangıç değerleriyle ilişkili olabileceğini, zayıf kontrollü bireylerde A1C değerlerindeki değişikliklerin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bunun yanı sıra doksisisiklinin periodontal patojenler üzerindeki etkisi ve DM'li bireylerde konak yanıtı modulatorü olmasına vurgu yapılmıştır. Ayrıca hücre dışı proteinlerin non-enzimatik glikasyonunu inhibe ettiği bilinen doksisisiklinin, hemoglobinin glikasyonu üzerinde de benzer bir etkisi olabileceği bildirilmiştir.

Dag ve ark.'nın 2009 [169] yılında yayınlanan çalışmasında, toplamda 45 hastaya periodontal başlangıç tedavisi uygulanmış ve tedavi sonrası 3.ay değerleri başlangıç değerleriyle karşılaştırılmıştır. Çalışmaya katılan bireyler iyi kontrollü Tip 2 DM'li, zayıf kontrollü Tip 2 DM'li ve sistemik sağlıklı olmak üzere üç grupta incelenmiştir. Tedavi sonrasında, iyi kontrollü DM grubunda başlangıçta $6,26 \pm 0,72$ olan A1C değerinin $\%6,05 \pm 0,77$ 'ye, zayıf kontrollü DM grubunda başlangıçta $\%9,96 \pm 1,45$ olan A1C değerinin $\%9,77 \pm 1,15$ 'e indiği görülmektedir. Kontrol grubunda ise bu değer $\%5,26 \pm 0,4$ 'ten $\%5,24 \pm 0,27$ 'ye düşmüştür. Araştırmacılar iyi kontrollü DM grubunda A1C değerlerindeki değişimlerin anlamlı olduğunu, kötü kontrollü DM ve kontrol gruplarındaysa bu değişimlerin anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızdaysa hem kontrol hem de çalışma grubunda meydana gelen değişiklikler anlamlı bulunmamıştır.

Kardesler ve ark. [170] çalışmalarında Tip 2 DM'li bireyler ile sistemik sağlıklı bireylere periodontal başlangıç tedavisi uygulamışlar ve sonuçları 1. ve 3. aylarda değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar, Tip 2 DM'li bireyleri metabolik kontrol durumlarına göre iyi kontrollü ve zayıf kontrollü olarak iki grupta incelemişlerdir. İyi kontrollü grupta kontrol süreleri sonunda A1C değerlerinde hemen hemen hiç değişiklik görülmezken, zayıf kontrollü grupta anlamlı bir azalma görülmüştür. Açlık kan glikozu değerleri ortalamasının da zayıf kontrollü bireylerde iyi kontrollü gruba göre başlangıç ve tedavi sonrası değerleri yüksek bulunmuştur.

Kudva ve ark. [184] 2010 yılında yayınlanan çalışmalarında A1C değerleri ortalaması $\%9,05 \pm 1,81$ olan Tip 2 diabetik KP'li bireyler ile A1C ortalaması $\%6,57 \pm 0,25$ olan sistemik olarak sağlıklı KP'li bireyleri periodontal tedavi sonrası 3.ayda değerlendirmişlerdir. DM'li bireylerde tedavi sonrası A1C değerinde $\%0,49 \pm 0,54$ 'lük, kontrol grubunda ise $\%0,18 \pm 0,32$ 'lik değişiklik gözlenmiştir.

Metabolik kontrol durumlarında meydana gelen bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sun ve ark. [185] 2011 yılında yayınlanan çalışmalarına başlangıç A1C değerleri %7,5 ile %9,5 arasında değişen 157 Tip 2 DM'li bireyi dahil etmişlerdir. Bireylerin 75'ine hiçbir periodontal müdahale yapılmazken, 82'sine oral hijyen eğitimi, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri, gerekli durumlarda flap operasyonları, umutsuz dişlerin çekimi ve oklüzal düzenlemeleri içeren müdahaleler yapılmıştır. Tedavi sürecinin ne kadar sürdüğü literatürde bildirilmezken, tedavinin sistemik tinidazole ve ampisilin ile desteklendiği belirtilmiştir. Tedavi sonrası 3.ayda hastalar tekrar değerlendirilmiş ve tedavi gören grupta başlangıçta $8,75 \pm 0,67$ olan A1C ortalamasının $8,25 \pm 0,72$ 'ye düştüğü ve bu değişikliğin anlamlı olduğu bildirilmiştir. Tedavi görmeyen grupta ise anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Koromantzios ve ark. [188] 2011 yılında yayınlanan çalışmalarında ortalama yaşları $59,52 \pm 8,88$ olan Tip 2 diabetik KP'li 60 bireyi değerlendirmişlerdir. Araştırmaya katılan bireyler iki gruba ayrılmış, bir gruba bir hafta arayla iki seans SRP işlemi uygulanırken, diğer gruba yalnızca diş yüzeyi temizliği yapılmıştır. Araştırmacılar A1C değerinde, tedavi sonrası 6.ayda başlangıça göre %0,72'lik anlamlı bir azalma gözlemlemişlerdir. A1C değerleri incelendiğinde, tedavi sonrası SRP tedavisi gören grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Araştırmalar tekrar gözden geçirildiğinde özellikle periodontal tedavinin metabolik kontrol üzerine olumlu etkisi olabileceğini savunan çalışmaların bazılarında sistemik ve lokal antibiyotiklerden destek alındığı görülmektedir. Antibiyotik desteği ile tedavi sonucunda vücutta mevcut olabilecek diğer enefeksiyon kaynakları da etkilenip, A1C değerinde değişikliklere sebep olabileceğinden çalışmamızda periodontal tedaviye ek olarak antimikrobiyal bir ajan kullanmayı tercih etmedik. 2011 yılında yayınlanan Koromantzios ve ark.'da [188] çalışmalarında benzer gerekçeyle antibiyotik desteği kullanmamışlardır.

Rodrigues [137], O'connell [133] ve Kardesler'in [170] de belirttiği gibi çalışmalarda zayıf kontrollü Tip 2 DM'li bireylerde periodontal tedavi sonrasında metabolik kontrol durumlarında daha fazla değişiklik meydana gelmektedir. Bizim çalışmamıza katılan bireyler ise yalnızca iyi ve orta metabolik kontrollü bireylerdir.

Son yıllarda savunulan bir hipotez, Tip 2 DM'nin kronik, düşük düzeyli bir enflamasyonla ortaya çıkan immün sistem rahatsızlığı olabileceği yönündedir. Enflamasyon, oral enfeksiyonların da dahil olduğu bir çok sebeple tetiklenebilir ve sitokin üretiminde artış, akut faz proteinlerinin sentezinin aktivasyonu, insülin direnci ile Tip 2 DM gelişimine neden olabilir [189;190]. Periodontal hastalığa sahip bireylerde, periodontal yıkım bakteriyel flora ve ürünlerine cevaben lokal olarak üretilen proenflamatuvar sitokinler yoluyla konak kaynaklıdır [168]. Enflamasyonlu periodonsiyumdaki artmış damarlanmaya bağlı olarak doku, TNF- α , IL-1, IL-6 gibi enflamatuvar mediyatörler için endokrin bir kaynak gibi görev yapabilir. Bu mediyatörlerin glikoz ve lipid metabolizmasını etkilediği bilinmektedir[189;190].

Lokal olarak sitokinlerin artışı ve/veya düşük seviyede asemptomatik bakteriyemi/endotokseminin proenflamatuvar mediyatörlerin plazma konsantrasyonlarını etkileyebileceği ve bu mediyatörlerin insülin direncine neden olabileceği hipotezine [168;189] dayanarak çalışmamızda, araştırmamıza katılan bireylerden periferik kan örnekleri alınmıştır. Başlangıç, tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda alınan periferik kan örneklerinde Luminex cihazı kullanılarak IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF- α düzeyleri incelenmiştir.

TNF- α , diğer proenflamatuvar sitokinlerin salınımında da rol oynayan bir proenflamatuvar ajandır. TNF- α 'nın makrofajların proliferasyonunda, farklılaşmasında, apoptoziste ve kemik yıkım metabolizmasında önemli bir molekül olduğu düşünülmektedir [191].

Cole ve ark. 2008 yılında yayınlanan çalışmalarında sistemik ve periodontal sağlıklı, sistemik sağlıklı KP'li, diabetik KP'li üç gruptan periodontal doku örnekleri almışlar ve TNF- α düzeylerini karşılaştırmışlardır. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığını belirtmişlerdir [192].

Santos ve ark. çalışmalarında zayıf ve iyi kontrollü Tip 2 DM'li bireylerin DOS'taki sitokin düzeylerini periodontal başlangıç tedavisi öncesi ve sonrasında karşılaştırmışlardır. Gruplar arasında DOS TNF- α düzeyleri açısından çalışma süresince anlamlı bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir [193].

Venza ve ark.'nın çalışmasında sistemik ve periodontal sağlıklı, sistemik sağlıklı KP'li, diabetik KP'li üç gruptan dişeti veya peri-implant doku biyopsileri alınmış ve TNF- α ekspresyonları bakımından karşılaştırılmıştır. Kontrol gruplarına göre zayıf

kontrollü DM'li bireylerde TNF- α ekspresyonunun anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir [194].

Başka bir çalışmada ise Tip 2 diabetik KP'li ve sistemik sağlıklı KP'li bireylerin DOS sitokin düzeylerini incelemişlerdir. Çalışma sonuçları incelendiğinde DOS TNF- α düzeylerinde gruplar arasında farklılık görülmemektedir [195].

Çalışmamızda, serum TNF- α değerleri incelendiğinde başlangıçta kontrol grubu konsantrasyonunun çalışma grubu konsantrasyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmektedir. Tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir. Grup içi verilere baktığımızda çalışma grubu 1. ay değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksekken, başlangıç-3. ay ve 1. ay-3. ay değerleri arasında anlamlı farklılık görülmemektedir. Kontrol grubundaysa, başlangıç-1. ay ve 1. ay-3. ay değerleri arasında anlamlı farklılık görülmezken, 3. ay değerleri başlangıç konsantrasyonlarına göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Iwamoto ve ark. [23] Tip 2 DM'li 13 bireyle yaptıkları periodontal tedaviyi lokal minosiklin ile destekledikleri çalışmalarında, bireylerin başlangıç ve tedavi sonrası 1. ay serum TNF- α değerlerini karşılaştırmışlardır. Serum TNF- α konsantrasyonunun başlangıçta $3,768 \pm 1,033$ pg/ml iken tedavi sonrası 1. ayda $3,278 \pm 0,859$ pg/ml'ye düştüğü ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar A1C değerlerinde de anlamlı bir azalma elde ettiklerini ve TNF- α düzeyindeki azalmanın A1C değerleriyle korele olduğunu vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızdaysa çalışma grubunda tedavi sonrası 1. ayda serum TNF- α konsantrasyonunun anlamlı düzeyde arttığı görülmektedir.

Talbert ve ark. [196] 2006 yılında yayınlanan çalışmalarında zayıf kontrollü Tip 2 diabetik KP'li 25 bireye periodontal başlangıç tedavisi uygulamış ve sonuçları tedavi sonrası 3. ayda değerlendirmişlerdir. A1C değerlerinde 3 üç ay sonunda hemen hemen hiç değişiklik gözlenmezken, TNF- α serum düzeyleri 1,8 pg/ml'den 4,2 pg/ml'ye yükselmiştir. TNF- α düzeylerindeki bu yükseliş istatistiksel olarak anlamlı değildir. Araştırmacılar klinik verilerde meydana gelen iyileşmenin sistemik enflamasyon parametrelerinde değişikliğe yol açmamasının muhtemel sebebinin SRP sonrası bakterilerin dolaşıma yayılması olabileceğini belirtmektedirler. Bunun sonucu olarak da hastanın sistemik enflamasyon sisteminin mevcut iltihabi duruma yanıt verebileceği

belirtilmektedir. Bizim çalışmamızın sonucunda da DM'li bireylerde serum TNF- α düzeyleri tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda artmıştır. Tedavi sonrası 1. aydaki artış istatistiksel olarak anlamlıdır.

2007 yılında yayınlanan bir pilot çalışmada [1] araştırmacılar, Tip 1 ve Tip 2 DM'li 10 bireye periodontal tedavi yapmışlar ve başlangıçta aldıkları serum örneklerini, tedavi sonrası 4. haftada aldıklarıyla karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında Luminex teknolojisinden yararlanarak serumda 22 sitokini değerlendirmişlerdir. Başlangıçta 6,5 ng/mL olan TNF- α konsantrasyonu, tedavi sonrası 7,3 ng/mL olarak ölçülmüştür. Tedavi sonrası meydana gelen bu artış anlamlı bulunmamıştır. Araştırmacılar, serum TNF- α seviyelerinin periodontal tedaviyle benzer şekilde etkilenmediğini, bunun da TNF- α 'nın lokal düzeyinin dolaşımdaki düzeyi ile doğrudan bağlantılı olmayabileceğini gösterdiğini belirtmektedirler. Diabetik bireylerde TNF- α 'nın komplikasyonlarla ilişkili olduğu, patojenik rol oynadığı aterosklerozda köpük hücre kaynaklı TNF- α 'nın çok daha önemli olduğu ve dokularda serum düzeyine göre daha yüksek olabileceği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da tedavi sonrası serum TNF- α düzeylerinde artış meydana gelmiştir. Bu yönüyle çalışmamız Lalla ve ark.'nın çalışmasıyla uyumludur. Ancak bizim çalışmamızda çalışma grubunda bu artış başlangıç ve 1. ay değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur.

O'Connell ve ark. [133] bireylerin yarısına tedavi sırasında sistemik doksisisiklin kullandırdıkları, zayıf kontrollü Tip 2 DM'li 30 bireyle yaptıkları çalışmalarında Luminex teknolojisini kullanarak serum sitokin değerlerini incelemişlerdir. A1C değerlerinde tedavi sonrası anlamlı azalma gözlenirken, serum TNF- α değerlerinde başlangıç ve tedavi sonrası 3. ayda herhangi bir değişiklik olmadığı ifade edilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarının bu çalışmayla uyumlu olmadığı görülmektedir.

Dağ ve ark. [169] Tip 2 DM'li 30 ve sistemik sağlıklı 15 bireyle yaptıkları çalışmalarında bireylerin serum TNF- α düzeylerini başlangıç ve periodontal tedavi sonrası 3. ayda karşılaştırmışlardır. Tedavi sonrası 3. ayda tüm gruplarda serum TNF- α değerlerinde anlamlı azalma gözlenirken, gruplar arası fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızdaysa serum TNF- α değerlerinde her iki grupta da tedavi sonrası artış görülmekle birlikte, başlangıç değerleri incelendiğinde çalışma grubunun kontrol grubuna göre anlamlı yüksek konsantrasyonlara sahip olduğu gözlenmektedir. Çalışmamızın sonuçları Dağ ve ark.'nın sonuçlarıyla uyumlu değildir.

Correa ve ark. [168] zayıf kontrollü 23 Tip 2 DM'li bireyle yaptıkları çalışmalarında Luminex teknolojisiyle bireylerin serum IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF- α değerlerini incelemişler ve periodontal tedavi sonrası 3.ay değerleri ile karşılaştırmışlardır. Başlangıçta 5,6 pg/ml olan serum TNF- α düzeyinin tedavi sonrası 3.ayda 4,8 pg/ml'ye indiği ve bu azalmanın anlamlı olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarının bu çalışmayla uyumlu olmadığı görülmektedir.

Kardeşler ve ark. [170] 13 zayıf kontrollü, 12 iyi kontrollü Tip 2 DM'li ve 15 sistemik sağlıklı bireyle yaptıkları çalışmalarında, serum sitokin değerlerini ELISA yöntemi ile değerlendirmişlerdir. Serum TNF- α değerleri tedavi sonrası 2.ve 3 aylarda biraz azalmakla birlikte bu azalma anlamlı bulunmamıştır. Grup içi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Sun ve ark. [185] başlangıç periodontal tedavisine ek olarak sistemik antibiyotik ve flap operasyonları uyguladıkları 82 bireyi tedavi uygulamadıkları 75 bireyle karşılaştırdıkları çalışmalarında serum TNF- α değerlerine ELISA yöntemiyle bakmışlardır. Tedavi sonrası 3.ay değerleri kıyaslandığında tedavi gören grupta tedavi görmeyen gruba göre anlamlı azalma olduğu belirtilmiştir. Çalışma dizaynı ve kontrol grubu bizim çalışmamızla farklılık gösteren Sun ve ark.'nın çalışması TNF- α değerlerinde tedavi sonrası azalma görülmesi yönüyle bizim çalışmamızla uyumlu değildir.

Literatür incelendiğinde DM'li bireylerde periodontal tedavinin serum TNF- α düzeylerini azalttığını gösteren çalışmalara rastlanmaktadır. Bizim çalışmamızdaysa Talbert [196] ve Lalla'nın [1] sonuçlarıyla uyumlu olarak serum TNF- α değerlerinde periodontal başlangıç tedavisi sonrası artış görülmektedir. Bu artışın muhtemel sebebi Lalla ve ark.'nın da belirttiği gibi, TNF- α 'nın lokal düzeyinin serum konsantrasyonu ile doğrudan bağlantısının olmayışı olabilir. Ayrıca VKI'indeki artışın adipoz dokudaki artışla ilişkili olduğu ve adipoz dokunun yüksek miktarda TNF- α ve IL-6 üretebileceği bildirilmektedir. Bu durum insülin direncini ve dolayısıyla da metabolik kontrolü kötü etkileyebilir [128;197]. Bizim çalışmamızda da DM'li bireylerin VKI'nin yüksek olduğu gözlenmektedir.

B hücre büyüme faktörü olarak da tarif edilen IL-4, makrofajlardan sitokin salınımını baskılar. Bunun yanı sıra IL-4'ün kemik yıkımında önemli bir etkisi olan PGE2 üretimini de baskıladığı bilinmektedir [143].

Shin ve ark. [198], 2010 yılında yayınlanan çalışmalarında sistemik ve periodontal olarak sağlıklı, sistemik sağlıklı KP'li ve Tip 2 diabetik KP'li üç gruptan doku örnekleri alarak IL-4 ekspresyonlarını değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Diabetik grupta IL-4 ekspresyonunun diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşük olduğu belirtilmiştir.

Ribeiro ve ark. [195] çalışmalarında Tip 2 diabetik KP'li ve sistemik sağlıklı KP'li bireylerin DOS sitokin düzeylerini incelemişlerdir. Çalışma sonuçları incelendiğinde diabetik grubun DOS IL-4 düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda serum IL-4 düzeyleri incelendiğinde, başlangıç değerleri açısından gruplar arası bir fark görülmemektedir. Periodontal başlangıç tedavisi sonrası 1. ve 3. aylarda kontrol grubu serum IL-4 düzeyleri çalışma grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Grup içi verilere bakıldığında, kontrol sürecinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Literatür incelendiğinde DM'li bireylerde serum IL-4 düzeylerini periodontal tedavi öncesi ve sonrası değerlendiren üç çalışma görülmektedir. Lalla ve ark. [1] karma diabetik bireylerde periodontal başlangıç tedavisi uyguladıkları çalışmalarında, başlangıç serum IL-4 düzeylerini 212,6 ng/mL olarak belirtmişlerdir. Başlangıç periodontal tedavisi sonrası 4. haftada bu değer 224 ng/mL'ye yükselmiştir. Bu değişiklik anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da çalışma grubunda tedavi sonrası 1. ay serum IL-4 konsantrasyonlarında anlamlı olmayan bir yükselme görülmektedir. Çalışmamızın sonucu bu yönüyle Lalla ve ark.'nın sonucuyla benzerdir.

O'Connell ve ark. [133] periodontal başlangıç tedavisi uyguladıkları Tip 2 DM'li 30 bireyin serum başlangıç IL-4 düzeylerini $0,6 \pm 0,2$ pg/ml olarak belirtmişlerdir. Periodontal tedavi sonrası bu değer anlamlı olmayan bir azalmayla $0,5 \pm 0,3$ pg/ml olarak kaydedilmiştir. Bizim çalışmamızda ise çalışma grubunda başlangıçta $1,50 \pm 4,488$ pg/ml olan serum IL-4 değeri tedavi sonrası 3. ayda $0,89 \pm 1,327$ pg/ml'ye anlamlı olmayan bir şekilde düşmüştür. Çalışmamızın sonuçları bu yönüyle O'Connell ve ark.'nın çalışmasıyla uyumludur.

Correa ve ark. [168] 23 Tip 2 DM'li bireyle gerçekleştirdikleri çalışmalarında başlangıçta 4,0 pg/ml olan serum IL-4 düzeyinin periodontal tedavi sonrası 3. ayda 0,3 pg/ml'ye azaldığını ve bu azalmanın anlamlı olmadığını belirtmişlerdir.

Araştırmamızın DM’li bireylerde periodontal tedavi sonrası serum IL-4 değerleri incelendiğinde literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. Bununla birlikte çalışmalarda kontrol gruplarının olmaması nedeniyle sonuçlarımızın tamamını tartışamamaktayız.

IL-6, T ve B hücreleri, makrofajlar, aktive olmuş monositler, mast hücreleri, nötrofiller, eozinofiller, fibroblastlar, adipositler, osteoblastlar ve endotel hücreleri gibi birçok hücreden salınan proenflamatuvar bir sitokindir [199]. İmmün yanıt ve hemostazın düzenlenmesinde rol oynayan IL-6, enfeksiyöz ve çeşitli enflamatuvar hastalıklarda bir mediyatör görevi görür [200].

Kurtiş ve ark. [201] 1999 yılında yayınlanan çalışmalarında Tip 2 diabetik KP’li, sistemik sağlıklı KP’li, sistemik ve periodontal olarak sağlıklı 24’er bireyi DOS IL-6 seviyeleri açısından değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda DOS’taki IL-6 düzeylerinin Tip 2 diabetik KP’li ve sistemik sağlıklı KP’li bireylerde kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

Kardeşler ve ark. [202] 2011 yılında yayınlanan çalışmalarında 20 Tip 2 diabetik, 22 sistemik sağlıklı kronik periodontitisli bireyi DOS IL-6 düzeyleri açısından karşılaştırmışlardır. Periodontal başlangıç tedavisi uyguladıkları bu bireylerin başlangıç, tedavi sonrası 1. ve 3.ay değerleri incelendiğinde, IL-6’nın total miktarının başlangıçta DM’li bireylerde daha yüksek olduğu görülmüştür. Konsantrasyon düzeyleri ise DM’li bireylerde başlangıç ve tedavi sonrası 1.ayda anlamlı yüksek bulunmuştur.

2007 yılında yayınlanan Duarte ve ark. [203] çalışmalarında sistemik ve periodontal sağlıklı 10 bireyden, sistemik sağlıklı ve KP’li 20 bireyden ve Tip 2 diabetik KP’li 20 bireyden dişeti biyopsileri alarak ELISA yöntemiyle sitokin seviyelerini değerlendirmişlerdir. IL-6’nın KP’li bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu belirtilmiştir. Bunun yanı sıra IL-6 düzeylerinin DM’li grupta sağlıklı KP grubuna göre daha yüksek olduğu ifade edilmiştir.

Benzer bir çalışmada Cole ve ark. [192] sistemik ve periodontal sağlıklı, sistemik sağlıklı ve KP’li, Tip 2 diabetik KP’li bireylerin dişeti biyopsilerini IL-6 düzeyleri açısından karşılaştırmışlardır. DM’li bireylerde IL-6 düzeyinde artış olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda serum IL-6 değerleri incelendiğinde, başlangıç ve kontrol zamanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık olmadığı görülmektedir. Grup içi veriler incelendiğinde çalışma grubunda tedavi sonrası 1.ayda başlangıca göre serum IL-6 konsantrasyonunun azaldığı, 3.ayda ise yeniden arttığı görülmekle beraber bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde kontrol grubunda da kontrol süreleri boyunca anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Talbert ve ark.'nın [196] zayıf kontrollü Tip 2 DM'li 25 bireyle gerçekleştirdikleri çalışmalarında, başlangıç IL-6 serum konsantrasyonu ortalama 2,8 pg/ml. iken periodontal tedavi sonrası 3.ayda 6.0pg/ml'ye çıkmıştır. IL-6 konsantrasyonundaki bu artış anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da serum IL-6 değerlerinde tedavi sonrası 3.ayda başlangıca göre anlamlı olmayan bir artış görülmektedir. Çalışmamızın sonuçları Talbert ve ark.'nın sonuçlarıyla uyumludur. Talbert ve ark. katılımcıların yüksek VKI değerlerinin metabolik strese neden olarak serum IL-6 düzeylerindeki bu artışa sebep olmuş olabileceğini belirtmektedirler. Bizim çalışmamızda da çalışma grubundaki bireylerin VKI ortalaması 32,74 olarak tespit edilmiştir.

Lalla ve ark. [1] sonuçlarını Luminex teknolojisiyle değerlendirdikleri pilot çalışmalarında başlangıç serum IL-6 düzeyini 79,9 ng/ml, tedavi sonrası 4.hafta konsantrasyonunu ise 101,9 ng/ml olarak belirtmişlerdir. Araştırmacılar çalışma grubu olarak karma diyabetik bir grubu incelemiş olsalar da sonuçlarındaki anlamlı olmayan bu artış, çalışmamızın sonuçlarıyla uyumludur.

O'Connell ve ark. [133] çalışmalarında tedavi sırasında yarısına sistemik doksisisiklin kullandırdıkları 30 bireyin periodontal tedavi öncesi ve sonrası serum IL-6 düzeylerini karşılaştırmışlardır. Başlangıçta $2,1 \pm 0,3$ pg/ml olan serum IL-6 düzeyinin tedaviden üç ay sonra $1,1 \pm 0,2$ pg/ml'ye düştüğünü ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Periodontal tedavi sürecinde ve sonrasında hiçbir katılımcıya antimikrobiyal tedavi önermediğimiz çalışmamızın sonuçlarının O'Connell ve ark.'nın çalışmasıyla uyumlu olmadığı gözlenmiştir.

2009 yılında yayınlanan Correa ve ark.'nın [168] çalışmasında 23 Tip 2 DM'li bireyin serum IL-6 değerleri tedavi öncesi ve sonrası 3.ayda karşılaştırılmıştır.

Başlangıçta 3,1 pg/ml olan serum IL-6 değerleri ortalamasının periodontal tedavi sonrasında 2,3 pg/ml'ye düştüğü, bu azalmanın anlamlı olmadığı belirtilmiştir.

Kardeşler ve ark. [170] zayıf kontrollü Tip 2 DM'li, iyi kontrollü Tip 2 DM'li ve sistemik sağlıklı bireylerden oluşan üç grupta serum IL-6 düzeylerindeki değişiklikleri başlangıç ve periodontal tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda değerlendirmişlerdir. İyi kontrollü Tip 2 DM'li bireylerden oluşan grupta başlangıca göre tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir. Sistemik sağlıklı grupta da başlangıca göre 3. ayda anlamlı azalma gözlenirken, zayıf kontrollü Tip 2 DM grubunun serum IL-6 düzeyi tedavi sonrası 3. ayda sistemik sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek olarak kaydedilmiştir. Bizim çalışmamızdaysa çalışma grubunda anlamlı olmamakla birlikte tedavi sonrası serum IL-6 düzeyleri 1. ayda azalırken, 3. ayda artmıştır. Gruplar arasında ise anlamlı fark bulunmamaktadır. Kardeşler ve ark.'nın çalışmasında VKI başlangıç değerleri DM'li gruplarda 29 iken bizim çalışmamızda 32 olarak tespit edilmiştir. Sonuçlarımızın Kardeşler ve ark.'nın sonuçlarıyla uyumlu olmayışı VKI'ndeki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir.

İnterlökin 8, nötrofiller üzerine kemoatraktan etkileri sebebiyle periodontitis gibi enflamatuvar hastalıklarda konak savunmasında önemli yeri olan bir kemokindir. Enfeksiyon ve enflamasyon durumunda, IL-8'in esas görevi dolaşımdaki ve dokulardaki nötrofillerin hasarlı bölgeye ulaşarak aktivasyonlarını sağlamaktır [145].

Duarte ve ark. [203] 2007 yılında yayınlanan çalışmalarında dişeti biyopsilerini inceleyerek IL-8 düzeylerini değerlendirmişlerdir. Araştırma sonunda, periodontal sağlıklı bireylere göre kronik periodontitisli bireylerin dişeti biyopsilerinde daha yüksek oranda IL-8 seviyesine rastlandığını, DM'li bireyler ile sistemik sağlıklı bireyler arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmadığını rapor etmişlerdir.

Engelbreton ve ark. [204] çalışmalarında 45 Tip 2 DM'li ve 32 sistemik sağlıklı kronik periodontitisli bireyin DOS IL-8 düzeylerini ELISA yöntemiyle karşılaştırmışlardır. IL-8'in DOS total değerleri incelendiğinde, DM'li bireylerde sistemik sağlıklı bireylere göre daha düşük miktarlarda olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda serum IL-8 düzeyleri incelendiğinde, başlangıç, tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda kontrol grubu ortalamasının çalışma grubu ortalamasına göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmektedir. Kontrol süresi boyunca ise her iki grupta da anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Lalla ve ark. [1] Luminex teknolojisiyle değerlendirdikleri serum IL-8 düzeyinde periodontal tedavi sonrası 3.ayda başlangıca göre anlamlı olmayan bir artış görüldüğünü belirtmişlerdir. Benzer şekilde O'Connell ve ark.'da [133] başlangıçta $9\pm1,1$ pg/ml olan serum IL-8 düzeyinin periodontal tedavi sonrası 3.ayda $10,6\pm2,5$ pg/ml'ye ulaştığını ve bu artışın anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da çalışma grubunda serum IL-8 düzeyi $5,3\pm2,156$ pg/ml iken tedavi sonrası 3.ayda anlamlı olmayan bir artış göstererek $6,92\pm3,813$ pg/ml'ye ulaşmıştır.

Correa ve ark. [168] ise 23 Tip 2 DM'li birey ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında başlangıçta 3 pg/ml olan serum IL-8 düzeyinin tedavi sonrası 3.ayda 2,4 pg/ml'ye düştüğünü bildirmişlerdir. Serum IL-8 düzeyindeki bu azalma anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da tedavi sürecinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

IL-10 monositik hücreler üzerine etkili olan anti-enflamatuar ve immünsüpresif sitokinlerden biri olarak bilinir. IL-10 antijen sunma, immün mediyatörlerin salınımı ve fagositöz gibi monosit/makrofaj fonksiyonlarını etkilemektedir [205].

Serum IL-10 düzeyleri incelendiğinde başlangıç ve periodontal tedavi sonrası 3.ayda gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmamasına karşılık, tedavi sonrası 1.ayda kontrol grubu ortalaması çalışma grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Çalışma grubunda tedavi süresince anlamlı farklılık gözlenmezken, kontrol grubunda başlangıç serum IL-10 değeri tedavi sonrası 1.aya göre anlamlı düzeyde yüksektir. Buna karşılık tedavi sonrası 3.ay serum IL-10 düzeyi, tedavi sonrası 1.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Lalla ve ark. [1] serum IL-10 düzeylerini inceledikleri pilot çalışmalarında, başlangıç IL-10 düzeyinin tedavi sonrası 3.ayda anlamlı olmayan bir şekilde arttığını bildirmişlerdir. Buna karşılık O'Connell ve ark. [133] da serum IL-10 düzeyinde periodontal tedavi sonrası 3.ayda anlamlı olmayan bir azalma olduğunu belirtmişlerdir. Correa ve ark. [168] da başlangıç periodontal tedavisi öncesinde 11,9 pg/ml olan serum IL-10 düzeyinin tedavi sonrası 3.ayda 8,6 pg/ml'ye düştüğünü, bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da çalışma grubu serum IL-10 düzeyleri literatürle uyumlu olarak başlangıçta $18,44\pm19,965$ pg/ml iken anlamlı olmayan bir azalmayla tedavi sonrası 3.ayda $16,29\pm16,412$ pg/ml olarak kaydedilmiştir.

Sonuç olarak;

1. Periodontal başlangıç tedavisi sonrası 1. ve 3. aylarda, plak indeksi, sondalanabilir cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi bakımından her iki grupta da istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı azalma görülmüştür. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemektedir.
2. Sondalamada kanama ve gingival indeks değerlerinde tedavi sonrası 1.ay ve 3.ayda istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı azalma gözlenmiştir. Kontrol grubunda indeks değerlerinin çalışma grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür.
3. Tedavi sonrası klinik parametrelerde anlamlı düzeyde iyileşme gözlenirken, A1C değerlerindeki bu değişimler her iki grup için de anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde açlık kan glikozu değerlerindeki değişiklikler de istatistiksel olarak anlamlı değildir.
4. Serum TNF- α değerleri incelendiğinde başlangıçta kontrol grubu konsantrasyonunun çalışma grubu konsantrasyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmektedir. Tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir.
5. Serum TNF- α düzeyinin çalışma grubunda tedavi sonrası 1.ayda başlangıç değerlerine göre anlamlı düzeyde arttığı görülmektedir. Kontrol grubunda ise tedavi sonrası 3. ayda başlangıç değerlerine göre artmış TNF- α konsantrasyonu görülmektedir.
6. Serum IL-4 düzeyleri incelendiğinde, başlangıç değerleri açısından gruplar arasında bir fark görülmemektedir. Periodontal başlangıç tedavisi sonrası 1. ve 3. aylarda kontrol grubu serum IL-4 düzeyleri çalışma grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.
7. Serum IL-6 değerleri incelendiğinde, başlangıç ve kontrol zamanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık olmadığı görülmektedir. Her iki grupta serum IL-6 düzeylerinde kontrol süreleri boyunca anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

8. Serum IL-8 düzeyleri incelendiğinde, başlangıç, tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda kontrol grubu ortalamasının çalışma grubu ortalamasına göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmektedir. Kontrol süresi boyunca ise her iki grupta da anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.
9. Serum IL-10 düzeyleri incelendiğinde başlangıç ve periodontal tedavi sonrası 3. ayda gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmamasına karşılık, tedavi sonrası 1. ayda kontrol grubu ortalaması çalışma grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.
10. Çalışma grubunda tedavi süresince serum IL-10 değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmezken, kontrol grubunda başlangıç tedavisi sonrası 1. aya göre anlamlı düzeyde yüksektir. Buna karşılık tedavi sonrası 3. ay serum IL-10 düzeyi, tedavi sonrası 1. ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir.
11. Bulgularımız, periodontal başlangıç tedavisinin Tip 2 DM'li bireylerde metabolik kontrol üzerinde olumlu etkisi olabileceği ve dolaşımdaki sitokinlerin seviyesini etkileyebileceği hipotezini destekleyecek yeterli veri desteği oluşturmamaktadır.

Kronik periodontitisli bireylerde periodontal başlangıç tedavisinin diabetes mellitus üzerine olası etkilerini araştırmak adına metabolik kontrol aralığı daha geniş olan, daha fazla bireyin dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1 Lalla E, Kaplan S, Yang J, Roth GA, Papapanou PN, Greenberg S: Effects of periodontal therapy on serum C-reactive protein, sE-selectin, and tumor necrosis factor-alpha secretion by peripheral blood-derived macrophages in diabetes. A pilot study. *J Periodontal Res* 2007;42:274-282.
- 2 Iacopino AM: Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. *Ann Periodontol* 2001;6:125-137.
- 3 Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A: Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol* 2000;71:1535-1545.
- 4 Gorska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madalinski K: Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2003;30:1046-1052.
- 5 Okada H, Murakami S: Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9:248-266.
- 6 Salvi GE, Brown CE, Fujihashi K, Kiyono H, Smith FW, Beck JD, Offenbacher S: Inflammatory mediators of the terminal dentition in adult and early onset periodontitis. *J Periodontal Res* 1998;33:212-225.
- 7 Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van d, V: Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 2000;71:1528-1534.
- 8 Bakhtadze MG, Margvelashvili VV, Kamkamidze GK: [Interferon-gamma and neopterin in blood serum of patients with chronic periodontitis]. *Georgian Med News* 2006;50-53.
- 9 Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, Takeuchi K, Kurihara M, Takashiba S, Murayama Y: Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2003;74:1231-1236.
- 10 Altuntas Y: Diabetes Mellitus'un Tanimi,Tanisi ve Siniflamasi; in Yenigun M, (ed): *Her Yonuyle Diabetes Mellitus*. Istanbul, Nobel Tip Kitabevleri, 2001, pp 51-62.
- 11 Loe H: Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:329-334.

- 12 Takeda M, Ojima M, Yoshioka H, Inaba H, Kogo M, Shizukuishi S, Nomura M, Amano A: Relationship of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetes patients. *J Periodontol* 2006;77:15-20.
- 13 Soskolne WA, Klinger A: The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol* 2001;6:91-98.
- 14 Mealey BL, Oates TW: Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol* 2006;77:1289-1303.
- 15 Engebretson S, Chertog R, Nichols A, Hey-Hadavi J, Celenti R, Grbic J: Plasma levels of tumour necrosis factor-alpha in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Clin Periodontol* 2007;34:18-24.
- 16 Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I: Immunology; The major cytokines . Canada, Elsevier Limited, 2006, pp 522-523.
- 17 Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliaro L, Ceriello A, Giugliano D: Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002;106:2067-2072.
- 18 Schloot NC, Hanifi-Moghaddam P, Goebel C, Shatavi SV, Flohe S, Kolb H, Rothe H: Serum IFN-gamma and IL-10 levels are associated with disease progression in non-obese diabetic mice. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:64-70.
- 19 Adamiec J, Oficjalska-Mlynczak J: [Contribution of selected cellular adhesion molecules and proinflammatory cytokines in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy]. *Przegl Lek* 2007;64:389-392.
- 20 Doganay S, Evereklioglu C, Er H, Turkoz Y, Sevinc A, Mehmet N, Savli H: Comparison of serum NO, TNF-alpha, IL-1beta, sIL-2R, IL-6 and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus. *Eye (Lond)* 2002;16:163-170.
- 21 Gonzalez-Clemente JM, Mauricio D, Richart C, Broch M, Caixas A, Megia A, Gimenez-Palop O, Simon I, Martinez-Riquelme A, Gimenez-Perez G, Vendrell J: Diabetic neuropathy is associated with activation of the TNF-alpha system in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:525-529.
- 22 Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C: The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:433-442.
- 23 Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H, Fukuda T, Tsuji T, Iwamoto M, Murayama Y: The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol* 2001;72:774-778.

- 24 Dogan Y, Akarsu S, Ustundag B, Yilmaz E, Gurgoze MK: Serum IL-1beta, IL-2, and IL-6 in insulin-dependent diabetic children. *Mediators Inflamm* 2006;2006:59206.
- 25 Donath MY, Schumann DM, Faulenbach M, Ellingsgaard H, Perren A, Ehses JA: Islet inflammation in type 2 diabetes: from metabolic stress to therapy. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 2:S161-S164.
- 26 Suzuki Y, Nakazawa M, Suzuki K, Yamazaki H, Miyagawa Y: Expression profiles of cytokines and chemokines in vitreous fluid in diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol* 2011;55:256-263.
- 27 Flemmig TF: Periodontitis. *Ann Periodontol* 1999;4:32-38.
- 28 Kinane DF, Lindhe J: Chronic periodontitis; in Lindhe J, Karring T, Lang NP, (eds): *Clinical periodontology and implant dentistry*. Blackwell Munksgaard, 2003, pp 209-215.
- 29 Kinane DF, Berglundh T, Lindhe J: Host-parasite interactions in periodontal disease; in Lidhe J, Karring T, Lang NP, (eds): *Clinical periodontology and implant dentistry*. Blackwell Munksgaard, 2003, pp 150-178.
- 30 Ohlrich EJ, Cullinan MP, Seymour GJ: The immunopathogenesis of periodontal disease. *Aust Dent J* 2009;54 Suppl 1:S2-10.
- 31 Kinane DF: Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000 2001;25:8-20.
- 32 Kornman KS, Page RC, Tonetti MS: The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol* 2000 1997;14:33-53.
- 33 Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS: Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000 1997;14:216-248.
- 34 Reynolds JJ, Meikle MC: Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontol* 2000 1997;14:144-157.
- 35 Santos TR, Foss-Freitas MC, Nogueira-Filho GR: Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. *J Can Dent Assoc* 2010;76:a35.
- 36 Diagnosis and classification of diabetes mellitus: *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S62-S69.
- 37 Green A, Christian HN, Pramming SK: The changing world demography of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:3-7.

- 38 King H, Rewers M: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care* 1993;16:157-177.
- 39 Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, Marks JS: The continuing increase of diabetes in the US. *Diabetes Care* 2001;24:412.
- 40 Jarosz-Chobot P, Polanska J, Szadkowska A, Kretowski A, Bandurska-Stankiewicz E, Ciechanowska M, Deja G, Mysliwiec M, Peczynska J, Rutkowska J, Sobel-Maruniak A, Fichna P, Chobot A, Rewers M: Rapid increase in the incidence of type 1 diabetes in Polish children from 1989 to 2004, and predictions for 2010 to 2025. *Diabetologia* 2011;54:508-515.
- 41 Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargin M, Dinccag N, Karsidag K, Kalaca S, Ozcan C, King H: Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-1556.
- 42 Diagnosis and classification of diabetes mellitus: *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 1:S62-S69.
- 43 Atkinson MA, Eisenbarth GS: Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001;358:221-229.
- 44 Ballinger SW, Shoffner JM, Hedaya EV, Trounce I, Polak MA, Koontz DA, Wallace DC: Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4 kb mitochondrial DNA deletion. *Nat Genet* 1992;1:11-15.
- 45 Iynedjian PB: Mammalian glucokinase and its gene. *Biochem J* 1993;293 (Pt 1):1-13.
- 46 Das SK, Elbein SC: The Genetic Basis of Type 2 Diabetes. *Cellscience* 2006;2:100-131.
- 47 DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E: Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 1992;15:318-368.
- 48 Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW: Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365:1333-1346.
- 49 Lin Y, Sun Z: Current views on type 2 diabetes. *J Endocrinol* 2010;204:1-11.
- 50 Bergman RN, Ader M: Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:351-356.
- 51 DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.

- 52 Standards of medical care in diabetes--2011: *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 1:S11-S61.
- 53 Yenigun M: Kardiyovasküler diabet; in Yenigun M, (ed): Her yönüyle diabetes mellitus. Istanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 200, pp 637-696.
- 54 Virtue MA, Furne JK, Nuttall FQ, Levitt MD: Relationship between GHb concentration and erythrocyte survival determined from breath carbon monoxide concentration. *Diabetes Care* 2004;27:931-935.
- 55 Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE: Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002;25:275-278.
- 56 Jury DR, Dunn PJ: Laboratory assessment of a commercial kit for measuring fructosamine in serum. *Clin Chem* 1987;33:158-161.
- 57 Arslan M, Ayvaz A, Gedik O, Baskal N, Sozen T: Endokrinoloji; in Ilcin G BK, Suleyman G, Unal S, (eds): Ic hastaliklari. Ankara, Gunes Kitabevi, 2003, pp 2279-2232.
- 58 Mealey B: Diabetes and periodontal diseases. *J Periodontol* 1999;70:935-949.
- 59 Sastrowijoto SH, Abbas F, Abraham-Inpijn L, van d, V: Relationship between bleeding/plaque ratio, family history of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *J Clin Periodontol* 1990;17:55-60.
- 60 Sastrowijoto SH, Hillemans P, van Steenberghe TJ, Abraham-Inpijn L, de GJ: Periodontal condition and microbiology of healthy and diseased periodontal pockets in type 1 diabetes mellitus patients. *J Clin Periodontol* 1989;16:316-322.
- 61 Sbordone L, Ramaglia L, Barone A, Ciaglia RN, Iacono VJ: Periodontal status and subgingival microbiota of insulin-dependent juvenile diabetics: a 3-year longitudinal study. *J Periodontol* 1998;69:120-128.
- 62 Zambon JJ, Reynolds H, Fisher JG, Shlossman M, Dunford R, Genco RJ: Microbiological and immunological studies of adult periodontitis in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1988;59:23-31.
- 63 Tervonen T, Oliver RC: Long-term control of diabetes mellitus and periodontitis. *J Clin Periodontol* 1993;20:431-435.
- 64 Ryan ME, Carnu O, Kamber A: The influence of diabetes on the periodontal tissues. *J Am Dent Assoc* 2003;134 Spec No:34S-40S.

- 65 Arrieta-Blanco JJ, Bartolome-Villar B, Jimenez-Martinez E, Saavedra-Vallejo P, Arrieta-Blanco FJ: Dental problems in patients with diabetes mellitus (II): gingival index and periodontal disease. *Med Oral* 2003;8:233-247.
- 66 Manouchehr-Pour M, Spagnuolo PJ, Rodman HM, Bissada NF: Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease. *J Periodontol* 1981;52:410-415.
- 67 McMullen JA, Van Dyke TE, Horoszewicz HU, Genco RJ: Neutrophil chemotaxis in individuals with advanced periodontal disease and a genetic predisposition to diabetes mellitus. *J Periodontol* 1981;52:167-173.
- 68 Mealey B, Rees T, Rose LF, Grossi SG: Systemic factors impacting the periodontium; in Rose LF, Mealey BL, (eds): *Periodontics*. Mosby, 2004, pp 791-845.
- 69 Naguib G, Al-Mashat H, Desta T, Graves DT: Diabetes prolongs the inflammatory response to a bacterial stimulus through cytokine dysregulation. *J Invest Dermatol* 2004;123:87-92.
- 70 Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Lang NP, Offenbacher S: Monocytic TNF alpha secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1997;24:8-16.
- 71 Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, Offenbacher S: Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol* 1997;68:127-135.
- 72 Graves DT, Naguib G, Lu H, Leone C, Hsue H, Krall E: Inflammation is more persistent in type 1 diabetic mice. *J Dent Res* 2005;84:324-328.
- 73 Salvi GE, Beck JD, Offenbacher S: PGE2, IL-1 beta, and TNF-alpha responses in diabetics as modifiers of periodontal disease expression. *Ann Periodontol* 1998;3:40-50.
- 74 Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG: Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol* 1993;64:432-444.
- 75 Loder RT: The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1988;210-216.
- 76 Tisdell CL, Marcus RE, Heiple KG: Triple arthrodesis for diabetic peritalar neuroarthropathy. *Foot Ankle Int* 1995;16:332-338.
- 77 Amir G, Rosenmann E, Sherman Y, Greenfeld Z, Ne'eman Z, Cohen AM: Osteoporosis in the Cohen diabetic rat: correlation between histomorphometric changes in bone and microangiopathy. *Lab Invest* 2002;82:1399-1405.

- 78 Beam HA, Parsons JR, Lin SS: The effects of blood glucose control upon fracture healing in the BB Wistar rat with diabetes mellitus. *J Orthop Res* 2002;20:1210-1216.
- 79 Fujii H, Hamada Y, Fukagawa M: Bone formation in spontaneously diabetic Torii-newly established model of non-obese type 2 diabetes rats. *Bone* 2008;42:372-379.
- 80 Merlotti D, Gennari L, Dotta F, Lauro D, Nuti R: Mechanisms of impaired bone strength in type 1 and 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:683-690.
- 81 Vlassara H: Advanced glycation end-products and atherosclerosis. *Ann Med* 1996;28:419-426.
- 82 Haitoglou CS, Tsilibary EC, Brownlee M, Charonis AS: Altered cellular interactions between endothelial cells and nonenzymatically glucosylated laminin/type IV collagen. *J Biol Chem* 1992;267:12404-12407.
- 83 Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA: Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:932-943.
- 84 Monnier VM, Bautista O, Kenny D, Sell DR, Fogarty J, Dahms W, Cleary PA, Lachin J, Genuth S: Skin collagen glycation, glycooxidation, and crosslinking are lower in subjects with long-term intensive versus conventional therapy of type 1 diabetes: relevance of glycated collagen products versus HbA1c as markers of diabetic complications. DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group. *Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes* 1999;48:870-880.
- 85 Yaturu S: Diabetes and skeletal health. *J Diabetes* 2009;1:246-254.
- 86 Schmidt AM, Hori O, Cao R, Yan SD, Brett J, Wautier JL, Ogawa S, Kuwabara K, Matsumoto M, Stern D: RAGE: a novel cellular receptor for advanced glycation end products. *Diabetes* 1996;45 Suppl 3:S77-S80.
- 87 Neeper M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC, Elliston K, Stern D, Shaw A: Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem* 1992;267:14998-15004.
- 88 Schmidt AM, Vianna M, Gerlach M, Brett J, Ryan J, Kao J, Esposito C, Hegarty H, Hurley W, Clauss M, .: Isolation and characterization of two binding proteins for advanced glycosylation end products from bovine lung which are present on the endothelial cell surface. *J Biol Chem* 1992;267:14987-14997.

- 89 Brett J, Schmidt AM, Yan SD, Zou YS, Weidman E, Pinsky D, Nowygrod R, Neeper M, Przysiecki C, Shaw A, .: Survey of the distribution of a newly characterized receptor for advanced glycation end products in tissues. *Am J Pathol* 1993;143:1699-1712.
- 90 Ritthaler U, Deng Y, Zhang Y, Greten J, Abel M, Sido B, Allenberg J, Otto G, Roth H, Bierhaus A, .: Expression of receptors for advanced glycation end products in peripheral occlusive vascular disease. *Am J Pathol* 1995;146:688-694.
- 91 Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D: Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res* 1999;84:489-497.
- 92 Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, Yan SD, Hori O, Cao R, Brett JG, Lamster IB: Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *J Periodontal Res* 1996;31:508-515.
- 93 King GL: The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol* 2008;79:1527-1534.
- 94 Rains JL, Jain SK: Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radic Biol Med* 2011;50:567-575.
- 95 Champe PC, Harvey RA: Lippincott Biyokimya; Istanbul, Nobel Tip Kitabevi, 1997, pp 130-131.
- 96 Nassar H, Kantarci A, Van Dyke TE: Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. *Periodontol* 2000 2007;43:233-244.
- 97 Chapple IL: Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol* 1997;24:287-296.
- 98 Champe PC, Harvey RA: Lippincott Biyokimya; Istanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1997, pp 82-83.
- 99 Idris I, Gray S, Donnelly R: Protein kinase C activation: isozyme-specific effects on metabolism and cardiovascular complications in diabetes. *Diabetologia* 2001;44:659-673.
- 100 Das EN, King GL: The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res* 2007;55:498-510.
- 101 Idris I, Gray S, Donnelly R: Protein kinase C-beta inhibition and diabetic microangiopathy: effects on endothelial permeability responses in vitro. *Eur J Pharmacol* 2004;485:141-144.

- 102 Papapanou PN: Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol* 1996;1:1-36.
- 103 de P, V, Dargent-Pare C, Robert JJ, Brion M: Periodontal status in insulin-dependent diabetic adolescents. *J Clin Periodontol* 1992;19:628-632.
- 104 Guven Y, Satman I, Dinccag N, Alptekin S: Salivary peroxidase activity in whole saliva of patients with insulin-dependent (type-1) diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1996;23:879-881.
- 105 Hugoson A, Thorstensson H, Falk H, Kuylensstierna J: Periodontal conditions in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1989;16:215-223.
- 106 Pinson M, Hoffman WH, Garnick JJ, Litaker MS: Periodontal disease and type I diabetes mellitus in children and adolescents. *J Clin Periodontol* 1995;22:118-123.
- 107 Tervonen T, Karjalainen K, Knuuttila M, Huuonen S: Alveolar bone loss in type 1 diabetic subjects. *J Clin Periodontol* 2000;27:567-571.
- 108 Thorstensson H, Hugoson A: Periodontal disease experience in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1993;20:352-358.
- 109 Salvi GE, Kandylaki M, Troendle A, Persson GR, Lang NP: Experimental gingivitis in type 1 diabetics: a controlled clinical and microbiological study. *J Clin Periodontol* 2005;32:310-316.
- 110 Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ: Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1991;62:123-131.
- 111 Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ, Knowler WC: Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care* 1990;13:836-840.
- 112 Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M: Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Ann Periodontol* 1998;3:30-39.
- 113 Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ: Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *J Periodontol* 1998;69:76-83.
- 114 Ainamo J, Lahtinen A, Uitto VJ: Rapid periodontal destruction in adult humans with poorly controlled diabetes. A report of 2 cases
1. *J Clin Periodontol* 1990;17:22-28.
- 115 Oliver RC, Tervonen T: Periodontitis and tooth loss: comparing diabetics with the general population. *J Am Dent Assoc* 1993;124:71-76.

- 116 Safkan-Seppala B, Ainamo J: Periodontal conditions in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1992;19:24-29.
- 117 Seppala B, Seppala M, Ainamo J: A longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1993;20:161-165.
- 118 Seppala B, Ainamo J: A site-by-site follow-up study on the effect of controlled versus poorly controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1994;21:161-165.
- 119 Tsai C, Hayes C, Taylor GW: Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002;30:182-192.
- 120 Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G: Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *J Periodontol* 2005;76:418-425.
- 121 Kaur G, Holtfreter B, Rathmann W, Schwahn C, Wallaschofski H, Schipf S, Nauck M, Kocher T: Association between type 1 and type 2 diabetes with periodontal disease and tooth loss. *J Clin Periodontol* 2009;36:765-774.
- 122 Tanwir F, Altamash M, Gustafsson A: Effect of diabetes on periodontal status of a population with poor oral health. *Acta Odontol Scand* 2009;67:129-133.
- 123 Barnett ML, Baker RL, Yancey JM, MacMillan DR, Kotoyan M: Absence of periodontitis in a population of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) patients. *J Periodontol* 1984;55:402-405.
- 124 Patino MN, Loyola Rodriguez JP, Medina Solis CE, Pontigo Loyola AP, Reyes Macias JF, Ortega Rosado JC, Aradillas GC: Caries, periodontal disease and tooth loss in patients with diabetes mellitus types 1 and 2. *Acta Odontol Latinoam* 2008;21:127-133.
- 125 Geerts SO, Nys M, De MP, Charpentier J, Albert A, Legrand V, Rompen EH: Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. *J Periodontol* 2002;73:73-78.
- 126 Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB: Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793-1801.
- 127 Zeyda M, Stulnig TM: Obesity, inflammation, and insulin resistance--a mini-review. *Gerontology* 2009;55:379-386.
- 128 Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppack SW: Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196-4200.

- 129 Festa A, D'Agostino R, Jr., Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM: Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-47.
- 130 Natali A, Toschi E, Baldeweg S, Ciociaro D, Favilla S, Sacca L, Ferrannini E: Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55:1133-1140.
- 131 Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ: Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1996;67:1085-1093.
- 132 Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, Genco RJ: Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin. *J Periodontol* 1997;68:713-719.
- 133 O'Connell PA, Taba M, Nomizo A, Foss Freitas MC, Suaid FA, Uyemura SA, Trevisan GL, Novaes AB, Souza SL, Palioto DB, Grisi MF: Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. *J Periodontol* 2008;79:774-783.
- 134 Promsudthi A, Pimapansri S, Deerochanawong C, Kanchanavasita W: The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. *Oral Dis* 2005;11:293-298.
- 135 Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdogan MF: The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2005;32:266-272.
- 136 Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH: The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2001;28:306-310.
- 137 Rodrigues DC, Taba MJ, Novaes AB, Souza SL, Grisi MF: Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol* 2003;74:1361-1367.
- 138 Janket SJ, Wightman A, Baird AE, Van Dyke TE, Jones JA: Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. *J Dent Res* 2005;84:1154-1159.
- 139 Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ: Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol* 2000 1997;14:112-143.
- 140 Hart PH, Vitti GF, Burgess DR, Whitty GA, Piccoli DS, Hamilton JA: Potential antiinflammatory effects of interleukin 4: suppression of human monocyte tumor necrosis factor alpha, interleukin 1, and prostaglandin E2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:3803-3807.

- 141 Pradeep AR, Roopa Y, Swati PP: Interleukin-4, a T-helper 2 cell cytokine, is associated with the remission of periodontal disease. *J Periodontol Res* 2008;43:712-716.
- 142 Bozkurt FY, Yetkin AZ, Berker E, Tepe E, Akkus S: Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: a preliminary report. *Cytokine* 2006;35:180-185.
- 143 Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A: Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol* 2003;30:145-153.
- 144 Zhao L, Zhou Y, Xu Y, Sun Y, Li L, Chen W: Effect of non-surgical periodontal therapy on the levels of Th17/Th1/Th2 cytokines and their transcription factors in Chinese chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2011;38:509-516.
- 145 Ebersole JL, Cappelli D: Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol 2000* 2000;23:19-49.
- 146 Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S: The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta* 2011;1813:878-888.
- 147 Lin SJ, Chen YL, Kuo MY, Li CL, Lu HK: Measurement of gp130 cytokines oncostatin M and IL-6 in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis. *Cytokine* 2005;30:160-167.
- 148 Marcaccini AM, Meschiari CA, Sorgi CA, Saraiva MC, de Souza AM, Faccioli LH, Tanus-Santos JE, Novaes AB, Gerlach RF: Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. *J Periodontol* 2009;80:594-602.
- 149 Tsai CC, Ho YP, Chen CC: Levels of interleukin-1 beta and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. *J Periodontol* 1995;66:852-859.
- 150 Goutoudi P, Diza E, Arvanitidou M: Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1beta and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. *J Dent* 2004;32:511-520.
- 151 Passoja A, Puijola I, Knuuttila M, Niemela O, Karttunen R, Raunio T, Tervonen T: Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor-alpha in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2010;37:881-887.
- 152 Duarte PM, da RM, Sampaio E, Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Bastos MF, Faveri M: Serum levels of cytokines in subjects with generalized chronic and aggressive periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy: a pilot study. *J Periodontol* 2010;81:1056-1063.

- 153 Silness J, Loe H: PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. II. CORRELATION BETWEEN ORAL HYGIENE AND PERIODONTAL CONDITON. *Acta Odontol Scand* 1964;22:121-135.
- 154 Loe H, Silness J: PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. I. PREVALENCE AND SEVERITY. *Acta Odontol Scand* 1963;21:533-551.
- 155 Hergenroeder AL, Brach JS, Otto AD, Sparto PJ, Jakicic JM: The influence of body mass index on self-report and performance-based measures of physical function in adult women; 2011, pp 11-20.
- 156 Nunn ME: Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontol* 2000 2003;32:11-23.
- 157 Van Dyke TE, Sheilesh D: Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 2005;7:3-7.
- 158 Claffey N, Polyzois I, Ziaka P: An overview of nonsurgical and surgical therapy. *Periodontol* 2000 2004;36:35-44.
- 159 Ishikawa I, Baehni P: Nonsurgical periodontal therapy--where do we stand now? *Periodontol* 2000 2004;36:9-13.
- 160 Quirynen M, Bollen CM, Vandekerckhove BN, Dekeyser C, Papaioannou W, Eyssen H: Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *J Dent Res* 1995;74:1459-1467.
- 161 Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF: Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. II. Microbiological findings. *J Clin Periodontol* 2004;31:141-148.
- 162 Apatzidou DA, Kinane DF: Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. I. Clinical findings. *J Clin Periodontol* 2004;31:132-140.
- 163 Santos VR, Lima JA, De Mendonca AC, Braz Maximo MB, Faveri M, Duarte PM: Effectiveness of full-mouth and partial-mouth scaling and root planing in treating chronic periodontitis in subjects with type 2 diabetes. *J Periodontol* 2009;80:1237-1245.
- 164 Sanz M, Teughels W: Innovations in non-surgical periodontal therapy: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008;35:3-7.
- 165 Badersten A, Nilveus R, Egelberg J: Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 1984;11:63-76.
- 166 Segelnick SL, Weinberg MA: Reevaluation of initial therapy: when is the appropriate time? *J Periodontol* 2006;77:1598-1601.

- 167 Ciancio SG: Non-surgical periodontal treatment. Proceedings of the world workshop in clinical periodontics; Chicago: American Academy of Periodontology. 1989, p II-4.
- 168 Correa FO, Goncalves D, Figueredo CM, Bastos AS, Gustafsson A, Orrico SR: Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *J Clin Periodontol* 2010;37:53-58.
- 169 Dag A, Firat ET, Arikan S, Kadiroglu AK, Kaplan A: The effect of periodontal therapy on serum TNF-alpha and HbA1c levels in type 2 diabetic patients. *Aust Dent J* 2009;54:17-22.
- 170 Kardesler L, Buduneli N, Cetinkalp S, Kinane DF: Adipokines and inflammatory mediators after initial periodontal treatment in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontol* 2010;81:24-33.
- 171 Vignali DA: Multiplexed particle-based flow cytometric assays. *J Immunol Methods* 2000;243:243-255.
- 172 Khan SS, Smith MS, Reda D, Suffredini AF, McCoy JP, Jr.: Multiplex bead array assays for detection of soluble cytokines: comparisons of sensitivity and quantitative values among kits from multiple manufacturers. *Cytometry B Clin Cytom* 2004;61:35-39.
- 173 Hsu HY, Joos TO, Koga H: Multiplex microsphere-based flow cytometric platforms for protein analysis and their application in clinical proteomics - from assays to results. *Electrophoresis* 2009;30:4008-4019.
- 174 Teles RP, Likhari V, Socransky SS, Haffajee AD: Salivary cytokine levels in subjects with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: a cross-sectional study. *J Periodontal Res* 2009;44:411-417.
- 175 Offenbacher S, Barros S, Mendoza L, Mauriello S, Preisser J, Moss K, de JM, Aspiras M: Changes in gingival crevicular fluid inflammatory mediator levels during the induction and resolution of experimental gingivitis in humans. *J Clin Periodontol* 2010;37:324-333.
- 176 Ormstad H, Aass HC, Lund-Sorensen N, Amthor KF, Sandvik L: Serum levels of cytokines and C-reactive protein in acute ischemic stroke patients, and their relationship to stroke lateralization, type, and infarct volume. *J Neurol* 2011;258:677-685.
- 177 Tervonen T, Knuuttila M, Pohjamo L, Nurkkala H: Immediate response to nonsurgical periodontal treatment in subjects with diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1991;18:65-68.
- 178 Christgau M, Palitzsch KD, Schmalz G, Kreiner U, Frenzel S: Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunologic results. *J Clin Periodontol* 1998;25:112-124.

- 179 Cobb CM: Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 2002;29 Suppl 2:6-16.
- 180 Lowenguth RA, Greenstein G: Clinical and microbiological response to nonsurgical mechanical periodontal therapy. *Periodontol* 2000 1995;9:14-22.
- 181 Navarro-Sanchez AB, Faria-Almeida R, Bascones-Martinez A: Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *J Clin Periodontol* 2007;34:835-843.
- 182 Correa FO, Goncalves D, Figueredo CM, Gustafsson A, Orrico SR: The short-term effectiveness of non-surgical treatment in reducing levels of interleukin-1beta and proteases in gingival crevicular fluid from patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis. *J Periodontol* 2008;79:2143-2150.
- 183 da Cruz GA, de TS, Sallum EA, Sallum AW, Ambrosano GM, de Cassia Orlandi SJ, da Cruz SE, Goncalves RB: Clinical and laboratory evaluations of non-surgical periodontal treatment in subjects with diabetes mellitus. *J Periodontol* 2008;79:1150-1157.
- 184 Kudva P, Tabasum ST, Garg N: Evaluation of clinical and metabolic changes after non surgical periodontal treatment of type 2 diabetes mellitus patients: A clinico biochemical study. *J Indian Soc Periodontol* 2010;14:257-262.
- 185 Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Wu YM, Ren YZ, Qin GM: Inflammatory cytokines, adiponectin, insulin resistance and metabolic control after periodontal intervention in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Intern Med* 2011;50:1569-1574.
- 186 Nitin S: HbA1c and factors other than diabetes mellitus affecting it. *Singapore Med J* 2010;51:616-622.
- 187 Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, Rich SE, Krall-Kaye EA, McCoy LC, Christiansen CL, Rothendler JA, Garcia RI: Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol* 2007;34:46-52.
- 188 Koromantzios PA, Makrilakis K, Dereka X, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN: A randomized, controlled trial on the effect of non-surgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes. Part I: effect on periodontal status and glycaemic control. *J Clin Periodontol* 2011;38:142-147.
- 189 Amar S, Han X: The impact of periodontal infection on systemic diseases. *Med Sci Monit* 2003;9:RA291-RA299.

- 190 Grossi SG: Treatment of periodontal disease and control of diabetes: an assessment of the evidence and need for future research. *Ann Periodontol* 2001;6:138-145.
- 191 Parameswaran N, Patial S: Tumor necrosis factor-alpha signaling in macrophages. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2010;20:87-103.
- 192 Cole CM, Sundararaj KP, Leite RS, Nareika A, Slate EH, Sanders JJ, Lopes-Virella MF, Huang Y: A trend of increase in periodontal interleukin-6 expression across patients with neither diabetes nor periodontal disease, patients with periodontal disease alone, and patients with both diseases. *J Periodontal Res* 2008;43:717-722.
- 193 Santos VR, Ribeiro FV, Lima JA, Napimoga MH, Bastos MF, Duarte PM: Cytokine levels in sites of chronic periodontitis of poorly controlled and well-controlled type 2 diabetic subjects. *J Clin Periodontol* 2010;37:1049-1058.
- 194 Venza I, Visalli M, Cucinotta M, De GG, Teti D, Venza M: Proinflammatory gene expression at chronic periodontitis and peri-implantitis sites in patients with or without type 2 diabetes. *J Periodontol* 2010;81:99-108.
- 195 Ribeiro FV, Mendonca AC, Santos VR, Bastos MF, Figueiredo LC, Duarte PM: Cytokines and bone-related factors in systemically healthy patients with chronic periodontitis and patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis; 2011, pp 1187-1196.
- 196 Talbert J, Elter J, Jared HL, Offenbacher S, Southerland J, Wilder RS: The effect of periodontal therapy on TNF-alpha, IL-6 and metabolic control in type 2 diabetics. *J Dent Hyg* 2006;80:7.
- 197 Kadowaki T, Yamauchi T: Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005;26:439-451.
- 198 Shin DS, Park JW, Suh JY, Lee JM: The expressions of inflammatory factors and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 in human chronic periodontitis with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontal Implant Sci* 2010;40:33-38.
- 199 Assier E, Boissier MC, Dayer JM: Interleukin-6: from identification of the cytokine to development of targeted treatments. *Joint Bone Spine* 2010;77:532-536.
- 200 Kado S, Nagase T, Nagata N: Circulating levels of interleukin-6, its soluble receptor and interleukin-6/interleukin-6 receptor complexes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1999;36:67-72.
- 201 Kurtis B, Develioglu H, Taner IL, Balos K, Tekin IO: IL-6 levels in gingival crevicular fluid (GCF) from patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), adult periodontitis and healthy subjects. *J Oral Sci* 1999;41:163-167.

- 202 Kardesler L, Buduneli N, Cetinkalp S, Lappin D, Kinane DF: Gingival crevicular fluid IL-6, tPA, PAI-2, albumin levels following initial periodontal treatment in chronic periodontitis patients with or without type 2 diabetes. *Inflamm Res* 2011;60:143-151.
- 203 Duarte PM, de Oliveira MC, Tambeli CH, Parada CA, Casati MZ, Nociti FH, Jr.: Overexpression of interleukin-1beta and interleukin-6 may play an important role in periodontal breakdown in type 2 diabetic patients. *J Periodontal Res* 2007;42:377-381.
- 204 Engebretson SP, Vossughi F, Hey-Hadavi J, Emingil G, Grbic JT: The influence of diabetes on gingival crevicular fluid beta-glucuronidase and interleukin-8. *J Clin Periodontol* 2006;33:784-790.
- 205 Sabat R: IL-10 family of cytokines. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010;21:315-324.

FORMLAR

Form 1 Doktora Araştırma Formu

İ.Ü DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI ARAŞTIRMA FORMU	
Doktora Öğrencisi: Göze KARA	Danışman: Prof. Dr. Serdar ÇİNTAN

Hasta Adı-Soyadı:	Protokol No:	Grup No:
Ölçüm Tarihi:		Ölçüm No:

Plak İndeksi (Silness ve Løe, 1964)

7 6 5 4 3 2 1 V <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> P <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table>	1 2 3 4 5 6 7 <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> L <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> V <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> 7 6 5 4 3 2 1
---	--

Gingival İndeks (Løe ve Silness, 1963)

7 6 5 4 3 2 1 V <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> P <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table>	1 2 3 4 5 6 7 <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> L <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> V <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> 7 6 5 4 3 2 1
---	--

Sondalanabilir Cep Derinliği

7 6 5 4 3 2 1 V <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> P <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table>	1 2 3 4 5 6 7 <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> L <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> V <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> 7 6 5 4 3 2 1
---	--

Sondalamada Kanama

7 6 5 4 3 2 1 V <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> P <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table>	1 2 3 4 5 6 7 <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> L <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> V <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> 7 6 5 4 3 2 1
---	--

Klinik Ataşman Seviyesi

7 6 5 4 3 2 1 V <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> P <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table>	1 2 3 4 5 6 7 <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> L <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> V <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"></table> 7 6 5 4 3 2 1
---	--

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞI
Yerel Etik Kurulu



Sayı : 447

Tarih : 12/02/2009

Konu : Prof.Dr.Serdar ÇİNTAN hk,

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

İlgi : Rektörlüğün, 19.08.2008 tarihli 39828 sayılı yazısı,

Sorumlu araştırmacılığını Üniversitemiz Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Bilimleri Bölümü Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Serdar ÇİNTAN'ın üstlendiği ve Dok.Öğr.Dt.Göze KARA'nın yürüteceği 2008/2457 dosya numaralı "Diabetes mellituslu bireylerde periodontal tedavinin periferik kan biomarkerlarına etkisi" başlıklı tez çalışması kurulumuzun 24.09.2008 tarihli 09 sayılı toplantısında onaylanmış olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Tutanakların Üniversitemiz Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Bilimler Bölümü Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Serdar ÇİNTAN'a iletilmesi hususunda gereğini saygılarımla arz ederim.

Prof.Dr. Güler SARUHAN DİRESKENELİ
İstanbul Tıp Fakültesi
Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr. Güler SARUHAN DİRESKENELİ
İstanbul Tıp Fakültesi
Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak



İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURUL TUTANAĞI

Toplantı Tarihi : 24/09/2008

Toplantı Yeri : Behçet Kütüphanesi Etik Kurul Toplantı Salonu

Toplantı Sayısı : 9

Sorumlu araştırmacılığını Üniversitemiz Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Bilimleri Bölümü Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Serdar ÇINTAN'ın üstlendiği ve Dok.Öğr.Dt.Göze KARA'nın yürüteceği 2008/2457 protokol numaralı "Diabetes mellituslu bireylerde periodontal tedavinin periferik kan biomarkerlarına etkisi" başlıklı tez çalışması kurulumuzda incelendi etik yönden bir sakınca taşımadığı görüldü, uygulamaya konulabileceğine karar verildi.

Prof.Dr. Zafer ARI

Etik Kurul Başkanı (Dekan Yardımcısı)

Prof.Dr. A.Yağız ÜRESİN

Farmakoloji ve Kli.F. A.D

Prof.Dr. Ahmet GÜL

İç Hast. A.D, Romatoloji Bilim Dalı

Prof.Dr. Berrin UMMAN

Kardiyoloji A.D.

Prof.Dr. Kamil PEMBEÇİ

Anesteziyoloji A.D.

Prof.Dr. Sevinç EMRE

Çocuk Sağ. Ve Hast. A.D

Prof.Dr. Nuran YILDIRIM (Katılmadı)

Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.

Prof.Dr. Oğuzhan ÇOBAN

Nöroloji A.D.

Prof.Dr. Pınar SAİP

I.Ü. Onkoloji Enstitüsü

Prof.Dr. Ümit TÜRKOĞLU

Biokimya A.D

Prof.Dr. Çiçek BAYINDIR (Katılmadı)

Patoloji A.D., Nöropatolojik B.D

Prof.Dr. Yeşim ERBİL (Katılmadı)

Genel Cerrahi A.D.

Prof.Dr. Neşe ÇOLAK

İç Hast.A.D. End. Ve Metabolizma Hast. B.D.

Prof.Dr. Nurhan ENGİNAR (Katılmadı)

Farmakoloji ve Kli.F. A.D

Fatma Ceyda DÖNMEZER

Sivil Toplum Örgütü Üyesi

Av. Dilek TEMİZ ÖZBEK (Katılmadı)

Hukukçu

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Göze	Soyadı	Kara Garip
Doğ.Yeri	Samsun	Doğ.Tar.	30.08.1980
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	56188454180
Email	goze_kara@hotmail.com	Tel	05327772643

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2004
Lisans		
Lise	Samsun Anadolu Lisesi	1998

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	İyi	İyi	81,25	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	75,799	72,373	59,398
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office Uygulamaları	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

SCI KAPSAMINDAKİ DERGİLERDE YAYINLANMIŞ YAYINLAR

1. Guvenc D, Gokbuget AY, Cintan S, **Kara G**, Cifcibası EY, Unuvar E, Ciftci S, Keskin F, Külekçi G, Yaltırık M, Kılıcoglu H. An Atypical Form Of Necrotizing Periodontitis. J Periodontol. 2009 Sep;80(9):1548-53

ULUSAL HAKEMLİ DERGİLERDE YAYINLANMIŞ YAYINLAR

1. Çifcibaşı E, Güvenç D, **Kara G**, Kurtuluş İ, Çintan S. : Akut Nekrotizan Ülseratif Gingivitis (ANUG)- Bir Olgu Bildirisi. İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2006.
2. Yek E, **Kara G**, Güvenç D, Külekçi G, Çintan S. : Lokalize Agresif Periodontitisli Bir Hastada Tedavi Yaklaşımı: Bir Olgu Sunumu. İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2008.
3. Güvenç D, Gökbuget Yaşar A, Çintan S., Yek E, **Kara G**, Özgüneş Akkuş G.:İmplant öncesi Otojen Blok Greft ile Lokalize Alveolar Kret Ogumentasyonu. Bir Vaka Sunumu. İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2008.

ULUSAL HAKEMSİZ DERGİLERDE YAYINLANMIŞ YAYINLAR

1. Güvenç D, Gökbuget Yaşar A, Çintan S., **Kara G**, Yek E, Özgüneş Akkuş G.: Kalsiyum Kanal Blokeri Kullanımına Bağlı Dişeti Büyümesi ve Tedavisi, Olgu Sunumu. Çanakkale Dişhekimleri Odası Yıl:1, Sayı:4 Nisan-Mayıs-Haziran 2009
2. Güvenç D, Gökbuget Yaşar A, Çintan S., **Kara G**, Yek E, Artım E.B., Kamalı S. Diffüz Sistemik Skleroderma Hastasının İmplant ile Rehabilitasyonu, Bir Vaka Raporu. Çanakkale Dişhekimleri Odası, Basım Aşamasında.

SÖZLÜ BİLDİRİLER

1. Güvenç D., Gökbuget A., Çintan S., Unuvar E., Külekçi G., **Kara G.**, Yek E. Ç.: Atipik Periodontitis: Bir Olgu sunumu Türk Periodontoloji Derneği 37. Bilimsel Kongresi, 23-27 Mayıs 2007, Antalya.
2. Yek E.Ç., **Kara G.**, Güvenç D., Çintan S.: Generalize Agresif Periodontitis Tedavisinde Sistemik Metronidazol-Amoksisilin Kullanımının Klinik ve Mikrobiyolojik Parametreler Üzerine Etkileri. Türk Periodontoloji Derneği 38. Bilimsel Kongresi, 22-24 Mayıs 2008, İstanbul.

POSTERLER

1. Güvenç D., **Kara G.**, Yek E. Ç., Kurtuluş İ., İşsever H., Çintan S.: Periodontal Hastalığa Sahip Bireylerde Sistemik Durum, Kart Taraması:1. Türk Periodontoloji Derneği 36. Bilimsel Kongresi ve 16. Sempozyumu, 21-23 Eylül 2006, Çeşme.
2. Güvenç D., **Kara G.**, Yek E. Ç., Kurtuluş İ., İşsever H., Çintan S.: Periodontal Hastalığa Sahip Bireylerde Ağız Sağlığının Durumu, Kart Taraması:2. Türk Periodontoloji Derneği 36. Bilimsel Kongresi ve 16. Sempozyumu, 21-23 Eylül 2006, Çeşme.
3. Yek E. Ç., **Kara G.**, Güvenç D., Çintan S.: Periodontal Kemik Defektlerinin Tedavisinde Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonunun, Yalnız veya Mine Matriks Proteini Türevi ile Beraber Sığır Kaynaklı Ksenogreftin Kullanımının Klinik Karşılaştırması: Olgu Sunumu. Türk Periodontoloji Derneği 37. Bilimsel Kongresi ,23-27 Mayıs 2007, Antalya.
4. **Kara G.**, Yek E.Ç., Akkuş G., Güvenç D., Çintan S., Gökbuget A.Y., Pamuk S. Agresif Periodontitisin Osseointegre Dental İmplant ve Sümultane Kemik Ogmentasyonu ile Tedavisi: Olgu Sunumu. Türk Periodontoloji Derneği 37. Bilimsel Kongresi, 23-27 Mayıs 2007, Antalya.

5. Yek E.Ç., Akkuş G., Çintan S., Pamuk S., **Kara G.**, Şen D., Güvenç D.: Agresif Periodontitisli Bir Vakada Periodontal ve Protetik Yaklaşım: Olgu Sunumu. Türk Periodontoloji Derneği 37. Bilimsel Kongresi, 23-27 Mayıs 2007, Antalya.
6. Yek E.Ç., **Kara G.**, Güvenç D., Külekçi G., Çintan S.:Lokelize Agresif Periodontitisli Bir Hastada Tedavi Yaklaşımı: Olgu Sunumu. Türk Periodontoloji Derneği 37. Bilimsel Kongresi, 23-27 Mayıs 2007, Antalya.
7. Güvenç D., Gökbuget A.Y., Çintan S., Yek E.Ç., **Kara G.**, Özgüneş G.A.: İmplant Öncesi Otojen Blok Greft ile Lokelize Alveolar Kret Ogmentasyonu; Bir Olgu Sunumu. Türk Periodontoloji Derneği 38. Bilimsel Kongresi, 22-24 Mayıs 2008, İstanbul.
8. Güvenç D., Gökbuget A.Y., Çintan S., Yek E.Ç., **Kara G.**, Özgüneş G.A.: Kalsiyum Kanal Blokeri Kullanımına Bağlı Dişeti Büyümesinin Tedavisi. Türk Periodontoloji Derneği 38. Bilimsel Kongresi, 22-24 Mayıs 2008, İstanbul.
9. **Kara G.**, Güvenç D., Yek E.Ç., Gökbuget A.Y., Çintan S.: Agresif Periodontitisli Bir Hastada Anterior Bölgenin Dental İmplant İle Rehabilitasyonu:Olgu Sunumu. Türk Periodontoloji Derneği 38. Bilimsel Kongresi, 22-24 Mayıs 2008, İstanbul.
10. Guvenc D., Gokbuget A, Cintan S, **Kara G**, Cifcibasi YE, Artim EB, Kamali S : Implant rehabilitation for a patient with diffuse systemic scleroderma; a clinical report. 13th. International Conference on Periodontal Research, 5-8 Haziran 2008, Ljubljana, Slovenya.
11. D. Guvenc, **G. Kara**, E.C. Yek and S. Cintan : Change in whole blood count from patients with generalized aggressive periodontitis after non-surgical therapy. Europerio 6 Stockholm, Sweden, 4-6 June 2009. Journal of Clinical Periodontology Volume 36, Supplement 9, June 2009. Ref no: EUABS064963
12. **G. Kara**, D. Guvenc, E. Yek, I. Kurtulus and S. Cintan : Systemic and oral health status of turkish periodontal patients- a retrospective study. Europerio

6 Stockholm, Sweden, 4-6 June 2009. Journal of Clinical Periodontology Volume 36, Supplement 9, June 2009. Ref no: EUABS065982.

13. Bozbay E., Çifçibaşı Yek E., Düzağaç E., Güvenç D., **Kara G.**, Çintan S. Üç Farklı Antiplak Ajanının Klinik Etkinlikleri Türk Periodontoloji Derneği 40. Bilimsel Kongresi, 2010, İzmir.

14. Bozbay E., Cifcibasi Yek E., Guvenc D., **Kara G.**, Cintan S. Clinical Efficacy Of Three Different Irrigation Agents. 2010 July Barcelona Spain

KATILDIĞI KONGRE, SEMPOZYUM VE KONFERANSLAR

1. Türk Periodontoloji Derneği 35. Bilimsel Kongresi, 12-14 Mayıs 2005, İstanbul.
2. Ağız Hastalıkları I. Uluslararası Kongresi, 02-05 Haziran 2005, Pera Palas Otel, İstanbul.
3. Türk Periodontoloji Derneği 15. Bilimsel Sempozyumu, 18-19 Kasım 2005, Konya.
4. Türk Periodontoloji Derneği 36. Bilimsel Kongre ve 16. Sempozyum, 21-23 Eylül 2006, Ilıca Otel, Çeşme (İzmir).
5. EUROPERIO 5, 29 Haziran- 1 Temmuz 2006, Madrid, İspanya.
6. Türk Periodontoloji Derneği 37. Uluslararası Bilimsel Kongresi, 23-27 Mayıs 2007, Venezia Palace Otel, Antalya.
7. 1st International Zimmer & Mutlu Dental Implantology Days, Ankara/Turkey, 19-21 Ekim 2007.
8. IV. ITI Türk Kongresi, 3-4 Mayıs 2008, İstanbul.
9. Türk Periodontoloji Derneği 38. Uluslararası Bilimsel Kongresi, 22-24 Mayıs 2008, Sheraton İstanbul Maslak Hotel, İstanbul.
10. Türk Oral İmplantoloji Derneği XX. Uluslar arası İmplantoloji Kongresi 09-10 Ocak 2009, Çırağan Palace Hotel Kempinski İstanbul
11. Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği (ACBID) III. Uluslararası Kongresi, 22-26 Nisan 2009, Antalya.
12. Europerio6, 04 – 06 Haziran 2009, Stockholm, İsveç
13. ICOI Europe Symposium, 15-17 Nisan 2010, The Marmara Hotel, İstanbul.

14. Türk Periodontoloji Derneği 40. Bilimsel Kongresi, 14-16 Mayıs 2010, Ege Palas Otel, İzmir.
15. Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği (ACBID) IV. Uluslararası Kongresi, 26-30 Mayıs 2010, Antalya.
16. EAO 2010, 19th Annual Scientific Meeting of the European Association for Osseointegration, 6-9 Ekim 2010, Glasgow, UK.
17. 8. Osseointegrasyon Kongresi, 05-06 Kasım 2010, İstanbul.
18. Türk Periodontoloji Derneği 41. Bilimsel Kongresi, 20-22 Mayıs 2011, Point Hotel Barbaros, İstanbul.
19. Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği (ACBID) V. Uluslararası Kongresi, 25-29 Mayıs 2011, Antalya.

KATILDIĞI KURSLAR VE GÖREV ALDIĞI KOMİTELER

1. Uygulamalı Deney Hayvanları Kursu, İ.Ü. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, 12 Mayıs 2006, İstanbul.
2. NOBELBIOCARE ile Bir Gün, 16 Mart 2007, Cevahir Otel, İstanbul.
3. Periodontal Rejenerasyon ve EMDOGAIN Kursu, 27 Mayıs 2007, Venezia Hotel, Antalya.

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Dans etmek, seyahat etmek, kayak