T.C.
Selçuk Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA PERİODONTAL TEDAVİNİN PLAZMA ve DİŞETİ OLUĞU SIVISI ADEZYON MOLEKÜLLERİ DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dt. Lerzan Nisa Uygun

DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. İsmail Marakoğlu

KONYA-2009

T.C.
Selçuk Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA PERİODONTAL TEDAVİNİN PLAZMA ve DİŞETİ OLUĞU SIVISI ADEZYON MOLEKÜLLERİ DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dt. Lerzan Nisa Uygun

DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. İsmail Marakoğlu

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 08202014 proje numarası ile desteklenmiştir

KONYA-2009

ÖNSÖZ

Projemizi desteklediği için Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne;

Doktora programına başladığım yıldan itibaren verdiği maddi destekle bu programı bitirmemde çok büyük katkısı olan TÜBİTAK'a;

Doktora eğitimim süresince ve çalışmamızın tüm aşamalarında yardımını, bilgisini ve desteğini esirgemeyen danışmanım Sayın Prof. Dr. İsmail Marakoğlu'na;

Çalışmamızın başarıya ulaşmasında emeği geçen, S.Ü. Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim üyesi Prof. Dr. Seyfullah Haliloğlu'na ;

Doktoram süresince emeği geçen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Sayın Prof. Dr. Tamer Ataoğlu'na, Sayın Prof. Dr. Mihtikar Gürsel'e, Prof. Dr Nilgün Ö. Alptekin'e, Prof. Dr. İsmet Duran'a ve Doç. Dr. Sema S. Hakkı'ya;

İstatistiksel analizlerin yapımında ve yorumlanmasında katkısı olan Prof. Dr. Mehmet Emin Tekin'e;

Bu tezin yapımı esnasında beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan eşim Dr. M. Erinç Uygun'a, aileme ve sevgili dostum Dt. Nurgül Baş'a;

Plazma örneklerinin toplanmasında yardımcı olan bölüm hemşiremiz Aysun Büyükekiz'e ve örneklerin hazırlanmasında katkısı olan Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Araştırma Merkezi sorumlularından Niyazi Dündar'a;

Tüm bölüm arkadaşlarıma;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMALAR	v
1.GİRİŞ	1
1.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı ve Sınıflaması	2
1.2. Diabetes mellitus' un Tanısı	6
1.3. Diabetes mellitus'un Komplikasyonları	8
1.4. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Patogenezi	9
1.5. Diabetes Mellitus ve Ateroskleroz	11
1.6. Endotel Fonksiyonları ve Disfonksiyonu	14
1.7. Hücresel Adezyon Molekülleri	17
1.7.1. İntegrinler	18
1.7.2. Selektinler	19
1.7.2.1. E-Selektin	19
1.7.3. İmmunoglobulin Süperailesi	20
1.7.3.1. ICAM-1	20
1.7.1.3.2. VCAM-1	21
1.8. Periodontal Hastalıklar ve Hücresel Adezyon Molekülleri	23
1.9. Diabetes Mellitus ve Periodontal Hastalık İlişkisi	30
2. GEREÇ ve YÖNTEM	37
2.1. Çalışma Grubu	37
2.2. Klinik Periodontal Değerlendirme	38
2.2.1. Sondlama Cep Derinliği	38
2.2.2. Klinik Ataşman Seviyesi	39
2.2.3. Plak İndeksi	39
2.2.4. Gingival İndeks	39
2.3. Örnekleme Yapılacak Alanların Belirlenmesi ve Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklemesi	40
2.5. Cerrahisiz Periodontal Tedavi	41
2.6. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Plazma Örneklerinin Analizi	41
2.6.1. DOS ve Plazmada sICAM-1 Analizi	41
2.6.2. DOS ve Plazmada sE-Selektin Analizi	43
2.6.3. DOS ve Plazmada sVCAM-1 Analizi	44

2.7. Verilerin İstatistiksel Analizi 45

3. BULGULAR 46

3.1. Tedavi Öncesi Klinik Bulgular ve sICAM-1, sVCAM-1 ve sE-Selektin Düzeyleri 46

3.2. Tedavi Sonrası Klinik Bulgular ve sICAM-1, sVCAM-1 ve sE-Selektin Düzeyleri 48

3.3. Tedavinin DP Grubuna Etkisi 51

3.4. Tedavinin DG Grubuna Etkisi 54

3.5. Tedavinin Diabetes Mellitus'lu bireylerin HbA1c Düzeyi Üzerine Etkisi 57

3.6. Tedavinin SP Grubuna Etkisi 58

3.7. Tedavinin SG Grubuna Etkisi 61

4.TARTIŞMA 64

5.SONUÇ ve ÖNERİLER 81

6. ÖZET 83

7. SUMMARY 84

8. KAYNAKLAR 85

9. ÖZGEÇMİŞ 96

KISALTMALAR

A. actinomycetemcomitans: Aggregatibacter actinomycetemcomitans

A. viscosus: Actinomyces viscosus

ADA: Amerika Diyabet Birliği (American Diabetes Association)

AGE: İleri glikolizasyon son ürünleri (Advanced glycation end-products)

CRP: C-reaktif protein

dL: Desilitre

DM: Diabetes Mellitus

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

ET: Endotelin

F. nucleatum: Fusobacterium nucleatum

Gİ: Gingival indeks

HbA1c: Glikolize hemoglobin

HRP: Horseradish peroxidase

ICAM-1: Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1)

IL: İnterlökin

KAS: Klinik ataşman seviyesi

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein (Low Density Lipoprotein)

LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol

LFA-1: Lökosit fonksiyonuyla ilişkili antijen-1 (Lymphocyte function-related antigen-1)

Mac-1: Membran atak kompleksi (Membrane attack complex)

Med: Median

Min-Maks: Minumum-Maksimum

ml: Mililitre

mm: Milimetre

µl: Mikrolitre

NDDG: Ulusal Diyabet Bilgi Grubu (*National Diabetes Data Group)*

ng: Nanogram

NO: Nitrik oksit

Ort: Ortalama

P. gingivalis: Porphyromonas gingivalis

P: Plazma

P. intermedia: Prevotella intermedia

PECAM-1: Platelet Endotelyal Hücre Adezyon Molekülü-1

Pİ: Plak indeksi

PMNL: Polimorf nüveli lökosit

RAGE: Receptor for AGE

s: Çözülebilir (Soluble)

S. sanguis: Streptococcus sangius

SCD: Sondlama cep derinliği

Ss: Standart sapma

T. forsythia: Tannerella forsythia

TMB: Tetrametilbenzidin

TNF: Tümör nekroz faktör

TÖ: Tedavi öncesi

TS: Tedavi sonrası

VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1)

VLA-4: Çok geç antijen-4 (Very late antigen-4)

1.GİRİŞ

Periodontal hastalık dişeti enflamasyonuna, periodontal doku yıkımına ve alveol kemik kaybına yol açan, patogenezinde mikrobiyal dental plağın rol oynadığı kronik enflamatuvar bir hastalıktır (Novak 2002). Periodontitisin başlıca klinik özellikleri; klinik ataşman kaybı, alveoler kemik kaybı, periodontal cep oluşumu ve dişeti enflamasyonudur. Bunlara ek olarak dişetinin büyümesi veya çekilmesi, sondlama sonrası dişetinin kanaması ve diş mobilitesinin artması da sayılabilir. Periodontitis histopatolojik olarak; periodontal cep oluşumu, birleşim epitelin apikale göçü, alveoler kemik ve cep epiteline komşu kolajen fibrillerin kaybı ve bununla birlikte birleşim ve cep epiteline polimorfonükleer lökosit, plazma hücreleri, lenfositler ve makrofajlardan oluşan hücre infiltrasyonunu içerir (Flemming 1999).

Periodontitisin etiyolojisinde temel olarak, mikrobiyal dental plak olarak adlandırılan diş yüzeyindeki biyofilmin rol oynadığı bilinmektedir (Iacopino 2001). Mikrobiyal dental plakta yer alan spesifik mikroorganizmalar periodontal hastalığın başlaması için gereklidir. Ancak, hastalığın nasıl ortaya çıkacağı ve ilerleyeceği konağın savunma mekanizmasının, bu mikrobiyal atağa verdiği cevapla ilgilidir. Yıkıcı periodontal hastalık genetik, çevresel, konak ve mikrobiyal faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Mikroorganizmaların varlığı enflamatuvar periodontal hastalık için gerekli bir faktör olsa da hastalığın ilerlemesi konağa bağlı risk faktörleri ile de ilişkilidir. Sistemik hastalıklar, konağın immun ve enflamatuvar savunma mekanizmalarını etkileyerek periodontitis formlarının oluşmasında rol oynamaktadırlar (Kinane ve Bartold 2007). Sistemik hastalıkların periodontal hastalığın etyolojisinde ne şekilde yer aldığı halen karmaşıklığını korumasına rağmen periodontal hastalıkların bazı sistemik hastalıkların patogenezini etkilediği, şiddetini ve görülme sıklığını arttırdığı bilinmektir (Garcia ve ark 2001). Sistemik hastalıklar içerisinde özellikle *diabetes mellitus*'un (DM) periodontal hastalıkla ilişkili olduğu birçok çalışma ile desteklenmiştir (Mattson ve Cerutis 2001, Soskolne ve Klinger 2001). En sık görülen kronik hastalıklardan olan ve benzer patobiyolojik özellikleri olan periodontal hastalık ve DM arasındaki kuvvetli ilişkinin temelinde enflamasyon önemli yer tutmaktadır (Mealey ve Oates 2006).

1.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı ve Sınıflaması

Diabetes mellitus, insülin hormonunun sekresyonundaki ve/veya etkisindeki azalmaya bağlı olarak ortaya çıkan karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik bir metabolizma hastalığıdır. Klasik belirtileri çok su içme (*polydypsia*), çok sık idrara çıkma (*polyuria*) ve kilo kaybıdır. Bazen bulanık görme ve çok yemek yeme (*polyphagia*) de bu belirtilere eşlik eder. Tüm bunlara ilave olarak deride, rektumda veya vajinada kaşıntı, güç kaybı ve yorgunluk hissi de görülebilir. Bu semptomlar hipergliseminin yani kan glikoz seviyesindeki aşırı artışın direkt sonucu olarak ortaya çıkar. Diyabet yirmi bir milyon Amerikalıyı yani erişkin nüfusun yaklaşık %9'unu etkilemektedir ve bu bireylerin yaklaşık 6 milyonunda hastalık olmasına rağmen teşhis edilmemiştir. Her yıl diyabetin insidansı artmaktadır. DM prevalansı ve insidansının artmasında toplumdaki obezite oranının artması arasında yakın ilişki vardır (Mokdad ve ark 2001, Taylor 2001).

Diyabetten ilk olarak M.Ö. 1500 yılına ait Ebers papirüslerinde bol su içme ve bol idrarla seyreden bir hastalık olarak bahsedilmektedir. M.S.130-200 yılları arasında yaşayan Kapodokyalı Arataetus tarafından hastalığa ilk defa diyabet ismi verilmiştir. Türk-İslam düşünürlerinden İbn-i Sina diyabeti günümüz tanımlamasına yakın bir şekilde tarif etmiştir. Diyabet kelimesinin yanına tatlı ve ballı anlamına gelen 'mellitusu' 1674 yılında William Cullen eklemiştir. Hastalığın pankreas ile ilişkisi, 1889 yılında Van Mering ve Minkawski'nin pankreoktomi yaptıkları bir köpekte diyabet gelişimi ile kesinlik kazanmıştır. 1921 yılında Kanadalı araştırmacı Banting ve Best'ın sığırdan elde ettikleri pankreas özünü köpeğe vererek şekeri düşürmeyi başarmışlardır. Oral antidiyabetikler üzerindeki çalışmalar ise 1940-1970 yılları arasında sülfanilüreler üzerinde başlamış ve 1926'da Frank tarafından yapılan ilk çalışmalardan sonra biguanidler, fenformin ve metformin konusundaki araştırmalar yoğunlaşmıştır. Ulusal ve uluslar arası düzeyde diyabet bakımı ve tedavi hedeflerinin belirlenmesi ve düzenli bir şekilde uygulanması gerektiği Dünya Sağlık Örgütü ve Avrupa Diyabet Birliği'nin de katılımıyla 1990 yılında yayınlanan St.Vincent Deklerasyonu ile ortaya konmuştur (Yenigün ve Ener 2001).

Diyabet eski çağlardan günümüze dek etiyolojisi ve patogenezi göz önünde bulundurularak birçok kez sınıflandırılmıştır. Önceleri diyabetin tipleri hastalığın kontrolü için insülinin gerekli olup olmamasına göre sınıflandırılıyordu. Ancak her

diyabet tipinde hastalığın belirli evrelerinde insülin gereksinimi doğabildiği için hastalıklar patolojilerine uygun olarak yeniden sınıflandırılmıştır (ADA 2006). Diyabetin sınıflaması Amerikan Diyabet Birliği (*American Diabetes Association*, ADA) tarafından 2001 yılında aşağıdaki şekilde yapılmıştır.

1.) Tip 1 DM
2.) Tip 2 DM
3.) Gestasyonel DM
4.) Diğer spesifik tipler
    - β hücrelerinde ve insülin üretiminde genetik bozukluklara bağlı DM
    - Pankreastaki bozukluklara veya hastalıklara bağlı olarak gelişen DM (pankreatitis, kistik fibrozis, travma, neoplazi, hemakromatoz)
    - Enfeksiyonlara (*cytomegalovirus,* konjenital rubella) bağlı DM
    - İlaca veya kimyasal ajanlara bağlı gelişen DM (kortikosteroid ve tiroid gibi hormonlar, antiepileptik ilaçlar)
    - Endokrinopatiler (akromegali, *Cushing's* sendromu, hipertiroidizm) sonucu ortaya çıkan DM
    - Genetik sendromlarla ilişkili DM (*Down* sendromu, *Klinefelter's* sendromu, *Turner's* sendromu).

Tüm bu diyabet tiplerinin içinde en sık Tip 1, Tip 2 ve gestasyonel DM'ye rastlanmaktadır.

Tip 1 diyabet; tüm diyabet hastalarının %10'undan azını oluşturur. Daha önceki sınıflamalarda juvenil Tip DM olarak adlandırılmış, 1979 yılında Ulusal Diyabet Bilgi Grubu (*National Diabetes Data Group,* NDDG*)* tarafından hastalığın tedavi yaklaşımı göz önüne alınarak yapılan sınıflamada insüline bağlı diabetes mellitus (*insulin dependent diabetes mellitus)* terimi kullanılmıştır. Bin dokuz yüz doksan dokuz yılında ise hastalığın etiyolojisi temel alınarak sınıflandırma yapılmış ve Tip 1 DM terimi kullanılmıştır. Tip 1 diyabet, pankreas β hücrelerinin otoimmun yıkımı sonucu tam bir insülin eksikliğine yol açmaktadır. β hücrelerinin immun yıkımının belirleyicileri; insülin üreten adacık hücre (islet) antikorlarını, insüline, glutamik asit dekarboksilaza ve trosin fostataza karşı oluşan otoantikorlarını içermektedir. Etiyolojisinde; genetik eğilim, enfeksiyonlar, toksik maddeler ve diyet

gibi çevresel faktörler rol oynamaktadır (ADA 2003). Tip 1 diyabet genellikle çocuklarda ve genç bireylerde görülse de, yapılan son çalışmalarda tüm vakaların %15 ile %30'unun 30 yaş sonrasında teşhis edildiğini göstermektedir. Daha yaşlı Tip 1 diyabet hastalarında β hücre yıkımı daha yavaş ve hastalığın semptomları çocuklarda görülenden daha az şiddetli olmaktadır. Bu durum; hücresel yıkımın şiddetinin ve yaygınlığının farklı bireylerde farklı hızlarda gerçekleştiğini gösterir. Tip 1 diyabetli hastalarda insülin sekresyonunun neredeyse olmaması hayatlarını devam ettirebilmeleri için ekzojen insülin kullanımını zorunlu kılar. İnsülin yokluğunda bu hastalarda hayati tehlikesi olan ketoasidoz durumu gelişebilir (ADA 2006).

Tip 2 diyabet ise Tip 1 diyabetten 9–10 kat daha yaygındır. Daha önceki sınıflamalarda erişkin tip diyabet olarak adlandırılmış, 1979 yılında NDDG tarafından hastalığın tedavi yaklaşımı göz önüne alınarak yapılan sınıflamada insüline bağlı olmayan diabetes mellitus (*non insulin dependent diabetes mellitus*) terimi kullanılmıştır. 1999 yılında ise hastalığın etiyolojisi temel alınarak yapılan sınıflandırmada Tip 2 diyabet terimi kullanılmıştır. Tip 1 DM benzer isimlendirme değişiklikleri Tip 2 DM'de de yapılmıştır. Tip 2 DM önceki yıllarda çocuklarda nadir rastlanmasına rağmen, temel nedenlerinden biri olan obezitenin yaygınlaşmasından dolayı hem çocuklarda hem gençlerde görülme sıklığı artmıştır (ADA 2003). Tip 2 DM insülin molekülünde ortaya çıkan hasarlar veya insülin için farklılaşmış hücre reseptörleri sonucunda hastalık ortaya çıkmaktadır ve burada eksiklik değil, bozulmuş insülin fonksiyonu (insülin direnci) ve insülin yetersizliği söz konusudur. Pankreasın β hücrelerinde otoimmun yıkım görülmez. Pankreas insülin üretmeye devam eder, fakat başta karaciğer olmak üzere insüline duyarlı dokuların insüline direnç kazanması sonucu aktivitesi azalır. Ancak hastalıkta ileride insülin üretimi azalabileceğinden insülin desteğine ihtiyaç duyulabilir (Soskolne ve Klinger 2001). Endojen insülin üretimi keton cisimlerinin oluşmasını engellediği için genellikle Tip 2 diyabette ketoasidoza enfeksiyon varlığında çok nadir de olsa rastlanabilir Tip 2 DM'nin uzun seneler fark edilmeyebilir çünkü; hastalığın başlangıç aşamasında klasik semptomlar çok belirgin değildir. (Rhodes 2005). Tip 2 diyabet hastalarının hayatta kalabilmek için insülin tedavisine ihtiyaçları olmasa da, hastalığın tıbbi olarak yönetiminde bazı durumlarda yer alırlar (Mealey and Oates 2006). Tip 2 diyabetli hastaların çoğu obezdir veya vücut yağ oranları karın bölgesi başta olmak

üzere artmıştır. İnsülin direncinin gelişiminde adipoz doku büyük önem taşır. Adipositlerden salınan serbest yağ asitlerinin dolaşımda artması glikozun hücre içine alınmasını, glikojen sentezini ve glikolizisi önleyip hepatik glikoz üretimini arttırarak insülin direncine yol açar. İnsülin direnci bazen kilo verilmesi ile iyileşebilir fakat genellikle normale dönmemektedir (Bergman ve Ader 2000). İnsülin direncini azaltmak için başlıca yapılması gerekenler; obezitenin önüne geçilmesi ve fiziksel aktivitenin arttırılmasıdır. Pankreasın insülin üretimini arttırmak ve insülin direncini azaltmak için sulfonilürea, biguanid, alfa-glukosidaz inhibitörleri, tiyazolidinedion ve meglitinid gibi antidiabetik ilaçlar kullanılmaktadır. Pankreasta insülin üretimi çok azaldığı zaman glisemik durumu kontrol altında tutabilmek için eksojen insüline ihtiyaç duyulabilir (Mealey and Moritz 2003).

Gestasyonel diyabet yaklaşık olarak hamilelerin %4'ünde görülebilmektedir. Genelde hamileliğin 3. trimesterinde başlar ve doğru tedavi ile perinatal komplikasyonları azalır. Çoğu gestasyonel diyabetli bayan doğumdan sonra normal glisemik düzeye dönse de, gestasyonel diyabet hikayesi olanlarda Tip 2 DM gelişim riski artmaktadır. Normal koşullarda insülin sekresyonu hamilelikte 1.5–2.5 katına çıkarak insülin direncine neden olur. Limitli sayıda β hücresi olan bir bayanda ise insülin direncini kompanze etmek için salınan insülin artışı yetersiz olabilir ki bu durum hiperglisemiyle sonuçlanır (Kirwan ve ark 2004).

Bazı bireylerde kan glikoz düzeyi diyabetin tanısı için yeterince yüksek değildir; fakat normal kabul edilebilecek kadar da düşük değildir. Bu tip bireylere prediyabet denilmektedir. Bu tanım, hem bozulmuş açlık kan şekerini hem de bozulmuş glikoz toleransını içerir (ADA 2006). Bu bireyler genelde normal glisemik düzeye sahiptirler fakat bazı belirli durumlarda kan glikoz düzeyleri yükselir. Bu bireylerde bozulmuş glikoz toleransı ile birlikte açlık kan şeker düzeyi 110 mg/dl'den fazla fakat 126 mg/dl'den küçüktür (ADA 2003). Hem bozulmuş açlık kan şekeri hem de bozulmuş glikoz toleransı gelecekte Tip 2 diyabet gelişimi için güçlü belirleyicilerdir. Ayrıca; bozulmuş glikoz toleransı miyokard enfarktüsü ve felç için önemli bir işarettir (Decode Study Group 1999).

1.2. Diabetes mellitus' un Tanısı

Diyabet tanısı için gerekli kriterleri ADA (2003) tarafından tanımlanmıştır. DM'nin tanı kriterleri:

1) DM semptomları ile birlikte günün herhangi bir saatinde en son öğünden geçen zamana bakılmaksızın ölçülen plazma glikoz düzeyinin ≥200mg/dL olması.

2) Açlık plazma glikoz seviyesi (en az 8 saatlik tam açlık sonrası) ≥126mg/dL olması.

3) 75 g glikoz yüklemesi ile yapılan oral glikoz tolerans testi esnasında 2. saat plazma glikoz seviyesi değerinin ≥200mg/dL olması.

Diyabetin prevelansını ve insidansını değerlendiren epidemiyolojik çalışmalarda açlık plazma glikozunun ≥126mg/dl olması gereklidir. ADA'nın bu önerisi hem standardizasyonu sağlamayı hem de oral glikoz tolerans testi ölçümünün zor olduğu saha çalışmalarını kolaylaştırmıştır (ADA 2003).

Açlık plazma glikozu aşağıdaki gibi kategorize edilmiştir:

1) Açlık plazma glikozu >110mg/dl = *normal açlık glikoz düzeyi*
2) Açlık plazma glikozu ≥110mg/dl ve <126 mg/dl = *bozulmuş açlık glikozu*
3) Açlık plazma glikozu ≥126mg/dl = *DM tanısı*

Günümüzde DM hastaların glisemik kontrollerinin takibinde en yaygın kullanılan iki test, kan glikoz ve glikolize hemoglobin (HbA1c) ölçümleridir. Günlük glisemik kontrolün takibinde, sıklıkla kan glikoz ölçümü kullanılırken, uzun dönem glisemik kontrolün takibinde HbA1c ölçümü kullanılmaktadır. Glikolize hemoglobin oluşumu enzimatik olmayan ve kendiliğinden gelişen bir olaydır. Normal yetişkin hemoglobini, %97 hemoglobin A0, %2.5 HbA2 ve %0.5 HbF'den oluşur. Hemoglobin de diğer birçok protein gibi enzimatik olmayan glikasyona uğrar. HbA1 ise, normal yetişkin hemoglobinin karbohidrat (sadece glukoz değil) bağlanmış şeklidir ve HbA1a, HbA1b, HbA1c'nin toplamından oluşur. HbA1'ın β-zincirinin N-terminal(valinin) amino grubuna glukoz bağlanması ile oluşan dayanıklı yapı [-(1-deoksifruktozil) hemoglobin] Uluslararası Klinik Biyokimya Derneği tarafından HbA1c olarak tanımlanmıştır. HbA1c kandaki ana glikolize hemoglobindir ve HbA1'in yaklaşık %80'ni oluşturur (Jeppsson ve ark 2002). HbA1c'nin sentez hızı,

eritrositlerin maruz kaldığı glikoz konsantrasyonuna bağlıdır. Eritrosit zarı glikoza serbestçe geçirgen olduğundan HbA1c, geçmiş 120 günlük süredeki (ortalama eritrosit yaşam süresi) ortalama gliseminin klinik olarak yararlı bir indeksidir. HbA1c, en doğru şekilde geçmiş 2-3 aylık dönemdeki glisemik kontrolü yansıtır. Her ne kadar HbA1c, 120 günlük eritrosit yaşam süresince oluşsa da, bu süre içinde son zamanlardaki gliseminin etkisi daha fazladır. Teorik modeller ve klinik çalışmalar, glisemik durumu iyi kontrol edilebilen hastaların HbA1c'lerinin %50'sinin örnek alınmasından önceki ay içinde, %25'nin ondan önceki ay, kalan %25'nin ise, önceki 2-4 ay içinde oluştuğunu göstermiştir. Bu değişim, vücudun eritrositleri devamlı yıkarak yerine yenilerini yapmasından kaynaklanmaktadır. Kan ve idrar glikoz, idrar keton testleri, diyabetin günlük kontrolü hatta kan glikozunda olduğu gibi, o andaki durum hakkında bilgi sağlarken, HbA1c geçmişteki uzunca bir zaman aralığında ortalama gliseminin güvenilir bir göstergesidir ve bu nedenle, günlük kontrol için kullanılan kan glikozunun tamamlayıcısıdır. Rutin olarak, tüm diyabetik hastalarda başlangıçta glisemik kontrol durumunun belirlenmesi, daha sonrada tedavinin izlenmesinin bir parçası olarak HbA1c testi yapılmalıdır (Kurt 2003). HbA1c düzeyi, normal bireylerde %6'nın altındadır. Daha önceleri iyi kontrol altında olan diyabet için HbA1c<%8, orta seviyede kontrol altında olan diyabet için %8<HbA1c<%10, yetersiz kontrol altında olan diyabet için ise HbA1c>%10 olarak kabul edilmiş olmasına rağmen (Peters ve Galier 1999), günümüzde bireyin diyabetinin iyi kontrollü olduğundan bahsedebilmek için HbA1c seviyesinin %6 ila %7 değerleri arasında olması geçerlidir (Matz 2000, Nathan ve ark 2006) (Çizelge 1.1). *American College of Endocrinology* ve *American Association of Clinical Endocrinologists* ise diyabetli bireylerde tedavi hedefini ≤%6.5 olarak belirlemiştir (Jellinger ve ark 2007).

Çizelge 1. 1. ADA'nın HbA1c düzeyleri için önerisi (Nathan ve ark 2006).

HbA1c (%)	Yorumlanması
<4-6	Normal değer (Diyabetli değil)
≤6-7	Diyabet hastalarında tedavi hedefi (İdeal glisemik kontrol)
≥8	Glisemik kontrolü iyileştirmek için hekimin müdahalesi şarttır, diyabetik komplikasyon riski yüksektir.

Hiperglisemi varlığında hemoglobin dışında diğer serum proteinleri de glikolize olmaktadır. Bu glikolize proteinlerin ölçümü glisemik kontrolün belirlenmesi için HbA1c'ye alternatif olarak kullanılabilmektedir. Örneğin albümin 2-3 haftalık yarı ömrü olan bir serum proteinidir. Fruktozamin testi, glikolize albümini ölçer, ancak bu test HbA1c testine göre glisemik kontrolü daha kısa zaman aralığında yansıtır. Fruktozamin testi özellikle hamilelik veya yeni tedaviye başlanması gibi kısa zamanlı ölçümler için kullanılır. Ayrıca anemi gibi HbA1c testinin güvenilir sonuçları yansıtamayacağı durumlarda da kullanılabilir. Fruktozamin testinin normal sınırları 200 ve 300µmol/l arasındadır (Mealey ve Oates 2006).

1.3. Diabetes mellitus'un Komplikasyonları

DM'nin uzun süreli hiperglisemik duruma bağlı olarak ortaya çıkan çeşitli mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları mevcuttur. Mikrovasküler komplikasyonlar; *retinopati, nefropati* ve *nöropatiyi* kapsamaktadır (Vinik ve Vinik 2003).

Çizelge 1.2. DM'nin klasik komplikasyonları (Vinik ve Vinik 2003)

DM'nin Klasik Komplikasyonları	
Mikrovasküler Komplikasyonlar	Retinopati, Nefropati, Nöropati
Makrovasküler Komplikasyonlar	Periferik arter hastalıkları Kardiyovasküler hastalıklar Serebrovasküler hastalıklar

Diyabete bağlı gelişen *retinopati*, görme kayıplarının nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır. Diyabetik göz hastalığı retinal vasküler hasar sonucu meydana gelmekte ve 20-74 yaş arası erişkinlerde görme kaybının sebebi olabilmektedir. Retinopati diyabetin ilerleyişi ile yakından ilişkilidir. 20 yılın sonunda Tip 1 DM'li hastaların neredeyse hepsinde, Tip 2 DM'li hastaların %60'ında retinopati görülmektedir. Retinopatinin önlenmesi için glisemik kontrolün sağlanması gereklidir. Düşük HbA1c seviyeleri retinopati riskini azaltarak ilerleme hızını yavaşlatır (ADA 2002).

Diyabet, böbrek yetmezliğinin ve transplantasyonunun dünyada ana nedenini oluşturmaktadır. Tip 1 DM hastalarının %46'sı, Tip 2 DM hastalarının %10 ila %30'unda mikroalbüminüri ve proteinüri gelişimi görülmektedir. DM bireylerde glisemik kontrolün sağlanması, gerekli diyet programlarının uygulanması ve hipertansiyonun tedavi edilmesi diyabetik *nefropatinin* gerilemesinde önemli yer tutar (Vinik ve Vinik 2003).

Diyabetik *nöropati* birçok alt tipi olan heterojen bir hastalıktır. Diyabetin en yaygın komplikasyonudur ve diyabet hastalarının %70'ini etkilemektedir. Her yıl 86.000 ampütasyonun yarısı diyabetli hastalarda periferal nöropatiye bağlı olarak gerçekleşmektedir. Bu vakaların %75'i HbA1c seviyesinin %7'nin altına düşürülmesi ve düzenli kontrollerle önlenebilmektedir (Kumar 1998, NIDDK 2008).

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları ise büyük damarlarda meydana gelen değişiklikler sonucunda ortaya çıkar. Kalpte kardiyovasküler hastalık (iskemik kalp hastalığı) ve miyokard enfarktüsü, periferik arterlerde periferik arter hastalığı, serebrovasküler sistemde serebrovasküler hastalık (felç) olarak görülür. Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar Tip 2 diyabette önde gelen ölüm sebebidir. Tip 2 diyabetlilerde aynı yaşlardaki diyabeti olmayan bireylere göre kardiyovasküler hastalık ve ölüm riski 2-3 kat fazladır. Diğer yandan diyabetlilerde 2-6 kez daha sık geçici iskemik atak, 2-3 kez daha sık serebrovasküler hastalık görülür. Makrovasküler değişikliklerin ilk adımında ateoskleroz vardır. Ateroskleroz tüm toplumda bazı risk faktörlerinin de etkisiyle yaşla birlikte artan bir sorundur. Fakat diyabetlilerde ateroskleroz; hiperglisemi, lipit artışı, insülin direnci, obezite ve hipertansiyona bağlı olarak daha sık ortaya çıkar ve daha hızlı ilerler. Yaşlanmayla birlikte artan aterosklerozun da etkisiyle makrovasküler komplikasyonlar Tip 2 diyabette daha sık oluşur (Vinik ve Vinik 2003, Bloomgarden 2000).

1.4. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Patogenezi

İnsülin, glikozun kandan hücrelere geçmesini düzenleyen en önemli hormondur. Bu nedenle insülin yetersizliği veya hücre yüzeyindeki insülin reseptörlerinin insüline karşı hassasiyetinin kaybolması, Tip 2 DM'de önemli rol oynar (Holt 2004). İnsülin direnci, pankreas tarafından üretilen normal miktarda insülinin yağ, kas ve karaciğer hücrelerinde gerekli veya yeterli tepkiyi

oluşturamaması durumudur. Dolaşımdaki glikozun, hücrelere girememesi hiperglisemi ile sonuçlanır. Hiperglisemi nedeniyle DM'li hastalarda insülin duyarlılığı azalır, glikoz karaciğerde glikojen halinde depolanamaz ve insülin seviyesi normal değerlerin altında olduğu zaman dolaşımdaki glikoz tam olarak hücrelere transfer edilemez. Yüksek glikoz düzeyi pankreastan insülin salgılanmasını bozar ve insülin direnci artar. Beyin hücreleri dışında vücuttaki her hücrenin yüzeyinde insülin reseptörleri vardır. Bu reseptörler glikozun hücre içine alınması için sinyal gönderirler. Kan glikoz seviyesi yükseldiğinde, hücre yüzeyindeki insülin reseptörleri dolaşımdaki fazla glikozu uzaklaştırarak çoğunluğu yağ dokusunda olmak üzere hücre içersinde depolarlar. Yağ hücrelerindeki insülin direnci, depolanmış trigliseritlerin serbest kalmasına ve plazmadaki yağ asidi miktarının artmasına sebep olurken, glikozun kas hücrelerine girmesi ve karaciğer hücrelerinde depolanması zorlaştığından kandaki oranı da artar Böylece hücreler insüline direnç kazanırlar. Glikozun hücre içine girmesini sağlamak için pankreas insülin üretimini arttırır. Hiperglisemik durumun devam etmesi uzamış hiperinsülinemiye neden olur. Devamlı hiperglisemi sonucunda lipitler, proteinler ve nükleik asitler glikozile olmaya başlarlar (Bloomgarden 2000). Proteinlerin glikozillenmesiyle de çeşitli reaksiyonlar sonucu *Advanced Glycation End-products* (AGE) olarak tanımlanan 'ileri glikozilasyon son ürünleri' oluşur. AGE oluşumu, DM'li olmayan bireylerde gerçekleşmesine rağmen, AGE'in DM'li hastalarda görülme sıklığı uzun süreli hiperglisemiye bağlı olarak daha fazladır. AGE'lerin kollajende birikmesi sonucu kollajenin çapraz bağlarında artış görülür ve bunun sonucunda normal enzimatik yıkımlara ve doku *turnover*'ına dayanıklı oldukça stabil kollajen makromolekülleri oluşur. Kan damarlarının duvarında biriken AGE tarafından modifiye edilmiş kollajen, damar duvarını kalınlaştırarak lümeni daraltır. Ayrıca, AGE tarafından modifiye edilmiş kollajen, düşük yoğunluklu lipoproteinlere (Low density lipoprotein, LDL) karşı afinitesi bulunmaktadır ve damar duvarında LDL birikimine neden olarak DM'nin makrovasküler komplikasyonlarının patogenezinde rol oynar. Endotel hücrelerinin bazal membranlarında da AGE tarafından modifiye edilmiş kollajen makromolekülleri birikir ve bu durum membran boyunca gerçekleşen normal transport mekanizmasını değiştirerek mikrovaskülarizasyonda bazal membran kalınlaşması gibi değişimlere neden olur (Mealey ve Moritz 2003, Mealey ve Oates 2006).

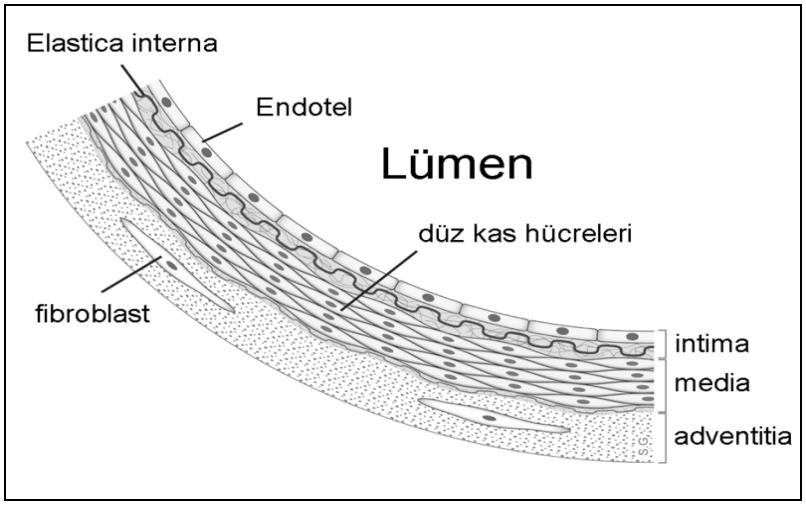
1.5. Diabetes Mellitus ve Ateroskleroz

Ateroskleroz; arter duvarlarından başlayarak damar lümeninin tıkanmasına kadar uzanan süreci içeren, endotel disfonksiyonu ve enflamasyonun kombinasyonu sonucu ortaya çıkan kronik, ilerleyici ve dinamik bir hastalıktır. Aterotromboz; aterosklerotik zeminde gelişen tromboz olayıdır ve emboli oluşturarak üç temel klinik duruma yol açar. Bunlar; kronik arter hastalığı, serobrovasküler hastalık ve periferik damar hastalığıdır. Bu hastalıkların hepsi birden kardiyovasküler hastalık olarak tanımlanırlar. Diyabet artan ateroskleroz hızıyla yakından ilişkilidir ve diyabetli bireylerde en sık görülen komplikasyon aterosklerotik rahatsızlıklardır (Maiti ve Agrawal 2007).

Kroner arter hastalığı, diyabetli bireylerde görülme oranı diyabetli olmayanlara göre iki ila dört kat daha fazladır (Feskens ve Kromhout 1992). Tek popülasyona dayalı bir çalışmada miyokard enfaktüsüne bağlı olarak gerçekleşen ölümlerin diyabetlilerde oranı %20 iken diyabetli olmayan bireylerde ise bu oran %3.5'tir. Geçirilmiş miyokard enfaktüsü hikayesi, daha sonraki dönemlerde miyokard enfaktüsünün tekrarlamasını veya kardiyovasküler ölümleri etkilemektedir. Diyabetli bireylerin %45'inde, diyabetli olmayanların ise %18.8'i bu durumdan etkilenmektedir (Haffner ve ark 1998). Epidemiyolojik çalışmalar, diyabet ve artmış periferik damar hastalığı prevelansı arasında ilişkiler bulmuşlardır. Diyabetlilerde periferik damar hastalığı görülme oranı 2-4 kat artmıştır. Bunun yanı sıra; femoral tıkanıklık, pedal nabız yokluğu ve periferik damar hastalığı varlığını belirlemede kullanılan ankle-brachial indekslerde düşüş mevcuttur. Diyabetin ilerleyişi ve şiddeti, periferik damar hastalığı sıklığı ve yaygınlığı ile ilişkilidir (Jude ve ark 2001). Diyabet serebrovasküler arter dolaşımını da kötü şekilde etkilemektedir. Diyabetli hastalarda daha fazla ekstrakranyal ateroskleroz mevcuttur ayrıca kalsifiye karotid ateroma prevelansı beş kat daha fazladır. DM'li hastalarda felç riski ile glisemik kontrolün bozulması arasında doğrudan ilişki vardır ve bu risk %150 ila %400'e kadar çıkmaktadır (Kuusisto ve ark 1994).

Aterosklerozun iyi anlaşılması için arter duvarının fizyolojisi iyi bilinmelidir. Arter duvarı üç tabakadan meydana gelir. En dışta *adventisya* tabakası yer alır ve arterin vaskülarizasyonu ve inervasyonundan sorumludur. Orta katmanda *media* tabakası yer alır, media tabakasının esas görevi vasküler tonusun sağlanmasıdır. En

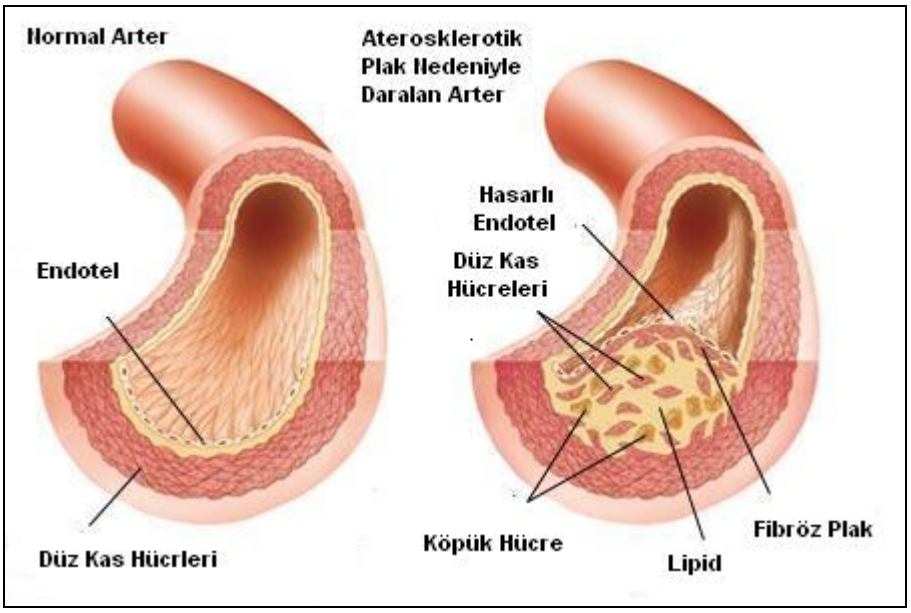
içte yer alan *intima* tabakası ise en fonksiyonel bölümdür, çünkü endotel bu tabakadadır (Şekil 1.1). Endotel; hemostaz, trombozis, vasküler tonus ve vasküler permeabilitenin düzenlenmesinden sorumludur (Colwell ve ark 1981).



Şekil 1. 1. Normal arterin yapısı (Wikipedia 2005).

Ateroskleroz; kanda dolaşan başta LDL kolestrol (LDL-K, kötü kolesterol) olmak üzere ara yoğunluklu lipoprotein kolesterol, çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolestrol gibi lipoprotein partiküllerinin sağlam veya disfonksiyone vasküler endoteli geçerek *intima* tabakasına birikmesi ve daha sonrasında okside ve asitile olmasıyla ve de özellikle okside LDL-K'ün tetiklemesi sonucu salınan sitokinler, büyüme faktörleri ve kemoatraktan faktörler sonucu başlayan monosit-makrofaj, T lenfosit, düz kas hücresi, fibroblast ve benzeri hücrelerin rol aldığı enflamatuvar bir reaksiyondur (Yalçın ve ark 2006) (Şekil 1.2). Aterosklerotik plak oluşumu ve bunun klinik bulgu vermesi ya da tespit edilebilir hale gelmesi uzun bir süreci kapsar. Ateroskleroz gelişimin evreleri şu şekilde sıralanmaktadır:

1. Köpük hücrelerin (LDL+makrofaj) infiltrasyonu sonucu intimanın kalınlaşması
2. Yağlı çizgilenme (*fatty streak*, düz kas hücrelerinin içinde lipid birikimi)
3. Fibröz plak oluşumu
4. Olgun (matür) aterom plağı
5. Komplike lezyon (tromboz olan, yırtılmış tip lezyon)



Şekil 1.2. Ateroskleroz (Clivir Learning Community 2009).

İlk oluşum okside plazmadaki yüksek konsantrasyonda bulunan LDL-K'yı fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşen makrofajların birikimi sonucu oluşan *yağlı çizgilenmedir (fatty streak)*. Daha sonra bu yapıya düz kas ve fibroblast proliferasyonunun ve migrasyonunun eklenmesi sonucu *fibröz plak* oluşumu gerçekleşir. Ekstrasellüler kolestrol içeriğinin artması, Tip I ve III kolajenden zengin matriks yapısının ve fibröz kapsülün de eklenmesiyle *matür aterom plağı* oluşur. Aterom plağı rüptüre olunca prokoagülan ve proagregan olan plak içeriği dolaşıma katılır. Yırtılan plak trombozu uyarır, trombüsler emboli oluşturabilirler ve lümeni hızla tıkayarak kalp krizi ya da akut iskemik sendromu başlatabilirler (Crowther 2005).

DM'de hızlanmış aterosklerozun mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak; aterosklerozda rol oynayan diyabetle ilişkili faktörler bilinmektedir. Hiperglisemi, lipit artışı, insülin direnci, obezite, fibrinojen düzeylerine artış, AGE oluşumu ve hipertansiyona bağlı olarak ateroskleroz diyabette daha sık ortaya çıkar ve çok daha hızlı ilerler (Yalçın ve ark 2006).

Tip 2 DM'li hastalarda sıkı glikoz kontrolü retinopati, nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonların önlenmesi açısından önemli olmasına rağmen glisemik kontrolün kardiyovasküler hastalık insidansı ile ilişkisi oldukça zayıftır (Beckman ve ark 2002). Diyabetiklerde glisemik kontrolün, ateroskleroz gelişimini

önlemede yetersiz olması aterosklerozun birçok etkene bağlı olması ve hipergliseminin bu faktörlerden sadece bir tanesi olmasıyla açıklanabilir. Eğer hiperkolesterolemi gibi ek risk faktörleri varsa kardiyovasküler hastalık riski diyabetli olmayanlara göre katlanarak artmaktadır. Glisemik kontrolün kardiyovasküler komplikasyonları azaltamamasının bir diğer önemli nedeni ise aterosklerozun prediyabetik dönemde başlıyor olmasıdır. Yapılan bir çalışmada koroner yoğun bakımda akut koroner sendrom tanısı ile yatırılan ve önceden diyabet tanısı olmayan hastaların %31'inde DM ve %35'ine ise bozulmuş glikoz tolerans tanısı konmuştur. Sonuçta aterosklerotik süreç prediyabetik dönemden itibaren hızlanmaktadır. Daha da önemlisi sadece kötü kontrollü diyabetiklerin değil, iyi takipli ve normoglisemik diyabetiklerin de makrovasküler komplikasyonlardan korunamadığı ortaya çıkmaktadır. Diyabetle ilişkili aterosklerozu tetikleyici mekanizmalar arasında diyabetli bireylerde artan endotel disfonksiyonunun anahtar rolü oynadığı düşünülmektedir (Norhammar ve ark 2002).

1.6. Endotel Fonksiyonları ve Disfonksiyonu:

Endotele bağımlı vazoreaktivite 1980'lerde tanımlanana kadar endotel, su ve küçük moleküllerin değişimini sağlayan ve damar duvarlarının iç yüzeyini döşeyen basit bir bariyer olarak düşünülürdü. Oysa endotel tek katlı basit yapısına rağmen dolaşan kan ve dokular arasında metabolik ve düzenleyici olaylarda rol oynayan, sentez fonksiyonu olan, sentezlediği moleküllerle vücut homeostazının sürdürülmesine katkıda bulunan önemli bir organdır. Yetişkin bir insanda 5500m² alandan daha fazla yer kaplayan ve yaklaşık 1 kg ağırlığında olan endotel vücuttaki en büyük organdır. Dolaşan kan ve dokular arasında doğrudan ilişki sağlayacak şekilde stratejik bir yerleşimi olan endotel tabakasının görevleri arasında; vasküler tonusun sağlanması, hücre adezyonunun, enflamasyonun, damar geçirgenliğinin ve koagülasyonun kontrol edilmesi sayılabilir. Bu genel fonksiyonlarına ek olarak endotel çeşitli organlarda farklılaşarak o organa özgü fonksiyonların yerine getirilmesinde rol alabilir (Mensah 2007). Pek çok mediyatörün kaynağı olan endotelin salgıladığı mediyatörler ve fonksiyonları üç şekilde sınıflandırılabilir (Herrmann ve Lerman 2001). Bunlar; damar tonusunun, koagülasyon ve fibrinolizisin ve dolaşan hücre fonksiyonunun düzenlenmesidir

Damar tonusunun düzenlenmesi: Damar sistemin görevi dokulara yeterli kan akımını sağlamak ve her kalp atımı sırasında kan basıncında ve akımında oluşabilecek değişiklikleri dengelemektir. Dokularda kapiller damarlar düzeyindeki kan akımı, arteriol ve venül tonusundaki değişimlerle sabit tutulur. Endotel lokal olarak etki eden ve böylece vasküler tonusun ayarlanmasını sağlayan *nitrik oksit* (NO), *prostasiklin, anjiyotensin II, endotelin* (ET) ve *endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör* gibi birçok mediyatör üretebilir ve bu mediyatörlere tepki verebilir. Normalde bazıları vazodilatatör bazıları vazokonstriktör etkiye sahip bu mediyatörler dokunun perfüzyon ihtiyacına göre salınarak damar tonusunu sağlarlar. NO bilinen en önemli vazodilatördür. Bradikinin, asetilkolin, serotonin ve kan akımı NO salınımına neden olan bazı uyarıcılardır. Endotel hücreleri birçok çeşit prostaglandin molekülü de üretebilir. Hangi prostaglandin molekülünün üretileceği endotelin bulunduğu dokuya bağlıdır. *Prostasiklin* ve *tromboksan A2*, endotelin ürettiği başlıca prostaglandinlerdir. *Prostasiklin* hedef hücre yüzeyindeki spesifik reseptörüne bağlanarak vazodilatasyona yol açar ve damar tonusunun düzenlenmesinde görev yapar. *Tromboksan A2* tam tersi olarak vazokonstriktör ve trombosit aggregasyonunu kolaylaştırıcı etkiye sahiptir. Normal fizyolojik koşullarda prostasiklinin etkisi hakimdir. Bu fizyolojik durum bozulduğunda vasokonstriktör prostanoidlerin daha ön plana geçtiği düşünülmektedir. ET potent vazokonstriktör özellikleri olan bir grup moleküldür. Şimdiye kadar ET-1, ET-2, ET-3 ve ET-4 tariflenmiştir. ET-1 bilinen en kuvvetli vazokonstriktördür. NO, yüksek kan akımı, *heparin* ve *prostasiklin*; ET sentezini inhibe eder (Caterina 2000).

Koagülasyon ve fibrinolizisin düzenlenmesi: Endotel hücreleri *von Willebrand faktörü*, *fibronektin* ve *trombospondin* gibi molekülleri sentezleyerek koagülasyon ve fibrinolizisi sağlarlar. Sağlıklı endotel esas olarak antikoagülan bir bariyer olarak iş görür. Normal fizyolojide endotel baskın olarak antiagregan, antikoagülan ve fibrinolitik özelliklere sahiptir (Sagripanti ve Carpi 2000).

Dolaşan hücre fonksiyonunun düzenlenmesi: Endotel kanda dolaşan hücreler ve onları çevreleyen dokular arasında bir sınır teşkil eder. Aynı zamanda lokal aktif moleküller sentezleyerek veya dolaşan hücrelere uygun yüzey reseptörleri üreterek dolaşan hücrelerin fonksiyonlarını da kontrol eder. Sağlıklı bir arterde lökositler, eritrositler ve trombositler endotele yapışmaz veya dokulara göç etmez. Normal bir

endotel doku hasarının olduğu bölgelere olan enflamatuvar hücre göçünü de düzenler. Fakat bu mekanizmanın bozulmuş, yanlış işleyen durumları aterosklerozun erken lezyonlarından da sorumlu olabilir (Signorelli ve ark 2007). Hücre adezyonu üç ana hücre adezyon molekül ailesi arasındaki ilişkilere bağlıdır. Bu moleküller (Hope ve Meredith 2003):

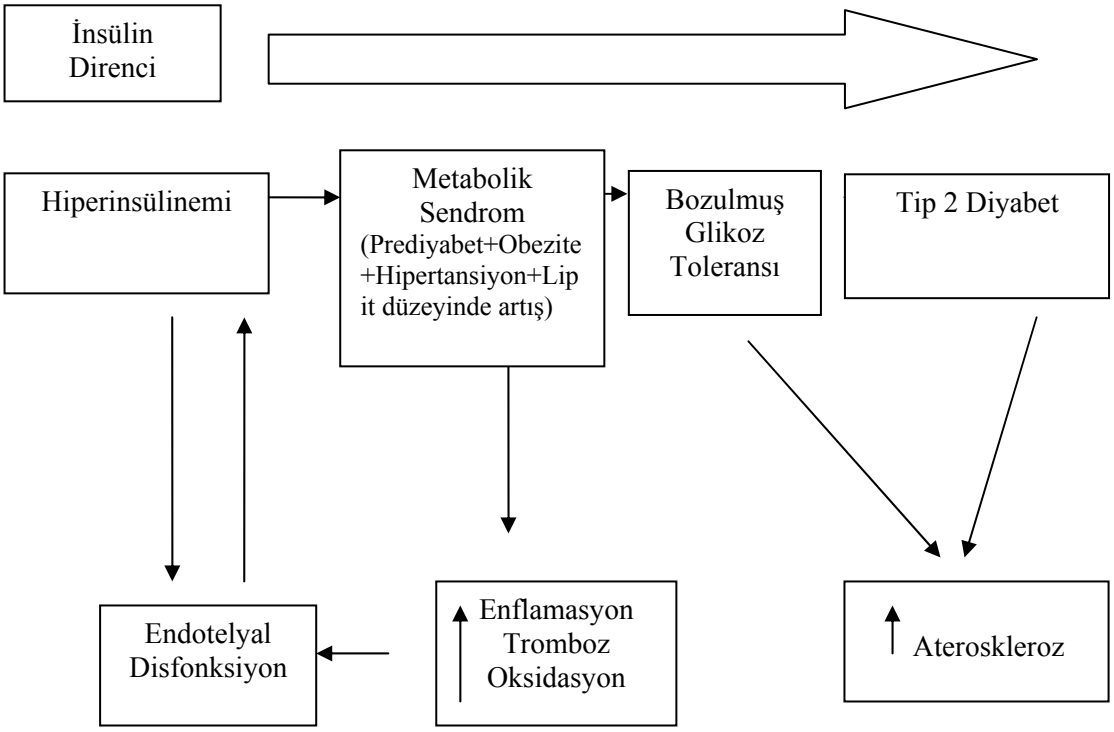
1) Selektinler (E-Selektin, L-Selektin, P-Selektin),
2) β2 integrinler,
3) İmmunglobulin süper ailesi; İntersellüler Adezyon Molekülü-1 (ICAM-1), Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1 (VCAM-1), Platelet-Endotelyal Hücre Adezyon Molekülü (PECAM-1)'den oluşur.

Endotel tabakasının normal işlevini gerçekleştirebilmesi yukarıda bahsi geçen endotel kaynaklı gevşetici (*NO, prostosiklin ve bradikinin*) ve endotel kaynaklı konstriktör (*ET-1, süperoksit, anjiotensin II*) maddeler arasındaki dengeye bağlıdır. Bu denge bozulduğunda endotel disfonksiyonu denilen durum ortaya çıkmaktadır. Diyabete bağlı vasküler komplikasyonların gelişiminde anahtar rolü yüksek kan glikoz seviyesine bağlı olarak gelişen endotel disfonksiyonunun oynadığı kabul edilmektedir. Vasküler endotelyum bir takım vazodilatatör maddelerin sentezlendiği yerdir. Endotel fonksiyon bozukluğu durumunda, vazodilatatör sentezinde bozulmanın yanı sıra prokoagülan ve vazokonstriktör madde salınımında da artış olur. Bu nedenle endotel fonksiyon bozukluğu diyabette bağlı vasküler komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynar (Hadi ve Suwaidi 2007).

İnsülin endotelde NO salınımını uyarıcı etkiye sahiptir. İnsülin direnci durumunda oluşan oksidatif stres endotel fonksiyon bozukluğunun temel nedenini oluşturmaktadır (Jansson 2007, Hadi ve Suwaidi 2007). İnsülin direnci ile endotel disfonksiyonu arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır. Diyabet endotel fonksiyonlarını bozan birçok enflamatuvar süreci yönlendirebildiği için aterosklerotik komplikasyonların ortaya çıkış hızı sağlıklı bireylere kıyasla oldukça hızlı olmaktadır (Inoue ve ark 2000).

Tip 2 DM'de ortaya çıkan hiperinsülinemi direkt olarak endotel yüzeyinden adezyon molekül salınımını etkileyerek nötrofillerin transendotelyal migrasyonunu bozabilmekte ve endotelyal disfonksiyona yol açabilmektedir. Sağlıklı ve Tip 2

diyabetli bireylerin umblikal damarlarından elde edilen endotel hücreler kültüre edilerek insülinden zengin mediaya ortama konulmuş ve adezyon molekülleri salınımında artış olduğu gözlenmiştir (Okouchi ve ark 2002). Dolayısıyla DM'de görülen artan insülin salınımı ve insülin direnci endotel fonksiyonlarını bozmakta ve endotelyal disfonksiyonun ortaya çıkışını hızlandırarak aterosklerotik olaylara zemin hazırlamaktadır (Hadi ve Suwaidi 2007).



Şekil 1.3. İnsülin direncinin ilerlemesine bağlı gelişen endotelyal disfonksiyon (Husueh ve Quinones 2003).

1.7. Hücresel Adezyon Molekülleri

Aterosklerozun gelişimde enflamasyonun rolü uzun yıllardır araştırılmaktadır. Aterosklerozda enflamasyonun önemine dair kanıtlar hem klinik hem de laboratuvar çalışmalar ile gösterilmiştir. Aterosklerozda rol oynayan enflamatuvar olayların mekanizmasını iyi anlayabilmek diyabet gibi ateroskleroz riskli yüksek hasta grupları için hem tedavinin şekillendirilmesinde hem de hastalık ortaya çıkmadan müdahale edilmesi açısından önem taşır (Blankenberg ve ark 2003).

Vücuttaki hücrelerin diğer hücreler ve/veya ektrasellüler matriksle ile temasını, yapışmasını ve etkileşimlerini sağlayan moleküllere hücresel adezyon

moleküleri denmektedir. Hücresel adezyon moleküllerin kandaki seviyeleri, kardiyovasküler olayların tahmininde önemli yer tutar (Price ve Loscalzo 1999).

Endotelyal disfonksiyon, lökosit migrasyonu, lenfosit gelişimi, embriyonel gelişim ve de enflamasyon gibi biyolojik olaylarda rol oynayan hücresel adezyon molekül ailesi üç grupta incelenir (Hope ve Meredith 2003):

1. İntegrinler
2. Selektinler
3. İmmunoglobulin Süperailesi

1.7.1. İntegrinler

İntegrinler hem hücreler arası hem de hücre- ekstrasellüler matriks iletişimini sağlayan α ve β polipeptit zincirlerini içeren büyük bir heterodimerik molekül ailesidir. Her iki polipeptit zinciri de bir ekstrasellüler kısım, bir transmembranöz kısım ve bir de sitoplazmik kısım taşır. β zincirinin tipine göre başlıca 3 alt sınıf tanımlanmıştır ve α zinciriyle kombinasyonuna göre 21 değişik integrin kombinasyonu bilinmektedir. İntegrinler çoğunlukla hücresel adezyon moleküllerinin immunglobulin süperailesine ve fibronektin, kolajen, laminin ve fibrinojen gibi büyük ektrasellüler matriks proteinlerine bağlanırlar. İntegrinler β alt birimlerine göre çeşitli alt gruplara ayrılırlar. β1 ve β3 integrinler platelet adezyonundan sorumlu olan plateletler üzerinde yer alır. Birçok platelet integrinler aktif formda hücre yüzeyinin üzerinde bulunurlar buna rağmen β3 integrin ise sadece platelet stimülasyonundan sonra aktif olur. β3 integrin platelet agregasyonunda ortak son yoldur ve platelet trombusun oluşumuyla sonuçlanan plateletlerin endotele ve subendotelyal matrikse yapışmasını sağlayan fibronektin ve *von Willebrand faktöre* bağlanır. İşte bu nedenle, aterosklerotik hastalık riski taşıyan hastaların tedavisinde adezyon moleküllerinin inaktivasyonu hedeflenmektedir. B1 integrinler ayrıca lökositler üzerinde de bulunmaktadırlar. *very late antigen-4* (VLA-4) α4 ve β1 alt birimlerinden oluşur. Bu nedenle α4β1 olarak da adlandırılır. VCAM-1, α4β1'in hücresel ligandıdır. VLA-4 istirahat halindeki lenfositlerden salınır. Nötrofillerde VLA-4 bulunmadığından endotele yapışmak için bu yolu kullanmazlar. İntegrinlerin ne ekspresyonu ne de fonksiyonu aterosklerozin patogenezinde tam olarak açıklanamamıştır (Hope ve Meredith 2003).

β2 integrinlere genel olarak *lymphocyte function-related antigen-1* (LFA-1) ailesi denir. α_M ve β_2 alt birimlerinden oluşan ve bu ailede yer alan *membrane attack complex* (Mac-1, CD11/CD18) yalnızca lenfositler yüzeyinde bulunur. β2 integrinler ICAM-1'in ligantıdır ve enflamasyon sahasına lenfositlerin göçünde çok kritiktirler. Aterosklerotik hastalığın varlığıyla ilişkilendirilseler de, β2 integrinlerin salınım düzeyleri aterosklerozun patogeneziyle doğrudan ilgisi anlaşılamamıştır. Mac-1 salınımı koroner sendrom veya restenoz gelişimiyle ilişkili olarak bulunmuştur. Mac-1'in koagülasyon basamaklarını aktive etmeye başladığı bilindiği için mekanizmasındaki akut trombotik komplikasyonlar ile aterosklerotik hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (Price ve Loscalzo 1999).

1.7.2. Selektinler

Selektinler lökosit-endotel adezyonunda önemli rol oynayan hücresel adezyon molekülleridir. Selektinler enflamasyon sahasına lökosit göçünün erken safhalarında yer alırlar. Selektinler hücre tiplerine göre isimlendirilmiştir: L-selektin lökositlerin yüzeyinde, E-Selektin (önceki ismi ELAM-1) endotelyal hücre yüzeyinde ve P-Selektin plateletler yüzeyinde bulunur. L-selektin lökosit yüzeylerinden salınırken P ve E-Selektin sadece platelet ve endotelyal hücrelerin aktivasyonundan sonra salınır (Aplin ve ark 1998). Selektinler integrinlerle bağlantı kurarlar. Selektinler hücre yüzeyindeki karbonhidratlarla bağlantı kurarken, integrinler spesifik proteinlere bağlanırlar. Bu nedenle de selektinlerin bağlantısı integrinlere göre oldukça zayıftır. Bu zayıf bağlantıda lökositlerin kan akımıyla endotel boyunca yuvarlanmasıyla sonuçlanır. (Cominacini ve ark 1997).

1.7.2.1. E-Selektin

E-Selektin, sadece aktive olmuş endotel hücrelerinden salınmaktadır. Enflamasyon sırasında ortaya çıkan bakteriyel ürünler, interlökin (IL)-1β ve tümör nekroz faktör (TNF)-α gibi proenflamatuvar sitokinlerce aktive olan endotel, bir cevap olarak *nükleer faktör-κB* yolunun gen transkripsiyonunu başlatmasıyla E-Selektin üretimini 4 ile 6 saatte gerçekleştirir. E-Selektin lökositlerin özellikle de nötrofillerin endotele adezyonunun başlangıç safhasında önemli yer tutar. Lökositlerin damar dışına çıkmasının ilk basamağı olan endotele zayıf olarak

yapışmalarına ve sonrasında endotel boyunca yuvarlanmasında diğer selektinlerle birlikte rol oynar. Akut enflamasyon alanlarında geçici olarak ekspresyonu saptanmıştır. Ancak kronik enflamasyon alanlarında da E-Selektin ekspresyonu bulunur (Hope ve Meredith 2003). Tip 2 DM'li bireylerde uzun süren hiperglisemik durumun serum E-Selektin seviyesini arttırdığı bu durumunda makrovasküler komplikasyonların gelişim riskiyle orantılı olduğu tespit edilmiştir. E-Selektin'in plazmadaki çözünür formu sE-Selektin olarak adlandırılmaktadır (Matsumoto ve ark 2001).

1.7.3. İmmunoglobulin Süperailesi

Hücresel adezyon moleküllerinin bu ailesi, hücre dışı bileşenlerinde bir veya daha fazla immunglobulin benzer alan içermektedir. Ayrıca fonksiyon olarak da immunglobulinlere benzemektedirler (Hope ve Meredith 2003). Çok farklı hücre tiplerinde (fibroblast, endotel, lökosit gibi) bulunmaktadırlar ve birçok farklı olaya eşlik ederler. Bu ailenin üyeleri işlev gördükleri yere ve salındıkları hücrelere göre isimlendirilir. ICAM-1, VCAM-1 ve PECAM-1 bu ailenin üyeleridir. VCAM ve ICAM alt ailesi integrinlere bağlanırken, PECAM-1 kendine bağlanır. PECAM-1 plateletlerde, monositlerde, nötrofillerde, bazı T hücrelerinde ve endotelyal hücrelerarası bağlantılarda bulunmaktadır (Price ve Loscalzo 1999).

1.7.3.1. ICAM-1

ICAM-1 (CD54) endotel hücrelerinde ve lökositleri de içeren bir çok hücrede sentezlenir. Enflamasyon alanında lökositlerin damar lümeni içinde endotel hücresine sıkı bir şekilde yapışmasına ve ardından endotel boyunca yuvarlanmasına neden olur. Endotel yüzeyinde bulunan ICAM-1, lökosit yüzeyinde bulunan LFA-1 ve Mac-1 integrinlere bağlanır. Ayrıca, T lenfositlerin yüzeyinde bulunan LFA-1 ile etkileşime girerek T hücreli immun cevapta yer alır (Aplin ve ark 1998).

Normalde endotelden ve lökositlerden salınımı oldukça azdır. Ancak; TNF-α ve IL-1β gibi sitokinlerle aktive olan hücrelerden salınımı artar. Bu durum *nükleer faktör-κB*'ye bağlı yol aracılığıyla ve protein sentezi ile gen transkripsiyonunun içermektedir. Hücre yüzeyindeki ICAM-1 sentezinin artması, immun yanıtın başladığının erken göstergesidir (Huo ve Ley 2001).

Endotel hücrelerince sentezlenen NO, sitokinlerin tersine ICAM-1 ve VCAM-1 sentezini azaltır. Yani endotel fonksiyonu için koruyucudur. Endotel disfonksiyonunda da bahsedildiği üzere NO azalması durumunda ICAM-1 ve VCAM-1 salınımında artışla sonuçlanır. Özellikle DM gibi sistemik rahatsızlıkların yarattığı oksidatif stres dolaşımda bu moleküllerin seviyesini arttırarak ateroskleroz gelişimine neden olur. Bu durum özellikle akışın yavaş olduğu venüllerde gerçekleşir (Blankenberg ve ark 2003). ICAM-1'in sadece plazmadaki çözünür formu (sICAM-1) tespit edilebilmektedir (Hope ve Meredith 2003).

1.7.1.3.2. VCAM-1

VCAM-1 (CD106) özellikle aktive olmuş endotel hücrelerden, bunun dışında makrofajlardan, fibroblastlardan ve dendritik hücrelerden salınır. T lenfositlerin, monositlerin ve eozinofillerin endotel hücrelerine ilk olarak tutunmasını, sonrasında ise yuvarlanmasını ve en sonunda ise sıkı adezyonu sağlar. Bağlandığı reseptör lökosit, monosit ve eozinofil yüzeyinde bulunan VLA-4 (α4β1) integrindir (Blankenberg ve ark 2003). VCAM-1 normal endotel hücrelerinde yoktur. TNF-α ve IL-1β gibi enflamatuvar mediatörlerle aktive edilmiş endotelden salınır. Ayrıca sitokinlerin dışında, mekanik olarak kapillerlerde akım şiddetinin artması VCAM-1'in sentezini arttırır (Hope and Meredith 2003). Nötrofillerin damar dışına çıkması sırasında endotele ilk bağlanmada selektinler rol oynarken, lenfosit bağlanmasında ise VCAM-1 en önemli rolü oynamaktadır. Endotel hücrelerinde VCAM-1 ekspresyonu vücutta kronik enflamasyon alanlarında belirgindir (Aplin ve ark 1998).

VCAM-1'in de çözünür formu (sVCAM-1) bulunmaktadır. Bazı enflamatuvar hastalıklarda sVCAM-1 hastalığın aktivitesiyle ilişkili bulunmuştur. Bu çözünür formlar; lokal enflamasyon alanlarına veya dolaşıma dağılarak enflamasyona uzak alanlardaki hücrelerin aktivasyonunda rol oynarlar (Etzioni 1996).

Aterosklerozun gelişiminin ilk safhalarında dolaşımdan gelen enflamatuvar hücrelerin enflamasyon alanına toplanması ve *transendotelyal migrasyonu* önemli yer tutar. Bu olay çoğunlukla çeşitli enflamatuvar uyaranlara cevap olarak vasküler endotelden ve dolaşımdaki lökositlerden salınan hücresel adezyon molekülleri

tarafından yönetilmektedir. Hücrelerin damar dışına çıkması birkaç aşamada gerçekleşmektedir:

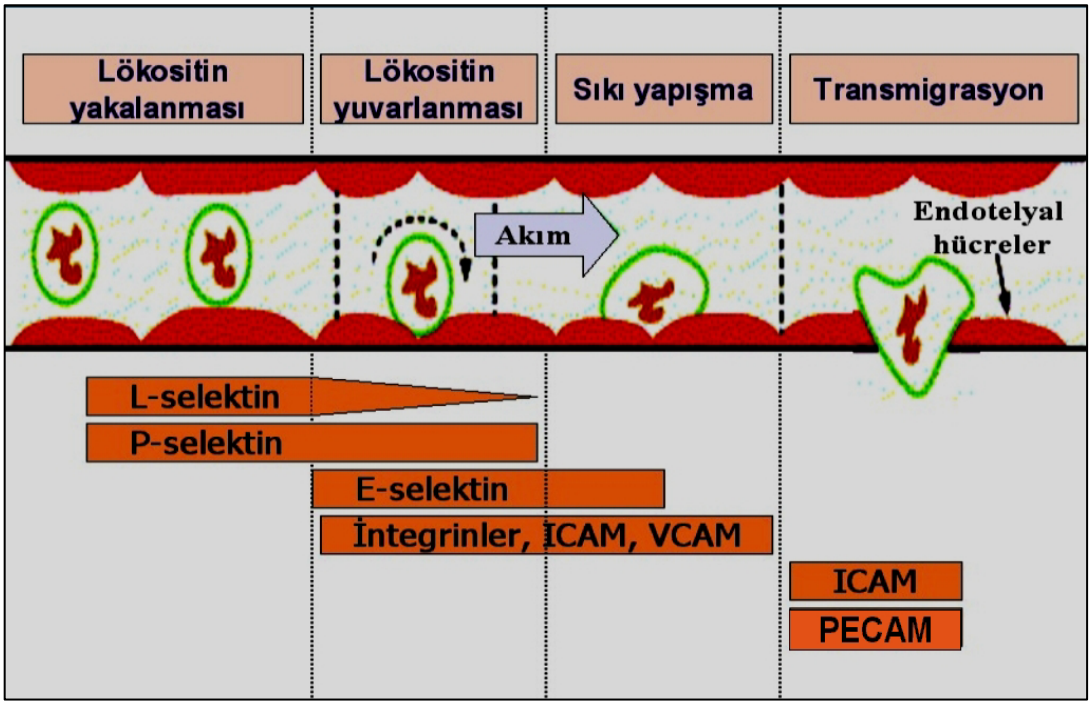
İlk aşama bağlanmadır (*tethering*). Lipopolisakkarit ve proenflamatuvar sitokinlerle uyarılan endotel hücreleri lümen yüzeylerinden E-Selektin ve P-selektin salınımı gerçekleştirir. Bu selektinler lökosit yüzeyinde bulunan karbonhidrat moleküllerine bağlanır ve bu durumda da dolaşımda serbestçe dolaşan lökositler endotel hücreleriyle ilişki haline geçer. Bu olay mikroskobik olarak; endotelin lümenal yüzeyine yapışık lökosit sayısında artması şeklinde görülür. Burada önemli olan nokta, dokuda bulunan lökositlerden kaynaklı enflamatuvar sinyallere ilk cevabın lökositler tarafından değil endotel hücreler tarafından verilmesidir (Hope and Meredith 2003).

Yuvarlanma (*rolling*) ikinci aşamadır. Yakalanan lökositlerin endotel hücreleriyle oluşturdukları zayıf bağlar kan akımının da etkisiyle bozulur. Ancak, biraz ileride tekrar yakalanırlar ve bu olay bir süre daha devam ederek lökositlerin lümen boyunca devam eden kan akımı karşısında iyice yavaşlanmasına kadar sürer. Başlıca E-Selektin olmak üzere sICAM–1 ve sVCAM–1 de bu olayda görev almaktadırlar. Bu aşamada aktive endotelden, hangi lökositin kana geçeceğini belirlemek için seçici sinyal iletimi yapan ve kemoatraktan olan kemokinler salınır. Kemokinler küçük peptit sitokinleridir. Örneğin; endotelden salınan IL–8 kemokini ile lökosit üzerinde bulunan reseptörünün etkileşimi sonucu lökosit L-selektin sunarak LFA-1 integrinin aktive olmasına neden olur. Aktive LFA-1'i endotelden salınan ICAM-1 ile bağlanır. Bunun sonucunda yuvarlanmada duraklama meydana gelir (Hordijk 2006, Miyasaki ve ark 2002).

İyice yavaşlayan ve membranlarındaki integrinleri aktive olan lökositler immunglobulin süperailesinden bazı üyelerle sıkıca bağlanarak sıkı bağlantı (*firm adhesion*) olan üçüncü safhaya geçerler. Lökositler kemokin reseptörlerine göre birbirlerinden ayrıldıkları için, hangi lökositin (nötrofil, makrofaj, lenfosit, eozinofil, bazofil) dokudaki lökosit içeriğinde baskın olacağında kemokinler söz sahibidir. Farklı uyaranlar (viral, mikrobiyal, doku hasarı veya sitokin gibi) farklı kemokilerin salınımına neden olmaktadır. Örneğin; hipoksi gibi sadece nötrofillerin etkili olabildikleri durumlarda endotelden IL-8 salınımı gerçekleşir. Bu kemokinler sadece nötrofiller için uyarandır. Ayrıca lenfosit ve monosit gibi kronik enflamatuvar

lökositler, nötrofiller tarafından salınmayan, özelleşmiş integrinler içerirler. Bu hücrelerden salınan VLA-4 integrin sadece VCAM-1 ile bağlanır. Endotel VCAM-1'i uzun süren enflamasyon sonucunda salıverir. Bu nedenle kronik enflamatuvar hücrelerin seçimi için bir mekanizma yaratmış olur (Hordijk 2006).

Son aşama ise göç (*transmigration*) olarak isimlendirilir. Enflamasyon alanına gitmek için bazal membran ile endotel arasına biriken lökositler, bazal membranı parçalayan proteinazlar salgılarlar ve lökositlerin bağ dokuya geçişine yardımcı olurlar. Bu geçiş ICAM-1, VCAM-1 ve PECAM-1 yardımıyla olur (Miyasaki ve ark 2002).



Şekil 1.4. Transendotelyal Migrasyonun Şematik Olarak Gösterilmesi (Weber ve ark 2007).

1.8. Periodontal Hastalıklar ve Hücresel Adezyon Molekülleri

Kronik bir enfeksiyon hastalığı olarak kabul edilen periodontal hastalıklar; diş çevresine kolonize olan patojen mikroorganizma türleri ve bunlara karşı gelişen konak cevabı tarafından oluşturulan, dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinde meydana gelen ve periodontal dokuların yıkımına yol açan spesifik enfeksiyonlardır (Tatakis ve Kumar 2005). Periodontal hastalık; çeşitli etiyolojik faktörlerin, konak faktörlerinin, çevresel faktörlerin ve genetik faktörlerin etkileşimi

sonucu ortaya çıkar. Mikrobiyal dental plak periodontal hastalık gelişiminin %20'sinden sorumlu iken; çevresel, genetik, konak ve benzeri faktörlerin eklenmesi klinik olarak hastalığın ortaya çıkması ve ilerlemesi için önemlidir (Kinane ve Bartold 2007). Periodontal hastalık terimi gingivitis ve periodontitis başta olmak üzere birçok periodontal durumu kapsamaktadır (Kinane ve Bartold 2007). Gingivitis ve periodontitisin dişin destek dokularını etkileyen kronik enflamatuvar hastalık süreçleri olduğu ifade edilmiştir (Kinane ve Attström 2005).

Gingivitis; sondlamada kanama, dişeti renginin, pozisyonunun ve konturunun değişimi gibi klinik belirtiler ile ortaya çıkan, dişlerde ataşman kaybının görülmediği, enflamasyonun sadece dişeti ile sınırlı olduğu bir hastalıktır. Periodontitis ise, belirli mikroorganizmalar veya mikroorganizma grupları sebebiyle oluşan, periodontal ligament ve alveoler kemik kaybı sonucunda dişeti çekilmesi ve periodontal cep oluşumu veya her iki durumun gelişimiyle ortaya çıkan dişi destekleyen dokuların enflamatuvar hastalığıdır. Periodontitisi gingivitisten ayıran en önemli klinik fark tespit edilebilir ataşman kaybıdır (Novak 2002). Periodontitisin gelişimi için gingivitisin oluşması gereklidir. Bu nedenle gingivitis önlemek demek periodontitis gelişimini engellemek anlamını taşır. Plak birikimini sonrasında her zaman gingivitis gelişebilirken her gingivitis periodontitise dönüşmeyebilir. Periodontitisin oluşması için mikrobiyal plak tek başına yeterli değildir. Bununla birlikte mikrobiyal plağa karşı gelişen konak cevabına çevresel ve genetik faktörlerin eklenmesi gereklidir. (Kinane ve Bartold 2007).

Periodontal hastalıkların başlaması ve ilerlemesinde primer etiyolojik ajan mikrobiyal dental plaktır. Dişler fırçalandıktan hemen sonra ağız içindeki tüm yapılar glikoprotein içerikli pelikıl ile kaplanmaya başlar. Yumuşak dokuların yüzey kısımları sürekli yenilendiği için bakterilerin kolonize olmaları mümkün olamamaktadır. Bunun tersine diş yüzeylerindeki pelikıl bakterilerin tutunmasını kolaylaştırıcı bir yapı görevi görür ve dental plak oluşumunun ilk basamağını oluşturur. Daha sonra bakteriler diş yüzeyinde kolonize olmaya başlarlar. İlk yapışan türler genellikle *Actinomyces viscosus (A. viscosus), Streptococcus sangius (S. sanguis)* gibi Gram (+) fakültatif bakterilerdir. Zamanla bakterilerin sayı ve çeşitleri artar ve biyofilm oluşumu gözlenir. Biyofilm, diş yüzeyinde bulunan polisakkarit bir matriks içerisinde pek çok bakterinin birlikte bulunduğu yapısal varyasyonları,

genetik farklılığı ve karmaşık etkileşimleri içeren bir yapı olarak tarif edilebilir. Biyofilmde başlangıçta Gram (+) aerob bir flora baskınken zamanla Gram (-) anaerob bir flora üstünlük kazanmaya başlar. En sonunda pelıkılda bulunan diğer bakterilere tutunabilen *Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis), Fusobacterium nucleatum (F. nucleatum), Prevotella intermedia (P. intermedia)* gibi türlerin gelmesiyle plak olgunlaşır. Bakterilerin bu şekilde birbirine tutunmasına *coagregasyon* ismi verilmektedir (Haake ve ark 2002).

Kompleman sistemi, *Tannerella forsythia (T. forsythia)* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans (önceki ismi Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *A. Actinomycetemcomitans)* gibi patojen bakteriler florada baskın hale gelmeye başladığında devreye girer. Kompleman sistemi periodontopatojenleri kontrol etmekte başarılı olamazsa, periodontal enfeksiyon bölgesine polimorf nüveli lökosit (PMNL) migrasyonu başlar. PMNL'ler, etken bakteri ve bakteri ürünlerini fagositoz, enzim ve serbest radikal salınımı yolu ile ortadan kaldırabilirlerse hastalık gingivitisle sınırlı kalır. Fakat bu mekanizmalar yeterli olmazsa, bakteri ve bakteri ürünleri konak dokulara penetre olur, doku yıkımı gerçekleşir. Bu yıkımın ilerlemesi ile hastalık periodontitise dönüşür. Bu durumda konak tarafından monosit-lenfosit cevabı, araşidonik asit metabolitleri ve sitokinler gibi iltihabi mediyatörlerin lokal olarak salgılanması başlatılır. Bu mediyatörlerin başlattığı iltihabi cevap, bir yandan konak dokunun bakterilere ve bakteri ürünlerine karşı savunmasını gerçekleştirirken, diğer yandan da periodonsiyumu oluşturan yumuşak ve sert bağ dokusunun ekstrasellüler matriksini de yıkarak periodontal cep oluşumu ve alveol kemiğin kaybı şeklinde ortaya çıkan sekonder doku yıkımına neden olur (American Academy of Periodontology 1999).

Patojen mikroorganizmaların dış membran proteinleri, polisakkaritleri, hücre dışına salınan enzim ve toksinleri ve ayrıca direkt konak dokuda zarara yol açan amonyak, hidrojen sülfat, bütirik asit gibi metabolik yıkım ürünleri konak savunmasını aktive ederek konak yıkımına sebebiyet verirler. Periodontopatojenlerin ürettiği enzimler arasında yer alan proteazlar ise ekstrasellüler matrikste yer alan kollajen, elastin, fibronektin ve fibrini parçalama özelliğine sahiptir. Gram (-) mikroorganizmaların hücre membranlarının yapısında bulunan lipopolisakkaritler ve Gram (+) mikroorganizmalardan salgılanan *lipoteichoic* asitler, kimyasal

mediyatörleri aktive ederek damar geçirgenliğini arttırırlar (American Academy of Periodontology 1999). Ayrıca mikroorganizmalara ve ürünlere karşı konak dokuda gelişen immun cevap; IL-1β ve TNF-α gibi proenflamatuvar mediyatörlerin, başlıca mast hücresi olmak üzere dokuda bulunan diğer lökositlerden salınımına neden olur (Miyasaki ve ark 2002).

Lökositlerin uyarının geldiği bölgeye göç ederek (*kemotaksis*) enflamasyon alanında toplanmaları, karşılaştıkları yabancı ajanı tanıyarak, onu fagosite edebilmeleri için *transendotelyal migrasyonun* gerçekleşmesi gereklidir. Bu nedenle transendotelyal migrasyonu yönlendiren hücresel adezyon molekülleri, immun cevabın sağlanmasında ve periodontal enflamasyonun kontrol altına alınmasında önemli yere sahiptir (Hope and Meredith 2003).

Hücresel adezyon moleküllerinden ilk olarak ICAM-1 insan serumunda daha sonra diğer tüm vücut sıvılarında Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemiyle tespit edilmiştir Hücresel adezyon moleküllerinin artan düzeyi enflamasyon, enfeksiyon ve kanserle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle bu moleküllerin birçok patolojik durumun tespit ve teşhis edilmesinde yararlı bir parametre olabileceğini düşündürmüştür (Littler ve ark 1997). Dişeti oluğu sıvısında (DOS) bulunan hücresel adezyon molekülleri, dişeti dokusu ile hücreler ve bakteriler ile konak hücreler arasındaki ilişkileri etkilemektedir. Periodontal hastalığın farklı formlarında bu moleküllerin etkileri hala araştırılmaktadır. Periodontal olarak hastalıklı alanlarda sağlıklı alanlara kıyasla hücresel adezyon moleküllerinin seviyelerinin daha yüksek olduğunu bulunmuştur. Bu nedenle, araştırmacılar adezyon moleküllerinin özellikle periodontal hastalık riskinin ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde önemli olabileceğini belirtmişlerdir (Hannigan ve ark 2004). Postoperatif yara iyileşmesi sırasında periodontal dokulardaki enflamasyonun hücre adezyon molekülleri tarafından yönlendirildiği bilinmektedir. DOS'ta periodontal cerrahi (yönlendirilmiş doku rejenerasyonu, konvansiyonel flep ve kron boyu uzatma) sonrasında sICAM-1'in DOS'taki konsantrasyonun arttığı belirtilmiştir. Bu durumun başlıca sebebi periodontal cerrahi ile tedavi edilen alanlarda enflamatuvar reaksiyonların artması olduğu ve adezyon moleküllerinin periodontal yara iyileşmesinin değerlendirilmesinde kullanışlı olabileceği vurgulanmıştır (Kuru ve ark 2005). sICAM-1'in DOS'taki varlığı dental plak ve enflamasyon varlığı ile ilişkili

bulunmuştur. Özellikle sondlamada kanama varlığında sICAM-1'in DOS seviyesi kanama olmayan alanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüş ve nedenle de sICAM-1 periodontal enflamasyonun veya doku yıkımının bir göstergesi olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir (Mole ve ark 1998). Krugluger ve ark (1995) E-Selektin'in kronik periodontitiste hücre migrasyonuna etkisini incelemiş, sağlıklı bireylere kıyasla kronik periodontitisli bireylerde sE-Selektin düzeyinin artmadığını tespit etmişlerdir. Bu durumun nedenini sE-Selektin'in sadece aktive endotelden salınmasıyla açıklamışlardır. Hannigan ve ark (2004) DOS'taki E-Selektin seviyesini gingivitisli bölgelerde kronik periodontitisli bölgelere göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Periodontal hastalık aktivitesi ile sE-Selektin arasında bir ilişki bu zamana kadar bulunmamasına rağmen, Gram (-) ve Gram (+) enfeksiyonlar, artmış sE-Selektin düzeyi ile ilişkilendirilmektedir. E-Selektin, bir çok farklı hücreden salınan ICAM-1 ve VCAM-1'den farklı olarak sadece aktive endotelde bulunduğu için araştırmacılar tarafından daha çok ilgi çekmesine neden olmaktadır. Kronik periodontitisli bireylerin gingival fibroblastlarıyla yapılan hücre kültür çalışmasında sICAM-1'in, sadece IL-1β, TNF-α ve interferon-γ değil *P. gingivalis* ve *P. intermedia* ile muamele edilmesi sonucunda doza bağımlı olarak arttığı görülmüştür (Hayashi ve ark 1994).) Periodontopatojenlerin lipopolisakkaritleri, direkt olarak endoteli uyararak hücresel adezyon moleküllerinin endotelden salınmasını ve konak cevabını yönlendirebilmektedir (Masaka ve ark 1999).

Hücresel adezyon molekülleri, immun cevapta enflamasyon alanına lökositlerin toplanmasını sağlamalarının yanı sıra, dolaşımda yüksek konsantrasyonlarda bulunduklarında aterosklerotik lezyonların gelişiminde de anahtar rol oynamaktadırlar. Bu nedenle de kardiyovasküler hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde veya prognozunda, dolaşımda çözünmüş halde bulunabildikleri için kullanışlı moleküllerdir (Hwang ve ark 1997, Blankenberg ve ark 2003, Hope ve Meredith 2003). Aterosklerotik lezyonun gelişiminin ilk safhalarında monositlerin vasküler endotele tutunmalarını ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin gibi hücresel adezyon molekülleri yönlendirmektedir. Hücresel adezyon molekülleri, sistemik dolaşıma geçen periodontopatojenlerin lipopolisakkaritlerine ve proenflamatuvar sitokinlere cevap olarak endotelden salınırlar ve monositlerin endotel hücrelerine penetre olarak arteriyel *intima* tabakasının altına göçünü yönlendirirler (Beck ve Offenbacher 2001, Lowe 2001, Mealey ve Klokkevold 2002). İnsan aterosklerotik

plaklarında normal arterlere kıyasla daha yüksek seviyelerde hücresel adezyon molekülü tespit edilmiştir. E-Selektin ve ICAM-1'den yoksun farelerde normal farelere kıyasla daha az arteriyel lezyon gelişimi gözlenmiştir. Bugün hücresel adezyon moleküllerinin ateoskleroz gelişimde önemli rol oynadıkları bilinmektedir (Lowe 2001). Yapılan çoğu çalışmada ateroskleroz gelişimi ile ICAM-1 ilişkili bulunmuştur (Hope ve Meredith 2003). sICAM-1'in plazmadaki seviyesi normal düzeyinden %25 daha yüksek olduğunda miyokard enfarktüsü geçirme riskinin %80 oranında artmaktadır (Ridker ve ark 1997). ICAM-1'den yoksun farelerde ise, ICAM-1'in ateroskleroz gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (Collins ve ark 2000). Ateroskleroz ile dolaşımdaki yüksek sVCAM-1 ve sE-Selektin seviyesi arasında anlamlı ilişki de bir çok kez gösterilmiştir (Fruebis ve ark 1997, Peter ve ark 1997, Zeitler ve ark 1997, Andreassen ve ark 1998).

Periodontal hastalık gibi düşük dereceli kronik sistemik bir enflamasyon varlığının kardiyovasküler hastalıkların gelişimiyle ilişkisi olduğu ve periodontal hastalığın koroner hastalıklar için risk faktörü olduğu bilinmektedir (Tan 2004, Mattila ve ark 2005, Andriankaja ve ark 2007). Periodontal hastalığın koroner olayların gelişiminde; yaş, cinsiyet, sigara içme, hipertansiyon, DM, vücut kitle indeksi ve serum lipitleri kontrol edildiğinde önemli bir risk faktörü olduğunu ve periodontal hastalığı olan bireylerde miyokard enfarktüsü gelişme riskinin periodontal açıdan sağlıklı olanlara göre 2.7 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Beck ve Offenbacher 2005). Periodontal hastalıkta iltihaplı ve ülsere olan, geniş yüzey alanına sahip cep epiteli oral mikroorganizmaların sürekli olarak dolaşıma geçmesine neden olmaktadır. Kısa süren bu bakteriyemiler günde birçok kez meydana gelerek, bakteriyel endotoksinlerin, her türlü mikrobiyal antijenlerin ve IL-1, IL-6, TNF-α gibi lokal olarak üretilen proenflamatuvar mediatörlerin; sistemik dolaşıma geçerek C reaktif protein'in (CRP) hepatik sentezine, kolestrol ve trigliseriti arttırarak dislipidemiye, plazma IL-6 ve *von Willebrand faktör* seviyesinin artmasına neden olmaktadırlar. Tüm bu akut faz proteinlerin dolaşımda artması kardiyovasküler hastalık gelişim riskini artmasına neden olmaktadır (Loos 2005, Tonetti ve ark 2007). Ayrıca periodontal hastalıkla ateroskleroz arasındaki ilişkiye sebep olan diğer bir mekanizma ise direkt olarak periodontal patojenlerin kendisidir. Periodontopatojenler cep epitelinden dolaşıma geçerek endoteli uyarmakta ve in vitro olarak platelet agregasyonuna ve köpük hücre oluşumuna neden olmaktadır (Lalla ve

ark 2003). *P. gingivalis'in* farelerde kolesterol seviyesini arttırarak ateroma gelişimine neden olduğu (Li ve ark 2002), insanlarda ise bu periodontopatojene karşı artan antikor yanıtının miyokard enfarktüsü gelişim riskini %300 arttırdığı belirtilmiştir (Pussinen ve ark 2004). Başlangıç periodontal tedavinin, periodontal hastalığı olan bireylerde CRP ve IL-6'nın plazma seviyelerini anlamlı bir şekilde düşmesini sağlayarak kardiyovasküler hastalık gelişim riskini azalttığı bilinmektedir. (Loos 2005).

Periodontal hastalıkların aterosklerozun temel basamağı olan endotelyal disfonksiyona neden olduğu ve cerrahisiz periodontal tedavinin bu durumu düzeltebildiği bilinmektedir (Glurich ve ark 2002, Tonetti ve ark 2007). Endotelyal disfonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan ve aterosklerozun ciddiyeti ve prognozuyla anlamlı ilişki gösteren VCAM-1, ICAM-1 ve E-Selektin'in periodontal enflamasyon esnasında sistemik olarak artabileceği belirtilmiştir (Beck ve Offenbacher 2001). Kronik periodontitisli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavinin endotelyal disfonksiyonu tedavi ettiği; tedaviden sonra sE-Selektin seviyesindeki düşüşün bu durumu desteklediği belirtilmiştir (Tonetti ve ark 2007). Agresif periodontitisli bireylerin ise serum örneklerinde periodontal başlangıç tedavi sonrasında sE-Selektin düzeyinde anlamlı düşüş gözlendiği fakat sICAM-1 ve sVCAM-1 konsantrasyonunda değişim gözlenmediği belirtilmiştir (Pischon ve ark 2007). Benzer şekilde D'Aiuto ve ark (2007)'nın çalışmalarında cerrahisiz periodontal tedavinin endotelyal disfonksiyonu iyileştirdiği görülmüştür. Serum enflamatuvar mediatörleri; sadece periodontitis olan, sadece kardiyovasküler hastalığı olan, hem periodontitisi hem de kardiyovasküler hastalığı olan veya her iki hastalığı olmayan dört grupta incelenmiş; serum sVCAM-1 seviyesinin kardiyovasküler hastalığı ve periodontitisi olan bireylerde sağlıklı kontrollere göre yüksekken, sICAM-1 seviyesi ise benzer olduğu görülmüştür. Bu nedenle özellikle sVCAM-1'in periodontal hastalığı olan bireylerde ateroskleroz riskinin belirlenmesinde önemli bir biyokimyasal parametre olabileceği belirtilmiştir (Glurich ve ark 2002).

1.9. Diabetes Mellitus ve Periodontal Hastalık İlişkisi

DM'de görülen hiperglisemi sonucunda protein ve lipit metabolizmasında ortaya çıkan değişiklikler, konağın savunma sistemini etkileyerek enfeksiyonlara yatkınlığın artmasına sebep olurlar. Bu bakteriyel enfeksiyonlardan biri de ADA tarafından DM'nin altıncı komplikasyonu olarak adlandırılan periodontal hastalıklardır (Löe 1993, Gustke 1999). İlk olarak DM'nin periodontal hastalıklar için risk faktörü olduğu belirtilmiş ardından periodontal hastalığın DM için de risk faktörü olabileceği birçok çalışmayla desteklenmiştir (Iacopino 2001, , Taylor 2001, Katz et al. 2005, Lalla et al. 2007). Bu bilgilerin ışığında günümüzde; DM ve periodontal hastalığın aynı bireyde bir araya gelmesinin her iki hastalığın şiddetinin artmasına neden olduğu bilinmektedir (Mealey ve Oates 2006).

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar sonucunda diyabetli bireylerde, sağlıklı bireylere göre yüksek prevalansta ve daha şiddetli periodontitis eğilimi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca diyabet kontrolü kötü olan bireylerde periodontitis, iyi kontrollü diyabetlilere göre daha fazla görülürken şiddeti de daha yüksek olmaktadır. Bu nedenle diyabete bağlı bazı metabolik değişikliklerin, bireyin periodontal yıkıma karşı direncini azaltarak konak cevabında geriye dönüşümü olmayan değişiklikler yarattığı bilinmektedir. DM tek başına gingivitis veya periodontitis oluşturamaz; periodontal dokuların lokal faktörlere verdiği cevabı değiştirerek ataşman ve kemik kaybına neden olur, periodontal dokulardaki yara iyileşmesini geciktirir (Oliver ve Ternoven 1994, Iacopino 2001). Nötrofillerin fonksiyonlarının bozulması, doku ve kapillerde AGE birikiminin artması, makrofajların fenotipinin değişerek aşırı miktarda sitokin salınımı yapması gibi faktörler, diyabetli bireylerde periodontal hastalıkların neden daha şiddetli ve daha sık görüldüğünü açıklamada yardımcı olmaktadır (Mealey ve Oates 2006).

DM varlığında DOS içeriğinde, kollajen metabolizmasında ve konak cevabında bazı değişiklikler meydana gelmektedir. Özelikle kan glikoz seviyesindeki artış sonucunda DOS glikoz düzeyi yükselmektedir. DOS'taki glikoz miktarının artması ile, periodonsiyumdaki hücreler ile ekstrasellüler matriks bileşenleri arasındaki ilişkiler değişerek lokal doku cevabı ve yara iyileşmesi etkilenmektedir (Mealey ve Oates 2006). Kollajenin sentezi, olgunlaşması ve yıkımında değişimler nedeniyle periodontal hastalıkların başlamasını ve ilerlemesi kolaylaşmaktadır.

DM'li bireylerden alınan gingival fibroblast kültürlerinde, sağlıklı bireylerden elde edilen hücre kültürlerine göre daha az kollajen sentezi yaptığı görülmüştür (Willershausen-Zönnchen ve ark 1991) Ayrıca diyabetli bireylerde cep sıvısında kollajenaz aktivitesinin arttığı bu durumun da periodontal hastalığın ilerlemesinde önemli olduğu vurgulanmıştır. DM'de artan kollajenazın kaynağı PMNL'lerdir. Dolayısıyla, kollajenaz aktivitesinin bakteriyel etkenlerden bağımsız olarak endojen kaynaklı olduğu söylenebilir (Ryan ve ark 2003, Mealey ve Oates 2006, Mealey ve Rose 2008).

İnsan gingival fibroblastlarının kollajen ve glikosaminoglikan üretimi yüksek glikoz içeren ortamda azalmaktadır. Bu azalan senteze ek olarak yeni oluşan kollajen, özellikle periodonsiyum olmak üzere diyabetik dokularda artmış olan kollajenazların yıkımına karşı hassastır. Yeni sentezlenen kollajen diyabette artan matriks metalloproteinaz aktivitesi sonucu yıkılırken AGE ile modifiye kollajen ise dokularda birikmeye devam ederek, yara iyileşmesinde geciktirir ve periodonsiyumun kronik enflamasyondaki cevabını etkiler (Mealey ve Oates 2006).

Diyabetik komplikasyonların önemli kısmını mikrovasküler değişimler oluşturur. Diyabetli bireylerde retinada, glomerulusda ve diğer uç organlarda görülen mikroanjinopatiler periodonsiyumda da gerçekleşir. Kronik hiperglisemi durumunda proteinler AGE'leri oluşturmak için geri dönüşümsüz olarak glikozillenirler. Bu dayanıklı karbonhidrat içeren proteinler, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerinde önemli yer tutarlar ve birçok diyabetik komplikasyona neden oldukları düşünülmektedir (Wautier ve Schmidt 2004). AGE'ler periodonsiyumda da meydana gelir ve periodontal AGE birikimi diyabetlilerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek seviyededir (Schmidt ve ark 1996). AGE'ler genellikle kollajene bağlanırlar ve dayanıklı kollajen makromoleküllerini oluştururlar. Bu moleküller normal enzimatik yıkıma dirençli olduklarından dokuda birikmeye başlarlar. DM'li bireylerde; dişeti kapillerlerinin, endotel hücrelerinin bazal membranlarının ve küçük kan damarlarının duvarlarının kalınlığı artar. Bu kalınlaşma bazal membran üzerinden oksijen ve metabolik ürünlerin değişimini de bozabilir (Mealey ve Oates 2006). AGE-kollajen seviyesi, diyabetin süresiyle, diyabetik komplikasyonlarla ve glisemik kontrolle yakından ilişkilidir. Ayrıca glisemik kontrolün sağlanması AGE-kollajen oluşumunu azaltmaktadır (Odetti ve ark 1996). AGE'in reseptörü olan

receptor for AGE (RAGE) periodonsiyumda da bulunmaktadır. Tip 2 diyabetli bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla dişeti dokusunda %50 daha yüksek oranda RAGE molekülü bulunmaktadır. Hiperglisemi; monositlerde AGE-RAGE etkileşimini arttırarak, oksidatif stresin oluşmasına neden olur ve monosit/makrofaj fenotipini değiştirir. Bu durum monosit ve makrofajlardan IL-1β ve TNF-α gibi proenflamatuvar sitokinlerin salınımının artmasıyla sonuçlanır (Katz ve ark 2005). Bu proenflamatuvar sitokinler periodontal hastalığın ilerlemesini sağladıkları gibi sistemik olarak da büyük kan damarlarında ateromatöz lezyon oluşmasına neden olurlar (Engebretson ve ark 2004).

Diyabet varlığında PMNL'lerin yapışma, kemotaksis ve fagositoz gibi fonksiyonlarında bozukluk görülür. Periodontopatojen mikroorganizmalara karşı gelişen savunma sisteminin ilk basamağını oluşturan PMNL'lerde görülen bu defektler sonucu bakteri ölümü azalır ve patojen mikroorganizmaların varlığına bağlı olarak periodontal yıkım artar. Diyabette nötrofillerin fonksiyonu azalmasına rağmen, monosit ve makrofaj ise bakteriyel antijenlere karşı aşırı bir cevap verir. Bu cevap sonucunda birçok proenflamatuvar sitokin salınımı gerçekleşir (Mealey ve Rose 2008). Enflamatuvar sitokinlerin DOS'taki miktarı glisemik kontrolle yakından ilişkilidir. HbA1c seviyesi %8 olan Tip 2 DM'li ve periodontitisli bireylerde IL-1β seviyesi HbA1c seviyesi %8'den küçük olanlara göre iki kat yüksek bulunmuştur. Konak sistemindeki bu değişimler periodontal enflamasyonu, ataşman kaybını ve kemik kaybını arttırır (Engebretson ve ark 2004).

Yapılan pek çok çalışmada DM ve periodontal hastalık arasındaki ilişki klinik açıdan da incelenmiştir. Bu çalışmalar farklı etnik gruplar, yaş grupları ve DM tipleri ile dişeti iltihabı, sondlama cep derinliği, ataşman kaybı gibi klinik ve alveol kemiği kaybını gösteren radyografik verileri içeren çeşitli periodontal parametreler arasındaki ilişkileri değerlendirmiştir. Kullanılan metotların ve çalışma gruplarının farklı olmasına rağmen, çalışmaların büyük bir bölümünden elde edilen sonuçlarda DM'li hastalarda periodontal hastalık prevalans, insidans ve şiddetinde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (Hugoson ve ark 1989, De Pommereau ve ark 1992, Fıratlı ve ark 1994, Almas ve ark 2001, Lalla ve ark 2006). Yapılan araştırmalarda üzerinde durulan bir diğer noktanın da DM'nin metabolik kontrolü ile periodontal dokulardaki enflamasyon arasındaki ilişki olduğu görülmektedir.

Periodontal enflamasyonun klinik parametreleri genellikle periodontal tedavinin glisemik kontrol üzerine etkisini yansıtabilmektedir. Özellikle gingival enflamasyonun başlangıç periodontal tedaviyi takiben iyileşmesi metabolik kontrollün düzelmesi ile uyumludur (Kıran ve ark 2005). Ayrıca HbA1c≥%10 olan DM'li hastalarda gingival indeks değerlerinin HbA1c<%10 olan bireylere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Lu ve Yang 2004). Kötü metabolik kontrolün gingival enflamasyonu arttırdığı, glisemik kontrolün iyileşmesinin ise gingival enflamasyonla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Özellikle dişeti kanamasının kötü kontrollü diyabetlilerde glisemik kontrolün iyi olduğu bireylere kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür (Ervasti ve ark 1985). Cutler ve ark (1999), Tip 2 diyabetli bireylerde diyabet olmayan kontrollere göre daha yüksek gingival enflamasyon tespit edildiğini, glisemik kontrollü kötü olan bireylerde ise enflamasyonun derecesi daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Salvi ve ark (2005) diyabetli bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla daha erken ve daha şiddetli olarak enflamasyonun geliştiğini gözlemlemişlerdir. Bu çalışmalar diyabetin sıklıkla artmış gingival enflamasyonla ilişkili olduğunu göstermektedir. Glisemik kontrol seviyesi de diyabetli bireylerde bakteriyel plağa verilen cevapta önemli rol oynamaktadır.

Başlangıç periodontal tedavi sonrasında klinik ölçümlerle düzelme glisemik kontrolün iyileşmesiyle uyumlu olduğu belirtilmiştir (Stewart ve ark 2001, Faria-Almeida ve ark 2006, Madden ve ark 2008). Ayrıca DM'nin yetersiz kontrol altında olduğu bireylerde periodontitisin prevalans, şiddet ve yaygınlığında artış saptanmıştır. DM'li bireylerdeki periodontitisin DM'nin uzun dönem metabolik kontrolü ve diştaşı varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiş ve hasta motivasyonu ve diştaşının uzaklaştırılmasını içeren düzenli kontrollerin bu bireyler için önemli olduğu vurgulanmıştır (Ternoven ve Oliver 1993). Bunun yanında periodontal tedavinin metabolik kontrolü üzerine etkisinin gösterilmediği çalışmalar da mevcuttur (Christgau ve ark 1998, da Cruz ve ark 2008). Bu çalışmalarda klinik parametrelerde anlamlı değişim gerçekleşmesine rağmen HbA1c ve açlık kan şeker ölçümlerinde tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı fark bulunamamıştır. Araştırmacılar, diyabetin kontrolünde birçok farklı etken bulunduğu için, periodontal tedavinin tek başına metabolik kontrolü iyileştiremeyeceğini belirtmişlerdir.

Hem DM'nin hem de periodontal hastalıkların multifaktöriyel hastalıklar olması, patogenezlerinin benzerlik göstermesi, immunolojik ve genetik bazı ortak noktalarının olması, hastalıklardan birinin tedavisi ile diğerinde düzelme sağlandığının görülmesi bu iki hastalığın ayrı ayrı tedavisinin yapılması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Yapılan birçok çalışmada DM'li bireylerde periodontal tedavi ile metabolik kontrolün ve dokularda enfeksiyon sonucu gelişen hasarın düzeldiği görülmüştür. Kronik enfeksiyöz karaktere sahip olan periodontal hastalıkların tedavisi; plak kontrolünü, detartraj ve kök yüzey düzleştirmesini, oklüzal uyumlamayı ve periodontal cerrahiyi, sağlıklı bir ağız ortamının sağlanmasını ve bu ortamın korunması için düzenli kontrollerin yapılmasını içerir. Periodontal tedavinin amacı iltihabın ortadan kaldırılması, periodontal floranın patojen halden sağlıklı hale döndürülmesi ve hastalığın tekrarının önlenmesidir. Başlangıç periodontal tedavi ile enflamasyon ortadan kaldırılarak insülin direnci azaltılır ve glisemik durum iyileştirilir (Gustke 1999).

Akut bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, diyabeti olmayan bireylerde hastalığın iyileşmesi sağlansa dahi haftalar süren bir durum olan insülin direncinin artmasına neden olmaktadırlar (Virkamäki ve ark 1992). Sistemik proenflamatuvar mediatörlerin artışının diyabetli bireylerdeki etkisi sistemik olarak sağlıklı bireylere göre daha kötüdür (Salvi ve ark 1997). Özellikle kronik Gram (-) periodontal enfeksiyonlar sonucunda insülin direncinin artması DM'de glisemik kontrolü kötüleştirmektedir. İnsülin direncinin düzelmesi halinde insülin hassasiyetini azalır ve metabolik kontrol iyileşir (Genco ve ark 2005). Çalışmalar, özellikle *P. gingivalis, T. forsythia* ve *P. intermedia* gibi Gram (-) mikroorganizmaların kolonize olduğu peridontitis hastalarının serumlarına bakteriyemi sonucunda CRP, IL-6 ve fibrinojen gibi enflamatuvar belirteçlerin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (Noack ve ark 2001, Wu ve ark 2000). Geerts ve ark (2002) yaptıkları bir çalışmada çiğnemenin periodontitisli bireylerin %40'ında, periodontal sağlıklı bireylerin ise %12'sinde bakteriyemiye sebep olduğunu görmüşlerdir. Ayrıca, endotoksinlerin dolaşımdaki konsantrasyonu periodontitisli bireylerde sağlıklı olanlardan 5 kat fazla bulunmuştur. Tüm bu çalışmalar periodontal hastalıkların, lokal periodontal çevrenin dışında bir çok sistemik etkisinin olduğunu da göstermektedir. Tip 2 DM'li bireyde periodontal tedavi sonrasında serum TNF-α düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı ve TNF-α seviyesindeki bu düşüşün glisemik kontrolle yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir

(Iwamoto ve ark 2001). Bu durum periodontal tedavinin lokal olarak enflamasyonu azaltmakla beraber serum enflamatuvar mediatörlerinin seviyesini düşürdüğünü ve diyabetli bireylerde glisemik kontrolün iyileşmesine katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Periodontal hastalık hem DM hem de kardiyovasküler rahatsızlıklar için bir risk faktörüdür. Periodontal hastalığı olan DM'li bireylerde iskemik kalp hastalıklarına bağlı ölüm riski periodontal hastalığı olmayan diyabetli bireylere göre 2.3 kat daha yüksek olduğu bilinmektedir. Diyabet ve periodontal hastalığı kardiyovasküler hastalıklarla birleştiren yol olan endotelyal disfonksiyonun, düşük dereceli kronik enflamasyon varlığı ile ilişkili olduğunu vurgulanmaktadır. (Saremi ve ark 2005). Diyabetli bireylerde ateroskleroz riskinin belirlenmesinde hücresel adezyon moleküllerinin yeri uzun süredir araştırılmaktadır Araştırmacılar sistemik olarak sağlıklı bireylerdeki yüksek plazma sE-Selektin, sICAM-1 ve sVCAM-1 değerlerinin Tip 2 DM gelişim riskini 1.5 ila 7.5 kat arttırdığını belirtmişlerdir (Guerci ve ark 2001, Meigs ve ark 2004). Song ve ark (2007) hücresel adezyon molekül seviyelerinin yüksek olduğu sağlıklı bireylerde ileride diyabet gelişebileceğini gözlemlemişlerdir. Araştırmacılar bireylerde yüksek adezyon molekül seviyeleri sonucunda ortaya çıkan endotelyal disfonksiyonun Tip 2 DM ile yakından ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Benzer sonuçlar Meigs ve ark (2004) tarafından da rapor edilmiştir. Tip 2 diyabetli bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla sVCAM-1 ve sE-Selektin'in serum konsantrasyonunun anlamlı derecede yüksek olduğu ve adezyon moleküllerinin serum konsantrasyonları insülin direnci ve açlık kan şekeri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Matsumoto ve ark 2002). Tip 2 DM'li bireylerde hücresel adezyon moleküllerinin plazmadaki seviyesinin azalması hem glisemik kontrolün iyileşmesine hem de endotelyal disfonksiyonun düzelmesine neden olarak ateroskleroz gelişiminin azalmasıyla sonuçlanır (Ryysy ve Yki-Järvinen 2001).

Kanda dolaşan lökositlerin endotelyal hücrelere yapışması ve subendotelyal alana göçü, aterosklerotik lezyonların başlaması ve ilerlemesi, endotelden enflamatuvar uyaranlara yanıt olarak salgılanan hücresel adezyon molekülleri aracılığı ile olmaktadır. Sistemik olarak hücresel adezyon molekül seviyelerinin düşmesi endotelyal disfonksiyonun düzelmesiyle sonuçlanmaktadır. Adezyon

molekülleri periodonsiyumda ise lökositlerin damar dışına çıkmalarını sağlayarak enflamatuvar süreci yönlendirebilmekte ve dişeti dokusundaki hücreler arası ve hücreler ile bakteriler arası ilişkileri düzenlemektedirler. Bugüne kadar yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, periodontal hastalığı olan Tip 2 diyabetli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavinin DOS ve plazma sE-Selektin, sICAM-1 ve sVCAM-1 seviyeleri üzerine etkisini inceleyen bir çalışma bulunamamıştır. Bu çalışmayla; cerrahisiz periodontal tedavinin sistemik olarak sağlıklı ve kötü glisemik kontrole sahip Tip 2 DM'li bireylerde endotel disfonksiyonun plazmadaki belirteçleri olan hücresel adezyon molekülleri üzerine etkisini incelemek amaçlanmıştır. Bu çalışmayla ayrıca hücresel adezyon moleküllerinin DOS'taki seviyelerinin değerlendirilmesi ile periodontal hastalıklardaki rolü de belirlenmeye çalışılmıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Çalışma Grubu

Araştırma grubumuz, Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne Nisan 2008 ile Ocak 2009 tarihleri arasında müracaat eden, 18'i kronik periodontitisli ve 18'i gingivitisli en az 5 yıldır Tip 2 DM hastası olan gönüllü bireylerden oluşturuldu. Kontrol grubuna ise, 16'sı kronik periodontitisli ve 16'sı gingivitisli herhangi bir sistemik rahatsızlığı olmayan gönüllü bireyler dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 68 bireyden 4 grup oluşturuldu:

1) Tip 2 DM'li kronik periodontitis hastaları (DP) (18 birey).
2) Tip 2 DM'li gingivitis hastaları (DG) (18 birey).
3) Sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitis hastaları (SP) (16 birey).
4) Sistemik olarak sağlıklı gingivitis hastaları (SG) (16 birey).

Bu bireylerin seçiminde aşağıdaki kriterlere uygunluk aranmıştır:

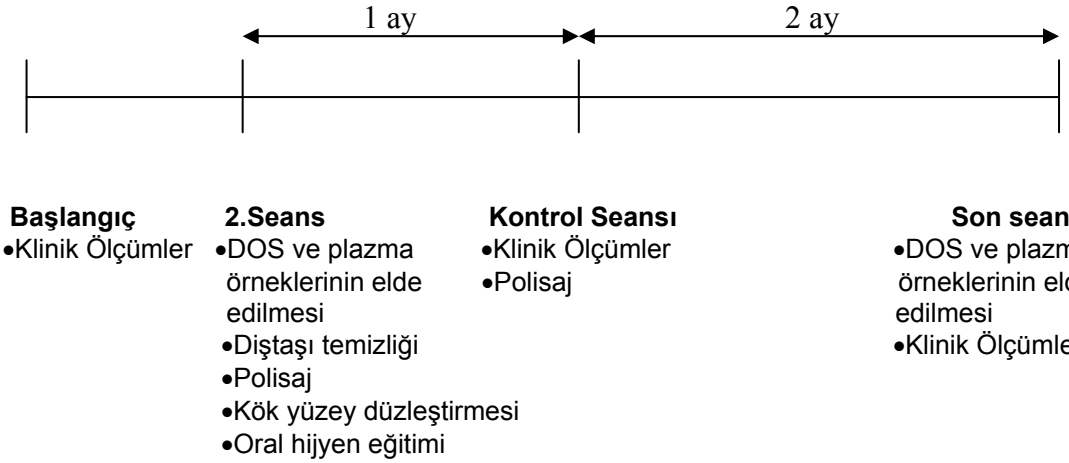
a) Son 6 ay içinde antibiyotik kullanmamış olması, b) Son 12 ay içinde periodontal tedavi görmemiş olması, c) Sigara kullanmıyor olması, d) Hamilelik ve laktasyon döneminde bulunmaması, e) Her bir yarım çenesinde en az 5 dişi olacak şekilde tüm ağzında en az 20 daimi dişi olması, f) Otuz beş yaşından büyük olması.

Çalışmamıza katılmaya gönüllü diyabetli bireyler, diyabet dışında herhangi bir rahatsızlığı olmayan ve kötü (HbA1c>%7) glisemik kontrole (Matz 2000) sahip bireyler arasından seçildi.

Kronik periodontitis teşhisi için en az dört veya daha fazla dişte ≥5mm sondlanabilir cep derinliği ve klinik ataşman kaybı olması, gingivitis teşhisi için gingival enflamasyonun değişik derecelerde var olması, herhangi bir bölgede ataşman kaybı olmaması, sondlamada kanama bulgusunun olması ve sondlama cep derinliğinin 3mm'den fazla olmaması kriter olarak belirlendi.

Hastalara çalışmamızın amacı ve içeriği anlatılarak, çalışmaya gönüllü katıldıklarına dair bilgilendirilmiş onay formu imzalatıldı. Çalışmaya başlamadan

önce Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Etik Kurulu'na sunuldu ve onay alındı (Toplantı tarihi 11/02/2008, Toplantı sayısı 08/1-2).



Şekil 2.1. Klinik uygulamalar ve zaman aralıkları

2.2. Klinik Periodontal Değerlendirme

Ağızda bulunan bütün doğal dişlerde Sondlama Cep Derinliği (SCD), Klinik Ataşman Seviyesi (KAS), Plak İndeksi (Pİ) ve Gingival İndeks (Gİ) ölçümleri yapıldı. Ölçümler özel olarak hazırlanmış formlara periodontal tedavi öncesi, tedavi sonrası 30. gün ve 90. günde kayıt edildi. Bireylere başlangıç ölçümlerinin yapıldığı seans sonrasında randevu verilerek başka bir seans DOS ve plazma örneklerinin elde edilmesinden sonra cerrahisiz periodontal tedavi uygulandı.

2.2.1. Sondlama Cep Derinliği

Dişlerin bukkal ve lingual yüzeylerinde mezial, orta ve distal olarak toplam altı noktadan Williams periodontal sondu[♣] kullanılarak dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafe ölçüldü.

[♣] Hu-Friedy, Chicago, Illionis, USA.

2.2.2. Klinik Ataşman Seviyesi

Tüm dişlerin altı noktasından, mine-sement sınırından cep tabanına kadar olan mesafe, Williams periodontal sondu[♣] kullanılarak ölçüldü.

2.2.3. Plak İndeksi (Silness ve Löe 1964)

Dişler pamuk tamponlarla izole edilip, hava ile kurutulduktan sonra, plak indeksi her dişin mezial, distal, vestibül ve palatinal olmak üzere dört yüzeyinden elde edildi. Değerler toplanıp dörde bölünerek her dişe ait plak skoru belirlendi. Skorlamaya göre;

0) Bakteri plağı bulunmaz.
1) Serbest dişeti kenarına ve komşu diş yüzeyine tutunmuş film şeklinde gözle görülemeyen ancak sond yardımıyla görülebilen bakteri plağı vardır.
2) Dişeti bölgesi ince ve orta düzeyde bakteri plağı ile kaplıdır ve bu birikinti gözle görülebilmektedir.
3) Dişeti kenarında ve diş yüzeyinde fazla miktarda yumuşak eklenti vardır, dişeti oluğu ve interdental bölge yumuşak birikinti ile doludur.

2.2.4. Gingival İndeks (Löe ve Silness 1963)

Dişetindeki enflamasyonu belirlemek amacıyla bütün dişlerin mezial, distal, vestibül ve lingual yüzeylerine bakıldı. Buna göre;

0) Sağlıklı dişeti.
1) Hafif iltihap, hafif renk değişikliği, hafif ödem varlığı, sondlamada kanama yok.
2) Orta derecede iltihap, kırmızılık, ödem ve parlaklık, sondlamada kanama var.
3) Şiddetli iltihap ve kırmızılık, ödem, parlaklık, ülserasyon ve spontan kanamaya eğilim var.

[♣] Hu-Friedy, Chicago, Illionis, USA.

2.3. Örnekleme Yapılacak Alanların Belirlenmesi ve Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklemesi

Hastalardan muayene seansından sonraki seansta ve başlangıç periodontal tedavi tamamlandıktan üç ay sonra DOS örnekleri toplandı. Tüm bireylerden her yarım çenede birer diş bölgesi olmak üzere dörder örnek alındı. Periodontitisli bireylerde sondlamada kanamanın olduğu ve cep derinliğinin en fazla olduğu (en az 5mm) cep bölgelerinden örnek alınırken gingivitisli bireylerde ise sondlamada kanamanın olduğu sığ cep alanlarından (en fazla 3mm) örnekler toplandı.

DOS örnekleri kağıt şeritler[♠] kullanılarak dişlerin vestibül yüzünün interproksimal bölgelerinden yapıldı. Örneklemeden önce örnekleme yapılacak diş yüzeyi salya kontaminasyonunun engellenebilmesi için steril pamuk tamponlarla izole edildikten sonra basınçlı hava ile kurutuldu. Supragingival plak steril küretlerle uzaklaştırıldı. Kan ve salya bulaşan kağıt şeritler çalışmaya dahil edilmedi. Örnekleme bölgesine şeritler dişeti oluğu içine 1mm'yi geçmeyecek şekilde hafif bir direnç hissedilinceye kadar yerleştirildi. Şeritler standardizasyonu sağlamak için 30 saniye dişeti oluğu içinde tutulduktan sonra DOS hacmi µl cinsinden Periotron[∝] ile belirlendi. Bu işlemden sonra bir hastadan elde edilen dört strip, pH'sı 7.3 olan 500 µl PBS içeren ependorf tüplere konuldu ve analizler yapılıncaya kadar -80 °C'de saklandı.

2.4. Plazma Örneklerinin Toplanması

Kan örnekleri bir hemşire tarafından, DOS örneklerinin toplanmasının ardından, başlangıç periodontal tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 3. ayda 9ml'lik EDTA'lı tüplere toplandı. Tüplere alınan örnekler Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Araştırma Merkezi'ne götürülerek 3000 devirde 10 dakika boyunca plazmanın oluşması için santrifüj edildi. Daha sonra plazmalar ependorf tüplere alınarak analiz zamanına kadar -80°C'de saklandı.

[♠] Periopaper, Proflow, Inc, Amityville, NY.
[∝] Periotron 800 Electronics, Winnipeg, Canada.

2.5. Cerrahisiz Periodontal Tedavi

Başlangıç seansında bireylerden hem DOS hem de kan örneklerinin alınmasından sonra tüm ağza ultrasonik alet[θ] ve el aletleri[¥] yardımıyla diş yüzeyi temizliği yapıldı. Seansın sonunda polisaj lastiği ve patlarla dişler cilalandı. Bu seans bireylere Modifiye Bass fırçalama tekniği ve ara yüz temizliği anlatıldı.

Bunu izleyen seansta kronik periodontitisli bireylere lokal anestezi altında Gracey küretler[Ω] kullanılarak kök yüzeylerinde dokunmayla hissedilebilen birikinti kalmayana kadar kök yüzey düzleştirmesi işlemi yapıldı.

Cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak herhangi bir antimikrobiyal ajan, destekleyici ilaç veya tedavi uygulanmadı. Ancak bu tedavi kapsamında oklüzal travma yaratabilecek erken temas noktaları ortadan kaldırıldı ve plak birikimine neden olabilecek hatalı restorasyonların düzeltilmesi sağlandı.

2.6. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Plazma Örneklerinin Analizi

Analizler Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Mehmet Serpek Endokrinoloji Laboratuvar'ında ELISA yöntemi ile ticari kitler kullanılarak gerçekleştirildi.

2.6.1. DOS ve Plazmada sICAM-1 Analizi

DOS'taki ve plazmadaki ICAM-1 düzeyi ticari ELISA kiti[¶] kullanılarak belirlendi.

sICAM-1 ELISA yönteminin prensibi şöyledir: ELISA plaklarının kuyucukları, sICAM-1'e özgü monoklonal antikorla kaplıdır. Standart ve örneklerde bulunan sICAM-1 molekülleri konsantrasyonlarına bağlı olarak bu antikorlara bağlanır. Horseradish peroxidase (HRP) ile konjuge anti- sICAM-1 antikorları

[θ] Stalec, Suprasson P5 Booster, France.
[¥] U-15-30, H6-7, Hu-Friedy, USA.
[Ω] Gracey, SG 3/4, 5/6, 7/8, 11/12, 13/14, Hu-Friedy, USA.
¶ Human sICAM-1 Immunoassay kit: InvitrogenTM, California, USA.

kuyucuklara eklenir ve ilk antikora tutunan sICAM-1'e bağlanır. İnkübasyonun ardından yıkama yapılarak bağlı olmayan antikorlar uzaklaştırılır. Kromojenik tetrametilbenzidin (TMB) substrat solüsyonunun eklenmesinin ardından stop solüsyonla reaksiyon durdurularak kolorimetrik değerlendirme yapılır.

Çalışmamızda analizde kullanılacak çözeltiler, kitte belirtilen yönteme uygun olarak hazırlandı. Monoklonal antikorla kaplı kuyucuklar 300µl yıkama solüsyonuyla 2 kere yıkandı. 100µl örnek dilüent ilk kuyucuklar boş bırakılarak standart kuyucuklarına eklendi. Örnekler ve standartlar çift örnek olarak çalışıldı. 200µl sICAM-1 standardının kuyucuklar arasına 1/2 oranında sulandırılmasıyla, 10ng/ml, 5ng/ml, 2.5ng/ml, 1.25ng/ml, 0.625ng/ml konsantrasyonlarda standartlar hazırlandı.

Boş kuyucuklara 100µl, örnekler için bırakılan kuyucuklara 90µl örnek dilüenti eklendi. Plazma örneklerinden 10'ar µl, örnek kuyucuklarına konuldu. DOS örneklerinde ise; örnek dilüenti ile sulandırmadan 100'er µl her örnekten kuyucuklara ilave edildi. Daha sonra tüm kuyucuklara 50µl HRP konjugat eklenerek plak oda sıcaklığında ve karanlıkta 2 saat çalkalayıcı (shaker) üzerinde inkübasyona bırakıldı. Bu sürenin sonunda plak boşaltılarak hazırlanan yıkama solüsyonu ile üç kez yıkandı. Tüm kuyucuklara 100µl TMB solüsyonu eklendi ve oda sıcaklığında, ışık almayacak şekilde plak 10 dakika bekletildi. Substrat reaksiyonunun ardından kuyucukların her birine 100µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Mikrotitrasyon plağı, 450nm'lik microplate optik okuyucusunda$^{\Delta}$ okunarak abszorbans ölçümleri yapıldı ve standart eğri oluşturuldu. Elde edilen standart eğriden plazma ve DOS sICAM-1 değerleri elde edildi. Okunan plazma sICAM-1 değerleri ng/ml olarak belirlendi. Okunan DOS sICAM-1 ELISA değerleri sulandırma katsayısı olan 500 ile çarpılıp DOS hacmine bölünerek DOS'taki konsantrasyon hesaplandı (ng/ml). Total sICAM-1 (ng/30s) miktarı belirlenirken konsantrasyon değeri toplam DOS hacmi ile çarpıldı ve her bir tüpe dört adet kağıt şerit atıldığı için dörde bölündü.

Δ Quant ELISA Microplate Reader, BioTek Instruments, Winooski, VT.

2.6.2. DOS ve Plazmada sE-Selektin Analizi

DOS'taki ve plazmadaki sE-Selektin düzeyi ticari ELISA kiti[¤] kullanılarak belirlendi.

sE-Selektin ELISA yönteminin prensibi şöyledir: ELISA plaklarının kuyucukları, sE-Selektin'e özgü monoklonal antikorla kaplıdır. Standart ve örneklerde bulunan sE-Selektin molekülleri konsantrasyonlarına bağlı olarak bu antikorlara bağlanır. HRP ile konjuge anti-sE-Selektin antikorları kuyucuklara eklenir ve ilk antikora tutunan sE-Selektin'e bağlanır. İnkübasyonun ardından yıkama yapılarak bağlı olmayan antikorlar uzaklaştırılır. TMB substrat solüsyonunun eklenmesinin ardından stop solüsyonla reaksiyon durdurularak 450nm dalga boyunda örneklerin abszorbans ölçümü yapılır.

Çalışmamızda analizde kullanılacak çözeltiler, kitte belirtilen yönteme uygun olarak hazırlandı. Monoklonal antikorla kaplı kuyucuklar 300µl yıkama solüsyonuyla 2 kere yıkandı ve kuyucukların kuruması beklenmeden 100µl örnek dilüent ilk kuyucuklar boş bırakılarak tüm standart kuyucuklarına eklendi. Standartlar ve örnekler çift örnek olarak çalışıldı. 100µl sE-Selektin standardının kuyucuklar arasına sulandırılmasıyla iki sıra, 50ng/ml, 25ng/ml, 12.5ng/ml, 6.3ng/ml, 3.2ng/ml 1.6ng/ml, 0.8ng/ml konsantrasyonlarda standartlar hazırlandı.

Boş kuyucuklara 100µl, örnekler için bırakılan kuyucuklara 80µl örnek dilüenti eklendi. Plazma örneklerinden 20'şer µl, örnek kuyucuklarına konuldu. DOS örneklerinde ise; örnek dilüenti ile sulandırmadan 100'er µl her örnekten kuyucuklara ilave edildi. Daha sonra tüm kuyucuklara 50µl HRP konjugat eklenerek plak oda sıcaklığında ve karanlıkta 2 saat çalkalayıcı üzerinde inkübe edildi. Bu sürenin sonunda plak boşaltılarak hazırlanan yıkama solüsyonu ile üç kez yıkandı. Tüm kuyucuklara 100µl substrat solüsyonu eklendi ve oda sıcaklığında, ışık almayacak şekilde plak 10 dakika bekletildi. Substrat reaksiyonunun ardından kuyucukların her birine 100µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Mikrotitrasyon plağı, 450nm'lik microplate optik okuyucusunda okunarak abszorbans ölçümleri yapıldı ve standart eğri oluşturuldu. Ele edilen standart eğriden

[¤] Human sE-Selectin Immunoassay kit: InvitrogenTM, California, USA.

plazma sE-Selektin değerleri ng/ml olarak ifade edildi. Okunan DOS sE-Selektin ELISA değerleri sulandırma katsayısı olan 500 ile çarpılıp DOS hacmine bölünerek DOS'taki konsantrasyon hesaplandı (ng/ml). Total sE-Selektin (ng/30s) miktarı belirlenirken konsantrasyon değeri toplam DOS hacmi ile çarpıldı ve her bir tüpe dört adet kağıt şerit atıldığı için dörde bölündü.

2.6.3. DOS ve Plazmada sVCAM-1 Analizi

DOS ve plazmadaki sVCAM-1 düzeyi ticari ELISA kiti[Ψ] kullanılarak belirlendi.

sVCAM-1 ELISA yönteminin prensibi şöyledir: ELISA plaklarının kuyucukları, sVCAM-1'e özgü monoklonal antikorla kaplıdır. Standart ve örneklerde bulunan sVCAM-1 molekülleri konsantrasyonlarına bağlı olarak bu antikorlara bağlanır. HRP ile konjuge anti- sVCAM-1 antikorları kuyucuklara eklenir ve ilk antikora tutunan sVCAM-1'e bağlanır. İnkübasyonun ardından yıkama yapılarak bağlı olmayan antikorlar uzaklaştırılır. TMB substrat solüsyonunun eklenmesinin ardından stop solüsyonla reaksiyon durdurularak 450nm dalga boyunda örneklerin abszorbans ölçümü yapılır. Çalışmamızda analizde kullanılacak çözeltiler, kitte belirtilen yönteme uygun olarak hazırlandı. Standartlar ve örnekler çift örnek olarak çalışıldı. 100µl sVCAM-1 standardının kuyucuklar arasına sulandırılmasıyla iki sıra, 1.17ng/ml, 2.34 ng/ml, 4.69ng/ml, 9.37 ng/ml, 18.7ng/ml, 37.5ng/ml ve 75ng/ml konsantrasyonlarda standartlar hazırlandı.

Plazma örneklerinden 10'ar µl, DOS örneklerinden 100'er µl kuyucuklara konularak 50µl biyotin konjugat ilave edildi. Plak 37C°'de ve karanlıkta 2 saat inkübe edildi. Bu sürenin sonunda plak boşaltılarak hazırlanan yıkama solüsyonu ile dört kez yıkandı. Tüm kuyucuklara 100µl Streptavidin-HRP solüsyonu eklendi ve oda sıcaklığında, ışık almayacak şekilde plak 30 dakika daha inkübe edildi. Plak tekrar boşaltılarak 100µl stabilize kromojen tüm kuyucuklara eklendi ve mavi rengin oluşmaya başladığı gözlendi. Otuz dakika karanlıkta ve oda sıcaklığında inkübasyon yapıldıktan sonra 100µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Mikrotitrasyon plağı, 450nm'lik microplate optik okuyucusunda okunarak abszorbans ölçümleri yapıldı ve standart eğri oluşturuldu. Ele edilen standart eğriden

[Ψ] Human sVCAM-1 Immunoassay kit: InvitrogenTM, California, USA.

plazma sVCAM-1 değerleri ng/ml olarak ifade edildi. Okunan DOS sVCAM-1 ELISA değerleri sulandırma katsayısı olan 500 ile çarpılıp DOS hacmine bölünerek DOS'taki konsantrasyon hesaplandı (ng/ml). Total sVCAM-1 (ng/30s) miktarı belirlenirken konsantrasyon değeri toplam DOS hacmi ile çarpıldı ve her bir tüpe dört adet kağıt şerit atıldığı için dörde bölündü.

2.7. Verilerin İstatistiksel Analizi

Bu çalışmada istatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15.0 paket programı ile yapıldı. Verilerin ön değerlendirilmesinde normal dağılım göstermediği *Anderson-Darling Normality Test* ile tespit edildiğinden gruplardaki tedavi öncesi ve sonrası grup içi değişimler *Wilcoxon* testi ile gerçekleştirildi. Tedavi öncesine ait değerlerin gruplar arası çoklu karşılaştırmaları *Kruskal Wallis* testi ile yapıldı. Grupların ikişerli karşılaştırması ise *Mann-Whitney-U* testi ile yapıldı. Önemlilik değeri α=0.05 olarak alındı.

3. BULGULAR

Yaş ortalaması 47.94±5.26 olan ve ortalama 8.91±1.2 yıldır DM olan 36 birey ile yaş ortalaması 44.15±5.15 olan sistemik olarak sağlıklı 32 birey çalışmaya dahil edilmiştir İki grup arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.05$), cinsiyet açısından fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Tüm bireylerin yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı.

Sistemik Tanı	Yaş	Cinsiyet	
	(ort±Ss)	Erkek	Kadın
Tip 2 Diabetes Mellitus	47.94±5.26	20	16
Sağlıklı	44.15±5.15	15	17

Çizelge 3.2. Tüm bireylerin sistemik ve periodontal tanıya göre dağılımı.

Periodontal Tanı	Sistemik Tanı	
	Tip 2 Diabetes Mellitus	Sağlıklı
Periodontitis	18	16
Gingivitis	18	16

Dört grup arasında yapılan karşılaştırmada, Pİ ve Gİ değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark ($p>0.05$) gözlemlenmezken, periodontitis gruplarında SCD ve KAS değerleri gingivitis gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

3.1. Tedavi Öncesi Klinik Bulgular ve sICAM-1, sVCAM-1 ve sE-Selektin Düzeyleri

Diyabetli ve kronik periodontitisli (DP), diyabetli ve gingivitisli (DG), sistemik olarak sağlıklı ve kronik periodontitisli (SP) ve sistemik olarak sağlıklı ve gingivitisli (SG) gruplarının tedavi öncesi tüm ağız ve örnekleme yapılan alanların klinik periodontal parametreleri ve toplanan DOS hacimleri Çizelge 3.3'te, DOS sICAM-1^{DOS} sVCAM-1^{DOS}, sE-Selektin^{DOS} düzeyleri ve plazma sICAM-1^{P}, sVCAM-1^{P}, sE-Selektin^{P} düzeyleri ise Çizelge 3.4'te gösterilmiştir.

Çizelge 3.3. Tedavi öncesi klinik periodontal parametreler ve DOS hacmi.

	DP (Ort±Ss)	DG (Ort±Ss)	SP (Ort±Ss)	SG (Ort±Ss)	p değerleri
Tüm Ağız					
Gİ	2.35±0.84	2.18±0.07	2.41±0.09	2.43±0.07	0.129
Pİ	2.34±0.10	2.15±0.07	2.22±0.07	2.32±0.07	0.234
SCD (mm)	4.33±0.08 a	3.05±0.08 b	4.57±0.12 a	3.04±0.09 b	0.000*
KAS (mm)	1.10±0.15 a	0.12±0.06 b	0.62±0.48 c	0.00±0.00 b	0.000*
Örnekleme Alanları					
Gİ	2.46±0.41	2.37±0.45	2.40±0.45	2.56±0.44	0.633
Pİ	2.16±0.50	2.04±0.27	2.25±0.37	2.16±0.35	0.466
SCD (mm)	5.33±0.54 a	3.28±0.44 b	6.07±0.79 a	3.17±0.23 b	0.000*
KAS (mm)	1.25±0.59 a	0.09±0.02 b	0.41±0.57 c	0.00±0.00 b	0.000*
DOS (µl)	0.96±0.66 a	0.97±0.83 a	1.27±0.61 b	0.98±0.05 a	0.006*

**Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0.01$), Kruskal Wallis testi. .a,b,c: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arası farklar anlamlıdır ($p<0.05$), Mann Whitney U testi.*

Tedavi öncesinde; dört gruba ait tüm ağız Pİ ve Gİ değerleri açısından gruplar arası fark gözlemlenmezken ($p>0.05$), SCD ve KAS değerleri periodontitisli gruplarda anlamlı derecede farklı bulundu ($p<0.01$). Örnekleme yapılan alanların verileri incelendiğinde Gİ ve Pİ değerleri açısından gruplar tedavi öncesine benzerken ($p>0.05$); SCD, KAS ve DOS hacmi olarak gruplar arası fark gözlendi ($p<0.01$) (Çizelge 3.3). sICAM-1^{DOS}, sVCAM-1^{DOS} ve sE-Selektin^{DOS}'un hem total miktarı hem de konsantrasyonu tedavi öncesinde tüm gruplarda benzerdi ($p>0.05$). Ancak tedavi öncesinde sICAM-1^{P}, sVCAM-1^{P} ve sE-Selektin^{P}'nin konsantrasyonları incelendiğinde; sE-Selektin^{P} ve sICAM-1^{P}'in düzeyi SG ve SP gruplarında anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$). DOS hacmi SP grubunda diğer üç gruba göre daha fazlaydı ($p<0.05$) (Çizelge 3.4). Çizelge 3.4'te biyokimyasal parametrelerin tedavi öncesi median (Med) ve minumum-maksimum (Min-Maks) değerleri belirtilmiştir.

Çizelge 3.4. Tedavi öncesi sICAM-1, sVCAM-1 ve sE-Selektin'in DOS ve plazma düzeyleri.

	DP Med (Min-Maks)	**DG** Med (Min-Maks)	**SP** Med (Min-Maks)	**SG** Med (Min-Maks)	**P değerleri**
			DOS Konsantrasyon (ng/ml)		
sICAM-1^{DOS}	5193.51 (646.11-8858.33)	5475.80 (106.71-875.03)	4795.72 (782.70-10292.4)	1927.81 (1065-4127.10)	0.591
sVCAM-1^{DOS}	1553.7 (530.81-3854.31)	1729.18 (526.04-5626.01)	1425.86 (875-3381.12)	1422.23 (780-4527.97)	0.657
sE-Selektin^{DOS}	1948.53 (651.55-4655.17)	2193.69 (931.08-5339)	2455.79 (963.4-4532.66)	2882.85 (1328.6-5014.52)	0.225
			DOS Total Miktar (ng)		
sICAM-1^{DOS}	1.10 (0.17-3.01)	0.91 (0.28- 3.01)	1.3 (0.26-3.01)	0.48 (0.27-2.28)	0.297
sVCAM-1^{DOS}	0.26 (0.13-0.74)	0.24 (0.16-2.16)	0.41 (0.12-0.98)	0.22 (0.14-0.67)	0.221
sE-Selektin^{DOS}	0.4 (0.24-1.49)	0.78 (0.21-1.82)	0.48 (0.26-1.98)	0.55 (0.23-0.79)	0.472
			Plazma Konsantrasyon (ng/ml)		
sICAM-1^{P}	743.3 a (596.21-927.72)	661.3 a (443.91-1113.82)	539.45 b (482.64-1338.75)	556.4 b (465.62-676.81)	0.000**
sVCAM-1^{P}	887.4 a (408.45-2514.55)	895.55 a (490.25-1948.25)	783.35 b (590.93-1660.97)	872.45 a (471.21-1174.05)	0.040*
sE-Selektin^{P}	50.91 a (19.01-102.53)	51.04 a (18.91-90)	41.48 b (14.02-78.03)	22.86 b (12.65-78.07)	0.001**

Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.05),gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.01). Kruskal Wallis testi. .a,b,c: Aynı satırda farklı harf taşıyan medianlar arası farklar anlamlıdır (p<0.05), Mann Whitney U testi.*

3.2. Tedavi Sonrası Klinik Bulgular ve sICAM-1, sVCAM-1 ve sE-Selektin Düzeyleri

Tedavi sonrası tüm ağız ve örnekleme yapılan alanların Pİ ve Gİ değerleri gruplar arasında anlamlı fark göstermiyorken (p>0.05), SCD ve KAS değerleri ise gruplar arası anlamlıydı (p<0.01). DOS hacmi ise tedavi öncesinden farklı olarak

tedavi sonrasında gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermedi (p>0.05) (Çizelge 3.5).

Periodontal biyokimyasal parametreler incelendiğinde sICAM-1^{DOS} ve sVCAM-1^{DOS}'un hem konsantrasyon değerleri hem de total miktar değerleri gruplar arasında tedavi sonrasında anlamlı derecede farklıydı (p<0.01).

sE-$Selektin^{DOS}$'un konsantrasyon ve total miktarı ise gruplar arasında tedavi öncesinde olduğu gibi tedavi sonrasında da benzerdi (p>0.05). sICAM-1^{P}, sVCAM-1^{P}, sE-$Selektin^{P}$ düzeyleri açısından ise tedavi sonrasında dört grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edildi (p<0.05) (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.5. Tedavi sonrası klinik periodontal parametreler ve DOS hacmi.

	DP (Ort±Ss)	**DG** (Ort±Ss)	**SP** (Ort±Ss)	**SG** (Ort±Ss)	**p değerleri**
			Tüm Ağız		
Gİ	0.5±0.10	0.99±0.09	1.02±0.05	1.21±0.08	0.119
Pİ	0.97±0.11	0.72±0.08	0.88±0.06	0.89±0.58	0.298
SCD (mm)	2.55±0.11 a	1.82±0.13 b	2.85±0.10 a	2.13±0.09 b	0.000*
KAS (mm)	0.94±0.11 a	0.09±0.05 b	0.48±0.11 c	0.00±0.00 b	0.000*
			Örnekleme Alanları		
Gİ	1.16±0.27	0.88±0.64	1.09±0.21	1.00±0.25	0.174
Pİ	0.90±0.20	0.78±0.40	0.86±0.28	0.71±0.30	0.134
SCD (mm)	2.82±0.42 a	2.33±0.42 b	3.36±0.52 c	2.50±0.32 b	0.000*
KAS (mm)	0.87±0.43 a	0.07±0.02 b	0.33±0.15 c	0.00±0.00 b	0.000*
DOS (µl)	0.68±0.05	0.64±0.04	0.69±0.03	0.62±0.02	0.552

** Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.01), Kruskal Wallis testi. .a,b,c: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arası farklar anlamlıdır (p<0.05), Mann Whitney U testi.*

Çizelge 3.6. Tedavi sonrası sICAM-1, sVCAM-1 ve sE-Selektin'in DOS ve plazma düzeyleri.

	DP Med (Min-Maks)	**DG** Med (Min-Maks)	**SP** Med (Min-Maks)	**SG** Med (Min-Maks)	**P değerleri**
			DOS Konsantrasyon (ng/ml)		
sICAM-1^{DOS}	5434.29 a (1121.93-8827.16)	8756.27 b (1784.51-15052.42)	2201.72 c (782.70-10292.4)	2331.20 c (1117.21-5856.93)	0.000**
sVCAM-1^{DOS}	1382.20 a (842.16-5160.64)	1825.53 a (713.51-5835.71)	767.98 b (60.71-1804.72)	1033.80 b (53.62-2371.43)	0.000**
sE-Selektin^{DOS}	2878.07 (868.93-5206.03)	2396.34 (931.08-5339)	2214.69 (917.81-5628.69)	1739.58 (426.81-3216.67)	0.119
			DOS Total Miktar (ng)		
sICAM-1^{DOS}	1.09 a (0.38-2.66)	1.29 a (0.42- 2.66)	0.38 b (0.28-2.66)	0.41 b (0.31-0.85)	0.000**
sVCAM-1^{DOS}	0.22 a (0.01-0.61)	0.24 a (0.15-2.18)	0.09 b (0.01-0.37)	0.16 a (0.01-033)	0.000**
sE-Selektin^{DOS}	0.52 (0.21-0.93)	0.46 (0.10-0.83)	0.33 (0.14-0.61)	0.35 (0.31-0.81)	0.292
			Plazma Konsantrasyon (ng/ml)		
sICAM-1^{P}	712.9 a (425.30-1595.61)	627.95 b (113.20-1185.71)	610.50 b (416.41-1078.16)	423.2 b (128.71-518.31)	0.030*
sVCAM-1^{P}	711.15 a (433.19-9968.01)	795.3 a (376.76-985.73)	616.150 b (370.23-.957.28)	596.27 b (388.54-804.26)	0.030*
sE-Selektin^{P}	51.52 a (1.07-99.54)	51.01 a (16.02-85.73)	24.64 b (13.12-51.94)	20.98 b (9.81-77.73)	0.000**

*** Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0.01$), *gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0.05$),Kruskal Wallis testi. a,b,c: Aynı satırda farklı harf taşıyan medianlar arası farklar anlamlıdır ($p<0.05$), Mann Whitney U testi.*

3.3. Tedavinin DP Grubuna Etkisi

DP grubuna ait tedavi öncesindeki tüm ağız ve örnekleme alanlarına ait Pİ, Gİ, SCD ve KAS gibi klinik periodontal parametreler ve DOS hacmi tedavi sonrası elde edilen değerlerle karşılaştırıldığında aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.05$) (Çizelge 3.7).

Çizelge 3.7. Tedavi öncesi (TÖ) ve tedavi sonrası (TS) DP grubundaki klinik periodontal parametreler ve DOS hacminin karşılaştırılması.

	TÖ (Ort±Ss)	**TS** (Ort±Ss)	**P değerleri**
		Tüm Ağız	
Gİ	2.35±0.84	1.05±0.10	0.000**
Pİ	2.34±0.10	0.97±0.11	0.050*
SCD (mm)	4.33±0.08	2.55±0.11	0.000**
KAS (mm)	1.10±0.15	0.94±0.15	0.013*
		Örnekleme Alanları	
Gİ	2.46±0.41	1.16±0.27	0.000**
Pİ	2.16±0.50	0.90±0.20	0.000**
SCD (mm)	5.33±0.54	2.82±0.42	0.000**
KAS (mm)	1.25±0.59	0.87±0.43	0.000**
DOS (µl)	0.96±0.66	0.68±0.05	0.005**

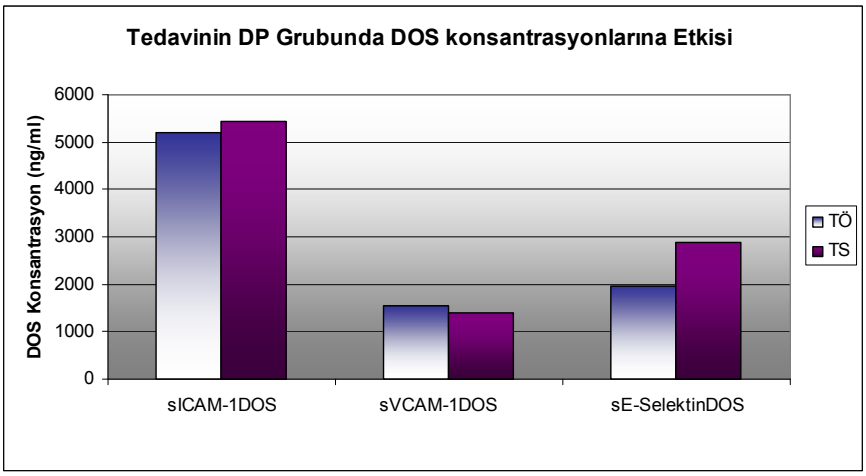
**İstatistiksel olarak anlamlı farklılık $p<0.05$, ** istatistiksel olarak anlamlı farklılık $p<0.01$, Wilcoxon testi.*

sICAM-1^{DOS} ve sE-$Selektin^{DOS}$ konsantrasyonu ile sE-$Selektin^{DOS}$ total miktarı tedavi sonrasında artmış olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). sVCAM-1^{DOS} konsantrasyonu ve total miktarı, sICAM-1^{DOS} total miktarı ile sICAM-1^{P} ve sE-$Selektin^{P}$ konsantrasyonu tedavi sonrasında azalmış olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) sVCAM-1^{P} değeri tedaviden sonra anlamlı bir şekilde düştüğü görüldü ($p<0.01$) (Çizelge 3.8).

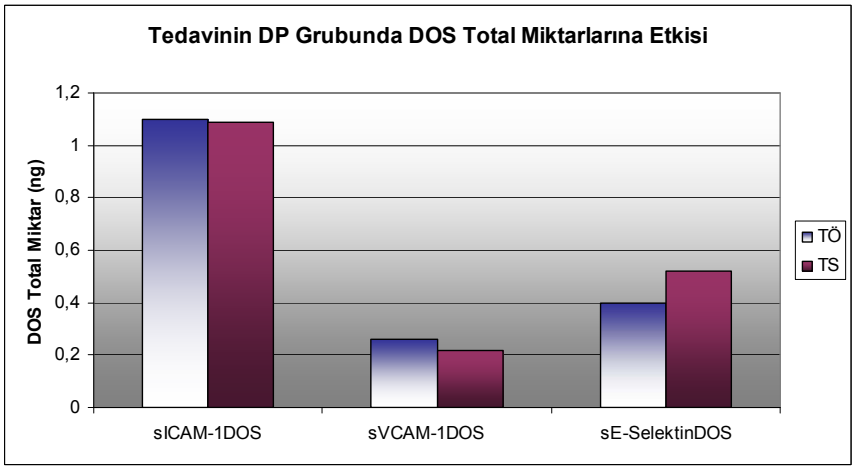
Çizelge 3.8. Tedavi öncesi ve sonrası DP grubundaki sICAM-1^{DOS} sVCAM-1^{DOS}, sE-$Selektin^{DOS}$ ile sICAM-1^{P}, sVCAM-1^{P}, sE-$Selektin^{P}$ düzeylerinin karşılaştırılması.

	TÖ Med (Min-Maks)	**TS** Med (Min-Maks)	**p değerleri**
	DOS Konsantrasyon (ng/ml)		
sICAM-1^{DOS}	5193.51 (646.11-8858.33)	5434.29 (1121.91-17827.61)	0.327
sVCAM-1^{DOS}	1553.70 (530.81-3854.31)	1382.20 (84.26-5160,64)	0.446
sE-$Selektin^{DOS}$	1948.53 (651.55-4655.17)	2878.07 (868.91-5206.01)	0.157
	DOS Total Miktar (ng)		
sICAM-1^{DOS}	1.10 (0.17-3.01)	1.09 (0.38-2.66)	0.214
sVCAM-1^{DOS}	0.26 (0.13-.74)	0.22 (0.01-0.61)	0.112
sE-$Selektin^{DOS}$	0.4 (0.24-1.49)	0.52 (0.21-0.90)	0.286
	Plazma Konsantrasyon (ng/ml)		
sICAM-1^{P}	743.30 (596.21-1727.71)	712.90 (425.32-1595.65)	0.112
sVCAM-1^{P}	887.4 (408.45-2514.55)	711.15 (433.11-10068.01)	0.004*
sE-$Selektin^{P}$	50.91 (19.01-102.53)	48.52 (10-99.56)	0.557

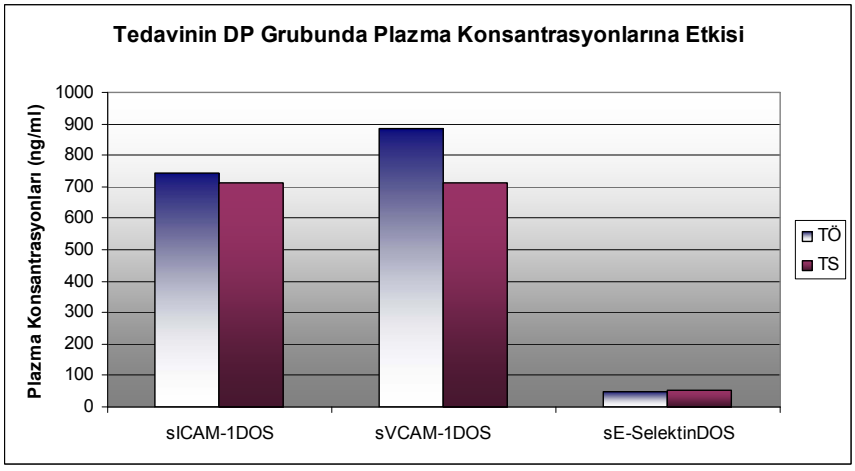
**İstatistiksel olarak anlamlı farklılık $p<0.01$, Wilcoxon testi.*



Grafik 3.1. Tedavi öncesi ve sonrası DP grubunda sICAM-1^{DOS} sVCAM-1^{DOS}ve sE-Selektin^{DOS} konsantrasyonlarının değişimi.



Grafik 3.2. Tedavi öncesi ve sonrası DP grubunda sICAM-1^{DOS} sVCAM-1^{DOS} ve sE-Selektin^{DOS} total miktarlarının değişimi.



Grafik 3.3. Tedavi öncesi ve sonrası DP grubunda sICAM-1^{P} sVCAM-1^{P} ve sE-Selektin^{P} konsantrasyonlarının değişimi.

3.4. Tedavinin DG Grubuna Etkisi

DG grubuna ait tedavi öncesindeki tüm ağız ve örnekleme alanlarına ait Pİ, Gİ, SCD gibi klinik periodontal parametreler, DOS hacmi ve sE-Selektin^{DOS} total miktarı tedavi sonrası elde edilen değerlerle karşılaştırıldığında aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.01$). Örnekleme alanlarına ait KAS'teki düşüş tedavi sonrası anlamlıydı ($p<0.01$) (Çizelge 3.9).

Çizelge 3.9. Tedavi öncesi ve sonrası DG grubundaki klinik periodontal parametreler ve DOS hacminin karşılaştırılması.

	TÖ (Ort±Ss)	**TS** (Ort±Ss)	**p değerleri**
		Tüm Ağız	
Gİ	2.18±0.07	0.99±0.09	0.000**
Pİ	2.15±0.07	0.72±0.08	0.000**
SCD (mm)	3.05±0.08	1.82±0.13	0.000**
KAS (mm)	0.12±0.06	0.09±0.05	0.109
		Örnekleme Alanları	
Gİ	2.37±0.45	0.88±0.64	0.000**
Pİ	2.04±0.27	0.78±0.40	0.000**
SCD (mm)	3.28±0.44	2.33±0.42	0.000**
KAS (mm)	0.09±0.02	0.07±0.02	0.000**
DOS (µl)	0.97±0.83	0.64±0.04	0.000**

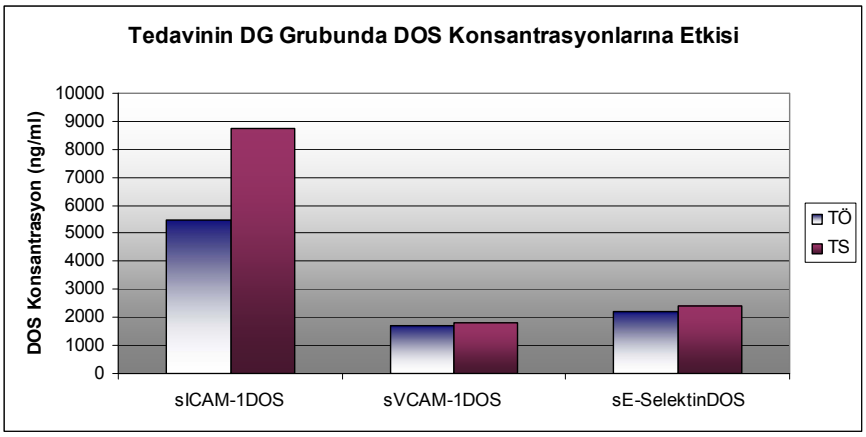
***İstatistiksel olarak anlamlı farklılık p<0.01, Wilcoxon testi.*

sICAM-1^{DOS,} sVCAM-1^{DOS} ve sE-Selektin^{DOS} konsantrasyonu ve sICAM-1^{DOS} total miktarı tedavi sonrasında artmış olmasına rağmen farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). sICAM-1^{P} ve sE-Selektin^{P} konsantrasyonu tedavi sonrasında azalmış olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Çizelge 3.10). sVCAM-1^{P} konsantrasyonun tedaviden sonra anlamlı bir şekilde düştüğü görüldü ($p<0.01$).

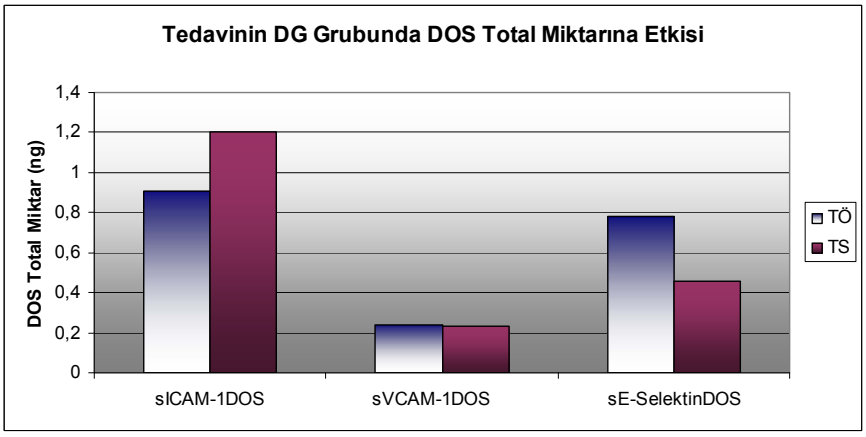
Çizelge 3.10. Tedavi öncesi ve sonrası DG grubundaki sICAM-1^{DOS} sVCAM-1^{DOS}, sE-Selektin^{DOS} ile sICAM-1^{P}, sVCAM-1^{P}, sE-Selektin^{P} düzeylerinin karşılaştırılması.

	TÖ Med (Min-Maks)	**TS** Med (Min-Maks)	**p değerleri**
	DOS Konsantrasyon (ng/ml)		
sICAM-1^{DOS}	5475.80 (1006.75-17554.03)	8756.27 (1784.51-15052.41)	0.122
sVCAM-1^{DOS}	1729.18 (526.03-5626.05)	1825.53 (713.51-13835.71)	0.948
sE-Selektin^{DOS}	2193.69 (931.08-5339)	2396.34 (931.08-5339)	0.616
	DOS Total Miktar (ng)		
sICAM-1^{DOS}	0.91 (0.28- 3.01)	1.29 (0.40- 2.66)	0.557
sVCAM-1^{DOS}	0.24 (0.16-2.16)	0.23 (0.15-2.18)	0.711
sE-Selektin^{DOS}	0.78 (0.21-1.82)	0.46 (0.16-0.87)	0.002*
	Plazma Konsantrasyon (ng/ml)		
sICAM-1^{P}	661.30 (443.91-1113.83)	627.95 (113.22-1185.7)	0.078
sVCAM-1^{P}	895.55 (490.25-1948.25)	795.37 (376.75-1185.75)	0.004*
sE-Selektin^{P}	51.04 (18.9-90.23)	51.01 (16.05-85.79)	0.133

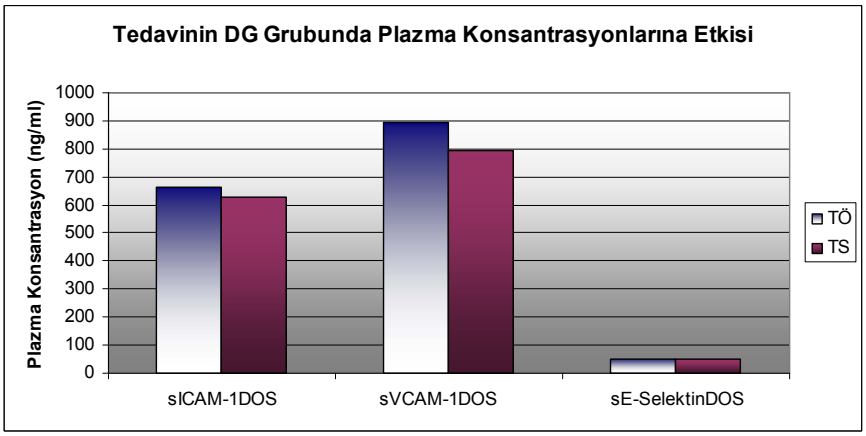
**İstatistiksel olarak anlamlı farklılık p<0.01, Wilcoxon testi.*



Grafik 3.4. Tedavi öncesi ve sonrası DG grubunda sICAM-1^{DOS} sVCAM-1^{DOS} ve sE-Selektin^{DOS} konsantrasyonlarının değişimi.



Grafik 3.5. Tedavi öncesi ve sonrası DG grubunda sICAM-1^{DOS} sVCAM-1^{DOS} ve sE-Selektin^{DOS} total miktarlarının değişimi.



Grafik 3.6. Tedavi öncesi ve sonrası DG grubunda sICAM-1^{P} sVCAM-1^{P} ve sE-Selektin^{P} konsantrasyonlarının değişimi.

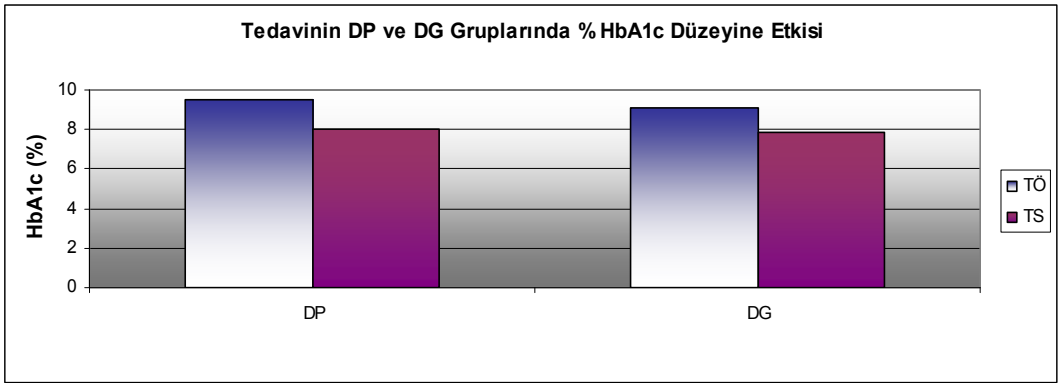
3.5. Tedavinin Diabetes Mellitus'lu bireylerin HbA1c Düzeyi Üzerine Etkisi

Diyabeti olan ve periodontitisli bireylerde tedavi öncesi HbA1c %9.51±0.42 iken tedavi sonrası bu değer %8.03±0.30'a düşmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$) (Çizelge 3.11). Diyabeti olan ve gingivitisli bireylerde tedavi öncesi HbA1c %9.07±0.28 iken tedavi sonrası bu değer %7.81± 0.24'e gerilemiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası yüzde değerleri kıyaslandığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.01$) (Çizelge 3.11).

Çizelge 3.11. Tedavi öncesi ve sonrası DP ve DG gruplarındaki HbA1c düzeyleri.

HbA1c (%)	**DP** (Ort±Ss)	**DG** (Ort±Ss)
TÖ	9.51±0.42	9.07± 0.28
TS	8.03± 0.30	7.81± 0.24
P değerleri	0.00*	0.00*

** İstatiktiksel olarak anlamlı farklılık p<0.01, Wilcoxon testi.*



Grafik 3.7. Tedavi öncesi ve sonrası DP ve DG gruplarında % HbA1c değişimi.

3.6. Tedavinin SP Grubuna Etkisi

SP grubuna ait tedavi öncesi tüm ağız ve örnekleme alanlarına ait klinik parametreler, DOS hacmi ($p<0.05$), sICAM-1^{DOS} konsantrasyonu ($p<0.05$), sVCAM-1^{DOS} konsantrasyonu ($p<0.01$), sICAM-1^{DOS} total miktarı ($p<0.05$), sVCAM-1^{DOS} total miktarı ($p<0.01$), sE-$Selektin^{DOS}$ total miktarı ($p<0.01$), sVCAM-1^{P} konsantrasyonu ($p<0.01$) ve sE-$Selektin^{P}$ konsantrasyonu ($p<0.01$) tedavi sonrası elde edilen veriler ile kıyaslandığında aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Çizelge 3.12, Çizelge 3.13). sE-$Selektin^{DOS}$ konsantrasyonu tedaviden sonra azalmasına rağmen değişim anlamlı değildi ($p>0.05$) (Çizelge 3.13).

Çizelge 3.12. Tedavi öncesi ve sonrası SP grubundaki klinik periodontal parametreler ve DOS hacminin karşılaştırılması**.**

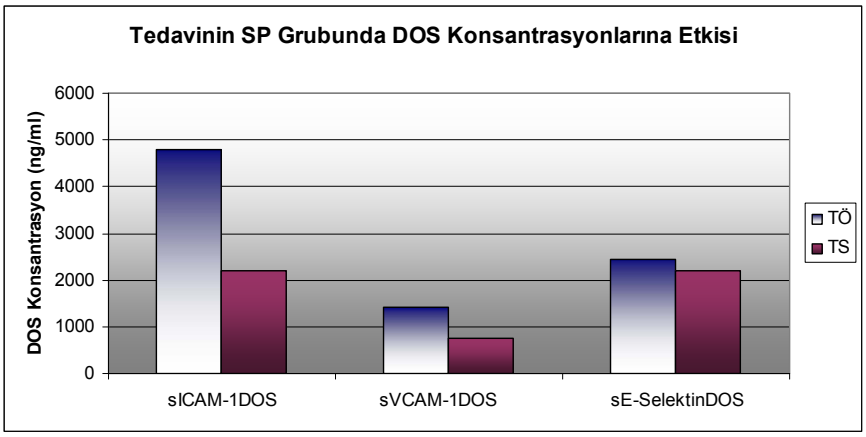
	TÖ (Ort±Ss)	**TS** (Ort±Ss)	**p değerleri**
		Tüm Ağız	
Gİ	2.41±0.09	1.02±0.05	0.000**
Pİ	2.22±0.07	0.88±0.06	0.000**
SCD (mm)	4.57±0.12	2.85±0.10	0.000**
KAS (mm)	0.62±0.48	0.48±0.11	0.024*
		Örnekleme Alanları	
Gİ	2.40±0.45	1.09±0.21	0.000**
Pİ	2.25±0.37	0.86±0.28	0.000**
SCD (mm)	6.07±0.79	3.36±0.52	0.000**
KAS (mm)	0.41±0.57	0.33±0.15	0.000**
DOS (µl)	1.27±0.61	0.69±0.03	0.000**

**İstatistiksel olarak anlamlı farklılık p<0.05, ** istatistiksel olarak anlamlı farklılık p<0.01, Wilcoxon testi.*

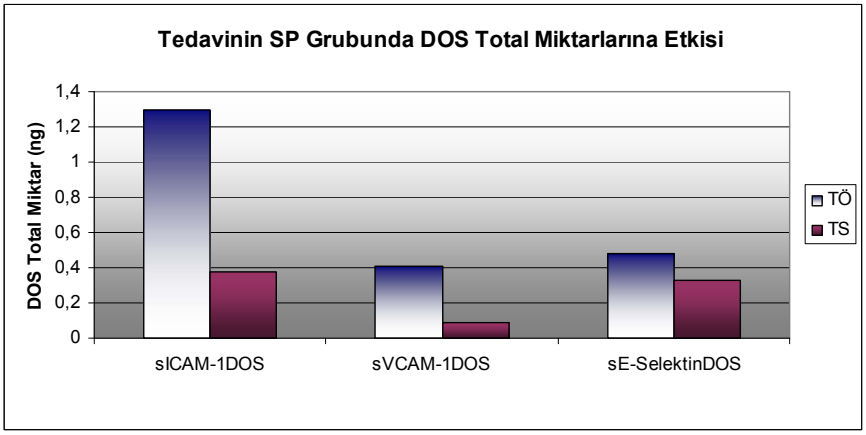
Çizelge 3.13. Tedavi öncesi ve sonrası SP grubundaki sICAM-1^{DOS} sVCAM-1^{DOS}, sE-Selektin^{DOS} ile sICAM-1^{P}, sVCAM-1^{P}, sE-Selektin^{P} düzeylerinin karşılaştırılması.

	TÖ Med (Min-Maks)	**TS** Med (Min-Maks)	**p değerleri**
DOS Konsantrasyon (ng/ml)			
sICAM-1^{DOS}	4795.72 (782.70-10292.40)	2201.72 (782.75-10292.46)	0.044*
sVCAM-1^{DOS}	1425.86 (375.56-3381.03)	767.98 (60.71-2804.72)	0.001**
sE-Selektin^{DOS}	2455.79 (963.04-4532.68)	2214.69 (917.81-5628.69)	0.438
DOS Total Miktar (ng)			
sICAM-1^{DOS}	1.30 (0.26-3.01)	0.38 (0.28-2.66)	0.017*
sVCAM-1^{DOS}	0.41 (0.12-0.98)	0.09 (0.01-0.37)	0.000**
sE-Selektin^{DOS}	0.48 (0.26-1.98)	0.33 (0.16-0.63)	0.000**
Plazma Konsantrasyon (ng/ml)			
sICAM-1^{P}	639.45 (482.61-1338.72)	610.50 (416.40-1078.10)	0.196
sVCAM-1^{P}	783.35 (590.91-1660.90)	616.150 (370.24-.957.23)	0.001**
sE-Selektin^{P}	41.48 (14.01-78.02)	24.64 (13.01-51.98)	0.001**

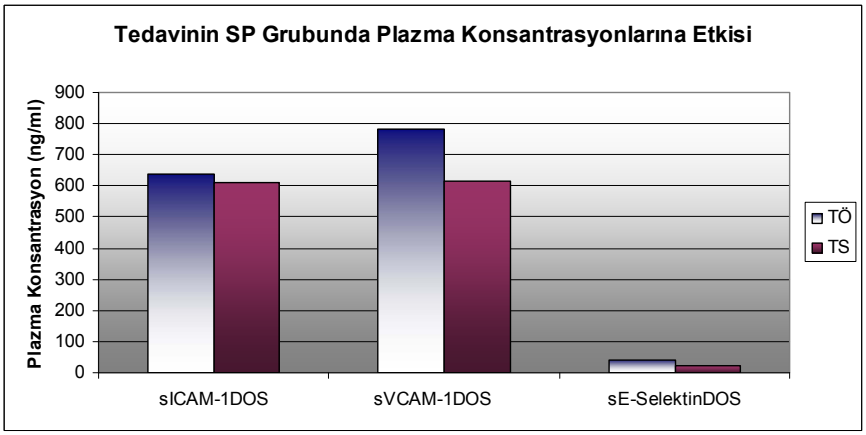
**İstatistiksel olarak anlamlı farklılık p<0.05, ** istatistiksel olarak anlamlı farklılık p<0.01, Wilcoxon testi.*



Grafik 3.8. Tedavi öncesi ve sonrası SP grubunda sICAM-1^{DOS} sVCAM-1^{DOS} ve sE-$Selektin^{DOS}$ konsantrasyonlarının değişimi



Grafik 3.9. Tedavi öncesi ve sonrası SP grubunda sICAM-1^{DOS} sVCAM-1^{DOS} ve sE-$Selektin^{DOS}$ total miktarlarının değişimi.



Grafik 3.10. Tedavi öncesi ve sonrası SP grubunda sICAM-1^{P} sVCAM-1^{P} ve sE-$Selektin^{P}$ konsantrasyonlarının değişimi.

3.7. Tedavinin SG Grubuna Etkisi

SG grubuna ait tedavi öncesi tüm ağız ve örnekleme alanlarına ait klinik parametreler, DOS hacmi, sVCAM-1^{DOS} konsantrasyonu, sE-$Selektin^{DOS}$ konsantrasyonu, sVCAM-1^{DOS} total miktarı ve sVCAM-1^{P} konsantrasyonu tedavi sonrası elde edilen veriler ile kıyaslandığında aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.01$) (Çizelge 3.14, Çizelge 3.15). sICAM-1^{DOS} konsantrasyonu tedavi sonrasında azalmış olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Çizelge 3.15).

Çizelge 3.14. Tedavi öncesi ve sonrası SG grubundaki klinik periodontal parametreler ve DOS hacminin karşılaştırılması.

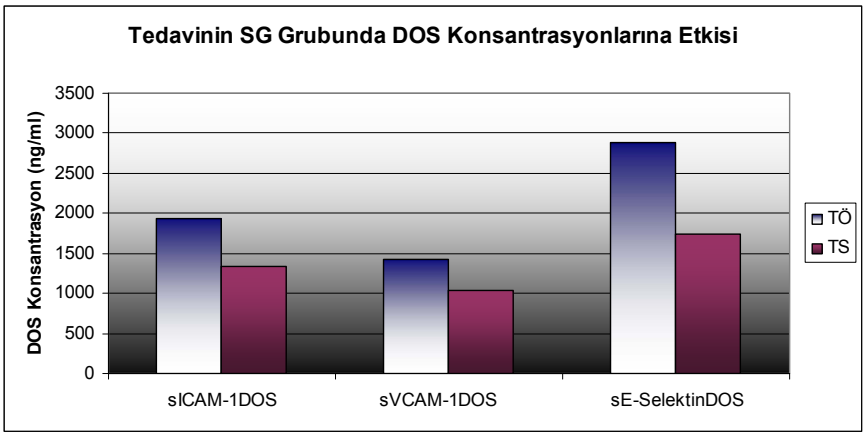
	TÖ (Ort±Ss)	**TS** (Ort±Ss)	**p değerleri**
	Tüm Ağız		
Gİ	2.43±0.07	1.21±0.08	0.000*
Pİ	2.32±0.07	0.89±0.58	0.000*
SCD (mm)	3.04±0.09	2.13±0.09	0.000*
	Örnekleme Alanları		
Gİ	2.56±0,44	1.00±0.25	0.000*
Pİ	2.16±0.35	0.71±0.30	0.000*
SCD (mm)	3.17±0.23	2.50±0.32	0.000*
DOS (µl)	0.98±0.05	0.62±0.02	0.000*

**İstatistiksel olarak anlamlı farklılık $p<0.01$, Wilcoxon testi.*

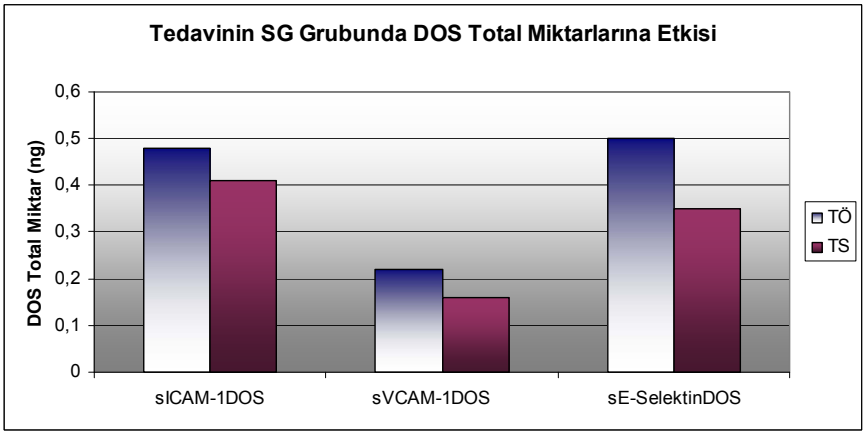
Çizelge 3.15. Tedavi öncesi ve sonrası SG grubundaki sICAM-1^{DOS} sVCAM-1^{DOS}, sE-$Selektin^{DOS}$ ile sICAM-1^{P}, sVCAM-1^{P}, sE-$Selektin^{P}$ düzeylerinin karşılaştırılması.

	TÖ Med (Min-Maks)	**TS** Med (Min-Maks)	**p değerleri**
DOS Konsantrasyon (ng/ml)			
sICAM-1^{DOS}	1927.81 (1065-34127.10)	1331.20 (917.20-3156.90)	0.179
sVCAM-1^{DOS}	1422.23 (780-4527.97)	1033.80 (53.62-2371.43)	0.002**
sE-$Selektin^{DOS}$	2882.85 (1328.6-5014.5)	1739.58 (426.81-3216.67)	0.007**
DOS Total Miktar (ng)			
sICAM-1^{DOS}	0.48 (0.27-2.28)	0.41 (0.31-0.85)	0.109
sVCAM-1^{DOS}	0.22 (0.14-0.67)	0.16 (0.01-033)	0.008**
sE-$Selektin^{DOS}$	0.5 (0.23-0.79)	0.35 (0.3-0.8)	0.088
Plazma Konsantrasyon (ng/ml)			
sICAM-1^{P}	556.43 (465.65-676.8)	423.22 (128.74-518.32)	0.105
sVCAM-1^{P}	872.45 (471.2-1174.05)	596.27 (388.55-804.20)	0.002**
sE-$Selektin^{P}$	22.86 (12.65-78.05)	18.98 (9.86-77.72)	0.030*

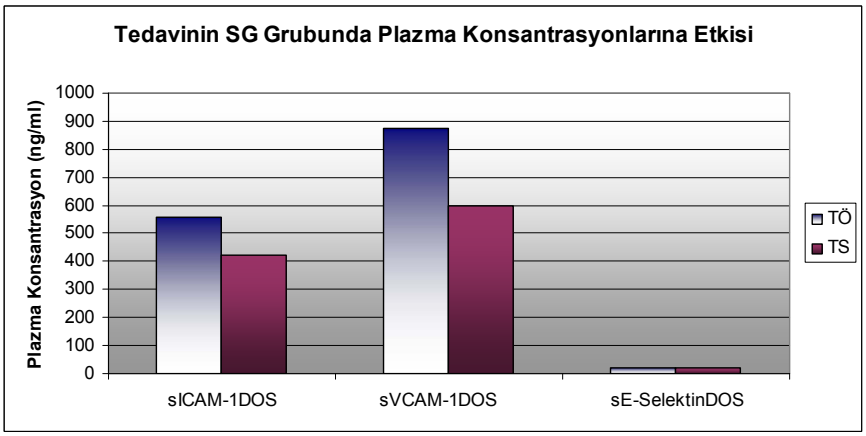
**İstatistiksel olarak anlamlı farklılık p<0.05 **İstatistiksel olarak anlamlı farklılık p<0.01, Wilcoxon testi*



Grafik 3.11. Tedavi öncesi ve sonrası SG grubunda sICAM-1^{DOS} sVCAM-1^{DOS} ve sE-Selektin^{DOS} konsantrasyonlarının değişimi.



Grafik 3.12. Tedavi öncesi ve sonrası SG grubunda sICAM-1^{DOS} sVCAM-1^{DOS} ve sE-Selektin^{DOS} total miktarlarının değişimi.



Grafik 3.13. Tedavi öncesi ve sonrası SG grubunda sICAM-1^{P} sVCAM-1^{P} ve sE-Selektin^{P} konsantrasyonlarının değişimi.

4. TARTIŞMA

Periodontal hastalık, mikrobiyal dental plakta bulunan patojen mikroorganizma türleri ve bunların ürünlerine karşı gelişen konak cevabı tarafından oluşturulan; dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinden meydana gelen periodontal dokuların yıkımıyla sonuçlanan kronik bir enfeksiyondur. Patojen mikroorganizmalar toksik ürünleriyle hem direkt olarak, hem de konak cevabını aktive ederek iltihabi sürecin başlamasıyla birlikte indirekt olarak periodontal doku yıkımına sebep olurlar. Periodontal hastalığın patogenezinde mikroorganizmalar ve toksik ürünleri primer etiyolojik faktör olarak kabul edilmektedir (Nunn 2003).

Mikrobiyal dental plakta bulunan bakteriler tek hücreli bakteriler (planktonik) gibi tek başlarına varlık gösteremezken; plağın biyofilm yapısı içinde sinerjistik ilişkiler kurarak ekzopolisakkaritlere karşı koruyucu bir bariyer meydana getirirler. Bu nedenlerden ötürü; biyofilmde yer alan bakteriler metabolik olarak inaktif olsa da, planktonik bakterilere göre antibiyotiklere daha yüksek direnç gösterirler. Öyle ki biyofilmi meydana getiren bakterileri öldürebilmek için 500 kat daha fazla antibiyotik konsantrasyonu gerekmektedir. Bu nedenle periodontal tedavi, spesifik bakteri eliminasyonu ile sınırlandırılmamalı ayrıca; bakterileri konak savunma sisteminden ve antibiyotiklerden koruyan biyofilm yapısını yok etmeyi amaçlamalıdır. Cerrahisiz periodontal tedavi periodontal hastalığın başlıca etiyolojik faktörü olan mikrobiyal dental plağın mekanik olarak eliminasyonunu amaçlar. Cerrahisiz periodontal tedavi ile diş üzerindeki supra ve subgingival eklentiler mekanik olarak uzaklaştırılır, plak retansiyonuna sebep olan lokal etyolojik faktörler elimine edilir ve mikrobiyal yük azaltılarak periodontal flora patojen halden sağlıklı hale döndürülür. Oral kavitede ve subgingival bölgede total bakteri yükünü azaltan ve beraberinde kök yüzeyindeki endotoksinlerin büyük bölümünü ortamdan uzaklaştıran ve periodontal tedavinin en önemli fazını oluşturan cerrahisiz periodontal tedavinin amacı dişi çevreleyen periodontal dokular için biyolojik olarak kabul edilebilir bir kök yüzeyinin hazırlanmasıdır. Başlangıç periodontal tedavi tek başına bir tedavi yöntemi olduğu gibi, ileri periodontal tedavilerin de ilk basamağını ve temelini oluşturur (Adriaens ve Adriaens 2004, Drisko 2001, Noguchi ve ark 2004).

Periodontal hastalıkların tedavisinin temelini oluşturan ve enfeksiyonu kontrol altına almak için gerçekleştirilen başlangıç periodontal tedavinin uygulanmasında değişik yaklaşımlar mevcuttur (Apatzidou ve Kinane 2004). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda her seansta sadece bir yarım çeneye detartraj ve kök yüzey düzleştirmesi uygulanarak yapılan başlangıç periodontal tedavinin, subgingival bakterilerin kontrolünde daha az etkili olabildiği, klinik parametrelerde yeterli düzelme sağlayamayabildiği görülmüştür. Bu yaklaşımın aksine tek seansta tüm dişlere uygulanan kök yüzey düzleştirmesi işleminin subgingival patojen bakterilerin sayısını azaltabildiği için daha etkili olduğu gösterilmiştir (Quirynen ve ark 1995). Bu nedenle bu çalışmada birçok çalışmaya (Bollen ve ark 1998, Vandekerckhove ve ark 1996, Cobb 2002, da Cruz ve ark 2008) benzer şekilde bir gün içinde birkaç saat ara ile hastaların tüm ağzına iki seans diştaşı temizliği ve kök yüzey düzleştirmesi yapıldı.

Cerrahisiz periodontal tedaviyi takiben 1-2 hafta içinde birleşim epitelinin kök yüzeyine yeniden adapte olması, bağ dokusunun onarımının 4-8 hafta içinde gerçekleşmesi, plak kontrolünün yetersiz olduğu kişilerde periodontopatojenlerin tedavi öncesi seviyelerine yaklaşık olarak 9-11 hafta içinde dönmesi gibi faktörler göz önünde bulundurulduğunda, başlangıç periodontal tedavi sonrası yeniden değerlendirmenin 4-8 hafta içinde yapılmasının uygun olduğu vurgulanmıştır (Segelnick ve Weinberg 2006). Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası klinik parametrelerde gözlenen iyileşme ve diyabetli hastalara uygulanan başlangıç periodontal tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan; diyabetin son 30 ila 90 gün içerisinde metabolik kontrol altında olup olmadığını glikoz bağlanmış hemoglobin düzeyini tayin ederek gösteren HbA1c seviyesi göz önünde bulundurularak bu çalışmanın süresi 90 gün olarak saptandı.

Enflamatuvar periodontal hastalık ve kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiş ve periodontitisin kardiyovasküler hastalık riskini %20 arttırdığı belirtilmiştir (Matilla ve ark 2005, Beck ve Offenbacher 2001, Beck ve Offenbacher 2005). Ancak sistemik enflamatuvar duruma ve vasküler rahatsızlıklara yol açabilen periodontal enflamasyonun tedavisinin kardiyovasküler sağlık üzerine etkisinden bahseden çalışmalar oldukça az sayıdadır. sICAM-1, sVCAM-1 ve sE-Selektin gibi enflamatuvar duruma cevap olarak salınan ve

lökositlerin damar duvarına yapışmasına neden olan hücresel adezyon molekülleri, aterosklerozun ilk basamağı olan endotelyal disfonksiyonun plazmadaki önemli belirteçlerindendir ve gelecekteki ortaya çıkabilecek kardiyovasküler hastalıkların risk değerlendirilmesinde kullanılmaktadırlar. (Blankenberg ve ark 2003, Pearson ve ark 2003, Pasceri ve ark 2000, Meigs ve ark 2004). Cerrahisiz periodontal tedaviyle hücresel adezyon moleküllerinin dolaşımdaki seviyeleri düşerek endotelyal disfonksiyonun düzeldiği rapor edilmiştir (D'Aiuto ve ark 2007, Tonetti ve ark 2007).

Konak direncini etkileyen sistemik hastalıklardan DM, kardiyovasküler rahatsızlıkların yanında periodontal hastalıklar için de bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Periodontal hastalıklar, sistemik olarak düşük dereceli ve kronik enflamatuvar bir duruma yol açarak sağlıklı bireylerde bile insülin direncine neden olurken bu enflamatuvar durum diyabetlilerde daha şiddetli olmakla birlikte glisemik kontrolü de kötüleştirmektedir. İnsülin direncinin artması hem sağlıklı hem de diyabetli bireylerde aterosklerotik olaylara yatkınlığın artmasına neden olmaktadır (Genco ve ark 2005). Periodontal hastalığı olan DM'li bireylerde iskemik kalp hastalıklarına bağlı ölüm riski periodontal hastalığı olmayan diyabetli bireylere göre 2.3 kat artmaktadır (Saremi ve ark 2005). Şiddetli periodontitisi olan DM'li bireyler sistemik olarak sağlıklı olan periodontitisli bireylerle kıyaslandığında dolaşımlarında kardiyovasküler rahatsızlık riskinin artmasına sebep olan akut faz reaktanlarının yüksek konsantrasyonlarda olduğu görülmüştür (Salvi ve ark 1997). Buna rağmen cerrahisiz periodontal tedavinin diyabetli bireylerde kardiyovasküler rahatsızlıklarla ilişkili olan sistemik enflamasyon belirteçleri üzerine etkisini değerlendiren çalışma sayısı oldukça azdır. Periodontal tedavinin periodontal enflamasyonu azalttığı gibi insülin direncini de düzelterek hem sağlıklı hem de DM'li bireylerde sistemik olarak yarar sağladığı ve kardiyovasküler rahatsızlık riskini azaltmakta olduğu düşünülmektedir (Mealey ve Oates 2006, Lalla ve ark 2007).

Bu çalışmanın amacı cerrahisiz periodontal tedavinin hem Tip 2 DM'li hem de sistemik sağlıklı bireylerde periodontal hastalık varlığında ateosklerozun temel basamağı olan endotelyal disfonksiyonun plazmadaki belirteçleri olan sICAM-1, sVCAM-1 ve sE-Selektin üzerine etkisini incelemektir. Hücresel adezyon molekülleri serum ve plazma gibi çeşitli vücut sıvılarında bulunmanın yanında DOS'ta da yer alarak dişeti dokusundaki hücreler arası ve hücreler ile bakteriler arası

ilişkileri de düzenledikleri bilinmektedir (Hannigan ve ark 2004, Kuru ve ark 2005). Periodontal enfeksiyona cevap olarak üretilen IL-1β ve TNF-α gibi çeşitli proenflamatuvar sitokinlerce adezyon molekülleri periodonsiyumda aktive olabilmekte ve endotel hücreleri tarafından salınarak enflamatuvar süreci yönlendirebilmektedir. Bu nedenle bu moleküllerin dişeti dokusundaki varlığı bilinse de diyabetli bireylerdeki düzeyleri hakkında oldukça az bilgi mevcuttur. Bu nedenle bu çalışmayla periodontitisi ve gingivitisi olan Tip 2 DM'li veya sistemik olarak sağlıklı bireylerin cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında dişeti oluğu sıvısındaki hücresel adezyon molekül düzeylerindeki değişimin incelenmesi de amaçlanmıştır.

Bu çalışmada Tip 2 DM'li bireylerinin çalışma süresi boyunca metabolik kontrollerini tedavi öncesi ve sonrasında takip edebilmek için metabolik kontrolün 10-12 haftalık durumuyla ilgili bilgi veren HbA1c düzeyi değerlendirildi. Çalışmamıza katılmaya gönüllü Tip 2 DM'li bireyler kötü (HbA1c>%7) glisemik kontrole sahip bireyler arasından seçildi. Bu nedenle bu çalışmada periodontal tedavinin, Tip 2 DM'nin metabolik kontrolü üzerine kısa dönem etkisini gözlemlemek mümkün olmuştur.

Periodontal tedavinin metabolik kontrol üzerine etkisini farklı sürelerde değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Kıran ve ark (2005), Stewart ve ark (2001) ve Faria-Almeida ve ark (2006) Tip 2 DM'li kronik periodontitisli bireylerde periodontal başlangıç tedavisi sonrasında HbA1c seviyesinin anlamlı şekilde düştüğünü belirtirken; Rodrigues ve ark (2003), Sonoki ve ark (2006) ve da Cruz ve ark (2008) ise HbA1c seviyesinde cerrahisiz periodontal tedavi uygulandıktan sonra anlamlı bir değişim gerçekleşmediğini rapor etmişlerdir. Ternoven ve Karjalainen (1997)'e diyabetli bireyleri metabolik kontrollerine göre iyi, orta ve kötü kontrollü olarak oluşturdukları 3 grubu periodontal tedavi sonrası 12 ay takip etmiştir. İyi ve orta metabolik kontrole sahip diyabetli bireylerde periodontal tedaviye verilen cevap sağlıklı bireylerdekine benzerken, HbA1c seviyesi %10'dan yüksek olduğunda diyabeti olmayanlara göre periodontal tedaviye kötü bir cevap alınmıştır. Mevcut çalışmada periodontal tedavi ile periodontal enfeksiyonun ortadan kaldırılmasına bağlı olarak DM'li gruplarda HbA1c seviyesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı ve bu durumun DM'nin metabolik kontrolünün iyileşmesiyle sonuçlandığı görülmüştür. Bu çalışmada yer alan her iki grupta da

cerrahisiz periodontal tedavi sonucunda HbA1c seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı azalma meydana geldiği görülmüştür. DM'li hastalarda enfeksiyonun kontrol altına alınması ile ortamdaki insülin direncine yol açan faktörleri uzaklaştırarak HbA1c seviyesinin düşmesini sağlanmaktadır. Ancak HbA1c seviyesinin; diyet, stres, yaşam şartları ve sosyokültürel durum gibi çevresel faktörler nedeniyle hastanın açlık kan şeker değişimine de bağlı olduğu yadsınamaz (ADA 2003). Çevresel faktörlerin etkisinin ortadan kaldırılamaması, periodontal tedavi sonrası DM'nin metabolik kontrolünün sağlanmasını zorlaştırmaktadır (O'Connell ve ark 2008). Bugünkü bilgilerimizin ışığında; periodontal tedavinin tek başına diyabetli bireylerde glisemik kontrolü iyileştirdiğinden bahsetmek mümkün değildir (Janket ve ark 2005).

Periodontal dokulardaki klinik bulgular, enflamasyona neden olan faktörlerin elimine edilmesinden kısa süre sonra değişmeye başlar. Periodontal tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan parametrelerden biri SCD'deki değişimdir. SCD, dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafeyi ifade eder. Periodontal tedavi ile hastanın kendi ağız bakımıyla idame sağlayabileceği ve fizyolojik sınırlar içerisinde bir cep derinliği elde etmek amaçlanmaktadır. Plak kontrolünün hasta tarafından etkin bir şekilde gerçekleştirilmesi ve periodontal tedavi sonucunda elde edilen sağlığın uzun dönem devam ettirilebilmesi için SCD önem taşır (Armitage 1996). Detartraj ve kök yüzey düzleştirmesi ile SCD'de; sığ (1-3mm) ceplerde 0.03-0.23mm, orta derinlikteki (4-6mm) ceplerde 0.71-1.26mm ve derin (>6 mm) ceplerde ise 0.99-2.80mm'ye kadar azalma meydana gelmektedir (Hung ve Douglass 2002). Bu çalışmada tedavi sonrası 3. ayda tüm gruplarda (DP, DG, SP, SG) SCD değerlerinde başlangıca göre anlamlı azalma meydana geldiği bulunmuştur. SCD'deki azalma, yapılan birçok çalışmaya (Hou ve Tsai 1989, Kaldahl ve ark 1996, Cugini ve ark 2000) benzer olarak, periodontitisli gruplarda gingivitisli gruplara göre daha fazladır. SCD'de elde edilen azalmalar, yapılan periodontal tedavinin başarısını göstermektedir. Ancak yine de sondlama sırasında uygulanan kuvvete ve sondun bağ dokusuna girebilmesine bağlı olarak bir hata payının olabileceği de unutulmamalıdır (Armitage 1996).

Periodontal hastalığın tedavisini takiben klinik ataşman kazancı meydana gelmektedir. Dört ile 6mm arasındaki ceplerde 0.29 ile 0.55mm ataşman kazancı elde

edilirken (Hung ve Douglass 2002) 7mm ve daha derin ceplerde bu kazanç 1.64mm olabilmektedir (Mızrak ve ark 2006). Diştaşı temizliği ve kök yüzey düzleştirme işlemleri orta derinlikteki ceplerde oldukça az bir kazanç sağlarken derin ceplerde ise elde edilen ataşman seviyesi kazancı 1mm'den fazla olabilmektedir. Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası meydana gelen iyleşmenin klinik ataşman kazancından çok dişeti dokusundaki enflamasyonun azalması sonucunda büzülme ile de gerçekleşebileceği belirtilmiştir (Hung ve Douglass 2002). Ayrıca enflamasyonu azalan dişetinin, sondun uyguladığı kuvvete daha fazla direnç göstererek sondun bağ dokuya penetre olmasını engellemesi sonucunda da tedavi sonrası ölçülen cep derinliği azalabilmektedir (Drisko 2001). Bazı çalışmalar diyabetli bireyler ile sağlıklı bireyler arasında periodontal hastalık sonucu ortaya çıkan ataşman kaybının benzer olduğunu belirtirken (Hugoson ve ark 1989, Tervonen ve Knuuttila 1986); bazı çalışmalar ise bu kaybın diyabetli bireylerde aynı yaş grubundaki sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğundan söz etmektedir (Shlossman ve ark 1990, Emrich ve ark 1991). Bu çalışmada diyabetli olan periodontitisli bireylerin klinik ataşman kaybının sistemik olarak sağlıklı ve periodontitisli bireylere göre daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak; her iki grupta da elde edilen ataşman kazancı tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Meydana gelen bu kazancın; sadece yeni sement, alveol kemiği ve periodontal ligament ile gerçekleştiğini söylemek mümkün değildir. Yukarıda sıralanan nedenlerden ötürü bu kazancın ortaya çıkmasında dişetindeki büzülmenin de rol oynadığı düşünülebilir.

Yapılan çalışmalarla diyabetli ve sistemik olarak sağlıklı bireylerde cerrahisiz periodontal tedavinin SCD ve klinik ataşman seviyesine etkisi kıyaslanmaya çalışılmıştır. Christgau ve ark (1998) başlangıç periodontal tedavi ile iyi kontrollü Tip 2 DM'li ve sistemik olarak sağlıklı olan periodontitisli bireylerin SCD ve KAS bakımından tedaviye benzer yanıt verdiğini belirtirken; Rodrigues ve ark (2003) ise diyabetli bireylerde anlamlı bir değişim elde edemediklerini ve bu durumun sebebini çalışmanın 3 ay olarak planlanmasına ve dolayısıyla da ataşman seviyesindeki değişimleri değerlendirebilmek için sürenin yetersiz olmasına bağlamışlardır. Ternoven ve Karjalainen (1997) kötü glisemik kontrollü bireylerin, iyi ve orta glisemik kontrollü diyabetli bireylere ve sistemik olarak sağlıklı bireylere göre cerrahi olmayan periodontal tedaviye daha kötü yanıt verdiklerini; bu durumda, diyabetli bireyler şayet iyi glisemik kontrolle sahipse, periodontal tedaviye verdikleri

cevabın sistemik olarak sağlıklı bireylere benzer olduğunu belirtmişlerdir. Faria-Almeida ve ark (2006) cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında 3. ayda Tip 2 DM'li bireylerde SCD dışında tüm klinik parametrelerde sistemik olarak sağlıklı bireylere benzer değişim elde etmişlerdir. da Cruz ve ark (2008) ise tüm parametrelerde diyabetli ve sağlıklı bireylerdeki değişimin benzer olduğunu rapor etmişlerdir. Bununla birlikte başlangıç periodontal tedaviyi takiben periodontal dokulardaki iyileşmenin 3. ayda tamamlanmasına rağmen bunun 9. aya kadar sürebileceği de bildirilmiştir (Clafeey ve ark 2004). Bu çalışmada elde edilen bulgular, DM'li ve sağlıklı bireylerin kısa dönemde cerrahisiz periodontal tedaviye benzer yanıt verdiklerini belirten çalışmaları desteklemektedir (Tervonen ve Knuuttila 1986, Christgau ve ark 1998, Navarro-Sanchez ve ark 2007)

Bu çalışmada ağız hijyen seviyesini belirlemek ve plak miktarını değerlendirmek için Pİ kullanılmıştır. Mikrobiyal dental plak, periodontal hastalıkların etyolojisinde primer rol oynamaktadır. Bu nedenle mikrobiyal dental plağın ortamdan uzaklaştırılması ve hastaların iyi bir ağız hijyeni sağlaması, periodontal tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde çok önemlidir. Pİ kullanarak dişeti ile temasta olan supragingival plak miktarı ölçülmektedir. Subgingival plağın patojenitesi daha fazla olmakla birlikte, supragingival plağın subgingival plağın gelişimine ve mikrobiyal içeriği üzerine katkısı olduğu bilinmektedir (Noguchi ve ark 2004). Plak miktarının diyabetli bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla daha fazla olduğunu söyleyen çalışmaların (Tanwir ve ark 2009, Emrich ve ark 1991) yanında iki grup arasında anlamlı fark bulamayan çalışmalar (Faria-Almeida ve ark 2006, da Cruz ve ark 2008, Dağ ve ark 2009, Matu ve ark 2009) da mevcuttur. Bu çalışmada diyabetli ve sistemik olarak sağlıklı bireyler arasında Pİ değerlerinin benzer olduğu ve Pİ'nin tedavi sonrasında tüm gruplarda başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. Bu durum; tüm hastaların araştırma süresi boyunca ideal ağız hijyeni seviyesi sağladıklarını, verilen ağız hijyen eğitiminin ve uygulanan mekanik tedavinin etkisiyle ağız ortamının oral hijyenin gerçekleşebilmesi için uygun hale geldiğini göstermektedir.

Diyabetli ve periodontitisli hastalarda yapılan çalışmalarda başlangıç periodontal tedavinin dişeti iltihabı üzerindeki etkileri Gİ kullanılarak değerlendirilmiştir. Diyabeti olan periodontitisli bireylerde cerrahisiz periodontal

tedavi sonrasında Gİ'nin anlamlı şekilde düştüğü bulunmuştur (Kıran ve ark 2005, Madden ve ark 2008). Bu çalışmada tedavi sonrasında Gİ'deki değişikliklerin tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Gİ'deki anlamlı azalmalar, uygulanan mekanik periodontal tedaviyi takiben cep epitelindeki ve dişeti bağ dokusundaki iltihabın ortadan kaldırıldığını göstermektedir. Mevcut çalışmada tedavi öncesi ve sonrası Gİ değerleri incelendiğinde diyabetli ve sistemik olarak sağlıklı olan gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Bu durum Dağ ve ark (2009), Matu ve ark (2009), Faria-Almeida ve ark (2006), da Cruz ve ark (2008) ve Cutler ve ark (1999) bulgularıyla uyumludur.

Periodontal yıkım sonucu meydana gelen enflamatuvar cevapta yer alan lökositlerin enflamasyon alanına göç etmelerinde, hücre yüzeyinde yapısal olarak bulunan ve bazı uyarılarla hücre yüzeyinde beliren, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşiminde rol alan hücresel adezyon molekülleri önemli yer tutar. Glikoprotein yapısında olan hücresel adezyon molekülleri; hücrenin korunmasında, yara iyileşmesinde, doku bütünlüğünün sağlanmasında rol oynarlar. Ayrıca hücre içi ve hücreler arası sinyal iletimini de düzenlerler (Albelda ve Smith 1994). Periodontal hastalık varlığında, mikrobiyal ürünler tarafından savunma hücrelerinin uyarılmasıyla IL-1α, IL-1β, TNF-α ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinler ve enflamasyonun diğer mediatörleri ortama salınarak endotel hücrelerini uyarırlar. Uyarılan endotel hücresi ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin gibi hücresel adezyon moleküllerinin ortama salınmasına neden olarak enflamatuvar hücre göçünü yönlendirir. Bu sayede; PMNL, monosit/makrofaj ve lenfositlerin enflamasyon alanında arttığı ve enflamasyon alanında sitokinlerin yüksek seviyelere ulaştıkları görülmektedir (Ley 1996).

Periodontal hastalık patogenezinde adezyon moleküllerinin rolünü belirlemeye yönelik klinik çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Yapılan çalışmalar ile periodontal hastalıktan etkilenen bölgelerde sICAM-1 düzeyinin artabileceği gösterilmiştir (Hannigan ve ark 2004, Molé ve ark 1998). Bu çalışmada sICAM-1'in total miktarı en yüksek olarak periodontitisli gruplarda (DP, SP) tespit edilmiştir. Gingivitis gruplarıyla aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da; periodontitisli alanlardaki bu yüksek sICAM-1 düzeyi artmış hücresel harabiyeti göstermektedir. Hannigan ve ark (2004), bu çalışmanın bulgularına benzer şekilde

sICAM-1'in total miktarını periodontitisli alanlarda daha yüksek bulmuşlar; elde ettikleri bulguları yorumlarken, çalışmada tartışılan hücresel adezyon moleküllerinin her türlü klinik değerlendirmeden daha fazla diagnostik sensitiviteye sahip olduğunu, bu nedenle bu belirteçlerin birkaçının birleştirerek devam eden veya gelecekteki ortaya çıkabilecek olan hastalık aktivitesini, hasta başında değerlendirmek için kullanışlı olabileceğini belirtmişlerdir. Molé ve ark (1998) ise DOS'taki sICAM-1 düzeyini gingivitisli bölgelerde periodontitisli bölgelere kıyasla daha yüksek tespit etmişler ve bu durumu Pİ değerlerinin gingivitis bölgelerinde periodontitisli bölgelerden daha yüksek olmasıyla açıklamışlardır. sICAM-1'in plak birikiminin yüksek olduğu alanlarda arttığı, kanama varlığı veya cebin derinleşmesiyle artış göstermediği rapor edilmiştir. Bu çalışmada cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında sistemik olarak sağlıklı bireylerde sICAM-1'in total miktarı ve konsantrasyonu tedavi öncesine kıyasla azalmıştır. Bu azalma sadece SP grubunda istatistiksel olarak anlamlıdır. Benzer olarak Hannigan ve ark (2004) sistemik olarak sağlıklı ve periodontitisli bireylerde tedavi sonrası sICAM-1 seviyesinin anlamlı derecede azaldığını belirtmişlerdir. Kuru ve ark (2004) sICAM-1'in DOS'taki düzeyini yönlendirilmiş doku rejenerasyonu, kron boyu uzatma ve konvansiyonel flep öncesi ve sonrası 2., 4., 6. ve 12. haftalarda değerlendirmişlerdir. Cerrahi müdahale sonrası 2. ve 4. haftalarda sICAM-1 total miktarının arttığını zaman ilerledikçe ise düştüğü rapor etmişlerdir. Bu durum; periodontal enflamasyonun cerrahi tedavi sonucunda azalması ile açıklanmış ve periodontal enflamasyonun değerlendirilmesinde ve periodontal tedavinin klinik başarısının ölçülmesinde sICAM-1'in önemli bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır. Araştırmacılar sICAM-1'in cep epitelinden başka birleşim epitelinden de salınabildiğini göstermişlerdir. Bu durumda lökositler gingival endotelin dışında birleşim veya cep epitelinden de periodontal cebe göç etmektedirler ve DOS'ta çözünmüş formları bu şekilde ortaya çıkmaktadır. Nötrofillerin yüzeyinde LFA-1 ve MAC-1 reseptörleri bulunması nedeniyle sICAM-1 bu reseptörlere bağlanarak nötrofillerin cep epitelinden DOS'a oradan da oral kaviteye göçlerine yardımcı olmaktadır (Molé ve ark 1998). Benzer sonuçlar periimplant cep sıvısında da tespit edilmiştir. Plağın ve sondlamada kanamanın sICAM-1'in cep sıvısındaki konsantrasyonunu arttırdığı; cep derinliği ve gingival indeksten etkilenmediği rapor edilmiştir (Oezcakir ve ark 2005). Fraser ve ark (2001) kronik periodontitisli ve sigara içen kronik periodontitisli hastaların serum ve DOS örneklerinde sICAM-1 konsantrasyonunu incelemişlerdir. Sigara içen bireylerde

serum sICAM-1 konsantrasyonu sigara içmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Ancak; DOS'taki sICAM-1 konsantrasyonu sigara içenlerde içmeyenlere göre anlamlı şekilde düşüktür. DOS serumdan kaynaklanan bir doku eksüdası olduğu için, sigara içenlerde dolaşımdaki sICAM-1 moleküllerinin periodontal mikrovaskülarizasyondan veya periodontal dokudan etkilendiğini belirtmişlerdir. sICAM-1 majör ligandı olan ve aktive nötrofillerden salınan CD11a/CD18'e bağlanmaktadır. sICAM-1'in plazma fibrinojeni ve MAC-1 gibi lökosit yüzeyinde bulunan diğer ligandları da mikrovaskülarizasyonda bulunmaktadır. sICAM-1 aktive nötrofiller yüzeyinde bulunan ligandına bağlanarak nötrofilden endojen proteaz salınımına sebep olur ve bu durum periodontal doku yıkımıyla sonuçlanmaktadır (Barnett ve ark 1998). Sigara içenlerde nötrofil aktivitesi daha az olacağından bağlanma da sigara içmeyenlere oranla daha az gerçekleşir. Bu nedenle sICAM-1'in sigara içenlerde DOS'taki konsantrasyonu serum konsantrasyonuna göre azken, sigara içmeyenlerde ise tam tersi söz konusudur. Bu çalışmaya dahil edilen bireyler sigara kullanmamaktaydı ve bütün hücresel adezyon moleküllerinin DOS konsantrasyonu plazma konsantrasyonundan daha yüksek değerlere sahipti.

Bu çalışmada sE-Selektin total miktarı gingivitis gruplarında (DG, SG) periodontitis gruplarına göre tedavi öncesinde daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Bu bulgular Gemmell ve ark (1994) ve Hannigan ve ark (2004) bulgularıyla benzerdir. Gingivitisin endotel hücrelerinden salınan E-Selektin ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. IL-1 ve TNF-α gibi sitokinlerin ve lipopolisakkaritlerin etkisiyle E-Selektin 2 ila 3 saat içinde endotel hücreleri tarafından salınır. Daha sonra kademeli olarak 24 saat içinde yok olarak tespit edilemeyecek seviyelere düşmektedir. Bu nedenle sE-Selektin'in örnekleme esnasında doğru konsantrasyonda tespit edilmesi oldukça güç olduğu belirtilmiştir (Pischon ve ark 2007). sE-Selektin konsantrasyonlarının tedavi sonrasında değişmemesi bu nedene bağlanabilir. Krugluger ve ark (1995) kronik periodontitiste sE-Selektin'in hücre migrasyonu üzerine etkisini incelemişlerdir. sE-Selektin düzeyinde kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre anlamlı bir artış olmadığını görmüşlerdir. Dahası; gingival kapiller damarda sE-Selektin konsantrasyonu açısından gruplar arası fark gözlememişlerdir. Sonuçta hastalık aktivitesi ile sE-Selektin arasında bir ilişki bu zamana kadar bulunmamasına rağmen, Gram (-) ve Gram (+) enfeksiyonlar, artmış

sE-Selektin düzeyi ile ilişkilendirilmektedir. E-Selektin, bir çok farklı hücreden salınan ICAM-1 ve VCAM-1'den farklı olarak sadece aktive endotelde bulunması nedeniyle çalışmalarda daha çok ilgi çekmesine neden olmaktadır. Bu çalışmada sE-Selektin'in DOS'taki total miktarı tedavi sonrasında DG, SP ve SG gruplarında başlangıca kıyasla azalmıştır. Önceki çalışmalarda periodontitisin patogenezinde rol oynayan IL-1 ve TNF-α'ın, özellikle yıkımın olduğu alanlarda yüksek düzeylerde bulundukları ve periodontal tedavi sonrasında DOS'taki miktarlarının azaldığı bildirilmiştir (Hou ve ark 1995, Yavuzyılmaz ve ark 1995). sE-Selektin'in endotelden salınması için periodontal enflamasyonda rol oynayan bu sitokinlerin ve bakteriyel liposakkaritlerin ortamda olması gerekir. Ancak periodontal tedavi sonrasında dokuda bu sitokinlerin düzeyleri azalacağı için sE-Selektin'in aktive olup salınmasının güçleştiği ve buna bağlı olarak DOS'taki seviyesinin düştüğü düşünülebilir.

VCAM-1 adezyon moleküllerinin immunoglobulin süper ailesinin bir üyesidir. Makrofajlardan, fibroblastlardan ve dendritik hücrelerden salınmasının yanı sıra daha sıklıkla aktive olmuş endotel hücresinden salınmaktadır. Enflamatuvar cevapla ortama salınan sitokin ve mediatörlerce VCAM-1 hücre yüzeyinden salınarak hem hücre migrasyonunu hem de aktivasyonunu yönlendirir. Sitokinlerle uyarıldıktan sonra lökosit ve monositler yüzeyinde bulunan VLA-4 reseptörüne bağlanır ve enflamasyon alanına lenfosit infiltrasyonunu yönlendirir. Gingivitisin periodontitise ilerlemesi yani yerleşik lezyonun ortaya çıkması sonucunda lezyon içerisindeki lenfosit içeriği yoğunlaşır (Tatakis ve Kumar 2005). Bu nedenle gingivitisli ve sağlıklı alanlarda sVCAM-1'in düzeyinin periodontitisli alanlara göre daha düşük düzeyde olması beklenebilir. Bu çalışmada sVCAM-1'in total miktarı ve konsantrasyonu tedavi sonrasında sistemik olarak sağlıklı gruplarda anlamlı şekilde azalırken diyabetli gruplarda fark ortaya çıkmamıştır.

sICAM-1, sVCAM-1 ve sE-Selektin'in DOS düzeylerinde tedavi sonrası meydana gelen azalmalar, periodontal enflamasyonun cerrahisiz periodontal tedavi sonucunda çözülmesi ile açıklanabilir. Bu çalışmada cerrahisiz periodontal tedavi tüm gruplarda klinik periodontal parametrelerde iyileşme sağlamasına rağmen DOS biyokimyasal parametrelerinde diyabetli bireylerde sistemik olarak sağlıklı bireylere kıyasla çok az bir değişim gerçekleşmiştir. Diyabetli bireylerde ortaya çıkan ve kötü

glisemik kontrollü bireylerde birçok komplikasyona neden olan hiperglisemik durum DOS'taki lokal yanıtın derecesini de etkileyebilmektedir. Bu nedenle yapılan cerrahisiz periodontal tedavi ile diyabetli bireylerin oluk sıvılarındaki adezyon molekülleri düzeyinin değişimi gerçekleşmemiş olabilir ve bu lokal yanıtın bireyde endotelyal aktivasyona neden olan diyabetin bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülebilir. Ayrıca; DOS serum kaynaklı bir sıvı olduğu için Tip 2 DM'li bireylerdeki görülen sistemik enflamatuvar durumun, DOS biyokimyasal parametrelerinin tedavi sonrası değişimini maskelediği düşünülebilir. Yapılan çalışmalarda bizim bulgularımıza benzer şekilde DM'li bireylerde periodontal tedavi sonrası periodontal parametrelerde iyileşme olmasına rağmen, incelenen plazma ve DOS biyokimyasal parametrelerinde (TNF-α, IL-6, CRP) değişim gözlenmemiş ve bu durumun sistemik durumu etkileyen diyabet gibi rahatsızlıkların varlığında periodontal tedaviye verilen cevabın değişmesi nedeniyle gerçekleştiğinden bahsedilmiştir (Talbert ve ark 2006, Jastrzebski ve ark 2007).

İnsülin direnci, pankreas tarafından üretilen normal miktardaki insülinin yağ, kas ve karaciğer hücrelerinde gerekli veya yeterli tepkiyi oluşturamaması durumudur (Hadi ve Suwaidi 2007). Patogenezi tam olarak anlaşılmamakla beraber bakteriyel enfeksiyonların insülin direnciyle sonuçlandığı ve bakteriyel lipopolisakkaritlerin insülin duyarlılığında önemli etkileri olduğu kabul edilmektedir (Iacopino 2001). Bazı araştırmacılar sistemik olarak sağlıklı olan periodontitisli bireylerin periodontitisi olmayan sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek kan glikoz seviyesine sahip olduğunu ve periodontal enfeksiyona cevap olarak üretilen IL-1β ve TNF-α gibi proenflamatuvar sitokinlerin, periodontitisli bireylerde insülin direncine neden olduğunu belirtmişlerdir (Lösche ve ark 2000). Bugünkü bilgilerimizin ışığında periodontal tedavinin, hem diyabetli hem de sistemik olarak sağlıklı bireylerde periodontal enflamasyonu azaltarak insülin direncini engellediği bilinmektedir (Lösche ve ark 2000, Kıran ve ark 2005). Yapılan çalışmalarla insülin direncinin artmasının, endotel disfonksiyon ve ateroskleroz gelişimine paralel olduğu gösterilmiş; özellikle Tip 2 diyabetli bireylerde kardiyovasküler patolojide endotelyal disfonksiyonun birçok zararlı etkisinin bulunduğu vurgulanmıştır. İnsülin direncinin düzelmesi ve glisemik kontrolün sağlanması ile diyabetli bireylerde endotelyal disfonksiyonun düzelerek adezyon molekül seviyesinin düştüğü rapor edilmiştir (Steiner ve ark 1994, Matsumoto ve ark 2001). Bu çalışmayla periodontal tedavinin,

endotelyal disfonksiyon üzerine etkisi incelenmeye çalışılmıştır. Tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 3. ayda 68 hastadan venöz kan örnekleri alınarak endotelyal disfonksiyonun kandaki belirteçleri olan sICAM-1, sVCAM-1 ve sE-Selektin'in plazmadaki konsantrasyonları değerlendirilmiştir.

Cerrahisiz periodontal tedavi ile sistemik olarak sağlıklı bireylerde adezyon moleküllerinin plazmadaki seviyelerinin azalmasıyla endotelyal disfonksiyonun düzeldiği belirtilmiştir (Tonetti ve ark 2007, Seinost ve ark 2005, Mercanoğlu ve ark 2004). Ancak; Tip 2 DM'li bireylerde periodontal tedavinin endotel disfonksiyonu üzerine etkinliğini değerlendiren çalışmalar oldukça az sayıdadır. Lalla ve ark (2007) diyabeti olan periodontitisli bireyleri dahil ettikleri çalışmalarında cerrahisiz periodontal tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 4. haftada kanda adezyon molekülleri seviyelerini incelemişlerdir. Bizim bulgularımıza benzer şekilde tüm hastalar tedavi sonrasında klinik periodontal durum bakımından anlamlı değişim göstermişlerdir. Tedavi sonrasında diyabetli bireylerde sadece plazma sE-Selektin'in düzeyinde anlamlı azalma meydana gelirken, sVCAM-1 ve sICAM-1 seviyelerinde değişim gerçekleşmemiştir. Bu durumu açıklarken; çalışma grubundaki birey sayısının azlığını, çalışma süresinin kısa olmasını (4 hafta), diyabetin tek başına proenflamatuvar durumu arttırdığını ve bu durumun sadece periodontal tedavi ile ortadan kalkmasının mümkün olmayacağını vurgulamışlardır. On sekizi periodontitisli, 18'i gingivitisli toplam 36 diyabetli bireyi içeren bu çalışmada ise sE-Selektin ve sICAM-1'in plazma düzeylerinde tedavi sonrası anlamlı değişim gözlenmezken sVCAM-1'in plazmadaki konsantrasyonu tüm guplarda istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalmıştır. Yapılan çalışmalarda Tip 2 DM'li bireylerdeki yüksek sVCAM-1 plazma seviyeleri metabolik kontrolden daha çok aterosklerozun derecesiyle ilişkili bulunmuştur (Otsuki ve ark 1997, Cybulsky ve ark 2001, Matsumoto ve ark 2001). Bu nedenle; bu çalışmada cerrahisiz periodontal tedavi ile diyabetli bireylerin plazmalarında tespit edilen sVCAM-1 düzeyinin düşüşü, endotelyal hücre aktivasyonun düzeldiğini ve bu iyileşmenin HbA1c değerindeki düşüşten bağımsız olarak gerçekleşmiş olabildiğini gösterir. Ayrıca; dolaşımdaki yüksek sVCAM-1 seviyesi ile kardiyovasküler rahatsızlık arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (Peter ve ark1997, Zeitler ve ark 1997, De Caterina ve ark 1997). Bu nedenle; periodontal tedavi ile plazma sVCAM-1 seviyesinin tüm gruplarda anlamlı derecede azalması hastaların endotelyal fonksiyonlarının düzeldiğini göstermekte ve

periodontal tedavinin endotelyal disfonksiyon üzerine etkisinin değerlendirilmesinde sVCAM-1'in plazma konsantrasyonunun anlamlı bir parametre olabileceği düşündürmektedir. Glurich ve ark (2002) çalışmalarında sadece periodontal hastalığı olan, sadece kardiyovasküler rahatsızlığı olan, her iki rahatsızlığı olan veya hiçbir rahatsızlığı olmayan bireylerin serumlarını incelemişlerdir. sVCAM-1'in periodontal hastalıktan bağımsız olarak kardiyovasküler rahatsızlığı olanlarda yüksek olduğu, sICAM-1'in ise gruplar arası karşılaştırmada benzer olduğunu rapor etmişlerdir. Buradan yola çıkarak periodontal hastalığı olan bireylerde sVCAM-1'in plazmadaki düzeyinin belirlenmesinin, ateroskleroz riskinin değerlendirilmesinde kullanışlı bir klinik parametre olabileceğini belirtmişlerdir. Literatürde yer alan çalışmalarda, diyabet ve aterosklerozun patogenezinde insülin direncinin önemli rol oynaması nedeniyle, bu iki durumunda ortak bir mekanizma ile ortaya çıkabildiği düşünülmektedir. Araştırmacılar özellikle bu bireylerde oldukça sık görülen ve insülin direnci ile sonuçlanan subklinik kronik enfeksiyon varlığının her iki hastalıkta da oluştuğunu rapor etmişlerdir. Enfeksiyon sonucu ortaya çıkan proenflamatuvar mediatörler bireylerde sistemik endotelyal disfonksiyona neden olarak patojenik durumlara yol açabilirler. Endotelyal disfonksiyonun; büyük arterlerde kardiyovasküler rahatsızlığa, kapillerler veya arteriollerde ise Tip 2 DM'ye neden olduğu düşünülmektedir (Meigs ve ark 2004). Song ve ark (2007) 50-79 yaşları arası sistemik olarak sağlıklı 82 069 bayanı altı yıl süreyle takip etmiştir. Altı yılın sonunda 1 584'ünde Tip 2 diyabet geliştiği ve diyabet gelişen bireylerde çalışma başlangıcındaki sE-Selektin, sVCAM-1 ve sICAM-1 plazma seviyesinin diyabet gelişmeyen bireylere göre yüksek olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar bireylerde görülen yüksek adezyon molekül seviyelerinin Tip 2 DM gelişimine neden olabileceğini ve bu durumun insülin direnci ile yakından ilgili olduğunu belirtmişlerdir. Benzer sonuçlar Meigs ve ark (2004) tarafından da rapor edilmiştir. Normalde NO'nun adezyon moleküllerinin sentezi üzerine baskılayıcı bir etkisi vardır. Fakat insülin direnci, endotel hücrelerinden NO sentezini azaltmaktadır ve bu durum sE-Selektin'in endotelden yüksek miktarlarda salınmasına neden olmaktadır. Bu mekanizma yüksek sE-Selektin konsantrasyonu ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır (Matsumoto ve ark 2001). Bu çalışmada sE-Selektin ve sICAM-1 plazma seviyesinin diyabetli gruplarda sağlıklılara kıyasla yüksek bulunmuştur. Elhadd ve ark (2004) ortalama HbA1c yüzdesi 7.7 olan, herhangi bir kardiyovasküler rahatsızlığı olmayan Tip 2 DM'li bireyleri sağlıklı kontrollerle

kıyaslamışlardır. Diyabetli bireylerde sağlıklılara kıyasla anlamlı derecede yüksek plazma sICAM-1 ve sE-Selektin konsantrasyonu olduğunu ve bu durumun ilerideki kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığını rapor etmişlerdir. Elde ettikleri yüksek plazma sICAM-1 ve sE-Selektin seviyesinin glisemik kontrolle ilişkili olduğunu vurgulamışlardır. Bu çalışmada diyabetli bireylerde sağlıklılara kıyasla daha yüksek plazma sICAM-1 ve sE-Selektin seviyesinin görülmesinin sebebinin, diyabetin yarattığı ve endoteli direkt etkileyen sistemik enflamatuvar durum olduğu düşünülebilir.

Diyabetli bireylere göre sistemik olarak sağlıklı bireylerde periodontal tedavinin endotel fonksiyonu üzerine sistemik etkinliği inceleyen çalışmalar daha fazladır. Sistemik olarak sağlıklı 120 bireyin dahil edildiği bir çalışmada, periodontal tedavi öncesi ve sonrasında endotel fonksiyonu belirlenirken kandaki enflamatuvar belirteçlere (IL-6, CRP, sE-Selektin) ve kan akımı esnasında brankiyal arterin çapına bakılmıştır. Periodontal tedavinin ilk 24 saat içinde kısa dönemli sistemik enflamasyon ve endotelyal disfonksiyona neden olduğu ancak; 3. ve 6. aydaki ölçümlerde endotel fonksiyonun tedavi öncesine göre iyileştiği ve endotel disfonksiyonunun kandaki belirteçleri olan IL-6, CRP ve sE-Selektin düzeyinin azaldığı belirtilmiştir (Tonetti ve ark 2007). D'Aiuto ve ark (2007) yaptıkları çalışmada 55 şiddetli kronik periodontitis hastasına periodontal tedavi yapılarak kısa ve uzun dönem olarak endotelyal fonksiyonu değerlendirmiştir. Periodontal tedavinin 24 saat içinde endotelyal disfonksiyona neden olduğu fakat 1. ayda sE-Selektin ve *von Willebrand faktör* gibi endotelyal disfonksiyon belirteçlerinin, IL-1β ve TNF-α gibi serum enflamatuvar belirteçlerinin düşmesiyle endotelin fonksiyonlarının düzeldiği belirtilmiştir. Bugünkü bilgilerimizin ışığında periodontitisin hangi mekanizmayla endotelyal disfonksiyona yol açtığı bilinmemektedir. Kronik bir enfeksiyon hastalığı olarak kabul edilen periodontal hastalıklarda, diş çevresine kolinize olan birçok Gram (-) patojen mikroorganizma türleri dişeti ve derin dokuları istila etmektedir. Bu nedenle bu patojenlerin veya ürünlerinin endotelyal fonksiyonunu, çiğneme veya diş fırçalama gibi durumlarda bile direkt olarak etkilemesi olasıdır (Forner ve ark 2006). Hücre kültürlerinde *P.gingivalis'*in endotel hücrelerini istila ettiği gösterilmiştir (Dorn ve ark 2000). Ayrıca karotisin iç katmanının aterosklerotik plağı içerecek şekilde çıkarılması olan karotis endarterektomisi sonucunda elde edilen insan ateromatöz plaklarında

periodontopatojenler tespit edilmiştir (Trevisan ve ark 2000). Bu patojenler sistemik enflamatuvar cevaba neden olabilmektedirler ve vasküler sistem üzerine yıkıcı etkileri bulunmaktadır. Sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi diğer enflamatuvar hastalıklarda kardiyovasküler hastalık riskinin ortaya çıkma mekanizması periodontal hastalıklardakine benzer olduğu düşünülmektedir (Haque ve Bruce 2005).

Bu çalışmada sE-Selektin plazma düzeyi diyabetli gruplarda değişmezken sistemik olarak sağlıklı gruplarda tedavi öncesine göre anlamlı azalma meydana gelmiştir. Bu durum periodontal tedaviden sonra azalan endotelyal hücre aktivasyonunu göstermektedir. Cominacini ve ark (1997) kötü kontrollü (ortalama HbA1c %7.4) Tip 2 DM'li bireye farmokolojik ve diyet tedavisi uygulamışlar ve 3. ayda glisemik kontrolle sE-Selektin arasındaki ilişkiye bakmışlardır. Tedavi ile ortalama HbA1c %6.4'e düşerek hastaların diyabeti iyi kontrollü duruma gelmiştir. sE-Selektin'de tedavi sonrasında görülen anlamlı düşüşün metabolik kontrol ile sağlandığını ve sE-Selektin ile glisemik kontrol arasında anlamlı ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada tedavi öncesi diyabetli bireylerdeki kötü glisemik durum (ortalama HbA1c %9.29±0.42) tedavi sonrası düzelmesine (ortalama HbA1c %7.92±1.15) rağmen komplikasyonların oluşmaması için gereken %7'lik kritik düzeyin altına düşmemiştir. Bu nedenle; tedavi sonrasında plazmadaki sE-Selektin düzeyinin, sağlıklı bireylerde azalırken diyabetli gruplarda değişmemesi bireylerin glisemik kontrolleriyle ilişkili olabilir. Sağlıklı bireyler için sE-Selektin'in kandaki ortalama konsantrasyonu 39 ng/ml olduğu belirtilmiştir (Navarro-Hernández ve ark 2006). Periodontal tedavi ile SP grubundaki ortalama sE-Selektin düzeyi ortalama 40.46 ng/ml'den 28.04 ng/ml'ye düşmüştür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. DP ve DG grubunda ise sE-Selektin düzeyi Navarro-Hernández ve ark (2006) çalışmasında belirtilen sağlıklı bireylerdeki düzeyin oldukça üzerindedir ve periodontal tedavi sonucunda da bu durum değişmemiştir. Pischon ve ark (2007) 21 agresif periodontitisli bireye cerrahisiz periodontal tedavi ve antimikrobiyal tedavi uyguladıktan sonra serumdaki sICAM-1, sVCAM-1 ve sE-Selektin konsantrasyonuna bakmışlardır. Sadece sE-Selektin düzeyinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı değişim elde etmişlerdir. Tonetti ve ark (2007) ve D'Aiuto ve ark (2007) kronik periodontitisli ve sistemik olarak sağlıklı bireylerde bu çalışmanın bulgularımıza benzer şekilde sE-Selektin plazma seviyesinde tedavi

sonrasında azalma tespit etmişlerdir. Bu bulgulardan yola çıkarak; periodontitisin yol açtığı endotel hücre aktivasyonunun, periodontitisli bireylerde görülen kardiyovasküler rahatsızlıkların patogenezinde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. sICAM-1'in plazma konsantrasyonunda hiçbir grupta tedavi öncesine kıyasla tedavi sonrasında anlamlı değişim gözlenmemiştir. Benzer sonuçlar sistemik olarak sağlıklı agresif periodontitisli (Pischon ve ark 2007) ve kronik periodontitisli (Marcaccini ve ark 2009) bireylerde de gözlenmiştir. Diyabetli bireylerde de plazma sICAM-1 seviyesi cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında değişmediği belirtilmiştir (Lalla ve ark 2007). Beck ve Offenbacher (2002) çalışmalarında plazma sICAM-1 seviyesi ile sondlamada kanama arasında ilişki bulmuşlardır. Bu durumu, vasküler stresteki artışın sICAM-1'in sistemik olarak indüklenmesine ve dişetinde kanamaya sebep olmasına bağlamışlardır.

Periodontal hastalığın Tip 2 DM'li bireylerde olduğu gibi sistemik olarak sağlıklı bireylerde de hem periodonsiyumda hem de sistemik dolaşımda birçok etkisi mevcuttur. Bu çalışmayla cerrahisiz periodontal tedavinin hem diyabetli hem de sistemik olarak sağlıklı bireylerde periodontal hastalığın ağızdaki klinik periodontal parametreleri iyileştirdiği görülmüştür. Bununla birlikte ölçülen plazma ve DOS biyokimyasal parametrelerin çoğunun sistemik olarak sağlıklı bireylerde tedavi öncesine kıyasla anlamlı şekilde düşmesi cerrahisiz periodontal tedavinin periodonsiyumla birlikte sistemik enflamatuvar durum üzerine de etkili olduğunu ve endotelyal disfonksiyonu iyileştirebildiğini göstermektedir. Diyabetli gruplarda DOS ve plazma biyokimyasal parametrelerinde tedavi sonrası sağlıklı gruplara göre daha az biyokimyasal parametrede değişim gözlenmiştir. Bu durum; diyabetin yarattığı ve endotelyal hücre aktivasyonuna neden olan sistemik enflamatuvar durumun sadece cerrahisiz periodontal tedaviyle düzelemeyeceğini göstermektedir. Ayrıca bu güçlü sistemik enflamatuvar durum DOS'taki lokal yanıtın derecesini etkilemiş; diyet, egsersiz ve yaşam şartları gibi çalışmamızda kontrol edemediğimiz birçok faktör de bu sonuçların ortaya çıkmasında rol oynamış olabilir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Cerrahisiz periodontal tedavi ile hem sistemik olarak sağlıklı hem de Tip 2 DM'li bireylerde klinik periodontal parametrelerde iyileşme gözlendi.

2. Cerrahisiz periodontal tedavi DOS'ta DP grubunda herhangi bir biyokimyasal parametre üzerinde etkili olmazken, DG grubunda sadece sE-Selektin^{DOS} total miktarı anlamlı şekilde azaldı.

3. SP grubunda ise sICAM-1^{DOS}, sVCAM-1^{DOS} ve sE-Selektin^{DOS} total miktarları, SG grubunda ise sVCAM-1^{DOS} ve sE-Selektin^{DOS} total miktarlarında cerrahisiz periodontal tedavi sonrası düşüş anlamlıydı.

4. Cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında Tip 2 DM'li bireylerde HbA1c düzeyinin düştüğü görülmüştür.

5. Cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında plazmada DP ve DG gruplarında sadece sVCAM-1^{P} düzeyi, SP ve SG gruplarında ise sVCAM-1^{P} yanı sıra sE-Selektin^{P} düzeyi anlamlı şekilde azaldı. Tüm gruplarda sVCAM-1^{P} düzeyi tedavi sonrası anlamlı şekilde düşmesi periodontal tedavinin endotelyal disfonksiyon üzerine etkisinin değerlendirilmesinde sVCAM-1'in önemli bir parametre olabileceğini düşündürmüştür.

Adezyon molekülleri lökositlerin damar dışına çıkmalarını sağlayarak enflamatuvar süreci yönlendirebilmekte ve dişeti dokusundaki hücreler arası ve hücreler ile bakteriler arası ilişkileri düzenlemektedirler. Çalışmamızda diyabetli gruplarda klinik periodontal parametreler tedavi sonrası anlamlı bir şekilde değişirken sağlıklı gruplara kıyasla incelenen DOS biyokimyasal parametrelerin çok azında değişim gözlenmiştir. DOS'un plazmanın küçük bir göstergesi olması ve diyabetin endotel üzerinde yarattığı güçlü, şiddetli sistemik enflamatuvar durumun cerrahisiz periodontal tedavinin tek başına lokal biyokimyasal parametreleri düzeltmekte yetersiz kalmasına yol açtığı söylenebilir. sICAM-1^{DOS}'un tedavi öncesi total miktarı periodontitis gruplarında sE-Selektin^{DOS} total miktarının ise

gingivitis gruplarında daha yüksek olması ise bu adezyon moleküllerinin periodontal hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde önemli olabileceğini göstermektedir.

Adezyon molekül düzeylerinin sistemik olarak artması ise bireylerde aterosklerotik olayların ilk basamağını oluşturan endotelyal disfonksiyonun göstergesidir. Periodontal enflamasyonun ortadan kalkması ile sVCAM-1^{P} düzeyinin tüm gruplarda, sE-$Selektin^{P}$ düzeyinin ise sağlıklı gruplarda azalması cerrahisiz periodontal tedavinin endotelyal hücre aktivasyonunu azaltabildiğini ve lokal etkisinin yanında sistemik olarak da yarar sağlayabildiğini göstermektedir.

6. ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Tip 2 Diyabetli Hastalarda Periodontal Tedavinin Plazma ve Dişeti Oluğu Sıvısı Adezyon Molekülleri Düzeyi Üzerine Etkisi

Dt. Lerzan Nisa Uygun

Periodontoloji Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA–2009

Bu çalışmada Tip 2 Diyabetli ve sistemik olarak sağlıklı bireylerde cerrahisiz periodontal tedavinin hem plazma hem de dişeti oluğu sıvısı (DOS) çözülebilir İntersellüler Adezyon Molekülü-1 (sICAM-1), çözülebilir Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1 (sVCAM-1) ve çözülebilir E-Selektin (sE-Selektin) düzeyleri üzerine etkisini belirlemek amaçlanmıştır.

Araştırmada yer alan toplam 68 bireyden 4 grup oluşturuldu: 1) Kötü glisemik kontrolü olan Tip 2 Diabetes Mellitus (DM)'lu ve kronik periodontitisli 18 hasta (DP grubu) 2) Kötü glisemik kontrolü olan Tip 2 DM'li ve gingivitisli 18 hasta (DG grubu), 3) Sistemik olarak sağlıklı ve kronik periodontitisli 16 hasta (SP grubu) 4) Sistemik olarak sağlıklı ve gingivitisli 16 hasta (SG grubu). Tedavi öncesinde sondlama cep derinliği, klinik ataşman seviyesi, plak indeksi, gingival indeks skorları kaydedildi. Tüm bireylerden DOS örneklemelerinin yapıldığı seansta venöz kan örnekleri de elde edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere cerrahisiz periodontal tedavi yapıldı. Cerrahisiz periodontal tedaviden 3 ay sonra, klinik periodontal değerlendirmeler, DOS ve plazma örneklemeleri tekrarlandı. DOS ve plazma sICAM-1, sE-Selektin ve sVCAM-1 düzeyleri ELISA yöntemi ile belirlendi. Tedavi sonrası tüm klinik periodontal parametrelerde iyileşme meydana geldi. Tip 2 DM'li bireylerin HbA1c seviyelerindeki düşüş tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$). Cerrahisiz periodontal tedavinin DP grubunda DOS biyokimyasal parametreleri üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmezken, DG grubunda sadece sE-Selektin^{DOS} total miktarı anlamlı şekilde azalmış olarak bulundu ($p<0.01$). SP grubunda ise sICAM-1^{DOS}, sVCAM-1^{DOS} ve sE-Selektin^{DOS} total miktarları, SG grubunda ise sVCAM-1^{DOS} ve sE-Selektin^{DOS} total miktarlarının tedavi sonrası anlamlı şekilde azaldığı tespit edildi ($p<0.05$). Tüm gruplarda sVCAM-1'in plazma düzeyi tedavi sonrası anlamlı şekilde düştüğü belirlendi ($p<0.01$). sE-Selektin'in plazma düzeyindeki düşüş SP ($p<0.01$) ve SG ($p<0.05$) gruplarında tedavi sonrası anlamlıydı.

Bu çalışmanın sınırları içerisinde; periodontal tedavinin klinik parametrelerde tedaviye katılan tüm bireylerde anlamlı iyileşme meydana getirmesine rağmen, DOS ve plazma hücresel adezyon molekülleri düzeyini DM'li bireylerde daha az etkilediği görülmüştür. Planlanan yeni çalışmalarla periodontal tedavinin bu parametreler üzerine Tip 2 DM'li bireylerde etkisinin değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Hücresel adezyon molekülleri; plazma; dişeti oluğu sıvısı; cerrahisiz periodontal tedavi.

7. SUMMARY

Influence of Nonsurgical Periodontal Therapy on Soluble Adhesion Molecule Levels in Plasma and Gingival Crevicular Fluid of Type 2 Diabetes Mellitus Patients

The objective of this study was to evaluate the effect of nonsurgical periodontal therapy on plasma and gingival crevicular fluid (GCF) Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1), Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (sVCAM-1) and sE-Selectin levels.

In this study 4 groups were constituted from the total of 68 volunteers. 1) 18 Type 2 Diabetes Mellitus (DM) patients with bad glyceamic control and chronic periodontitis (DP group) 2) 18 DM and gingivitis patients (DG group) 3) 16 systemically healthy chronic periodontitis patients (SP) 4) 16 systemically healthy gingivitis patients (SG). At baseline, probing depths, clinical attachment level, plaque index and gingival index were recorded. GCF and blood samples were obtained from patients. Following baseline measurements and sampling, non-surgical periodontal treatment including scaling and root planning was performed to all participants. At 3rd month, clinical measurements and GCF and plasma sampling were repeated. GCF and plasma sICAM-1, sE-Selectin and sVCAM-1 levels were determined by ELISA method. After non-surgical periodontal treatment all clinical periodontal parameters and glyceamic control of DM patients were improved. In DP group non-surgical periodontal treatment had no effect on GCF parameters but in DG group only sE-Selectin total amount was significantly decreased after the treatment ($p<0.01$). In SP group GCF sICAM-1, sE-Selectin and sVCAM-1 total amounts, in SG group sVCAM-1 and sE-Selectin total amounts were decreased significantly after treatment ($p<0.05$). Change in sVCAM-1 plasma levels were significant in all groups after periodontal treatment ($p<0.01$). In SP and SG groups plasma sE-Selectin levels were reduced significantly after periodontal treatment ($p<0.01$).

Within the limits of this study; periodontal treatment has proved to be less effective in DM patients on GCF and plasma cellular adhesion molecules compared to systemically healthy patients. Further studies with more subjects have to be planned to evaluate the effect of periodontal treatment on these parameters in DM patients.

Keywords: Cellular adhesion molecules; plasma; gingival crevicular fluid; non-surgical periodontal treatment.

8. KAYNAKLAR

Adriaens PA, Adriaens LM. Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. Periodontol 2000, 2004; 36:121-145.

Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. FASEB J, 1994; 8: 504-512.

Almas K, Al-Qahtani M, Al-Yami M, Khan N. The relationship between periodontal disease and blood glucose level among type II diabetic patients. J Contemp Dent Pract, 2001; 4: 18-25.

American Academy of Periodontology. Informational Paper: The Pathogenesis of Periodontal Diseases. J Periodontol, 1999; 70: 457-470.

American Diabetes Association. Diabetic retinopathy. Diabetes Care, 2002; 1: 90-93.

American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 2003; .26: 5-20

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 2006; 29: 43-48.

Andreassen AK, Nordoy I, Simonsen S, Ueland T, Muller F, Froland SS. Levels of circulating adhesion molecules in congestive heart failure and after heart transplantation. Am J Cardiol, 1998; 81: 604–608.

Andriankaja OM, Genco RJ, Dorn J, Dmochowski J, Hovey K, Falkner KL, Trevisan M. Periodontal disease and risk of myocardial infarction: The role of gender and smoking. Eur J Epidemiol; 2007, 22: 699-705.

Apatzidou DA, Kinane DF. Quadrant root planing versus same-day fullmouth root planing. J Clin Periodontol, 2004; 31: 152-159.

Aplin AE, Howe A, Alahari SK, Juliano RL. Signal Transduction and Signal Modulation by Cell Adhesion Receptors: The Role of Integrins, Cadherins, Immunoglobulin-Cell Adhesion Molecules, and Selectins. Pharmacol Rev, 1998; 50: 197-263.

Armitage GC. Periodontal disease: Diagnosis. Ann Periodontol, 1996; 1: 37.

Barnett CC, Moore EE, Mierau GW, Partrick DA, Biffl WL, Elzi DJ, et al. ICAM-1-CD18 interaction mediates neutrophil cytotoxicity through protease release. Am J Physiol, 1998; 274: 1634-1644.

Beck JD, Offenbacher S. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: a state of the art review. Ann Periodontol, 2001; 6 -9.

Beck JD, Offenbacher S. Systemic Effects of Periodontitis. Epidemiology of Periodontal Disease and Cardiovascular Disease. J Periodontol, 2005; 76: 2089-2100.

Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and Aterosclerosis. JAMA, 2002; 287: 2570-2581.

Bergman RN, Ader M. Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Trends Endocrinol Metab, 2000; 11: 351-356.

Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and aterosclerosis (Review). Aterosclerosis, 2003; 170; 191-203.

Bloomgarden Z.T. Pathogenesis of type 2 diabetes, vascular disease and neuropathy. Diabetes Care, 2000; 24: 1115-1119.

Bollen, CML, Mongardini C, Papaioannou W, van Steenberghe D, Quirynen, M. The effect of a one-stage fullmouth disinfection on different intra-oral niches. Clinical and microbiological observations. J Clin Periodontol, 1998; 25: 56–66.

Caterina R Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. Cur Op Clin Nutr Met Care, 2000; 3: 453-467.

Christgau M, Palitzsch K-D, Schmalz G, Kreiner U Frenzel S. Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus. J Clin Periodontol, 1998; 25: 112-124.

Clafeey N, Polyzois I, Ziaka P. An overview of nonsurgical and surgical therapy. Periodontol. 2000, 2004; 36: 35-44.

Clivir Learning Community. Management of atherosclerosis symptoms and treatment. 2009. www.clivir.com/pictures/heart_disease/athero.jpg.

Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: An evidence-based perspective of scaling and root planing. J Clin Periodontol, 2002; 29: 6-16.

Collins RG, Velji R, Guevara NV, Hicks MJ, Chan L, Beaudet AL. P-Selectin or intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 deficiency substantially protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. J Exp Med, 2000; 191: 189–194.

Colwell JA, Lopes-Virella M, Halushka PV. Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes mellitus. Diabetes Care, 1981; 4: 121-133.

Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U, Campagnola M, Davoli A, Rigoni A, Zenti MG, Pastorino AM, Lo Cascio V. E-selectin plasma concentration is influenced by glycaemic control in NIDDM patients: possible role of oxidative stress. Diabetologia, 1997; 40: 584-589.

Crowther MA. Pathogenesis of aterosclerosis. Hematology, 2005; 1: 436-441.

Cugini, MA, Haffajee AD, Smith C, Kent RL, Socransky SS. The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12-month results. J Clin Periodontol, 2000; 27: 30– 36.

Cutler CW, Machen RL, Jotwani R, Iacopino AM. Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hyperlipidemia. J Periodontol, 1999; 70: 1313-1321.

Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1 in early atherosclerosis. J Clin Invest, 2001; 107: 1255–1262.

da Cruz GA, de Toledo S, Sallum EA, Sallum AW, Ambrosano GM, de Cássia Orlandi Sardi J, da Cruz SE, Gonçalves RB. Clinical and laboratory evaluations of non-surgical periodontal treatment in subjects with diabetes mellitus. J Periodontol, 2008; 79: 1150-1157.

Dağ A, Firat ET, Arikan S, Kadiroğlu 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.

D'Aiuto F, Parkar M, Tonetti MS. Acute effects of periodontal therapy on bio-markers of vascular health.. J Clin Periodontol, 2007; 34: 124-129.

De Caterina R, Basta G, Lazzerini G, Dell'Omo G, Petrucci R, Morale M, Carmassi F, Pedrinelli R. Soluble vascular cell adhesion molecule–1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997; 2646-2654.

De Pommereau V, Dargent-pare C, Robert JJ, Brion M. Periodontal status in insulin-dependent diabetic adolescent. J Clin Periodontol, 1992; 19: 628-632.

Decode Study Group. Glucose tolerance and mortality. Comparison of WHO and ADA diagnostic criteria. Lanset, 1999; 354; 617-621.

Dorn BR, Burks JN, Seifert KN, Progulske-Fox A. Invasion of endothelial and epithelial cells by strains of Porphyromonas gingivalis. FEMS Microbiol Lett, 2000; 15;187: 139-144.

Drisko CH. Nonsurgical periodontal therapy. Periodontol 2000, 2001; 25:77-88.

Elhadd TA, Kennedy G, Robb R, McLaren M, Jung RT, Belch JJ. Elevated soluble cell adhesion molecules E-selectin and intercellular cell adhesion molecule-1 in type-2 diabetic patients with and without asymptomatic peripheral arterial disease. Int Angiol, 2004; 23: 128-133.

Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Periodontol, 1991; 62:123-131.

Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1beta and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. J Periodontol, 2004; 75: 1203-1208.

Ervasti T, Knuuttila M, Pohjamo L, Haukipuro K. Relation between control of diabetes and gingival bleeding. J Periodontol, 1985; 56: 154-157.

Etzioni A. Adhesion molecules their role in health and disease. Pediatr Res, 1996; 39: 191-198.

Faria-Almeida R, Navarro A, Bascones A. Clinical and metabolic changes after conventional treatment of type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. J Periodontol, 2006; 77: 591-598.

Feskens EJ, Kromhout D. Glucose tolerance and the risk of cardiovascular disease: the Zutphen Study. J Clin Epidemiol, 1992; 45: 1327-1334.

Fıratlı E, Ünal T, Saka N, Onan U, Sivas A, Öz H. Serum fructosamine correlates with gingival index in children with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). J Clin Periodontol, 1994; 21: 565-568.

Flemming TF. Periodontitis. Ann Periodontol, 1999; 4: 32–37.

Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup PJ. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. J Clin Periodontol, 2006; 33: 401-407.

Fraser HS, Palmer RM, Wilson RF, Coward PY, Scott DA. Elevated systemic concentrations of soluble ICAM-1 (sICAM) are not reflected in the gingival crevicular fluid of smokers with periodontitis. J Dent Res, 2001; 80: 1643-1647.

Fruebis J, Gonzalez V, Silvestre M, Palinski W. Effect of probucol treatment on gene expression of VCAM-1, MCP-1, and M-CSF in the aortic wall of LDL receptor-deficient rabbits during early atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997; 17: 1289-1302.

Geerts SO, Nys M, De Mol P, et al. Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: Association with periodontitis severity. J Periodontol, 2002; 73: 73-78.

Gemmell E, Walsh LJ, Savage NW, Seymour GJ. Adhesion molecule expression in chronic inflammatory periodontal disease tissue. J Periodontal Res, 1994; 29: 46:53.

Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes and periodontal infections. J Periodontol, 2005; 76: 2075-2084.

Glurich I, Grossi S, Albini B, Ho A, Shah R, Zeid M, Baumann H, Genco RJ, De Nardin E. Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. Clin Diagn Lab Immunol, 2002; 9: 425-432.

Guerci B, Kearney-Schwartz A, Böhme P, Zannad F, Drouin P. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Part 1: physiology and methods for exploring the endothelial function. Diabetes Metab, 2001; 27: 425-434.

Gustke C.J. Treatment of periodontitis in the diabetic patient. A critical review. J Clin Periodontol, 1999; 26: 133-137.

Haake SK, Newman MG, Nisengard RJ, Sanz M. Periodontal Microbiology In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA, editors. Clinical Periodontology, 9th Ed, New York, WB Saunders Company, 2002, 96-112.

Hadi AR, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in Diabetes mellitus (Review). Vasc Health Risk Manag, 2007; 3: 853-876.

Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med, 1998; 339: 229-234.

Hannigan E, O'Connell DP, Hannigan A, Buckley LA. Soluble cell adhesion molecules in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. J Periodontol, 2004; 75: 546-550.

Haque S, Bruce IN. Therapy insight: systemic lupus erythematosus as a risk factor for cardiovascular disease. In Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2005; 2: 423-430.

Hayashi J, Saito I, Ishikawa I, Miyasaka N. Effects of cytokines and periodontopathic bacteria on leukocyte function associated antigen 1/ intracelluler adhesion molecule 1 pathway in adult periodontitis. Infect Immun, 1994; 62; 5205–5212.

Herrmann J, Lerman A. The endothelium: Dysfunction and beyond. J Nuc Cardiol, 2001; 8: 197-206.

Holt R.I. Diagnosis, epidemiology and pathogenesis of diabetes mellitus. Br J Psychiatry, 2004; 184: 55-63.

Hope SA, Meredith IT. Cellular adhesion molecules and cardiovascular disease. Part I. Their expression and role in atherogenesis. Intern Med J, 2003; 33(8): 380-386.

Hordijk PL. Endothelial signalling events during leukocyte transmigration. FEBS J, 2006; 273: 4408-4415.

Hou GL, Tsai CC. Clinical observations of the effects of nonsurgical periodontal therapy on human periodontal disease. II. Ultrasonic scaling and root planing for 6 months. Int J Periodontics Restorative Dent, 1989; 5: 72-86.

Hugoson A, Thorstensson H, Falk H, Kuylenstierna J. Periodontal conditions in insulin-dependent diabetics. J Clin Periodontol, 1989; 16: 215-223.

Hou LT, Liu CM, Rossomando EF. Crevicular interleukin-1 beta in moderate and severe periodontitis patients and the effect of phase I periodontal treatment. J Clin Periodontol, 1995; 22:162-167.

Hung HC, Douglass CW. Meta-analysis of the effect of scaling and root planning, surgical treatment and antibiotic therapies on periodontal probing depth and attachment loss. J Clin Periodontol, 2002; 29: 975-986.

Huo Y, Ley K. Adhesion molecles and atherogenesis. Acta Physiol Scand, 2001; 173: 35-43.

Husueh WA, Quinones MJ. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. Am J Cardiol, 2003; 92: 10J-17J.

Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selektin in carotid atherosclerosis. The Aterosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation, 1997; 96, 4219-4225.

Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships. Ann Periodontol, 2001; 6: 125–137.

Inoue T, Matsunaga R, Sakai Y,et al. Insulin resistance affects endothelium-dependent acetyl choline-induced coronary artery response. Eur Heart J, 2000; 21: 895-900.

Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, et al. The effects 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.

Janket S.J, 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.

Jellinger PS, Davidson JA, Blonde L, et al. ACE/AACE Diabetes Road Map Task Force. Road maps to achieve glycemic control in type 2 diabetes mellitus: ACE/AACE Diabetes Road Map Task Force. Endocr Pract, 2007;13: 260–268.

Jeppsson, JO, Kobold, U, Ban, J, et al. Approved IFCC referance method for the measurement of HbA1c in human blood. Clin Chem Lab Med, 2002; 40: 78-89.

Jansson PA. Endothelial dysfunction in insulin resistance and type 2 diabetes (Review). J Intern Med, 2007; 262: 173–183.

Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients. Diabetes Care, 2001; 24: 1433-1437.

Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Molvar M.P, Dyer J.K, Bates RE. Long-term evaluation of periodontal therapy: I. Response to 4 therapeutic modalities. J Periodontol, 1996; 67: 93–102.

Katz J, Bhattacharyya I, Farkhondeh-Kish F, Perez FM, Caudle RM, Heft MW. Expression of the receptor of advanced glycation end products in gingival tissues of type 2 diabetes patients with chronic periodontaldisease: A study utilizing immunohistochemistry and RT-PCR. J Clin Periodontol, 2005; 32: 40-44.

Kıran 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

Kinane DF, Bartold PM. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. Periodontol 2000, 2007; 43: 278–293.

Kinane DF, Attström R. Advances in the pathogenesis of periodontitis. J Clin Periodontol, 2005; 32: 130-131.

Kirwan JP, Varastehpour A, Jing M, et al. Reversal of insulin resistance postpartum is linked to enhanced skeletal muscle insulin signaling. J Clin Endocrinol Metab, 2004; 89: 4678-4784.

Krugluger W, Nell A, Solar P, Matejka M, Boltz G. Influence of sE-Selektin and sL-Selektin on the regulation of cell migration during chronic periodontitis. J Periodontal Res, 1995; 30: 198-203.

Kumar D. Diabetic peripheral neuropathy: effectiveness of electrotherapy and amitriptyline for symptomatic relief. Diabetes Care, 1998; 21: 1322-1325.

Kurt İ. Glikozile hemoglobin (hba1c) ölçümü ve diabetes mellitusun uzun dönem glisemik kontrolünde kullanılması. Gülhane Tıp Dergisi, 2003; 45: 387-395.

Kuru L, Kirby AC, Griffiths GS, Petrie A, Olsen I. Changes in soluble adhesion molecules in gingival crevicular fluid following periodontal surgery. J Periodontol, 2005; 76: 526-533.

Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. Stroke, 1994; 25:1157-1164.

Lalla E, Cheng B, Lal S, Tucker S, Greenberg E, Goland R, Lamster IB. Periodontal changes in children and adolescents with diabetes. Diabetes Care, 2006; 29: 295-299.

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.

Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA, Bucciarelli L, Jerud AP, Tucker S, Lu Y, Papapanou PN, Schmidt AM. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003; 23: 1405-1411.

Ley K. Molecular mechanisms of leukocyte recruitment in the inflammatory process. Review. Cardiovasc Res, 1996; 32: 733-742.

Li L, Messas E, Batista EL Jr, Levine RA, Amar S. Porphyromonas gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. Circulation, 2002; 19;105: 861-867.

Littler AJ, Buckley CD, Wordsworth P, Collins I, Martinson J, Simmons DL. A distinct profile of six soluble adhesion molecules (ICAM-1, ICAM-3, VCAM-1, E-selectin, L-selectin and P-selectin) in rheumatoid arthritis. J Rheumatol, 1997; 36: 164-169.

Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. J Periodontol, 2005; 76, 2106-2115.

Lowe GO. The Relationship Between Infection, Inflammation, and Cardiovascular Disease: An Overview Ann of Periodontol, 200l; 6: 1-8.

Löe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. Diabetes Care, 1993; 16, 329–334.

Löe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. Acta Odontol Scand, 1963; 21: 533-551.

Lösche W, Karapetow F, Pohl A, Pohl C, Kocher TJ. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. J Clin Periodontol, 2000; 27: 537-541.

Lu H.K, Yang PC. Cross-sectional analysis of different variables of patients with non-insulin dependent diabetes and their periodontal status. Int J Periodont Rest, 2004; 24: 71-79.

Madden TE, Herriges B, Boyd LD, Laughlin G, Chiodo G, Rosenstein D. Alterations in HbA1c following minimal or enhanced non-surgical, non-antibiotic treatment of gingivitis or mild periodontitis in type 2 diabetic patients: a pilot trial. J Contemp Dent Pract, 2008; 9: 9-16.

Maiti R, Agrawal NK. Atherosclerosis in diabetes mellitus: Role of inflammation. Indian J Med Sci, 2007; 61:292-306.

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.

Masaka T, Hayashi J, Ischikawa I. Soluble CD14-dependent ICAM-1 induction by P. gingivalis lipopolysaccharide in human gingival fibroblasts. J Periodontol, 1999; 70: 772-777.

Mattila KJ, Pussinen PJ, Paju S. Dental Infections and Cardiovascular Diseases: A Review. J Periodontol, 2005; 76: 2085-2088.

Mattson JS, Cerutis R. Diabetes mellitus. A review of the literature and dental implications. Compend Contin Educ Dent, 2001; 22: 757–772.

Matsumoto K, Nakamura H, Ueki Y, Tominaga T, Miyake S. Correction of hyperglycaemia reduces insulin resistance and serum soluble E-selectin levels in patients with Type 2 DM. Diabet Med, 2001; 18: 224-228.

Matsumoto K, Sera Y, Nakamura H, Ueki Y, Miyake S. Serum concentartions of soluble adhesion molecules are related to degree of hyperglycemia and insulin resistance in patients with type 2 DM. Diabetes Res Clin Practice, 2002; 55: 131-138.

Matu NK, Stephen L, Lalloo R. Prevalence and severity of periodontal disease: type 2 diabetics versus non-diabetics. SADJ, 2009; 64: 66-68.

Matz R. The target for good glycemic control should be an HbA1c concentration of less than 0.07. West J Med, 2000; 173: 179-180.

Mealey B.L., Moritz A.J. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. Periodontol 2000, 2003; 32: 59-81.

Mealey B.L., Oates T.W. Diabetes mellitus and periodontal diseases. J Periodontol, 2006; 77:1289-1303.

Mealey BL, Klokkevold PR. Periodontal Medicine: Impact of Periodontal Infection on Systemic Health. In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA, editors. Clinical Periodontology, 9th Ed, New York, WB Saunders Company, 2002, 229-244.

Mealey BL, Rose LF. Diabetes Mellitus and inflammatory periodontal diseases. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2008; 15: 135-141.

Meigs JB, Hu FB, Rifai NF, Manson JE. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabets mellitus. JAMA, 2004; 291: 1978-1986.

Mensah GA. Healthy endothelium: the scientific basis for cardiovascular health promotion and chronic disease prevention. Vascul Pharmacol, 2007; 46: 310-314.

Mercanoğlu F, Oflaz H, Oz O, Gökbuget AY, Genchellac H, Sezer M, Nişanci Y, Umman S Endothelial dysfunction in patients with chronic periodontitis and its improvement after initial periodontal therapy. J Periodontol, 2004; 75: 1694-1700.

Mızrak T, Güncü GN, Çağlayan F, Balcı TA, Aktar GS, İpek J. Effect of a controlled-release chlorhexidine chip on clinical and microbiological parameters and prostaglandin E2 levels in gingival crevicular fluid. J Periodontol, 2006; 77: 437-443.

Miyasaki KT, Nisengard RJ, Hake SK. Immunity and inflammation: Basic Concepts in Clinical Periodontology In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA, editors. Clinical Periodontology, 9th Ed, New York, WB Saunders Company, 2002, 64-73.

Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA. The continuing increase of diabetes in the US. Diabetes Care, 2001; 24: 412.

Molé N, Kennel-de March A, Martin G, Miller N, Béné MC, Faure GC. High levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in crevicular fluid of periodontitis patients with plaque. J Clin Periodontol, 1998; 25: 754-758.

Nathan DM, Buse JB, Davidson MB. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care, 2006; 29: 1963–1972.

National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Diseases (NIDDK). Diabetic neuropathies: the nerve damage of diabetes. http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/neuropathies/, 2008; 09–3185.

Navarro-Hernández RE, Oregón-Romero E, Rangel-Villalobos H, Vázquez-Del Mercado M, Ruiz-Quezada SL, Maldonado-González M, Torres-Vitela R, Muñoz-Valle JF. sE-Selectin expression and A561C polymorphism in relation to rheumatoid arthritis clinical activity. J Rheumatol, 2006; 33: 1968-1972.

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.

Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. J Periodontol, 2001; 72:1221-1227.

Noguchi K, Umeda M, Takeuchi Y, Huang Y, Koshy G, Ishikawa I. Effects of nonsurgical periodontal therapy on the microbiota. Periodontol 2000, 2004; 36: 98-120.

Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. Lancet, 2002; 359: 2140-2144.

Novak MJ. Classification of diseases and conditions affecting the periodontium. In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA, editors. Clinical Periodontology, 9th Ed, New York, WB Saunders Company, 2002, 64-73.

Nunn M.E. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. Periodontol 2000, 2003; 32: 11-23.

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.

Odetti P, Traverso N, Cosso L, Noberasco G, Pronzato MA, Marinari UM. Good glycemic control reduces oxidation and glycation end-products in collagen of diabetic rats. Diabetologia, 1996; 39:1440-1447.

Oezcakir C, Fekry-Khedr M, Mericske-Stern R. Detection and measurements of soluble intercellular adhesion molecules at implants and teeth: a comparative study. Clin Implant Dent Relat Res, 2005; 7: 173-179.

Okouchi M, Okayama N, Imai S, Omi H, Shimizu M, Fukutomi T, Itoh M. High insulin enhances neutrophil transendothelial migration through increasing surface expression of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 via activation of mitogen activated protein kinase. Diabetologia, 2002; 45: 1449-1456.

Oliver RC. Ternoven T. Diabetes a risk factor for periodontitis in adults. J Periodontol, 1994; 65: 530-538.

Otsuki M, Hashimoto K, Morimoto Y, Kishimoto T, Kasayama S. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in atherosclerotic NIDDM patients. Diabetes, 1997; 46: 2096-2101.

Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. Circulation, 2000; 102: 2165-2168.

Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Circulation, 2003; 107: 499-511.

Peters A, Galier P. Quality assurance in diabetes. In: Taylor SI, editor. Current Review of Diabetes, Philadelphia, Current Medicine Inc, 1999:115-122.

Peter K, Nawroth P, Conradt C, North T, Weiss T, Boehme M, et al. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 correlates with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, P-selectin, and thrombomodulin. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997; 17:505-512.

Pischon N, Hägewald S, Kunze M, Heng N, Christan C, Kleber BM, Müller C. Bernimoulin JP. Influence of periodontal therapy on the regulation of soluble cell adhesion molecule expression in aggressive periodontitis patients. J Periodontol, 2007, 78: 683-690.

Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. Am J Med. 1999;107: 85–97.

Pussinen PJ, Alfthan G, Tuomilehto J, Asikainen S, Jousilahti P. High serum antibody levels to Porphyromonas gingivalis predict myocardial infarction. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2004; 11: 408-411.

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.

Rhodes CJ. Type 2 diabetes, a matter of β cell life and death. Science, 2005; 307: 380-384.

Ridker PM, Cushman M, Stamper MJ, Tracey RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med, 1997; 336: 973-979.

Rodrigues D. C, Taba M, Novaes A, Souza S. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. J Periodontol, 2003; 74: 1361-1367.

Ryan ME, Carnu O, Kamer A. The influence of diabetes on the periodontal tissues. J Am Dent Assoc, 2003; 134: 34S-40S.

Ryysy L, Yki-Järvinen H. Improvement of glycemic control by 1 year of insulin therapy leads to a sustained decrease in sE-Selectin concentrations in type 2 diabetes. Diabetes Care, 2001; 24: 549-554.

Sagripanti A, Carpi A. Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium. Biomed Pharmacother, 2000; 54: 107-111.

Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Lang NP, Offenbacher S. Monocytic TNF-a secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. J Clin Periodontol, 1997; 24: 8-16.

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.

Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, Shlossman M, Bennett PH, Genco R, Knowler WC. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. Diabetes Care, 2005; 28: 27-32.

Schmidt A.M, 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.

Segelnick SL, Weinberg MA. Reevaluation of initial therapy: When is the appropriate time? J Periodontol, 2006; 77: 1-4.

Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R, Bratschko RO, Pilger E. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. Endothelial Dysfunction in Patients With Chronic Periodontitis and Its Improvement After Initial Periodontal Therapy. Am Heart J, 2005; 149: 1050-1054.

Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ, Genco RJ.Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. J Am Dent Assoc, 1990; 121: 532-536.

Signorelli SS, Mazzarino MC, Spandidos DA, Malaponte G. Proinflammatory circulating molecules in peripheral arterial disease (Review). Int J Mol Med, 2007; 20: 279-286.

Silness J, Löe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. Acta Odontol Scand, 1964; 22: 121-135.

Song Y, Manson JE, Tinker L, Rifai N, Cook NR, Hu FB, Hotamisligil GS, Ridker PM, Rodriguez BL, Margolis KL, Oberman A, Liu S. Circulating levels of endothelial adhesion molecules and risk of diabetes in an ethnically diverse cohort of women. Diabetes, 2007; 56: 1898-1904.

Sonoki K, Nakashima S, Takata Y, Naito T, Fujisawa K, Ootsubo T, Wakisaka M, Iwase M, Iida M, Yokota M. Decreased lipid peroxidation following periodontal therapy in type 2 diabetic patients. J. Periodontol, 2006; 77: 1907-1913.

Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes. Ann Periodontol, 2001; 6: 91–98.

Steiner M, Reinhardt KM, Krammer B, Ernst B, Blann AD. Increased levels of soluble adhesion molecules in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus are independent of glycaemic control. Thromb Haemost, 1994; 72: 979-984.

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.

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.

Tan K. Dyslipidaemia, inflammation and endothelial dysfunction in diabetes mellitus. International Congress Series, 2004; 1262: 511-514.

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.

Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. Dent Clin North Am, 2005; 49: 491-516.

Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases. Ann Periodontol, 2001; 6: 99-112.

Ternoven T, Karjalainen K. Periodontal disease related to diabetic status. J Clin Periodontol, 1997; 24: 505-510.

Ternoven T, Oliver RC. Long-term control of diabetes mellitus and periodontitis. J Clin Periodontol, 1993; 20: 431-435.

Tervonen T, Knuuttila M. Relation of diabetes control to periodontal pocketing and alveolar bone level. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1986; 61: 346-349.

Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. N Engl J Med, 2007; 1; 356: 911-920.

Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. Haraszthy VI, Zambon JJ. J Periodontol; 2000; 71: 1554-1560.

Vandekerckhove BNA, Bollen, CML, Dekeyser C, Darius P, Quirynen M. Full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections. Long-term clinical observations of a pilot study. J Periodontol, 1996; 67: 1251–1259.

Vinik AI, Vinik E. Prevention of the complications of diabetes. Am J Manag Care, 2003; 9: 63-80.

Virkamäki A, Puhakainen I, Koivisto VA, Vuorinen-Markkola H, Yki-Järvinen H Mechanisms of hepatic and peripheral insulin resistance during acute infections in humans. J Clin Endocrinol Metab, 1992; 74: 673-679.

Wautier J-L, Schmidt AM. Protein Glycation. A Firm Link to Endothelial Cell Dysfunction. Circ Res, 2004; 95: 233-238.

Weber C, Fraemohs L, Dejana E. The role of junctional adhesion molecules in vascular inflammation. Nat Rev Immunol, 2007; 7: 467-477.

Willershausen-Zönnchen B, Lemmen C, Hamm G. Influence of high glucose concentrations on glycosaminoglycan and collagen synthesis in cultured human gingival fibroblasts. J Clin Periodontol, 1991; 18: 190-195.

Wikipedia. Ateroskleroz 2005. http://tr.wikipedia.org/wiki/Dosya:Anatomy_artery_tr.png.

Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Falkner KL, Dorn JP, Sempos CT. Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors. Serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. Am J Epidemiol, 2000; 151: 273-282.

Yalçın R, Cemri M, Boyacı B, Timurkaynak T, Akata D, Ünlü M. Koroner arter hastalığı. Gazi Medical Journal, 2006; 17: 1-33.

Yavuzyilmaz E, Yamalik N, Bulut S, Ozen S, Ersoy F, Saatçi U. The gingival crevicular fluid interleukin-1 beta and tumour necrosis factor-alpha levels in patients with rapidly progressive periodontitis. Aust Dent J, 1995; 40: 46-49.

Yenigün M., Ener N. Diabetes mellitus'un Tarihçesi. In: Yenigün M ed. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. İstanbul: Nobel Tıp Kitabeleri; 2001, s 3-6.

Zeitler H, Ko Y, Zimmermann C, Nickenig G, Glänzer K, Walger P, Sachinidis A, Vetter H. Elevated serum concentrations of soluble adhesion molecules in coronary artery disease and acute myocardial infarction Eur J Med Res, 1997; 29; 2: 389-394.

9. ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında İstanbul'da doğdu. İlköğrenimini Beykoz İshakağa İlkokulu'nda 1993'te, ortaöğrenimini İstek Vakfı Özel Bağlarbaşı Belde Lisesi'nde 2000 yılında tamamladı. Aynı yıl öğrenimine başladığı İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi'nden 2005 yılında mezun oldu. 2005 yılında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora programına başladı. Halen aynı Anabilim Dalında doktora öğrencisi olarak görev yapmaktadır.