T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİYE EK OLARAK YAPILAN DİYOD LAZER DEKONTAMİNASYON UYGULAMASININ PERİODONTAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Emrah KOÇAK

DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Sema S. HAKKI

KONYA-2014

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİYE EK OLARAK YAPILAN DİYOD LAZER DEKONTAMİNASYON UYGULAMASININ PERİODONTAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Emrah KOÇAK

DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Sema S. HAKKI

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 11102014 proje numarası ile desteklenmiştir

KONYA-2014

ii. ÖNSÖZ

Bana olan destek ve güvenlerini her zaman hissettiğim, maddi ve manevi hiçbir desteği benden esirgemeyen, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip annem Fatma Koçak, babam Ahat Koçak, ablam Bilge Balım ve sevgili eşim Melis Koçak'a,

Çocukluğum boyunca laik, demokratik ve Atatürkçü bir birey olmam için bana destek olan merhum dedem Şükrü Nail Koçak ve amcam Abdullah Koçak'a,

Tezimin planlanması ve yürütülmesinde olduğu kadar, doktora eğitimim boyunca benimle tüm bilimsel tecrübesini paylaşan, hiçbir konuda desteğini benden esirgemeyen, her durumda sabırla bana güler yüzünü gösteren doktora danışmanım Sayın Prof. Dr. Sema Sezgin Hakkı'ya,

Doktora eğitimim süresince üzerimde emeği geçen çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Tamer Ataoğlu, Sayın Prof. Dr. İsmail Marakoğlu, Sayın Prof. Dr. Mihtikar Gürsel, Sayın Prof. Dr. Nilgün Özlem Alptekin, Sayın Prof. Dr. İsmet Duran'a,

Tezimin istatistik analizlerinde bana yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Seyit Ali Kayış'a,

Tezimin planlanması ve uygun hastaların toparlanması konusunda bana yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Levent Kebapçılar'a,

Tezimin laboratuar incelemelerinde bana yardımcı olan Niyazi Dündar'a,

Bölümdeki tüm arkadaşlarım ve dostlarıma,

Projemizi desteklediği için Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne ;

Tüm içtenliğimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

iii. İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi-vii
1.GİRİŞ	1
1.1. Periodontal Hastalığın Patogenezi	2
1.2. Diyabet	3
1.3. Epidemiyoloji	4
1.4. Etiyopatogenez	5
1.4.1. Tip 1 Diyabet (İnsüline Bağımlı Diyabet)	5
1.4.2. Tip 2 Diyabet	6
Preklinik Diyabet Dönemi	7
Glikoz İntoleransı Dönemi	7
Erken Klinik Diyabet Dönemi	7
Klinik Diyabet Dönemi	7
1.4.3. Diyabet İçin Tanı Kriterleri	8
1.4.4. Tip 2 Diyabetin Belirtileri	9
1.4.5. Glisemik Kontrolün Değerlendirilmesi	9
Kan Şekeri Ölçüm Cihazı (Glukometre)	9
Glikolize Hemoglobin (HbA1c) Seviyesi	10
1.4.6. Diyabetin Komplikasyonları	10
Akut Komplikasyonlar	10
Kronik Komplikasyonlar	10
1.4.7. Diyabet-Ağız Hastalıkları İlişkisi	11
1.4.8. Diyabet-Periodontal Hastalık İlişkisi	11
Diyabetin Priodontal Dokular Üzerine Etkileri	12
Tip 2 Diyabetin Peridontitisi Etkileyebileceği Olası Mekanizmalar	13
Periodontitisin Diyabet Üzerine Etkileri	17
Periodontitisin Diyabeti Etkileyebileceği Olası Mekanizmalar	17
1.5. Sitokinler	18
1.5.1. IL-1	19
1.5.2. IL-6	20
1.5.3. IL-8	21

1.6. ICAM 21
1.7. VCAM 22
1.8. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) 23
1.9. Salya 24
1.10. Lazer 25
2. GEREÇ ve YÖNTEM 29
2.1. Çalışma Grupları 29
2.2. Klinik Periodontal Değerlendirme 31
2.2.1. Sondlama Cep Derinliği 32
2.2.2. Klinik Ataçman Seviyesi 32
2.2.3. Plak İndeksi (Silness ve Löe 1964) 32
2.2.4. Gingival İndeks (Löe ve Silness 1963) 32
2.3. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) Örneklerinin Elde Edilmesi 33
2.4. Salya Örneklerinin Elde Edilmesi 33
2.5. Tedavi 33
2.5.1. Diyod Lazer Uygulaması 33
2.6. DOS IL-1β, IL-6, IL-8, ICAM, VCAM Düzeylerinin Belirlenmesi 34
2.6.1. IL-1β Miktarının Belirlenmesi 34
2.6.2. IL-6 Miktarının Belirlenmesi 34
2.6.3. IL-8 Miktarının Belirlenmesi 35
2.6.4. ICAM Miktarının Belirlenmesi 35
2.6.5. VCAM Miktarının Belirlenmesi 35
2.7. Verilerin İstatistiksel Analizi 36
3. BULGULAR 37
4. TARTIŞMA 67
5.SONUÇ ve ÖNERİLER 77
6.ÖZET 78
7.SUMMARY 79
8.KAYNAKLAR 80
9.EKLER 91

EK-A: Etik Kurul Kararı 91
10.ÖZGEÇMİŞ 92

İV. SİMGELER VE KISALTMALAR

µl: Mikrolitre

AGE: *Advanced Glycation End Products*

cm: Santimetre

CO_2: Karbondioksit

CRP: C-Reaktif Protein

dL: Desilitre

DL: Diyod Lazer

DM: Diabetes Mellitus

DOS: Dişeti Oluğu Sıvısı

ELISA: *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*

Er, Cr: YSGG: *Erbium, chromium, yttrium, scandium, gallium garnet*

Er:YAG: *Erbium-doped yttrium aluminium garnet*

GCF: *Gingival Crevicular Fluid*

Gİ: Gingival İndeks

HbA1c: Hemoglobin A1c

HeNe: *Helium Neon*

ICAM: *Intercellular Adhesion Molecule*

IFG: *Impaired Fasting Glucose*

IF-γ: İnterferon gama

IGT: *Impaired Glucose Tolerance*

IL-1α: İnterlökin 1 alfa

IL-1β: İnterlökin 1 beta

IL-6: İnterlökin 6

IL-8: İnterlökin 8

INF-α: Interferon alfa

İK: İyi kontrollü

İK-DM: İyi Kontrollü Diabetes Mellitus

J: Joule

KAS: Klinik Ataçman Seviyesi

kg: Kilogram

KK: Kötü kontrollü

KK-DM: Kötü Kontrollü Diabetes Mellitus

KYD: Kök yüzeyi düzleştirmesi

l: Litre

LED: *Light-emitting diode*

m: Metre

Max: Maximum

MCP-1: Monosit Kemoatraktan Protein 1

mg: Miligram

Min: Minimum

mm: Milimetre

mmol: Milimol

MMP: Matriks Metalloproteinaz

mW: Miliwatt

Nd:YAG: *Neodymium-doped yttrium aluminium garnet*

nm: Nanometre

OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

PAI: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü

PAS: Plazminojen Aktivatör Sistem

PGE_2: Prostaglandin E_2

Pİ: Plak İndeksi

RAGE: Receptor Advanced Glycation End Products

SCD: Sondlama Cep Derinliği

sICAM: *Soluble Intercellular Adhesion Molecule*

SS: Standart sapma

sVCAM: *Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule*

TGF-β: Transforme edici büyüme faktör beta (*Transforming Growth Factor Beta*)

TNF-α: Tümör nekroz faktör alfa

t-PA: *Tissue Plasminogen Activator*

u-PA: *Urokinase Plasminogen Activator*

VCAM: *Vascular Cell Adhesion Molecule*

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü (*Vascular Endothelial Growth Factor*)

VKI: Vücut kitle indeksi

W: Watt

1.GİRİŞ

Periodonsiyum, dişi destekleyen, fonksiyonel olarak idamesini sağlayan dişeti, alveol kemiği, sement ve periodontal ligament gibi özelleşmiş dokulardan oluşan kompleks organdır. Dişetinde gelişen enflamasyonun, periodontal ligament ve alveol kemiğine ilerlemesi ile dişin destek dokularının yıkıma uğraması sonucu periodontitis oluşmakta ve diş kayıpları ile sonuçlanabilmektedir (Flemmig 1999). Periodontitis aktif ve pasif dönemler ile seyreden bir hastalıktır. Periodontitisin oluşumunda lokal, sistemik, çevresel ve yatkınlık oluşturan genetik faktörler rol oynamakla birlikte, primer etiyolojik faktör, mikrobiyal dental plak ve ürünleridir (Gürsoy 2004, Lai ve ark 2007). Lokal faktörlere örnek olarak ağız solunumu, diş anatomisi, oklüzal travma, yumuşak doku ilişkileri, gıda sıkışması, restoratif tedavi hataları sayılırken, sistemik faktörler arasında diyabet, stres, beslenme, hormonal durum, immün sistemi ilgilendiren hastalıklar sayılabilmektedir (Novak 2002). Periodontal hastalıklar için günümüzde kullandığımız sınıflandırma 1999 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından düzenlenen "*International Workshop for the Classification of Periodontal Diseases*"da oluşturulmuştur. Bu sınıflandırma ile periodontitis tipleri; kronik periodontitis, agresif periodontitis ve sistemik hastalıkların neden olduğu periodontitis olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılmıştır (Armitage 1999). Kronik periodontitis, en sık karşılaşılan periodontitis tipidir. Periodontal hastalık sadece mikrobiyal dental plak varlığı ile değil, mikroorganizmalar ve konak savunma mekanizmaları arasındaki dengenin, konak aleyhine bozulması ile açıklanmaktadır (Grossi ve Genco 1998). Yani konağın cevabını olumsuz yönde etkileyen faktörler, periodontal hastsalığın oluşma ihtimalini artırmakta ya da seyrini etkilemektedir. Periodontal hastalık varlığında, bakteriler ve enflamatuvar mediatörlerin yalnızca periodontal dokularda değil, sistemik olarak da artış gösterdiği görülmüştür. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, periodontal hastalıklar ile kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi sistemik hastalıklar arasında ilişki olduğunu göstermektedir (Van Dyke ve van Winkelhoff 2013, Chrysanthakopoulos ve Chrysanthakopoulos 2014)

Konak cevabını olumsuz yönde etkileyen, sistemik bir hastalık olan diyabet ile periodontal hastalık arasındaki ilişki literatürde pek çok araştırmada incelenmiştir (Nesse ve ark 2008, Firat ve ark 2013). Diyabet, insülinin etkisine karşı direnç gelişmesi, insülin duyarlığının azalması, veya insülin sentezi ve salgılanmasının

azalması, hatta zaman zaman tamamen ortadan kalkması ile ortaya çıkan bir hastalıktır (Rother 2007). Diyabetin 6. komplikasyonunun periodontal hastalık olduğu bilinmektedir (Loe 1993). Periodontitisi olan, sistemik açıdan sağlıklı bireylerde, kan glikoz düzeylerinin, periodontitisi olmayan bireylere göre önemli ölçüde yüksek olduğu gözlenmiştir (Losche ve ark 2000). Periodontal hastalığa sahip periodontitisli bireylerde yapılan başlangıç periodontal tedavi ile hastaların hemoglobin A1c (HbA1c; Glikozillenmiş hemoglobin) düzeylerinde düşüş, dolayısıyla diyabetin metabolik kontrolünde düzelme saptanmıştır (Kiran ve ark 2005).

1.1. Periodontal Hastalığın Patogenezi

Periodontitis, mikroorganizmalar ve ürünleri tarafından oluşturulan, diş destek dokularının yıkımı ile oluşan enfeksiyöz karakterli, enflamatuvar bir hastalıktır ve günümüzde diş kaybının primer sebebidir (Cetinkaya ve ark 2005). Mikrobiyal dental plak içinde bulunan periodontal patojenler salgıladıkları proteolitik enzimlerle direkt yolla periodontal yıkıma sebep olurken, ayrıca indirekt yolla toksin ve lipopolisakkarit gibi virülans faktörleri ile konak hücrelerini uyarıp doku yıkım enzimlerinin salgılanmasına neden olmaktadır. Lenfosit ve makrofajlardan salgılanan sitokin ağı ile immün cevabın tetiklenmesi sonucu yıkım mekanizmaları aktive olmakta, ve periodontal harabiyet oluşmaktadır (Kornman 1996). 19. yüzyılda periodontal hastalık ile plak miktarı arasında ilişki kurulmaktaydı, çünkü o dönemde teknolojik olarak mikroorganizma tespiti mümkün değildi. Bu durum, hastalığın oluşması ve ilerlemesinin plak miktarı ile orantılı olduğunu düşündüren non-spesifik plak hipotezini *(Non-Specific Plaque Hypothesis)* gündeme getirdi. Daha sonra, periodontal hastalık gelişiminin plak miktarından dolayı olmadığı görüldü ve 1976 yılında spesifik plak hipotezi *(Specific Plaque Hypothesis)* gündeme geldi. Bu hipoteze göre, eklentinin miktarının değil, içerdiği bazı özel mikroorganizmaların, bunların sub-tiplerinin ve hatta bazı virülans faktörlerinin periodontal hastalık patofizyolojisinin açıklanmasını sağlayabileceği düşünüldü. Zaman içerisinde, bu özel mikroorganizmaların herkeste varolduğu ancak her bireyde hastalık görülmediği sonucundan yola çıkarak, çevresel etkenlerin ve konağa bağlı faktörlerin de etkisi ile hastalığın geliştiğini ortaya koyan ekolojik plak hipotezi *(Ecological Plaque Hypothesis)* gündeme geldi (1994). Daha sonra, 2012 yılında konak ile mikroorganizmalar arasındaki dengenin, plakta bulunan kırmızı

kompleks bakteriler lehine bozulması ile hastalığın oluştuğunu kabul eden anahtar-patojen plak hipotezi *(Keystone-Pathogen Hypothesis)* gündeme geldi (Rosier ve ark 2014).

Yapılan araştırmalar, konağa ait immuno-enflamatuvar mekanizmaların bakteri ürünleri tarafından aktive edildiğini göstermektedir. Böylece uyarılan konak cevabı, dişeti cebi içerisindeki mikroorganizmaların artmasını engelleyebilmek amacıyla polimorfonükleer lökosit ve antikor aktivasyonunu sağlamaktadır. Bunun yanında, proenflamatuvar sitokinler, prostaglandinler ve matriks metalloproteinazlar da konak tarafından aktive edilerek enflamatuvar sürece katılmaktadır. Bu aktivasyon sonucunda, klinik belirtiler gözlenmekte, bağ dokusu ve kemikte harabiyet meydana gelmektedir. Her hastada yıkım miktarının aynı olmaması, hastalığın seyrinin bireyden bireye farklılık göstermesi konak cevabındaki farklılıklara, değişen bakteriyel kompozisyona ve virülans faktörlerine bağlıdır. Bu sebeple farklı bireylerde aynı uyaranlara karşı farklı klinik durumlar ortaya çıkabilmektedir (Page ve Kornman 1997). Konak cevabını yönlendiren genetik, çevresel ve kazanılmış faktörler vardır. Bu faktörlerden birisi de sistemik hastalıklardır ki; diyabet bu hastalıkların başında gelmektedir.

1.2 Diyabet

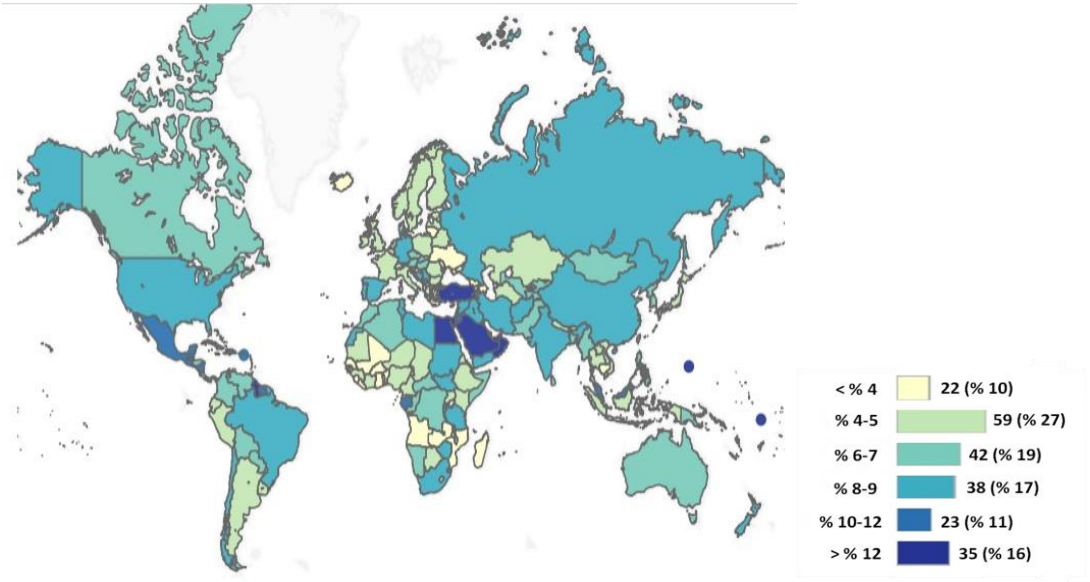
Diyabet, başta karbonhidratlar olmak üzere protein ve yağ metabolizmasını ilgilendiren bir metabolizma hastalığıdır (Lebovitz 1998). Normal koşullarda besinlerden elde edilen veya karaciğerde depo edilen glikoz kana salındığında pankreas tarafından salgılanan insülin hormonunun yardımıyla hücre içine girmekte ve orada yakılarak enerjiye dönüşmektedir. Diyabet hastalarındaki temel metabolik bozukluk, kan yoluyla taşınan glikozun hücre içine girişinin gerçekleşememesidir. Bu bozukluğun kronik bir şekilde devam etmesi ile mikrovasküler ve makrovasküler bozukluklar ortaya çıkmaktadır (Natali ve ark 2006). Diyabet, tüm vücudu etkilese de, hastalığın tanısı plazma glikoz anormallikleri ile konulabilmektedir.

1.3. Epidemiyoloji

Diyabet, tüm toplum ve ırklarda görülen bir hastalıktır. Diyabetin prevalans ve insidansı coğrafik bölgelere, ırklara ve etnik gruplara göre farklılık gösterebilmektedir. En düşük insidansa Japonya'da, en yüksek insidansa ise

İskandinav ülkelerinde rastlanmaktadır. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre, tüm dünyada diyabetli insan sayısının %8,3 (382 milyon) olduğu bilinmektedir [(http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/, (Danaei ve ark 2011)].

Kronik çocuk hastalıklarının başında tip 1 diyabet gelmektedir. Kızlarda en sık 10-12, erkeklerde en sık 12-14 yaşları arasında görülmektedir. Asya ülkelerinde düşük yüzdede görülen diyabet, Avrupa ve İskandinav ülkelerinde daha sık gözlenmektedir. Tip 2 diyabet, tüm diyabet olgularının %90-95'ini oluşturur (Karvonen ve ark 1993). İnsanların beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte diyabetin toplumlarda görülme sıklığı her geçen yıl artmaktadır. Genetik risk faktörlerine ek olarak obezite gibi kazanılmış veya çevresel faktörler de önemli rol oynamaktadır. Yüksek miktarda şeker ve doymamış yağ içeren besin tüketiminin artması ve fiziksel aktivitenin azalması ile dünya üzerinde obezite görülme sıklığı zamanla artmaktadır (Flegal ve ark 2002). Vücut kitle indeksi 25 kg/m²'nin üzerinde olması aşırı kilo olarak kabul edilirken, 30 kg/m²'nin üzerinde olması obezite olarak kabul edilir (World Health Organization 2005).



Şekil 1.1. Dünyada diyabetin ülkelere göre dağılımı ve görülme yüzdesi. http://healthintelligence.drupalgardens.com/content/prevalence-diabetes-world-2013.pdf adresi kaynak alınmıştır.

Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışma Grubunun (TURDEP) sonuçlarına göre, ülkemizde diyabet görülme sıklığının %7,4 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (*International Diabetes Federation-IDF*)'nun 2012 verilerine göre, ülkemizde yaklaşık 3.679.000 bireyin diyabet olduğu,

20 yıl sonra 6 milyon civarında olacağı tahmin edilmektedir (https://www.idf.org/sites/default/files/EUR_5E_Update_Country.pdf).

1.4. Etiyopatogenez

1.4.1. Tip 1 Diyabet (İnsülin Bağımlı Diyabet)

Genellikle kalıtımsal ve çevresel etkenlerin birleşimi ile oluşan ve kan glikoz seviyesinin aşırı derecede yükselmesiyle sonuçlanan metabolik bir bozukluktur. İmmün toleransın bozulmasına virüsler, toksinler ve bazı gıda maddeleri sebep olabilmektedir. Doğal yapısı bozulan beta hücreleri, salgıladıkları sitokinlerle immün sistem elemanlarını uyarmakta, uyarılan T-lenfositler yıkıma sebep olan insülitisi başlatmaktadır. Organizmanın savunma sisteminin kendi pankreas beta hücrelerine karşı başlattığı immün saldırı, sağlam beta hücre oranı %20'lere ininceye kadar belirti vermeden devam etmektedir. Bu seviyenin altına inildiği zaman dengeleyici mekanizmalar yetersiz kalmakta ve tip 1 diyabet belirtileri ortaya çıkmaktadır (Eisenbarth 1986).

Tip 1 diyabette hastalığın başlangıcı genellikle akut olup, seyri değişkenlik gösterebilmekte ve kontrolü zor olabilmektedir. Genellikle 20 yaş öncesi bireylerde ortaya çıkar (Matthews 2002). Kan insülin düzeyinin belirlenmesi, pankreasın bu hormonu salgılayan beta hücrelerinin işlevlerinin değerlendirilmesi açısından çok önemlidir. Bu amaçla, radyoimmünolojik yöntemlerle serum insülin düzeyi ile serum ve idrardaki C-Peptit düzeyi ölçülmektedir. Pankreasın beta hücreleri insülini proinsülin adı verilen bir ön madde olarak üretmekte, insülinin A ve B zincirlerinin uçlarının C-Peptit denen polipeptit yapısındaki bir maddeyle birleşmesi sonucu oluşmaktadır. Bu yüzden C-Peptit'e "birleştirici peptit" adı da verilir. Proinsülinden C-Peptit'in ayrılmasıyla asıl insülin hormonu oluşmaktadır. Beta hücreleri, insülin hormonu ile birlikte belli bir miktar C-Peptit ve proinsülin de salgılayarak dolaşıma verir. Hastalığın başlangıç döneminde az miktarda da olsa C-Peptit bulunmakta, hastalığın klinik olarak başlangıcını takiben birinci yılın sonunda ise C-Peptit düzeyleri sıfıra yaklaşmakta ve hasta dışarıdan insülin desteğine ihtiyaç duymaktadır (Busehard ve ark 1986).

1.4.2. Tip 2 Diyabet

Tip 2 diyabet; a) insülinin etkisine karşı direnç gelişmesi veya insülin duyarlılığının azalması ile, b) insülin sentezi ve salgılanmasının göreceli olarak azalması ya da bazen tamamen ortadan kalkması ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Dokuların insüline verdiği yanıtın bozulmasının başlıca sorumlusu hücre membranında bulunan insülin reseptörünün duyarlılığının azalmasıdır. Hastalığın bu aşamasındaki hiperglisemi; diyet, karaciğerde glikoz yapımını azaltan veya insülin duyarlılığını artıran ilaçlar kullanılarak kontrol altına alınabilmektedir. Hastalık ilerledikçe insülin salgılanmasındaki bozukluk daha da ilerlemekte ve belli bir noktadan sonra hastaların insülin kullanması zorunlu bir hal almaktadır. İnsülin yetersizliğine yol açan faktörler şu şekilde sıralanabilir;

1. İnsülin salgısı düzeyindeki bozukluklar
2. İnsülin salgı niteliğindeki bozukluklar
    - Birinci faz insülin salgılanmasının bozulması
    - Pulsatil insülin salgılanmasının bozulması
3. Proinsülin salgılanmasındaki anomaliler
4. Düşük doğum ağırlığı
5. Glikoz toksisitesi
6. Amilin (adacık amiloid polipeptid)
7. Kalsitonin- Gen- İlişkili- Peptit
8. İnkretinlerin azalması
9. Lipotoksisite
10. İnsülin salgılama bozukluğunda genetik defektler

İnsülin direnci, pankreas tarafından üretilen normal miktarda insülinin yağ, kas ve karaciğer hücrelerinde gerekli veya yeterli tepkiyi oluşturamaması durumudur. Yağ hücrelerindeki insülin direnci, depolanmış trigliseritlerin serbest kalmasına ve kan plazmasındaki yağ asidi miktarının artmasına sebep olmaktadır. İnsülinin kas hücrelerine girmesi ve karaciğer hücrelerinde depolanması zorlaştığından kandaki glikoz oranı da artmaktadır. İnsülin direnci sonucu kan plazmasındaki yüksek seviyelerdeki insülin ve glikoz oranı genellikle metabolik sendrom ve tip 2 diyabete sebep olmaktadır (DeFronzo ve ark 1989). Oluşan insülin direnci, kan glikoz seviyesinin normal şekilde tutulması amacıyla, karaciğerde

üretilen glikoz miktarının 1,5-2 kat artışına sebep olmaktadır (Hollenbeck ve Reaven 1987). İnsülin direnci gelişimine göre tip 2 diyabet 4 dönemde incelenmektedir;

Preklinik Diyabet Dönemi

Tip 2 diyabetin henüz klinik belirti vermediği bu dönemde beta hücre işlevleri nispeten normaldir. Mevcut olan periferik insülin direnci normale göre daha fazla insülin salgılanarak dengelenmeye çalışılmaktadır. Bu şekilde açlık ve tokluk glikoz değerleri normal sınırlar içinde tutulmaktadır.

Glikoz İntoleransı Dönemi

Periferik insülin direncini aşmak için pankreas beta hücrelerinde oluşan aşırı yük zamanla beta hücre bitkinliğine ve insülin salgısında azalmaya neden olunca glikoza intolerans başlar ve bu durumda açlık kan sekeri seviyesi normal olduğu halde tokluk seviyesi yükselir.

Erken Klinik Diyabet Dönemi

İnsülin direncinin giderek artması sonucunda insülin direncinin dengelenmesi giderek zorlaşmakta, bu sırada karaciğerde glikoz yapımı artarak plazma şeker seviyesi yükselmektedir.

Klinik Diyabet Dönemi

İnsülin direncinin çok fazla olduğu bu dönemde giderek artan kan şekeri seviyesi artık insülin salgısında artış ile dengelenememektedir. Oluşan glikoz toksisitesi nedeniyle beta hücreleri insülini daha az salgılamaya başlamaktadır. Birinci faz insülin salgısının kaybı gibi insülin salgısındaki niteliksel anormallikler insülinin dokularda oluşturacağı etkiyi bozarak doğrudan insülin direncine neden olabilmektedir. Ayrıca, insülin eksikliği, altta yatan insülin direncini de şiddetlendirmektedir (Kahn ve ark 1993).

1.4.3. Diyabet İçin Tanı Kriterleri

Tip 1 diyabetin ve çoğu tip 2 diyabet vakasının teşhisi, hastaların aşırı miktarda idrara çıkma ve aşırı susamanın yanında çoğunlukla kilo kaybetmeye başlamaktan şikayet etmeleri sonucunda konmaktadır. Diyabet teşhisi, hastada diyabetin sebep olduğu bazı bozuklukların ortaya çıkması ile de konulabilmektedir.

Bunlara örnek olarak, kalp krizi, nöropati, yara iyileşmesinin gecikmesi ya da ayak yaraları, çeşitli görme bozuklukları, çeşitli mantar enfeksiyonları ya da aşırı kilolu ve hipoglisemili çocuk dünyaya getirmek sayılabilmektedir.

Diyabet tekrarlayan ya da kalıcı hiperglisemi ile karakterizedir. Teşhisi için aşağıdaki kriterler kullanılmaktadır;

- Açlık plazma glikoz seviyesinin 126 mg/dL (7.0 mmol/l) ya da daha yüksek olması,
- Oral glikoz tolerans testi (OGTT) sırasında ağızdan 75 g'lık glikoz yüklemesini takip eden iki saat sonunda plazma glikozunun 200 mg/dL (11.1 mmol/l) ya da üzerinde olması,
- Hastanın hiperglisemi belirtileri göstermesi ve rastgele ölçülen plazma glikoz seviyesinin 200 mg/dL (11,1 mmol/l) ya da üzerinde olması
- HbA1C ≥ % 5,7 olması

Şu anda yürürlükte olan diyabet tanımına göre açlık kan şekeri değerinin iki kez 126 mg/dL (7.0 mmol/l)'den yüksek olması, diyabet teşhisi konulmasını gerektirmektedir. Açlık kan şekeri, en az 8 saat süreyle bir şey yememiş olma durumundaki plazma glikoz seviyesini tanımlamaktadır (Santaguida ve ark 2008).

Açlık kan şekeri değeri 100 ile 125 mg/dL (6.1 ile 7.0 mmol/l) arasında olan hastalardaki durum "bozulmuş açlık glikozu (*Impaired Fasting Glucose;* IFG)" olarak tanımlanır. Ağızdan 75 g glikoz yüklemesini takip eden 2 saatin sonunda kan şekeri değerleri 200 mg/dL'yi geçmeyen ancak 140 mg/dL ya da üzerinde bir değere sahip olan hastaların ise "glikoz toleransının bozulduğu (*Impaired Glucose Tolerance*; IGT)" kabul edilir. Bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glikoz toleransı "gizli şeker" olarak da isimlendirilmektedir. Bu iki prediyabetik durumun ikisi de ama özellikle bozulmuş glikoz toleransı, hem diyabet oluşumu hem de çeşitli kardiyovasküler hastalıkların oluşması için ana risk faktörüdür (Genuth 2006).

Kandaki yüksek glikozun eritrositlerdeki hemoglobine %5,7'den daha yüksek oranda bağlanması pek çok araştırmacı tarafından olağan dışı bir durum olarak değerlendirilmekte ve diyabet teşhisi konma ihtimalini artırmaktadır. Bu hemoglobin miktarına glikozillenmiş hemoglobin denir ve HbA1c ile gösterilir. Eritrositlerin

ortalama yaşam süreleri 120 gün olduğu için bu değerin ölçülmesi geriye dönük üç aylık ortalama kan glikoz değerlerinin tahmin edilmesi için kullanılmaktadır. HbA1c değeri ile ortalama kan glikoz seviyesi arasında pozitif bir orantı vardır. Başka bir deyişle, kan şekeri yükseldikçe glikozillenen hemoglobin miktarı da o oranda fazla olacaktır.

1.4.4. Tip 2 Diyabetin Belirtileri

Başlangıçta poliüri (sık idrara çıkma), polidipsi (susama hissi ve sıvı alımında artış) ve polifaji, tip 2 diyabetin üç klasik belirtisidir. Aynı zamanda kronik veya akut deri ve mukoza enfeksiyonları da ortaya çıkabilmektedir. Obez olan tip 2 diyabetik hastalarda hipertansiyon, nöropati veya kardiyovasküler komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Tip 2 diyabet yıllarca teşhis edilmeden kalabilmektedir (Mealey ve Ocampo 2007).

1.4.5. Glisemik Kontrolün Değerlendirilmesi

Kan şekeri seviyesinin normale yakın seviyede devam ettirilmesi için ilaç kullanımı ve diyet gibi önlemler alınabilmektedir Bu önlemlerin alınabilmesi için bireyin mevcut plazma glikoz seviyesinin tayini çok önemlidir. Bu seviyenin belirlenmesi için çeşitli yöntemler mevcuttur.

Kan Şekeri Ölçüm Cihazı (Glukometre)

Günümüzde birçok değişik firma glukometre cihazı üretmektedir. Ancak, bu cihazlarla yapılan günlük ölçümler değerlendirilirken, kan şekeri seviyesi ile bireyin yemek zamanı, ağız yoluyla aldığı antidiyabetik ve insülin dozu, fiziksel aktivitesi ve diyabet dışındaki hastalıkları da göz önünde bulundurulmalıdır. Glukometre, hastanın kan şekeri seviyesinin anında görüntülenmesi ve normal seviyeye indirilmesi açısından büyük önem taşır. Glukometrenin doğru ve düzenli olarak kullanılması ile doğru ve yeterli tedavi mümkündür. Yetersiz kan örneği, örneğin uygulandığı test bölgesine temas, stripin nemli olması, cihazın yeterli temizlenmemesi veya yanlış kalibrasyonu yanıltıcı sonuçlara yol açabilir. Her diyabetik hastanın glukometresi bulunmalı ve bununla evde kan şekeri takibini yapabilmelidir. Haftada en az 1 gün bir açlık ve üç tokluk kan şekerine bakılmalıdır.

Glikolize Hemoglobin (HbA1c) Seviyesi

Sağlıklı bir insan için normal HbA1c değerinin %5,7'den küçük bir değer olması uygundur. "%5,7" ile "%6,5-7" değer aralığı prediyabetik veya kontrollü tip 2 diyabeti tanımlamaktadır. Amerikan Endokrinoloji Birliğine göre %6,5'in, Amerikan Diyabet Birliğine göre ise %7'nin üzerindeki değerler kontrolsüz tip 2 diyabetin tanısı için önemli bir ölçüttür (Rodbard ve ark 2009, Diabetes Care 2010). HbA1c değerinin ölçümünden önceki birkaç ay içerisinde bireyin kan glikoz seviyesi yüksek seyretmiş ise doğru orantılı olarak tahlil sonucunda gözlenecek HbA1c değerinde de artış gözlenmesi beklenir (Diabetes Care 2010). Ölçülen HbA1c değeri %50 oranda son 1 ayın, %30 oranda son 2 ayın ve % 20 oranda son 3 ayın kan glikoz seviyesi hakkında genel bir bilgi vermektedir (Rodbard ve ark 2009).

1.4.6. Diyabetin Komplikasyonları

Diyabetin akut ve kronik komplikasyonları bulunmaktadır;

Akut Komplikasyonlar
* Diyabetik ketoasidoz
* Hiperozmolar nonketotik koma
* Laktik Asidoz
* Hipoglisemi

Kronik Komplikasyonlar

Spesifik Komplikasyonlar
* Diyabetik retinopati
* Diyabetik nefropati
* Diyabetik nöropati

Non-Spesifik Kronik Komplikasyonlar
* Enfeksiyonlar
* Koroner Arter Hastalığı
* Serebrovasküler Hastalık
* Periferik Arter Hastalığı
* Periodontal Hastalıklar

* Safra Kesesi Patolojileri
* Palmar fasya kontraktürü

1.4.7. Diyabet-Ağız Hastalıkları İlişkisi

Özellikle kontrolsüz diyabette oral komplikasyonlar şiddetli olabilmektedir. En sık rastlanan ağız içi bulguların başında periodontal hastalıklar gelir. Ayrıca kserostomi, tükrük bezi disfonksiyonu, bakteriyel, viral enfeksiyonlara karşı aşırı duyarlılık, oral kandidiyazis, çürük insidansında artış, tat bozukluğu, ağız yanması, liken planus, stomatit ve ağrılı glossit şikayetlerine rastlanmaktadır. Görülen şikayetlerin büyük kısmının etiyolojisinde, ağız kuruluğu, salya miktarı ve densitesi ile ilgili problemler yatmaktadır. Yapılan bir çalışmada, ağız içerisinde *Candida Hyphae'*nin metabolik kontrolün kötü olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Guggenheimer ve ark 2000).

1.4.8. Diyabet-Periodontal Hastalık İlişkisi

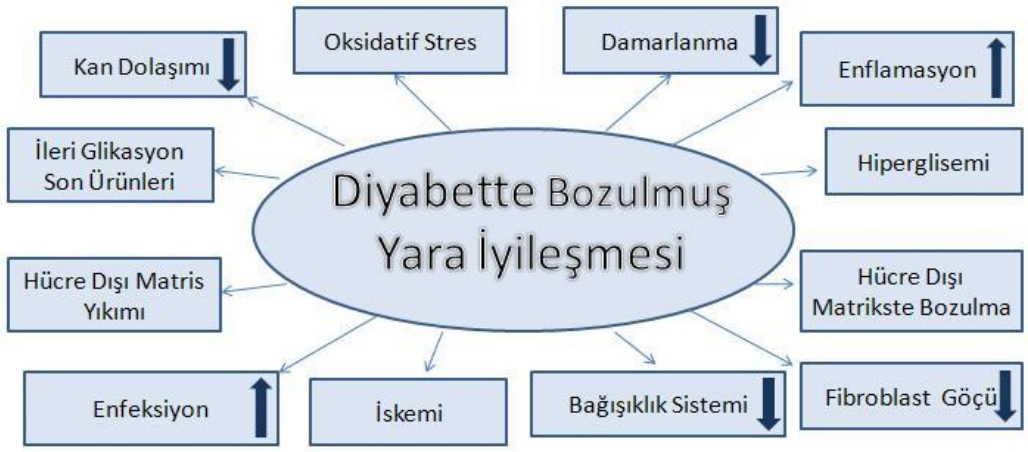
Diyabet ve enflamatuvar periodontal hastalıklar arasındaki ilişki 50 yıldır araştırılmaktadır. Çalışmalar sonucunda diyabet ve periodontal hastalıklar arasında iki yönlü (*reciprocal*) bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Diyabetin periodontal hastalık üzerine etkilerinin yanı sıra periodontal hastalığın da diyabet üzerine, özellikle de metabolik kontrolün sağlanmasına önemli etkiler yaptığı çeşitli çalışmalarla vurgulanmıştır. Periodontitis, Löe tarafından yapılan bir çalışmada diyabetin 6. komplikasyonu olarak tanımlanmıştır (Loe 1993). Aynı plak seviyelerine sahip olan tip 1 diyabeti olan ve diyabet olmayan gingivitise sahip çocuklar arasında yapılan bir çalışmada, gingival enflamasyonun tip 1 diyabete sahip gingivitis hastası çocuklarda diyabeti olmayan gingivitis hastası çocuklara göre daha fazla olduğu görülmüştür (Cianciola ve ark 1982). Cutler ve ark (1999) yaptıkları çalışmada kontrolsüz diyabet hastalarında, kontrollü diyabet hastaları ve diyabeti olmayan gingivitis hastalarına oranla daha fazla dişeti kanaması gözlendiğini ortaya koymuştur. Yapılan iki yıllık bir çalışmada tip 2 diyabeti olan periodontitisli bireylerde, diyabet hastası olmayan periodontitisli bireylere oranla 4 kat daha fazla kemik kaybı gözlendiği belirlenmiştir (Taylor ve ark 1998b). Kontrolsüz diyabeti olan 3500 Amerikalı bireyin yer aldığı bir araştırmada ise, kontrol altında diyabeti

olan hastalara oranla 3 kat daha fazla periodontitise rastlandığı gösterilmiştir (Tsai ve ark 2002).

Diyabetin Periodontal Dokular Üzerine Etkileri

Epidemiyolojik çalışmalarla tip 2 diyabete sahip bireylerde yaygın bir şekilde periodontal hastalık olduğu rapor edilmiştir (Yoon ve ark 2012, Costa ve ark 2013). Diyabetik bireylerde periodontitis görülme olasılığının, diyabetik olmayan bireylere göre 2.8-3.4 kat daha fazla olduğu, çok değişkenli risk analizi ile hesaplanmıştır (Campus ve ark 2005).

Diyabetin metabolik kontrol seviyesi ile periodontitis arasındaki ilişkinin tanımlanabilmesi oldukça zordur (Mealey ve Moritz 2003). Araştırma sonuçları bu ilişkinin metabolik kontrol ile diyabetin klasik komplikasyonlarının görülmesi arasındaki ilişkiye benzer olduğunu düşündürmektedir. Metabolik kontrolü kötü olan bireylerde diyabetik komplikasyon görülme riski daha fazla olmakla birlikte, metabolik kontrolü kötü olan bütün bireylerde bu komplikasyonlar ortaya çıkmamaktadır. Benzer şekilde iyi kontrollü diyabet hastalarında da bu komplikasyonlar görülebilmektedir (Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993). Tip 2 diyabetik bireylerde, diyabetin metabolik kontrolü ile periodontal sağlık arasında doğru orantı olduğunu ileri süren çalışmalar mevcut olmasına karşın (Novaes ve ark 1996, Taylor ve ark 1998a), diyabetin metabolik kontrolünün iyi olması periodontitis görülmeyeceği anlamına da gelmemektedir (Mealey 2006).



Şekil 1.2. Diyabetik bireylerde yara iyileşmesi sürecinin bozulmasındaki mekanizmalar (Houreld 2014).

Hücre dışı matriks oluşumu, dokunun yapısal bütünlüğünün sağlanması açısından yara iyileşmesinde önemli bir aşamadır. Diyabetik hastalarda fibroblastların göçü ve çoğalmasındaki sorun sebebiyle, hücre dışı matrikste bozulma görülür. Peppa ve ark (2009) diyabette yara iyileşmesinin bozulmasının başlıca sebebinin mikro ve makrovasküler hastalıkların ve yetersiz damarlanmanın olduğunu savunmuşlardır. Diyabette bozulmuş yara iyileşmesi, hücre fonksiyonlarının bozulmasıyla, hücre çoğalması ve göçünün, kollajen sentezinin ve büyüme faktörlerinin azalmasıyla ilişkilidir. Ayrıca proteinazlardaki artış sebebiyle hücre dışı matriks ve kollajen yıkımı da sebep olarak gösterilebilir (Şekil 1.2.).

Tip 2 Diyabetin Periodontitisi Etkileyebileceği Olası Mekanizmalar

Bugüne kadar yapılan çalışmalar ile diyabetin periodontitis üzerine olan etkisi konusunda kanıta dayalı birçok etkileşim mekanizması ileri sürülmüştür (Mealey ve Oates 2006).

Tip 2 diyabetik periodontitis hastaları ile diyabetik olmayan periodontitis hastaları arasında subgingival mikroflora açısından çok küçük farklılıklar bulunmuştur. *Capnocytophaga* türlerinin diyabetik periodontitis hastalarında daha yüksek oranda bulunduğu bildirilmiştir (American Academy of Periodontology 1999). Buna karşın diyabetik olan ya da olmayan periodontitis hastalarında mikrobiyal farklılıkların olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (Zambon ve ark 1988, Sastrowijoto ve ark 1989, Sbordone ve ark 1998). Subgingival mikroflora açısından önemli farklılıklar bulunamaması, diyabetik bireylerde konak cevabındaki farklılığın periodontitis insidansını artırdığını düşündürmektedir.

Diyabetik bireylerde nötrofil, monosit ve makrofaj gibi savunma sistemi hücrelerinde bozukluklar ortaya çıkmaktadır (American Academy of Periodontology 1999). Nötrofillerin adezyon, kemotaksis ve fagositoz işlevleri bozulmaktadır. Sonuç olarak, bakterilerin ortadan kaldırılması zorlaşırken periodontal yıkım da artabilmektedir. Diyabetik bireylerde nötrofil işlevleri bozulurken, monosit/makrofaj hücrelerinde bakteri antijenlerine karşı aşırı tepki oluşmakta (hiperenflamatuvar yanıt) ve bunun sonucunda proenflamatuvar sitokin ve mediyatör yapımında artış görülmektedir. Diyabetik bireylerin serum tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) seviyesinin yüksek olduğunu ve diyabetik periodontitis hastalarındaki uzamış

enflamatuvar cevabın bu sitokinden kaynaklı olabileceği bildirilmiştir (Salvi ve ark 1997b). Metabolik kontrolün kötü olmasının da dişeti oluğu sıvısındaki proenflamatuvar sitokin seviyelerini artırdığı gösterilmiştir (Salvi ve ark 1997a).

Diyabetik hastalarda periodontal yıkımın artmış olması, bağ dokusunun yapım ve yıkım dengesinin bozulmasına da bağlı olabilmektedir. Kemik dokusunun iyileşme kapasitesinin diyabetten olumsuz yönde etkilendiğini gösteren çalışmalar vardır (Loder 1988, Tisdel ve ark 1995). Hiperglisemi, osteoblastların çoğalmasını ve kollajen üretimini bozarak kemik yapımını olumsuz yönde etkilemektedir (Amir ve ark 2002, Beam ve ark 2002). Ayrıca, hiperglisemi varlığında hücreler arası matriks yapımından sorumlu olan fibroblast ve osteoblast gibi hücrelerin apoptozu artmaktadır (He ve ark 2004, Liu ve ark 2006). Bir taraftan çoğalma ve farklılaşma işlevleri azalan hücrelerin, bir taraftan da ölümlerinin artması diyabetik bireylerde daha fazla periodontal yıkım görülmesini açıklamaktadır (Mealey ve Oates 2006).

Hücreler arası matriksin yapım ve yıkımından sorumlu bir diğer mekanizma da plazminojen aktivatör sistemdir (PAS). Ekstrasellüler proteolizin önemli parçalarından biri olan PAS, doku tamiri, dokunun yeniden şekillendirilmesi, lokal enflamatuvar reaksiyonlar ve tümoral büyümeler gibi hem fizyolojik hem de patolojik olaylarda rol oynamaktadır (Ossowski ve Reich 1983). Serin proteaz yapıda iki plazminojen aktivatör enzim vardır; doku/kan damarı tipi (*Tissue Plasminogen Activator - t-PA*) ve ürokinaz tipi (*Urokinase Plasminogen Activator - u-PA*) (Dano ve ark 1985, Saksela 1985). t-PA ve u-PA proenzim plazminojeni geniş spektrumlu bir proteaz olan plazmine çevirerek fibrinoliz ile sonuçlanan bir enzim zincirinde rol alır. Plazmin; fibrinin yıkımından başka latent kollajenazı doğrudan veya dolaylı olarak aktive eder ve hücreler arası matriksin yıkım ve yenilenmesine katkıda bulunur (Kruithof 1988). Plazmin, lokal olarak enflamasyon bölgelerinde plazma ve doku içi sıvılarda inaktif olarak bulunur (Deutsch ve Mertz 1970). Plazminojen aktivatör enzimlerin aktivitesi iki farklı plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) ile dengelenmektedir. PAI-1 endotel hücreleri dışında çeşitli normal ve malign hücreler tarafından yapılır (Dano ve ark 1999). PAI-2 ise başlıca makrofaj ve epitel hücreleri tarafından üretilmektedir (Astedt ve ark 1986, Kruithof ve ark 1995). Araştırmalar t-PA ve PAI-2'nin periodontal doku yıkım ve yeniden şekillendirilmesinde önemli olduğunu bildirmektedir (Yin ve ark 2000). t-PA ve onun inhibitörü olan PAI-2'nin

tip 2 diyabetik periodontitis hastalarında değerlendirildiği bir çalışmada, tip 2 diyabetik periodontitis grubunun DOS t-PA ve PAI-2 seviyeleri sistemik olarak sağlıklı periodontitis grubuna göre, yüksek bulunmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Kardesler ve ark 2008). t-PA ve PAI-2 seviyelerindeki artışın t-PA lehine daha fazla olması halinde doku yıkım/yapım dengesinin, yıkım lehine değişeceği söylenebilir. Bu da diyabetin periodontal sağlık üzerine muhtemel etki yollarından biri olarak düşünülmektedir.

Periodontal cepte sürekli bakteri kaynaklı bir yara oluşumu söz konusu olabileceğinden, yara iyileşmesi kapasitesi doku bütünlüğünün korunabilmesi için çok önemlidir. Dişeti oluğu sıvısındaki glikoz seviyesi fibroblastların ataçmanını ve migrasyonunu engelleyerek yara iyileşmesi kapasitesini etkilemekte, bu nedenle periodontal dokularda yapım/yıkım dengesi, yıkım lehine bozulabilmektedir (Nishimura ve ark 1998).

Diyabetik anjiyopati damarlarda anormal gelişim ve rejenerasyonun bozulması anlamına gelir. Diyabetik bireylerin retina ve glomerulus bölgelerinde izlenen bu mikrovasküler değişimler periodontal bölgede de izlenmektedirr (Frantzis ve ark 1971, Seppala ve ark 1997).

Kalıcı hiperglisemi sonucunda proteinler, geri dönülmez şekilde glikolize olarak ileri glikasyon son ürünleri (*Advanced Glycation End Products,* AGE) meydana getirir (Monnier ve ark 1996). Birçok etkisi olan bu karbonhidrat içerikli proteinlerin hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerinde önemli roller aldığı ve diyabetik komplikasyonlara aracı olduğu düşünülmektedir. Diyabetik hastaların periodontal dokularında diyabetik olmayanlara oranla yüksek oranda AGE birikimi olduğu bildirilmiştir (Schmidt ve ark 1996b). AGE genellikle kollajen üzerinde oluşarak istikrarlı bir makromolekül oluşturur. Bu makromolekül damar çeperine yapışarak bazal membranın kalınlaşmasına ve damar lümeninin daralmasına neden olmaktadır. Kalınlaşma sonucunda kan dolaşımı bozulur (Schmidt ve ark 1999). AGE-kollajen seviyesi diyabetin süresi, komplikasyonların bulunup bulunmaması ve glisemik kontrol seviyesi ile doğrudan ilişkilidir (Monnier ve ark 1999). AGE-kollajen molekülünün kemik yıkımı üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Kemik metabolizmasındaki yıkıcı rolünün enflamatuvar cevap ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

AGE düz kasların, endotel hücrelerinin, nöronların ve monosit/makrofajların yüzeylerinde bulunan özel AGE reseptörlerini (*Receptor for Advanced Glycation End Products*, RAGE) aktive eder (Schmidt ve ark 1996a). RAGE'nin kronik periodontitisi olan tip 2 diyabetik bireylerin periodontal dokularında, diyabeti olmayan bireylere oranla %50 oranında daha fazla eksprese olduğu gösterilmiştir (Schmidt ve ark 1996a, Katz ve ark 2005). Hiperglisemi sonucunda RAGE ekspresyonu ve dolayısıyla endotel hücrelerinde AGE-RAGE etkileşimi artmaktadır. AGE-RAGE etkileşimi monosit yüzeyinde oluştuğu zaman hücre içi sinyalizasyon değişerek (oksidatif stres artışı, transkripsiyon faktör nükleer faktör-kappa B aktivasyonu) monosit/makrofajdan TNF-α, interlökin-6 (IL-6) ve IL-1β gibi proenflamatuvar sitokin sentezinin artmasına neden olmaktadır. Diyabetik hayvan modellerinde RAGE'nin bloke edilmesi ile dişetindeki TNF-α, IL-6 ve matriks metalloproteinaz (MMP) seviyelerinde azalma görülmüştür (Lalla ve ark 2000). Kronik periodontitis patogenezine katkıda bulunan bu proenflamatuvar sitokinlerin, özellikle diyabetin metabolik kontrolünün kötü olduğu durumlarda, hastalardaki periodontal doku hasarından sorumlu temel moleküller olduğu bilinmektedir (Schmidt ve ark 1996a, Schmidt ve ark 1999, Lalla ve ark 2000).

Yüksek glikoz ortamında insan fibroblastlarının kollajen ve glikozaminoglikan üretiminde azalmalar olduğu belirtilmiştir (Willershausen-Zonnchen ve ark 1991). Kollajen sentezinin azalmasının yanı sıra, yeni oluşmuş kollajenin diyabetik dokularda arttığı gösterilen MMP'ler tarafından parçalanmaya yatkınlığı da bulunmaktadır (Sorsa ve ark 1992, Albandar ve ark 1999, Ryan ve ark 1999).

Periodontitisin Diyabet Üzerine Etkileri

Periodontitisin diyabetin metabolik kontrolü üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (Engebretson ve Kocher 2013). Yapılan uzun dönem takip çalışmalarında periodontitisi olan tip 2 diyabet hastalarında metabolik kontrolün, periodontitisi olmayan tip 2 diyabet hastalarına göre daha kötü olduğu bulunmuştur (Taylor ve ark 1996). Periodontitis aynı zamanda, diyabetin kalp, beyin ve periferik damarlardaki etkilerini de artırabilmektedir (Thorstensson ve ark 1996). Cerrahisiz periodontal tedavinin, tip 2 diyabetin metabolik kontrolünü olumlu yönde etkilediğini bildiren çalışmalar (Stewart ve ark 2001) olmakla birlikte, herhangi bir

etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Promsudthi ve ark 2005, Goncalves ve ark 2008).

Periodontitisin Diyabeti Etkileyebileceği Olası Mekanizmalar

Periodontitis sistemik ve kronik bir enflamatuvar sürecin başlamasında öncü olabileceği gibi, var olan böyle bir durumun olumsuz yönde ilerlemesine de sebep olabilmektedir (Loos 2005). Akut bakteri veya virüs enfeksiyonlarının diyabetik olmayan bireylerde insülin direncini arttırdığı bilinmektedir (Sammalkorpi 1989, Yki-Jarvinen ve ark 1989). Diyabetik bireylerde insülin direncinin artmasına sebep olan bu tip enfeksiyonlar, metabolik kontrolün ciddi şekilde bozulmasına neden olmaktadır. Benzer bir şekilde, gram negatif enfeksiyon özelliği taşıyan periodontitis, diyabetik hastalarda insülin direncinin artmasına ve metabolik kontrolün kötüleşmesine yol açmaktadır (Genco ve ark 2005). Doğal olarak periodontal enflamasyonu durduracak veya azaltacak herhangi bir tedavi, insülin direncinin azalmasını ve dolayısıyla metabolik kontrolün iyileşmesini sağlamaktadır.

Kronik periodontitis, sadece lokal olarak dokuları etkilemekle kalmayıp sistemik etkiler de göstermektedir (Linden ve ark 2013). Yapılan çalışmalarda, kronik periodontitisli bireylerin C-reaktif protein, TNF-α ve IL-6 seviyelerinin periodontal olarak sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu ve periodontal tedavi sonrası bu seviyelerin anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir (Loos ve ark 2000, Noack ve ark 2001, D'Aiuto ve ark 2004).

İnsülin duyarlılığı ve direncinde genetik faktörler, stres ve enflamatuvar mediyatörler gibi çeşitli etkenler rol oynamaktadır. Kronik enflamatuvar bir hastalık olan periodontitis de, özellikle enflamatuvar sitokinlerin dolaşımdaki düzeylerini artırarak insülin duyarlılığı ve direncinde etkili olmaktadır.

Tip 2 diyabetik periodontitis hastalarındaki monosit/makrofaj fenotipindeki değişiklik, diyabetik olmayan periodontitis hastalarıyla benzer periodontopatojenlere maruz kalınmasına rağmen enflamatuvar sitokinlerin daha fazla miktarda üretilmesine sebep olmaktadır (Salvi ve ark 1997b). Tip 2 diyabetik, kronik periodontitis hastalarının serum IL-6, IL-8 ve IL-1β seviyelerinin yükselmesi sistemik enflamatuvar cevabın artmasına yol açabilmektedir. Sistemik olarak şiddetlenen enflamatuvar cevap, kronik periodontitisin tip 2 diyabetik hastalarda

metabolik kontrolün kötüleşme riskini neden arttırdığını açıklamaktadır (Taylor ve ark 1998a). Ayrıca, cerrahisiz periodontal tedavi uygulanan tip 2 diyabetik kronik periodontitis hastalarında periodontal dokular düzeyinde ve dolaylı olarak da sistemik düzeyde proenflamatuvar mediyatör seviyesinin azalması glisemik kontroldeki düzelmeyi açıklamaya yardımcı olmaktadır (Miller ve ark 1992, Grossi ve ark 1996, Grossi ve ark 1997, Stewart ve ark 2001, Kiran ve ark 2005).

1.5. Sitokinler

Sitokinler, enflamasyonun şiddetininin ve sürecinin belirlenmesinde rol alan düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir. Enflamasyonun akut ve kronik safhalarında, epitel hücreleri, fibroblastlar, nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler tarafından üretilirler.

Periodontal hastalık patogenezinde rol oynadığı bilinen proenflamatuvar sitokinler; IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-15, IL17, IL-21, IL-22, IL-23, IL-32, TNF-α ve PGE_2, antienflamatuvar sitokinler ise IL-1Ra, IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, IL-27, IL-33, IFN-α, IFN-β ve TGF-β'dır (Dinarello 2000, Takashiba ve ark 2003).

1.5.1. IL-1

IL-1'in kaynağı makrofajlar, B hücreleri, monositler ve dendritik hücreler olup, güçlü proenflamatuvar etkilerinden dolayı en çok incelenen alt grupları IL-1β ve IL-1α'dır (Dinarello 2011). IL-1Ra ise diğer iki IL-1 molekülü ile fizyolojik olarak antagonistik aktiviteye sahiptir (Ebersole ve Cappelli 2000).

IL-1'in hedef hücre ve dokular üzerine etkisi şöyle sıralanmıştır:

1. Makrofajları etkileyerek, onların ilgili bölgeye göçünü sağlar ve hücre öldürücü aktivitelerini ve prostaglandin üretimini arttırır.
2. Nötrofillerin ilgili bölgeye göç etmesini sağlar, nötrofilleri metabolik olarak aktive eder ve nötrofiliye (nötrofillerin yüzde oranının artışına) sebep olur.
3. B hücrelerini prolifere olmaları ve antikor üretmeleri için uyarır.
4. T hücrelerini lenfokin üretmeleri için uyarır.
5. Fibroblast proliferasyonuna, kollajenaz ve prostaglandin üretimine sebep olur.
6. Osteoklast formasyonunu, kemik ve kıkırdak rezorpsiyonunu artırır.
7. Hepatositleri, amiloid, fibrinojen, C-rektif protein, haptoglobin, alfa-1 antitripsin ve seruloplazmin üretmeleri için uyarır.

8. Endotelyal hücreleri prolifere olmaları ve prostaglandin üretmeleri için uyarır.
9. Beyne etki ederek ateş, uyku hali ve anoreksiye neden olur.
10. Epitel hücrelerinin proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırıcı etkisi bulunmaktadır (Genco 1992).

Bu etkilerin büyük çoğunluğu çift yönlü olmaktadır. Örneğin IL-1 tarafından stimüle edilen B-lenfositler, daha fazla IL-1 üretmesi için makrofajları stimüle eden (interferon alfa) INF-α üretmektedir (Genco 1992). *In vitro* çalışmalarda gram negatif bakterilerin, monosit ve gingival fibroblastların IL-1β üretimini stimüle ettiği belirtilmiştir. Bu durum, proteoglikan, kollajen, kollajenaz ve prostoglandin artışına sebep olmaktadır. IL-1β, osteoklastları aktive ederek ve prostoglandin E2 sentezini stimüle ederek kemik rezorpsiyonunu tetiklemektedir. IL-1β aynı zamanda endotel hücrelerini etkileyerek enflamasyon bölgesine lökosit migrasyonunu da artırmaktadır (Tsai ve ark 1995).

Periodontitis hastalarında lokal ve sistemik olarak artan IL-1β miktarına bağlı olarak pankreasta insülin üretiminden sorumlu β hücrelerinde defektler meydana gelmektedir, bu da periodontal hastalık ve diyabet arasındaki ilişkinin önemli sebeplerinden birisidir (Dinarello 2011). Biyikoglu ve ark (2013) bir çalışmasında, kronik periodontitisi olan 15 romatoid artritli birey ile 15 sistemik olarak sağlıklı bireye uygulanan cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında, her iki grupta da IL-1β seviyelerinde başlangıca göre anlamlı bir azalma görülmüştür.

1.5.2. IL-6

IL-6, osteoklastik aktiviteyi ve kemik rezorpsiyonunu stimüle eden proenflamatuvar bir sitokindir (Cronstein 2007). Daha önceleri B hücresi farklılaşma faktörü ve B hücresi stimüle edici faktör gibi isimler almıştır (Kishimoto ve ark 1995). IL-6, T ve B lenfositleri, monositler, makrofajlar, fibroblastlar, endotel hücreleri, epitelyal hücreler, nöronlar, astrositler, mezenşimal hücreler, osteoblastlar, epidermal langerhans hücreleri, dentritik hücreler ve keratinositler tarafından, enflamatuvar uyaranlara, viral enfeksiyonlara ve endotoksin gibi bakteriyel ürünlere karşı üretilmektedir (Gabay 2006). IL-6, B-lenfositlerin enflamasyonun ilk evrelerinde baskın bir role sahip olan plazma hücrelerine farklılaşmasında, T hücrelerin aktivasyonunda, endotel hücrelerinden IL-8 ve monosit kemoatraktan protein-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1) sekresyonunda ve adezyon

moleküllerinin ekspresyonunda etkilidir (Page ve Schroeder 1976,Romano ve ark 1997). Bununla birlikte IL-6, enflamasyonun erken döneminde C-Reaktif Protein ve Serum Amiloid A gibi akut faz proteinlerinin üretimini tetikler (Gabay ve Kushner 1999). Tam aksine antienflamatuvar bir mediyatör olan IL-1 Ra üretimini stimüle ederek konak için koruyucu etkiler de göstermektedir (Gabay ve ark 1997).

Klinik parametreler ile dişeti oluğu sıvısındaki IL-6 miktarı arasında korelasyon olup olmadığını inceleyen bir çalışmada kanama indeksi ve cep derinliği ile IL-6 miktarı arasında doğru orantı bulunmasına karşın, plak indeksi ile IL-6 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Geivelis ve ark 1993). Kronik periodontitisi olan hastalarda IL-6'nın serum düzeyi periodontal olarak sağlıklı kişilere göre daha yüksek bulunmuştur (Bretz ve ark 2005, Marcaccini ve ark 2009, Nakajima ve ark 2010).

1.5.3. IL-8

Proenflamatuvar bir sitokin olan IL-8, enfeksiyon veya enflamasyon varlığında nötrofilleri, lenfositleri, bazofilleri, monositleri ve eozinofilleri aktive edip doku hasarı olan bölgeye göç etmelerini sağlamakla görevlidir. Kemokin ailesinin bir üyesi olan IL-8 "nötrofil kemotaktik faktör" olarak adlandırılmış ve enflamasyon bölgesinde çeşitli hücreler tarafından üretilmektedir (Yoshimura ve ark 1987). IL-8, birincil olarak mononükleer fagositlerden, endotelyal ve epitelyal hücrelerden salgılanmaktadır. Bunun dışında, T hücreleri, eozinofiller, nötrofiller, fibroblastlar, keratinositler, hepatositler ve kondrositlerden de salgılanmaktadır (Ebersole ve Cappelli 2000). IL-8 nötrofiller için kuvvetli bir kemotaktik ajandır ve nötrofillerin, mobilizasyonunu ve degranülasyonunu sağlar. Enfeksiyon bölgesinde miktarı hızla artar (Gainet ve ark 1999).

A.actinomycetemcomitans stimülasyonunu takiben 12. saatte gingival epitel hücrelerinde IL-8 üretiminin oldukça artmış olduğu gözlenmiştir (Sfakianakis ve ark 2001). Konopka ve ark (2012) bir çalışmada, 30 kronik periodontitisli ve 21 periodontal olarak sağlıklı bireyin başlangıç, 1. ve 4. hafta DOS IL-1β, IL-8 ve MMP-8 miktarları ve klinik parametreleri kayıt altına alınmış, kronik periodontitisi olan gruba başlangıçta cerrahisiz periodontal tedavi uygulanmıştır. Tedavi öncesinde tüm parametreler, kronik periodontitis olan bireylerde daha yüksek bulunmuş, tedavi

sonrasında ise başlangıca göre tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür.

1.6. ICAM *(Intercellular Adhesion Molecule)*

Endotel hücre aktivasyonu çeşitli adezyon moleküllerinin plazma konsantrasyonları ölçülerek belirlenebilir. Adezyon moleküllerinden biri olan çözünebilir intersellüler adezyon molekülü (*Soluble Intercellular Adhesion Molecule*, sICAM) dolaşıma endotel hücre aktivasyonu sonrasında salınan, lökositlerin endotel hücrelerine bağlanıp dokulara migrasyonunu sağlayan bir proteindir.

Tip 2 diyabetik hastalarda endotel hücre işlevleri ve aktivasyonunun değiştiği bilinmektedir (De Vriese ve ark 2000, Devaraj ve Jialal 2000). Endotel hücre işlev bozuklukları insülin duyarlılığının azalmasında ve periferik damar direncinin artmasında önemli rol oynamaktadır (Laakso ve ark 1990). Bu aktivasyon hiperglisemi (Baumgartner-Parzer ve ark 1995), oksidatif stres, mikrobiyal uyarı veya TNF-α, IL-6, IL-1β gibi enflamatuvar sitokinlerin etkisi ile olmaktadır (Bevilacqua 1993, Beck ve Offenbacher 2002). Endotel hücrelerinde eksprese olan ICAM, periferik dokulardaki enflamatuvar sürecin başlaması için gerekli olan lökosit adezyonu, migrasyonu ve diapedezi ile ilişkilidir. Ayrıca, monositlerin subendotelyal alana geçişini kolaylaştırmaktadır. Aterosikleroz gelişimi ve enflamatuvar hastalık sürecinde ICAM biyokimyasal belirteç olarak kullanılır (Kent ve ark 2004). Yapılan çalışmalarda sICAM-1 ve vasküler sellüler adezyon molekülü (*Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule*, sVCAM-1)'in serum seviyelerinin tip 2 diyabetik bireylerde artmış olduğu gösterilmiştir (Cominacini ve ark 1995, Ceriello ve ark 1996, Fasching ve ark 1996, Otsuki ve ark 1997). Erişkinlerde yüksek seviyede ICAM, VCAM düzeyinin insülin direnciyle ilişkili olduğu görülmüştür (Bagg ve ark 2001, Weyer ve ark 2002).

1.7. VCAM *(Vascular Cellular Adhesion Molecule)*

VCAM-1 Ig ailesine ait, sitokinler tarafından stimüle edildiğinde kan damarlarında eksprese olan bir moleküldür (Lamster ve Lalla 2001). Primer olarak lenfositlerde, eosinofillerde ve bazofillerde eksprese olur. Lenfositlerin, monositlerin, eosinofillerin ve bazofillerin damar endoteline adezyonunu sağlamaktadır. Kronik periodontitis hastalarının hem serum, hem de dişeti oluğu sıvısındaki sICAM,

sVCAM düzeylerinin sağlıklı bireylere oranla daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda gözlenmiştir (Gemmell ve ark 1994, Beck ve Offenbacher 2002, Lappin ve ark 2003, Hannigan ve ark 2004). Cerrahisiz periodontal tedavi ile DOS sICAM, sVCAM miktarlarının azaldığı ileri sürülmüştür (Hannigan ve ark 2004). Kronik periodontitisde, zaten artmış olan sICAM-1, sVCAM-1 seviyelerinin, Tip 2 diyabetik bireylerde daha da artacağı, dolayısıyla endotel hücrelerin işlevsel bozukluğunun da daha fazla artabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak özellikle metabolik kontrolü kötü diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonların gelişmesi kolaylaşabilmektedir. Diğer taraftan, cerrahisiz periodontal tedavi ile lokal enflamasyonun ortadan kaldırılması, tip 2 diyabetin metabolik kontrolünün sağlanmasını kolaylaştırabileceği gibi diyabetik komplikasyonlara yatkınlığı da azaltmaktadır (Singh ve ark 2008, Perayil ve ark 2014).

1.8. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS)

Periodontal hastalık aktivitesinin belirlenmesinde değerli bir örneklem olan DOS dişeti oluğunda veya periodontal cep içerisinde farklı kompozisyonlarda bulunan ve dişeti oluğunun ekolojisini belirleme özelliğine sahip eksuda özelliklerini taşıyan biyolojik bir sıvıdır (Goodson 2003, Pollanen ve ark 2003, Gunday ve ark 2014). DOS içeriğindeki hücresel bileşenler (epitel, bakteri, lökositler, eritrositler, virüsler ve yan ürünleri), elektrolitler, sitokinler, bakteriyel-metabolik ürünler, konak ve bakteri kaynaklı enzim ve enzim ürünleri-inhibitörleri (asit fosfataz, alkalen fosfataz, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, aril sülfataz vb.), ve immünoglobülinler, sıvının karakteristik özelliklerini oluşturarak bu sıvının periodontal hastalık açısından önemini ortaya koymaktadır (Bass ve ark 1982, Cimasoni 1983, Lamster ve ark 1986, Ebersole ve ark 1993, Eley ve Cox 1995, Ozmeric ve ark 1998, Figueredo ve ark 1999, Delima ve Van Dyke 2003, Bartold ve Narayanan 2006). Diğer bir yandan sistemik olarak alınan ilaçların da DOS'a geçtiği ve sıvıyı etkilediği görülmüştür (Heasman ve ark 1993, McLaughlin ve ark 1995, Sakellari ve ark 2000).

DOS, invaziv olmayan bir yöntem olmakla birlikte detaylı ve dikkat gerektiren bir şekilde elde edilmesi gereken bir örneklemdir. DOS elde etme sürecinde, DOS'u etkileme potansiyeline sahip seks hormonları, sirkadyen ritim, diyabet gibi birçok faktör mevcuttur. Ayrıca, ısı-nem, buharlaşma gibi çevresel

faktörler de DOS'a etki edebilir. Bu etmenler doğrultusunda gerekli önlemler alınarak DOS örneklemesi yapılmalıdır (Cimasoni 1983).

DOS, kapiller tüp, dişeti oluğu yıkama , kağıt şerit gibi çeşitli yöntemlerle elde edilebilir (Lindhe ve ark 1968). Kapiller tüp yönteminde belirli çap ve uzunluktaki tüpler dişeti oluğunda konumlandırılır, mezial ve distal yönde hareket ettirilerek ve bu esnada aspirasyon yapılarak DOS elde edilir (Egelberg 1963). Dişeti oluğu yıkama yönteminde ise dişeti oluğu genellikle Hanks solüsyonu denilen özel bir solüsyon ile yıkanarak bir mikro şırınga yardımı ile geri toplanır. Bu şekilde hücresel bileşenler ve plazma proteinlerini içeren seyreltilmiş bir DOS elde edilmiş olur (Skapski ve Lehner 1976, Griffiths 2003). Kağıt şerit (*paper strip*) yöntemi ise sığ ve derin oluk içi yöntem olarak ikiye ayrılır. Derin oluk içi yöntemde kağıt şerit oluk içerisinde cep tabanından direnç hissedilene kadar ilerletilir ve DOS bu şekilde toplanır, ancak bu yöntemin cep tabanındaki mekanik irritasyonu ve sıvı hacmini artırması alınacak sonuçlarda değişiklikler yaratabilir. Bu sebeple dişeti oluğu içerisinde kağıt şeridin 1mm derinlikte konumlandırılarak uygulanan sığ oluk içi yöntem daha sağlıklı sonuçlar vermektedir (Ozmeric ve ark 1998, Figueredo ve ark 1999, Ozkavaf ve ark 2001). Toplanan DOS hacminin belirlenmesi, ağırlık ölçülüp hacim hesabı yapılabileceği gibi (Atici ve ark 1998), elektriksel iletkenliği temeli ile çalışan periotron ile de gerçekleştirilebilmektedir (Griffiths 2003). Daha hassas olduğu ve kullanımı kolay olduğu için, genellikle periotron kullanımı tercih edilmektedir.

DOS, periodontal hastalık konusunda önemli bilgiler veren bir sıvı olup aynı zamanda konak savunma mekanizmasının da bir basamağını oluşturmaktadır. DOS'a ait çalışmalar ile varlığı belirlenen bazı bileşenlerin, periodontal hastalık ile ilişkisi tespit edilmiştir. Bunlara örnek olarak PGE_2 (Prostaglandin E_2), interlökin, tümör nekrozis faktör, lizozim, laktoferrin, hidroksiprolin ve lizozomal enzimler verilebilir (Page 1992).

1.9.Salya

Salya, parotis, submandibuler ve sublingual bezlerden oral kaviteye salınan, %98'i su, %2'si elektrolitler, mukus, antibakteriyel bileşenler ve çeşitli enzimlerden oluşan bir sıvıdır (Rathnayake ve ark 2013). Periodontal hastalığın lokal olarak

incelenmesi amacı ile araştırmacıların büyük kısmı dişeti oluğu sıvısı örneklemesine odaklanmakla birlikte salya, periodontal hastalık ve seyri, ayrıca sistemik hastalıkların periodonsiyum üzerine etkisinin değerlendirilmesi için, eldesi kolay olan bir örnekleme yöntemidir (Giannobile 2012). Gumus ve ark (2009) periodontal hastalığı olan tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarında salya antioksidan seviyelerini incelemişler ve tip 1 diyabette salyate oksidize glutatyon seviyesinin azaldığını, oksidatif stresin periodontal yıkımda hazırlayıcı faktör olabileceğini gözlemlemişlerdir. Bu nedenle, tükürüğün diyabetik bireylerde periodontal hastalık oluşumu ve tedaviye cevap sürecinde önemli bilgiler sağlayabileceği düşünülmektedir.

1.10. Lazer

'***L**ight **A**mplification by **S**timulated **E**mission of **R**adiation (LASER)*' kelimelerinin baş harflerinden oluşan lazer, radyasyonun uyarılmış salınımıyla güçlendirilen ışık anlamına gelmektedir. Başka bir kaynaktan yayılan enerjiyi sahip olduğu atomlar ya da moleküller yoluyla absorbe eden ve bu enerjiyi ışık fotonları halinde yayabilen sisteme lazer denmektedir. Lazer'in aktif mediası sıvı, gaz, katı, kristal veya yarı iletken bir maddeden oluşabilir (Aoki ve ark 2004, Ishikawa ve ark 2009). Lazer seçimi, oluşacak lazer ışınının özellikleri açısından önem taşımaktadır. Işının dalga boyu, gücü ve rengi lazerin aktif mediası ile direkt olarak ilişkilidir. Lazerin adı dalga boyu ile değil CO2 lazeri, Helyum Neon (HeNe) lazeri gibi kullanılan aktif mediumun ismi ile kullanılmaktadır (Ishikawa ve ark 2009). Tıbbın birçok alanında olduğu gibi diş hekimliğinde de lazerler geniş bir kullanım alanı bulunmaktadır. Günümüz diş hekimliğinde yumuşak doku lazerleri (580-680nm), diyod lazer (800-980nm), Nd:YAG (*neodymium-doped yttrium aluminium garnet 1064nm*), CO_2 (*carbon dioxide 10.600 nm*), Er:YAG (*erbium-doped yttrium aluminium garnet 2940 nm*) ve Er, Cr: YSGG (*erbium, chromium: yttrium-scandium-gallium garnet 2790 nm*) gibi lazer tipleri kullanılmaktadır (Aoki ve ark 2004).

Anatomik ve morfolojik sebepler konvansiyonel mekanik periodontal tedavinin yeterli ve etkin bir şekilde uygulanmasına engel olabilmektedir. Ayrıca lokal periodontal dokulara invaze olan bakterilerin eliminasyonu da tek başına cerrahisiz periodontal tedavi ile mümkün olamamaktadır. Bu durum konvansiyonel

mekanik periodontal tedavi sırasında bu limitasyonların ortadan kaldırılarak işlemin başarısının arttırılması için antimikrobiyal etki gösteren araç ve ilaçlarla desteklenmesi kavramını karşımıza çıkarmaktadır. Böylece lokal bakterisidal etkileri olan ayrıca iyileşme sürecinde yerleşik bağ dokusu hücrelerini olumlu yönde uyarabilen dental lazerlerin periodontolojide kullanımı gündeme gelmiştir (Herrera ve ark 2002).

Periodontal tedavide lazer, cerrahi ve cerrahi olmayan, tedavilerde doğru parametre ve kullanım şekli ile güvenli olarak yer alabilmektedir. Ayrıca post operatif olarak kanama kontrolü, ağrı ve enflamasyon şiddetinin azaltılması gibi etkilerinden de yararlanılmaktadır. İdame tedavisinde de tüm temel mekanik işlemlerin sonrasında antimikrobiyal destek olarak kullanılabilmektedir (Ando ve ark 1996, Aoki ve ark 2004, Cobb 2006).

Günümüzde periodontal tedavinin başarısını arttırmak için çeşitli lazerler ile uygulamalar yapılmıştır. Bunlardan CO_2 lazerin defokus modunda uygulandığında kök yüzeyindeki smear tabakasını kaldırdığı, dekontaminasyon elde edildiği ve fibroblast adezyonuna yardımcı olduğu bildirilmiştir (Miserendino ve Pick 1995, Barone ve ark 2002, Crespi ve ark 2002). Nd:YAG lazerle ilgili yapılan çalışmalarda, Nd:YAG lazerin dekontaminasyon ve hastalıklı kök yüzeylerinde endotoksin inaktivasyonu sağladığını ve bakterisidal etkisini rapor etmişlerdir (White ve ark 1991, Whitters ve ark 1994). Moritz ve ark (1998) yaptıkları bir çalışmada diyod lazerin klinik uygulamalarında bakterileri elimine ettiğini göstermiştir. Argon lazerler ise özellikle *Prevotella intermedia* ve *Porphyromonas gingivalis* gibi bakterileri yok etmektedir (Henry ve ark 1996). Er:YAG lazerlerin düşük enerji seviyelerinde periodontopatojen bakteriler üzerinde yüksek bakterisidal etki gösterdiği ve kök yüzeyine difüze olmuş lipopolisakkaritler gibi toksinleri uzaklaştırdığı birçok çalışmada rapor edilmiştir (Folwaczny ve ark 2000, Frentzen ve ark 2002, Crespi ve ark 2006, Crespi ve ark 2007).

Diyod lazer, dalga boyu 375 nm ila 3330 nm arasında değişen bir yumuşak doku lazeridir. Diyod lazerler, periodontoloji alanında genellikle subgingival küretaja yardımcı olarak ve periodontal ceplerin dekontaminasyonunda kullanılmaktadır (Cobb ve ark 1992, Liu ve ark 1999). Agresif periodontitis hastalarında yapılan bir çalışmada, konvansiyonel mekanik periodontal tedaviye ek olarak uygulanan 980 nm

diyod lazer uygulamasının, sadece mekanik periodontal tedavi ve sadece lazer uygulanan gruba göre klinik (cep derinliği ve klinik ataçman düzeyi) ve mikrobiyolojik (T. Denticola ve P. Gingivalis) parametreler üzerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde olumlu etkileri görülmüştür (Kamma ve ark 2009). Moritz ve ark (1998) mekanik periodontal tedaviye ek olarak uygulanan diyod lazer uygulamasının sadece mekanik tedavi uygulanan grupla kıyaslandığında, lazer uygulanan grupta kanama indeksi ortalamasının ve bakteri miktarının anlamlı şekilde azaldığını gözlemişlerdir. Hakki ve Bozkurt (2012), diyod lazerin gingival fibroblastlar üzerine etkisini inceledikleri *in vitro* çalışmada, biyostimülasyon, periodontal cep, enfekte cep için kullanılan lazer parametrelerinin, hücrelerin proliferasyonu ve büyüme faktörlerinin (IGF, VEGF, TGF-β) mRNA ekspresyonuna etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada uygulanan periodontal cep için kullanılan dekontaminasyon modunun, muamele edilmemiş kontrol grubuyla kıyaslandığında, hücrelerin insülin benzeri büyüme faktörü *(insulin like growth factor; IGF)*, vasküler endotelyal büyüme faktörü *(vascular endothelial growth factor; VEGF)* ve transforme edici büyüme faktör beta *(transforming growth factor beta; TGF-β)* mRNA ekspresyonunu anlamlı şekilde artırdığı, hücrelerin proliferasyonu üzerine olumlu ya da olumsuz bir etkisinin olmadığı sonucuna varmışlardır. Cep dekontaminasyonu modunda diyod lazerin, IGF, VEGF ve TGF-β'nın mRNA ekspresyonunda artış sağlamasının, klinik periodontal parametreler üzerinde olumlu etkilerini açıklayabileceği düşünülmektedir. Lazerin gingival fibroblastların davranışlarını regüle etmesinin de klinikte olumlu sonuçlar sağlayabileceğine inanılmaktadır. Bunun yanında, konvansiyonel periodontal tedaviye ek olarak uygulanan lazer uygulamalarının klinik ve mikrobiyolojik olarak sadece mekanik tedavi yapılan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişimin gözlemlenmediği çalışmalar da vardır (Ambrosini ve ark 2005, Assaf ve ark 2007, Damante ve ark 2009). Lazer uygulamalarının, mekanik tedaviye ilave etkilerinin incelenmesi için daha fazla uzun dönemli randomize kontrollü çalışmaya gereksinim duyulmaktadır (Dukic ve ark 2013).

Macedo ve ark (2014) kontrolsüz diyabeti olan kronik periodontitis hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada, yalnızca kök yüzeyi düzleştirmesi ve doksisiklin uygulanan grup ve bu gruba ilave olarak fotodinamik tedavi uygulanan grupta başlangıç ve 3. ay HbA1c seviyeleri kıyaslandığında, fotodinamik tedavi yapılan

gruptaki hastaların HbA1c seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşüş olduğu belirlenmiştir. Diyabeti olan kronik periodontitis hastaları üzerinde, düşük doz lazer uygulaması yapılan (670 nm 5mW) bir başka çalışmada, gingival enflamasyonun lazer uygulanan grupta anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür (Obradovic ve ark 2012). Bir başka çalışmada diyabeti olan kronik periodontitis hastalarında 635 nm dalga boyu olan LED (light-emitting diode) uygulamasının osteoklastik aktiviteyi inhibe ettiği belirtilmiştir (Kwon ve ark 2013). Periodontal hastalık ve diyabet oluşturulmuş ratlarda yapılan bir çalışmada mekanik tedaviye ilave olarak yapılan subgingival lazer dekontaminasyonunun, lazer kullanılmayan guruba göre periodontal parametreler açısından önemli ölçüde olumlu sonuçlar verdiği görülmüştür (de Almeida ve ark 2008). Diyabet oluşturulmuş ve diyabeti olmayan kronik periodontitis oluşturulmuş ratlarda yapılan bir çalışmada, test grubuna çekim sonrası 3., 5., 7. ve 14. günlerde düşük doz lazer uygulaması (13.95 J/cm) yapılmış ve lazer uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre alveol kemik oluşumunun daha iyi olduğu gözlenmiştir (Park ve Kang 2012).

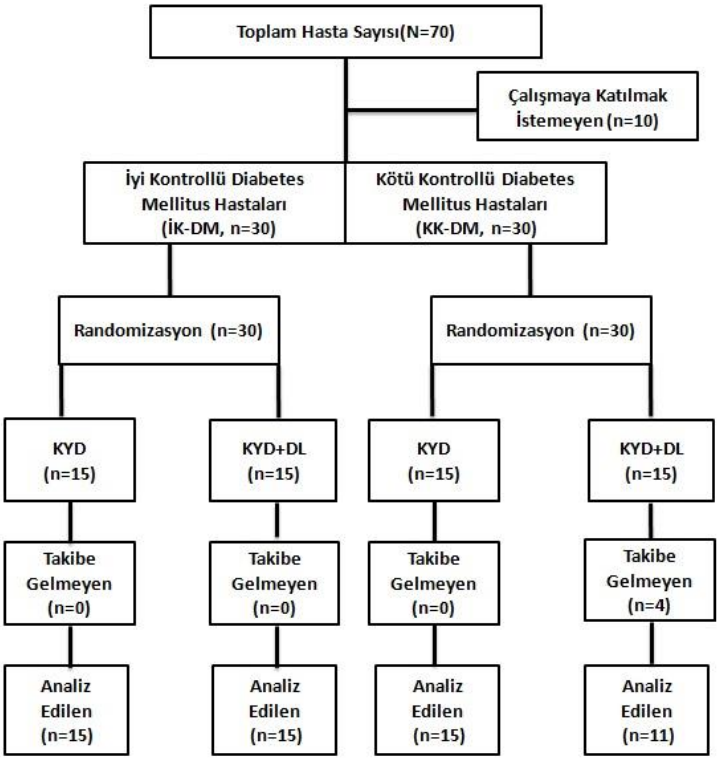
Periodontal tedavinin amacı; cerrahi veya cerrahi olmayan yollarla periodontal hastalığın durdurulması ve idamesinin sağlanmasıdır. Cerrahisiz periodontal tedavinin anatomik ve morfolojik sebepler, konağa bağlı faktörler ve mikroorganizmaların yumuşak dokuya invazyonu gibi nedenlerle erişilebilirlik açısından limitasyonları vardır. Bu durum, klinisyenleri mekanik tedaviye ilave olarak farklı araç veya ilaçların kullanımına yönlendirmektedir. Tıbbın birçok alanında kullanılan ve mekanik periodontal tedaviye ilave etkileri olabileceği düşünülen lazer çalışmamızda bu amaçla kullanılmıştır. Diyabet, yara iyileşmesinin bozulmasına sebep olan bir hastalıktır. Diyabet hastalarında, lazerin periodontal tedavinin prognozunu olumlu yönde etkileyebileceği düşünülerek planlanan bu çalışmada; kötü kontrollü ve iyi kontrollü tip 2 diyabeti olan periodontitis hastalarında lazer dekontaminasyonunun klinik ve biyokimyasal etkilerinin incelenmesi amaçlandı. Bilgimiz dahilinde iyi kontrollü ve kötü kontrollü tip 2 diyabeti olan periodontitis hastalarında diyod lazer cep dekontaminasyonunun klinik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkilerini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmadan elde edilecek sonuçlar, diyabet hastalarında mekanik periodontal tedaviye ek olarak diyod lazerin klinikte uygulamaya

girmesinin gerekli olup olmadığına dair bilgi birikimi sağlayacak ve klinik uygulamalar için yönlendirici olacaktır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Çalışma Grupları:

Bu çalışmanın deney grubunu Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Anabilim Dalı'ndan, 2010-2013 tarih aralığında Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğine gönderilen 'Kronik Periodontitis' teşhisi konan, 30'u iyi kontrollü (İK), 30'u kötü kontrollü (KK) toplam 60 tip 2 Diabetes Mellitus (DM)'u olan birey, her biri 15 kişiden oluşan 4 gruba rastgele dağıtıldı. Hastalara çalışma ile ilgili bilgi verildikten sonra bilgilendirilmiş onay formu ve etik kurul onayı (Selçuklu Tıp Fakültesi 2011/032 nolu 26.04.2011 tarihli ve Selçuklu Tıp Fakültesi 2013/57 nolu 22.10.2013 tarihli) alındı. İyi kontrollü diyabeti olan (İK-DM) bireylerin 15'ine cerrahisiz periodontal tedavi (kök yüzeyi düzleştirmesi; KYD) + subgingival diyod lazer (DL) uygulaması, diğer 15'ine ise sadece KYD uygulandı. Kötü kontrollü diyabeti olan (KK-DM) bireylerin 11'ine KYD+DL, diğer 15'ine ise sadece KYD uygulandı. Kötü kontrollü diyabeti olan, KYD+DL uygulanan grupta 4 birey, randevularına düzenli gelmemeleri sebebi ile çalışma dışı bırakıldı (Şekil 3).



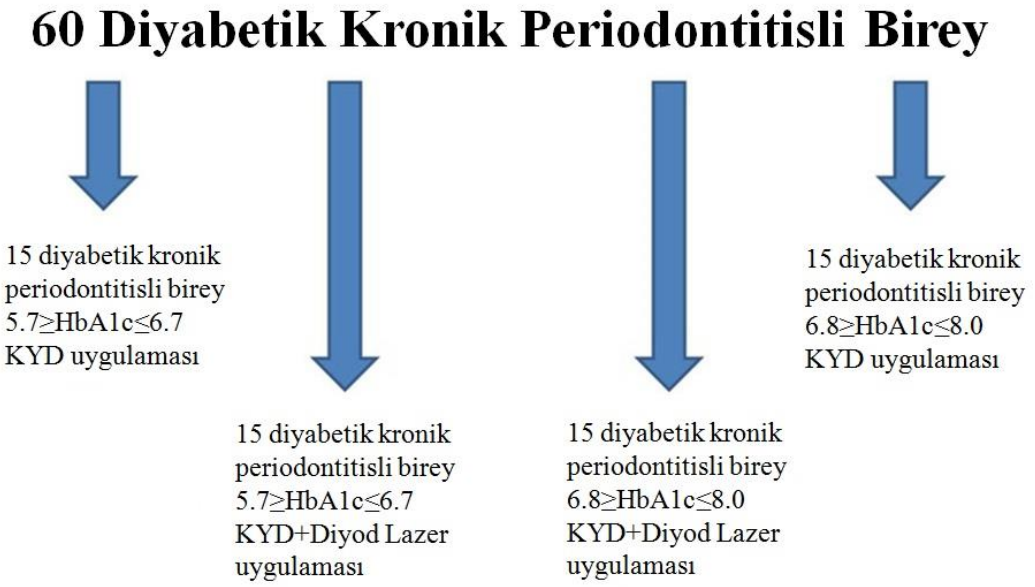
Şekil 2.1. Çalışma gruplarının oluşturulup, değerlendirmeye alınan bireylerin şeması.

Çizelge 2.1. Hastaların başlangıç parametreleri.

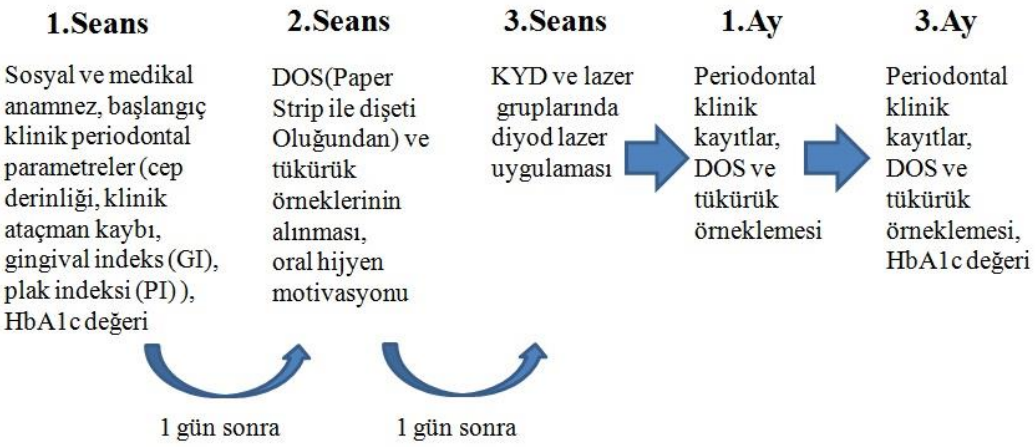
	Kötü Kontrollü (n:26)		İyi Kontrollü (n:30)	
	KYD n:15	**KYD+DL n:11**	**KYD n:15**	**KYD+DL n:15**
Yaş (Yıl; ortalama±SS)	53,67 ± 5,54 Min: 46 Max: 62	50,73±6,68 Min: 43 Max: 61	52,53±4,76 Min: 44 Max: 61	52,47±4,07 Min: 47 Max: 60
Vücut Kitle İndeksi (VKI, ortalama±SS)	24,84±2,26	25,39±1,70	23,48±0,73	24,66±1,36
Erkek/Kadın(n)	9/6	6/5	6/9	7/8
HbA1c (ortalama±SS)	7,10±0,36	7,26±0,35	5,97±0,28	6,25±0,17
Total kolesterol (ortalama±SS)	182±27,58	184,5±27,35	188,61±36,53	208,71±56,16
HDL (mg/dl) (ortalama±SS)	48,53±11,86	44,5±6,44	46,07±9,15	46,42±11,85
LDL (mg/dl) (ortalama±SS)	106,38±24,22	114,66±22,97	107,53±28,04	129,14±43,38
Trigliserid(mg/dl) (ortalama±SS)	133±78,34	126,16±36,24	173,07±70,56	165±66,25
Açlık kan şekeri (mg/dl) (ortalama±SS)	139,46±35,36	136,5±25,64	109,15±19,99	124±24,76

35-60 yaşları arasında olan, ağzında en az 14 dişi ve son bir yıl içinde periodontal tedavi görmemiş, tip 2 diyabeti olan (HbA1c değeri 5.7 ile 8.0 arası) bireyler çalışmaya dahil edildi. Ayrıca; hastaların son altı ay içinde antibiyotik, antienflamatuvar ve sistemik kortikosteroid ilaç kullanmamış olmasına, sigara ve alkol kullanmamasına, hamile olmamasına ve klinik ölçümler sonrasında; her bir yarım çenede en az 2 dişte sondlama cep derinliği ≥ 5 mm ve ≤ 8 mm olmasına dikkat edildi.

Kontrol ve test gruplarındaki hastaların yaş ve sosyoekonomik durumları, alışkanlıkları, periodontal indeksleri kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen her hastadan klinik ölçümler yapılıp, dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve salya örnekleri alındı (Şekil 2).



Şekil 2.2.. Hastaların tedavi gruplarına dağıtılması.



Şekil 2.3. Hastaların örnekleme ve tedavi protokollerinin zaman çizelgesi.

Klinik Periodontal Değerlendirme

Çalışma gruplarındaki hastaların ağızlarındaki bütün doğal dişlerden Sondlama Cep Derinliği (SCD), Klinik Ataçman Seviyesi (KAS), Plak İndeksi (Pİ) ve Gingival İndeks (Gİ) ölçümleri yapıldı. Klinik ölçümlerin tümü tek bir araştırmacı tarafından yapıldı.

2.2.1. Sondlama Cep Derinliği

Cep derinliği ölçümleri sırasında Williams periodontal sondun basınç yapılmaksızın kendi ağırlığı ile dişlerin uzun eksenine paralel olarak uygulanmasına özen gösterildi. Cep derinliği ölçümünde, gingival marjinden cep tabanına kadar olan uzaklığın milimetrik ölçümü her dişin vestibülde ve lingual yüzeyinde mesial, distal ve orta bölgelerinden toplamda 6 noktadan yapıldı. Elde edilen ölçümlerin aritmetik ortalaması alınarak her hasta için ortalama SCD kaydedildi.

2.2.2. Klinik Ataçman Seviyesi

Mine-sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafe ölçümü Williams periodontal sond vasıtasıyla her dişin vestibülde ve lingual yüzeyinde mesial, distal ve orta bölgelerinden toplamda 6 noktadan yapıldı. Elde edilen ölçümlerin aritmetik ortalaması alınarak her hasta için ortalama KAS kaydedildi.

2.2.3. Plak İndeksi (Silness ve Löe 1964)

Bütün dişlerin fasial, lingual, mesial ve distal 4 yüzeyine bakıldı ve skorların her hasta için ortalaması alınıp kayıt edildi. Skorlama şu şekilde yapıldı;

0: Diş yüzeyinin dişeti bölgesinde hiç bakteri plağı yok
1: Göz ile dişin yüzeyinde bakteri plağı görülmemekte fakat sondlama işleminden sonra sondun ucunda bakteri plağı izlenmemektedir
2: Dişeti bölgesi ince ve orta düzeyde bakteri plağı ile kaplıdır ve bu birikinti gözle seçilebilmektedir.
3: Fazla miktarda yumuşak birikinti vardır, bunun kalınlığı dişeti oluğunu tamamen doldurmuştur ve interdental bölge yumuşak debris ile doludur.

2.2.4. Gingival İndeks (Löe ve Silness 1963)

Bütün dişlerin fasial, lingual, mesial ve distal 4 yüzeyine bakıldı ve skorların her hasta için ortalaması alınıp kayıt edildi. Skorlama şu şekilde yapıldı;

0: Sağlıklı dişeti
1: Hafif enflamasyon hafif renk değişikliği, ödem var, sondlamada kanama yok,
2: Orta dereceli enflamasyon, dişeti parlak kırmızı, ödemli sondlamada kanama var,
3: Şiddetli enflamasyon, belirgin kırmızılık ve ödem, spontan kanamaya meyil ve ülserasyon var.

2.3. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) Örneklerinin Elde Edilmesi

Hastalardan DOS örnekleri günün belli saatlerinde, herhangi bir periodontal müdahale yapılmadan önce, ağızda 2 adet tek köklü, 1 adet çok köklü dişin en derin cebi olan bölgesinden yapıldı. Örneklenen bölgeler steril pamuk tamponlar ve salya emici ile salyadan izole edilerek, supragingival plak steril gazlı bezler ile uzaklaştırıldı. Örneklemeler için standart boyutlardaki Periopaper stripler kullanıldı. Örneklenen bölge hafifçe hava sıkılarak kurutulup, kağıt strip cep içerisinde 1mm ilerletilerek 30 sn bekletildi ve Periotron cihazında DOS miktarları µl cinsinden ölçüldü. Her hastanın 3 bölgesinden ölçümü yapılmış olan kağıt stripler 500 µl fosfat tampon (Phosphate Buffer Saline; PBS, pH = 7,4) içeren Eppendorf tüp içerisine konularak, ELISA analizleri yapılana kadar -80ºC'de saklandı.

2.4. Salya Örneklerinin Elde Edilmesi

Hastalardan başlangıç, 1. ay ve 3. aylarda tedaviye başlamadan önce herhangi bir uyaran kullanılmaksızın 1 dakika süre ile pet bardağa tükürmeleri istenerek, elde edilen salya örneklerinin enjektör vasıtası ile eppendorf tüplerine aktarılması ile elde edildi. Alınan örnekler, analizleri yapılana kadar -80ºC'de saklandı. Elde edilen salya örneklerinde, IL-1β incelendi.

2.5. Tedavi

Hastalardan ikinci seansta DOS ve salya örnekleri alındı ve aynı seansta diştaşı temizliği ve oral hijyen motivasyonu yapıldı. Üçüncü seansta hastalara tek seansta kök yüzeyi düzleştirmesi işlemi yapıldı ve lazer grubu hastalarına diyod lazer uygulandı.

2.5.1. Diyod Lazer Uygulaması

Diyod lazer, kullanım klavuzunda belirtilen dekontaminasyon ayarları ile (Güç: 1,5 W, Ortalama güç: 0,75 W, Pulse aralığı: 20 ms, Pulse uzunluğu: 20 ms, 15 Joule/cm^2) 940 nm dalga boyunda, 300 µm çapında cep dekontaminasyonu için kullanılan özel periodotnal fiber optik uçlar kullanılarak tek köklü dişlerde dişin bukkal sulkusuna 10 ve lingual sulkusuna 10, toplamda 20, çok köklü dişlerde ise dişin bukkal sulkusuna 15 ve lingual sulkusuna 15, toplamda 30 saniye olarak uygulandı.

2.6. DOS IL-1β, IL-6, IL-8, ICAM, VCAM Düzeylerinin Belirlenmesi

Dişeti oluğu sıvısı örneklerinin IL-1β, IL-6, IL-8, ICAM, VCAM düzeylerinin ölçümleri, Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Araştırma Merkezinde enzim bağlı immün absorban yöntem 'Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay' (ELISA) ve (IL-1β, IL-6, IL-8, ICAM)[Θ], VCAM [Ж], için ticari ELISA kitleri kullanılarak gerçekleştirildi.

Deneye başlamadan önce tüm reaktifler ve örnekler oda ısısına getirildi (18-25ºC).

2.6.1. IL-1β Miktarının Belirlenmesi

Boş kuyucuklara kromojen blank hariç, 50 µl standart buffer eklendi. Sonra uygun kuyucuklara 50 µl standart ve örnekler eklendi. Kromojen blank hariç 100 µl biyotin konjugat her bir kuyucuğa pipet yardımıyla eklendi ve plate üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 2 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkama yapıldı. Yıkama işleminden sonra 100 µl streptavidin '*horseraddish peroxidase'* (HRP) solüsyonu kromojen blank hariç her bir kuyucuğa eklendi ve plate üzeri kapatılarak 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkama yapıldı. Sonra 100 µl stabilize kromojen her bir kuyucuğa eklendi ve kuyucuklardaki solüsyonun mavi renge dönüştüğü gözlendi. Daha sonra plate karanlıkta ve oda sıcaklığında 25 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra her bir kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu eklendi ve kuyucuklardaki solüsyonun sarı renge dönüştüğü gözlendi daha sonra plate, ELISA optik okuyucu cihazında[Ɨ] 450 nm dalga boyunda okutuldu.

2.6.2. IL-6 Miktarının Belirlenmesi

Standartlar ikili çalışıldı. Uygun kuyucuklara 100 µl standart, kontrol ve örnekler eklendi. Sonra tüm kuyucuklara 50 µl Biyotin Konjugat eklendi ve plate üstü kapatılarak 2 saat oda sıcaklığında bekletildi. Bundan sonra plate yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı. Yıkamadan sonra tüm kuyucuklara 100 µl Streptavidin HRP solüsyonu eklendi ve üzeri kapatılarak yarım saat oda sıcaklığında bekletildi. Sonra yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkama yapıldı. Yıkamadan sonra her bir kuyucuğa 100 µl kromojenik solüsyon eklendi ve üzeri kapatılarak 30 dakika karanlıkta oda

[Θ] Invitrogen Corporation 542 Flynn Road, Camarillo, CA
[Ж] eBioscience, Bender MedSystems GmbH Campus Vienna Biocenter 2 1030 Vienna, Austria
[Ɨ] µQuant ELISA Microplate Reader, BioTek Instruments, Winooski, VT

sıcaklığında bekletildi. Sonra her bir kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu eklenerek ELISA optik okuyucu cihazında[ł] 450 nm dalga boyunda okutuldu.

2.6.3. IL-8 Miktarının Belirlenmesi

Standartlar ikili çalışıldı. Uygun kuyucuklara 50 µl standart, kontrol ve örnekler eklendi. Sonra tüm kuyucuklara 50 µl Biyotin Konjugat eklendi ve plate üstü kapatılarak oda sıcaklığında 1,5 saat bekletildi. Bundan sonra plate yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı. Yıkamadan sonra tüm kuyucuklara 100 µl Streptavidin HRP solüsyonu konuldu. Üzeri kapatılarak yarım saat bekletildi. Bundan sonra plate yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı. Yıkamadan sonra her bir kuyucuğa 100 µl kromojenik solüsyon eklendi ve üzeri kapatılarak 30 dakika karanlıkta oda sıcaklığında bekletildi. Sonra her bir kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu eklenerek ELISA optik okuyucu cihazında[ł] 450 nm dalga boyunda okutuldu.

2.6.4. ICAM Miktarının Belirlenmesi

Örnek çalışılan kuyucuklara ve boş olarak belirlenen kuyucuklara 100 µl örnek sulandırma solusyonu konuldu. Standartlar ikili çalışıldı. Uygun kuyucuklara 100 µl standart, kontrol ve örnekler eklendi. Sonra tüm kuyucuklara 50 µl HRP Konjugat eklendi ve plate üstü kapatılarak oda sıcaklığında 2 saat 700 rpm'e ayarlanmış çalkalayıcıda çalkalandı. Bundan sonra plate yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı. Yıkamadan sonra tüm kuyucuklara 100 µl TMB Substrat solüsyonu konuldu. Üzeri kapatılarak 15 dakika bekletildi. Sonra her bir kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu eklenerek ELISA optik okuyucu cihazında[ł] 450 nm dalga boyunda okutuldu.

2.6.5. VCAM Miktarının Belirlenmesi

Tüm kuyucuklara 100 µl tampon solusyonu konuldu. Standartlar ikili çalışıldı. Uygun kuyucuklara 100 µl standart, kontrol ve örnekler eklendi. Sonra tüm kuyucuklara 50 µl Konjugat karışımı eklendi ve plate üstü kapatılarak oda sıcaklığında 2 saat bekletildi. Bundan sonra plate yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı. Yıkamadan sonra tüm kuyucuklara 100 µl TMB Substrat solüsyonu konuldu. Üzeri kapatılarak 10 dakika bekletildi. Sonra her bir kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu eklenerek ELISA optik okuyucu cihazında[ł] 450 nm dalga boyunda okutuldu.

2.7. Verilerin İstatistiksel Analizi

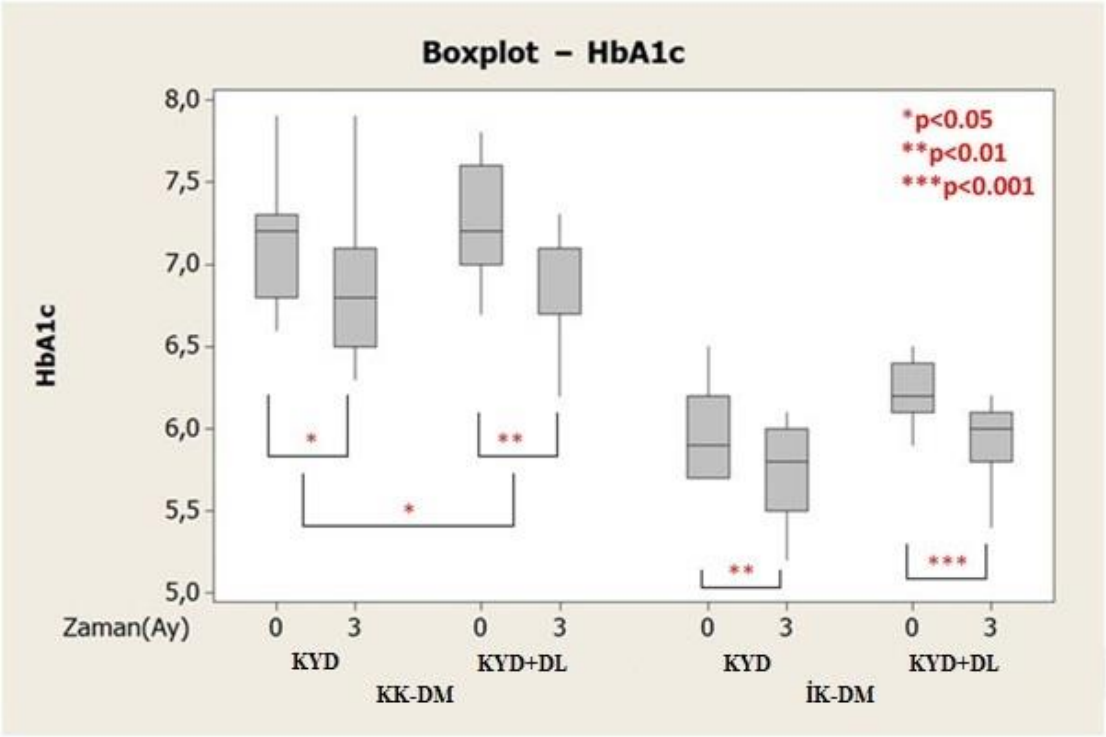
Veriler R yazılımı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Minitab programında Anderson-Darling testi ile kontrol edildi. Tanıtıcı istatistik değerleri (ortanca değer, 1. çeyrek ve 3. çeyrek) elde edildi. Daha sonra veriler normal dağılım göstermediği için karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Farklı olan grupların tespit edilmesi için (post hoc) Mann Whitney-U testi kullanıldı. Eşleştirilmiş grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Rank Test kullanıldı. Test sonuçlarının değerlendirilmesi $p<0,05$ değerine göre yapıldı. Bu çalışmada HbA1c için başlangıca göre 3. aydaki azalma miktarları açısından K0L0 ve K0L1 gruplarındaki %50'lik bir farkı $\alpha=0,05$ seviyesinde %70 ihtimalle yakalayabilmek için gruplarda olması gereken n sayısı 16 olarak hesaplanmıştır. Ancak, K1L0 ve K1L1 grupları için HbA1c değeri açısından, başlangıca göre 3. ayda azalma miktarları kıyaslandığında (bu çalışmada olduğu gibi) %25'lik bir farkı $\alpha=0,05$ seviyesinde %70 ihtimalle yakalayabilmek için gruplardaki n sayısının 44 olması gerektiği hesaplanmıştır.

3. BULGULAR

Çalışma diyabeti olan kronik periodontitisli 56 birey üzerinde tamamlandı. Gruplar:

1.İK-DM → KYD grubu: 15 hasta (6 erkek, 9 kadın)
2. İK-DM → KYD+DL grubu: 15 hasta (7 erkek, 8 kadın)
3. KK-DM → KYD grubu: 15 hasta (9 erkek, 6 kadın)
4. KK-DM → KYD+DL grubu: 11 hasta (6 erkek, 5 kadın)

Lazer ve diyabetin kontrolünden bağımsız olarak uygulanan cerrahisiz periodontal tedavinin, tüm hasta gruplarında HbA1c düzeyini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı görüldü. Metabolik kontrolü iyi olmayan diyabetik bireylerde, cerrahisiz periodontal tedaviye ilave olarak lazer ile periodontal cep dekontaminasyonunun HbA1c düzeyini, lazer uygulanmayan gruba göre 3. ayda, başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla azalttığı gözlendi.



Şekil 3.1. Metabolik kontrolü iyi olan ve olmayan Tip 2 Diyabetli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavi ve ilave olarak diyod lazer ile dekontaminasyon uygulanan farklı tedavi modellerinin HbA1c (%) seviyesi üzerine etkisi. KK-DM: Kötü Kontrollü-Diabetes Mellitus, İK-DM: İyi Kontrollü-Diabetes Mellitus, KYD: Kök Yüzeyi Düzleştirmesi, KYD+DL: Kök Yüzeyi Düzleştirmesi + Diyod Lazer.

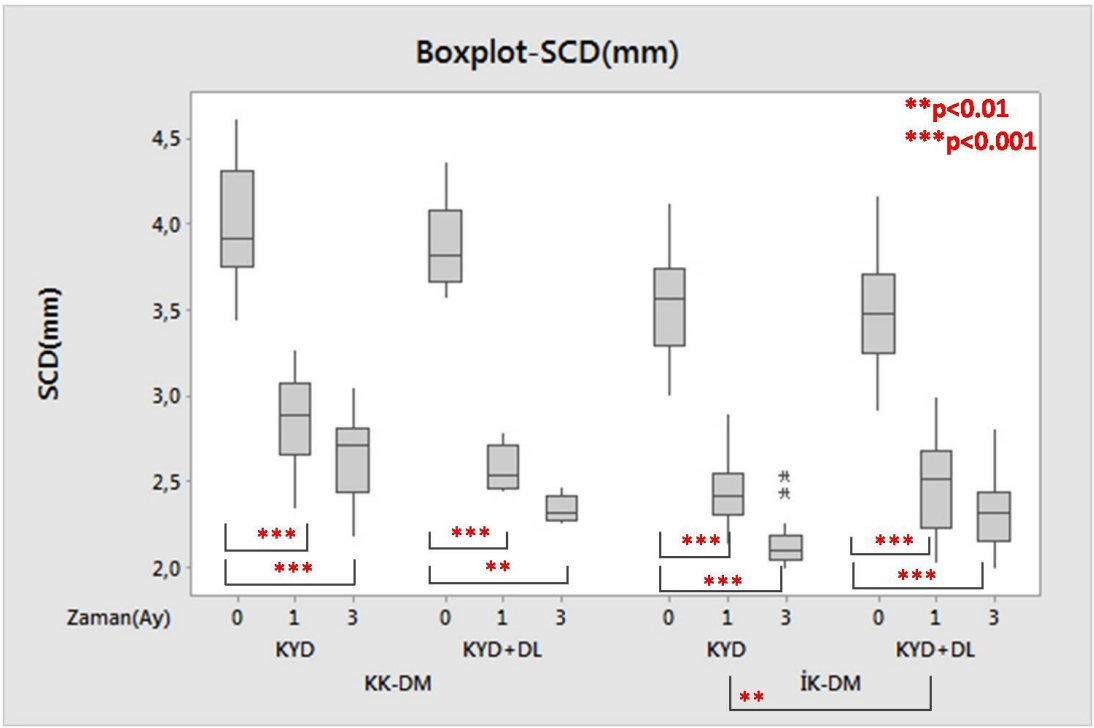
Çizelge 3.1. HbA1c değerinin tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası ve başlangıca göre karşılaştırılması (a: Başlangıca göre değişimin istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Başlangıç median (min-maks)	3.Ay median (min-maks)	p değeri
KK-DM	**KYD**	15	7,20 (6,60-7,90)	6,80 (6,30-7,90) a	p<0,05
KK-DM	**KYD+DL**	11	7,20 (6,70-7,80)	6,70 (6,20-7,30) a	p<0,01
p			p>0,05	p>0,05	
İK-DM	**KYD**	15	5,90 (5,70-6,50)	5,80 (5,20-6,10) a	p<0,01
İK-DM	**KYD+DL**	15	6,20 (5,90-6,50)	6,00 (5,40-6,20) a	p<0,001
p			p<0,01	p>0,05	

Çizelge 3.2. Örnekleme zamanları arasında HbA1c değerindeki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (b: Başlangıca göre farkın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Baş-3.Ay median (min-maks)
KK-DM	**KYD**	15	0,30 (0,20-0,90)
KK-DM	**KYD+DL**	11	0,40 (0,20-0,80) b
P			p<0,05
İK-DM	**KYD**	15	0,20 (0,20-0,60)
İK-DM	**KYD+DL**	15	0,30 (0,10-0,50)
P			p>0,05

Bütün tedavi gruplarında tüm ağız sondlama cep derinliği (SCD)'nde başlangıca göre 1. ve 3. ayda anlamlı miktarda azalma gözlendi. İyi kontrollü diyabeti olan gruplarda, lazer uygulanan grup lehine, uygulanmayan gruba göre istatistiksel olarak sondlama cep derinliği düzeylerinde daha fazla azalma gözlendi.



Şekil 3.2. Metabolik kontrolü iyi olan ve olmayan Tip 2 Diyabetli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavi ve ilave olarak diyod lazer ile dekontaminasyon uygulanan farklı tedavi modellerinin tüm ağız sondlama cep derinliği üzerine etkisi.

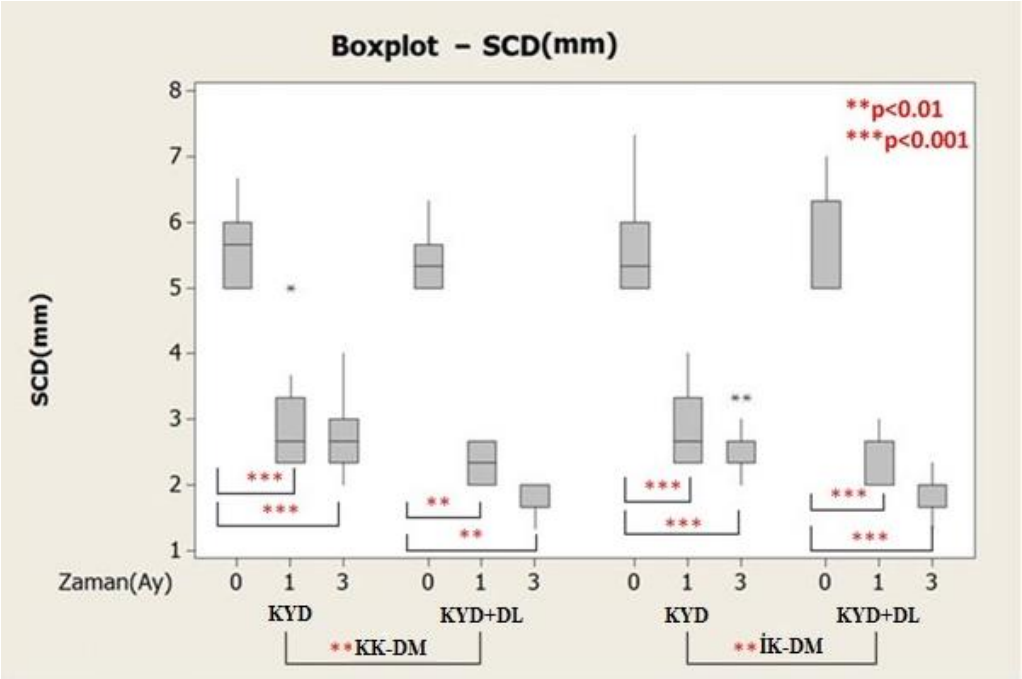
Çizelge 3.3. Tüm ağız SCD'nin tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası ve başlangıca göre karşılaştırılması (a: Başlangıca göre değişimin istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Başlangıç median (min-maks)	1.Ay median (min-maks)	3.Ay median (min-maks)	p-değeri
KK-DM	**KYD**	15	3,91 (3,43-4,61)	2,88 (2,34-3,27)a	2,71 (2,17-3,05)a	p<0,05
KK-DM	**KYD+DL**	11	3,81 (3,56-4,36)	2,53 (2,43-2,79)a	2,31 (2,25-2,47)a	p<0,001
P			p>0,05	p<0,01	p<0,01	
İK-DM	**KYD**	15	3,56 (2,99-4,12)	2,41 (2,13-2,89)a	2,10 (1,99-2,53)a	p<0,001
İK-DM	**KYD+DL**	15	3,47 (2,91-4,17)	2,51 (2,02-2,99)a	2,32 (1,99-2,81)a	p<0,001
P			p>0,05	p>0,05	p<0,05	

Çizelge 3.4. Örnekleme zamanları arasında tüm ağız SCD'deki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (b: Başlangıca göre farkın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Baş-1.Ay median (min-maks)	Baş-3.Ay median (min-maks)
KK-DM	**KYD**	15	1,10 (0,82-1,37)	1,31 (1,03-1,64)
KK-DM	**KYD+DL**	11	1,28 (0,90-1,88)	1,50 (1,14-2,11)
p			p>0,05	p>0,05
İK-DM	**KYD**	15	1,12 (0,86-1,38)	1,48 (1,00-1,68)
İK-DM	**KYD+DL**	15	0,96 (0,77-1,21)	1,21 (0,83-1,47)b
p			p>0,05	p<0,01

Tüm tedavi gruplarında alan bazında sondlama cep derinliği (SCD)'nde başlangıca göre 1. ve 3. ayda anlamlı miktarda azalma gözlendi. Diyabetin kontrolünden bağımsız, lazer uygulanan gruplarda, uygulanmayan gruplara göre istatistiksel olarak sondlama cep derinliği düzeylerinde daha fazla azalma gözlendi.



Şekil 3.3. Metabolik kontrolü iyi olan ve olmayan Tip 2 Diyabetli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavi ve ilave olarak diyod lazer ile dekontaminasyon uygulanan farklı tedavi modellerinin alan bazında sondlama cep derinliği üzerine etkisi.

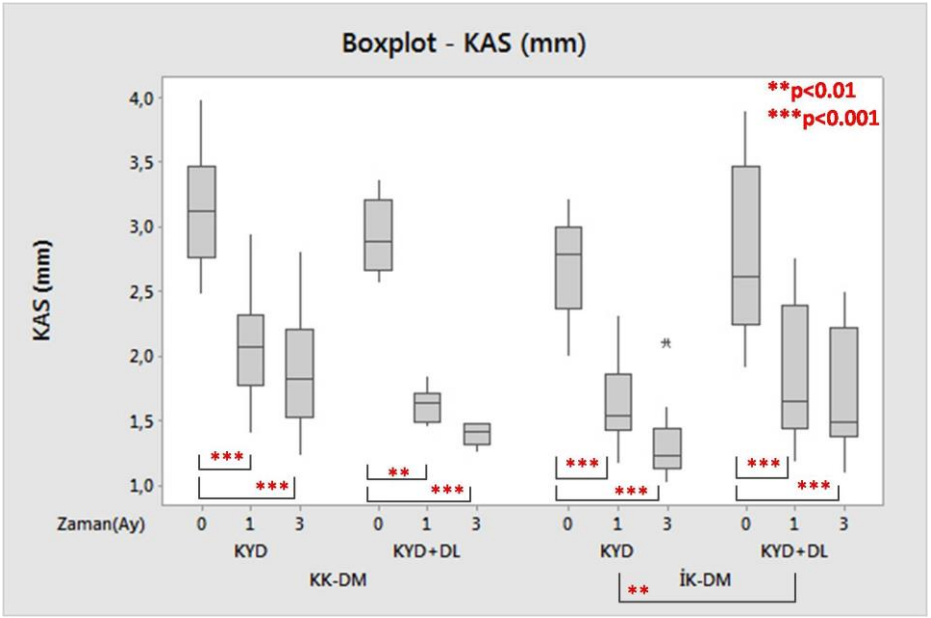
Çizelge 3.5. Alan bazında SCD'nin tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası ve başlangıca göre karşılaştırılması (a: Başlangıca göre değişimin istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Başlangıç median (min-maks)	1.Ay median (min-maks)	3.Ay median (min-maks)	p-değeri
KK-DM	**KYD**	15	5,66 (5,00-6,66)	2,66 (2,33-5,00)a	2,66 (2,00-4,00)a	p<0,001
KK-DM	**KYD+DL**	11	5,33 (5,00-6,33)	2,33 (2,00-2,66)	1,66 (1,33-2,00)a	p<0,01
p			p>0,05	p<0,05	p<0,001	
İK-DM	**KYD**	15	5,33 (5,00-7,33)	2,66 (2,33-4,00)a	2,33 (2,00-3,33)a	p<0,001
İK-DM	**KYD+DL**	15	5,00 (5,00-7,00)	2,00 (2,00-3,00)a	2,00 (1,33-2,33)a	p<0,001
p			p>0,05	p<0,01	p<0,001	

Çizelge 3.6. Örnekleme zamanları arasında alan bazında SCD'deki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (b: Başlangıca göre farkın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Baş-1.Ay median (min-maks)	Baş-3.Ay median (min-maks)
KK-DM	**KYD**	15	2,67 (1,33-3,33)	3,00 (2,33-3,33)
KK-DM	**KYD+DL**	11	3,00 (2,67-3,67)b	3,67 (3,00-4,67)b
p			p<0,01	p<0,001
İK-DM	**KYD**	15	2,67 (2,33-3,67)	3,00 (2,34-4,00)
İK-DM	**KYD+DL**	15	3,00 (2,34-4,66)b	3,66 (3,00-5,00)b
p			p<0,01	p<0,01

Bütün tedavi gruplarında tüm ağız klinik ataçman seviyesi (KAS)'nde başlangıca göre 1. ve 3. ayda anlamlı miktarda azalma gözlendi. Metabolik kontrolü iyi olan diyabet gruplarında lazer ile periodontal cep dekontaminasyonu uygulanan grupta, lazer uygulanmayan gruba göre başlangıca göre 3. ayda KAS düzeyinde daha fazla azalma gözlendi.



Şekil 3.4. Metabolik kontrolü iyi olan ve olmayan Tip 2 Diyabetli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavi ve ilave olarak diyod lazer ile dekontaminasyon uygulanan farklı tedavi modellerinin tüm ağız klinik ataçman seviyesi üzerine etkisi.

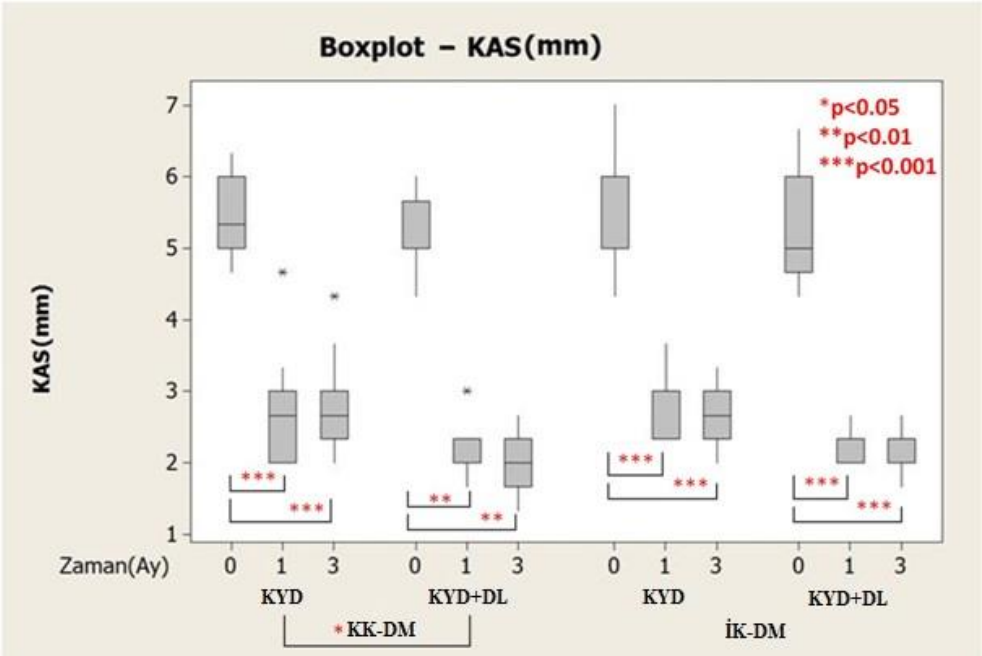
Çizelge 3.7. Tüm ağız KAS'ın tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası ve başlangıca göre karşılaştırılması (a: Başlangıca göre değişimin istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Başlangıç median (min-maks)	1.Ay median (min-maks)	3.Ay median (min-maks)	p-değeri
KK-DM	**KYD**	15	3,12 (2,47-3,98)	2,07 (1,40-2,94)a	1,82 (1,22-2,81)a	p<0,001
KK-DM	**KYD+DL**	11	2,88 (2,56-3,36)	1,63 (1,45-1,84)a	1,41 (1,25-1,49)a	p<0,001
p			p>0,05	p<0,01	p<0,01	
İK-DM	**KYD**	15	2,78 (1,99-3,22)	1,53 (1,17-2,31)a	1,23 (1,02-2,10)a	p<0,001
İK-DM	**KYD+DL**	15	2,61 (1,91-3,90)	1,65 (1,18-2,76)a	1,48 (1,09-2,50)a	p<0,001
p			p>0,05	p>0,05	p<0,05	

Çizelge 3.8. Örnekleme zamanları arasında tüm ağız KAS'taki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (b: Başlangıca göre farkın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Baş-1.Ay median (min-maks)	Baş-3.Ay median (min-maks)
KK-DM	**KYD**	15	1,10 (0,60-1,37)	1,31 (0,84-1,64)
KK-DM	**KYD+DL**	11	1,21 (0,90-1,88)	1,44 (1,14-2,11)
p			p>0,05	p>0,05
İK-DM	**KYD**	15	1,12 (0,82-1,36)	1,48 (0,87-1,68)
İK-DM	**KYD+DL**	15	1,03 (0,47-1,41)	1,13 (0,49-1,50)b
p			p>0,05	p<0,01

Tüm tedavi gruplarında alan bazında klinik ataçman seviyesi (KAS)'nde başlangıca göre 1. ve 3. ayda anlamlı miktarda azalma gözlendi. Metabolik kontrolü iyi olmayan diyabet gruplarında lazer ile periodontal cep dekontaminasyonu uygulanan grupta, lazer uygulanmayan gruba göre başlangıca göre 3. ayda ve 1. aya göre 3. ayda KAS düzeyinde daha fazla azalma gözlendi.



Şekil 3.5. Metabolik kontrolü iyi olan ve olmayan Tip 2 Diyabetli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavi ve ilave olarak diyod lazer ile dekontaminasyon uygulanan farklı tedavi modellerinin alan bazında klinik ataçman seviyesi üzerine etkisi.

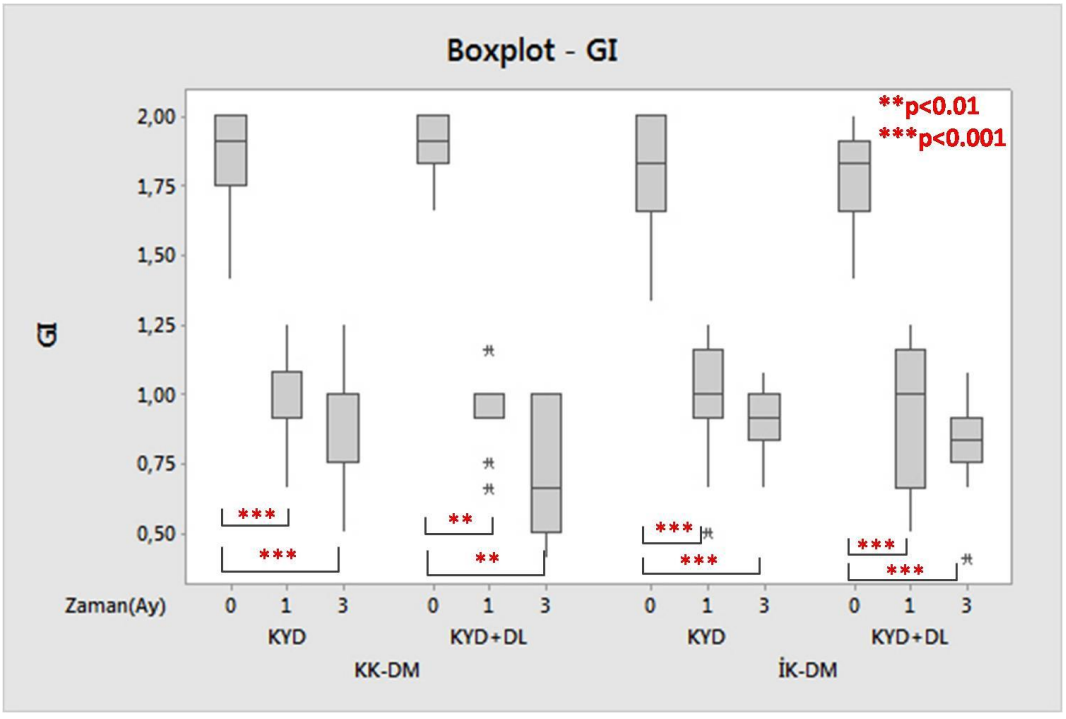
Çizelge 3.9. KAS'ın tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası ve başlangıca göre karşılaştırılması (a: Başlangıca göre değişimin istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Başlangıç median (min-maks)	1.Ay median (min-maks)	3.Ay median (min-maks)	p-değeri
KK-DM	**KYD**	15	5,33 (4,66-6,33)	2,66 (2,00-4,66)a	2,66 (2,00-4,33)a	p<0,001
KK-DM	**KYD+DL**	11	5,00 (4,33-6,00)	2,33 (1,66-3,00)a	2,00 (1,33-2,66)a	p<0,01
p			p>0,05	p<0,05	p<0,01	
İK-DM	**KYD**	15	5,00 (4,33-7,00)	2,33 (2,33-3,66)a	2,66 (2,00-3,33)a	p<0,001
İK-DM	**KYD+DL**	15	5,00 (4,33-6,66)	2,33 (2,00-2,66)a	2,00 (1,66-2,66)a	p<0,001
p			p>0,05	p<0,01	p<0,01	

Çizelge 3.10. Örnekleme zamanları arasında SCD'deki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (b: Başlangıca göre farkın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Baş-1.Ay median (min-maks)	Baş-3.Ay median (min-maks)
KK-DM	**KYD**	15	2,66 (1,34-3,67)	2,67 (1,67-3,34)
KK-DM	**KYD+DL**	11	3,00 (2,33-3,67)	3,34 (2,34-4,00)b
p			p>0,05	p<0,05
İK-DM	**KYD**	15	2,67 (2,00-4,00)	2,67 (2,00-4,34)
İK-DM	**KYD+DL**	15	2,66 (2,00-4,33)	3,00 (2,00-4,33)
p			p>0,05	p>0,05

Bütün tedavi gruplarında, tüm ağız gingival indeks (GI) değerlerinde başlangıca göre 1. ve 3. ayda anlamlı miktarda azalma gözlendi. Başlangıca göre 1. ve 3. ayda değişim miktarları açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.



Şekil 3.6. Metabolik kontrolü iyi olan ve olmayan Tip 2 Diyabetli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavi ve ilave olarak diyod lazer ile dekontaminasyon uygulanan farklı tedavi modellerinin tüm ağız gingival indeks üzerine etkisi.

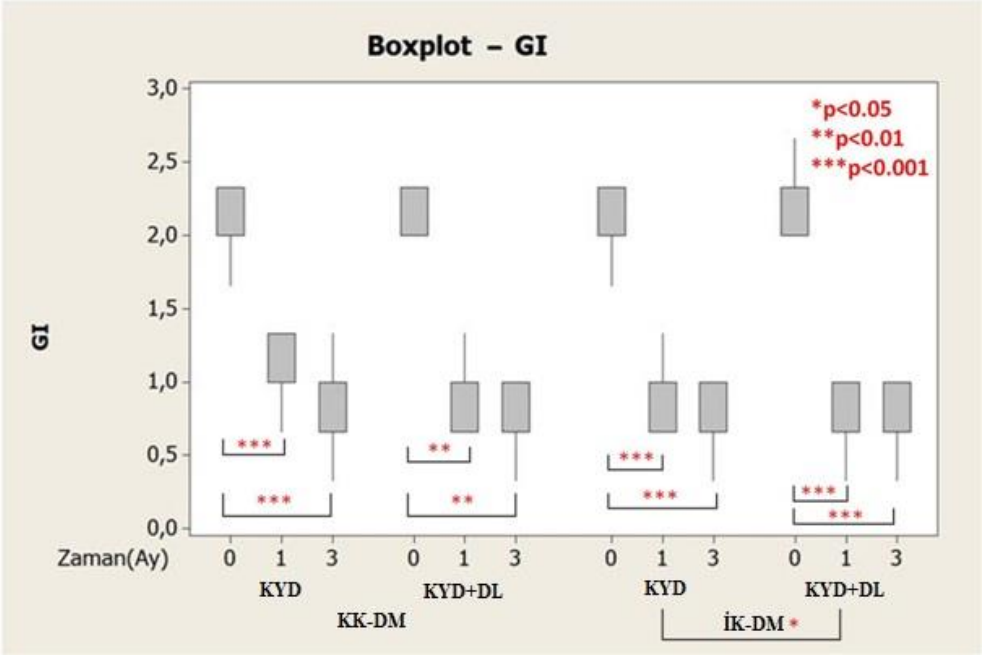
Çizelge 3.11. Tüm ağız GI'nın tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası ve başlangıca göre karşılaştırılması (a: Başlangıca göre değişimin istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Başlangıç median (min-maks)	1.Ay median (min-maks)	3.Ay median (min-maks)	p-değeri
KK-DM	**KYD**	15	1,91 (1,41-2,00)	0,91 (0,66-1,25)a	1,00 (0,50-1,25)a	p<0,001
KK-DM	**KYD+DL**	11	1,91 (1,66-2,00)	0,91 (0,66-1,16)	0,66 (0,41-1,00)	p<0,01
p			p>0,05	p>0,05	p>0,05	
İK-DM	**KYD**	15	1,83 (1,33-2,00)	1,00 (0,50-1,25)a	0,91 (0,66-1,08)a	p<0,001
İK-DM	**KYD+DL**	15	1,83 (1,41-2,00)	1,00 (0,50-1,25)a	0,83 (0,41-1,08)a	p<0,001
p			p>0,05	p>0,05	p>0,05	

Çizelge 3.12. Örnekleme zamanları arasındatüm ağız GI'daki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (b: Başlangıca göre farkın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Baş-1.Ay median (min-maks)	Baş-3.Ay median (min-maks)
KK-DM	**KYD**	15	0,92 (0,50-1,34)	1,00 (0,41-1,50)
KK-DM	**KYD+DL**	11	1,00 (0,59-1,17)	1,25 (0,66-1,50)
p			p>0,05	p>0,05
İK-DM	**KYD**	15	0,83 (0,17-1,00)	0,92 (0,33-1,25)
İK-DM	**KYD+DL**	15	0,84 (0,58-1,34)	0,84 (0,66-1,42)
p			p>0,05	p>0,05

Tüm tedavi gruplarında alan bazında gingival indeks (GI) değerlerinde başlangıca göre 1. ve 3. ayda anlamlı miktarda azalma gözlendi. Metabolik kontrolü iyi olan diyabet gruplarında lazer ile periodontal cep dekontaminasyonu uygulanan grupta, lazer uygulanmayan gruba göre başlangıca göre 1. ve 3. ay GI düzeyinde daha fazla azalma gözlendi.



Şekil 3.7. Metabolik kontrolü iyi olan ve olmayan Tip 2 Diyabetli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavi ve ilave olarak diyod lazer ile dekontaminasyon uygulanan farklı tedavi modellerinin alan bazında gingival indeks üzerine etkisi.

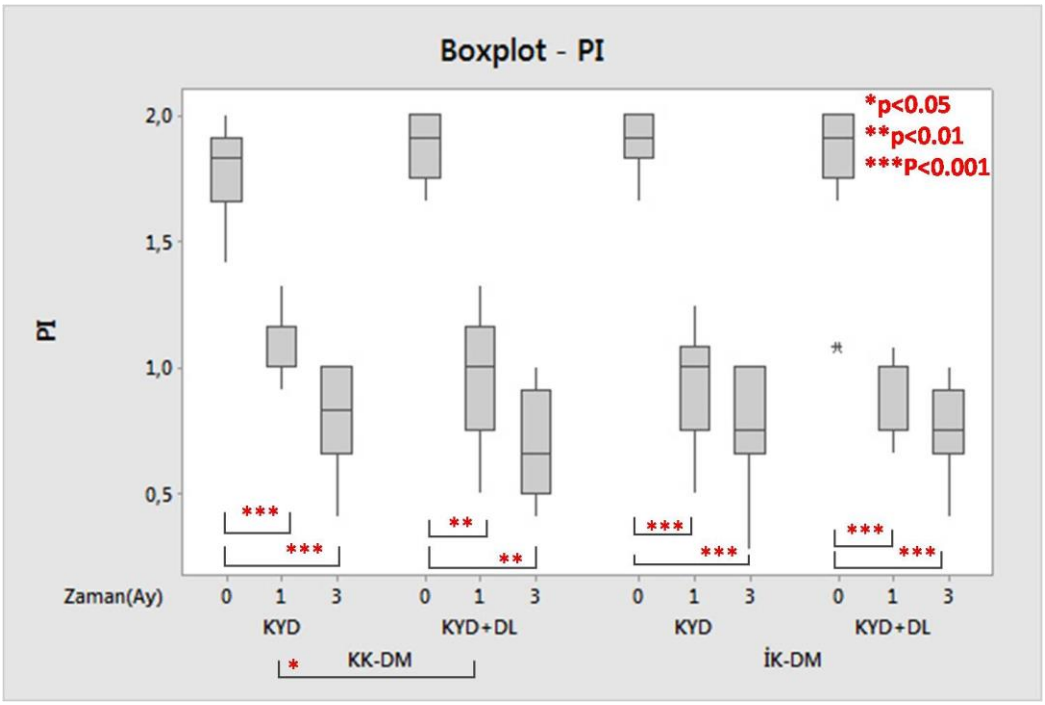
Çizelge 3.13. GI'nın tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası ve başlangıca göre karşılaştırılması (a: Başlangıca göre değişimin istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	N	Başlangıç median (min-maks)	1.Ay median (min-maks)	3.Ay median (min-maks)	p-değeri
KK-DM	**KYD**	15	2,00 (1,66-2,33)	1,00 (0,66-1,33)a	1,00 (0,33-1,33)a	p<0,001
KK-DM	**KYD+DL**	11	2,33 (2,00-2,33)	1,00 (0,66-1,33)a	1,00 (0,33-1,00)a	p<0,01
p			p>0,05	p>0,05	p>0,05	
İK-DM	**KYD**	15	2,00 (1,66-2,33)	1,00 (0,66-1,33)a	0,66 (0,33-1,00)a	p<0,001
İK-DM	**KYD+DL**	15	2,33 (2,00-2,66)	1,00 (0,33-1,00)a	0,66 (0,33-1,00)a	p<0,001
p			p>0,05	p>0,05	p>0,05	

Çizelge 3.14. Örnekleme zamanları arasında GI'daki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (b: Başlangıca göre farkın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Baş-1.Ay median (min-maks)	Baş-3.Ay median (min-maks)
KK-DM	**KYD**	15	1,00 (0,33-1,67)	1,33 (0,66-1,67)
KK-DM	**KYD+DL**	11	1,33 (1,00-1,67)	1,33 (1,00-2,00)
p			p>0,05	p>0,05
İK-DM	**KYD**	15	1,00 (0,66-1,67)	1,33 (1,00-2,00)
İK-DM	**KYD+DL**	15	1,33 (1,00-1,67)b	1,34 (1,33-1,67)b
p			p<0,05	p<0,05

Bütün tedavi gruplarında tüm ağız PI açısından, başlangıca göre 1. ve 3. aylarda istatistiksel olarak anlamlı miktarda azalma gözlendi. Kötü kontrollü diyabeti olan gruplarda, lazer uygulanan grup lehine tüm ağız PI skorları açısından, başlangıca göre tedavi sonrasında daha fazla azalma gözlendi.



Şekil 3.8. Metabolik kontrolü iyi olan ve olmayan Tip 2 Diyabetli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavi ve ilave olarak diyod lazer ile dekontaminasyon uygulanan farklı tedavi modellerinin tüm ağız plak indeksi üzerine etkisi.

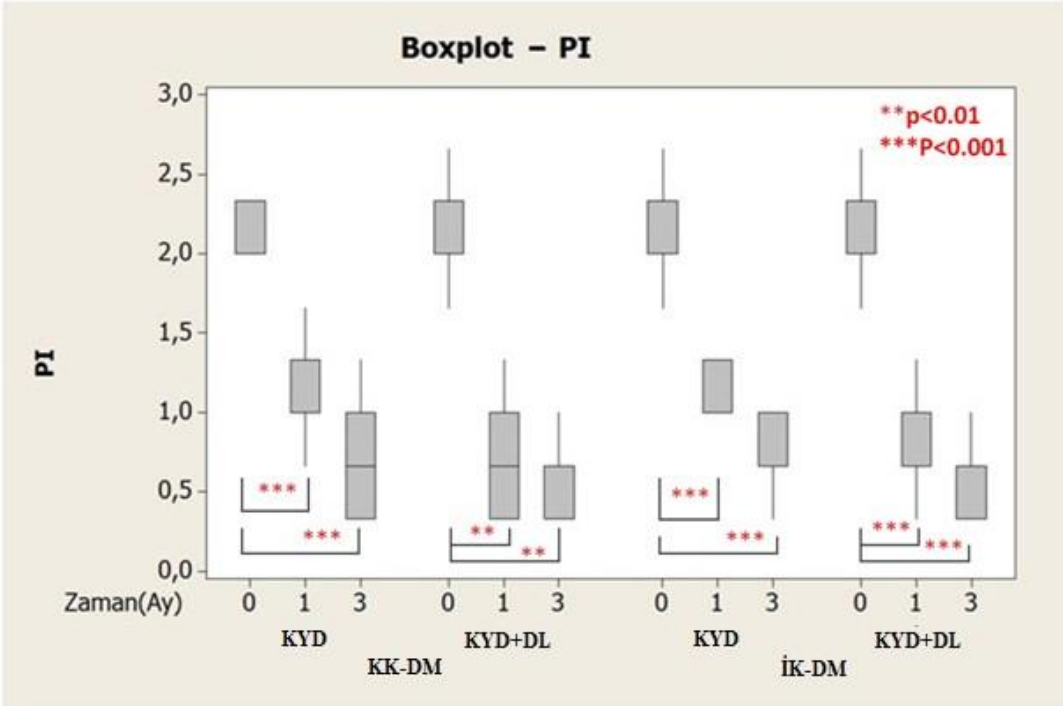
Çizelge 3.15. Tüm ağız PI'nın tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası ve başlangıca göre karşılaştırılması (a: Başlangıca göre değişimin istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Başlangıç median (min-maks)	1.Ay median (min-maks)	3.Ay median (min-maks)	p-değeri
KK-DM	**KYD**	15	1,83 (1,41-2,00)	1,00 (0,91-1,33)a	0,83 (0,41-1,00)a	p<0,001
KK-DM	**KYD+DL**	11	1,91 (1,66-2,00)	1,00 (0,50-1,33)a	0,66 (0,41-1,00)a	p<0,01
p			p>0,05	p>0,05	p>0,05	
İK-DM	**KYD**	15	1,91 (1,66-2,00	1,00 (0,50-1,25)a	0,75 (0,28-1,00)a	p<0,001
İK-DM	**KYD+DL**	15	1,91 (1,08-2,00)	1,00 (0,66-1,08)a	0,75 (0,41-1,00)a	p<0,001
p			p>0,05	p>0,05	p>0,05	

Çizelge 3.16. Örnekleme zamanları arasında tüm ağız PI'daki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (b: Başlangıca göre farkın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Baş-1.Ay median (min-maks)	Baş-3.Ay median (min-maks)
KK-DM	**KYD**	15	0,66 (0,33-1,09)	0,91 (0,41-1,59)
KK-DM	**KYD+DL**	11	0,91 (0,67-1,34)b	1,17 (0,84-1,50)
p			p<0,05	p>0,05
İK-DM	**KYD**	15	1,00 (0,41-1,41)	1,09 (0,66-1,72)
İK-DM	**KYD+DL**	15	0,91 (0,33-1,25)	1,09 (0,08-1,42)
p			p>0,05	p>0,05

Tüm gruplarda PI açısından başlangıca göre 1. ve 3. aylarda istatistiksel olarak anlamlı miktarda azalma gözlendi. Gruplar arasında azalma miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.



Şekil 3.9. Metabolik kontrolü iyi olan ve olmayan Tip 2 Diyabetli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavi ve ilave olarak diyod lazer ile dekontaminasyon uygulanan farklı tedavi modellerinin alan bazında plak indeksi üzerine etkisi.

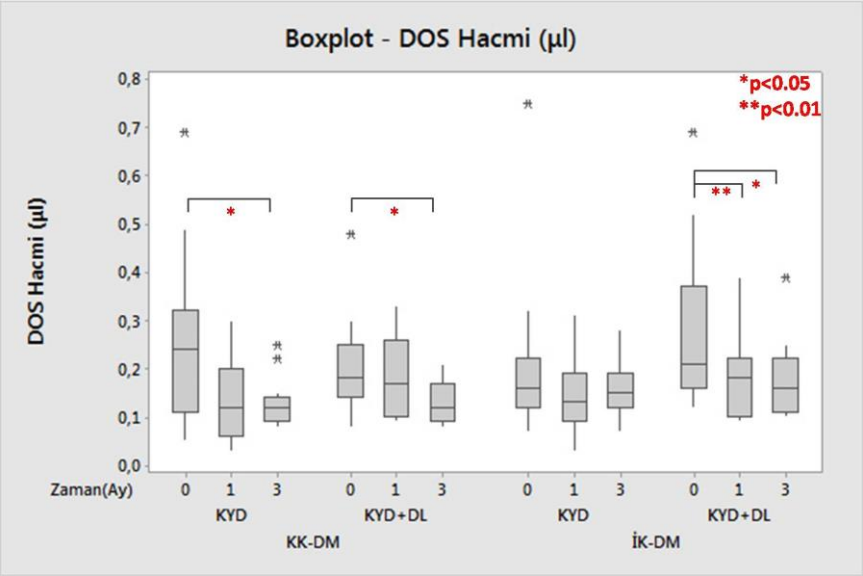
Çizelge 3.17. PI'nın tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası ve başlangıca göre karşılaştırılması (a: Başlangıca göre değişimin istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Başlangıç median (min-maks)	1.Ay median (min-maks)	3.Ay median (min-maks)	p-değeri
KK-DM	**KYD**	15	2,33 (2,00-2,33)	1,00 (0,66-1,66)a	0,66 (0,33-1,33)a	p<0,001
KK-DM	**KYD+DL**	11	2,33 (1,66-2,66)	0,66 (0,33-1,33)a	0,66 (0,33-1,00)a	p<0,01
p			p>0,05	p<0,05	p>0,05	
İK-DM	**KYD**	15	2,33 (1,66-2,66)	1,00 (1,00-1,33)a	0,66 (0,33-1,00)a	p<0,001
İK-DM	**KYD+DL**	15	2,00 (1,66-2,66)	1,00 (0,33-1,33)a	0,33 (0,33-1,00)a	p<0,001
p			p>0,05	p<0,05	p<0,05	

Çizelge 3.18. Örnekleme zamanları arasında PI'daki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (b: Başlangıca göre farkın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Baş-1.Ay median (min-maks)	Baş-3.Ay median (min-maks)
KK-DM	**KYD**	15	1,33 (0,34-1,34)	1,34 (1,00-2,00)
KK-DM	**KYD+DL**	11	1,34 (0,67-2,33)	1,67 (1,00-2,33)
p			p>0,05	p>0,05
İK-DM	**KYD**	15	1,00 (0,66-1,66)	1,34 (1,00-2,33)
İK-DM	**KYD+DL**	15	1,33 (0,33-2,33)	1,67 (1,00-2,33)
p			p>0,05	p>0,05

İyi kontrollü diyabeti olan lazer uygulanmayan gruptaki hastalarda başlangıca göre 1. ve 3. ayda DOS hacmi açısından istatistiksel bir farklılık bulunmamasına karşın, diğer gruplarda başlangıca göre 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü. Başlangıca göre 1. ve 3. aydaki değişim miktarları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi.



Şekil 3.10. Metabolik kontrolü iyi olan ve olmayan Tip 2 Diyabetli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavi ve ilave olarak diyod lazer ile dekontaminasyon uygulanan farklı tedavi modellerinin DOS hacmi üzerine etkisi.

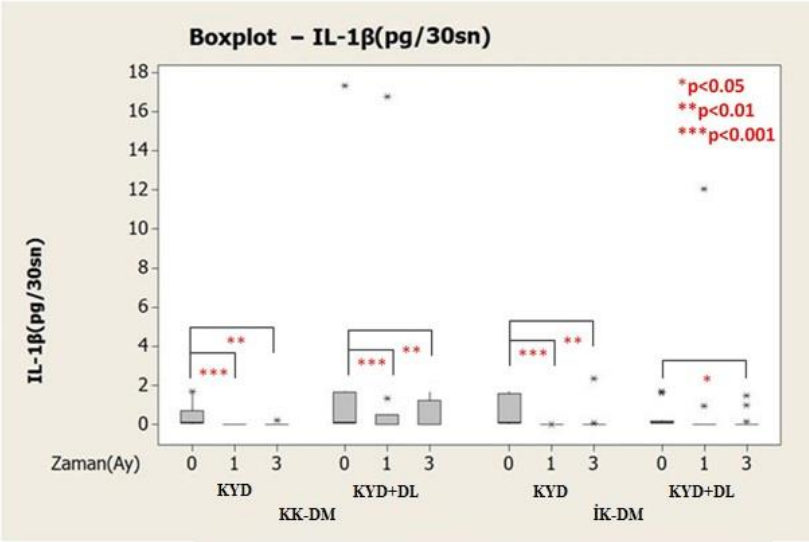
Çizelge 3.19. DOS hacminin tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası ve başlangıca göre karşılaştırılması (a: Başlangıca göre değişimin istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Başlangıç median (min-maks)	1.Ay median (min-maks)	3.Ay median (min-maks)	p-değeri
KK-DM	**KYD**	15	0,24 (0,05-0,69)	0,12 (0,03-0,30)	0,12 (0,08-0,25)a	p<0,05
KK-DM	**KYD+DL**	11	0,18 (0,08-0,48)	0,17 (0,09-0,33)	0,12 (0,08-0,21)a	p<0,05
p			p>0,05	p>0,05	p>0,05	
İK-DM	**KYD**	15	0,16 (0,07-0,75)	0,13 (0,03-0,31)	0,15 (0,07-0,28)	p>0,05
İK-DM	**KYD+DL**	15	0,21 (0,12-0,69)	0,18 (0,09-0,39)a	0,16 (0,10-0,39)a	p<0,01
p			p>0,05	p>0,05	p>0,05	

Çizelge 3.20. Örnekleme zamanları arasında DOS hacmindeki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (b: Başlangıca göre farkın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Baş-1.Ay median (min-maks)	Baş-3.Ay median (min-maks)
KK-DM	**KYD**	15	0,04 (-0,13-0,58)	0,08 (-0,06-0,58)
KK-DM	**KYD+DL**	11	0,00 (-0,19-0,22)	0,06 (-0,04-0,32)
p			p>0,05	p>0,05
İK-DM	**KYD**	15	0,06 (-0,19-0,55)	0,00 (-0,12-0,62)
İK-DM	**KYD+DL**	15	0,06 (-0,04-0,60)	0,08 (-0,09-0,59)
p			p>0,05	p>0,05

Diyabetin kontrolünden bağımsız lazer uygulanmayan gruplarda başlangıca göre 1. ve 3. ayda anlamlı azalma gözlenirken, iyi kontrollü diyabet hastalarında lazer uygulanan grupta başlangıca göre 3. ayda anlamlı azalma gözlendi. Kötü kontrollü diyabet hastalarının bulunduğu lazer uygulanan grupta başlangıca göre 1. ve 3. ayda gözlenen azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi grupları birbiriyle kıyaslandığında, başlangıca göre elde edilen azalma miktarlarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.



Şekil 3.11. Metabolik kontrolü iyi olan ve olmayan Tip 2 Diyabetli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavi ve ilave olarak diyod lazer ile dekontaminasyon uygulanan farklı tedavi modellerinin dişeti oluğu sıvısı IL-1β $^{\text{total miktar}}$ seviyesi üzerine etkisi.

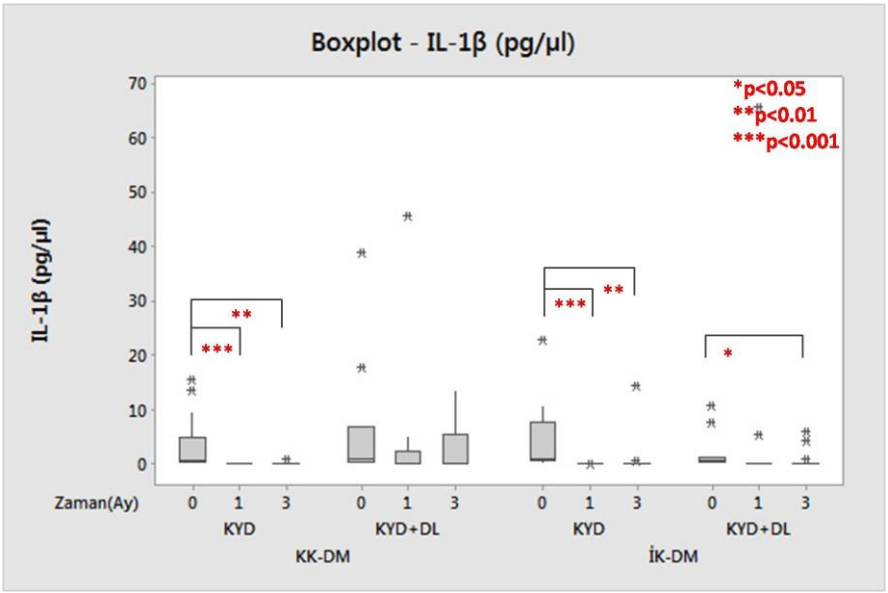
Çizelge 3.21. IL-1β [total miktar] seviyesinin tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası ve başlangıca göre karşılaştırılması (a: Başlangıca göre değişimin istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Başlangıç median (min-maks)	1.Ay median (min-maks)	3.Ay median (min-maks)	p-değeri
KK-DM	**KYD**	15	55,50 (16,25-849,00)	0,41 (0,40-0,46)a	0,40 (0,34-102,67)a	p<0,001
KK-DM	**KYD+DL**	11	63,41 (32,00-8673,25)	0,40 (0,35-0,48)a	0,44 (0,35-613,33)a	p<0,05
p			p>0,05	p>0,05	p<0,05	
İK-DM	**KYD**	15	63,41 (16,25-841,08)	0,41 (0,35-0,56)a	0,40 (0,35-1178,92)a	p<0,001
İK-DM	**KYD+DL**	15	55,50 (32,00-849,00)	0,40 (0,35-0,58)a	0,43 (0,35-71,25)a	p<0,05
p			p>0,05	p>0,05	p>0,05	

Çizelge 3.22. Örnekleme zamanları arasında IL-1β [total miktar] seviyesinin değişimin gruplar arası karşılaştırılması (b: Başlangıca göre farkın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Baş-1.Ay median (min-maks)	Baş-3.Ay median (min-maks)
KK-DM	**KYD**	15	55,04 (15,82-848,58)	55,05 (-78,58-848,55)
KK-DM	**KYD+DL**	11	63,06 (31,60-8672,90)	63,01 (-573,50-8672,77)
p			p>0,05	p>0,05
İK-DM	**KYD**	15	63,00 (15,84-840,73)	62,87 (-369,25-840,63)
İK-DM	**KYD+DL**	15	55,14 (31,60-848,54)	55,09 (31,47-848,53)
p			p>0,05	p>0,05

Dişeti oluğu sıvısı IL-1β konsantrasyon seviyelerine bakıldığında KK-DM grubunda lazer uygulanan grupta başlangıca göre tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmezken, diğer gruplarda başlangıca göre tedavi sonrasında anlamlı bir azalma görüldü. Başlangıca göre tedavi sonrasında değişim miktarları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.



Şekil 3.12. Metabolik kontrolü iyi olan ve olmayan Tip 2 Diyabetli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavi ve ilave olarak diyod lazer ile dekontaminasyon uygulanan farklı tedavi modellerinin dişeti oluğu sıvısı IL-1β [konsantrasyon] seviyesi üzerine etkisi.

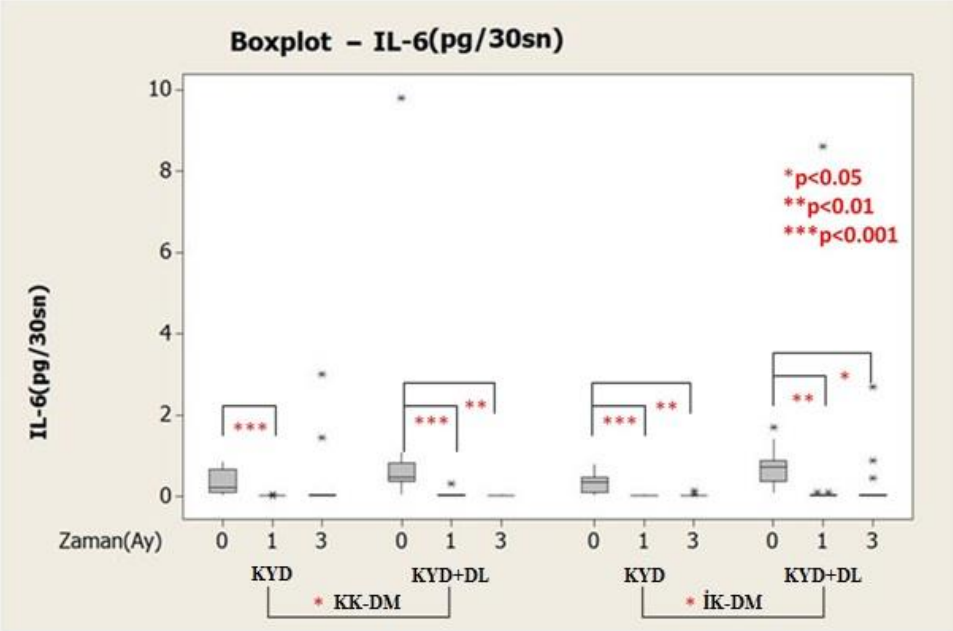
Çizelge 3.23. IL-1β ^{konsantrasyon} seviyesinin tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası ve başlangıca göre karşılaştırılması (a: Başlangıca göre değişimin istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Başlangıç median (min-maks)	1.Ay median (min-maks)	3.Ay median (min-maks)	p-değeri
KK-DM	**KYD**	15	260,15 (50,78-7718,18)	3,37 (1,36-13,61)a	3,37 (1,58-400,00)a	p<0,001
KK-DM	**KYD+DL**	11	419,11 (163,70-19417,72)	4,53 (1,44-22882,9)	5,08 (2,22-6707,03)	p>0,05
p			p>0,05	p>0,05	p>0,05	
İK-DM	**KYD**	15	361,95 (21,48-11469,32)	2,92 (1,33-12,50)a	2,86 (1,89-7217,86)a	p<0,001
İK-DM	**KYD+DL**	15	230,97 (90,51-5306,25)	2,61 (1,21-32868,6)	2,92 (1,19-2956,00)a	p<0,05
p			p>0,05	p>0,05	p>0,05	

Çizelge 3.24. Örnekleme zamanları arasında IL-1β ^{konsantrasyon} seviyesinin değişimin gruplar arası karşılaştırılması (b: Başlangıca göre farkın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Baş-1.Ay median (min-maks)	Baş-3.Ay median (min-maks)
KK-DM	**KYD**	15	251,98 (49,25-7715,13)	256,78 (-315,00-7715,18)
KK-DM	**KYD+DL**	11	167,45 (-3465,23-8923,69)	347,22 (-5914,32-19414,27)
p			p>0,05	p>0,05
İK-DM	**KYD**	15	354,98 (19,50-11467,91)	320,10 (-3422,54-11464,88)
İK-DM	**KYD+DL**	15	228,56 (-32672,75-5301,51)	195,63 (-2847,88-5303,33)
p			p>0,05	p>0,05

Tüm tedavi grupları IL-6 düzeylerinde başlangıca göre 1. ay ve 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma gözlenirken, yalnızca kötü kontrollü diyabet hastalarında lazer uygulanmayan grupta başlangıca göre 3. ayda gözlenen azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kontrollü diyabeti olan bireylerde, cerrahisiz periodontal tedaviye ilave olarak lazer ile periodontal cep dekontaminasyonunun, lazer kullanılmayan gruba göre IL-6 düzeyini başlangıca göre 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı gözlendi. Kontrolü iyi olmayan diyabetli bireylerde cerrahisiz periodontal tedaviye ilave olarak lazer ile periodontal cep dekontaminasyonunun, lazer kullanılmayan gruba göre IL-6 düzeyini başlangıca göre 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı gözlendi.



Şekil 3.13. Metabolik kontrolü iyi olan ve olmayan Tip 2 Diyabetli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavi ve ilave olarak diyod lazer ile dekontaminasyon uygulanan farklı tedavi modellerinin dişeti oluğu sıvısı IL-6 $^{\text{total miktar}}$ seviyesi üzerine etkisi.

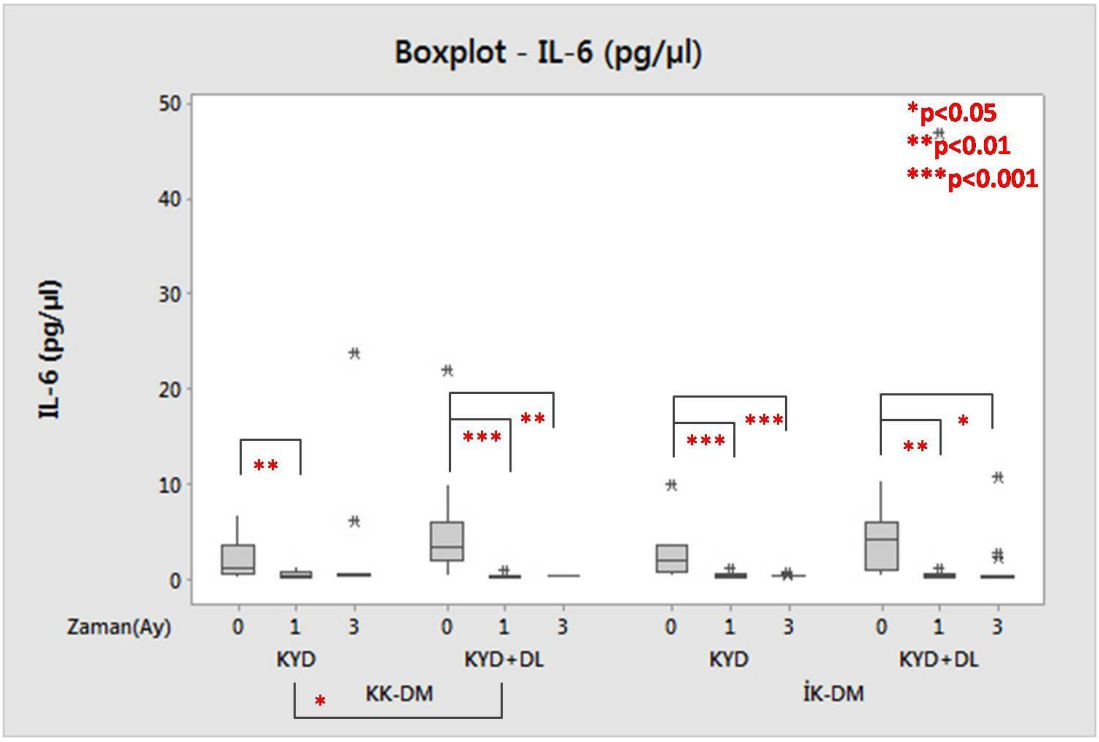
Çizelge 3.25. IL-6 $^{\text{total miktar}}$ seviyesinin tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası ve başlangıca göre karşılaştırılması (a: Başlangıca göre değişimin istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Başlangıç median (min-maks)	1.Ay median (min-maks)	3.Ay median (min-maks)	p-değeri
KK-DM	**KYD**	15	116,91 (23,50-428,42)	19,75 (18,83-21,58)a	18,83 (16,58-1503,00)a	p<0,001
KK-DM	**KYD+DL**	11	241,50 (39,08-4898,17)	18,83 (16,33-163,67)a	17,00 (16,08-20,92)a	p<0,001
p			p>0,05	p<0,05	p<0,05	
İK-DM	**KYD**	15	179,25 (23,50-397,25)	19,50 (17,25-20,92)a	18,16 (15,83-70,17)a	p<0,001
İK-DM	**KYD+DL**	15	366,08 (54,67-848,92)	19,75 (15,83-4306,33)a	18,58 (16,33-1347,25)a	p<0,01
p			p<0,01	p>0,05	p>0,05	

Çizelge 3.26. Örnekleme zamanları arasında IL-6 $^{\text{total miktar}}$ seviyesinin değişimin gruplar arası karşılaştırılması (b: Başlangıca göre farkın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Baş-1.Ay median (min-maks)	Baş-3.Ay median (min-maks)
KK-DM	**KYD**	15	97,16 (3,25-408,67)	51,75 (-1432,83-411,67)
KK-DM	**KYD+DL**	11	222,41 (21,42-4877,75)	225,41 (22,08-4877,25)b
p			p>0,05	p<0,05
İK-DM	**KYD**	15	159,75 (3,08-376,33)	161,08 (0,00-380,50)
İK-DM	**KYD+DL**	15	342,58 (-4173,83-831,42)b	333,00 (-1090,17-832,58)
p			p<0,05	p>0,05

Dişeti oluğu sıvısı IL-6 konsantrasyon miktarlarına bakıldığında, tüm gruplarda başlangıca göre tedavi sonrasında azalma gözlenirken, KK-DM gruplarında lazer lehine, lazer uygulanmayan gruba göre istatistiksel olarak daha fazla azalma görüldü.



Şekil 3.14. Metabolik kontrolü iyi olan ve olmayan Tip 2 Diyabetli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavi ve ilave olarak diyod lazer ile dekontaminasyon uygulanan farklı tedavi modellerinin dişeti oluğu sıvısı IL-6 [konsantrasyon] seviyesi üzerine etkisi.

Çizelge 3.27. IL-6 [konsantrasyon] seviyesinin tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası ve başlangıca göre karşılaştırılması (a: Başlangıca göre değişimin istatistiksel olarak anlamlılığı).

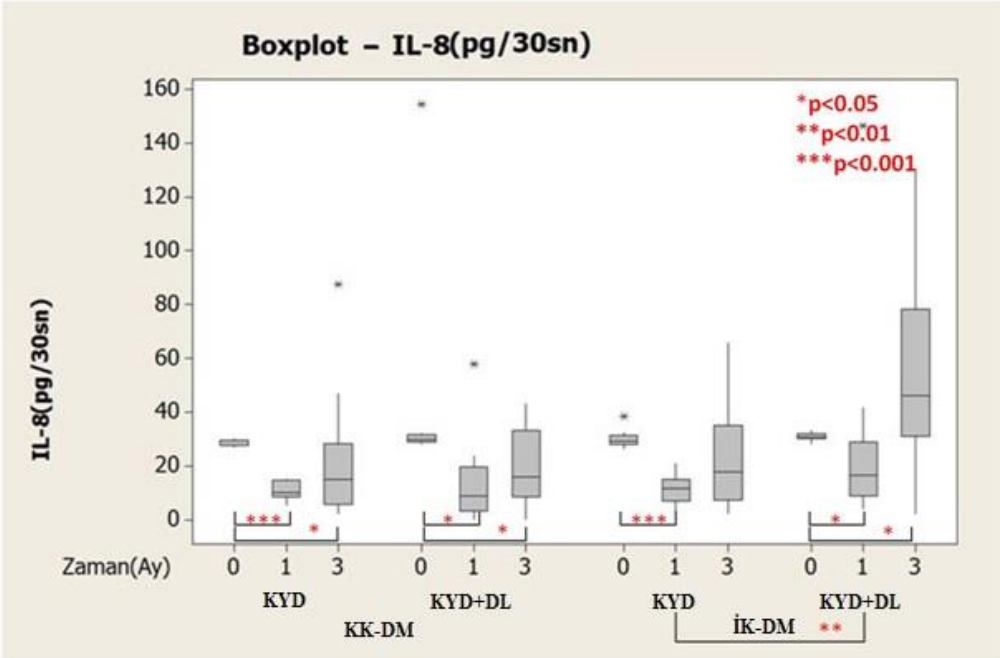
Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Başlangıç median (min-maks)	1.Ay median (min-maks)	3.Ay median (min-maks)	p-değeri
KK-DM	**KYD**	15	560,15 (101,20-3321,05)	164,18 (64,44-658,33)a	173,27 (84,09-11865,7)	p<0,01
KK-DM	**KYD+DL**	11	1696,57 (128,85-10966)	117,70 (55,68-495,96)a	149,40 (53,02-217,31)a	p<0,001
p			p<0,05	p>0,05	p>0,05	
İK-DM	**KYD**	15	940,90 (122,14-4992,05)	145,83 (62,23-572,50)a	127,22 (58,43-369,30)a	p<0,001
İK-DM	**KYD+DL**	15	2081,25 (145,13-5197,4)	107,72 (50,64-23489)a	132,92 (84,47-5389,00)a	p<0,01
p			p>0,05	p>0,05	p>0,05	

Çizelge 3.28. Örnekleme zamanları arasında IL-6 [konsantrasyon] seviyesinin değişimin gruplar arası karşılaştırılması (b: Başlangıca göre farkın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Baş-1.Ay median (min-maks)	Baş-3.Ay median (min-maks)
KK-DM	**KYD**	15	488,68 (-123,95-3038,91)	296,78 (-11670,88-3111,79)
KK-DM	**KYD+DL**	11	1432,16 (48,54-10910,36)b	1588,24 (-41,15-10816,64)b
p			p<0,05	p<0,05
İK-DM	**KYD**	15	368,40 (-2,52-4892,95)	633,08 (19,31-4833,98)
İK-DM	**KYD+DL**	15	1973,52 (-22944,57-5028,09)	1948,32 (-4888,19-5053,33)
p			p>0,05	p>0,05

Tedavi grupları arasında IL-8 miktarı açısından başlangıçtan 1. aya değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi, ancak metabolik kontrolü iyi olan hasta gruplarında başlangıçtan 3. aya değişim miktarı açısından

lazer uygulanan ve uygulanmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü. Tüm gruplarda ayrı ayrı başlangıçtan 1. aya istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemlenirken, 1.aydan 3. aya IL-8 düzeyinde artış gözlendi.



Şekil 3.15. Metabolik kontrolü iyi olan ve olmayan Tip 2 Diyabetli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavi ve ilave olarak diyod lazer ile dekontaminasyon uygulanan farklı tedavi modellerinin dişeti oluğu sıvısı IL-8 $^{\text{total miktar}}$ seviyesi üzerine etkisi.

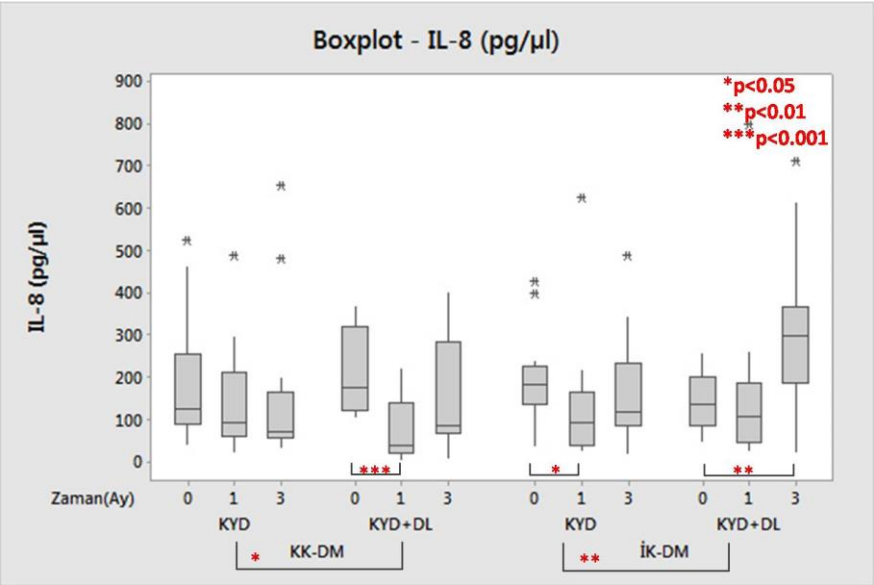
Çizelge 3.29. IL-8 $^{\text{total miktar}}$ seviyesinin tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası ve başlangıca göre karşılaştırılması (a: Başlangıca göre değişimin istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Başlangıç median (min-maks)	1.Ay median (min-maks)	3.Ay median (min-maks)	p-değeri
KK-DM	**KYD**	15	29,50 (26,98-30,07)	9,99 (5,58-14,98)a	15,04 (2,48-87,39)a	p<0,001
KK-DM	**KYD+DL**	11	29,88 (28,37-154,50)	8,79 (0,20-57,85)a	15,80 (0,27-43,01)a	p<0,05
p			p<0,05	p>0,05	p>0,05	
İK-DM	**KYD**	15	29,31 (26,35-38,47)	11,51 (2,67-20,92)a	17,76 (2,23-65,49)a	p<0,001
İK-DM	**KYD+DL**	15	30,89 (28,18-33,29)	16,63 (4,31-146,55)a	46,04 (2,23-130,45)a	p<0,05
p			p<0,05	p>0,05	p<0,01	

Çizelge 3.30. Örnekleme zamanları arasında IL-8 $^{\text{total miktar}}$ seviyesinin değişimin gruplar arası karşılaştırılması (b: Başlangıca göre farkın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Baş-1.Ay median (min-maks)	Baş-3.Ay median (min-maks)
KK-DM	**KYD**	15	17,61 (12,18-22,54)	14,45 (-58,52-27,08)
KK-DM	**KYD+DL**	11	20,77 (-25,82-150,32)	14,14 (-13,45-114,71)
p			p>0,05	p>0,05
İK-DM	**KYD**	15	19,44 (10,54-32,32)	9,21 (-35,61-36,24)
İK-DM	**KYD+DL**	15	14,82 (-116,29-26,58)	-15,21 (-98,67-30,43)b
p			p>0,05	p<0,01

Dişeti oluğu sıvısı IL-8 konsantrason miktarlarına bakıldığında KK-DM grubunda lazer uygulanmayan grupta başlangıca göre 1. ayda, tedavi sonrasında anlamlı bir değişiklik görülmezken diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü. Tüm gruplarda ayrı ayrı 1.aydan 3. aya IL-8 konsantrasyon düzeyinde artış gözlendi.



Şekil 3.16. Metabolik kontrolü iyi olan ve olmayan Tip 2 Diyabetli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavi ve ilave olarak diyod lazer ile dekontaminasyon uygulanan farklı tedavi modellerinin dişeti oluğu sıvısı IL-8 ^{konsantrasyon} seviyesi üzerine etkisi.

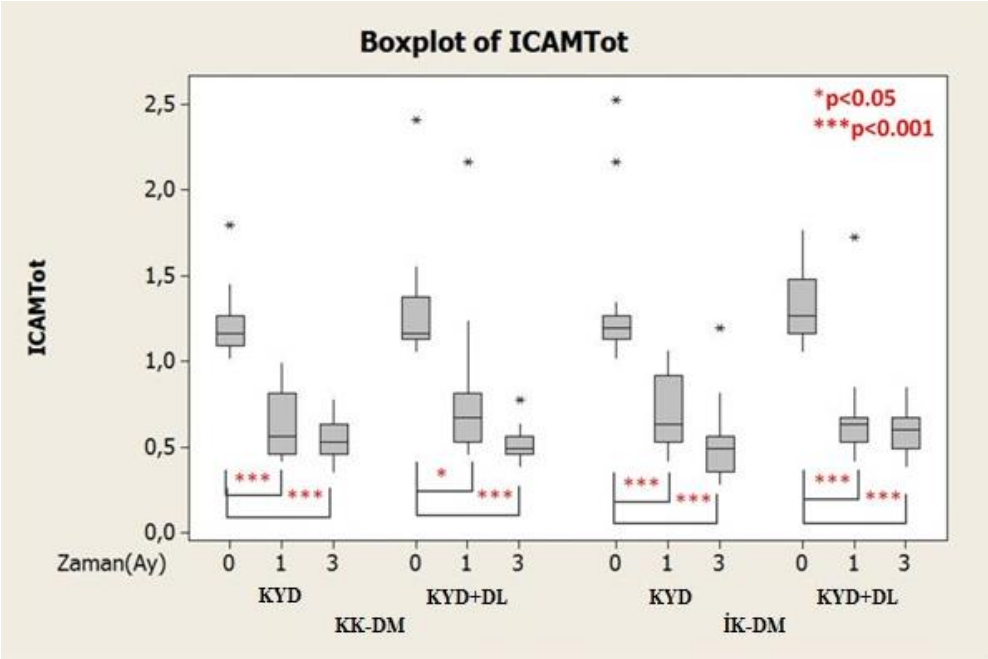
Çizelge 3.31. IL-8 ^{konsantrasyon} seviyesinin tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası ve başlangıca göre karşılaştırılması (a: Başlangıca göre değişimin istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	N	Başlangıç median (min-maks)	1.Ay median (min-maks)	3.Ay median (min-maks)	p-değeri
KK-DM	**KYD**	15	122,54 (39,09-527,13)	93,32 (18,59-490,9)	71,39 (29,34-655,4)	p>0,05
KK-DM	**KYD+DL**	11	173,91 (101,42-369,57)	38,19 (2,17-220,36)a	83,67 (3,41-403,24)	p<0,001
p			p>0,05	p>0,05	p>0,05	
İK-DM	**KYD**	15	183,76 (35,65-426,87)	92,38 (22,26-627,5)a	117,01 (17,15-490)	p<0,05
İK-DM	**KYD+DL**	15	135,33 (45,16-257,34)	104,64 (22,55-799)	298,66 (19,67-712)a	p<0,01
p			p>0,05	p>0,05	p<0,01	

Çizelge 3.32. Örnekleme zamanları arasında IL-8 ^{konsantrasyon} seviyesinin değişimin gruplar arası karşılaştırılması (b: Başlangıca göre farkın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Baş-1.Ay median (min-maks)	Baş-3.Ay median (min-maks)
KK-DM	**KYD**	15	62,26 (-369,08-433,80)	44,29 (-520,12-403,18)
KK-DM	**KYD+DL**	11	106,52 (64,91-334,48)b	53,98 (-52,82-145,98)
p			p<0,05	p>0,05
İK-DM	**KYD**	15	90,40 (-504,93-362,08)	55,98 (-270,48-250,46)
İK-DM	**KYD+DL**	15	44,83 (-675,00-152,69)	-147,65 (-588,06-180,28)b
p			p>0,05	p<0,01

Tedavi gruplarında DOS ICAM miktarı, başlangıçtan 1. aya ve başlangıçtan 3. aya değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Tüm gruplarda ayrı ayrı başlangıçtan 1. aya ve başlangıçtan 3. aya istatistiksel olarak DOS ICAM düzeyinde anlamlı düşüş gözlendi.



Şekil 3.17. Metabolik kontrolü iyi olan ve olmayan Tip 2 Diyabetli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavi ve ilave olarak diyod lazer ile dekontaminasyon uygulanan farklı tedavi modellerinin dişeti oluğu sıvısı ICAM $^{\text{total miktar}}$ seviyesi üzerine etkisi.

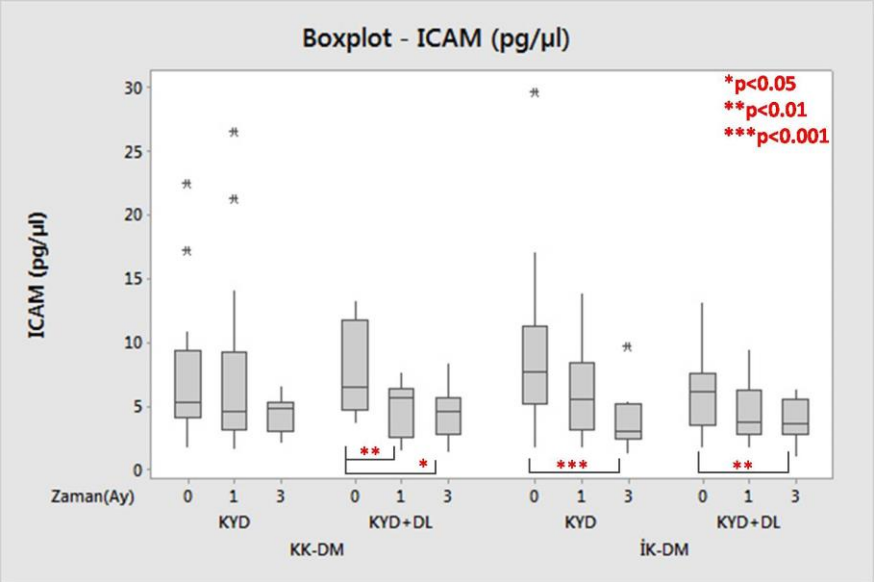
Çizelge 3.33. ICAM $^{\text{total miktar}}$ seviyesinin tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası ve başlangıca göre karşılaştırılması (a: Başlangıca göre değişimin istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Başlangıç median (min-maks)	1.Ay median (min-maks)	3.Ay median (min-maks)	p-değeri
KK-DM	**KYD**	15	1,16 (1,02-1,80)	0,56 (0,42-0,99)a	0,53 (0,35-0,78)a	p<0,001
KK-DM	**KYD+DL**	11	1,16 (1,06-2,41)	0,67 (0,46-2,17)a	0,49 (0,39-0,78)a	p<0,001
p			p>0,05	p>0,05	p>0,05	
İK-DM	**KYD**	15	1,20 (1,02-2,53)	0,63 (0,42-1,06)a	0,49 (0,28-1,20)a	p<0,001
İK-DM	**KYD+DL**	15	1,27 (1,06-1,77)	0,63 (0,42-1,73)a	0,60 (0,39-0,85)a	p<0,001
p			p>0,05	p>0,05	p<0,05	

Çizelge 3.34. Örnekleme zamanları arasında ICAM $^{\text{total miktar}}$ seviyesinin değişimin gruplar arası karşılaştırılması (b: Başlangıca göre farkın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Baş-1.Ay median (min-maks)	Baş-3.Ay median (min-maks)
KK-DM	**KYD**	15	0,60 (0,10-1,34)	0,67 (0,25-1,20)
KK-DM	**KYD+DL**	11	0,60 (-0,86-1,67)	0,77 (0,39-1,78)
p			p>0,05	p>0,05
İK-DM	**KYD**	15	0,60 (0,14-1,61)	0,67 (0,14-2,21)
İK-DM	**KYD+DL**	15	0,63 (-0,25-1,06)	0,67 (0,53-1,27)
p			p>0,05	p>0,05

Dişeti oluğu ICAM konsantrasyon miktarları açısından KK-DM hastalarının olduğu lazer uygulanmayan grupta başlangıca göre tedavi sonrasında anlamlı bir değişiklik görülmemesine karşın, diğer gruplarda başlangıca göre 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü. Başlangıca göre değişim miktarları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi.



Şekil 3.18. Metabolik kontrolü iyi olan ve olmayan Tip 2 Diyabetli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavi ve ilave olarak diyod lazer ile dekontaminasyon uygulanan farklı tedavi modellerinin dişeti oluğu sıvısı ICAM ^{konsantrasyon} seviyesi üzerine etkisi.

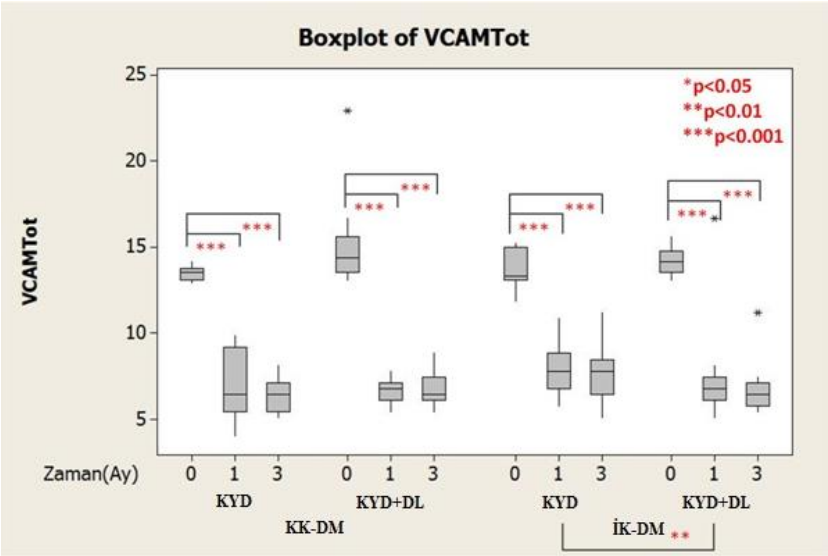
Çizelge 3.35. ICAM ^{konsantrasyon} seviyesinin tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası ve başlangıca göre karşılaştırılması (a: Başlangıca göre değişimin istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Başlangıç median (min-maks)	1.Ay median (min-maks)	3.Ay median (min-maks)	p-değeri
KK-DM	**KYD**	15	5,29 (1,68-22,50)	4,56 (1,53-26,50)	4,75 (2,08-6,63)	p>0,05
KK-DM	**KYD+DL**	11	6,48 (3,60-13,25)	5,58 (1,39-7,66)a	4,54 (1,29-8,32)a	p<0,01
p			p>0,05	p>0,05	p>0,05	
İK-DM	**KYD**	15	7,60 (1,63-29,59)	5,48 (1,69-13,80)	2,96 (1,23-9,73)a	p<0,001
İK-DM	**KYD+DL**	15	6,05 (1,72-13,11)	3,65 (1,63-9,44)	3,58 (0,99-6,37)a	p<0,01
p			p>0,05	p>0,05	p<0,05	

Çizelge 3.36. Örnekleme zamanları arasında ICAM $^{total\ miktar}$ seviyesinin değişimin gruplar arası karşılaştırılması (b: Başlangıca göre farkın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Baş-1.Ay median (min-maks)	Baş-3.Ay median (min-maks)
KK-DM	**KYD**	15	2,02 (-24,15-17,93)	0,53 (-4,28-17,02)
KK-DM	**KYD+DL**	11	2,15 (-2,02-10,26)	3,31 (-2,03-8,00)
p			p>0,05	p>0,05
İK-DM	**KYD**	15	1,07 (-9,25-26,52)	3,53 (-2,07-24,46)
İK-DM	**KYD+DL**	15	0,98 (-4,54-9,64)	1,84 (-4,64-10,46)
p			p>0,05	p>0,05

Tüm tedavi gruplarında DOS VCAM miktarı açısından başlangıca göre 1. ve 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlendi. Kontrollü diyabeti olan bireylerde, cerrahisiz periodontal tedaviye ilave olarak lazer ile periodontal cep dekontaminasyonunun, lazer kullanılmayan gruba göre VCAM düzeyini başlangıca göre 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı gözlendi.



Şekil 3.19. Metabolik kontrolü iyi olan ve olmayan Tip 2 Diyabetli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavi ve ilave olarak diyod lazer ile dekontaminasyon uygulanan farklı tedavi modellerinin dişeti oluğu sıvısı VCAM $^{\text{total miktar}}$ seviyesi üzerine etkisi.

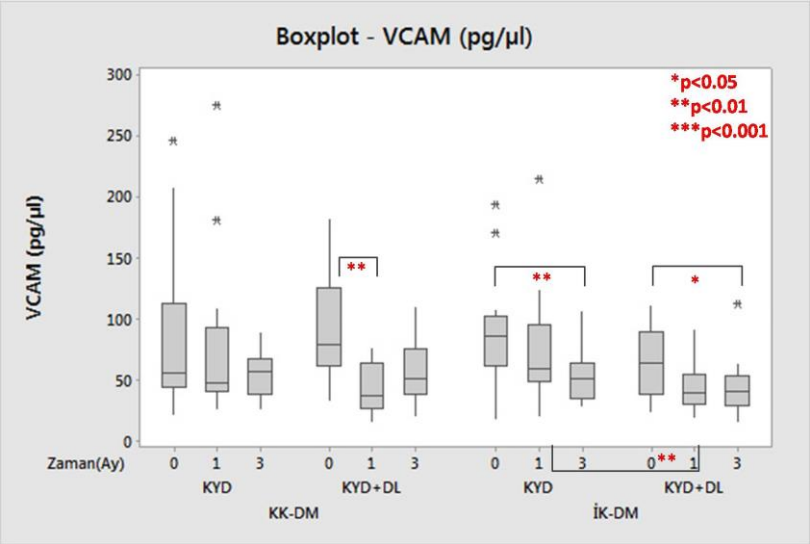
Çizelge 3.37. VCAM $^{\text{total miktar}}$ seviyesinin tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası ve başlangıca göre karşılaştırılması (a: Başlangıca göre değişimin istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Başlangıç median (min-maks)	1.Ay median (min-maks)	3.Ay median (min-maks)	p-değeri
KK-DM	KYD	15	13,54 (12,92-14,17)	6,45 (4,08-9,86)a	6,45 (5,10-8,16)a	p<0,001
KK-DM	KYD+DL	11	14,37 (13,13-22,92)	6,80 (5,44-7,82)a	6,45 (5,44-8,84)a	p<0,001
p			p<0,01	p>0,05	p>0,05	
İK-DM	KYD	15	13,33 (11,90-15,21)	7,81 (5,78-10,88)a	7,81 (5,10-11,22)a	p<0,001
İK-DM	KYD+DL	15	14,16 (13,13-15,63)	6,80 (5,10-16,67)a	6,45 (5,44-11,22)a	p<0,001
p			p>0,05	p>0,05	p>0,05	

Çizelge 3.38. Örnekleme zamanları arasında VCAM $^{\text{total miktar}}$ seviyesinin değişimin gruplar arası karşılaştırılması (b: Başlangıca göre farkın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Baş-1.Ay median (min-maks)	Baş-3.Ay median (min-maks)
KK-DM	KYD	15	6,66 (3,06-10,09)	7,08 (4,97-9,07)
KK-DM	KYD+DL	11	8,12 (5,99-16,12)	8,05 (5,54-17,14)
p			p>0,05	p>0,05
İK-DM	KYD	15	5,98 (1,70-8,54)	6,11 (0,68-8,73)
İK-DM	KYD+DL	15	7,65 (-3,54-8,52)b	7,44 (4,41-9,43)
p			p<0,01	p>0,05

Dişeti oluğu sıvısı ICAM konsantrasyon miktarları açısından bakıldığında, KK-DM grubunda lazer uygulanmayan grupta, başlangıca göre tedavi sonrasında anlamlı bir farklılık görülmezken, diğer gruplarda başlangıca göre tedavi sonrasında anlamlı azalma görüldü. KK-DM hastalarında başlangıca göre tedavi sonrasında değişim açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken, İK-DM hastalarında lazer lehine istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlendi.



Şekil 3.20. Metabolik kontrolü iyi olan ve olmayan Tip 2 Diyabetli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavi ve ilave olarak diyod lazer ile dekontaminasyon uygulanan farklı tedavi modellerinin dişeti oluğu sıvısı VCAM ^{konsantrasyon} seviyesi üzerine etkisi.

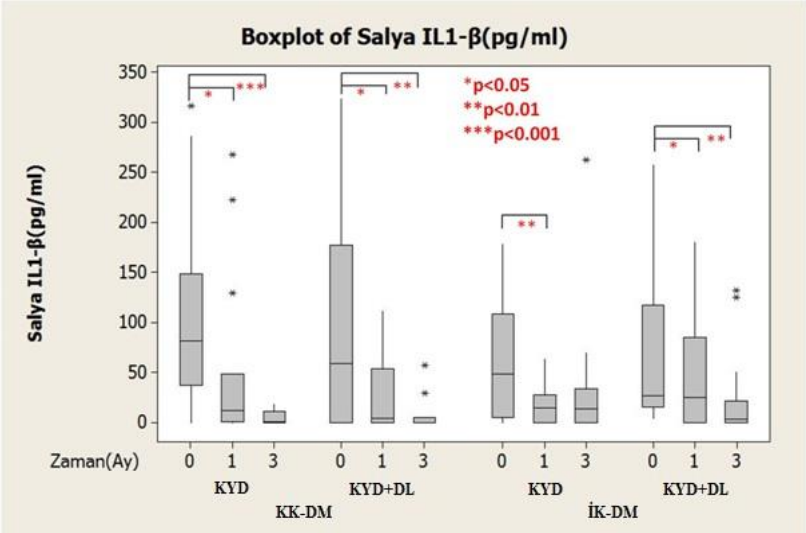
Çizelge 39. VCAM ^{konsantrasyon} seviyesinin tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası ve başlangıca göre karşılaştırılması (a: Başlangıca göre değişimin istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Başlangıç median (min-maks)	1.Ay median (min-maks)	3.Ay median (min-maks)	p-değeri
KK-DM	KYD	15	13,54 (12,92-14,17)	6,45 (4,08-9,86)a	6,45 (5,10-8,16)a	p<0,001
KK-DM	KYD+DL	11	14,37 (13,13-22,92)	6,80 (5,44-7,82)a	6,45 (5,44-8,84)a	p<0,001
p			p<0,01	p>0,05	p>0,05	
İK-DM	KYD	15	13,33 (11,90-15,21)	7,81 (5,78-10,88)a	7,81 (5,10-11,22)a	p<0,001
İK-DM	KYD+DL	15	14,16 (13,13-15,63)	6,80 (5,10-16,67)a	6,45 (5,44-11,22)a	p<0,001
p			p>0,05	p>0,05	p>0,05	

Çizelge 40. Örnekleme zamanları arasında VCAM ^{konsantrasyon} seviyesinin değişimin gruplar arası karşılaştırılması (b: Başlangıca göre farkın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Baş-1.Ay median (min-maks)	Baş-3.Ay median (min-maks)
KK-DM	KYD	15	6,66 (3,06-10,09)	7,08 (4,97-9,07)
KK-DM	KYD+DL	11	8,12 (5,99-16,12)	8,05 (5,54-17,14)
p			p>0,05	p>0,05
İK-DM	KYD	15	5,98 (1,70-8,54)	6,11 (0,68-8,73)
İK-DM	KYD+DL	15	7,65 (-3,54-8,52)b	7,44 (4,41-9,43)
p			p<0,01	p>0,05

Tüm tedavi gruplarında salya IL-1β miktarı açısından başlangıca göre 1. ve 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlenmesine karşın yalnızca kontrollü diyabetiklerin olduğu ve lazer uygulanmayan grupta başlangıca göre 3 aydaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Başlangıca göre 1. ve 3. aydaki salya IL-1β değişim miktarı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi.



Şekil 3.21. Metabolik kontrolü iyi olan ve olmayan Tip 2 Diyabetli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavi ve ilave olarak diyod lazer ile dekontaminasyon uygulanan farklı tedavi modellerinin dişeti oluğu sıvısı Salya IL-1β konsantrasyon seviyesi üzerine etkisi.

Çizelge 3.41. Salya IL-1β konsantrasyon seviyesinin tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası ve başlangıca göre karşılaştırılması (a: Başlangıca göre değişimin istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Başlangıç median (min-maks)	1.Ay median (min-maks)	3.Ay median (min-maks)	p-değeri
KK-DM	**KYD**	15	81,84 (0,07-316,83)	11,87 (0,06-267,95)a	0,64 (0,04-18,46)a	p<0,001
KK-DM	**KYD+DL**	11	59,20 (0,06-323,72)	3,79 (0,05-110,71)a	0,07 (0,04-57,53)a	p<0,001
p			p>0,05	p>0,05	p>0,05	
İK-DM	**KYD**	15	48,53 (0,05-178,00)	14,19 (0,05-63,57)a	13,54 (0,05-262,10)a	p<0,01
İK-DM	**KYD+DL**	15	26,35 (4,26-257,48)	25,33 (0,05-179,48)a	3,33 (0,05-131,96)a	p<0,01
p			p>0,05	p>0,05	p>0,05	

Çizelge 3.42. Örnekleme zamanları arasında salya IL-1β konsantrasyon seviyesinin değişimin gruplar arası karşılaştırılması (b: Başlangıca göre farkın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığı).

Hasta Grupları	Tedavi Grupları	n	Baş-1.Ay median (min-maks)	Baş-3.Ay median (min-maks)
KK-DM	**KYD**	15	46,31 (-,95,87-258,37)	77,21 (-0,57-316,79)
KK-DM	**KYD+DL**	11	15,03 (-22,27-308,04)	54,10 (-0,01-294,40)
p			p>0,05	p>0,05
İK-DM	**KYD**	15	34,05 (-18,10-155,36)	38,97 (-95,99-140,04)
İK-DM	**KYD+DL**	15	18,66 (-66,73-189,79)	22,87 (-23,57-197,49)
p			p>0,05	p>0,05

Çizelge 3.43. Korelasyonlar

	SCD (mm)	KAS (mm)	PI	GI	HbA1c (%)	IL-1β (pg/30s)	IL-6 (pg/30s)	IL-8 (pg/30s)	ICAM (ng/30s)	VCAM (ng/30s)	DOS Hacmi
SCD (mm)	1	0,89**	0,729**	0,721**	0,437**	0,631**	0,65**	0,244**	0,661**	0,632**	0,212**
KAS (mm)	0,89**	1	0,716**	0,66**	0,346**	0,602**	0,655**	0,28**	0,606**	0,572**	0,241**
PI	0,729**	0,716**	1	0,73**	0,125	0,597**	0,629**	0,282**	0,667**	0,628**	0,233**
GI	0,721**	0,66**	0,73**	1	0,201*	0,574**	0,612**	0,287**	0,58**	0,691**	0,324**
HbA1c (%)	0,437**	0,346**	0,125	0,201*	1	0,15	0,159	-0,205*	0,188*	0,196*	-0,018
IL-1β (pg/30s)	0,631**	0,602**	0,597**	0,574**	0,15	1	0,59**	0,475**	0,586**	0,57**	0,23**
IL-6 (pg/30s)	0,65**	0,655**	0,629**	0,612**	0,159	0,59**	1	0,516**	0,632**	0,572**	0,339**
IL-8 (pg/30s)	0,244**	0,28**	0,282**	0,287**	-0,205*	0,475**	0,516**	1	0,371**	0,295**	0,297**
ICAM (ng/30s)	0,661**	0,606**	0,667**	0,58**	0,188*	0,586**	0,632**	0,371**	1	0,696**	0,257**
VCAM (ng/30s)	0,632**	0,572**	0,628**	0,691**	0,196*	0,57**	0,572**	0,295**	0,696**	1	0,299**
DOS hacmi	0,212**	0,241**	0,233**	0,324**	-0,018	0,23**	0,339**	0,297**	0,257**	0,299**	1

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlı.

**Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlı.

4. TARTIŞMA

Diyabetin periodontal dokular üzerine etkileri literatürde pek çok araştırmada incelenmiş (Taylor ve ark 1998a, Tervonen ve ark 2000, Iacopino 2001, Mealey 2006, Yoon ve ark 2012, Linden ve ark 2013), diyabet hastalarında periodontal hastalığın insidansı ve şiddetinin yüksek olduğu rapor edilmiştir (Nelson ve ark 1990, Taylor ve ark 1998a, Covani ve ark 2009). Diyabetin periodontal dokular üzerinde, benzer şekilde periodontal hastalığın da diyabetin metabolik kontrolünde olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir (Sammalkorpi 1989, Janket ve ark 2005, Watanabe ve ark 2008). Diyabet hastalarında HbA1c seviyelerinin, periodontal hastalık nedeni ile oluşan kronik enflamasyondan olumsuz yönde etkilendiği de bildirilmiştir (Shoelson ve ark 2006). Periodontal hastalık tedavisinin, diyabetin metabolik kontrolü üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar olduğu gibi (Kiran ve ark 2005, Koromantzos ve ark 2011, Moeintaghavi ve ark 2012), herhangi bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Smith ve ark 1996, Westfelt ve ark 1996, Jones ve ark 2007, Engebretson ve ark 2013). Cerrahisiz periodontal tedavinin, diyabetin metabolik kontrolü üzerine etkileri ile ilgili elde edilen farklı sonuçların, araştırmalardaki çalışma planı ve hasta seçim kriterlerindeki çeşitlilik ile ilgili olabileceği, özellikle de HbA1c düzeyi ve periodontal hastalık şiddeti ile ilgili dahil edilme kriterlerinin bu farklılıklarda belirleyici olabileceği düşünülmektedir.

Metabolik kontrolü iyi olan diyabet hastalarının periodontal tedaviye verdikleri yanıt, sistemik açıdan sağlıklı bireylere benzer bulunmaktadır (Mealey ve Oates 2006). Ancak iyi ve kötü kontrollü tip 2 diyabetik kronik periodontitisi olan bireylerde mekanik periodontal tedaviye lazerin ilave etkilerinin değerlendirildiği bir çalışma bilgilerimiz dahilinde literatürde mevcut değildir.

Bizim çalışmamızda, cerrahisiz periodontal tedavinin, hem iyi kontrollü ($5.7 \geq HbA1c \leq 6.7$), hem de kötü kontrollü ($6.8 \geq HbA1c \leq 8$) diyabetik bireylerde HbA1c düzeyini istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı gözlendi (sırasıyla; P=0,0017, P=0,014). Engebretson ve ark (2013)'nın yaptığı randomize kontrollü klinik çalışmada, cerrahisiz periodontal tedavinin diyabetin metabolik kontrolü üzerine olumlu etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır. İncelenen birey sayısı [n:514, 257 kontrol (tedavi yok) ; 257 test (kök yüzeyi düzleştirmesi ve klorheksidin gargara)] yüksek olmakla birlikte, en az iki yarım çenede, ≥ 5 mm cep derinliği ve ataçman kaybı, HbA1c düzeyinin ise %7-9 olduğu hastaların dahil edildiği

gözlenmiştir. Engebretson ve ark çalışmasında dahil edilen hastaların vücut kitle indeksi (VKİ)'leri ortalama yaklaşık 34 iken, bizim çalışmamızda ise bu değer ortalama yaklaşık 24,5'tir. Engebretson ve ark'nın çalışmasında dahil edilen hastaların obez olmasının, periodontal tedavinin, diyabetin metabolik kontrolüne olumlu etkisinin izlenememesinde bir etken olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, hastaların tedavi sonrası klinik skorlarına bakıldığında plak seviyesinin ortalama %72 ve sondlamada kanama skorlarının %42 olması, tedavi sonrası enflamasyonun tam olarak çözülemediğini de düşündürmektedir. Engrebretson yaptığı çalışmaya Chapple ve ark (2013) yaptığı eleştiride de bu konuya değinilmiştir. Obezite, enflamatuvar mediatörler ve insülin direnci arasındaki pozitif korelasyon, periodontal tedavinin diyabetin metabolik kontrolü üzerine olumlu etkisini bulamamalarını açıklamaktadır (Gregor ve Hotamisligil 2011). Engebretson ve ark'nın yüksek VKİ değerlerine sahip hastaları çalışmaya dahil etmesi, periodontal tedavi sonrası kanama yüzdelerinin azalmamasının bu olumsuz sonuca neden olduğu düşünülmektedir.

Jones ve ark (2007)'nın yaptığı, cerrahisiz periodontal tedavinin diyabetin metabolik kontrolü üzerine olumlu etkisinin olmadığını bildiren randomize kontrollü bir diğer çalışmada, HbA1c seviyesinin ≥ 8.5 olan hastaları dahil ettiklerini bildirmekle birlikte, ortalama değerlere bakıldığında başlangıç HbA1c seviyesinin %10 olduğu gözlenmiştir. Hastaların aldığı medikasyonlar incelendiğinde, yaklaşık %30'unun insülin kullandığı, %23'ünün insülin+oral diyabetik ilaç kullandığı, %47'sinin ise sadece oral diyabetik kullandığı izlenmiştir. Medikasyonların farklı olmasının ve HbA1c seviyesinin çok yüksek olduğu hastaların çalışmaya dahil edilmesinin, çalışmanın sonuçlarına etkileyebilecek faktörler olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca, Jones ve ark'nın yaptığı bu çalışmada, sigara kullanan bireyler de çalışmaya dahil edilmiştir. Sigara kullanımının, sonuçları olumsuz etkileyen faktörlerden biri olabileceği de düşünülmektedir

Kıran ve ark (2005) kronik periodontitisli tip 2 diyabetik hastalarda yaptıkları çalışmada, cerrahisiz periodontal tedavi uygulanan gruptaki bireylerin HbA1c düzeylerinin, periodontal tedavi uygulanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla azaldığını gözlemişlerdir. Çalışmaya HbA1c seviyesi % 6-8 arası bireyler dahil edilmiştir. HbA1c seviyeleri açısından bizim çalışmamızla benzerlik gösteren çalışmada, metabolik kontrol ile ilgili bir sınıflama yapılmamış olmakla

birlikte, cerrahisiz periodontal tedavinin HbA1c düzeyindeki regülasyonu ile ilgili sonuçları açısından bizim sonuçlarımızla tutarlılık göstermektedir.

Chen ve ark'nın (2012) tip 2 diyabetik hastalarda gerçekleştirdiği randomize kontrollü çalışmada, cerrahisiz periodontal tedaviye ilave olarak 3. ayda subgingival temizlik (Test 1) veya cerrahisiz periodontal tedaviye ilave olarak 3. ayda supragingival profilaksi (Test 2) uygulanan gruplar ile cerrahisiz periodontal tedavi uygulanmayan kontrol grubunu kıyaslamışlar ve 6 aylık takip sonucunda, cerrahisiz periodontal tedaviye ilave olarak supragingival profilaksi yapılan (Test 2) grupta, başlangıca göre HbA1c düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını, ancak test ve kontrol grupları arasında HbA1c değişimi açısından fark olmadığını gözlemişlerdir. HbA1c düzeyi açısından gruplar arasında fark olmamakla birlikte, CRP açısından değerlendirildiğinde, 6. ayda test gruplarında tedavi uygulanmayan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla azaldığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda, farklı bir araştırma kurgusu olup (tedavi modelleri ve izlem süreci), CRP değerlendirilmemiş olmakla birlikte, tedavi sonrası HbA1c düzeyindeki azalma açısından sonuçlar uyum göstermektedir.

Moeintaghavi ve ark'nın (2012) tip 2 diyabetik kronik periodontitis hastalarını dahil ettikleri, cerrahisiz periodontal tedavi uygulanan (n:22) ve tedavi uygulanmayan (n:18) kontrol grubunu kıyasladıkları çalışmada, 3 aylık takip sonrası, HbA1c düzeyinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını tespit etmişlerdir. Yine Koromantzos ve ark (2011) yaptıkları randomize kontrollü klinik çalışmada, kronik periodontitisli tip 2 diyabetik hastalarda cerrahisiz periodontal tedavi uygulanan ve uygulanmayan iki grup oluşturmuşlar ve 6 ay süre ile takip ettikleri hastalarda, cerrahisiz periodontal tedavinin HbA1c düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığını izlemişlerdir. Koromantzos ve ark HbA1c düzeyi olarak kötü kontrollü (%7-10.2, ortalama test: 7.87, kontrol: 7.59) bireylerde çalışmakla birlikte, periodontal tedavinin diyabetin metabolik kontrolü üzerine olumlu etkisi ile ilgili sonuçları, bizim sonuçlarımızla uyumludur.

Sun ve ark (2011) kronik periodontitisi olan kötü kontrollü ($7.5 \leq HbA1c \leq 9.5$) tip 2 diyabetik hastaları dahil ettikleri 3 aylık çalışmada 82 kişiden oluşan test grubuna başlangıç cerrahisiz periodontal tedaviye ilaveten 1 gr'lık tinidazol (2x1) ve 250 mg'lık ampisilin (4x1), 75 kişiden oluşan kontrol grubuna ise 3 ay süre ile tedavi

uygulamamışlardır. Elde ettikleri sonuçlar, uygulanan tedavinin HbA1c düzeyleri ve klinik periodontal parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağladığını göstermiştir. HbA1c düzeyi açısından dahil edilme kriteri, periodontal hastalık şiddeti ve tedavi protokolü açısından (cerrahisiz periodontal tedavi + kemoterapi) bizim çalışmamızla farklılıklar göstermekle birlikte, cerrahisiz periodontal tedavi sonrası, diyabetin metabolik kontrolü üzerine olumlu etkileri ile ilgili sonuçları bizim çalışmamızın sonuçları ile uyum göstermektedir.

Perayil ve ark (2014), sistemik hastalığı bulunmayan 30'u kronik periodontitis, 30'u periodontal olarak sağlıklı birey üzerinde yaptıkları 3 aylık bir çalışmada, cerrahisiz periodontal tedavi uygulanan kronik periodontitis grubunda HbA1c düzeyinde, başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma olduğunu (Başlangıç; 6.08±0.23 → 3. ay; 5.67±0.33) ve sistemik ve periodontal olarak sağlıklı kontrol grubunda ise (Başlangıç; 5.38±0.22 → 3. ay; 5.31±0.19) azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, tedavi edilen periodontal hastalıklı bireylerdeki 3. ay HbA1c değerlerinin periodontal olarak sağlıklı bireylerden istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek olduğunu gözlemişlerdir. Bu sonucun, cerrahisiz periodontal tedavi gören periodontitis hastalarının, periodontal cep derinliklerinin tamamen sağlıklı hale gelmemesi (Başlangıç; 6.31±0.44 → 3. ay; 4.31±0.22) ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Sistemik olarak sağlıklı olup, periodontitisi olan bireylerin, olmayan bireylere göre HbA1c seviyelerinin daha yüksek olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (Hayashida ve ark 2009, Saxena ve Deepika 2012, Ghalaut ve ark 2013, Rajan ve ark 2013, Rao Deepika ve Saxena 2013). HbA1c değeri % 5.5-6 arasında olan bireylerde %21, 6-6.5 arasında olan bireylerde ise %44 oranda diyabet gelişebileceği rapor edilmiştir (Zhang ve ark 2010). Bu durum diyabeti olmayan, periodontal hastalığa sahip bireylerde de, diyabete yakalanma riski açısından periodontal tedavinin önemini ortaya koymaktadır. Kronik periodontitis hastalarında, cerrahisiz periodontal tedaviye ilave olarak sistemik antibiyotik kullanımının da anlamlı şekilde diyabetin metabolik kontrolü üzerine ilave etkileri olduğu görülmüştür (Grossi ve ark 1997). Bu durum antibiyotiklerin mikroorganizmalar ve konak modülasyonu üzerine etkileri ile non-enzimatik glikozilasyonu inhibe etmesi ile açıklanabilir.

Dağ ve ark (2009) 15'i iyi ve 15'i kötü kontrollü diyabeti olan ve 15 sistemik hastalığı olmayan, kronik periodontitis hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, tüm

gruplara başlangıçta cerrahisiz periodontal tedavi uygulamışlardır. Başlangıç ve 3. ayda klinik parametreler, HbA1c ve seviyelerinin kıyaslandığı çalışmada, 3. ay sonunda klinik parametreler ve TNF-α açısından tüm gruplarda anlamlı bir azalma gözlenirken, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. HbA1c düzeyleri açısından kıyaslandığında, yalnızca iyi kontrollü diyabet hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir. Bu durum, diyabetin kötü kontrolünün, periodontal tedavinin etkinliğini sınırlaması ile açıklanmıştır. Sistemik olarak sağlıklı bireylerin olduğu grupta, HbA1c değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın görülmemesi ise, zaten ideal sınırlarda olan bu değerin cerrahisiz periodontal tedavi ile regülasyonunun kısa dönemde zor olabileceği ile açıklanmıştır. Kötü kontrollü diyabeti olan kronik periodontitis hastalarında, cerrahisiz periodontal tedaviye ilave olarak kemoterapi, veya cerrahi işlemler gibi ilave uygulamaların gerekli olabileceği bildirilmiştir (Ryan ve ark 2006). Kötü kontrollü diyabeti olan kronik periodontitis hastalarında, iyi kontrollü diyabeti olan ve sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitis hastalarına göre 4mm ve üzeri ceplerde tedavi sonrasında subgingival diştaşı oluşumunun ve cep rekürrensinin anlamlı şekilde daha fazla olduğu bildirilmiştir (Tervonen ve Karjalainen 1997).

Singh ve ark (2008)'nın yaptığı çalışmada, tip 2 diyabetik bireylerde, cerrahisiz periodontal tedavi (Test 1; n:15), cerrahisiz periodontal tedavi+sistemik doksisiklin (100 mg, 14 gün; Test 2; n:15) ve tedavi edilmeyen kontrol grubunu (n:15) kıyasladıklarında, her iki tedavi grubunun da kontrol grubu ile kıyaslandığında, HbA1c seviyelerini anlamlı şekilde azalttığı, sistemik doksisiklin verilen gruptaki HbA1c seviyesindeki azalmanın, tek başına cerrahisiz periodontal tedaviye göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir.

Sağlıklı ve kronik periodontitisi olan bireylerde adezyon moleküllerinin (ICAM, VCAM ve E-Selektin) cerrahisiz periodontal tedavi öncesi ve sonrası DOS'ta incelendiği bir çalışmada, periodontal hastalığı olan bireylerin sağlıklı, gingivitis ve periodontitisi bulunan bölgelerinden, ayrıca periodontal olarak sağlıklı oluşturulmuş kontrol grubundan da örnekler toplanmıştır. Hastalıklı bölgelerde sağlıklı bölgelere göre daha fazla olduğu tespit edilmiş olup, tedavi sonrasında başlangıca göre ICAM, VCAM düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir. Çalışmamızda E-Selektin incelenmemiş olmakla birlikte, ICAM,

VCAM düzeylerinde Hannigan ve ark'nın yaptığı çalışmaya benzer şekilde, tedavi sonrasında başlangıca göre anlamlı bir azalma izlenmiştir (Hannigan ve ark 2004).

Generalize agresif periodontitisi olan 21 hastanın dahil edildiği bir çalışmada cerrahisiz periodontal tedavi ve sistemik antibiyotik uygulaması öncesi ve sonrasında, adezyon molekküllerinin (E-Selektin, ICAM, VCAM) serum düzeyleri 6 ay süre ile izlenmiştir. E-Selektin düzeyinde başlangıca göre tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenirken, ICAM ve VCAM serum düzeylerinde başlangıca göre tedavi sonrasında istatistiksel olarak herhangi bir fark izlenmemiştir (Pischon ve ark 2007). Sonuçların bizim çalışmamızla uyumlu olmaması, hasta popülasyonunun farklı seçilmiş olması ve adezyon moleküllerinin DOS yerine serumda bakılması ile açıklanabilir.

Şiddetli periodontal hastalığa sahip bireylerde, cep epiteli yüzey alanı hesaplandığında 8-20 cm^2 civarında ülsere alan olduğu rapor edilmiştir (Hujoel ve ark 2001). Bu ülsere alan, avuç içi büyüklüğündeki bir alana tekabül edip, subklinik septisemi yaratabilecek enfekte bir yüzey alanıdır (Loesche ve Lopatin 1998). Periodontal tedavi, klinik periodontal parametrelerde iyileşme, dolayısı ile bu kümülatif enfekte alan ve sistemik proenflamatuvar sitokin ve mediatörlerin azalmasını sağlamaktadır. Çalışmamızda sistemik olarak incelenmemiş olmakla birlikte, periodontal tedavi sonrası, DOS'ta incelediğimiz proenflamatuvar sitokinlerin bu nedenle azaldığı düşünülmektedir. Sonuçlarımız, tüm sitokin ve adezyon moleküllerinin periodontal tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını, diyod lazer uygulamasının lokal olarak dokuda IL-6'nın azalmasına ilave katkısının olduğunu akla getirmiştir. Diyod lazerin, IL-6 seviyesi üzerindeki ilave olumlu etkisinin, diyod lazerin diyabetin metabolik kontrolü üzerine olumlu etkisinde açıklayıcı olabileceği düşünülmektedir.

Diyabetin kötü kontrolünün şiddetinin, immün sistem, vasküler ağ ve yara iyileşmesine olan olumsuz etkilerini artırabileceği ve bu nedenle periodontal tedavinin metabolik kontrol üzerine etkisinin izlenemeyeceği de varsayılmaktadır (Peppa ve ark 2009). Seçilen hasta grubu, hastaların metabolik kontrol ve aldıkları ilaçlar açısından homojen olması sonuçların güvenilirliği açısından önemlidir. Hem etik nedenlerle, hem de tedavi sürecindeki ilaç değişimi gibi araştırma sonuçlarını etkileyebilecek faktörlerden kaçınmak için, bizim çalışmamızda, dahil edilme kriteri

olarak HbA1c seviyesi ≤ 8 olmasına dikkat edilmiş, ayrıca hastalar metabolik olarak iyi kontrollü ve kötü kontrollü şeklinde sınıflandırılarak, yapılan tedaviye cevapta her iki grubun farklı olup olmayacağının da incelenmesi hedeflenmiştir.

Periodontal tedavinin HbA1c üzerindeki düzenleyici etkisinin izlenmesi için planlanan çalışmalarda, bir gruba cerrahisiz periodontal tedavi uygulanırken, diğer gruba herhangi bir periodontal tedavi yapılmamıştır (Singh ve ark 2008, Sun ve ark 2011, Chen ve ark 2012, Moeintaghavi ve ark 2012, Perayil ve ark 2014). Araştırma süresince geçen en az 3 aylık örnekleme döneminde periodontal tedavi yapılmadan hastaların bekletilmesinin etik nedenlerle uygun olmaması nedeni ile bizim çalışmamızda tedavi yapılmayan bir grup oluşturulmamıştır. Kıyaslamalar her hastanın kendi başlangıç değerleri ile yapılmıştır.

Mekanik periodontal tedaviye ilave uygulamaların kıyaslandığı çalışmalarda, gruplar arası başlangıç klinik periodontal parametrelerin değerlerinin istatistiksel olarak benzerlik göstermesi önem taşımaktadır. Yapılan bir seri çalışmada, hastaların başlangıç periodontal skorlarının gruplar arasında benzerlik göstermesinin periodontal tedavi sonuçlarının kıyaslanması açısından önemli olduğu gösterilmiştir (Badersten ve ark 1981, Badersten ve ark 1984). Çalışmamızı oluşturan grupların başlangıç cep derinliği, klinik ataçman seviyesi, gingival indeks ve plak indeksi seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Diyabetin sebep olduğu komplikasyonların önlenebilmesi için temel tedavi hedefi glisemik kontrolün sağlanabilmesidir (The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group 1998). Glikolize hemoglobin seviyesinin ölçülmesi geriye dönük 3 aylık metabolik kontrolün değerlendirilmesi için önemli bir belirteçtir (Larsen ve ark 1990). Literatürde metabolik kontrolün iyi veya kötü olduğunu gösteren, HbA1c açısından farklı eşik değerler kullanılmıştır (Guzman ve ark 2003, Rodbard ve ark 2009, Diabetes Care 2010, Costa ve ark 2013). Çalışmamızda Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim Dalı ortak kararı ile HbA1c için ortalama eşik değer %6,7 olarak kabul edildi. HbA1c değeri 5,7 ile 8 arasında olan hastalar çalışmaya dahil edilirken, HbA1c seviyesi 8'in üzerinde olan hastalar ilaç değişimi gerektiğinden etik nedenlerle çalışmaya dahil edilmedi.

Diyabet hastalarında yapılan prospektif bir çalışmada, HbA1c düzeyindeki %1'lik azalmanın diyabetin komplikasyonlarını %21, mikrovasküler komplikasyonları %37, makrovasküler komplikasyonları ise %14 oranında azalttığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, tedavi sonrası HbA1c değerinde başlangıca göre ortalama yaklaşık %2-3'lük bir azalma gözlendi. Bu nedenle, cerrahisiz periodontal tedavi sonrası HbA1c seviyesinde elde edilen regülasyonun, hastanın diyabet-ilişkili komplikasyonlarının azalması için de kritik önem arzettiği düşünülmektedir. Cerrahisiz periodontal tedaviye ilave olarak diyod lazer kullanımının, HbA1c seviyesi üzerine ilave katkısı, diyod lazerin diyabetik bireylerde periodontal tedavi protokollerine eklenmesinin, uygun bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir (Stratton ve ark 2006).

Kronik periodontitis hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada cerrahisiz periodontal tedaviye ilave olarak 980nm dalga boyunda diyod lazer uyguladıkları grupta, lazer uygulanmayan gruba göre SCD seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (Dukic ve ark 2013). Ancak literatürde kronik periodontitisi olan tip 2 diyabet hastaları üzerinde cerrahisiz periodontal tedaviye ilave olarak bizim kullandığımız parametrelerde lazer uygulaması bilgilerimiz dahilinde bulunmamaktadır.

Cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak lazer uygulamasının klinik olarak ilave etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte (Moritz ve ark 1998, Kreisler ve ark 2005, Kamma ve ark 2009, Saglam ve ark 2014), lazerin ilave etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Ambrosini ve ark 2005, Assaf ve ark 2007, De Micheli ve ark 2011). Literatürdeki çalışmalar lazer tipleri ve parametreleri açısından farklılık göstermektedir. Çalışmamızda, alan bazında SCD seviyelerinde, başlangıca göre 1. ve 3. ayda diyabetin kontrolünden bağımsız bir şekilde, diyod lazer uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla azalma gözlendi. Alan bazında klinik ataçman seviyeleri açısından bakıldığında, tüm gruplarda başlangıca göre 1. ve 3. ayda anlamlı bir azalma gözlenirken, kötü kontrollü diyabeti olan hastalarda lazer uygulanan grupta, yalnızca mekanik periodontal tedavi yapılan grupla kıyaslandığında başlangıca göre daha fazla azalma gözlendi. Başka bir çalışmada mekanik tedaviye ilave olarak diyod lazer uygulamasının GI skorlarında, lazer uygulanmayan gruba göre anlamlı şekilde azalma sağladığı gözlenmiştir (Moritz ve ark 1998).

Çalışmamızda 2 adet tek köklü dişe ilaveten yüzey alanını artırarak uygulanacak tedavi modellerinin etkilerini daha iyi görebilmek için 1 adet de çok köklü dişten örnekleme yapılmıştır. Nitekim, alan bazında diyabetin kontrolünden bağımsız bir şekilde lazer uygulanan grupların lehine istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi. Bu durum, ağzın genelinin temsili için tedavinin etkisinin izlenmesinde, seçilen dişlerin önemini ortaya koymaktadır.

Araştırmanın klinik sonuçları değerlendirildiğinde tüm gruplarda başlangıca göre 1. ve 3. ayda, sondlama cep derinliği, klinik ataçman seviyesi, gingival indeks ve plak indeksi seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlendi. Literatürde de, kronik periodontitisi olan hastalara cerrahisiz periodontal tedavi uygulandığında SCD, KAS, GI ve PI seviyelerinde anlamlı azalma görüldüğü rapor edilmiştir (Haffajee ve ark 1997, Apatzidou ve Kinane 2004, Knöfler ve ark 2007, Saglam ve ark 2014). Çalışmamızda gingival indeks ve plak indeksi skorlarına bakıldığında tüm gruplarda başlangıca göre 1. ve 3. ayda anlamlı bir azalma gözlenirken, gruplar arasında azalma miktarları açısından herhangi bir fark gözlenmedi. Literatürde de kronik periodontitisi olan bireylerde mekanik periodontal tedavi sonrası başlangıca göre 1. ve 3. ayda PI ve GI skorlarının anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür (Eren ve ark 2002, Cruz ve ark 2008, Saglam ve ark 2014). Kıran ve ark tip 2 diyabetik kronik periodontitis hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada, cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında başlangıca göre 1. ve 3. aylarda sondlama cep derinliği, klinik ataçman kaybı, gingival indeks ve plak indeksi skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma izlemişlerdir (Kiran ve ark 2005). Bizim çalışmamız da bu çalışmanın sonuçları ile uyumludur.

Periodontitis varlığında proenflamatuvar mediatörlerde (TNF-α, IL-6, IL-1β ve IF-γ) ve akut faz proteinlerinde (CRP) artış görülmektedir. TNF-α, lipid metabolizmasına zarar verdiği gibi, aynı zamanda insülin antagonistidir (Feingold ve Grunfeld 1992). IL-6 ve IL-1β da insülin antagonisti olarak bilinmektedir (Ling ve ark 1995). Sistemik olarak artmış CRP seviyesi insülin direncine neden olmaktadır (Fernandez-Real ve Pickup 2012). IF-γ ise pankreastaki β hücrelerinin apoptozunu artırmaktadır (Souza ve ark 2008). TNF-α'nın adipozitlerden salındığına, insülin rezistansı ve obeziteye sebep olduğuna inanılmaktadır (Mealey 2006). Araştırmacılar, TNF-α'nın serbest yağ asiti sekresyonunu artırarak, insülin sinyalizasyonuna zarar verdiğini bildirmişlerdir (Herring ve Shah 2006). Yang ve

ark, kronik periodontitisi olan hastalarda, cerrahisiz periodontal tedavinin HbA1c düzeyini regüle etmesinin, tedavi sonrasında TNF-α seviyesindeki azalmaya bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (Yang ve ark 2003). Çalışmamızda, TNF-α seviyelerine bakılmamakla birlikte tedavi sonrasında proenflamatuvar mediatörlerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu gözlendi.

Periodontal hastalık aktivitesi ve tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde DOS'ta yer alan pro-enflamatuvar/antienflamatuvar sitokinler ve adezyon moleküllerinin incelenmesi önem taşımaktadır (Offenbacher ve Beck 2014). Literatüre bakıldığında, kronik periodontitis hastalarında, cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında proenflamatuvar sitokin seviyelerinde başlangıca göre anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir (Gamonal ve ark 2000, Tuter ve ark 2001, Thunell ve ark 2010). Çalışmamızda, DOS IL1-β seviyeleri incelendiğinde, tüm gruplarda başlangıca göre 1. ve 3. ayda anlamlı bir azalma görüldü. Azalma miktarları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Engebretson ve ark çalışmasında, kronik periodontitisi olan 45 diyabetik bireyden alınan DOS örneklemlerinde IL-1β seviyelerine bakılmış, diyabetin metabolik kontrolü ile DOS IL-1β seviyeleri arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmada HbA1c değeri 8'in üzerinde olan diyabetik bireylerin DOS IL-1β seviyelerinin HbA1c değeri 8'in altında olanlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür (Engebretson ve ark 2004).

DOS IL-6 total miktar seviyelerine bakıldığında tüm gruplarda başlangıca göre tedavi sonrasında anlamlı azalma gözlenirken, diyabetin kontrolünden bağımsız bir şekilde lazer uygulanan gruplardaki azalma kontrol gruplarına göre daha anlamlı bulundu. Bu durumun alan bazında SCD skorlarında lazer lehine anlamlı olması ile uyum gösterdiği izlendi.

Periodontal hastalığı olan ve olmayan bireylerin ayırt edildiği bir çalışmada 451 bireyden alınan salya örnekleri incelenmiş ve periodontal hastalığa sahip bireylerde MMP-8 ve IL-1β seviyeleri, periodontal hastalığı olmayanlara göre yüksek bulunmuştur (Rathnayake ve ark 2013). Çalışmamızda da, başlangıca göre tedavi sonrasında salya IL-1β seviyelerinde anlamlı azalma görüldü. Bu durum, eldesi DOS'a göre daha kolay olan tükürüğün, hastalık aktivitesinin izlenmesinde güvenilir olabileceğini düşündürmektedir. Periodontal hastalığın şiddeti ve seyri ile

ilgili değerlendirmeler amacı ile, salya örneklemesinin güvenilir bir yöntem olduğu, çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Malamud 2006, Giannobile ve Wong 2011, Giannobile 2012).

Gelecekte, birey sayısı daha fazla, izleme süreci daha uzun olan (1 yıl), sistemik bulgular ile klinik periodontal parametreler arasında korelasyonların daha detaylı incelenebileceği, CRP, VKİ, lipid profillerinin düzenli olarak takip edildiği, çift kör, randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Çalışmamızda hasta lipid profillerinin, CRP düzeylerinin, VKI skorlarının, ilaç farklılıklarının, başlangıç ve tedavi sonrasında değerlendirilip kıyaslanmamış olması çalışmamızın limitasyonlarıdır. Bu çalışmanın sonuçlarının, bundan sonra planlanacak çalışmalara rehber olabileceğine inanılmaktadır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Kronik periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavi ve cerrahi olmayan periodontal tedaviye ilave olarak diyod lazer dekontaminasyonu sonucunda hem 1. ay hem 3. ayda başlangıç değerleri ile kıyaslandığında klinik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlendi.

2. Cerrahi olmayan periodontal tedaviye ilave dekontaminasyon amacı ile kullanılan diyod lazerin hastalar tarafından iyi tolere edildiği, herhangi bir komplikasyona ve yan etkiye neden olmadığı gözlendi.

3. Alan bazında klinik parametreler değerlendirildiğinde cerrahisiz periodontal tedaviye ilave olarak diyod lazer uygulamasının SCD ve KAS skorlarında, diyabetin metabolik kontrolünde (HbA1c) ve DOS IL-6 seviyelerinde, lazer uygulanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı etkileri görüldü.

4. Tüm ağız SCD ve KAS seviyelerinde ise, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

5. Cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra tüm gruplarda DOS IL-1β, IL-6, ICAM, VCAM ve salya IL-1β seviylerinde başlangıca göre azalma görülürken, IL-8 seviyelerinde 3. ayda artış görüldü.

6. Tüm gruplarda cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında HbA1c seviyesinde azalma görülmesinin yanında, lazerin ilave edildiği gruplarda HbA1c'nin daha fazla azaldığı sonucuna varıldı.

7. Bu çalışmadan elde edilen bulgular dahilinde, periodontal hastalığın tedavisinin, diyabetin metabolik kontrolünün regülasyonunda önemli bir etken olduğu, diyod lazer ile cep dekontaminasyonunun ise bu regülasyonu artırdığı sonucuna varıldı.

8. Tüm ağız ve alan bazında klinik periodontal parametrelerde gözlenen istatistiksel farklılıklar, alan bazında seçilen dişlerin her zaman tüm ağzı yansıtmayabileceğini ve alan seçerken yalnızca anterior dişlerin değil, posterior dişlerin de örnekleme bölgesine dahil edilmesinin daha uygun olabileceğini düşündürmektedir.

6.0. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİYE EK OLARAK YAPILAN DİYOD LAZER DEKONTAMİNASYON UYGULAMASININ PERİODONTAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Dt. Emrah KOÇAK

Periodontoloji Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2014

Amaç: Bu çalışma tip 2 Diabetes Mellitus'u olan kronik periodontitis hastalarında, cerrahisiz periodontal tedaviye ileve olarak diyod lazerin, klinik periodontal parametreler, dişeti oluğu sıvısı interlökin (IL)-1β, IL-6, IL-8, ICAM and VCAM, salya IL-1β ve metabolik kontrol (HbA1c) üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Otuzu iyi kontrollü (Glikolize Hemoglobin 5.7% ≤ [HbA1c] ≤6.7 %) ve 30'u kötü kontrollü (6.8% ≤ [HbA1c] ≤8 %) tip 2 diyabetik kronik periodontitis hastası değerlendirildi. İyi kontrollü (İK) ve kötü kontrollü (KK) tip 2 diyabetik kronik periodontitis hastası bireyler kendi içerisinde 15'er kişilik rastgele 2 gruba ayrıldı. Klinik periodontal parametreler, DOS ve salya örneklemesi başlangıçta ve tedaviden sonra 1. ve 3. ayda yapıldı. HbA1c seviyelerini değerlendirmek amacı ile başlangıçta ve tedaviden sonra 3. ayda kan örnekleri alındı. Dişeti oluğu sıvısı IL-1β, IL-6, IL-8, ICAM, VCAM total miktarları ve salya IL-1β seviyeleri ELISA ile değerlendirildi.

Bulgular: Tüm tedavi gruplarında tedavi sonrasında klinik ve biyokimyasal parametrelerde olumlu sonuçlar elde edildi. Cerrahisiz periodontal tedaviye lazer ilave edilen gruplarda, yalnızca cerrahisiz periodontal tedaviye göre cep derinliği ve klinik ataçman seviyelerinde daha fazla azalma elde edildi ($p<0,05$). Aynı zamanda lazerin ilave edildiği gruplarda, lazer uygulanmayan gruplara göre DOS IL-1β, IL-6, ICAM ve VCAM total miktarlarında lazer lehine anlamlı azalma izlendi ($p<0,05$). Tedavi sonrasında IL-8 seviyeleri başlangıca göre 1. ayda anlamlı şekilde azalmasına rağmen ($p<0,05$), 3. ayda 1. aya göre artış görüldü ($p<0,05$). HbA1c seviyelerinde tüm gruplarda başlangıca göre 3. ayda anlamlı azalma görüldü ($p<0,05$). Kötü kontrollü diyabeti olan grupta cerrahisiz periodontal tedaviye ilave olarak lazer uygulanan grupta, uygulanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma görüldü ($p<0,05$). Biyokimyasal parametreler ve klinik parametreler arasında anlamlı korelasyon bulundu ($p<0,05$)

Tartışma: İyi kontrollü ve kötü kontrollü tip 2 diyabeti olan kronik periodontitis hastalarında, cerrahisiz periodontal tedavinin, klinik, biyokimyasal parametrelere ve diyabetin metabolik kontrolüne ilave etkileri görüldü. Diyod lazerin ilave kullanımı ile cep derinliği ve klinik ataçman seviyelerinde anlamlı azalma gözlendi. Cerrahisiz periodontal tedaviye ilave lazer kullanımının diyabetin metabolik kontrolüne ilave etkileri olabileceği düşünülmektedir. Bu bulguyu desteklemek için iyi tasarlanmış randomize klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır..

Anahtar Kelimeler: Diyod lazer, kronik periodontitis, tip 2 diyabet.

7.0. SUMMARY

EFFECTS OF DIODE LASER DECONTAMINATION AS AN ADJUNCT TO NON-SURGICAL PERIODONTAL TREATMENT ON THE PERIODONTAL PARAMETERS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS

Aim: This study was designed to explore the effect of diode laser (DL) as an adjunct to nonsurgical treatment on clinical parameters, the levels of interleukin (IL)-1β, IL-6, IL-8, ICAM and VCAM in gingival crevicular fluid (GCF), IL-1β in saliva and metabolic control (HbA1c) in chronic periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus (DM2).

Material and Methods: Thirty well-controlled (glycated hemoglobin 5.7% ≤ [HbA1c] ≤ 6.7%) and 30 poorly controlled (6.8% ≤ [HbA1c] ≤ 8%) patients with DM2 and chronic periodontitis (CP) were enrolled.Well-controlled (W-DM) and poorly controlled (P-DM) patients with CP were randomly assigned in two groups to receive SRP alone (SRP, n=15) or SRP followed by diode laser application (SRP+DL, n=15).Clinical periodontal parameters, saliva and GCF sampling were assessed at baseline, 1 and 3 months after periodontal treatment. Blood samples were taken to evaluate HbA1c levels at baseline and 3 months post-therapy. Total amounts of IL-1β, IL-6, IL-8, ICAM and VCAM in the GCF and IL-1β in saliva were analysed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: W-DM and P-DM subjects responded well after therapy,showing significant improvements in clinical and biochemical parameters. SRP+DL group provided better reductions in PD and CAL parameters compared to SRP group ($P<0.05$). Significant reductions were also found in the total amounts of GCF levels of IL-1, IL-6, ICAM and VCAM after treatment ($P<0.05$). Although,the IL-8 levels were significantly reduced at first month after treatment compared with baseline ($P<0.05$), it increased at 3 months after treatment compared with first month ($P<0.05$). HbA1c levels decreased significantly at 3 months after treatment in both P-DM and W-DM patients ($P<0.05$). SRP+DL group significantly reduced HbA1c levels compared to SRP group in P-DM patients ($P<0.05$). There were significant correlations between clinical and biochemical parameters ($P<0.05$).

Conclusions: Non-surgical periodontal treatment appeared to improve clinical, biochemical parameters and glycemic control in both P-DM and W-DM patients with CP. The adjunctive use of diode laser significantly improved the clinical PD and CAL parameters. The combined use of DL and SRP may be beneficial in improving glycemic control for P-DM patients with CP in clinic routine. Additional well-designed randomized clinical trials are needed to confirm this finding.

Keywords: Chronic periodontitis, diode laser, type 2 diabetes mellitus.

8.0. KAYNAKLAR

1. American Academy of Periodontology (editorial). J Periodontol. 1999;70:935-49.
2. Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. J Periodontol. 1999;70:13-29.
3. Ambrosini P, Miller N, Briancon S, Gallina S, Penaud J. Clinical and microbiological evaluation of the effectiveness of the Nd:Yap laser for the initial treatment of adult periodontitis. A randomized controlled study. J Clin Periodontol. 2005;32:670-6.
4. American Academy of Periodontology. Position Paper; Diabetes and Periodontal Diseases. J Periodontol. 1999;70:935-49.
5. Amir G, Rosenmann E, Sherman Y, Greenfeld Z, Ne'eman Z, Cohen AM. Osteoporosis in the Cohen diabetic rat: correlation between histomorphometric changes in bone and microangiopathy. Lab Invest. 2002;82:1399-405.
6. Ando Y, Aoki A, Watanabe H, Ishikawa I. Bactericidal effect of erbium YAG laser on periodontopathic bacteria. Lasers Surg Med. 1996;19:190-200.
7. Aoki A, Sasaki KM, Watanabe H, Ishikawa I. Lasers in nonsurgical periodontal therapy. Periodontol 2000. 2004;36:59-97.
8. Apatzidou DA, Kinane DF. Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. J Clin Periodontol. 2004;31:132-40.
9. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol. 1999;4:1-6.
10. Assaf M, Yilmaz S, Kuru B, Ipci SD, Noyun U, Kadir T. Effect of the diode laser on bacteremia associated with dental ultrasonic scaling: a clinical and microbiological study. Photomed Laser Surg. 2007;25:250-6.
11. Astedt B, Hagerstrand I, Lecander I. Cellular localisation in placenta of placental type plasminogen activator inhibitor. Thromb Haemost. 1986;56:63-5.
12. Atici K, Yamalik N, Eratalay K, Etikan I. Analysis of gingival crevicular fluid intracytoplasmic enzyme activity in patients with adult periodontitis and rapidly progressive periodontitis. A longitudinal study model with periodontal treatment. J Periodontol. 1998;69:1155-63.
13. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. J Clin Periodontol. 1981;8:57-72.
14. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. J Clin Periodontol. 1984;11:63-76.
15. Bagg W, Ferri C, Desideri G, Gamble G, Ockelford P, Braatvedt GD. The influences of obesity and glycemic control on endothelial activation in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:5491-7.
16. Barone A, Covani U, Crespi R, Romanos GE. Root surface morphological changes after focused versus defocused CO2 laser irradiation: a scanning electron microscopy analysis. J Periodontol. 2002;73:370-3.
17. Bartold PM, Narayanan AS. Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. Periodontol 2000. 2006;40:29-49.
18. Bass BD, Andors L, Pierri LK, Pollock JJ. Quantitation of hepatitis B viral markers in a dental school population. J Am Dent Assoc. 1982;104:629-32.
19. Baumgartner-Parzer SM, Wagner L, Pettermann M, Gessl A, Waldhausl W. Modulation by high glucose of adhesion molecule expression in cultured endothelial cells. Diabetologia. 1995;38:1367-70.
20. Beam HA, Parsons JR, Lin SS. The effects of blood glucose control upon fracture healing in the BB Wistar rat with diabetes mellitus. J Orthop Res. 2002;20:1210-6.
21. Beck JD, Offenbacher S. Relationships among clinical measures of periodontal disease and their associations with systemic markers. Ann Periodontol. 2002;7:79-89.
22. Bevilacqua MP. Endothelial-leukocyte adhesion molecules. Annu Rev Immunol. 1993;11:767-804.
23. Biyikoglu B, Buduneli N, Aksu K, Nalbantsoy A, Lappin DF, Evrenosoglu E ve ark Periodontal therapy in chronic periodontitis lowers gingival crevicular fluid interleukin-1beta and DAS28 in rheumatoid arthritis patients. Rheumatol Int. 2013;33:2607-16.
24. Bretz WA, Weyant RJ, Corby PM, Ren D, Weissfeld L, Kritchevsky SB ve ark Systemic inflammatory markers, periodontal diseases, and periodontal infections in an elderly population. J Am Geriatr Soc. 2005;53:1532-7.
25. Busehard K, Danisbo P, Röpke C. Activated CD4 + and CD8+T lymphocyt in newly diagnosed Diabetes mellitus. N Eng J Med. 1986;315:1360-8.

26. Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and periodontal disease: a case-control study. J Periodontol. 2005;76:418-25.
27. Ceriello A, Falleti E, Bortolotti N, Motz E, Cavarape A, Russo A ve ark Increased circulating intercellular adhesion molecule-1 levels in type II diabetic patients: the possible role of metabolic control and oxidative stress. Metabolism. 1996;45:498-501.
28. Cetinkaya BÖ, Keleş GÇ, Köprlü D, Keskiner İ, Yeşildağ O. Periodontal hastalığın kardiovasküler hastalık risk faktörleri ile ilişkisi. Ondokuz Mayıs Üniv Diş Hekim Fak Derg. 2005;66:77-82.
29. Chapple IL, Genco R, Working group 2 of joint EFPAAPw. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. J Clin Periodontol. 2013;40 Suppl 14:S106-12.
30. Chen L, Luo G, Xuan D, Wei B, Liu F, Li J ve ark Effects of non-surgical periodontal treatment on clinical response, serum inflammatory parameters, and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized study. J Periodontol. 2012;83:435-43.
31. Chrysanthakopoulos NA, Chrysanthakopoulos PA. Association between indices of clinically-defined periodontitis and self-reported history of systemic medical conditions. J Investig Clin Dent. 2014; 53:1532-7.
32. Cianciola LJ, Park BH, Bruck E, Mosovich L, Genco RJ. Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). J Am Dent Assoc. 1982;104:653-60.
33. Cimasoni G. Crevicular fluid updated. Monogr Oral Sci. 1983;12:III-VII, 1-152.
34. Cobb CM. Lasers in periodontics: a review of the literature. J Periodontol. 2006;77:545-64.
35. Cobb CM, McCawley TK, Killoy WJ. A preliminary study on the effects of the Nd:YAG laser on root surfaces and subgingival microflora in vivo. J Periodontol. 1992;63:701-7.
36. Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U, Davoli A, De Santis A, Campagnola M ve ark Elevated levels of soluble E-selectin in patients with IDDM and NIDDM: relation to metabolic control. Diabetologia. 1995;38:1122-4.
37. Costa FO, Miranda Cota LO, Pereira Lages EJ, Soares Dutra Oliveira AM, Dutra Oliveira PA, Cyrino RM ve ark Progression of periodontitis and tooth loss associated with glycemic control in individuals undergoing periodontal maintenance therapy: a 5-year follow-up study. J Periodontol. 2013;84:595-605.
38. Covani U, Marconcini S, Derchi G, Barone A, Giacomelli L. Relationship between human periodontitis and type 2 diabetes at a genomic level: a data-mining study. J Periodontol. 2009;80:1265-73.
39. Crespi R, Barone A, Covani U. Er:YAG laser scaling of diseased root surfaces: a histologic study. J Periodontol. 2006;77:218-22.
40. Crespi R, Barone A, Covani U, Ciaglia RN, Romanos GE. Effects of CO2 laser treatment on fibroblast attachment to root surfaces. A scanning electron microscopy analysis. J Periodontol. 2002;73:1308-12.
41. Crespi R, Cappare P, Toscanelli I, Gherlone E, Romanos GE. Effects of Er:YAG laser compared to ultrasonic scaler in periodontal treatment: a 2-year follow-up split-mouth clinical study. J Periodontol. 2007;78:1195-200.
42. Cronstein BN. Interleukin-6--a key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2007;65 Suppl 1:S11-5.
43. Cruz GAd, de Toledo S, Sallum EA, Sallum AW, Ambrosano GMB, de Cássia Orlandi Sardi J ve ark Clinical and Laboratory Evaluations of Non-Surgical Periodontal Treatment in Subjects With Diabetes Mellitus. J Periodontol. 2008;79:1150-7.
44. Cutler CW, Machen RL, Jotwani R, Iacopino AM. Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hyperlipidemia. J Periodontol. 1999;70:1313-21.
45. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D ve ark Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. J Dent Res. 2004;83:156-60.
46. Dag A, Firat ET, Arikan S, Kadiroglu AK, Kaplan A. The effect of periodontal therapy on serum TNF-alpha and HbA1c levels in type 2 diabetic patients. Aust Dent J. 2009;54:17-22.
47. Damante CA, De Micheli G, Miyagi SP, Feist IS, Marques MM. Effect of laser phototherapy on the release of fibroblast growth factors by human gingival fibroblasts. Lasers Med Sci. 2009;24:885-91.
48. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ ve ark National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet. 2011;378:31-40.

49. Dano K, Andreasen PA, Grondahl-Hansen J, Kristensen P, Nielsen LS, Skriver L. Plasminogen activators, tissue degradation, and cancer. Adv Cancer Res. 1985;44:139-266.
50. Dano K, Romer J, Nielsen BS, Bjorn S, Pyke C, Rygaard J ve ark Cancer invasion and tissue remodeling--cooperation of protease systems and cell types. APMIS. 1999;107:120-7.
51. de Almeida JM, Theodoro LH, Bosco AF, Nagata MJ, Bonfante S, Garcia VG. Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in rats with diabetes. J Periodontol. 2008;79:2156-65.
52. De Micheli G, de Andrade A, Alves V, Seto M, Pannuti C, Cai S. Efficacy of high intensity diode laser as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial. Lasers Med Sci. 2011;26:43-8.
53. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. Br J Pharmacol. 2000;130:963-74.
54. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. Metabolism. 1989;38:387-95.
55. Delima AJ, Van Dyke TE. Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. Periodontol 2000. 2003;31:55-76.
56. Deutsch DG, Mertz ET. Plasminogen: purification from human plasma by affinity chromatography. Science. 1970;170:1095-6.
57. Devaraj S, Jialal I. Low-density lipoprotein postsecretory modification, monocyte function, and circulating adhesion molecules in type 2 diabetic patients with and without macrovascular complications: the effect of alpha-tocopherol supplementation. Circulation. 2000;102:191-6.
58. Diabetes Care. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2010. Diabetes Care. 2010;33 Suppl 1:S4-10.
59. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med. 1993;329:977-86.
60. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. Chest. 2000;118:503-8.
61. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. Blood. 2011;117:3720-32.
62. Dukic W, Bago I, Aurer A, Roguljic M. Clinical effectiveness of diode laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized clinical study. J Periodontol. 2013;84:1111-7.
63. Ebersole JL, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. Periodontol 2000. 2000;23:19-49.
64. Ebersole JL, Singer RE, Steffensen B, Filloon T, Kornman KS. Inflammatory mediators and immunoglobulins in GCF from healthy, gingivitis and periodontitis sites. J Periodontal Res. 1993;28:543-6.
65. Egelberg J. Cellular Elements in Gingival Pocket Fluid. Acta Odontol Scand. 1963;21:283-7.
66. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. N Engl J Med. 1986;314:1360-8.
67. Eley BM, Cox SW. Bacterial proteases in gingival crevicular fluid before and after periodontal treatment. Br Dent J. 1995;178:133-9.
68. Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Periodontol. 2013;84:S153-69.
69. Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti RS, Grbic JT ve ark Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1beta and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. J Periodontol. 2004;75:1203-8.
70. Engebretson SP, Hyman LG, Michalowicz BS, Schoenfeld ER, Gelato MC, Hou W ve ark The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. JAMA. 2013;310:2523-32.
71. Eren KS, Gürgan CA, Bostanci HS. Evaluation of Non-Surgical Periodontal Treatment Using 2 Time Intervals. J Periodontol. 2002;73:1015-1019.
72. Fasching P, Waldhausl W, Wagner OF. Elevated circulating adhesion molecules in NIDDM--potential mediators in diabetic macroangiopathy. Diabetologia. 1996;39:1242-4.
73. Feingold KR, Grunfeld C. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. Diabetes. 1992;41 Suppl 2:97-101.
74. Fernandez-Real JM, Pickup JC. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. Diabetologia. 2012;55:273-8.

75. Figueredo CM, Ribeiro MS, Fischer RG, Gustafsson A. Increased interleukin-1beta concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. J Periodontol. 1999;70:1457-63.
76. Firat ET, Dag A, Gunay A, Kaya B, Karadede MI, Kanay BE ve ark The effects of low-level laser therapy on palatal mucoperiosteal wound healing and oxidative stress status in experimental diabetic rats. Photomed Laser Surg. 2013;31:315-21.
77. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. JAMA. 2002;288:1723-7.
78. Flemmig TF. Periodontitis. Ann Periodontol. 1999;4:32-8.
79. Folwaczny M, Mehl A, Haffner C, Benz C, Hickel R. Root substance removal with Er:YAG laser radiation at different parameters using a new delivery system. J Periodontol. 2000;71:147-55.
80. Frantzis TG, Reeve CM, Brown AL, Jr. The ultrastructure of capillary basement membranes in the attached gingiva of diabetic and nondiabetic patients with periodontal disease. J Periodontol. 1971;42:406-11.
81. Frentzen M, Braun A, Aniol D. Er:YAG laser scaling of diseased root surfaces. J Periodontol. 2002;73:524-30.
82. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. Arthritis Res Ther. 2006;8 Suppl 2:S3.
83. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med. 1999;340:448-54.
84. Gabay C, Smith MF, Eidlen D, Arend WP. Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute-phase protein. J Clin Invest. 1997;99:2930-40.
85. Gainet J, Dang PM, Chollet-Martin S, Brion M, Sixou M, Hakim J ve ark Neutrophil dysfunctions, IL-8, and soluble L-selectin plasma levels in rapidly progressive versus adult and localized juvenile periodontitis: variations according to disease severity and microbial flora. J Immunol. 1999;163:5013-9.
86. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. J Periodontol. 2000;71:1535-45.
87. Geivelis M, Turner DW, Pederson ED, Lamberts BL. Measurements of interleukin-6 in gingival crevicular fluid from adults with destructive periodontal disease. J Periodontol. 1993;64:980-3.
88. Gemmell E, Walsh LJ, Savage NW, Seymour GJ. Adhesion molecule expression in chronic inflammatory periodontal disease tissue. J Periodontal Res. 1994;29:46-53.
89. Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts. J Periodontol. 1992;63:338-55.
90. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. J Periodontol. 2005;76:2075-84.
91. Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. Endocr Pract. 2006;12 Suppl 1:34-41.
92. Ghalaut P, Sharma TK, Ghalaut VS, Singh R, Ghalaut PS. Glycohemoglobin levels with severity of periodontitis in non-diabetic population. Clin Lab. 2013;59:491-5.
93. Giannobile WV. Salivary diagnostics for periodontal diseases. J Am Dent Assoc. 2012;143:6s-11s.
94. Giannobile WV, Wong DT. Salivary diagnostics: oral health and beyond! J Dent Res. 2011;90:1153-4.
95. Goncalves D, Correa FO, Khalil NM, de Faria Oliveira OM, Orrico SR. The effect of non-surgical periodontal therapy on peroxidase activity in diabetic patients: a case-control pilot study. J Clin Periodontol. 2008;35:799-806.
96. Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. Periodontol 2000. 2003;31:43-54.
97. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. Annu Rev Immunol. 2011;29:415-45.
98. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. Periodontol 2000. 2003;31:32-42.
99. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. Ann Periodontol. 1998;3:51-61.
100. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG ve ark Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. J Periodontol. 1997;68:713-9.
101. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Zambon JJ, Cummins D, Genco RJ. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. J Periodontol. 1996;67:1094-102.
102. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, Myers D, Mongelluzzo MB, Block HM ve ark Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: II. Prevalence and characteristics

of Candida and Candidal lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000;89:570-6.
103. Gumus P, Buduneli N, Cetinkalp S, Hawkins SI, Renaud D, Kinane DF ve ark Salivary antioxidants in patients with type 1 or 2 diabetes and inflammatory periodontal disease: a case-control study. J Periodontol. 2009;80:1440-6.
104. Gunday S, Topcu AO, Ercan E, Yamalik N. Analysis of daytime variations in gingival crevicular fluid: a circadian periodicity? J Periodontol. 2014;85:e47-56.
105. Guzman S, Karima M, Wang H-Y, Dyke TEV. Association Between Interleukin-1 Genotype and Periodontal Disease in a Diabetic Population. J Periodontol. 2003;74:1183-90.
106. Gürsoy UK. Tip II diyabetli ve obez bireylerin periodontal durumları, nötrofil fonksiyonları ve dişeti oluğu sıvısı laktat dehidrogenaz ve aspartat aminotransferaz aktivitelerinin değerlendirilmesi, Sivas, Cumhuriyet Üniversitesi, 2004.
107. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL, Socransky SS. Clinical and microbiological features of subjects with adult periodontitis who responded poorly to scaling and root planing. J Clin Periodontol. 1997;24:767-76.
108. Hakki SS, Bozkurt SB. Effects of different setting of diode laser on the mRNA expression of growth factors and type I collagen of human gingival fibroblasts. Lasers Med Sci. 2012;27:325-31.
109. 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;75:546-50.
110. Hayashida H, Kawasaki K, Yoshimura A, Kitamura M, Furugen R, Nakazato M ve ark Relationship Between Periodontal Status and HbA1c in Nondiabetics. J Public Health Dent. 2009;69:204-6.
111. He H, Liu R, Desta T, Leone C, Gerstenfeld LC, Graves DT. Diabetes causes decreased osteoclastogenesis, reduced bone formation, and enhanced apoptosis of osteoblastic cells in bacteria stimulated bone loss. Endocrinology. 2004;145:447-52.
112. Heasman PA, Collins JG, Offenbacher S. Changes in crevicular fluid levels of interleukin-1 beta, leukotriene B4, prostaglandin E2, thromboxane B2 and tumour necrosis factor alpha in experimental gingivitis in humans. J Periodontal Res. 1993;28:241-7.
113. Henry CA, Dyer B, Wagner M, Judy M, Matthews JL. Phototoxicity of argon laser irradiation on biofilms of Porphyromonas and Prevotella species. J Photochem Photobiol B. 1996;34:123-8.
114. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldan S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. J Clin Periodontol. 2002;29 Suppl 3:136-59; discussion 160-2.
115. Herring ME, Shah SK. Periodontal disease and control of diabetes mellitus. J Am Osteopath Assoc. 2006;106:416-21.
116. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab. 1987;64:1169-73.
117. Houreld NN. Shedding light on a new treatment for diabetic wound healing: a review on phototherapy. ScientificWorldJournal. 2014;2014:398-412.
118. Hujoel PP, White BA, Garcia RI, Listgarten MA. The dentogingival epithelial surface area revisited. J Periodontal Res. 2001;36:48-55.
119. Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. Ann Periodontol. 2001;6:125-37.
120. Ishikawa I, Aoki A, Takasaki AA, Mizutani K, Sasaki KM, Izumi Y. Application of lasers in periodontics: true innovation or myth? Periodontol 2000. 2009;50:90-126.
121. Janket SJ, Wightman A, Baird AE, Van Dyke TE, Jones JA. Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. J Dent Res. 2005;84:1154-9.
122. Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, Rich SE, Krall-Kaye EA, McCoy LC ve ark Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. J Clin Periodontol. 2007;34:46-52.
123. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW ve ark Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. Diabetes. 1993;42:1663-72.
124. Kamma JJ, Vasdekis VG, Romanos GE. The effect of diode laser (980 nm) treatment on aggressive periodontitis: evaluation of microbial and clinical parameters. Photomed Laser Surg. 2009;27:11-9.

125. Kardesler L, Buduneli N, Biyikoglu B, Cetinkalp S, Kutukculer N. Gingival crevicular fluid PGE2, IL-1beta, t-PA, PAI-2 levels in type 2 diabetes and relationship with periodontal disease. Clin Biochem. 2008;41:863-8.
126. Karvonen M, Tuomilehto J, Libman I, LaPorte R. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. World Health Organization DIAMOND Project Group. Diabetologia. 1993;36:883-92.
127. 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 periodontal disease: a study utilizing immunohistochemistry and RT-PCR. J Clin Periodontol. 2005;32:40-4.
128. Kent JW, Jr., Comuzzie AG, Mahaney MC, Almasy L, Rainwater DL, VandeBerg JL ve ark Intercellular adhesion molecule-1 concentration is genetically correlated with insulin resistance, obesity, and HDL concentration in Mexican Americans. Diabetes. 2004;53:2691-5.
129. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdogan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. J Clin Periodontol. 2005;32:266-72.
130. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. Blood. 1995;86:1243-54.
131. Knöfler GU, Purschwitz RE, Jentsch HFR. Clinical Evaluation of Partial- and Full-Mouth Scaling in the Treatment of Chronic Periodontitis. J Periodontol. 2007;78:2135-42.
132. Konopka L, Pietrzak A, Brzezinska-Blaszczyk E. Effect of scaling and root planing on interleukin-1beta, interleukin-8 and MMP-8 levels in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients. J Periodontal Res. 2012;47:681-8.
133. Kornman KS. Refractory periodontitis: critical questions in clinical management. J Clin Periodontol. 1996;23:293-8.
134. Koromantzos PA, Makrilakis K, Dereka X, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN. A randomized, controlled trial on the effect of non-surgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes. Part I: effect on periodontal status and glycaemic control. J Clin Periodontol. 2011;38:142-7.
135. Kreisler M, Al Haj H, d'Hoedt B. Clinical efficacy of semiconductor laser application as an adjunct to conventional scaling and root planing. Lasers Surg Med. 2005;37:350-5.
136. Kruithof EK. Plasminogen activator inhibitors--a review. Enzyme. 1988;40:113-21.
137. Kruithof EK, Baker MS, Bunn CL. Biological and clinical aspects of plasminogen activator inhibitor type 2. Blood. 1995;86:4007-24.
138. Kwon H, Lim W, Kim J, Jeon S, Kim S, Karna S ve ark Effect of 635 nm irradiation on high glucose-boosted inflammatory responses in LPS-induced MC3T3-E1 cells. Lasers Med Sci. 2013;28:717-24.
139. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. A novel mechanism for insulin resistance. J Clin Invest. 1990;85:1844-52.
140. Lai H, Lo MT, Wang PE, Wang TT, Chen TH, Wu GH. A community-based epidemiological study of periodontal disease in Keelung, Taiwan: a model from Keelung community-based integrated screening programme (KCIS No. 18). J Clin Periodontol. 2007;34:851-9.
141. Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L, Spessot A, Qu W ve ark Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice. J Clin Invest. 2000;105:1117-24.
142. Lamster IB, Lalla E. Periodontal disease and diabetes mellitus: discussion, conclusions, and recommendations. Ann Periodontol. 2001;6:146-9.
143. Lamster IB, Oshrain RL, Gordon JM. Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: considerations in data reporting based on analysis of individual crevicular sites. J Clin Periodontol. 1986;13:799-804.
144. Lappin DF, McGregor AM, Kinane DF. The systemic immune response is more prominent than the mucosal immune response in the pathogenesis of periodontal disease. J Clin Periodontol. 2003;30:778-86.
145. Larsen ML, Horder M, Mogensen EF. Effect of long-term monitoring of glycosylated hemoglobin levels in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1990;323:1021-5.
146. Lebovitz HE. Postprandial hyperglycaemic state: importance and consequences. Diabetes Res Clin Pract. 1998;40 Suppl:S27-8.
147. Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. J Periodontol. 2013;84:S8-S19.
148. Lindhe J, Attstrom R, Bjorn AL. Influence of sex hormones on gingival exudation in dogs with chronic gingivitis. J Periodontal Res. 1968;3:279-83.

149. Ling PR, Istfan NW, Colon E, Bistrian BR. Differential effects of interleukin-1 receptor antagonist in cytokine- and endotoxin-treated rats. Am J Physiol. 1995;268:E255-61.
150. Liu CM, Hou LT, Wong MY, Lan WH. Comparison of Nd:YAG laser versus scaling and root planing in periodontal therapy. J Periodontol. 1999;70:1276-82.
151. Liu R, Bal HS, Desta T, Krothapalli N, Alyassi M, Luan Q ve ark Diabetes enhances periodontal bone loss through enhanced resorption and diminished bone formation. J Dent Res. 2006;85:510-4.
152. Loder RT. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. Clin Orthop Relat Res. 1988;210-6.
153. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. Diabetes Care. 1993;16:329-34.
154. Loesche WJ, Lopatin DE. Interactions between periodontal disease, medical diseases and immunity in the older individual. Periodontology 2000. 1998;16:80-105.
155. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. J Periodontol. 2005;76:2106-15.
156. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. J Periodontol. 2000;71:1528-34.
157. Losche W, Karapetow F, Pohl A, Pohl C, Kocher T. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. J Clin Periodontol. 2000;27:537-41.
158. Macedo Gd, Novaes A, Jr., Souza SS, Taba M, Jr., Palioto D, Grisi MM. Additional effects of aPDT on nonsurgical periodontal treatment with doxycycline in type II diabetes: a randomized, controlled clinical trial. Lasers Med Sci. 2014;29:881-6.
159. Malamud D. Salivary diagnostics: the future is now. J Am Dent Assoc. 2006;137:284, 6.
160. Marcaccini AM, Meschiari CA, Sorgi CA, Saraiva MC, de Souza AM, Faccioli LH ve ark Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. J Periodontol. 2009;80:594-602.
161. Matthews DC. The relationship between diabetes and periodontal disease. J Can Dent Assoc. 2002;68:161-4.
162. McLaughlin WS, Ball DE, Seymour RA, Kamali F, White K. The pharmacokinetics of phenytoin in gingival crevicular fluid and plasma in relation to gingival overgrowth. J Clin Periodontol. 1995;22:942-5.
163. Mealey BL. Periodontal disease and diabetes. A two-way street. J Am Dent Assoc. 2006;137 Suppl:26S-31S.
164. Mealey BL, Moritz AJ. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. Periodontol 2000. 2003;32:59-81.
165. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. J Periodontol. 2006;77:1289-303.
166. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. Periodontol 2000. 2007;44:127-53.
167. Miller LS, Manwell MA, Newbold D, Reding ME, Rasheed A, Blodgett J ve ark The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: a report of 9 cases. J Periodontol. 1992;63:843-8.
168. Miserendino L, Pick RM. Lasers in dentistry, Quintessence Pub. Co., 1995.
169. Moeintaghavi A, Arab HR, Bozorgnia Y, Kianoush K, Alizadeh M. Non-surgical periodontal therapy affects metabolic control in diabetics: a randomized controlled clinical trial. Aust Dent J. 2012;57:31-7.
170. Monnier VM, Bautista O, Kenny D, Sell DR, Fogarty J, Dahms W ve ark Skin collagen glycation, glycoxidation, and crosslinking are lower in subjects with long-term intensive versus conventional therapy of type 1 diabetes: relevance of glycated collagen products versus HbA1c as markers of diabetic complications. DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group. Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes. 1999;48:870-80.
171. Monnier VM, Glomb M, Elgawish A, Sell DR. The mechanism of collagen cross-linking in diabetes: a puzzle nearing resolution. Diabetes. 1996;45 Suppl 3:S67-72.
172. Moritz A, Schoop U, Goharkhay K, Schauer P, Doertbudak O, Wernisch J ve ark Treatment of periodontal pockets with a diode laser. Lasers Surg Med. 1998;22:302-11.
173. Nakajima T, Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Ito H ve ark Periodontitis-associated up-regulation of systemic inflammatory mediator level may increase the risk of coronary heart disease. J Periodontal Res. 2010;45:116-22.

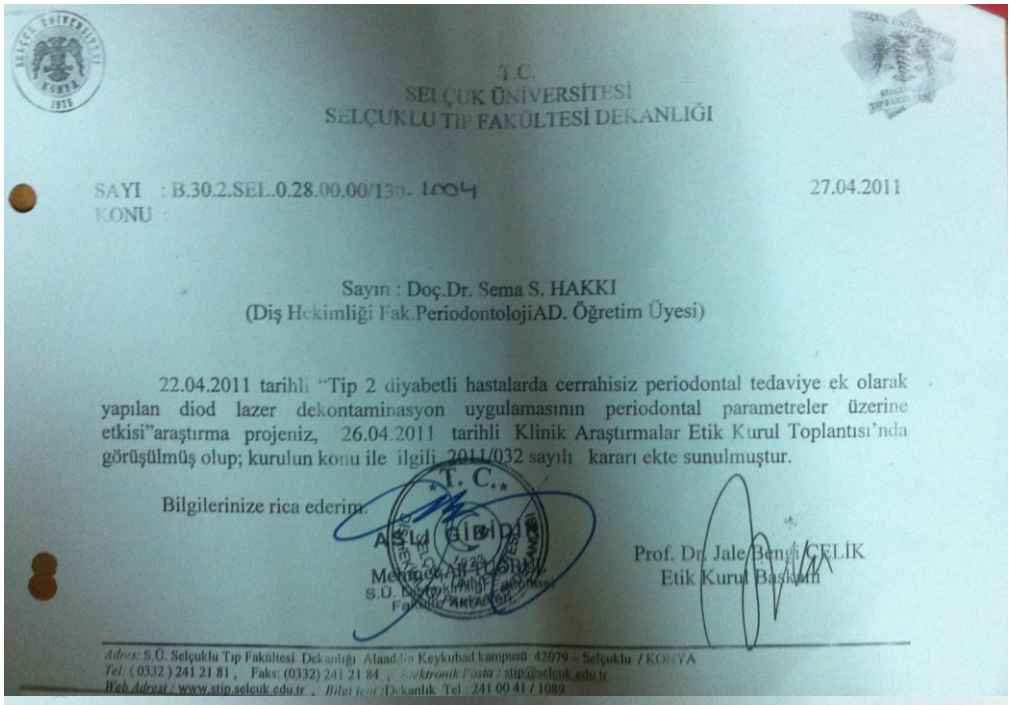
174. Natali A, Toschi E, Baldeweg S, Ciociaro D, Favilla S, Sacca L ve ark Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes. Diabetes. 2006;55:1133-40.
175. Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ ve ark Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. Diabetes Care. 1990;13:836-40.
176. Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FK, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. J Clin Periodontol. 2008;35:668-73.
177. Nishimura F, Takahashi K, Kurihara M, Takashiba S, Murayama Y. Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus. Ann Periodontol. 1998;3:20-9.
178. 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;72:1221-7.
179. Novaes AB, Jr., Gutierrez FG, Novaes AB. Periodontal disease progression in type II non-insulin-dependent diabetes mellitus patients (NIDDM). Part I--Probing pocket depth and clinical attachment. Braz Dent J. 1996;7:65-73.
180. Novak MJ. Classification of Diseases and Conditions Affecting the Periodontium., St. Louise, Missouri, Saunders Elsevier, 2002.
181. Obradovic R, Kesic L, Mihailovic D, Jovanovic G, Antic S, Brkic Z. Low-level lasers as an adjunct in periodontal therapy in patients with diabetes mellitus. Diabetes Technol Ther. 2012;14:799-803.
182. Offenbacher S, Beck JD. Commentary: changing paradigms in the oral disease-systemic disease relationship. J Periodontol. 2014;85:761-4.
183. Ossowski L, Reich E. Antibodies to plasminogen activator inhibit human tumor metastasis. Cell. 1983;35:611-9.
184. Otsuki M, Hashimoto K, Morimoto Y, Kishimoto T, Kasayama S. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in atherosclerotic NIDDM patients. Diabetes. 1997;46:2096-101.
185. Ozkavaf A, Aras H, Huri CB, Yamalik N, Kilinc A, Kilinc K ve ark Analysis of factors that may affect the enzymatic profile of gingival crevicular fluid: sampling technique, sequential sampling and mode of data presentation. J Oral Sci. 2001;43:41-8.
186. Ozmeric N, Bal B, Balos K, Berker E, Bulut S. The correlation of gingival crevicular fluid interleukin-8 levels and periodontal status in localized juvenile periodontitis. J Periodontol. 1998;69:1299-304.
187. Page RC. Host response tests for diagnosing periodontal diseases. J Periodontol. 1992;63:356-66.
188. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. Periodontol 2000. 1997;14:9-11.
189. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. Lab Invest. 1976;34:235-49.
190. Park J, Kang K. Effect of 980-nm GaAlAs diode laser irradiation on healing of extraction sockets in streptozotocin-induced diabetic rats: a pilot study. Lasers Med Sci. 2012;27:223-30.
191. Peppa M, Stavroulakis P, Raptis SA. Advanced glycoxidation products and impaired diabetic wound healing. Wound Repair Regen. 2009;17:461-72.
192. Perayil J, Suresh N, Fenol A, Vyloppillil R, Bhaskar A, Menon S. Comparison of Hba1c Levels in Non-Diabetic Healthy Subjects and Subjects With Periodontitis Before and After Non-Surgical Periodontal Therapy. J Periodontol. 2014;1-17.
193. Pischon N, Hagewald S, Kunze M, Heng N, Christan C, Kleber BM ve ark Influence of periodontal therapy on the regulation of soluble cell adhesion molecule expression in aggressive periodontitis patients. J Periodontol. 2007;78:683-90.
194. Pollanen MT, Salonen JI, Uitto VJ. Structure and function of the tooth-epithelial interface in health and disease. Periodontol 2000. 2003;31:12-31.
195. Promsudthi A, Pimapansri S, Deerochanawong C, Kanchanavasita W. The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. Oral Dis. 2005;11:293-8.
196. Rajan P, Nera M, Pavalura AK, Medandrao N, Kumar SC. Comparison of glycosylated hemoglobin (HbA1C) levels in patients with chronic periodontitis and healthy controls. Dent Res J (Isfahan). 2013;10:389-93.
197. Rao Deepika PC, Saxena RM. Comparison of glycosylated hemoglobin levels in severe periodontitis patients and healthy controls: a study in an Indian population. Quintessence Int. 2013;44:319-25.
198. Rathnayake N, Akerman S, Klinge B, Lundegren N, Jansson H, Tryselius Y ve ark Salivary biomarkers of oral health: a cross-sectional study. J Clin Periodontol. 2013;40:140-7.

199. Rodbard H, Jellinger P, Davidson J, Einhorn D, Garber A, Grunberger G ve ark Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An Algorithm for Glycemic Control. Endocrine Practice. 2009;15:540-59.
200. Romano M, Sironi M, Toniatti C, Polentarutti N, Fruscella P, Ghezzi P ve ark Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. Immunity. 1997;6:315-25.
201. Rosier BT, De Jager M, Zaura E, Krom BP. Historical and contemporary hypotheses on the development of oral diseases: are we there yet? Front Cell Infect Microbiol. 2014;4:92.
202. Rother KI. Diabetes treatment--bridging the divide. N Engl J Med. 2007;356:1499-501.
203. Ryan M, Carnu O, R. T. The impact of periodontitis on metabolic control and risk for diabetic complications. Grand Rounds Oral-Sys Med. 2006;2:24-34.
204. Ryan ME, Ramamurthy NS, Sorsa T, Golub LM. MMP-mediated events in diabetes. Ann N Y Acad Sci. 1999;878:311-34.
205. Saglam M, Kantarci A, Dundar N, Hakki S. Clinical and biochemical effects of diode laser as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial. Lasers Med Sci. 2014;29:37-46.
206. Sakellari D, Goodson JM, Kolokotronis A, Konstantinidis A. Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. J Clin Periodontol. 2000;27:53-60.
207. Saksela O. Plasminogen activation and regulation of pericellular proteolysis. Biochim Biophys Acta. 1985;823:35-65.
208. Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Lang NP, Offenbacher S. Monocytic TNF alpha secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. J Clin Periodontol. 1997a;24:8-16.
209. Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR ve ark Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. J Periodontol. 1997b;68:127-35.
210. Sammalkorpi K. Glucose intolerance in acute infections. J Intern Med. 1989;225:15-9.
211. Santaguida PL, Balion C, Hunt D, Morrison K, Gerstein H, Raina P ve ark Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. Agency for Healthcare Research and Quality. 2008;128:
212. Sastrowijoto SH, Hillemans P, van Steenbergen TJ, Abraham-Inpijn L, de Graaff J. Periodontal condition and microbiology of healthy and diseased periodontal pockets in type 1 diabetes mellitus patients. J Clin Periodontol. 1989;16:316-22.
213. Saxena RM, Deepika PC. Comparison of glycosylated hemoglobin levels in periodontitis patients and healthy controls: a pilot study in Indian population. Indian J Dent Res. 2012;23:368-72.
214. Sbordone L, Ramaglia L, Barone A, Ciaglia RN, Iacono VJ. Periodontal status and subgingival microbiota of insulin-dependent juvenile diabetics: a 3-year longitudinal study. J Periodontol. 1998;69:120-8.
215. Schmidt AM, Hori O, Cao R, Yan SD, Brett J, Wautier JL ve ark RAGE: a novel cellular receptor for advanced glycation end products. Diabetes. 1996a;45 Suppl 3:S77-80.
216. Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, Yan SD, Hori O, Cao R ve ark Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. J Periodontal Res. 1996b;31:508-15.
217. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. Circ Res. 1999;84:489-97.
218. Seppala B, Sorsa T, Ainamo J. Morphometric analysis of cellular and vascular changes in gingival connective tissue in long-term insulin-dependent diabetes. J Periodontol. 1997;68:1237-45.
219. Sfakianakis A, Barr CE, Kreutzer DL. Actinobacillus actinomycetemcomitans-induced expression of IL-1alpha and IL-1beta in human gingival epithelial cells: role in IL-8 expression. Eur J Oral Sci. 2001;109:393-401.
220. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. J Clin Invest. 2006;116:1793-801.
221. Singh S, Kumar V, Kumar S, Subbappa A. The effect of periodontal therapy on the improvement of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. Int J Diabetes Dev Ctries. 2008;28:38-44.

222. Skapski H, Lehner T. A crevicular washing method for investigating immune components of crevicular fluid in man. J Periodontal Res. 1976;11:19-24.
223. Smith GT, Greenbaum CJ, Johnson BD, Persson GR. Short-term responses to periodontal therapy in insulin-dependent diabetic patients. J Periodontol. 1996;67:794-802.
224. Sorsa T, Ingman T, Suomalainen K, Halinen S, Saari H, Konttinen YT ve ark Cellular source and tetracycline-inhibition of gingival crevicular fluid collagenase of patients with labile diabetes mellitus. J Clin Periodontol. 1992;19:146-9.
225. Souza KL, Gurgul-Convey E, Elsner M, Lenzen S. Interaction between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in insulin-producing cells. J Endocrinol. 2008;197:139-50.
226. 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;28:306-10.
227. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, Matthews DR, Neil HAW, Holman RR. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). Diabetologia. 2006;49:1761-9.
228. Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Wu YM, Ren YZ, Qin GM. Inflammatory cytokines, adiponectin, insulin resistance and metabolic control after periodontal intervention in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. Intern Med. 2011;50:1569-74.
229. Takashiba S, Naruishi K, Murayama Y. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. J Periodontol. 2003;74:103-10.
230. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M. Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. Ann Periodontol. 1998a;3:30-9.
231. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC ve ark Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Periodontol. 1996;67:1085-93.
232. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC ve ark Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. J Periodontol. 1998b;69:76-83.
233. Tervonen T, Karjalainen K. Periodontal disease related to diabetic status. A pilot study of the response to periodontal therapy in type 1 diabetes. J Clin Periodontol. 1997;24:505-10.
234. Tervonen T, Karjalainen K, Knuuttila M, Huumonen S. Alveolar bone loss in type 1 diabetic subjects. J Clin Periodontol. 2000;27:567-71.
235. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). The Lancet. 1998;352:837-53.
236. Thorstensson H, Kuylenstierna J, Hugoson A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. J Clin Periodontol. 1996;23:194-202.
237. Thunell DH, Tymkiw KD, Johnson GK, Joly S, Burnell KK, Cavanaugh JE ve ark A multiplex immunoassay demonstrates reductions in gingival crevicular fluid cytokines following initial periodontal therapy. J Periodontal Res. 2010;45:148-52.
238. Tisdel CL, Marcus RE, Heiple KG. Triple arthrodesis for diabetic peritalar neuroarthropathy. Foot Ankle Int. 1995;16:332-8.
239. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. Community Dent Oral Epidemiol. 2002;30:182-92.
240. Tsai CC, Ho YP, Chen CC. Levels of interleukin-1 beta and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. J Periodontol. 1995;66:852-9.
241. Tuter G, Kurtis B, Serdar M. Interleukin-1beta and thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) levels after phase I periodontal therapy in patients with chronic periodontitis. J Periodontol. 2001;72:883-8.
242. Van Dyke TE, van Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. J Periodontol. 2013;84:S1-7.
243. Watanabe K, Petro BJ, Shlimon AE, Unterman TG. Effect of periodontitis on insulin resistance and the onset of type 2 diabetes mellitus in Zucker diabetic fatty rats. J Periodontol. 2008;79:1208-16.
244. Westfelt E, Rylander H, Blohme G, Jonasson P, Lindhe J. The effect of periodontal therapy in diabetics. Results after 5 years. J Clin Periodontol. 1996;23:92-100.
245. Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Pratley RE, Tataranni PA. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. Atherosclerosis. 2002;161:233-42.

246. White JM, Goodis HE, Rose CM. Nd:YAG pulsed infrared laser for treatment of root surface. J Calif Dent Assoc. 1991;19:55-8.
247. Whitters CJ, Macfarlane TW, Mackenzie D, Moseley H, Strang R. The bactericidal activity of pulsed Nd-YAG laser radiation in vitro. Lasers Med Sci. 1994;9:297-303.
248. Willershausen-Zonnchen B, Lemmen C, Hamm G. Influence of high glucose concentrations on glycosaminoglycan and collagen synthesis in cultured human gingival fibroblasts. J Clin Periodontol. 1991;18:190-5.
249. Yang PS, Wang Y, Qi XM, Ren JM, Ge SH. [The effect of periodontal initial therapy on circulating TNF-alpha and HbA1C in type 2 diabetes patients with periodontitis]. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2003;38:364-6.
250. Yin X, Bunn CL, Bartold PM. Detection of tissue plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor 2(PAI-2) in gingival crevicular fluid from healthy, gingivitis and periodontitis patients. J Clin Periodontol. 2000;27:149-56.
251. Yki-Jarvinen H, Sammalkorpi K, Koivisto VA, Nikkila EA. Severity, duration, and mechanisms of insulin resistance during acute infections. J Clin Endocrinol Metab. 1989;69:317-23.
252. Yoon AJ, Cheng B, Philipone E, Turner R, Lamster IB. Inflammatory biomarkers in saliva: assessing the strength of association of diabetes mellitus and periodontal status with the oral inflammatory burden. J Clin Periodontol. 2012;39:434-40.
253. Yoshimura T, Matsushima K, Oppenheim JJ, Leonard EJ. Neutrophil chemotactic factor produced by lipopolysaccharide (LPS)-stimulated human blood mononuclear leukocytes: partial characterization and separation from interleukin 1 (IL 1). J Immunol. 1987;139:788-93.
254. Zambon JJ, Reynolds H, Fisher JG, Shlossman M, Dunford R, Genco RJ. Microbiological and immunological studies of adult periodontitis in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Periodontol. 1988;59:23-31.
255. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM ve ark A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. Diabetes Care. 2010;33:1665-73.

9.0. EKLER



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SELÇUKLU TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

SAYI : B.30.2.SEL.0.28.00.00/139- 1004 27.04.2011
KONU :

Sayın : Doç.Dr. Sema S. HAKKI
(Diş Hekimliği Fak.PeriodontolojiAD. Öğretim Üyesi)

22.04.2011 tarihli "Tip 2 diyabetli hastalarda cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak yapılan diod lazer dekontaminasyon uygulamasının periodontal parametreler üzerine etkisi"araştırma projeniz, 26.04.2011 tarihli Klinik Araştırmalar Etik Kurul Toplantısı'nda görüşülmüş olup; kurulun konu ile ilgili 2011/032 sayılı kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

T. C.
ASLI GİBİDİR
Mehmet AKTUĞRUL
S.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı

Prof. Dr. Jale Benan ÇELİK
Etik Kurul Başkanı

Adres: S.Ü. Selçuklu Tıp Fakültesi Dekanlığı Alaaddin Keykubad kampüsü 42079 – Selçuklu / KONYA
Tel: (0332) 241 21 81 , Faks: (0332) 241 21 84 , Elektronik Posta : stip@selcuk.edu.tr
Web Adresi : www.stip.selcuk.edu.tr , Bilgi için: Dekanlık Tel : 241 00 41 / 1089



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SELÇUKLU TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARLARI

Toplantı Sayısı: 03 Toplantı Tarihi : 26.04.2011

Karar Sayısı 2011-32 Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Sema S. HAKKI'nın, proje yürütücülüğünü yaptığı "Tip 2 diyabetli hastalarda cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak yapılan diod lazer dekontaminasyon uygulamasının periodontal parametreler üzerine etkisi" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 22.04.2011 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra: Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Sema S. HAKKI'nın, proje yürütücülüğünü yaptığı "Kontrollü ve kontrollü olmayan tip 2 diyabet hastalığına sahip kronik periodontitis hastalarında, cerrahi olmayan periodontal terapiye ek olarak subgingival lazer uygulamasının, klinik periodontal parametreler(Plak indeksi, gingival indeksi, cep derinliği, ataşman kaybı) dişeti oluğu sıvısında bulunan IL-6, IL-8, IL-1£ ve adezyon moleküllerinin (ICAM, VCAM) Düzeyleri ve Mirobiyal profile etkilerinin incelenmesi" temel amaçlı olan "Tip 2 diyabetli hastalarda cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak yapılan diod lazer dekontaminasyon uygulamasının periodontal parametreler üzerine etkisi" başlıklı araştırmasının oy birliği ile kabulüne karar verildi.

ASLI GİBİDİR
26.04.2011
Zeynep AKDENİZ ÖNDER
Raportör

ASLI GİBİDİR
Mehmet AKTUĞRUL
S.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı

10.0 ÖZGEÇMİŞ

09.07.1983 yılında Konya'da doğdu. İlk öğrenimini Cumhuriyet İlkokulu, ortaokul ve lise öğrenimini Manavgat Anadolu Lisesi'nde tamamladıktan sonra 2001 yılında girdiği Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi'nden 2008 yılında mezun oldu. 2008 yılının Eylül ayı döneminde Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora öğrenimine başladı. Halen aynı Anabilim Dalı'nda doktora öğrencisi ve araştırma görevlisi olarak görev yapmaktadır.