

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**TİP 2 DİYABETLİ VE KRONİK PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA
PERİODONTAL TEDAVİNİN DİŞ ETİ OLUĞU SIVISI (DOS) VE SERUM
OKSİDATİF STRES VE İNFLAMATUAR MARKIRLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DT. İBRAHİM HALİL ÜNLÜ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. ELA TULES KADİROĞLU

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR 2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**TİP 2 DİYABETLİ VE KRONİK PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA
PERİODONTAL TEDAVİNİN DİŞ ETİ OLUĞU SIVISI (DOS) VE SERUM
OKSİDATİF STRES VE İNFLAMATUAR MARKIRLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
DT. İBRAHİM HALİL ÜNLÜ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. ELA TULES KADİROĞLU

Bu tez Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 18.010 proje numarası ile desteklenmiştir.

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
DİYARBAKIR 2019

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
Periodontoloji Anabilim Dalı

“Tip 2 Diyabetli ve Kronik Periodontitisli Hastalarda Periodontal Tedavinin Diş Eti Oluğu Sıvısı (DOS) ve Serum Oksidatif Stres ve İnflamatuar Markırlar Üzerine Etkisi” isimli Uzmanlık Tezi 23/08/2019 tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek ~~BAŞARILI/BAŞARISIZ~~ bulunmuştur.

Uzmanlık Öğrencisi : Dt. İbrahim Halil ÜNLÜ
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ela Tules KADİROĞLU

Jüri Üyesinin

	Ünvanı	Adı Soyadı	Kurumu
Başkan	:	Prof. Dr. Ahmet DAĞ	DİCLE ÜNİVERSİTESİ
Üye	:	Doç. Dr. Ela Tules KADİROĞLU	DİCLE ÜNİVERSİTESİ
Üye	:	Doç. Dr. Arzum Güler DOĞRU	DİCLE ÜNİVERSİTESİ
Üye	:	Dr. Öğr. Üyesi Ebru SARIBAŞ	DİCLE ÜNİVERSİTESİ
Üye	:	Dr. Öğr. Üyesi Bozan Serhat İZOL	BİNGÖL ÜNİVERSİTESİ


Yukarıdaki imzalar tasdik olunur.

27.08.2019

Prof. Dr.

Dicle Üniversitesi

Diş Hekimliği Dekanı

S. Helal ÖZÜ


İÇİNDEKİLER TABLOSU

ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
RESİMLER	viii
KISALTMALAR.....	ix
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.1. Kronik Periodontitis	3
2.1.1. Kronik Periodontitisin Epidemiyolojisi.....	5
2.1.2. Kronik Periodontitisin Etiyolojisi	5
2.1.3. Kronik Periodontitisin Patogenezi	5
2.1.3.1. Periodontal Hastalıkta Sitokinlerin Rolü	7
2.1.3.1.1. İnterlökin-4	7
2.1.3.1.2.İnterlökin-17	8
2.2. Diabetes Mellitus.....	9
2.2.1.Tanım, Epidemiyoloji, Etiyoloji	9
2.2.2 Tanı ve Sınıflandırma.....	10
2.2.3. Tip 1 Diabetes Mellitus (İnsüline Bağımlı DM).....	12
2.2.4. Tip 2 Diabetes Mellitus	13
2.2.5. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Patogenezi	13
2.2.6. Tip 2 Diyabetin Kronik Komplikasyonları.....	14
2.3. Periodontitis –Tip 2 Diabetes mellitus Arasındaki İlişki.....	16
2.3.1. Tip 2 DM'nin Periodonsiyum Üzerine Etkisi.....	16
2.3.2. Periodontal Hastalıkların Tip 2 DM Üzerine Etkisi.....	19
2.4. Oksidatif Stres	21
2.4.1. Reaktif Oksijen Türleri.....	22
Süperoksit Radikali (O_2^-).....	24
Hidrojen Peroksit Radikali.....	24
Hidroksil Radikali.....	25

2.4.2. Reaktif Oksijen Türevlerinin Doku Hasarı ve Hücresel Mekanizması.....	25
2.4.2. Antioksidanlar	26
Süper Oksit Dismutaz (SOD)	27
Katalaz	28
Glutasyon (GSH)	28
2.4.3. Total Oksidan Seviye (TOS)	28
2.4.4. Total Antioksidan Seviye (TAS)	29
2.5. Periodontitis ve Oksidatif Stres Arasındaki İlişki	29
2.6. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres Arasındaki İlişki.....	31
2.7. Peiodontitis, Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres Arasındaki İlişki	32
2.8. Diş Eti Oluğu Sıvısı ve Serum	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	34
3.1. Hasta Seçimi.....	34
3.2. Hasta gruplaması	35
3.3. Klinik Değerlendirme	35
3.3.1. Plak İndeksi (Pİ)	35
3.3.2. Gingival İndeks (Gİ)	36
3.3.3. Sondlama Cep Derinliği (SCD)	36
3.3.4. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS).....	37
3.4. Diş Eti Oluğu Sıvısı Örnekleme	37
3.5. Serum Örneklerinin Toplanması	38
3.6. Biyokimyasal Parametreler	38
3.6.1. IL-4 ve IL-17 Seviyelerinin Tespit Edilmesi.....	39
3.6.2. Total Oksidan Seviye ve Total Antioksidan Seviye Analizi	40
3.6.2.1.Total Oksidan Seviye Analizinde Prensip	40
3.6.2.2. Total Antioksidan Seviye Analizinde Prensip.....	40
3.7. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi	41
3.8. İstatistik.....	41
4. BULGULAR	42
4.1. Demografik Bulgular	42
4.2. Klinik Bulgular.....	44
4.3. Biyokimyasal Bulgular	56

5. TARTIŞMA.....	79
6.SONUÇ	89
7. KAYNAKÇA	90
8.ÖZ GEÇMİŞ.....	114



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve bu çalışmanın her aşamasında bana her konuda yardımcı olan, bilgi ve deneyimiyle bu meslekte bilgi ve beceri sahibi olmamı sağlayan, çalışkanlığını ve disiplinli kişiliğini örnek aldığım, değerli hocam Doç. Dr.Ela Tules KADİROĞLUNA'na;

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini, güvenini ve sevgisini hissettiğim, akademik alanda bilgi ve tecrübelerini hiç bir zaman paylaşmaktan çekinmeyen ve her alanda bana yol gösteren değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Bozan Serhat İZOL'a,

Her zaman yeni bir şeyler paylaşabildiğimiz, tartışabildiğimiz ve fikir alışverişinde bulunabildiğimiz değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet DAĞ'a; Prof. Dr. Filiz ACUN KAYA'ya, Doç. Dr. Arzum Güler DOĞRU'ya, Dr. Öğr. Üyesi Ebru Ece SARIBAŞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Fikret İPEK'e,

Uzmanlık eğitimimde beraber çalıştığım, fikir alışverişinde bulunduğum ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli arkadaşım Uzm. Dt. Hakan BEGEÇ'e,

Başta Dt. Dicle ALTINDAL, Dt. Zelal ÇAKMAK, Dt. Hayri DANIŞMAN, Dt. Mazlum BİRTANE ve Dt. Melek ATİLLE olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışmamda ve uzmanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen değerli hemşiremiz Dilek SAMANCI'ya,

Klinik personellerimizden çok değerli İbrahim SEYREK'e ve Hülya GÜÇSÜZ'e, değerli sekreterimiz Barış AKIN'a ve Zelal Dilan YÜCEDAĞ'a

Benim hayatımı daima kendi hayatlarının önünde tutan, emeklerini hiç bir zaman ödeyemeyeceğim sevgili aileme

Sonsuz Teşekkürlerimi Sunarım...

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Periodontal hastalıklarda diyabet ilişkili alveoler kemik kaybının potansiyel mekanizması.....	19
Şekil 2. ROT ve antioksidan savunma sistemi arası dengenin bozulması ile oluşan periodontal doku hasarında rol alan bileşenler.....	30
Şekil 3.Yaş Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılık	43
Şekil 4. HbA1c 0.Ay Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılık.....	45
Şekil 5. CRP 0.Ay Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılık.....	46
Şekil 6. Örnek Dişin Cep Derinliği 0.Ay Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılık.....	46
Şekil 7. Plak İndeks 3.Ay Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılık.....	48
Şekil 8. HbA1c Parametresinin 0.Ay ve 3. Ay Değerleri Bakımından Gruplara Göre Dağılım Grafiği.....	48
Şekil 9. Plak İndeks Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılık.....	49
Şekil 10.Gingival İndeks Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılık	50
Şekil 11.Tüm Ağız Cep Derinliği Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılık.....	51
Şekil 12. KAS Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılık	52
Şekil 13. Fibrinojen Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılık.....	54
Şekil 14. Örnek Dişin Cep Derinliği Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılık.....	55
Şekil 15.TAS (SERUM) 0.Ay Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılık.....	57
Şekil 16. TOS (SERUM) 3.Ay Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılık.....	59
Şekil 17. IL-4 (DOS) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılık.....	60
Şekil 18. IL-4 (SERUM) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılık	61
Şekil 19. IL-17 (DOS) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılık.....	62
Şekil 20. IL-17 (SERUM) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılık	63
Şekil 21.TAS (SERUM) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılık.....	64
Şekil 22. TOS (SERUM) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılık.....	66

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.Farklı sitokinler ve fonksiyonları.....	7
Tablo 2. HbA1c Seviyesi ile ortalama plazma glikoz seviyesi arasındaki ilişki.....	11
Tablo 3. Amerikan Diyabet Derneği HbA1c Seviyeleri İçin Öneriler.	11
Tablo 4. Diyabetin sebep olduğu komplikasyonlar.	15
Tablo 5.Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar.	27
Tablo 6.Çalışmanın zamana göre tedavi, örnekleme ve takip çizelgesi	35
Tablo 7. Sillness ve Löe'nün Plak İndeksi skorları ve kriterleri	36
Tablo 8.Löe ve Sillness'in Gingival İndeks skorları ve kriterleri.	36
Tablo 9.Gruplara Göre Cinsiyete İlişkin Dağılım Tablosu	42
Tablo 10. Yaş Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığa İlişkin Kruskal Wallis H Testi Sonucu	42
Tablo 11. 0. Ay Klinik Parametre Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığa İlişkin Kruskal Wallis H Testi Sonucu	44
Tablo 12. 3. Ay Klinik Parametre Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığa İlişkin Kruskal Wallis H Testi Sonucu	47
Tablo 13. Gruplarda Plak İndeks Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılığa İlişkin Wilcoxon Testi Sonucu	49
Tablo 14. Gruplarda Gingival İndeks Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılığa İlişkin Wilcoxon Testi Sonucu	50
Tablo 15. Gruplarda Tüm Ağız Cep Derinliği Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılığa İlişkin Wilcoxon Testi Sonucu	51
Tablo 16. Gruplarda KAS Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılığa İlişkin Wilcoxon Testi Sonucu	52
Tablo 17. Gruplarda HbA1c Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılığa İlişkin Wilcoxon Testi Sonucu	53
Tablo 18. Gruplarda CRP Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılığa İlişkin Wilcoxon Testi Sonucu	53
Tablo 19. Gruplarda Fibrinojen Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılığa İlişkin Wilcoxon Testi Sonucu	53
Tablo 20 .Gruplarda Örnek Dişin Cep Derinliği Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılığa İlişkin Wilcoxon Testi Sonucu	54

Tablo 21.0. Ay Biyokimya Parametre Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığa İlişkin Kruskal Wallis H Testi Sonucu	56
Tablo 22. 3. Ay Biyokimya Parametre Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığa İlişkin Kruskal Wallis H Testi Sonucu	58
Tablo 23. Gruplarda IL-4 (DOS) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılığa İlişkin Wilcoxon Testi Sonucu	59
Tablo 24. Gruplarda IL-4 (SERUM) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılığa İlişkin Wilcoxon Testi Sonucu	60
Tablo 25. Gruplarda IL-17 (DOS) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılığa İlişkin Wilcoxon Testi Sonucu	61
Tablo 26. Gruplarda IL-17 (SERUM) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılığa İlişkin Wilcoxon Testi Sonucu	62
Tablo 27 .Gruplarda TAS (DOS) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılığa İlişkin Wilcoxon Testi Sonucu	63
Tablo 28.Gruplarda TAS (SERUM) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılığa İlişkin Wilcoxon Testi Sonucu	64
Tablo 29. Gruplarda TOS (DOS) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılığa İlişkin Wilcoxon Testi Sonucu	65
Tablo 30.Gruplarda TOS (SERUM) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılığa İlişkin Wilcoxon Testi Sonucu	65
Tablo 31. Grup 1’de Grubunda Parametre Değerleri Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon Testi Sonucu	67
Tablo 32. Grup 2’de Grubunda Parametre Değerleri Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon Testi Sonucu	71
Tablo 33. Grup 3’te Grubunda Parametre Değerleri Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon Testi Sonucu	75

RESİMLER

Resim 1. Diş eti oluğu sıvısının periopaper ile toplanması.....	37
Resim 2. Ön kol kübital bölgeden kan alınması.....	38
Resim 3. Alınan kandan elde edilen serum.....	38
Resim 4. Elde edilen örneklerin biyokimyasal olarak incelenmesi.....	39



KISALTMALAR

DM	Diabetes mellitus
KDM	Kontrollü diabetes mellitus
KODM	Kontrol altında olmayan diabetes mellitus
OS	Oksidatif Stres
RAGE	İleri glikolize son ürün reseptörü
PMNL	Polimorfonükleer Lökosit
ADA	Amerika Diyabet Birliği
PNL	Polimorf nüveli lökosit
ROT	Reaktif Oksijen Türevleri
KP	Kronik Periodontitis
MDP	Mikrobiyal Dental Plak
LPS	Lipopolisakkarit
IL	İnterlökin
INF- γ	İnterferon-gama
Th	T yardımcı
TNF- α	Tümör nekroz faktör-alfa
AGE	Gelişmiş glikasyon son ürün
ADA	Amerika Diyabet Birliği
TURDEP	Türkiye diyabet epidemiyoloji çalışması
HbA1c	Glikolize hemoglobin

OGTT	Oral glukoz tolerans testi
IGT	Bozulmuş glukoz toleransı
IFT	Bozulmuş açlık glukozu
IDDM	İnsülin Bağımlı Diabetes mellitus
GLUT	Glukoz Taşıyıcıları
KKH	Koroner Kalp Hastalığı
DOS	Diş eti oluğu sıvısı
CRP	C-reaktif protein
AO	Antioksidan
O ₂ ⁻	Singlet oksijen
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
OH ⁻	Hidroksil anyonu
NADPH	Oksidaz nikotinamid adenin dinükleotid fosfat-oksidad
HOCl	Hipoklorit
RANKL	Nükleer faktör ligand B
SOD	Süperoksitdismutaz
GSH	Glutatyon
CAT	Katalaz
Gpx	Glutatyon peroksidad
TAS	Total Antioksidan seviyesi
TOS	Total Oksidan Seviyesi
PI	Plak İndeks

GI	Gingival İndeks
CD	Cep Derinliği
KAS	Klinik Ataçman Seviyesi
ELİSA	Enzim linked immunoabsorbent assay
°C	Santigrad derece
rpm	Dakikadaki devir sayısı
PBS	Phosphate Buffer Salin
l	Litre
dl	Desilitre
ml	Mililitre
µl	Mikrolitre
mg	Miligram
pg	Pikogram
mm	Milimetre
nm	Nanometre
pmol	Pikomolar

ÖZET

TİP 2 DİYABETLİ ve KRONİK PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA PERİODONTAL TEDAVİNİN DİŞ ETİ OLUĞU SIVISI (DOS) ve SERUM OKSİDATİF STRES ve İNFLAMATUAR MARKIRLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Diabetes Mellitus (DM) ile kronik periodontitis arasında klinik ve immünolojik olarak karşılıklı bir ilişki vardır. Diabetes mellitus, kronik periodontitisin patogenezindeki konak yanıtını olumsuz etkilemektedir. Glikolize olmuş polimorfonükleer lökositler (PMNL) normalden daha fazla reaktif oksijen türevleri (ROT) salmaktadır. Bu durum oksidan ve antioksidan seviye arasındaki dengeyi bozarak oksidatif strese yol açmaktadır. Dolayısıyla tip 2 diabetes mellitus ve periodontal hastalıklarda doku harabiyetini etkileyen bir başka faktör de lokal ve sistemik oksidatif stresin artışı olabilmektedir. Bu çalışmada amaç cerrahi olmayan periodontal tedavinin tip 2 diyabetli ve kronik periodontitisli bireylerin diş eti oluğu sıvısı ve serumdaki oksidatif stres ve sitokin seviyeleri üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Çalışmada sistemik olarak sağlıklı ve kronik periodontitisli 16 birey (KP), 15 kontrollü tip 2 diyabetli kronik periodontitisli (KP+KDM) birey ve 14 kontrol altında olmayan tip 2 diyabetli kronik periodontitisli (KP+KODM) birey yer almaktadır. Hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedaviden önce ve 3 ay sonra klinik parametreler, HbA1c, CRP, fibrinojen (FİB), diş eti oluğu sıvısı (DOS) ve serumda IL-4, IL-17, total oksidan seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS) ölçüldü ve istatistiksel olarak değerlendirildi.

Tedaviden 3 ay sonra tüm grupların klinik parametrelerinde anlamlı olarak azalma görüldü ($p < 0,005$). Gruplar arası karşılaştırmada KP grubunda başlangıç CRP değeri diyabetik gruplara göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0,05$). Tedaviden sonra tüm gruplarda HbA1c ve CRP değerleri azalmasına rağmen anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). Tedaviden sonra ^{dos}IL-4 değerleri tüm gruplarda azalmasına rağmen sadece KP ve KP+KDM grubunda anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Serumda ise IL-4 tedaviden

sonra tüm gruplarda azalma olurken sadece KP grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. KP+KODM grubunda ^{dos}IL-17 seviyesi tedaviden sonra anlamlı bir şekilde azaldı (p<0,05). KP+KODM başlangıç ^{serum}TAS değerleri diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (p<0,05). KP+KODM grubunda cerrahi olmayan periodontal tedaviden 3 ay sonra ^{serum}TOS değerlerinde anlamlı azalma ve ^{serum}TAS değerlerinde anlamlı artış görüldü (p<0,05).

Sonuç olarak kronik periodontitis ve tip 2 diyabet hastalıkları birlikte seyrettiği zaman sistemik enflamasyonun arttığı görülmektedir. Periodontal tedavinin kontrol altında olmayan diyabet hastalarında oksidatif stresi ve enflamasyonu azaltarak glisemik kontrolün sağlanmasına katkıda bulunduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Periodontitis, Diabetes mellitus, Oksidatif Stres, Sitokin

ABSTRACT

THE EFFECT OF PERIODONTAL THERAPY ON GINGIVAL CREVICULAR FLUID (GCF) AND SERUM OXIDATIVE STRESS AND INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND CHRONIC PERIODONTITIS

There is a bidirectional relationship between diabetes mellitus (DM) and chronic periodontitis with its clinical and immunological aspects. It is known that DM adversely affects host response in the pathogenesis of chronic periodontitis. Glycolized polymorphonuclear leukocytes (PMNL) release higher than average reactive oxygen derivatives (ROS). This leads to oxidative stress by disrupting the balance between oxidant and antioxidant levels. Therefore, another factor triggering tissue destruction in type 2 diabetes mellitus and periodontal diseases may be increased local and systemic oxidative stress. The aim of this study was to evaluate the effects of non-surgical periodontal treatment on cytokine and oxidative stress levels in gingival crevicular fluid (GCF) and serum in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis.

The study consisted of 16 systemically healthy patients with chronic periodontitis (CP), 15 patients with well controlled type 2 diabetes and chronic periodontitis (CP + CDM) and 14 patients with uncontrolled type 2 diabetic and chronic periodontitis (CP + UCDM). In our patients, clinical parameters, HbA1c, CRP, fibrinogen (FIB) were measured before and 3 months after non-surgical periodontal treatment and IL-4, IL-17, total oxidant level (TOL), total antioxidant level (TAL) in gingival crevicular fluid (GCF) and serum were compared and evaluated statistically.

Clinical parameters were significantly decreased in all groups 3 months after treatment ($p < 0,005$). In the comparison between the groups, the initial CRP value in CP was significantly lower than the diabetic groups ($p < 0,05$). Although HbA1c and CRP decreased after treatment in all groups, it was not significant ($p > 0,05$).

Although there was a decrease in IL-4 levels in GCF after treatment in all groups, it was found statistically significant only in CP and CP+UCDM groups. There was a decrease in IL-4 levels in serum after periodontal treatment in all groups, it was statistically significant only in the CP group ($p < 0,05$). IL-17 level in GCF decreased significantly in CP+UCDM after treatment ($p < 0,05$). Initial serum TOL were significantly lower in the CP +UCDM group than the other two groups ($p < 0,05$). Serum TOL were significantly decreased and serum TAL were significantly increased 3 months after the non-surgical periodontal treatment in the CP + UCDM group ($p < 0,05$).

In conclusion, it is seen that systemic inflammation increases when chronic periodontitis and type 2 diabetes disease coexist. Periodontal treatment has been found to contribute to glycemic control by reducing oxidative stress and inflammation in uncontrolled diabetes patients.

Key Words: Chronic Periodontitis, Diabetes Mellitus, Oxidative Stress, Cytokine

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Periodontitis, mikrobiyal dental plağın diş yüzeyine adezyonu ile destek dokulara yayılarak alveolar kemikte yıkıma sebep olan kronik enflamatuvar bir hastalıktır (1). Periodontal hastalığın patogenezi, patojen bakteriler ile konak yanıtın kompleks etkileşim sonucu meydana gelen bir süreçtir. Kanıtlar periodontal dokuların yıkım mekanizmasında konak cevabın en önemli faktör olduğunu göstermektedir ve çalışmaların çoğu konağın savunma mekanizmasına odaklı olmuştur (2). Konağın savunma mekanizmasını olumsuz etkileyen sistemik hastalıklardan diabetes mellitus (DM) ile periodontal hastalık arasında çift yönlü ilişki vardır. Periodontitis DM'nin altıncı komplikasyonu olarak kabul edilmektedir. DM'nin, periodontal dokularda gingival enflamasyonun artışında, derin periodontal ceplerin meydana gelmesinde, klinik ataşman ve kemik kaybının artmasında etkili olduğu bilinmektedir (3). Bununla birlikte uzamış iltihabi durum, serbest radikal üretiminde artışa veya antioksidan savunma mekanizmasında düşüşe sebep olabilir. Böylece oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulmasıyla ortaya çıkan oksidatif stres (OS) doku tahribatına yol açabilir (4).

Oksidatif stres, hem periodontal hastalıkta hem de DM' de hiperaktif bir doğal immüniteye ve konakta artmış enflamatuvar yanıtı sebep olur. Bu iki hastalığın konakçadaki birlikteliği sinerjistik etkilere yol açabilmektedir (5). Hiperglisemi, oksidatif stresin artışına sebep olabilen ileri glikasyon son ürünlerin (RAGE), protein kinaz C üretimini uyarmakta ve poliol yolunu etkilemektedir. Bu reaksiyonlar sonucunda polimorfonükleer lökositler (PMNL) normalden daha fazla reaktif oksijen türevleri (ROT) salmaktadır. Dolayısıyla periodontal hastalıklarda doku yıkımını etkileyen bir başka faktör de serbest oksijen radikallerinin diş eti dokusundaki ve diş eti oluşu sıvısındaki seviye artışı olabilir. PMNL, periodontal hastalıklar gibi iltihabi hastalıklarda patojenik bakterilere karşı konak cevabın ana hücreleri olduğu sıkça bildirilmiştir. PMNL'den reaktif oksijen türevleri (ROT) gibi birçok antimikrobiyal faktörün üretildiği gösterilmiştir (6).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar oksidatif stresin hem tip 2 diabetes mellitus hem de periodontitis patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (5,7). Daha önce cerrahi olmayan periodontal tedavinin sağlıklı periodontitisli hastalarda

sistemik oksidatif stresi azalttığı çalışmalarla gösterilmiştir (8). Bu nedenle periodontal tedavi, tip 2 DM hastalarında da oksidatif stresi azaltabilir. Yapılan literatür değerlendirmemizde hem tip 2 diyabetli hem de periodontitisli bireylerde periodontal tedavinin oksidatif stres üzerindeki etkisiyle ilgili kısıtlı çalışma olduğu görülmüştür.

Çalışmanın amacı;

- 1- Klinik periodontal parametrelerin, sitokinlerin ve oksidatif stresin kronik periodontitis ve diabetes mellitus arasındaki ilişkinin patofizyolojisinde yeni verilerin elde edilmesi,
- 2- Cerrahi olmayan periodontal tedavinin tip 2 diyabetli kronik periodontitisli ve sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitisli hastalarda diş eti oluğu sıvısı ve serumdaki oksidatif stres ve sitokinler üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Periodonsiyum; dişin çevresindeki diş eti, alveol kemiği, periodontal ligament ve sementi içeren yapısal bütünlüktür (1). Diş etinde meydana gelen enflamasyonun, bağ dokusu, periodontal ligament ve alveol kemiği gibi destek dokuları etkilemesi ile diş kaybına neden olan hastalığa periodontitis adı verilir (9). Yapılan araştırmalar sonucunda her dört kişiden üçünün periodontal hastalıktan etkilendiği tespit edilmiş, yine dört kişinin ikisinde periodontitis geliştiği gözlenmiştir (10).

Sınıflandırma, hastalıkların etiyoloji ve patogenezini düzenli bir biçimde bilimsel olarak incelenmesi için gereklidir. Amerikan Periodontoloji Akademisi (American Academy of Periodontology), 1999'da yayınladıkları periodontal hastalık sınıflaması aşağıdaki şekilde gösterilmiştir: (2)

- Diş eti hastalıkları
- Kronik periodontitis
- Agresif periodontitis
- Sistemik hastalıklarla birlikte görülen periodontitisler
- Nekrotizan periodontal hastalıklar
- Periodonsiyumun apseleri
- Endodontik lezyonlarla birlikte görülen periodontitisler
- Gelişimsel veya kazanılmış deformite ve durumlar

Bu sınıflandırmada periodontitis; kronik periodontitis, agresif periodontitis ve sistemik hastalıkların neden olduğu periodontitis olmak üzere üç ana başlıkta sınıflandırılmıştır (11).

2.1. Kronik Periodontitis

Kronik periodontitis (KP), gingivitisle başlayıp ataşman kaybı ve alveol kemik yıkımı ile sonuçlanan kronik iltihabi bir hastalıktır. Klinik olarak incelendiğinde KP'de diş etinde kızarıklık veya morluk, bozulmuş stipling yapısı, künt bir şekilde sonlanma vardır. Diş etinde herhangi bir uyarana başlatılabilen veya kendiliğinden başlayan kanama görülebilmektedir. Bununla beraber çeşitli derinliklerde periodontal ceplere rastlanır ve genellikle yatay kemik kayıpları ile sonuçlanır. Destek doku

harabiyeti ileri düzeyde olduğu vakalarda sıklıkla sallanan dişlere rastlanır. KP vakalarında ağrı nadir görüldüğü için hastaların çoğu tedaviye ihtiyacı olduklarının farkında değillerdir. Ataşman kaybıyla diş eti çekilmesi görülen vakalarda açığa çıkmış kök yüzeylerinde çürük oluşabilir. Hasta sıcak ve soğuk uyaranlara karşı hassas olup hastanın diş etinde ödem ve kaşıntı hissi meydana gelebilmektedir (4,5).

KP, etkilenen diş sayısına göre lokalize ve generalize olmak üzere iki gruba ayrılır:

- Lokalize kronik periodontitis: Mevcut dişlerin %30 'dan daha azı etkilenmiştir.
- Generalize kronik periodontitis: Mevcut dişlerin %30 'dan daha fazlası etkilenmiştir.

Lokalize ve generalize kronik periodontitiste hastalığın şiddeti klinik ataşman kaybının miktarına göre üç alt gruba ayrılır:

- Hafif : 1-2 mm arasında ataşman kaybı
- Orta : 2-4 mm arasında ataşman kaybı
- Şiddetli : 5 mm ve daha fazla ataşman kaybı

KP'nin hafif şiddetli tipinde posterior bölgede I.derece furkasyon tutulumu görülmektedir (4,5). Klinik olarak sondalamada kanama görülürken radyografik muayenede kemik kaybının az miktarda olduğu görülür. Orta şiddetli tipinde, sondalamada kanama görülmekle birlikte azdan orta şiddete kadar değişen radyografik olarak gözlenen kemik kaybı çoğunlukla horizontal yöndedir ve ataşman kaybı % 40 civarındadır. Furkasyon bölgesindeki tutulum artmış ve radyografide radyolusent bir görünüme sahiptir. Şiddetli tipinde ise ataşman kaybı ≥ 5 mm ve belirgin furkasyon defekti ile birlikte artmış mobilite değerlerine rastlanılır. Radyografik olarak değerlendirildiğinde kemik kayıpları % 40'ın üzerindedir ve horizontal kemik kayıplarına ilaveten vertikal yönde kemik kayıpları da gözlenebilir (4, 5).

2.1.1. Kronik Periodontitisin Epidemiyolojisi

Periodontal hastalık, insan popülasyonunun en yaygın maruz kaldığı hastalıklardandır (13). KP'in görülme sıklığı toplumdan topluma değişkenlik göstermektedir (10). Genel olarak, periodontal hastalık dünya popülasyonun yaklaşık % 20-50'sini etkilemektedir (14).

Periodontal hastalık ve periodontal doku kaybının erkek bireylerde kadınlara göre daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir. Ayrıca periodontitisin siyah ırkta beyazlara göre daha fazla görülmesi gibi prevalansı ırklara göre de değişkenlik göstermektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, periodontal hastalığın prevalansını, etkilediği bölge miktarının ve periodontal ataşman kaybı şiddetinin yaşla doğru orantılı olarak arttığını açıkça göstermiştir. Periodontitis ile yaş arasında bir ilişki olmasına rağmen yaş etiyolojik bir faktör değildir. Bireylerin yaşı hastalığın prevalansındaki artışın sebebi değildir. Fakat kronik plak birikimi sebebiyle zaman geçtikçe periodontal dokular değişime uğramaktadır (3).

2.1.2. Kronik Periodontitisin Etiyolojisi

Periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde çeşitli sistemik hastalıklar, genetik faktörler, stres ve sigara gibi birçok etken olmasına rağmen etiyojisindeki ana faktör mikrobiyal dental plaktır (15). Dışın anatomik özellikleri, ağız solunumu, okluzal travma, yumuşak doku ilişkileri, gıda birikimi, restoratif etkenler gibi lokal faktörler ve diabetes mellitus, yaşlılık, genetik faktörler, stres, hormonal durum, fagositik hücrelerdeki defektler, down sendromu, papillon le fevre sendromu gibi sistemik hastalıklar da etiyojide rol alan faktörlerdir (16).

2.1.3. Kronik Periodontitisin Patogenezi

KP aynı bireyde dönemsel ve bölgesel olarak bazen yavaş bazen de hızlı bir ilerleme sergileyebilir. Hastalık patolojik olarak ilerlediğinde ağzın farklı bölgelerinde farklı oranlarda görülebilir ve bazı alanlarda uzun süre pasif fazda olurken bazı bölgelerde daha aktif olabilir (17). Mikrobiyal dental plağın yoğun olarak bulunduğu ve uzaklaştırılmasının daha güç olduğu alanlarda periodontal hastalığın daha aktif özellik gösterdiği tespit edilmiştir (18). Bölgedeki hastalığın

şiddetinde en önemli faktörlerden biri konak savunmasıdır. Normal şartlarda diş eti dokusundaki mikroorganizmalar ile konak savunma mekanizması arasında her zaman bir denge vardır ve bu denge değiştiğinde, hastalık şiddetlenerek kemik yıkımı meydana gelir ve diş kaybı ile sonuçlanabilir (12). Periodontal hastalıklarda doku yıkımı birbirini etkileyen çeşitli mekanizmalar ile gerçekleşir. Bakteri ve ürünlerinin meydana getirdiği doğrudan doku yıkımının yanı sıra, dokuda bakteriyel faktörlere karşı verilen konak cevabın sebep olduğu dolaylı yıkım da mevcuttur (19). Direkt olarak meydana gelen doku yıkımına neden olan mikrobiyal dental plağın içeriğinde periodontopatojen oranının arttığı bildirilmiştir (6). Periodontal hastalıklarda görülen doku yıkım mekanizmaları hala tam anlamıyla açıklığa kavuşmasa da, periodontal hastalıklarda enflamatuar reaksiyonların rol oynadığı gerçeği bulunmaktadır. Bakteriler proteaz, kollajenaz, fibrinolisin, fosfolipaz A gibi enzimleri salgılayarak doğrudan dokularda hasar oluşturabilir. Plakta bulunan antijenler, polimorfonükleer lökositler (PMNL) ve makrofajlar yoluyla enflamasyonun başlamasına sebep olur. Nötrofiller konak yanıtın ilk aşamasında yer alır. Daha sonraki evrelerde, enflamasyondan etkilenmiş dokuda birikip ve çeşitli proteolitik enzimleri ortama salarlar. Bu enzimler proenflamatuar özelliklerinin dışında kolajen, kemik ve diğer dokularda harabiyete sebep olabilir (20). Mikrobiyal dental plak içerisinde bulunan bazı mikroorganizmalar, lipopolisakkarit (LPS) yapıdaki endotoksinleri salgılayarak doku yıkıcı immün yanıtın oluşmasına neden olur (21). *Bakteroides* türleri, *porphyromonas* türleri, *aggregatibacter actinomycetemcomitans* ve *fusobacterium nucleatum* gibi mikroorganizmalar periodontal hastalık patogeneğinde rol alan önemli periodontopatojenlerdendir. Bu bakteriler endotoksin, ekzotoksin, enzim ve toksik metabolik ürünler salgılayarak direkt doku yıkımına neden olur (22). Genel olarak periodontitiste gözlenen doku yıkımını endotoksinlerin başlattığı bilinmektedir. Konağın bakteriyel flora ve metabolitlere karşı lokal dokulardan ve immün hücrelerden salınan proenflamatuar sitokinler nedeniyle doku yıkımının olduğu kabul edilmektedir. Hastalık mevcudiyetinde proenflamatuar sitokinler artıp tedaviden sonra oranları azalmaktadır (23).

2.1.3.1. Periodontal Hastalıkta Sitokinlerin Rolü

Sitokinler polipeptit özellikte olup çeşitli hücre tipleri tarafından üretilip salgılanmaktadır. Enflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içeren bağışıklığı ve enflamatuvar olayları düzenleme yeteneğine sahiptir (24). Sitokinler otokrin ve parakrin bir etkiye sahip olup kendi salınımlarını kontrol edebilir. Sitokinler periodontal hastalıklarda iltihabi cevabın gelişmesinde ve immün cevabın düzenlenmesinde önemli rol sahibidir (25). Pikomolar (pmol) konsantrasyonlarda üretilen sitokinler farklı hücre mekanizmaları üzerinde önemli etki gösterirler ve spesifik hücre yüzey reseptörleri ile etkileşime girerler. Sitokinler hem lenfosit, makrofaj, granülosit ve nötrofiller gibi immün sistem hücrelerinden hem de endotel, epitel hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilirler. Bazılarının proenflamatuvar fonksiyonları (IL-1,6,8,12,17) bazılarının ise anti-enflamatuvar fonksiyonları vardır (IL-4,-10,-11, interlökin 1 reseptör antagonist (IL-1(Ra))).

Tablo 1.Farklı sitokinler ve fonksiyonları (26).

Sitokin Ailesi	Üyeler
Kemotaktik	IL-8
Pro-enflamatuvar	IL-1 β , IL-1 α , TNF- α , IL-6, IL-17
Anti-enflamatuvar	IL-1Ra, IL-4 , IL-10
Büyüme Faktörleri	PDGF, EGF, IGF, VEGF
İmmün	IFN γ , IL-2, 4, 5, 7
Düzenleyiciler	

2.1.3.1.1. İnterlökin-4

Glikoprotein olup antijenle uyarılmış CD4+T lenfositlerin özellikle Th2 alt grubundan üretilip B ve T lenfositlerin büyümesinden, etkinliğinden ve farklılaşmasından sorumludur. IL-4, makrofaj aktivasyonunu engeller ve IL-1 gibi sitokinler ile nitrik oksit ve prostoglandinlerin üretiminde artışa sebep olur ayrıca interferon gamanın (IFN γ) birçok makrofaj aktive edici etkilerini de bloke eder (27).

İnterlökin-4 (IL-4), B lenfositlerin büyümesi ve çoğalması için anahtar bir

sitokindir. Esas olarak Th2 hücrelerinden ve ayrıca makrofajlar, monositler, mast hücreleri, bazofiller, fibroblastlar ve endotel hücreleri gibi immün olmayan hücreler tarafından da salgılanır (28). B lenfositler üzerindeki uyarıcı etkisinden dolayı, T hücre kaynaklı B hücre uyarıcı faktör olarak adlandırılır (29). IL-4'ün anti-enflamatuar etkisi, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), IL-1a, IL-1b, IL-6 ve IL-8 gibi proenflamatuar sitokinlerin üretimini inhibe etmesinden kaynaklanır (30). Ek olarak, reaktif oksijen türleri, reaktif azot türleri ve prostaglandinler gibi diğer proenflamatuar mediatörlerin üretimini önemli ölçüde inhibe eder. Bununla birlikte, IL-4, etkili bir anti-enflamatuar özelliklere sahip olan IL-1 reseptör antagonistinin üretimini artırır (30–32). IL-4'ün makrofajların apoptozisini indükleyebildiği bulunmuştur. IL-4 seviyelerinin çok düşük olduğu periodontitis bölgelerinde sürekli aktive makrofajların birikmesi, periodonsiyumun daha fazla tahrip olmasına neden olmuştur (33). İltihabi gingival bölgede lokalize IL-4 yokluğunun, gingivitisin periodontitise ilerlemesinde temel bir rol oynadığı varsayılmaktadır (34).

2.1.3.1.2. İnterlökin-17

İnterlökin-17 (IL-17), th1 / th0 fenotip hücreleri tarafından üretilen ancak th2 fenotip hücreleri tarafından üretilmeyen bir pro-enflamatuar sitokindir. IL-17 ailesi IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25) ve IL-17F' yi içermektedir(35). T17 CD4 hücrelerin th17 alt kümesinin, iltihaplı bağışıklık reaksiyonla ilişkisi 2005 yılında tespit edilmiştir. Tip 2 DM'li hastalarda periodontal hastalıkların insidansı ve şiddeti diabetes mellitus olmayanlara göre daha yüksektir (37). Gelişmiş glikollenmiş son ürünler, diabetes mellituslu hastalarda daha yüksek görülmektedir. Gelişmiş glikasyon son ürünleri (AGE) ile farklı hücre tiplerinde mevcut olan ileri glikasyon son ürünleri (RAGE) reseptörü arasındaki etkileşim, pro-enflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu artırır. Bunun sonucu olarak, aynı zamanda bir proenflamatuar sitokin olan IL-17 seviyesi, diabetes mellituslu hastalarda artmış olabilir. Bu kanıt, diabetes mellitus hastalarında olduğu gibi periodontitis hastalarında da IL-17 ekspresyonunun artma ihtimalinin olduğunu gösterir. Bu nedenle, periodontal hastalık açıkça diabetes mellitus dahil olmak üzere çeşitli sistemik hastalıklarla ilişkili klinik bir durumdur. Periodontal ceplerde veya diş eti sulkusundaki gram(-) anaerobik bakteriler, bağışıklık sistemi hücrelerinin uyarılmasına yardımcı olur ve

enflamatuar mediatörlerin salınımına yol açar. Bu mediatörler kan dolaşımına girerek, diabetes mellitusta bulunan iltihabı daha da arttırır ve diyabetik komplikasyonlara yol açan yüksek kan şekeri seviyelerinin dengelenmesini engeller (38).

2.2. Diabetes Mellitus

2.2.1. Tanım, Epidemiyoloji, Etiyoloji

Dünyada en sık görülen endokrin hastalık olarak bilinen Diabetes mellitus insülin sekresyonu veya insülin etkisindeki bozukluktan doğan, birden fazla etiyolojik nedeni olan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabetik bireylerde meydana gelen kronik hiperglisemi özellikle göz, böbrek, sinir, kalp, kan damarları ve çeşitli organların hasarına ve işlev bozukluğuna yol açmaktadır. Akut metabolik komplikasyonların yanı sıra retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler ve miyokard enfarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı gibi makrovasküler kronik komplikasyonları içermesiyle, morbidite ve erken mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Poliüri, polidipsi, kilo kaybı, polifaji ve bulanık görme hipergliseminin önemli belirtileri olarak sayılabilir. Bazı enfeksiyonlara duyarlılığın artması da kronik hiperglisemiye eşlik edebilir (39).

Dünyada en önemli sağlık sorunların başında olan DM'nin dünyadaki prevalansı ve insidansı bölgesel olarak değişkenlik göstermektedir. Japonya en düşük görülme sıklığına sahipken İskandinav ülkeleri ise en sık görülen coğrafi bölgedir (40). Yetişkinlerde DM prevalansı global olarak % 8,5'e yükselmiştir ve yılda 1,5 milyon ölümlerle sonuçlanmaktadır (41). Diyabet, yetişkin nüfusun % 9' undan fazla olan 21 milyon Amerikalı'yı etkilemektedir (42,43). Bu bireylerin yaklaşık 6 milyonunda tanı konulmamış hastalık vardır (44). 2000 yılında yapılan bir araştırmada dünyada 141,9 milyon Tip 2 DM' li hasta olduğu bildirilmiş ve bu da dünya nüfusunun % 3,8'ini oluşturmaktadır. Toplumlarda hızlı büyüme, sağlıksız beslenme, obezite ve sedanter yaşam prevalansı, yaşlanma ve kentleşme oranı arttıkça diyabetli hasta sayısı da hızla artış göstermektedir (45). 1997-1998 yılları arasında "Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması" (TURDEP) tarafından yapılmış olan çalışmaya göre 20-80 yaş grubu arasında diyabet sıklığı % 7,2, bozulmuş glikoz toleransı ise % 6,7 olarak

belirlenmiş ve kırsal kesime göre şehirlerde daha yüksek tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan TURDEP-II çalışmasında ise diyabet sıklığının % 13,7'ye ulaştığı ve son 12 yılda diyabet oranının % 90 arttığı saptanmıştır (46). Uluslararası Diyabet Federasyonu verilerine göre, dünyadaki diyabetli olgu sayısının 2013 yılında 382 milyon iken 2035 yılında bu rakamın 592 milyona ulaşabileceği öngörülmektedir (47). Genel olarak bu artışa genetik yatkınlık temelinde obezite ve fiziksel aktivitenin eksikliğinin sebep olduğu ve çevresel faktörlerinde tetikleyici rol aldığı bildirilmiştir (48). Obezite, cinsiyet, yaş, etnik köken tip 2 diyabet riskinde artış gösterse de etiolojisinde birçok genin ve çevresel faktörün rol aldığı multifaktöryel bir hastalıktır (49). Tip 2 diyabette belirgin şekilde ailesel yatkınlık olup aile öyküsü olmayanlara göre 2,4 kat daha yüksektir (48).

2.2.2 Tanı ve Sınıflandırma

Diyabet tanı kriterleri Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından düzenlenmiş ve buna göre DM tanısı açlık plazma glikoz düzeyinin en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması ile konulmaktadır. Açlık ve tokluk durumu gözetmeksizin plazma glukozunun 200 mg/dl' nin üzerinde olmasıyla birlikte poliüri, polidipsi, polifaji ve açıklanamayan kilo kaybı gibi diyabetik semptomların görülmesi ile de tanı konulabilir (50).

Günümüzde, diyabet tanısı için üç yol vardır (51). Tek bir anormal laboratuvar testi tanı koymak için yeterli olmadığından dolayı pozitif bir laboratuvar değeri farklı bir günde onaylanmalıdır:

1) Diyabet semptomlarıyla beraber günlük plazma glukoz konsantrasyonu 200 mg/dl'nin üzerinde olmasıdır. Klasik diyabet semptomları arasında poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı vardır.

2) Açlık plazma glukozun 126 mg/dl'nin üzerinde olması gerekir.

3) Bir oral glukoz tolerans testi sırasında 2 saatlik yükleme sonrası glukozun 200 mg /dl'nin üzerinde olmalıdır. Testin suda çözünmüş 75 gr susuz glukoz eşdeğeri içeren bir glukoz yükü kullanılarak yapılması gerekmektedir.

Diyabet tanısı konmuş bir hastada, hemoglobin A1c testi (HbA1c), hastanın

genel glisemik kontrolünü izlemek için kullanılır. Glikohemoglobin, glikoz ile oksijen taşıyan hemoglobin proteini arasında enzimatik olmayan bir reaksiyonun ürünü olarak eritrositlerde sürekli olarak oluşur. Glukozun hemoglobine bağlanması oldukça stabildir; bu nedenle hemoglobin eritrositin ömrü boyunca 123 - 23 gün glisik kalır (52). HbA1c testi, glikohemoglobin seviyelerini ölçmek için kullanılır ve önceki 30 ile 90 günlük periyottaki ortalama kan glukoz seviyesinin tahminini sağlar. Daha yüksek ortalama kan glukoz seviyeleri, daha yüksek HbA1c değerlerinde görülür (53). HbA1c düzeyleri diyabetik komplikasyonların gelişimi ile pozitif korelasyon göstermektedir (54).

Tablo 2. HbA1c Seviyesi ile ortalama plazma glukoz seviyesi arasındaki ilişki (53).

HbA1c (%)	Ortalama Plazma Glukoz(mg/dl)
6	135
7	170
8	205
9	240
10	275
11	310
12	345

Tablo 3. Amerikan Diyabet Derneği HbA1c Seviyeleri İçin Öneriler (51).

HbA1c (%)	Durum
<6	Normal değer
<7	Diyabetli hasta için tedavi hedefi; diyet, egzersiz ve/veya ilaçlar HbA1c değerlerini <% 7 korumak için yeterince glukoz seviyelerini kontrol etmelidir.
>8	Glisemik kontrolün iyileştirilmesi için diyabet yönetim rejiminde hekim müdahalesi tavsiye edilir.

ADA'nın 2003'de yayınladığı kılavuza göre diyabet 4 klinik sınıfa ayrılmıştır.

1. Tip 1 Diabetes mellitus
 - İmmünolojik
 - İdiyopatik
 2. Tip 2 Diabetes mellitus
 3. Gestasyonel diyabet
 4. Diğer spesifik tipler
 - A. B-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (Monogenik Diyabet Formları)
 - B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
 - C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
 - D. Endokrinopatiler
 - E. İlaç veya kimyasal ajanlar
 - F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları
 - G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları)
- (50).

2.2.3. Tip 1 Diabetes Mellitus (İnsüline Bağımlı DM)

Pankreasta progresif beta hücre yıkımıyla ortaya çıkan, genellikle otoimmün kaynaklı gelişen hastalık çocukluk çağında daha sık görülmekle birlikte her yaşta ortaya çıkabilen diyabet formudur. Mevsimsel ilişki hemen hemen tüm yaş gruplarında fark edilmektedir. Kış aylarında ortaya çıkma sıklığı yüksek olup küçük yaş grubunda her mevsimde gözlenmektedir (55). Tip 1 DM'nin günümüzde genel popülasyondaki görülme oranı % 0,5-1 arasındadır (39). Bu tip DM'de langerhans adacıklarındaki β hücreleri yıkıma uğradığından insülin salınımı azalır ve insüline gereksinim duyulmaktadır. Tip 1 diyabetin başlangıç evresinde pankreasın β hücrelerine karşı antikor üretimi olmaktadır. Pankreasta insülin deposu yetersiz kaldığından kanda insülin düzeyi oldukça azalmaktadır. Kanda insülin yetersiz olduğunda ise hücre içine glikoz geçememekte ve enerji ihtiyacı, yağ ve protein yıkımından karşılanmaktadır. Bağılantılı olarak hastalar genellikle çok yemelerine rağmen kilo almazlar (56). Diyabet semptomlarının açığa çıkabilmesi için pankreasın

β hücre miktarının % 80-90 oranında azalması gerekmektedir. Bu yüzden otoimmün olay, klinik semptomların ortaya çıkmasından yıllar önce başlamaktadır. Bu hastalığın klinik belirtileri arasında sık idrara çıkma, kilo kaybı, aşırı susama, bulantı, yorgunluk bulunmaktadır. Çocuklarda karın bölgesinde ağrı oluşması diyabetik ketoasidozun ilk belirtilerindedir. Bireylerin solunum sayısı ile hacmi artmaktadır ve hastanın nefesi aseton kokusuna benzerlik göstermektedir. Diyabetik ketoasidoz, müdahale edilmez ise saatler içinde koma hali gelişebilir ve ölümlerle sonuçlanabilir (57,58).

2.2.4. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabet insülin direnci ve insülin salınım bozukluğu ile meydana gelen bir hastalıktır (59). Çoğunlukla 30 yaş sonrası görülmekle birlikte son yıllarda artış gösteren obezitenin etkisiyle çocukluk veya adolesan çağlarında tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır (60). Ayrıca ileri yaş, obezite, sedanter yaşam, gestasyonel diyabet öyküsü, hipertansiyon ve dislipidemi hikayesi olan kişilerde daha sık görülür. Vücut kitle indeksi arttıkça bireylerde diyabetin görülme sıklığında ve belirtilerinde artış olmaktadır. Her ne kadar etiyojisinde genetik yatkınlık önemli olsa da multifaktöriyel olup tam olarak tanımlanamamıştır. Tip 2 diabetes mellitus diyabetli hastaların % 85-90' lık bölümünü oluşturur (59,61).

2.2.5. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Patogenezi

Tip 2 DM hem insülin direncinin hem de insülin sekresyon bozukluğunun birlikte görülmesiyle ortaya çıkan kronik metabolik bir hastalıktır (62). Glukozun kan ve dokular arasındaki dengesi göz önüne alındığında klinik açıdan üç patofizyolojik mekanizma ile karakterizedir:

1. β hücrelerinde insüline karşı duyarlılık azalmıştır.
2. İnsülin eksikliği ile birlikte pankreas beta hücrelerinde fonksiyon bozukluğu görülmüştür.

3. Karaciğerde glukoz üretimi artmıştır.

Glukoz tarafından uyarılan pankreas beta hücreleri insülini biri hızlı diğeri yavaş

olmak üzere iki fazda salgılar ve bu fazlarda insülin sürekli üretilmektedir. Tip 2 DM'nin ortaya çıkmasında ilk belirti olan beta hücre fonksiyon bozukluğunun sebebi, insülin salgılama fazlarındaki aksamadan kaynaklanmaktadır. Genellikle klinik belirtiler, hastalık ortaya çıkmadan tespit edilebilmektedir (63). İnsüline bağlı glukozun transportu, glukoz taşıyıcı ailesi (GLUT)11 ve GLUT4 gibi glukoz transport proteinleri aracılığıyla meydana gelmektedir. Glukoz transport proteinleri D-glukozun hücre içine taşınmasını kolaylaştırır. GLUT-4 glukozun hücre içine taşınmasından sorumlu olan temel taşıyıcı proteindir. Yağ dokusu ve iskelet kasındaki glukoz taşıyıcısı olan GLUT-4'ün büyük kısmı adipoz dokuların hücre içi depolarında bulunur (61,64). GLUT-4 kapasitesindeki düşüklük insülin direncinin gelişmesine, GLUT-2 kapasitesindeki düşüklük ise insülinin glukozu karşı sergilediği erken cevabın aksamasına sebep olur (62).

Obezite, insülin aracılı glukoz artışında periferik dirence neden olur ve beta hücrelerinin glukozu duyarlılığını azaltır (65). Plazmadaki uzun zincirli yağ asitlerinin neden olduğu lipotoksisite insülin direncinin artmasını tetikler (66). Adipöz doku enflamatuar mediatörlerin düzenlendiği ve üretiminin olduğu önemli bir alandır (67). TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi enflamatuar mediatörlerin artışı, insülin direnci gelişiminde rol oynar (68).

2.2.6. Tip 2 Diyabetin Kronik Komplikasyonları

DM'nin kronik komplikasyonları, birçok organ sistemini etkiler ve diyabetle ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli bir kısmından sorumludur (69). Diyabet, Amerika Birleşik Devletleri'nde mortaliteye sebep olan hastalıklar içinde yedinci sırada yer almaktadır (70). Hiperglisemi, poliyol yolunun aktivasyonu, hücre içinde ileri glikasyon son ürünlerinin (RAGE) oluşumunun artması, protein kinaz C aktivasyonu ve heksozamin yolunun aktivasyonu gibi dört ana mekanizma ile diyabetik komplikasyonlara yol açmaktadır. Diyabetin ileri dönemlerinde ortaya çıkan komplikasyonların patogenezi açıklamaya yönelik hücresel mekanizmaların komplikasyonları farklı olsa da mitokondride oluşan ROT'un mitokondriyal DNA da hasara neden olduğu gösterilmiştir (6,71).

Tablo 4. Diyabetin sebep olduğu komplikasyonlar (72).

Akut Komplikasyonlar	Hiperglisemi ve ketoasidoz - Dehidratasyon - Non-ketotik hiperozmolar koma Hipoglisemi koması Laktik asidoz ve koması
Subakut Komplikasyonlar	Eklem aktivitesinde kısıtlanma Osteopeni Katarakt Büyüme geriliği Pubertede gecikme Emosyonel bozukluklar Dislipidemi
Kronik Komplikasyonlar	<u>Mikrovasküler komplikasyonlar</u> - Retinopati - Nöropati - Nefropati <u>Makrovasküler komplikasyonlar</u> - Koroner arter hastalıkları - Serebrovasküler hastalıklar - Periferik vasküler hastalıklar Kardiyomyopati Gastroparazi Eretil disfonksiyonlar

Koroner kalp hastalığı (KKH), serebrovasküler olay ve periferik arter hastalığı diyabet ile ilişkili makrovasküler komplikasyonları oluştururken mikrovasküler komplikasyonlar nefropati, nöropati ve retinopatiden oluşmaktadır (73). Periodontal hastalıklar retinopati, nefropati, nöropati, makrovasküler hastalık ve yara iyileşmesinde gecikmenin yanı sıra diyabetin altıncı komplikasyonu olarak kabul edilmektedir (73).

Kronik hiperglisemi, diyabete bağlı komplikasyonların ortaya çıkması için temel risk faktörünü teşkil etmektedir. Sık ve anlamlı düzeyde glukoz değerlerinin değişiminin de komplikasyonlara katkıda bulunabileceği düşünölmektedir (74). Glikozilasyon, proteinlerin hem yapısal hem de fonksiyonel anlamda değişikliğine sebep olur (75). Hemoglobinin glikozilasyonu sonucu oluşan HbA1c, diyabet hastalarının takibi için en önemli parametrelerden biridir. Trombosit agregasyon artışı, eritrosit deformasyonu ve kapiller bazal membran kalınlaşması ile glikolize olmuş hemoglobin (HbA1c) arasında paralellik vardır. Damar dokusunun glikozillenmesi, endotel bazal membran kalınlaşmasının yanında mikroanjyopatik bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Bunun sonucu olarak damar duvarında vaza vazorumlar kalınlaşır, sertleşir ve beslenme kusuruna bağlı nekrotik değerişimler oluşur (76). Uzun vadede oluşan gelişmiş glikasyon ürünleri, bağ dokusu matriksinin yapısında, özellikle de tip IV kolajen gibi bazal membran bileşenlerinin yapısında değerişikliğe sebep olur. Ancak myelin, tubulin, plasminojen aktivatör 1 ve fibrinojen gibi uzun ömürlü proteinler de gelişmiş glikasyona uğrayabilir (77). Diyabette iyileşme mekanizmasının değerişimi modifiye hücrenel aktivite, azalan kollajen sentezi, artan kollajenaz ile ilişkilendirilmektedir (78). Diyabetik ayak ülserleri major ekstremitte amputasyonuna kadar gidebilen ciddi sorunlar arasında yer almaktadır. Yapılan araştırmalarda DM'li hastaların yaklaşık % 15'inde hastalıklarının bir döneminde ayaklarında ülser geliştiği gösterilmiştir (79). DM'nin en önemli komplikasyonları arasında yer alan ve hastaların yaklaşık % 30-40'ında izlenen nefropati, glomerüler, tubuler ve tubulointerstitiyel yapı değerşikliklerini içeren diyabetik böbrek hasarının gelişim mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır (80).

2.3. Periodontitis –Tip 2 Diabetes Mellitus Arasındaki İlişki

2.3.1. Tip 2 DM'nin Periodonsiyum Üzerine Etkisi

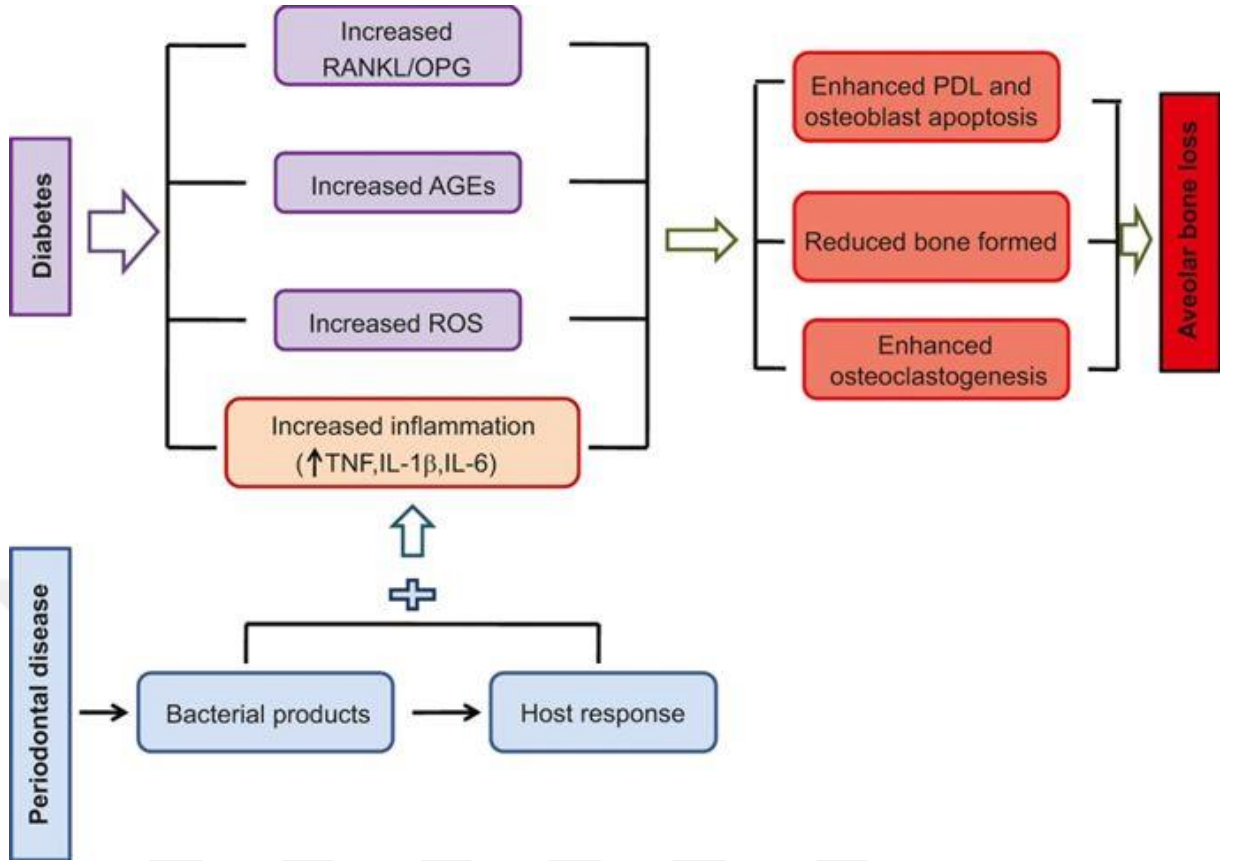
Mevcut veriler incelendiğinde diyabetin diş eti hastalığı ve periodontitis için bir risk faktörü olduğuna ve glisemik kontrol düzeyinin bu ilişkide önemli rol aldığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (81,82). Her ne kadar bazı yazarlar diyabet ile gingival kanama arasında anlamlı bir ilişki bulmamış olsalar da birçok çalışmada gingivitis prevalansının ve şiddetinin diyabetli bireylerde daha yüksek olduğuna

gösterilmiştir (83). Bir araştırmada diyabetik hastalar glisemik kontrol seviyelerine göre değerlendirilmiş ve kontrol altında olmayan diyabetik hastalarda ya da iyi kontrol edilmeyen diyabetiklerde belirgin bir şekilde diş eti kanaması daha fazla görülmüştür. Aynı çalışmada glisemik kontrol geliştikçe kanama bölgelerinin sayısı azalmıştır (84). Kanıtların çoğu, diyabetin ayrıca periodontitis riskini arttırdığını göstermektedir. Kapsamlı bir meta-analiz, çalışmaların çoğunda diyabetik yetişkinlerde diyabetsiz erişkinlerden daha şiddetli periodontal hastalık olduğu sonucuna varmıştır. 3.500'den fazla diyabetik yetişkin bireyin yer aldığı çalışma, periodontitis ile diyabet arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (81). Diyabetik erişkinlerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar sıklıkla periodontitisin yaygınlığı ve ciddiyetinde bir artış olduğunu göstermiştir (85,86). Dünyada tip 2 diyabetin en yüksek prevalansına sahip olan Arizona'daki Pima yerlilerinde ataşman ve kemik kaybı prevalansı ve şiddeti diyabetik bireylerde diyabetik olmayan bireylere göre tüm yaş gruplarında daha fazla olduğu görülmüştür (87,88). Diyabet ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişkiyi doğrulamak, etkileşimlerin patobiyolojisini anlamak için biyolojik olarak kabul edilebilir mekanizmaların açık olması gerekir. Retinopati, nefropati, nöropati, makrovasküler hastalıklar ve bozulmuş yara iyileşmesi dahil olmak üzere klasik diyabetik komplikasyonlarla ilişkili olanlara çarpıcı şekilde benzeyen bu potansiyel mekanizmaları tanımlamak için geniş bir kanıt temeli mevcuttur. Kanıtların gücü bazılarında periodontitisin diyabetin “klasik” komplikasyonları arasında yer alması gerektiğini öne sürmüştür (73).

Nötrofiller, monositler ve makrofajlar dahil olmak üzere immün hücrelerin fonksiyonu diyabetle değişmektedir (89). Bu durum nötrofil adezyonunu, kemotaksisini ve fagositozunu etkileyerek periodontal cepte bakteriyel fagositozu engellemekte ve periyodik yıkımı önemli ölçüde arttırmaktadır (90,91). Monosit-makrofaj hücreleri diyabetiklerde bozulmuş fonksiyonlarından dolayı bakteriyel antijenlere karşı aşırı yanıt verir, bu da proenflamatuar sitokinler ve mediatörlerin üretiminde önemli ölçüde artış ile sonuçlanır (92). Diyabetik hastalarda görülen artan ataşman ve kemik kaybı, bağ dokusu metabolizmasındaki değişiklikler ile ilişkili olabilir. Hiperglisemi ile ilişkili bozulmuş kemik iyileşmesi ve kemik döngüsü, bir dizi çalışmada gösterilmiştir (93,94).

Protein kinaz C aktivasyonu, poliyol yolağı ve oksidatif stres gibi etkenlerin diyabetiklerde periodontitis üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir (92). S¼rekli olarak hiperglisemik durumda olan bireylerde, proteinler gelişmiş glikasyon son ¼r¼nleri (AGE'ler) oluşturmak i¼in geri d¼n¼ř¼ms¼z şekilde glisinlenir. Bu stabil karbonhidrat i¼eren proteinlerin, h¼cre- h¼cre ve h¼cre-matriks etkileşimlerini etkilediği ve bu durumun genellikle ¼eřitli diyabetik komplikasyonlar ile bağlantılı olduğu d¼ř¼n¼lmektedir. AGE'lerin oluşumu ayrıca periodonsiyumda da ortaya ¼ıkar ve diyabetli hastalarda periodontal dokularda daha y¼ksek AGE birikim seviyeleri bulunur (95). AGE'ler genellikle kolajen ¼zerinde birikir ve kolajen ¼apraz bağlanmasını arttırarak ve y¼ksek oranda stabil kolajen makromolek¼llerinin oluşumuna neden olur. Bu molek¼ller normal enzimatik degradasyon ve doku d¼n¼ř¼m¼ne karşı diren¼lerinden dolayı dokularda birikirler (96). Kemik kolajenindeki değişmiş glikasyon seviyelerinin kemik d¼n¼ř¼m¼n¼ etkilediği g¼r¼lm¼řt¼r, b¼ylece kemik oluşumu y¼ksek AGE kolajen seviyeleri ile azalır (97). Bu etki, değişmiş osteoblastik farklılaşma ve h¼cre dışı matriks ¼retimi ile ilişkilendirilmiştir (98,99). Periodontal dokuların kanlanma miktarı y¼ksek olduğundan dolayı AGE'lerin birikimi ve bunların h¼cre-matriks, matriks-matriks etkileşimleri ¼zerindeki etkileri dokuda oksidatif stresi arttırır, endotel h¼cre fonksiyonunu değiştirir ve matriks metalloproteinaz aktivitesini arttırır. İnsanlarda serum AGE d¼zeyleri tip 2 diyabetik erişkinlerde periodontitis derecesi ile ilişkili bulunmuştur (100).

Sonuç olarak; diyabet AGE'lerin, reaktif oksijen radikallerinin (ROT) ve enflamatuar mediat¼rlerin salınımını arttırarak periodonsiyumda osteoklastogenezi ve osteoblast apoptozisini uyarır. Bu kaskad, kemik rezorbsiyonunu arttırıp kemik formasyonunu azaltarak, periodontal hastalıkta daha fazla alveoler kemik kaybı olmasına katkıda bulunur (101).



Şekil 1.Periodontal hastalıklarda diyabet ilişkili alveoler kemik kaybının potansiyel mekanizması (101).

2.3.2. Periodontal Hastalıkların Tip 2 DM Üzerine Etkisi

Periodontal hastalıkların diyabetteki metabolik durum üzerinde önemli bir etkisi olabilir. Periodontitis varlığı, zaman içinde glisemik kontrolün kötüleşme riskini artırır. Örneğin, 2 yıllık gibi uzun takip dönemli bir çalışmada, başlangıçta şiddetli periodontitisli diyabetik bireylerde, periodontitis olmayan diyabetik bireylere kıyasla glisemik kontrolün kötüleşme riski altı kat artmıştır (102). Periodontitis ayrıca diğer diyabetik komplikasyon risklerinde artışa yol açabilir. Şiddetli periodontitisli diyabetik hastaların % 82'sinde, periodontitis olmayan diyabetik deneklerin sadece % 21'inde bir veya daha fazla majör kardiyovasküler, serebrovasküler veya periferik vasküler olayların olduğu uzun dönemli bir vaka kontrol çalışmasında görülmüştür (103). Kardiyovasküler hastalıklar diyabetli kişilerde çok yaygın olduğu için son zamanlarda yapılan bir çalışma, tip 2 diyabetli 600'den fazla olguda periodontal hastalığın genel mortalite ve kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite üzerindeki

etkisini incelemiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre şiddetli periodontitisli diyabetik hastalarda, iskemik kalp hastalığından dolayı gerçekleşen ölüm oranı, periodontitisli olmayan ya da hafif periodontitisli olan diyabetik hastalara göre 2,3 kat daha yüksek bulunmuştur. Diyabetik nefropatiden kaynaklanan ölüm oranı ise diğer bilinen riskler dikkate alındığında şiddetli periodontitisli diyabetik grupta 8,5 kat daha yüksek görülmüştür. Son olarak şiddetli periodontitisli hastalarda kardiyorenal hastalıktan kaynaklanan toplam ölüm oranı 3,5 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir (104). Periodontal tedavinin glisemik kontrol üzerindeki etkisi sıklıkla enflamasyonla ilgili periodontal klinik parametrelerindeki değişikliklerle yansıtılır. Örneğin, gingivitis veya hafif düzeyde periodontiti olan iyi kontrol edilmiş tip 2 diyabetik hastaların yer aldığı bir çalışmada periodontal tedavi, sistemik antibiyotiksiz detertraj ve kök yüzeyi düzeltmesi ile sınırlandırılmıştır. Benzer periodontal durumu olan diyabetik hastalardan oluşan bir kontrol grubu ise tedavi görmemiştir. Tedaviden üç ay sonra, tedavi edilen hastalarda gingival kanama prevalansında başlangıçtaki değerler % 55'den % 24'e düşmüştür. Aynı hastalarda ortalama HbA1c'de % 7,3'den % 6,5'e düşüp kayda değer bir azalma olduğu görülmüştür. Beklendiği gibi, tedavi edilmeyen kontrol grubu, başlangıçtan 3 ay sonra (başlangıçtaki alanların % 51'i; tedavi sonrası % 52) diş eti kanamasında bir değişiklik göstermemiş ve HbA1c'de herhangi bir düzelme olmamıştır (başlangıç,% 7,0; takip, % 7,3) (105).

Akut bakteriyel ve viral enfeksiyonların, şeker hastalığı olan kişilerde insülin direncini arttırdığı bilinmektedir; bu durum hastalıktan klinik iyileşmeden sonra haftalar veya aylarca süren bir durumdur (106,107). Sonuçta diyabet hastalarında insülin direncindeki artışlar glisemik kontrolü büyük ölçüde ağırlaştırmaktadır. Kronik periodontal enfeksiyonlar, artan insülin direnci ve zayıf glisemik kontrole neden olabilir (108). Periodontal enflamasyonu azaltan tedavi, insülin duyarlılığını artırabilir ve bu da metabolik kontrolün iyileşmesine katkıda bulunabilir (108).

İmmün hücre fonksiyon değişimi üzerine yapılan bir çalışmada, diyabetik olmayan şiddetli veya orta derecede şiddetli periodontitise sahip hastalara kıyasla şiddetli periodontiti olan diyabetiklerde polimorfonükleer lökosit göçünün azaldığı bulunmuştur (109). Periodontitis şiddeti defektif kemotaksis ile koreledir. Diyabetli ve periodontitisli hastaların diş eti oluşu sıvısındaki (DOS) IL-4 (Th1'den kaynaklı),

IL-17 ile glisemik kontrol arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Sistemik olarak sağlıklı bireylere kıyasla zayıf kontrollü diyabetik ve periodontitisli bireylerde Th17'nin artmış olduğu bir immünohistokimyasal çalışmada gösterilmiştir (110). Sistemik enflamasyon obezite, insülin direnci, hiperglisemi ve diyabet gibi durumlarda önemli derecede artar. Diyabet tanısı konulmuş hastalarda, glikozile edilmiş hemoglobin (HbA1c) testi yaygın olarak glisemik kontrolü izlemek için kullanılmaktadır (111). HbA1c değeri % 5 ile % 6 arasında olduğunda normal kabul edilir. HbA1c % 6,5 veya daha yüksek olduğunda, anormal kabul edilip ve % 7'nin üzerinde olması zayıf kontrolün göstergesidir (112). HbA1c seviyelerinin artması ile komplikasyonların gelişimi arasında bir ilişki vardır (113). C reaktif protein (CRP) ve fibrinojen gibi akut faz reaktanların serum seviyeleri, insülin direnci ve obezitesi olan bireylerde yüksek görülmüştür (114). Hastalıkların klinik açıdan uygulanan tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde CRP belirteç olarak kullanılmaktadır (115). CRP doğal immünite mekanizmasında kompleman sistemini aktive eder, Fc reseptörlerine bağlanır ve patojenler için opsonin davranışı sergiler. CRP'nin Fc reseptörlerine bağlanması proenflamatuar sitokinlerin salınımına neden olur (116). Fibrinojen, doku iltihabı veya doku yıkımından sonra yükselen akut faz proteininin bir parçası olup sitokinlerin üretimini arttırmaya da hizmet eder. Ayrıca, pıhtılaşma işleminin standart yolunda yer almaktadır (117,118). Sonuç olarak, enflamatuar kronik hastalıklarda immün yanıt, karaciğerde fibrinojen ve C-reaktif protein gibi akut faz proteinlerin üretimini sağlayan enflamatuar sitokinlerin üretimini başlatır (119).

2.4. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, reaktif oksijen türevlerin üretiminin artması ve antioksidan mekanizmanın yetersizliği durumunda ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak canlı organizmada prooksidan/oksidan reaksiyonların denge durumunu bozmaktadır (78). Antioksidanlar ile oksidatif stres arasında denge olduğu sürece serbest radikallerde etkileşim olmamaktadır. Aynı zamanda bu radikallerin oluşum hızındaki artış ya da ortadan kaldırılma hızındaki bir düşüş oksidatif stresi ortaya çıkarmaktadır (120). Reaktif oksijen türleri (ROT) çeşitli hücrelerel olaylarda önemli sinyal molekülleri olarak ortaya çıkmaktadır. Bu moleküller, oksijenden kaynaklanır ve antioksidan

maddeler tarafından nötralize edilmediğinde ağırlıklı olarak protein, lipit, DNA gibi bileşenlerde hücrel hasar oluşturur. Bunların üretimi, bakteriler ve travmalar / yanıklar da dahil olmak üzere çeşitli etkenlerin konak yanıt ile etkileşimi sonucu meydana gelmektedir (121,122).

Reaktif oksijen türleri (ROT): Oksijen içeren reaktif moleküller için ortak bir terimdir. Serbest radikaller(süperoksit O_2^- , hidroksil OH^-) veya hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi radikal olmayan molekülleri içerir.

Antioksidanlar(AO): ROT seviyelerini düzenleyerek oksidatif hasarı önleyen çeşitli moleküller grubunu oluşturur.

Oksidatif stres: Artan ROT aktivitesi ve / veya azalan AO aktivitesi ile karakterize edilir, bu da ROT aktivitesinde net bir artışa neden olur (122).

2.4.1. Reaktif Oksijen Türleri

Serbest radikaller, bir veya daha fazla eşleştirilmemiş elektron içeren oldukça reaktif moleküllerdir. ROT, heterojen bir oksijen içeren serbest radikal grubudur (123,124). Süperoksit (O_2^-) sağlık ve hastalıkta gözlenen biyolojik fonksiyonların bir sonucu olarak primer ROT olarak kabul edilir. Ayrıca farklı metabolik süreçlerin veya dokuların üzerindeki yayılımın bir ürünüdür. O_2^- , hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksit molekülü (OH^-) dahil sekonder ROT üretimi için substrat görevi görür. O_2^- moleküler oksijene bir elektron ilavesiyle oluşur (124). O_2^- 'nin başlıca hücrel kaynakları, mitokondriyal solunum zinciri ve aktive edilmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat-oksidad (NADPH oksidad) bileşenidir (125,126)

Esas olarak NADPH oksidadın aracılık ettiği oksidatif patlama süreci, hem fagositik hem de fagositik olmayan hücrelerde tanımlanmıştır fakat yaygın olarak, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin ana hücrel bileşeni olan aktive edilmiş nötrofillerde gözlenir (127). Fagositler, O_2^- radikalinin hidrojen peroksite dismutasyonu ile tüm ROT'ların öncüsüdür (125). ROT, hücre içinde birden çok kompartmanda üretilir. Mitokondri en yüksek oksijen tüketimine sahip organeldir (hücrel oksijenin % 90'ına kadar tahmin edilir) ve bu nedenle fizyolojik koşullarda O_2^- 'nin ana jeneratörüdür (128). Mitokondride ROT üretimi, oksidatif fosforilasyon

işleminin bir ürünüdür. Oksidatif fosforilasyon işlemleri sırasında tahmini oksijen tüketiminin % 0,2-2'si O_2^- oluşumuna katkıda bulunur (124,128). Mitokondride ROT üretimi sıkı bir şekilde düzenlenir ve hücrel oksidatif duruma önemli bir katkıda bulunmaz (128,129). İkinci bir hücrel ROT üretim yeri peroksizomdur. Hücrel lipid metabolizmasında yer alan hücre organelleri olan peroksizomlar (peroksizomda bol miktarda bulunan flavin oksidazlar tarafından üretilir) esas olarak H_2O_2 üretir (129). Nötrofiller, doğuştan gelen bağışıklık sistemin ana hücrel bileşenidir ve bu nedenle, kendisinden olmayanlara karşı enflamatuar yanıtlarda önemli bir rol oynar. Enflamatuar yanıt, stimülasyon bölgelerinde artan bir nötrofil akışı ile karakterizedir. Büyük bir ROT kaynağı olan nötrofiller, iki ana mekanizma yoluyla enflamatuar durumlar sırasında artan oksidatif strese katkıda bulunurlar (130). İlk olarak, NADPH oksidaz aktivasyonu, nötrofil antibakteriyel aktivitede kullanılan O_2^- ve ikincil ROT oluşumuna neden olur. İkinci olarak, ROT proenflamatuar yolları aktive eden sinyal transdüksiyonuna aracılık eder. Enflamatuar süreç sırasında artan ROT'un çevre dokuların yaralanmasına yol açabileceği uzun zamandır bilinmektedir (131). O_2^- , H_2O_2 ve hipoklorit (HOCl) dahil olmak üzere nötrofil türevli ROT'un hepsi birden fazla akut ve kronik enflamatuar durumda görülen doku hasarı ile ilişkili bulunmuştur (130).

Enflamasyon bölgelerinde doku bütünlüğü üzerindeki etkilerine ek olarak, son çalışmalar enflamasyon regülasyonunda ROT'un rolüne işaret etmiş ve enflamatuar aktivasyon sırasında ikincil haberciler gibi davranabileceğini göstermiştir (132). Enflamasyonlar, enflamasyonu başlatmak ve sürdürmek için kritik rol oynayan çok proteinli oligomerlerdir (133). Onların aktivasyonu, altta yatan enflamatuar durumlar için karakteristiktir (132).

Kemik metabolizmasında ve ilgili patolojide ROT ve oksidatif stres tutulumu literatürde daha önce tanımlanmıştır. ROT osteoblastlar ve osteoklastlar tarafından reseptör aktivatör nükleer factor-kappa B ligandın (RANKL) reseptör aktivatörünün artmasına katkıda bulunur. Bunun hem osteoklastlarda hem de osteoblastlarda kinazların ve transkripsiyon faktörü aktivitelerinin modülasyonu ile gerçekleştiğine inanılmaktadır (134). Romatoid artrit, en çok çalışılan osteolitik enflamatuar hastalık olup sinovyal hücrelerde artmış hücrel ROT üretimi ile karakterizedir. Romatoid

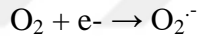
artrite benzer şekilde KP de enflamasyon aracılı kemik kaybı ile karakterize enflamatuvar bir hastalıktır (135).

Reaktif oksijen türleri farklı mekanizmalarla aşağıdaki yollar ile doku hasarına neden olurlar (136).

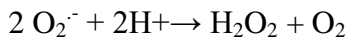
- Lipit peroksidasyonu (lipoksijenaz ve siklooksijenazın aktivasyonu yoluyla)
- DNA hasarı (hidroksilasyonlar ve zincir kırılması)
- Protein hasarı
- Önemli enzimlerin oksidasyonu (antiproteaz α -1-antitripsin gibi)
- Makrofaj ve monositler yoluyla proenflamatuvar sitokin salınımının stimülasyonu.

Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)

Oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşan serbest süperoksit radikal anyonu ($O_2^{\cdot-}$) hemen hemen aerobik hücrelerin hepsinde meydana gelir.

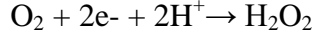
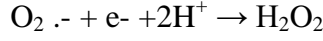


Süperoksit, bir serbest radikal olmakla birlikte kendisi direkt olarak zarar vermeyip hidrojen peroksit kaynağı olmak ve geçiş metallerinin indirgeyicisi olmak gibi önemli özelliklere sahiptir (137). Lipit membranına girme yeteneğine sahip olmadığından dolayı meydana geldiği hücre bölümlerinde tutulur. Süperoksit radikalleri sıvı ortamda buldukları zaman kendiliğinden dismutasyon reaksiyonu ile veya süperoksit dismutaz (SOD) enzimiyle OH ve oksijene dönüşürler (138).



Hidrojen Peroksit Radikali

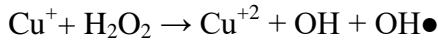
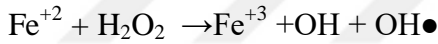
Canlı organizmalarda süperoksit radikalinin dismutasyonu sonucu hidrojen peroksit oluşmaktadır. Süperoksit molekülleri enzimatik reaksiyon sonucu H_2O_2 ve O_2 e dönüşmektedir. Reaksiyon sonucunda meydana gelen ürünler reaktif özellik sergilemediklerinden dismutasyon reaksiyonu olarak da tanımlanmaktadır (139).



H₂O₂ uzun ömürlü bir oksidan ve mebranlardan rahatlıkla geçebilme kapasitesine sahiptir. Aslında hidrojen peroksit, bir serbest radikal değildir ancak reaktif oksijen türleri içine girer ve süperoksit ile reaksiyona girerek en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabildiğinden serbest radikal biyokimyasında son derece önemli bir rol üstlenir (140,141).

Hidroksil Radikali

Hidroksil radikali, reaktif olup tüm biyolojik moleküllerle reaksiyona girebilme yeteneğine sahiptir. Aynı zamanda diğer serbest radikal türleriyle karşılaştırıldığında biyolojik sistemlere daha fazla zarar verme yeteneğine sahiptir (142). Hidrojen peroksit geçiş metalleri ile reaksiyona girerek hidroksil radikali gibi daha güçlü oksidanları oluşturur.



Hızlı bir şekilde komşu radikallerle reaksiyona girebilen bu reaktif oksijen türlerinin (OH•) yarı ömürleri çok kısadır (140,143).

Singlet oksijen (O₂), eşleşmemiş elektrona sahip olmadığından radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Serbest radikal reaksiyonları sonucu oluşabileceği gibi serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da neden olabilir (143).

2.4.2. Reaktif Oksijen Türevlerinin Doku Hasarı ve Hücresel Mekanizması

Doğrudan (aşırı üretim) veya dolaylı (yetersiz nötralizasyon) olarak artan ROT seviyelerine bağlı oluşan oksidatif stres, nükleik asitler, lipitler ve proteinler dahil olmak üzere hücresel bileşenlerin oksidasyonu yoluyla hasara yol açabilir.

DNA hasarı, temel olarak hem purin hem de pirimidin bazlarına zarar veren hidroksil radikali (OH) ile gerçekleşir (124). Diğer mekanizmalar bazların parçalanması, tek veya çift sarmallı DNA kopmaları, mutasyonlar, silmeler, yer değiştirmeler ve proteinlerle çapraz bağlanmalardır. ROT aracılı DNA hasarı karsinogenez, yaşlanma, nörodejeneratif, kardiyovasküler ve otoimmün hastalıklar gibi birçok patolojiler ile ilişkili bulunmuştur (125). Hidroksilin nükleik asit bazları ile etkileşimi, 8-hidroksi-deoksiguanozin (8-OHdG) oluşumuna yol açar (144). 8-OHdG, dış eti dokularında ROT aracılı DNA hasarı için biyolojik belirteç olarak önerilmiştir (125,144,145). Transkripsiyon faktörü bağlanma alanlarında 8-OHdG oluşumu, transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasını değiştirebilir ve böylece ilgili genlerin ekspresyonunun da değişmesine neden olabilir (125).

Lipid peroksidasyonu, esas olarak oksidasyona aşırı duyarlı olan fosfolipitlerin çoklu doymamış yağ asidi atıklarını içerir. Peroksidasyonun ardından, proteinler proteolitik bozulmaya karşı daha hassastır (124). ROT aracılı lipit peroksidasyon işlemleri, hücre zarının çift katmanlı lipit düzenini bozabilir. Bu durum, membrana bağlı reseptörlerin ve enzimlerin etkisiz hale getirilmesi ile artan membran geçirgenliğine sebep olur (125). Malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksi-2-nonenal (HNE) yaygın lipit peroksidasyon ürünleridir, HNE bu işlemin ana toksik ürünüdür (124,125). Karbonil gruplarının konsantrasyonu, ROT aracılı lipit oksidasyonu için bir gösterge olarak yaygın şekilde kullanılır (124).

Protein peroksidasyonu, oksidatif stres durumunda çeşitli mekanizmalarla gerçekleşir. Peptid zincirinin parçalanması, çapraz bağlanma, elektrik yükünün değiştirilmesi, proteinler ve spesifik amino asitlerin oksidasyonu ROT aracılı mekanizmalardır. Sistein ve metiyonin kalıntıları, oksidasyona karşı özellikle hassastır (125). Hücresel ROT aracılı hasarın kümülatif etkisi doku bozulmasına katkıda bulunur ve oksidatif stres doku yıkımının doğrudan nedeni olarak öne sürülmüştür (146).

2.4.2. Antioksidanlar

Tüm aerobik organizmalarda yaşamsal faaliyetler sonucunda serbest radikaller oluşmaktadır. Meydana gelen bu radikallerin zararlı etkilerinden korunmak için

organizma tarafından bir savunma sistemi oluşturulmaktadır. Gelişen antioksidan savunma sistemi ile serbest radikaller arasında bir denge mevcuttur. Denge durumunun serbest radikal tarafına kayması ile hücresel ve doku hasarına kadar varan birçok patolojik değişiklik ortaya çıkar (147). Antioksidanlar, ROT oluşumu sonucunda gelişebilecek hasarı önlemek için vücutta geliştirilmiş olan savunma sistemleri olarak bilinir (148).

Genel olarak antioksidanlar (AO), enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Ayrıca AO, hücre dışı ortamda ortaya çıkan temizleme kapasitelerinin yanı sıra hücre içi ROT'un indirgenmesini sağlamak gibi koruyucu işlevlere de sahiptir (146).

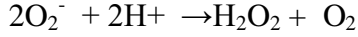
Tablo5. Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar (149).

Enzimatik Antioksidanlar	Enzimatik Olmayan Antioksidanlar
Süperoksitdismutaz(SOD)	Glutatyon(GSH)
Katalaz (KAT)	Askorbik asit(vitamin C)
Peroksireodoksin	Flavonoids
Tioredoksin	β -karoten
Glutatyon Perpsidaz (GPx)	Ürik asit
Glutatyon Reduktaz	α -tokoferol(vitamin E)

Süper Oksit Dismutaz (SOD)

Süper oksit dismutaz (SOD) enzimi radikallere karşı organizmada süper oksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyerek ve hücre içinde süper oksit radikal seviyesini azaltarak ilk savunmayı gerçekleştirir (131,150). Kararlı bir yapı özelliğine sahip olan SOD hepatosit, eritrosit ve beyin

hücrelerinin mitokondriyal matriksinde bulunmaktadır (151,152).



Katalaz

Katalaz (KAT) H_2O ve O_2 üreten bir reaksiyonu katalize eden ana H_2O_2 düşürücü enzimdir (153,154). Tetramerik yapısı çok kararlıdır, enzimin geniş pH ve sıcaklık aralıklarında çalışmasını sağlar. Ayrıca enzimatik proteolize karşı yüksek direnç gösterir (153). Bu özellikler, oksidatif stresi azaltmak için KAT'ın stres koşulları altında kritik bir fonksiyona sahip olduğunu gösterir. Ateroskleroz, diyabet gelişimi ve şizofreni gibi ROT aracılı patolojiler ile azalmış KAT seviyeleri ilişkili bulunmuştur (153).

Glutasyon (GSH)

Tripeptit ailesine ait olan ve oksitlenmiş formu glutasyon disülfür olan glutasyon (GSH), hücrel oksidatif durum üzerinde çok önemli etkiye sahiptir. Sitoplazmada, çekirdeklerde ve mitokondride en yaygın çözünen antioksidandır (124). GSH, hücrel oksidatif stresi ve ROT aracılı sinyal iletimlerini birkaç mekanizma ile düzenler. İlk olarak, glutation peroksidaz (GPx) enzimi hidrojen peroksiti (H_2O_2) H_2O 'ya indirger (155). İkinci olarak, GSH A / C vitamini ve E vitaminlerini tekrar aktif formlarına dönüştürebilir, yarı-hidrokarbonatı askorbat ve tokoferoksil tokoferole indirger (146). Aynı mekanizmalarla ayrıca apoptoz ve enflamatuar yolları düzenler (125,146). Artan GPx ekspresyonunun ROT aracılı apoptotik uyarılara karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (155).

2.4.3. Total Oksidan Seviye (TOS)

Reaktif oksijen ürünlerin konsantrasyonları birçok yöntemle serum veya plazmada birbirinden bağımsız ölçülebilmektedir. Oksidatif denge oksidanlar tarafına kaydığı durumlarda artış gösteren bu moleküller birbirinin üzerine eklenebilmektedir. Ayrıca birer birer ölçmekten ziyade total ölçümün daha pratik olacağı düşünülerek Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntem geliştirilmiştir (156,157).

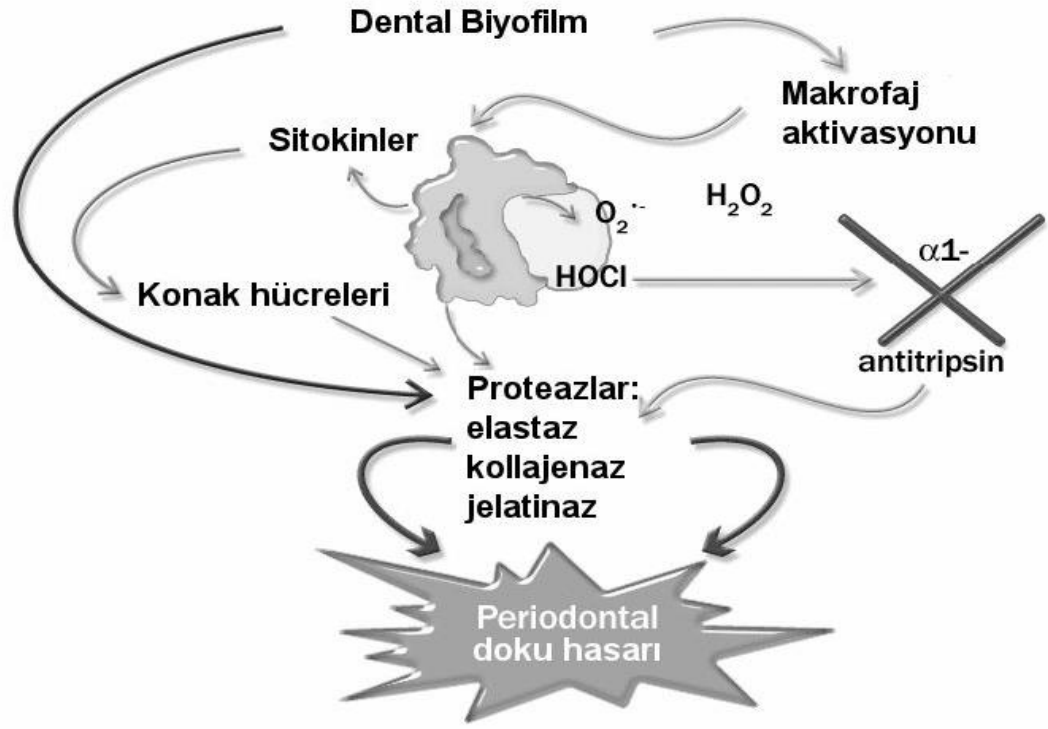
2.4.4. Total Antioksidan Seviye (TAS)

Plazma, serum ve vücut sıvılarında birçok antioksidan bulunmaktadır. Bu antioksidanların birbiriyle etkileşimleri sonucu antioksidan kapasitede artış meydana gelmektedir. Bu nedenle vücudun oksidan ve antioksidan dengesini değerlendirirken antioksidanların her birini ayrı ayrı ölçmektense total antioksidan seviyeyi(TAS) ölçmek daha yararlı olmaktadır (158,159).

Proteinlerin sülfidril grupları, vitamin C, ürik asit, vitamin E ve bilirubin gibi moleküller antioksidan kapasitenin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Oksidatif stres altında artan oksidan kapasitenin dengelenebilmesi için karaciğer ve yağ dokusu gibi depolandıkları organlardan endojen antioksidanların salınımı artar böylece antioksidan enzimler aktive olur. Oksidatif stresin daha ileri döneminde ise antioksidanların tükenmesine bağlı olarak TAS düşer (160).

2.5. Periodontitis ve Oksidatif Stres Arasındaki İlişki

Bu bölümde daha önce tartışıldığı gibi KP, dişin destekleyici yapılarını etkileyen enflamatuvar bir hastalıktır (161). KP'de sağlıklı durumla karşılaştırıldığında artan bakteri yüküne bağlı olarak, nötrofiller periyodik olarak enflamasyon bölgesine eklenir ve periodonsiyumda aktive edilir. Nötrofil türevli faktörler periodontal dokularda fazla miktarda üretildiğinde doku yıkılmasına katkıda bulunurlar. KP'de görülen subgingival biyofilmin patojenitesinin artması, kısmen diş eti oluşunda nötrofillerin sürekli akışı ile kontrol edilir (162). Bu nedenle nötrofiller, gingival oluk ve epitelyumda periodontitis patogenezinde anahtar rol oynarlar ve burada baskın enflamatuvar hücre olurlar (163).



Şekil 2. ROT ve antioksidan savunma sistemi arası dengenin bozulması ile oluşan periodontal doku hasarında rol alan bileşenler(164).

Nötrofillerin oksidatif strese katkısı oksidatif patlama yolu ile olur ve bu durum periodontal hastalıkların patogenezi ve periodontal doku hasarında anahtar mekanizma olarak önerilmiştir (163,165). Bu nedenle, KP’de oksidatif stresin etkisi araştırılırken esas olarak nötrofil fonksiyonuna odaklanılmıştır. Bununla birlikte belirsiz olan durum; nötrofil aracılı oksidatif hasarın dokudaki hücre başına aşırı ROT üretimi, normal ROT seviyeleri üreten dokudaki nötrofil sayısının artması ve ROT'un lokal olarak antioksidan aktivitesi ile nötralize edilememesidir(146).

ROT’ un meydana getirdiği periodontal doku harabiyeti:

- Ara madde degradasyonu
- Antiproteazların oksidasyonu ile kolajen yıkımı
- Nükleer faktor kappa B (NF-kB) aktivasyonu ile sitokin stimülasyonu
- Lipid peroksidasyonu ile PGE2 ve $O_2^{\cdot-}$ salınımı

- Proenflamatuar sitokinlerin aktivasyonudur (166).

Çalışmaların birçoğu, sağlıklı kontrollere kıyasla KP tanısı almış hastalarda periferik kan nötrofilleri tarafından hücre içi ROT üretiminde tutarlı ve önemli bir artış olduğunu göstermektedir. Bu, KP hastalarında hiperaktif periferik kan nötrofil fenotipini gösterir (167,168). Bir çalışmada, benzer ROT seviyelerine rağmen FcγR stimülasyonuna cevaben periferik kan nötrofilleri tarafından hücre dışı ROT üretiminin arttığı bildirilmiştir (146). İlginç bir şekilde, nötrofil hiperaktivitesinin periodontal tedavi ile değişmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (167,169,170). Bu çalışmalar, hiperaktif bir nötrofil fenotipinin, edinilmiş bir terimden ziyade kalıtsal bir özellik ve KP için önceden var olan bir determinant olabileceğini düşündürmektedir (171,172).

Antioksidanların periodontitisteki koruyucu rolünü araştıran çalışmaların çoğu, serum, tükürük ve diş eti oluğu sıvısı (DOS) örneklerinde toplam antioksidan seviyeye (TAS) odaklanır. Tükürük TAS, temel olarak tüm tükürükte en bol bulunan hücre dışı AO olan ürik asit konsantrasyonundan etkilenir (173). Bazı çalışmalarda tükürük ve serum örneklerinde KP hastalarında periodontal sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha düşük TAS değerleri görülmüştür (174). Bazı çalışmalar ise KP hastaları ile periodontal olarak sağlıklı kontroller arasında tükürük ve serum TAS düzeyleri arasında bir fark olmadığını bildirmişlerdir (175). DOS'ta TAS değerleri, periodontal sağlığın bir belirteci olarak gösterilmiştir (149). DOS'ta TAS düzeylerinin periodontitis hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (175,176).

2.6. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres Arasındaki İlişki

Diabetes mellitus (DM), dünya çapında geniş kitleleri etkileyen ve ciddi bir halk sağlığı sorununu temsil eden kronik bir metabolik sendromdur. Tip 2 diabetes mellitus, pankreas β-hücrelerinde glukozu cevaben kusurlu insülin sekresyonu ve hedef dokularda insülin etkisindeki eksiklikler ile karakterizedir. Mevcut kanıtlar oksidatif stresin, diyabetik durumların gelişmesiyle ilişkili altta yatan patolojik durum olabileceğini ve diyabetin komplikasyonlarından sorumlu tutulabileceğini düşündürmektedir (177). Diyabet ve reaktif oksijen türleri arasındaki ilişki 1980'li

yıllardan beri geniş çapta araştırılan bir konu olmuştur (178). Diyabette vasküler doku komplikasyonlarına gelişmiş glikasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumu ve artan ROT üretimi aracılık eder. AGE'nin oluşumu, diyabet hastalarının diş etlerinde periodontal hastalık gelişimine ve oksidatif stresin artmasına neden olabilecek faktörler arasındadır. Oksidatif stresin diyabetli hastalarda antioksidan mekanizmadaki bir azalmaya da sebep olduğu düşünülmektedir (179). Diyabet ve reaktif oksijen türleri arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalar, non-enzimatik glikasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yol aktivitesi, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarının serbest radikal üretimini arttırdığı ve böylece antioksidan savunma sisteminde değişiklik oluşturduğunu göstermiştir (180). Glikasyon aracılı serbest radikal üretiminin, insülinin gen transkripsiyonunu azalttığını ve beta hücre apoptozuna sebep olduğunu gösteren çalışmaların bulguları bu durumu destekler niteliktedir (181,182). Hiperglisemi ile oksidatif stres arasında ilişki olduğu görüşü in vivo çalışmalar ile de desteklenmiştir (183). Ratlarda deneysel olarak diyabet oluşturulduktan sonra oksidatif stres belirteci olarak değerlendirilen 8-OHdG (8-hidroksi deoksiguanozin) düzeylerinde de artış gözlenmiştir (184)

2.7. Periodontitis, Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres Arasındaki İlişki

Diabetes mellitus, ateroskleroz hipertansiyonu, miyokard enfarktüsü, kronik böbrek hastalığı, kanser ve periodontal hastalık gibi kronik hastalıklar enflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkilidir (185). Bununla birlikte uzamış iltihabi durum, serbest radikal üretimi ve aktivitesindeki artıştan veya düşük antioksidan savunma mekanizmasından dolayı oluşan oksidatif stres ile doku tahribatına yol açabilir (4). Oksidatif stres, hem periodontal hastalıkta hem de DM'de artmış konak immün enflamatuar yanıt ile ortak bir faktör olarak rol almaktadır. Bu iki hastalığın konakçadaki birlikteliği sinerjistik etkilere sahip olabilir (5). Bu hastalıkların her ikisi de hiperenflamasyon ile birleştiğinde oksidatif stres artmaktadır. Literatür kanıtları DM ile periodontitis arasında çift yönlü ilişki olduğunu gösterir; diyabet, periodontitis riskini artırır ve periodontitis, duyarlı bireylerde glisemik kontrol üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir (109,186).

2.8. Diş Eti Oluğu Sıvısı ve Serum

Kolayca toplanan ve lokal ve sistemik olarak biyobelirteçleri içeren oral sıvılar, periodontal hastalıkta hastaya özgü tanısal testler için temel kaynak oluşturabilir. DOS, fizyolojik bir sıvıdır ayrıca gingival oluktaki kan damarlarının gingival pleksusundan kaynaklanan, dentogingival boşluğun epitel astarında görülen enflamatuvar eksüdadır (187,188). Bugüne kadar diş eti oluğu sıvısında 90'dan fazla farklı bileşen periodontal tanı için değerlendirilmiştir (189). Diş eti oluğu sıvısının toplanması invaziv olmadığından periodontal hastalığın potansiyel tanısal biyobelirteçlerinin araştırılmasında kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (190–192). Bakteriyel biyofilm ve periodontal dokuların hücreleri arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak oluşan diş eti oluğu sıvısı, toplama kolaylığından ve aynı anda ağız boşluğu içinde birden fazla alanın örneklenmesini mümkün kıldığından dolayı oral teşhis sıvısı olarak tercih edilmektedir (193). Periodontitisin ilerlemesi ile periodontal lezyonda üretilen ROT, kan dolaşımına yayılabilir ve sistemik oksidatif strese neden olabilir. Çok sayıda çalışma periodontitis ve serum ROT düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (194).

Yapılan literatür taramasında periodontitis, tip 2 diabetes mellitus ve oksidatif stres arasındaki olası mekanizmayı araştıran birçok çalışmaya rastlanmasına rağmen periodontal tedavinin her iki hastalık arasındaki ilişkinin serum ve dos örneklerinde TAS, TOS, IL-4, IL-17 üzerindeki etkilerini inceleyen kısıtlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Buradan yola çıkarak bu tezin amacı; kronik periodontitis ile tip 2 diabetes mellitus arasındaki ilişkinin patofizyolojisi ile ilgili yeni verilerin elde edilmesi, tip 2 diyabetin kronik periodontitis üzerinde oksidatif stres bakımından etkili olup olmadığı ve periodontitis varlığının diyabetli bireylerin sistemik durumunu nasıl etkilediğinin araştırılması, klinik periodontal parametreler ile TAS, TOS, IL-4, IL-17 seviyeleri ve bunların serum ve DOS konsantrasyonları arasındaki korelasyonların belirlenmesidir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız, 2017-2018 yılları arasında Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı kliniğine gelen tip 2 diyabet teşhisi konulmuş periodontitisli bireyler ile sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitisli bireylerden oluşmaktadır. Periodontal tedaviden önce hastalar Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ana Bilim Dalı'na konsulte edildi. Kontrollü tip 2 diyabet için HbA1c <7, kontrol altında olmayan tip 2 diyabet için HbA1c \geq 7 olarak belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda;

Dahil edilme kriterleri:

- Ağızda en az 20 dişin olması
- 35 yaş üstü olmak
- Ağızdaki dişlerin en az % 30'u etkilenmiş olmalı ve \geq 5mm cep derinliği, \geq 2mm KAS (klinik ataşman seviyesi) olması
- Tip 2 diyabet hastalığının olması veya herhangi bir sistemik hastalığın olmaması

Çıkarılma kriterleri:

- Tütün veya alkol kullanmak
- Tip 2 diabetes mellitus dışında herhangi bir sistemik hastalığın bulunması
- Son üç ayda antibiyotik, antiinflamatuvar, steroid ilaç kullanmış olmak
- Son 3 ayda vitamin, mineral veya antioksidan takviye almış olmak
- Son altı ay içerisinde periodontal tedavi görmüş olmak
- Gebelik veya laktasyon döneminde olmak

Çalışma için Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurul'undan gerekli onay alındı (no:2017/31). Araştırmaya dahil edilen tüm hastalara araştırmanın amacı ve yöntemi hakkında sözlü ve yazılı bilgi verildikten sonra hastaların katılım için yazılı olarak aydınlatılmış onamları alındı.

3.2. Hasta Gruplaması

Çalışmaya dahil edilen hastalar aşağıdaki şekilde gruplandırılmıştır.

Grup 1; Sistemik olarak sağlıklı Kronik Periodontitisli birey (KP) n=16 hasta

Grup 2; Kontrollü tip 2 Diabetes Mellitus ve Kronik Periodontitisli birey (KDM+KP) n=15 hasta

Grup 3; Kontrol altında olmayan tip 2 Diabetes Mellitus ve Kronik Periodontitisli birey (KODM+KP) n=14 hasta

3.3. Klinik Değerlendirme

Klinik parametreler; başlangıçta ve cerrahi olmayan periodontal tedavi tamamlandıktan 3 ay sonra tüm ağızda değerlendirildi. Değerlendirilen klinik parametreler; Plak İndeksi (Pİ) (Silness ve Løe 1964), Gingival İndeks (Gİ) (Løe ve Silness 1963), Sondlama Cep Derinliği (SCD), Klinik Ataşman Seviyesi (KAS) ölçümleridir.

Tablo 6.Çalışmanın zamana göre tedavi, örnekleme ve takip çizelgesi

BAŞLANGIÇ	3.AY
Klinik Ölçümler	Klinik Ölçümler
DOS Örneği	DOS Örneği
Serum Örneği	Serum Örneği
Faz I Periodontal Tedavi	Tekrar Değerlendirme
Oral Hijyen Eğitimi	Oral Hijyen Eğitimi

3.3.1. Plak İndeksi (Pİ)

Dişler pamuk tamponlar kullanılarak izolasyon sağlandıktan sonra hava-su spreyi ile kurutuldu ve dişlerin üzerindeki mikrobiyal dental plak, boyama yapılmadan gözle ve periodontal sond ile değerlendirildi.

Silness ve Løe'nin (1964) plak indeksi kullanılarak meziyo bukkal, bukkal orta nokta, disto-bukkal ve palatinal/lingual orta nokta olmak üzere 4 bölgeden 0 - 3

arasında Pİ değerleri verildi (195). Sillness ve Loe'nin Plak İndeksi skorları ve kriterleri aşağıdaki Tablo 7'de belirtilmiştir.

Tablo 7. Sillness ve Loe'nün Plak İndeksi skorları ve kriterleri

Değer	Klinik belirti
0	Diş yzeyinde ve diş eti kenarında plak yok
1	Diş eti kenarında gzlle grrlmeven ancak sond ile fark edilebilen plak varlığı
2	Diş eti kenarında ve cep içerisinde gzlle grrlembilen, interdental blgeyi tam olarak kaplamayan orta derecede yumuşak eklenti varlığı
3	Diş eti kenarında ve diş yzeyinde çok fazla derecede yumuşak eklenti varlığı. İnterdental blge tamamen plak ile dolmuştur.

3.3.2. Gingival İndeks (Gİ)

Loe ve Sillness (1963)'in Gingival İndeks skorları ve kriterleri aşağıda Tablo 8 de belirtilmiştir. Gingival indeks btun dişlerin mezial, distal, vestibul ve lingual yzeylerinden değerlendirildi.

Tablo 8. Loe ve Sillness'in Gingival İndeks skorları ve kriterleri (196).

Değer	Klinik belirti
0	Sağlıklı diş eti
1	Hafif iltihap, hafif renk değişikliği ve hafif oğem, ancak sondlamada kanama yok
2	Orta derecede iltihap, hiperemi, oğem ve sondlamada kanama mevcut
3	şiddetli iltihap, belirgin kızarıklık, oğem ve sondlamada kanama mevcut

3.3.3. Sondlama Cep Derinliği (SCD)

Periodontal sond kullanılarak marjinal diş etinden cep tabanına kadar olan mesafenin olumüdür. Dişlerin mezial, distal, bukkal ve lingual-palatinal olmak

üzere toplam dört bölgesinden Williams sondu kullanılarak ölçüldü. Tüm ölçümler toplanıp 4'e bölündü ve bir dişe ait ortalama cep derinliği belirlendi.

3.3.4. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS)

Mine-sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafenin milimetrik olarak periodontal sondla olan ölçümüdür. Dişlerin mezial, distal, bukkal ve lingual-palatinal yüzey olmak üzere toplam dört bölgeden Williams sondu kullanılarak ölçüldü. Tüm değerler toplanıp 4'e bölündü ve bir dişe ait ortalama klinik ataşman seviyesi belirlendi.

3.4. Diş Eti Oluğu Sıvısı Örnekleme

Diş eti oluğu sıvısı elde edebilmek için cerrahi olmayan periodontal tedaviye başlamadan, önceden belirlenmiş en derin periodontal cebe sahip diş pamuk rulolar ile izole edildi. Hava –su spreyi ile tükürük, steril küretler ile supra gingival plak ve eklentiler uzaklaştırıldı. Dişin en derin cebe sahip kenarından olmak üzere kağıt stripler (peripaper) sulkus tabanına hafif basınç hissedilene kadar yerleştirildi. Standardizasyonu sağlamak için stripler 30 saniye (197) süreyle diş eti cebinde bekletilerek DOS örnekleme yapıldı. Her bir diştten alınan 1 strip 1 ependorf tüpüne konulacak şekilde, 500µl PBS (fosfatla tamponlanmış salin) ph: 7,0 içeren ependorf tüpüne konuldu ve -40°C'de analiz gününe kadar saklandı.

Resim 1. Diş eti oluğu sıvısının periopaper ile toplanması



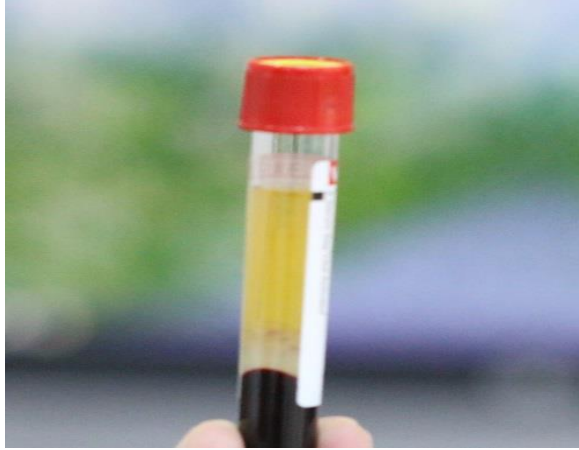
3.5. Serum Örneklerinin Toplanması

Periodontal tedaviye başlamadan önce serum IL-4, IL-17, TAS ve TOS seviyelerinin değerlendirilmesi için klinik hemşiremiz tarafından ön kol kübital bölgeden 8cc kan alındı. Aynı işlem tedavi sonrası 3.ayda tekrarlandı. Alınan serum örnekleri sarı kapaklı jelli vakumlu kan alma tüplerinde toplandı ve santrifüj öncesi oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra tüplere alınan örnekler 3000 devirde 10 dakika boyunca serumun oluşması için santrifüj edildi. Elde edilen serum ependorf tüplere alınarak analiz gününe kadar -40 °C’de saklandı.

Resim 2. Ön kol kübital bölgeden kan alınması



Resim 3. Alınan kandan elde edilen serum



3.6. Biyokimyasal Parametreler

Hastalardan elde edilen DOS ve serum örneklerinde IL-4 ve IL-17 sitokinlerin analizi için Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanılırken,

TAS ve TOS analizi Rel Assay Diagnostics kitleri kullanılarak Vital Scientific Selectra E otoanalizöründe incelendi. Elde edilen örneklerin analizi Dicle Üniversitesi Temel Tıp Bilimleri Biyokimya Ana Bilim Dalı laboratuvarında yapıldı.

Resim 4. Elde edilen örneklerin biyokimyasal olarak incelenmesi



3.6.1. IL-4 ve IL-17 Seviyelerinin Tespit Edilmesi

Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA); antijen- antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırmak temeline dayanan kantitatif ölçüm yöntemidir. Antijene karşı antikor ya da antikora karşı antijen aramak mümkündür. Virüs ve parazit enfeksiyonlarında kullanılan bir tanı yöntemidir; immobilize edilmiş antijen kullanılarak kompetitif olmayan indirek boyama yöntemi kullanılmaktadır.

Analiz gününde, örnekler % 0.05 PBS içerikli özel solüsyon ile santrifüje edilerek (1000G, +4°C, 5 dakika) örneklerin sıvıya geçişi sağlandı. ELISA kitlerindeki kuyucuklara 50 µl standart buffer ve 50 µl örnekler eklendi. Kromojen blank hariç 100 µl biyotin konjugat her bir kuyucuğa eklendi ve oda sıcaklığında 2 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkama yapıldı. Yıkama işleminin ardından 100µl streptavidin 'horseradish peroxidase'(HRP) solüsyonu kromojen blank hariç her bir kuyucuğa eklendi ve plate üzeri kapatılarak 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Sonra 100 µl stabilize kromojen her bir kuyucuğa eklendi ve solüsyonun mavi renge dönüştüğü

gözlendi. Plate, oda sıcaklığında 25 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra kuyucuklara 100 µl stop solüsyonu eklendi ve sarı renge dönüştüğü gözlemlendi. ELİSA optik okuyucu cihazında 450 nm dalga boyunda değerler tespit edildi.

3.6.2. Total Oksidan Seviye ve Total Antioksidan Seviye Analizi

Reaktiflerin ve örneklerin (serum ve DOS) oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. TAS ve TOS reaktifleri spektrofotometriye yüklendi. Serum ve DOS örnekleri oda sıcaklığına geldikten sonra 2500 x rpm'de 30 sn de vortekslenip godelere alındı. Cihazın kalibrasyonu kontrol edildikten sonra örnekler cihaza yerleştirildi. Örneklerin çalışılması tamamlandıktan sonra sonuçlar yazdırıldı.

3.6.2.1. Total Oksidan Seviye Analizinde Prensiptir

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik olan bu yöntem vücudun total oksidan miktarını ölçer. Rel Assay kit prospektüsüne göre örnekte bulunan oksidanlar demir iyonu şelat kompleksini ferrik iyonla oksitler. Oksidasyon reaksiyonu reaksiyon ortamında bolca bulunan güçlendirilmiş moleküller tarafından uzatılır. Ferrik iyon asidik ortamda kromojenli renk kompleksi oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu ortamdaki okside moleküllerin total miktarı ile ilişkilidir. Bu kompozisyon hidrojen peroksit kompozisyonudur ve sonuçlar litrede eşdeğer bulunan mikromolar hidrojen peroksit ile ifade edilir ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}$).

3.6.2.2. Total Antioksidan Seviye Analizinde Prensiptir

Bu yöntem Erel tarafından geliştirilmiştir ve vücudun total antioksidan miktarını ölçer. Rel Assay kit prospektüsüne göre antioksidanlar örnekteki siyah-mavi-gri renklerdeki ABTS radikallerini azaltarak renksiz indirgenmiş ABTS moleküllerine dönüştürür. Örneklerdeki total antioksidan seviyesi 660 nm'deki emilim düzeyinin değişimiyle ilgilidir. Bu tahlil bir Vitamin E analogu olan gelenkesel olarak Trolox Equivalent adlandırılan kararlı standart antioksidan solüsyonuyla kalibre edilir.

3.7. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi

Araştırmaya katılan tüm bireylerin klinik periodontal parametreleri, DOS ve serum örnekleri alındıktan sonra lokal anestezi altında hastaların supragingival ve subgingival diş taşları kaldırıldı ve kök yüzeyleri gracey (Hu Friedy) küretlerle düzeltildi. Diş taşlarının uzaklaştırılmasında ultrasonik cihaz ve periodontal el aletleri kombine olarak kullanıldı. Supragingival diştaşlarının uzaklaştırılması ve kök yüzeyi düzleştirme işlemini takiben, hastalara oral hijyen eğitimi model üstünde modifiye bass tekniği ile diş fırçalama yöntemi gösterilerek anlatıldı. Her bir hastaya ihtiyacına göre diş ipi ve/veya ara yüz fırçası kullanımı öğretildi. Hastaların diş fırçası, diş ipi ve/veya ara yüz fırçası kullanımları bir sonraki seansta değerlendirildi ve yanlış uygulamalar düzeltildi. Aktif periodontal tedavinin sürdüğü her seansta ve tedaviden sonra uygulanan periodontal tedavinin başarısının hastanın günlük plak kontrolü ile ilişkili olduğu hastalara hatırlatıldı. Hastalar tedaviden 3 ay sonra tekrar değerlendirildi.

3.8. İstatistik

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 21 paket programı ile analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılımdan gelme durumları araştırılırken birim sayıları nedeniyle Shapiro Wilk's' den yararlanıldı. Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda değişkenlerin normal dağılımdan gelmediği, $p > 0,05$ olması durumunda ise değişkenlerin normal dağılımdan geldikleri belirtildi.

Gruplar arasındaki farklılıklar incelenirken değişkenlerin normal dağılımdan gelmemesi durumunda Mann Whitney U ve Kruskal Wallis-H Testlerinden yararlanıldı. Kruskal Wallis-H Testinde anlamlı farklılıkların görülmesi durumunda Post-Hoc Çoklu Karşılaştırma Testi ile aralarında farklılık olan gruplar belirlendi. Normal dağılımdan gelmeyen değişkenler arasındaki ilişkiler incelenirken Spearman's Korelasyon Katsayısından yararlanıldı. İki bağımlı değişken arasındaki farklılık incelenirken değişkenlerin normal dağılımdan gelmemesi durumunda Wilcoxon Testi kullanıldı.

Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı bir farklılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı bir farklılığın olmadığı belirtildi. Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı bir ilişkinin olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirtildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Tablo 9. Gruplara Göre Cinsiyete İlişkin Dağılım Tablosu

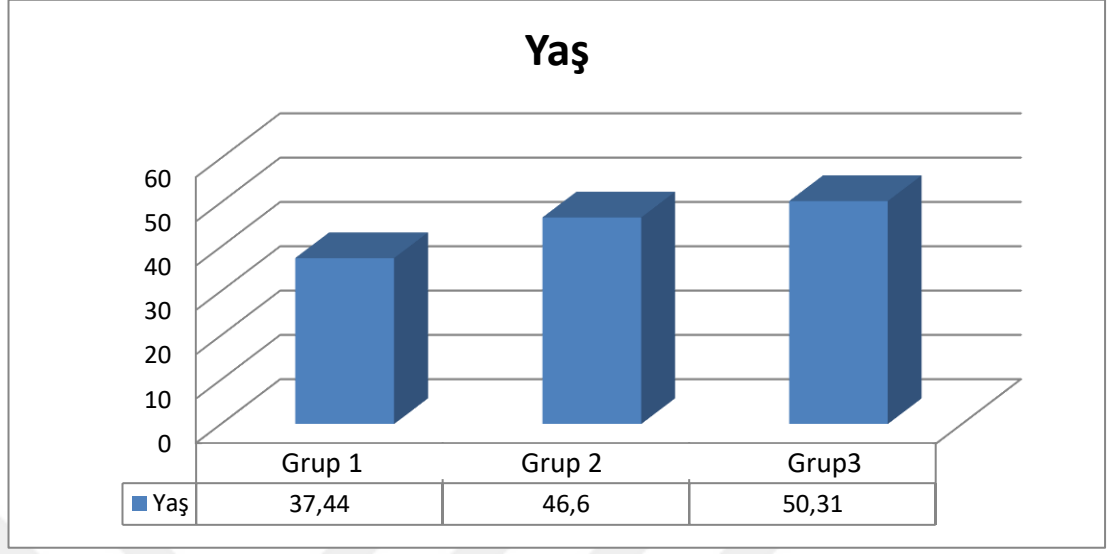
		Grup							
		Grup 1		Grup 2		Grup 3		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Cinsiyet	Erkek	13	81,3	9	60	5	35,7	27	60
	Kadın	3	18,8	6	40	9	64,3	18	40
	Total	16	100	15	100	14	100	45	100

Grup 1'in % 81,3'ü ve Grup 2'nin grubunun % 60'ı erkeklerden oluşurken; Grup 3'ün % 64,3'ü kadınlardan oluşmaktadır.

Tablo 10. Yaş Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığa İlişkin Kruskal Wallis H Testi Sonucu

		Grup						Kruskal Wallis H Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	H	p
Yaş	Grup 1	16	37,44	35	31	49	5,29	12,53	16,601	0,001
	Grup 2	15	46,6	49	34	65	9,16	25,5		
	Grup 3	13	50,31	50	39	62	7,4	31,31		
	Total	44	44,36	42,5	31	65	9,09	1-2 1-3		

Yaş değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,05$). Grup 1'in yaş değeri Grup 2 ve Grup 3'e göre anlamlı derecede düşüktür.



Şekil 3. Yaş Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılık

4.2. Klinik Bulgular

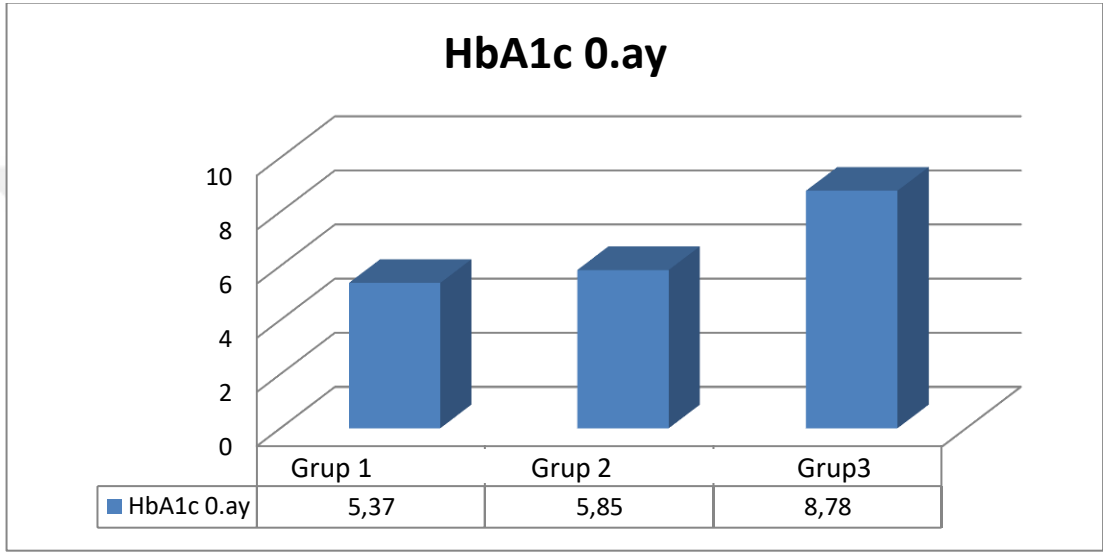
Tablo 11. Gruplar Arası 0.Ay Klinik Parametrelerin Karşılaştırılması

		Grup						Kruskal Wallis H Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	H	p
Plak indeks 0.ay	Grup 1	16	2,29	2,27	1,22	2,84	0,38	25,34	2,098	0,35
	Grup 2	15	2,24	2,35	1,23	3	0,53	24,4		
	Grup 3	14	2,09	2,11	1,43	3	0,5	18,82		
	Total	45	2,21	2,21	1,22	3	0,47			
Gingival indeks 0.ay	Grup 1	16	2,1	2,11	1,3	2,75	0,38	22,16	0,112	0,945
	Grup 2	15	2,15	2,16	1,56	3	0,35	23,23		
	Grup 3	14	2,2	2,2	1,38	3	0,5	23,71		
	Total	45	2,15	2,16	1,3	3	0,41			
Tüm ağız cep derinliği 0.ay	Grup 1	16	3,46	3,42	2,72	4,43	0,57	22,94	0,002	0,999
	Grup 2	15	3,49	3,42	2,74	5,15	0,67	22,93		
	Grup 3	14	3,4	3,51	1,88	4,49	0,63	23,14		
	Total	45	3,45	3,48	1,88	5,15	0,61			
KAS 0.ay	Grup 1	16	3,79	3,76	3,1	4,79	0,57	22,94	0,107	0,948
	Grup 2	15	3,78	3,8	2,91	5,42	0,68	22,27		
	Grup 3	14	3,84	3,71	1,95	5,19	0,9	23,86		
	Total	45	3,8	3,78	1,95	5,42	0,7			
HbA1c 0.ay	Grup 1	16	5,37	5,3	4,7	6	0,47	12,47	30,764	0,001
	Grup 2	15	5,85	5,8	4,8	6,8	0,6	19,77		
	Grup 3	14	8,78	8,2	7,2	12,95	1,67	38,5		
	Total	45	6,59	5,93	4,7	12,95	1,81	1-3 2-3		
CRP 0.ay	Grup 1	16	0,42	0,34	0,13	2	0,43	15,31	9,567	0,008
	Grup 2	15	1,23	0,4	0,34	5	1,53	26,13		
	Grup 3	14	3,25	0,53	0,3	23,72	6,52	28,43		
	Total	45	1,57	0,34	0,13	23,72	3,84	1-2 1-3		
Fibrinojen 0.ay	Grup 1	16	274,46	285,6	137	325	48,88	18,44	3,098	0,212
	Grup 2	15	306,72	335	191	432	75,04	26,27		
	Grup 3	14	309,21	306	200	448,48	71,63	24,71		
	Total	45	296,03	294,59	137	448,48	66,23			
Örnek dişin cep derinliği 0.ay	Grup 1	16	8	8	5	10	1,32	25,69	6,606	0,037
	Grup 2	15	6,93	7	5	10	1,44	16,1		
	Grup 3	14	8,43	8,5	5	12	1,87	27,32		
	Total	45	7,78	8	5	12	1,64	2-1 2-3		

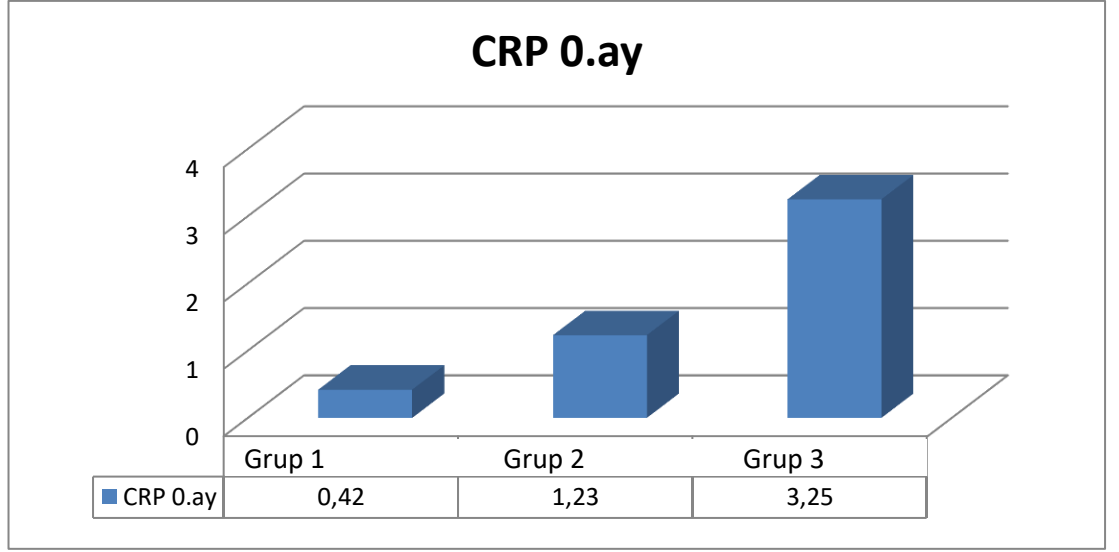
HbA1c 0.ay değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,05$). Grup 1 ve Grup 2'nin HbA1c 0.ay değeri Grup 3'e göre anlamlı derecede düşüktür. CRP 0.ay değerleri bakımından gruplar arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Grup 1'in CRP 0.ay değeri Grup 2 ve Grup 3'e göre anlamlı derecede düşüktür.

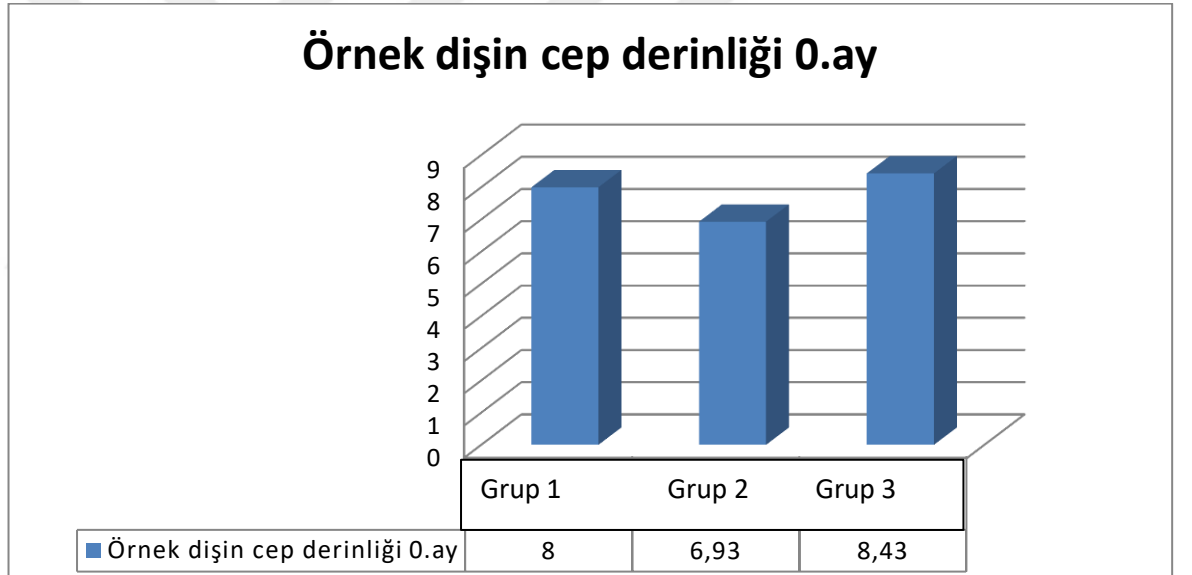
Örnek dişin cep derinliği 0.ay değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Grup 2'nin örnek dişin cep derinliği 0.ay değeri Grup 1 ve Grup 3'e göre anlamlı derecede düşüktür.



Şekil 4. Gruplar arası 0.ay HbA1c Değerinin Karşılaştırılması



Şekil 5. Gruplar arası 0.ay CRP Değerinin Karşılaştırılması

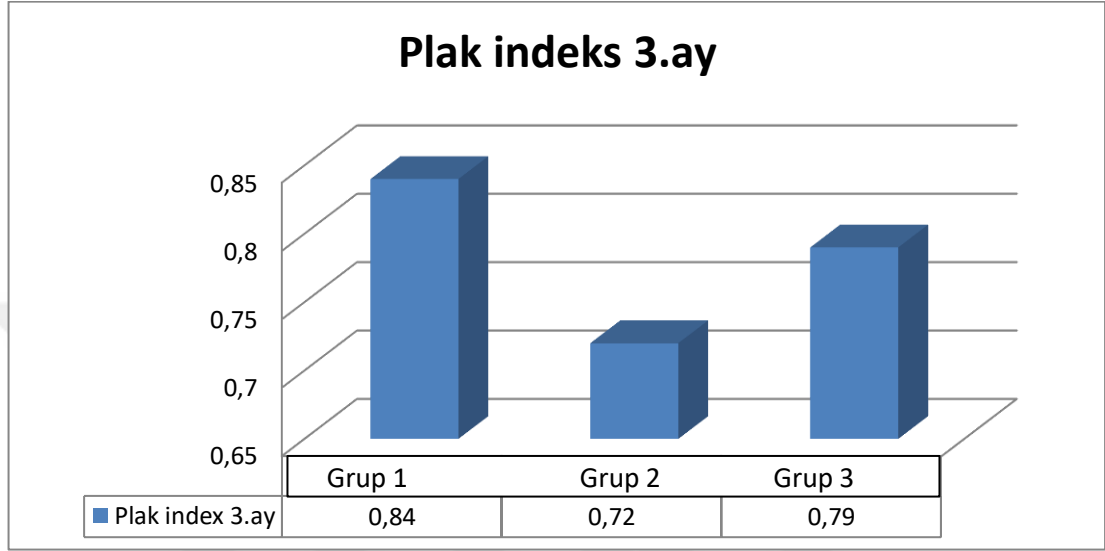


Şekil 6. Gruplar arası 0.ay Örnek Dişin Cep Derinliği Değerinin Karşılaştırılması

Tablo 12. Gruplar Arası 3.Ay Klinik Parametrelerin Karşılaştırılması

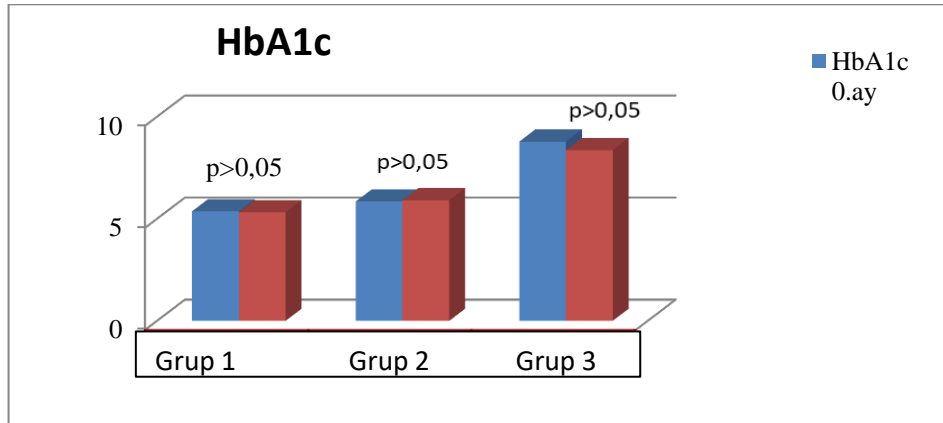
		Grup						Kruskal Wallis H Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	H	p
Plak indeks 3.ay	Grup 1	16	0,84	0,8	0,53	1,6	0,25	27,25	6,449	0,04
	Grup 2	15	0,72	0,59	0,41	1,63	0,41	16,03		
	Grup 3	14	0,79	0,74	0,44	1,22	0,21	25,61		
	Total	45	0,78	0,71	0,41	1,63	0,3	2-1 2-3		
Gingival indeks 3.ay	Grup 1	16	0,65	0,61	0,39	1,09	0,2	25,38	3,309	0,191
	Grup 2	15	0,57	0,35	0,16	1,5	0,43	17,97		
	Grup 3	14	0,66	0,73	0,15	1,09	0,26	25,68		
	Total	45	0,63	0,59	0,15	1,5	0,31			
Tüm ağız cep derinliği 3.ay	Grup 1	16	2,5	2,52	1,55	3,32	0,46	23,69	0,123	0,94
	Grup 2	15	2,49	2,3	2,04	3,49	0,42	22,07		
	Grup 3	14	2,48	2,59	1,72	3,08	0,35	23,21		
	Total	45	2,49	2,5	1,55	3,49	0,4			
KAS 3.ay	Grup 1	16	2,88	2,87	1,86	3,73	0,51	23,31	0,594	0,743
	Grup 2	15	2,81	2,67	2,25	3,73	0,41	21,03		
	Grup 3	14	2,94	2,86	1,81	3,98	0,62	24,75		
	Total	45	2,87	2,84	1,81	3,98	0,51			
HbA1c 3.ay	Grup 1	16	5,32	5,35	4,6	5,8	0,39	12,16	29,695	0,001
	Grup 2	15	5,91	5,8	4,8	7,7	0,75	20,6		
	Grup 3	14	8,36	8,2	6,6	10,61	1,26	37,96		
	Total	45	6,46	5,8	4,6	10,61	1,55	1-3 2-3		
CRP 3.ay	Grup 1	16	0,94	0,34	0,1	4,89	1,25	20,38	1,347	0,51
	Grup 2	15	0,99	0,34	0,34	3,4	1,1	23,4		
	Grup 3	14	2,69	0,54	0,34	18,2	5,31	25,57		
	Total	45	1,5	0,34	0,1	18,2	3,14			
Fibrinojen 3.ay	Grup 1	16	271,88	273	207,03	325	30,08	19,19	2,518	0,284
	Grup 2	15	286,5	284	191	383	59,22	23,57		
	Grup 3	14	292,48	301,5	200	385	47,68	26,75		
	Total	45	283,16	283,47	191	385	46,62			
Örnek dişin cep derinliği 3.ay	Grup 1	16	4	3,5	3	7	1,32	23,44	2,51	0,285
	Grup 2	15	3,67	3	2	7	1,54	19,23		
	Grup 3	14	4,36	4,5	2	7	1,45	26,54		
	Total	45	4	3	2	7	1,43			

Plak indeks 3.ay değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,05$). Grup 2'nin Plak indeks 3.ay değeri Grup 1 ve Grup 3'e göre anlamlı derecede dūşüktür.



Şekil 7. Gruplar Arası 3.Ay Plak İndeks Değerlerinin Karşılaştırılması

HbA1c 3.ay değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,05$). Grup 1 ve Grup 2'nin HbA1c 3.ay değeri Grup 3'e göre anlamlı derecede dūşüktür.

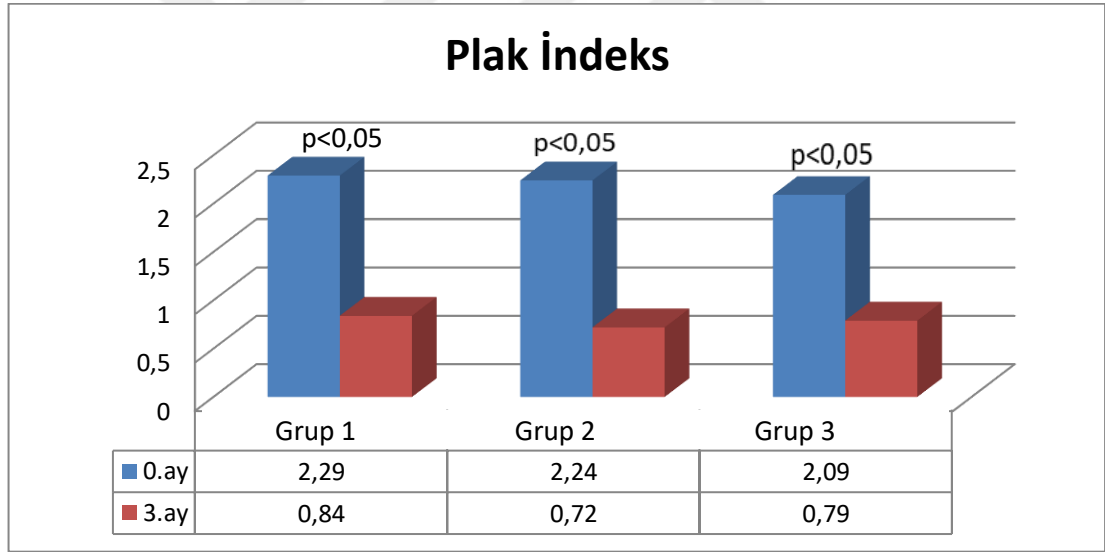


Şekil 8. Grup İçi 0.Ay ve 3. Ay HbA1c Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 13. Grup İçi 0.Ay ve 3. Ay Plak İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması

								Wilcoxon Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	p
Grup 1	Plak İndeks 0.ay	16	2,29	2,27	1,22	2,84	0,38	8,5	-3,516	0,001
	Plak İndeks 3.ay	16	0,84	0,8	0,53	1,6	0,25	0		
Grup 2	Plak İndeks 0.ay	15	2,24	2,35	1,23	3	0,53	8	-3,408	0,001
	Plak İndeks 3.ay	15	0,72	0,59	0,41	1,63	0,41	0		
Grup 3	Plak İndeks 0.ay	14	2,09	2,11	1,43	3	0,5	7,5	-3,296	0,001
	Plak İndeks 3.ay	14	0,79	0,74	0,44	1,22	0,21	0		

Bütün gruplarda 3.ay plak indeks değeri 0.ay plak indeks değerine göre anlamlı derecede düşüktür ($p<0,05$).

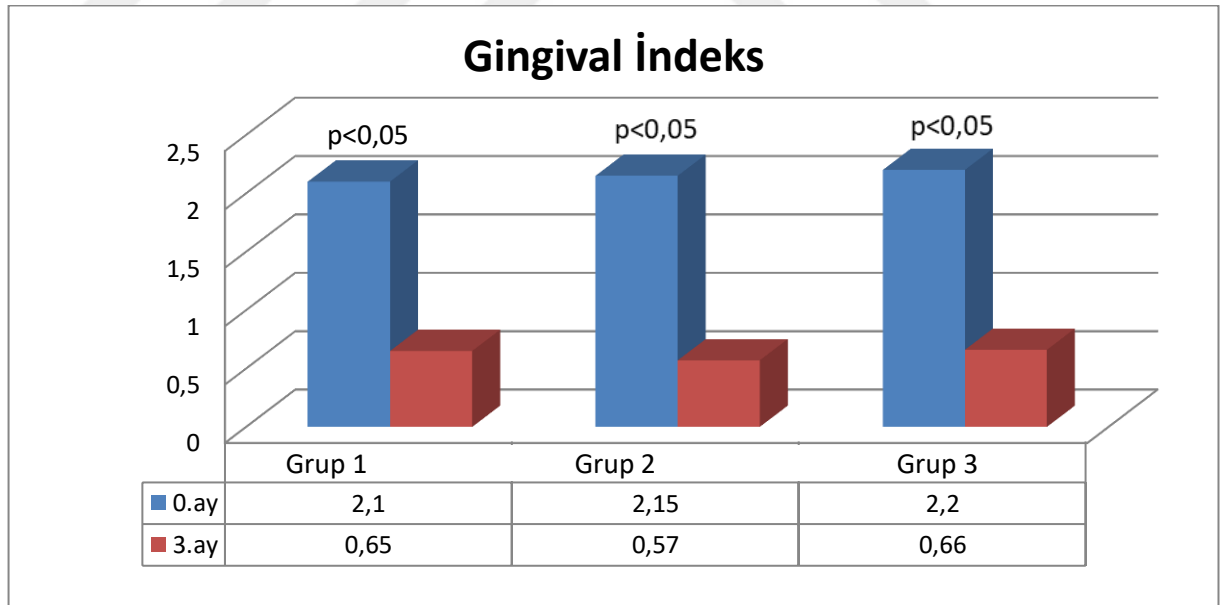


Şekil 9. Grup İçi 0.Ay ve 3. Ay Plak İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 14. Grup İçi 0.Ay ve 3. Ay Gingival İndeks Değerlerinin Karşılaştırılması

								Wilcoxon Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	p
Grup 1	Gingival İndeks 0.ay	16	2,1	2,11	1,3	2,75	0,38	8,5	-3,516	0,001
	Gingival İndeks 3.ay	16	0,65	0,61	0,39	1,09	0,2	0		
Grup 2	Gingival İndeks 0.ay	15	2,15	2,16	1,56	3	0,35	8	-3,408	0,001
	Gingival İndeks 3.ay	15	0,57	0,35	0,16	1,5	0,43	0		
Grup 3	Gingival İndeks 0.ay	14	2,2	2,2	1,38	3	0,5	7,5	-3,296	0,001
	Gingival İndeks 3.ay	14	0,66	0,73	0,15	1,09	0,26	0		

Bütün gruplarda gingival indeks değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Tüm gruplarda 3.ay gingival indeks değeri 0.ay gingival indeks değerine göre anlamlı derecede düşüktür.

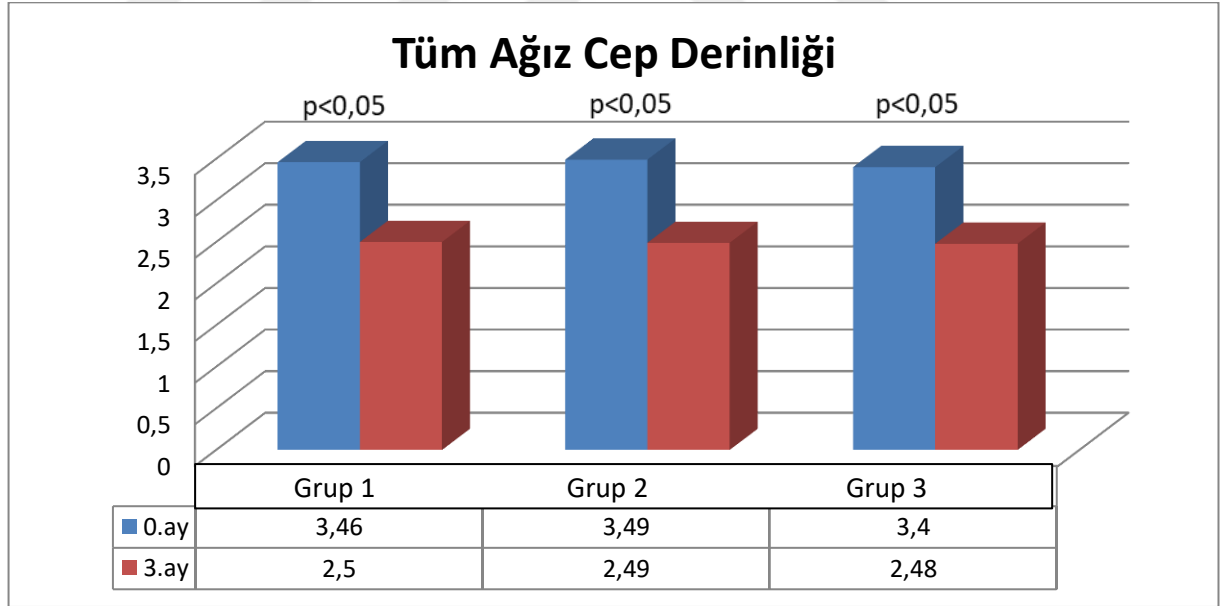


Şekil 10. Grup İçi 0.Ay ve 3. Ay Gingival İndeks Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 15. Grup İçi 0.Ay ve 3. Ay Tüm Ağız Cep Derinliği Değerlerinin Karşılaştırılması

							Wilcoxon Testi			
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	p
Grup 1	Tüm Ağız Cep Derinliği 0.ay	16	3,46	3,42	2,72	4,43	0,57	8,5	-3,516	0,001
	Tüm Ağız Cep Derinliği 3.ay	16	2,5	2,52	1,55	3,32	0,46	0		
Grup 2	Tüm Ağız Cep Derinliği 0.ay	15	3,49	3,42	2,74	5,15	0,67	8	-3,408	0,001
	Tüm Ağız Cep Derinliği 3.ay	15	2,49	2,3	2,04	3,49	0,42	0		
Grup 3	Tüm Ağız Cep Derinliği 0.ay	14	3,4	3,51	1,88	4,49	0,63	7,5	-3,296	0,001
	Tüm Ağız Cep Derinliği 3.ay	14	2,48	2,59	1,72	3,08	0,35	0		

Her üç grupta da tüm ağız cep derinliği değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Tüm gruplarda 3.ay tüm ağız cep derinliği değeri 0.ay tüm ağız cep derinliği değerine göre anlamlı derecede düşüktür.

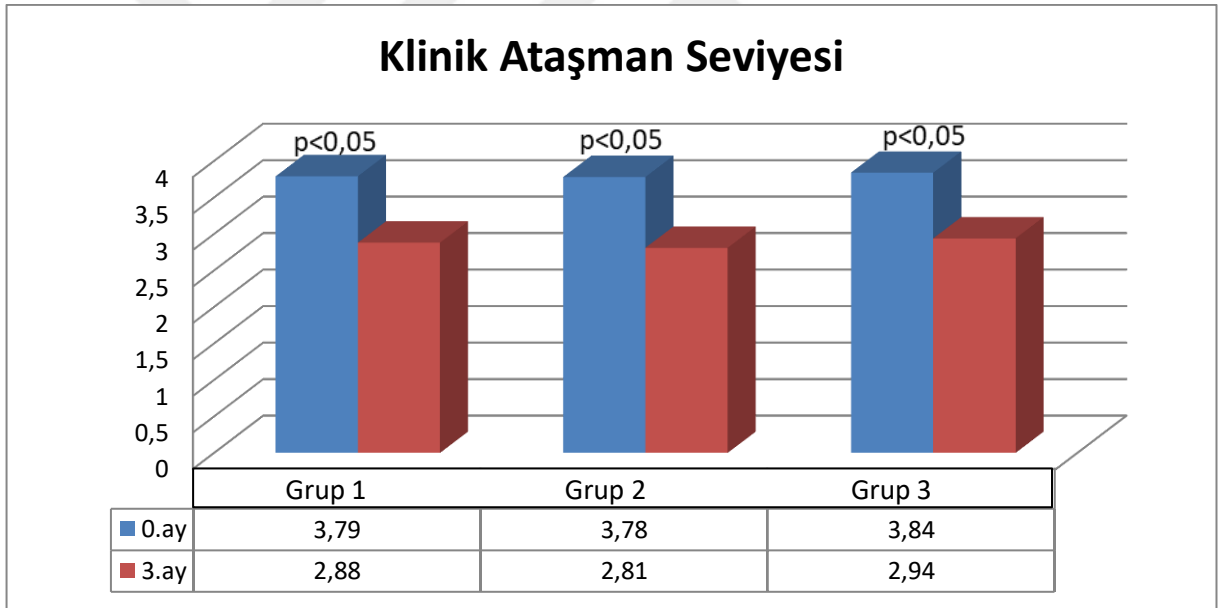


Şekil 11. Grup İçi 0.Ay ve 3. Ay Tüm Ağız Cep Derinliği Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 16. Grup İçi 0.Ay ve 3. Ay KAS Değerlerinin Karşılaştırılması

								Wilcoxon Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	p
Grup 1	KAS 0.ay	16	3,79	3,76	3,1	4,79	0,57	8,5	-3,516	0,001
	KAS 3.ay	16	2,88	2,87	1,86	3,73	0,51	0		
Grup 2	KAS 0.ay	15	3,78	3,8	2,91	5,42	0,68	8	-3,408	0,001
	KAS 3.ay	15	2,81	2,67	2,25	3,73	0,41	0		
Grup 3	KAS 0.ay	14	3,84	3,71	1,95	5,19	0,9	7,5	-3,297	0,001
	KAS 3.ay	14	2,94	2,86	1,81	3,98	0,62	0		

Bütün gruplarda KAS değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Tüm gruplarda 3.ay KAS değeri 0.ay KAS değerine göre anlamlı derecede düşüktür.



Şekil 12. Grup İçi 0.Ay ve 3. Ay KAS Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 17. Grup İçi 0.Ay ve 3. Ay HbA1c Değerlerinin Karşılaştırılması

								Wilcoxon Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	p
Grup 1	HbA1c 0.ay	16	5,37	5,3	4,7	6	0,47	8,06	-1,265	0,206
	HbA1c 3.ay	16	5,32	5,35	4,6	5,8	0,39	6,5		
Grup 2	HbA1c 0.ay	15	5,85	5,8	4,8	6,8	0,6	5,88	-0,409	0,683
	HbA1c 3.ay	15	5,91	5,8	4,8	7,7	0,75	5,25		
Grup 3	HbA1c 0.ay	14	8,78	8,2	7,2	12,95	1,67	6,95	-1,68	0,093
	HbA1c 3.ay	14	8,36	8,2	6,6	10,61	1,26	7,17		

Bütün gruplarda HbA1c değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 18. Grup İçi 0.Ay ve 3. Ay CRP Değerlerinin Karşılaştırılması

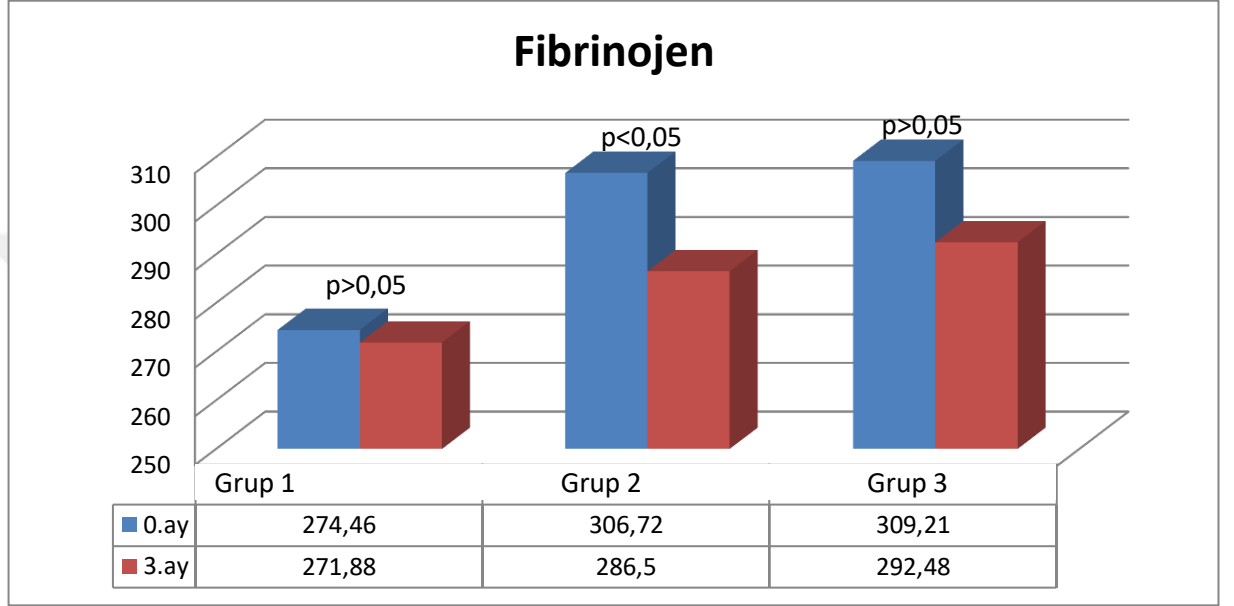
								Wilcoxon Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	p
Grup 1	CRP 0.ay	16	0,42	0,34	0,13	2	0,43	2,5	-1,12	0,263
	CRP 3.ay	16	0,94	0,34	0,1	4,89	1,25	6,5		
Grup 2	CRP 0.ay	15	1,23	0,4	0,34	5	1,53	5	-0,764	0,445
	CRP 3.ay	15	0,99	0,34	0,34	3,4	1,1	6,67		
Grup 3	CRP 0.ay	14	3,25	0,53	0,3	23,72	6,52	7	-1,334	0,182
	CRP 3.ay	14	2,69	0,54	0,34	18,2	5,31	5,5		

Bütün gruplarda CRP değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 19. Grup İçi 0.Ay ve 3. Ay Fibrinojen Değerlerinin Karşılaştırılması

								Wilcoxon Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	p
Grup 1	Fibrinojen 0.ay	16	274,46	285,6	137	325	48,88	7,91	-1,533	0,125
	Fibrinojen 3.ay	16	271,88	273	207,03	325	30,08	8,25		
Grup 2	Fibrinojen 0.ay	15	306,72	335	191	432	75,04	7	-1,977	0,048
	Fibrinojen 3.ay	15	286,5	284	191	383	59,22	10,5		
Grup 3	Fibrinojen 0.ay	14	309,21	306	200	448,48	71,63	4,63	-1,718	0,086
	Fibrinojen 3.ay	14	292,48	301,5	200	385	47,68	8		

Grup 2’de fibrinojen değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Grup 2’de 3.ay fibrinojen değeri 0.ay Fibrinojen değerine göre anlamlı derecede düşüktür.

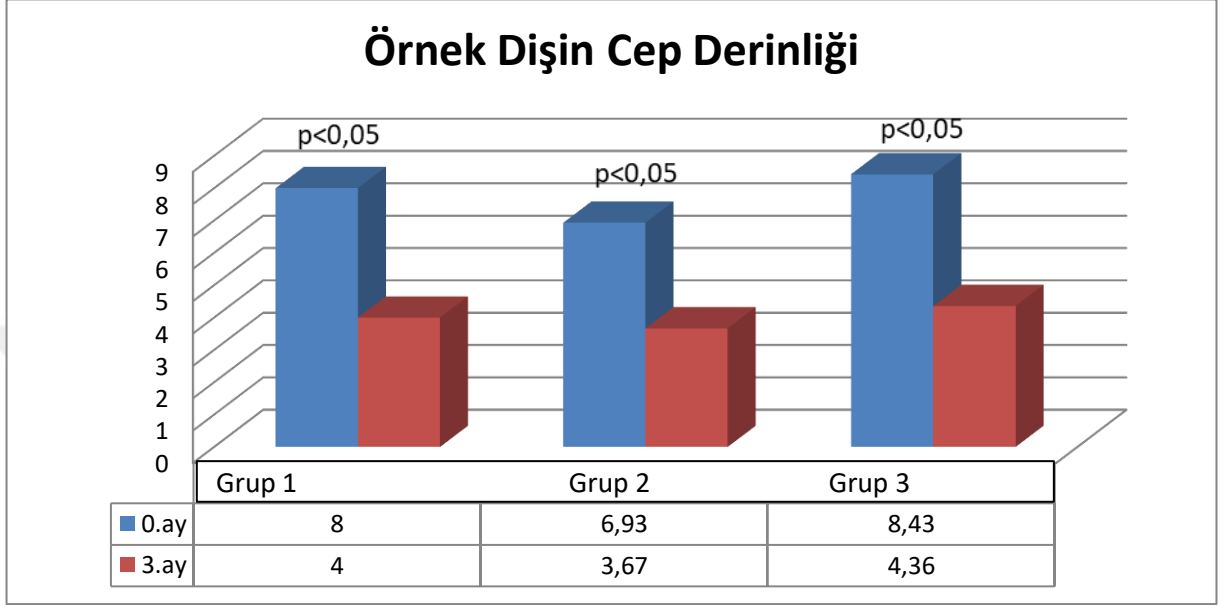


Şekil 13. Grup İçi 0.Ay ve 3. Ay Fibrinojen Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 20 . Grup İçi 0.Ay ve 3. Ay Örnek Dişin Cep Derinliği Değerlerinin Karşılaştırılması

								Wilcoxon Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	p
Grup 1	Örnek dişin cep derinliği 0.ay	16	8	8	5	10	1,32	8,5	-3,542	0,001
	Örnek dişin cep derinliği 3.ay	16	4	3,5	3	7	1,32	0		
Grup 2	Örnek dişin cep derinliği 0.ay	15	6,93	7	5	10	1,44	7,5	-3,311	0,001
	Örnek dişin cep derinliği 3.ay	15	3,67	3	2	7	1,54	0		
Grup 3	Örnek dişin cep derinliği 0.ay	14	8,43	8,5	5	12	1,87	7,5	-3,307	0,001
	Örnek dişin cep derinliği 3.ay	14	4,36	4,5	2	7	1,45	0		

Bütün gruplarda örnek dişin cep derinliği değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Her üç grupta da 3.ay örnek dişin cep derinliği değeri 0.ay örnek dişin cep derinliği değerine göre anlamlı derecede düşüktür.



Şekil 14. Grup İçi 0.Ay ve 3. Ay Örnek Dişin Cep Derinliği Değerlerinin Karşılaştırılması

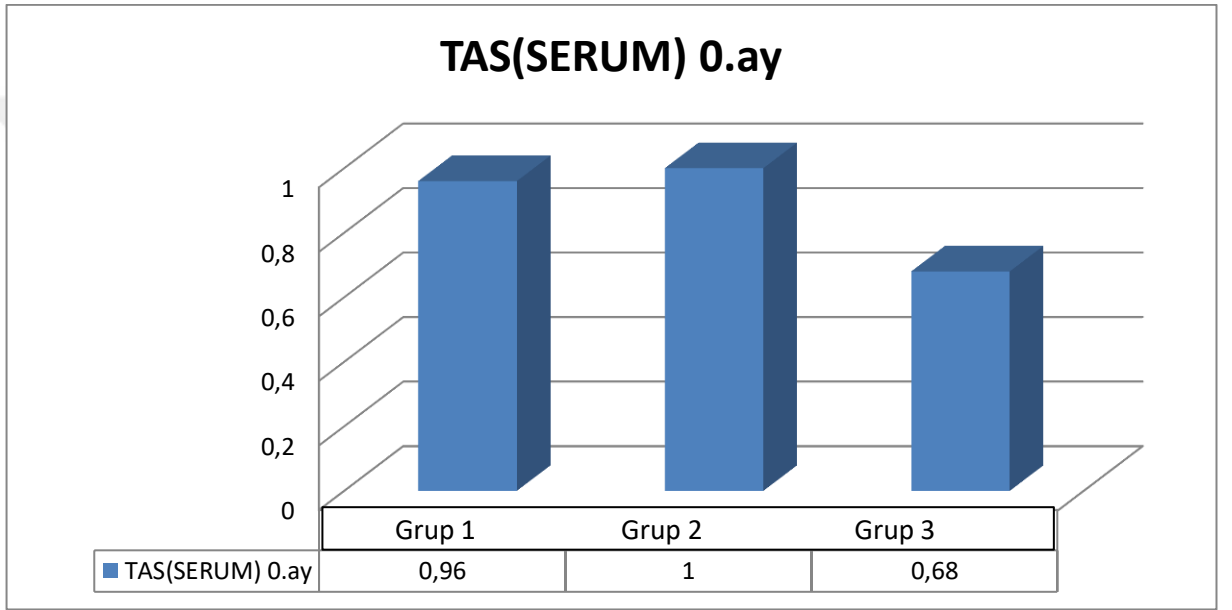
4.3. Biyokimyasal Bulgular

Tablo 21.0. Ay Biyokimya Parametre Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığa İlişkin Kruskal Wallis H Testi Sonucu

		Grup						Kruskal Wallis H Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	H	p
IL-4 (DOS) 0.ay	Grup 1	16	48,36	48,12	47,4	50,53	0,94	19,44	2,602	0,272
	Grup 2	15	48,86	48,26	47,4	53,98	1,66	22,9		
	Grup 3	14	49,53	49,33	47,4	56,97	2,41	27,18		
	Total	45	48,89	48,36	47,4	56,97	1,77			
IL-4(SERUM) 0.ay	Grup 1	16	109,2	58,32	55,93	734,71	167,51	24,38	0,288	0,866
	Grup 2	15	189,94	63,77	54,45	1910,99	476,4	22,53		
	Grup 3	14	82,22	63,81	55,23	288,33	60,59	21,93		
	Total	45	127,72	61,01	54,45	1910,99	291,49			
IL-17(DOS) 0.ay	Grup 1	16	33,89	33,38	33,02	36,49	1,13	22,44	4,656	0,098
	Grup 2	15	33,87	33,22	33,02	39,69	1,74	18,27		
	Grup 3	14	34,64	33,77	33,02	39,54	1,83	28,71		
	Total	45	34,12	33,35	33,02	39,69	1,59			
IL-17(SERUM) 0.ay	Grup 1	16	75,23	42,43	40,22	437,07	97,92	22,81	0,249	0,883
	Grup 2	15	117,18	44,66	39,94	1064,12	262,32	24,27		
	Grup 3	14	57,23	44,18	39,98	177,63	36,37	21,86		
	Total	45	83,61	43,93	39,94	1064,12	161,82			
TAS(DOS) 0.ay	Grup 1	16	0,01	0,01	0	0,03	0,01	23,75	0,645	0,724
	Grup 2	15	0,01	0,01	0	0,02	0,01	24,17		
	Grup 3	14	0,01	0,01	0	0,02	0,01	20,89		
	Total	45	0,01	0,01	0	0,03	0,01			
TAS(SERUM) 0.ay	Grup 1	16	0,96	0,95	0,64	1,5	0,2	26,59	12,229	0,002
	Grup 2	15	1	1	0,72	1,38	0,18	28,6		
	Grup 3	14	0,68	0,69	0,26	1,26	0,28	12,89		
	Total	45	0,88	0,89	0,26	1,5	0,26	3-1 3-2		
TOS(DOS) 0.ay	Grup 1	16	0,41	0,39	0,02	0,85	0,24	23,56	0,325	0,85
	Grup 2	15	0,61	0,42	0,02	4,07	0,97	23,93		
	Grup 3	14	0,36	0,32	0	0,92	0,24	21,36		
	Total	45	0,46	0,39	0	4,07	0,59			

TOS(SERUM) 0.ay	Grup 1	16	15,75	12,36	0,41	41,73	12,03	20,63	0,814	0,666
	Grup 2	15	50,2	16,66	5,12	494,9	124	24,2		
	Grup 3	14	21,04	16,18	2,4	75,01	18,5	24,43		
	Total	45	28,88	14,2	0,41	494,9	72,66			

TAS (SERUM) 0.ay değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,05$). Grup 3'ün TAS (SERUM) 0.ay değeri Grup 1 ve Grup 2'e göre anlamlı derecede düşüktür.

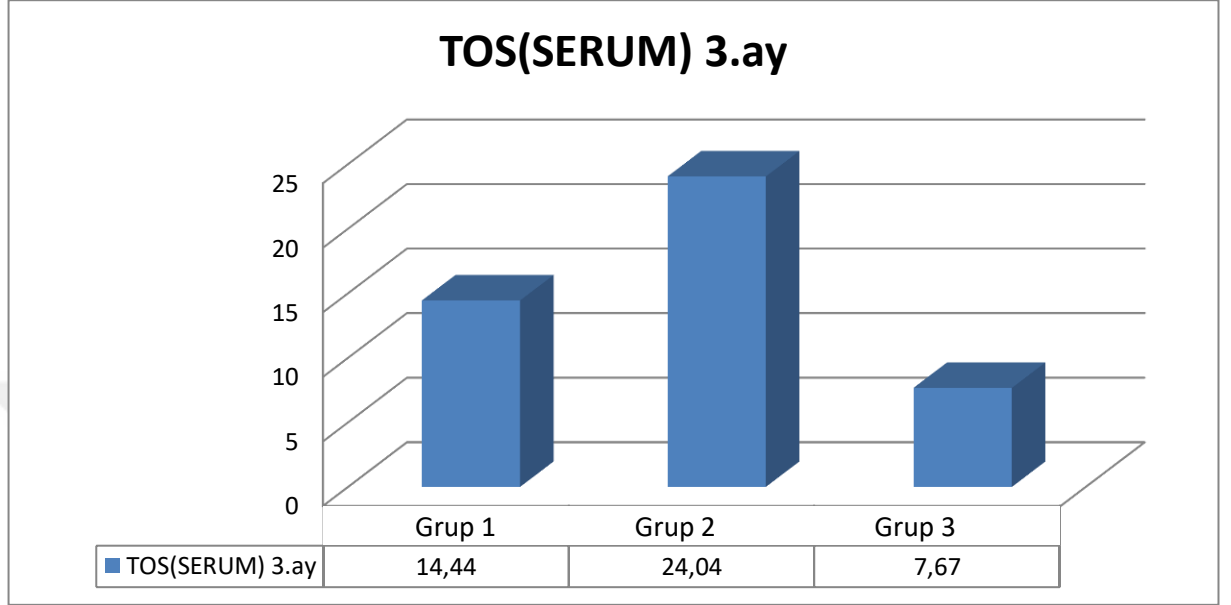


Şekil 15.TAS (SERUM) 0.Ay Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılık

Tablo 22. 3. Ay Biyokimya Parametre Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığa İlişkin Kruskal Wallis H Testi Sonucu

		Grup						Kruskal Wallis H Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	H	p
IL-4 (DOS) 3.ay	Grup 1	16	47,77	47,78	47,59	48,07	0,16	19,81	4,06	0,131
	Grup 2	15	47,88	47,78	47,49	49,04	0,44	21		
	Grup 3	14	49,2	48,16	47,3	55,73	2,84	28,79		
	Total	45	48,25	47,78	47,3	55,73	1,69			
IL-4(SERUM) 3.ay	Grup 1	16	72,94	57,45	55,14	226,42	42,21	24,81	1,989	0,37
	Grup 2	15	135,89	58,09	55,49	1148,97	280,5	24,9		
	Grup 3	14	63,4	56,69	54,1	98,93	14,31	18,89		
	Total	45	90,96	57,45	54,1	1148,97	163,56			
IL-17(DOS) 3.ay	Grup 1	16	34,72	33,22	32,83	48,65	3,99	22,84	1,556	0,459
	Grup 2	15	34,86	33,15	32,89	57,9	6,38	20,17		
	Grup 3	14	33,6	33,41	32,96	35,92	0,77	26,21		
	Total	45	34,42	33,22	32,83	57,9	4,34			
IL-17(SERUM) 3.ay	Grup 1	16	51,62	41,84	39,24	138,24	25,17	23,81	0,391	0,822
	Grup 2	15	86,27	41,18	40,03	611,99	146,1	23,83		
	Grup 3	14	51,36	41,57	39,75	127,01	24,42	21,18		
	Total	45	63,09	41,71	39,24	611,99	86,36			
TAS(DOS) 3.ay	Grup 1	16	0	0	0	0,02	0,01	23,38	0,359	0,836
	Grup 2	15	0	0	0	0,02	0,01	23,93		
	Grup 3	14	0	0	0	0,02	0,01	21,57		
	Total	45	0	0	0	0,02	0,01			
TAS(SERUM) 3.ay	Grup 1	16	0,91	0,88	0,31	1,31	0,24	23,47	1,307	0,52
	Grup 2	15	0,93	0,98	0,43	1,31	0,24	25,4		
	Grup 3	14	0,87	0,87	0,58	1,18	0,17	19,89		
	Total	45	0,91	0,9	0,31	1,31	0,22			
TOS(DOS) 3.ay	Grup 1	16	0,46	0,44	0,03	1,02	0,23	24,63	2	0,368
	Grup 2	15	0,47	0,44	0,19	0,87	0,22	25,1		
	Grup 3	14	0,39	0,24	0	1,05	0,37	18,89		
	Total	45	0,44	0,43	0	1,05	0,27			
TOS(SERUM) 3.ay	Grup 1	16	14,44	13,68	0,73	35,78	8,07	27,13	8,81	0,012
	Grup 2	15	24,04	13,6	1,63	167	40,22	26,67		
	Grup 3	14	7,67	7,17	0,36	20,58	5,3	14,36		
	Total	45	15,53	11,2	0,36	167	24,29	3-2 3-1		

TOS (SERUM) 3.ay değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Grup 3'ün TOS (SERUM) 3.ay değeri Grup 1 ve Grup 2'ye göre anlamlı derecede düşüktür.

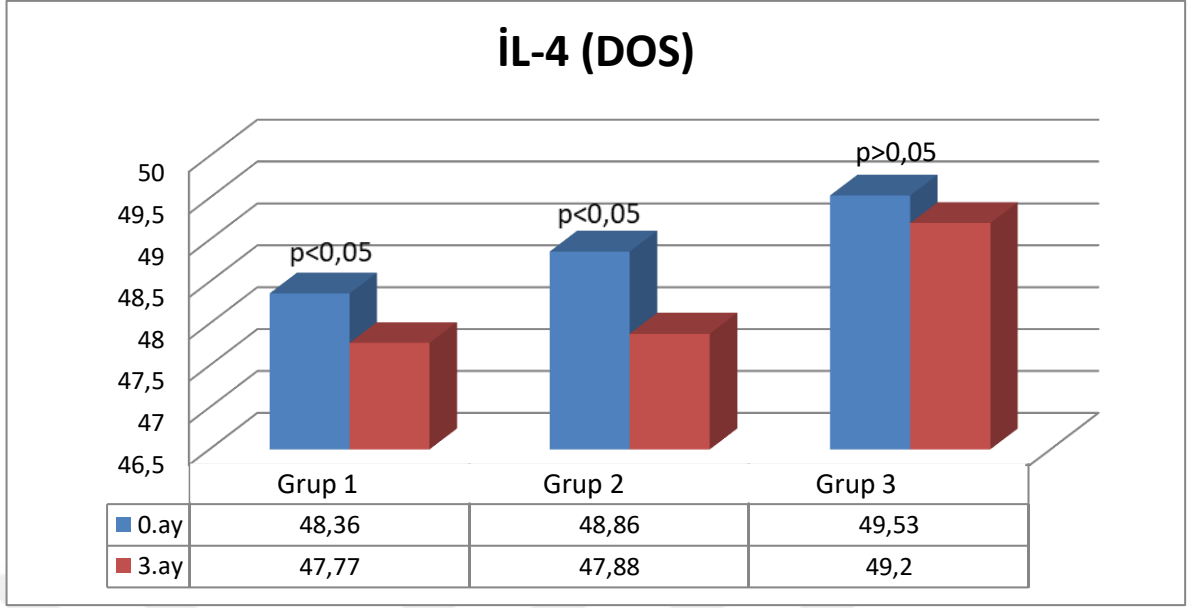


Şekil 16. TOS (SERUM) 3.Ay Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılık

Tablo 23. Gruplarda IL-4 (DOS) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılığa İlişkin Wilcoxon Testi Sonucu

								Wilcoxon Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	p
Grup 1	IL-4 (DOS) 0.ay	16	48,36	48,12	47,4	50,53	0,94	9,1	-2,418	0,016
	IL-4 (DOS) 3.ay	16	47,77	47,78	47,59	48,07	0,16	3,5		
Grup 2	IL-4 (DOS) 0.ay	15	48,86	48,26	47,4	53,98	1,66	9	-2,919	0,004
	IL-4 (DOS) 3.ay	15	47,88	47,78	47,49	49,04	0,44	2		
Grup 3	IL-4 (DOS) 0.ay	14	49,53	49,33	47,4	56,97	2,41	8,57	-0,471	0,638
	IL-4 (DOS) 3.ay	14	49,2	48,16	47,3	55,73	2,84	6,43		

Grup 1 ve Grup 2'de IL-4 (DOS) değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Grup 1 ve Grup 2'de 3.ay IL-4 (DOS) değeri 0.ay IL-4 (DOS) değerine göre anlamlı derecede düşüktür. Grup 3'te IL-4 (DOS) değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

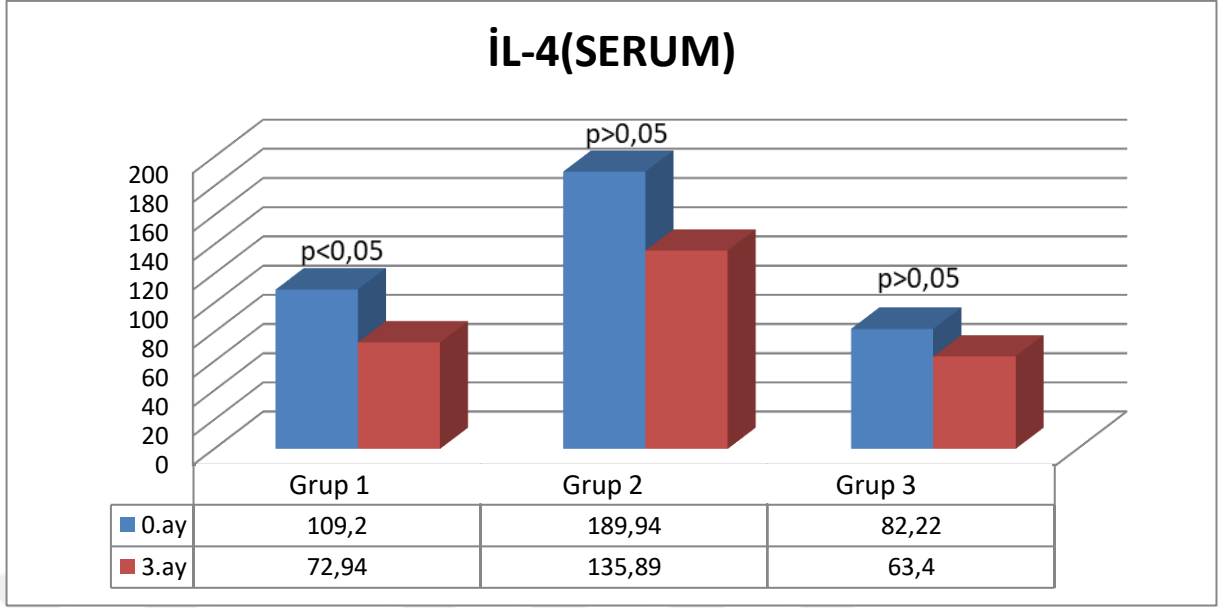


Şekil 17. İL-4 (DOS) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılık

Tablo 24. Gruplarda İL-4 (SERUM) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılığa İlişkin Wilcoxon Testi Sonucu

							Wilcoxon Testi			
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	p
Grup 1	İL-4(SERUM) 0.ay	16	109,2	58,32	55,93	734,71	167,51	7,69	-2,272	0,023
	İL-4(SERUM) 3.ay	16	72,94	57,45	55,14	226,42	42,21	10		
Grup 2	İL-4(SERUM) 0.ay	15	189,94	63,77	54,45	1910,99	476,4	9,57	-0,91	0,363
	İL-4(SERUM) 3.ay	15	135,89	58,09	55,49	1148,97	280,5	5,43		
Grup 3	İL-4(SERUM) 0.ay	14	82,22	63,81	55,23	288,33	60,59	6,9	-1,642	0,101
	İL-4(SERUM) 3.ay	14	63,4	56,69	54,1	98,93	14,31	7,33		

Grup 1’de İL-4 (SERUM) değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Grup 1’de 3.ay İL-4 (SERUM) değeri 0.ay İL-4 (SERUM) değerine göre anlamlı derecede düşüktür. Grup 2 ve Grup 3’te İL-4 (SERUM) değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

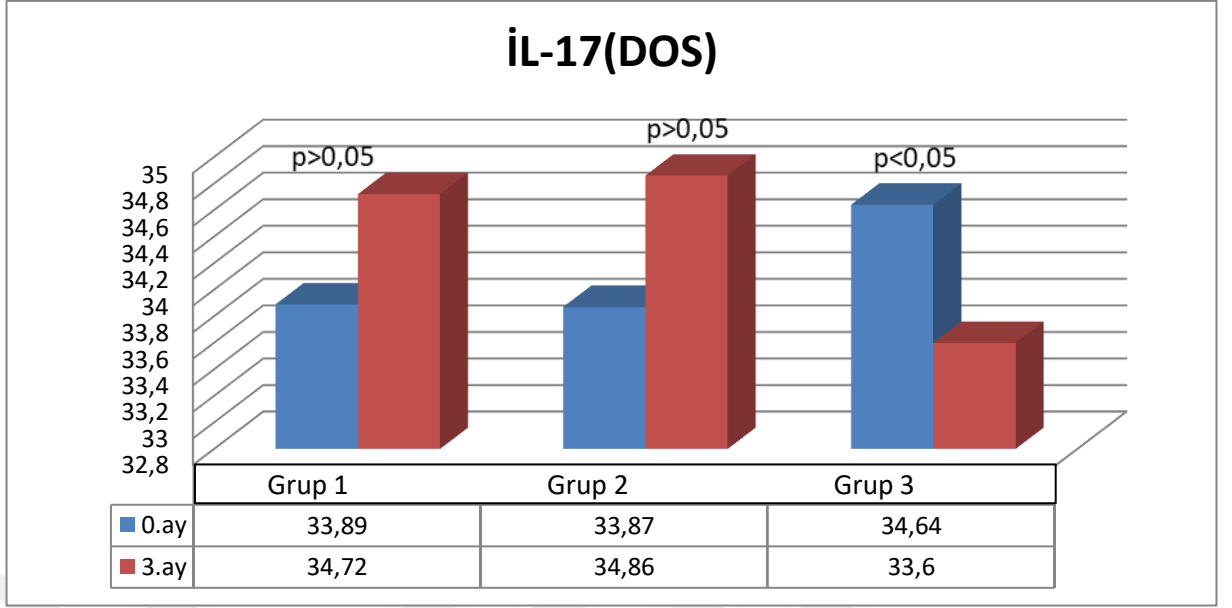


Şekil 18. İL-4 (SERUM) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılık

Tablo 25. Gruplarda IL-17 (DOS) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılığa İlişkin Wilcoxon Testi Sonucu

								Wilcoxon Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	p
Grup 1	İL-17(DOS) 0.ay	16	33,89	33,38	33,02	36,49	1,13	7,79	-0,313	0,755
	İL-17(DOS) 3.ay	16	34,72	33,22	32,83	48,65	3,99	8,19		
Grup 2	İL-17(DOS) 0.ay	15	33,87	33,22	33,02	39,69	1,74	8,69	-0,54	0,589
	İL-17(DOS) 3.ay	15	34,86	33,15	32,89	57,9	6,38	7,21		
Grup 3	İL-17(DOS) 0.ay	14	34,64	33,77	33,02	39,54	1,83	8	-1,962	0,049
	İL-17(DOS) 3.ay	14	33,6	33,41	32,96	35,92	0,77	3,5		

Grup 1 ve Grup 2’de İL-17 (DOS) değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Grup 3’te İL-17 (DOS) değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Grup 3’te 3.ay İL-17 (DOS) değeri 0.ay İL-17 (DOS) değerine göre anlamlı derecede düşüktür.

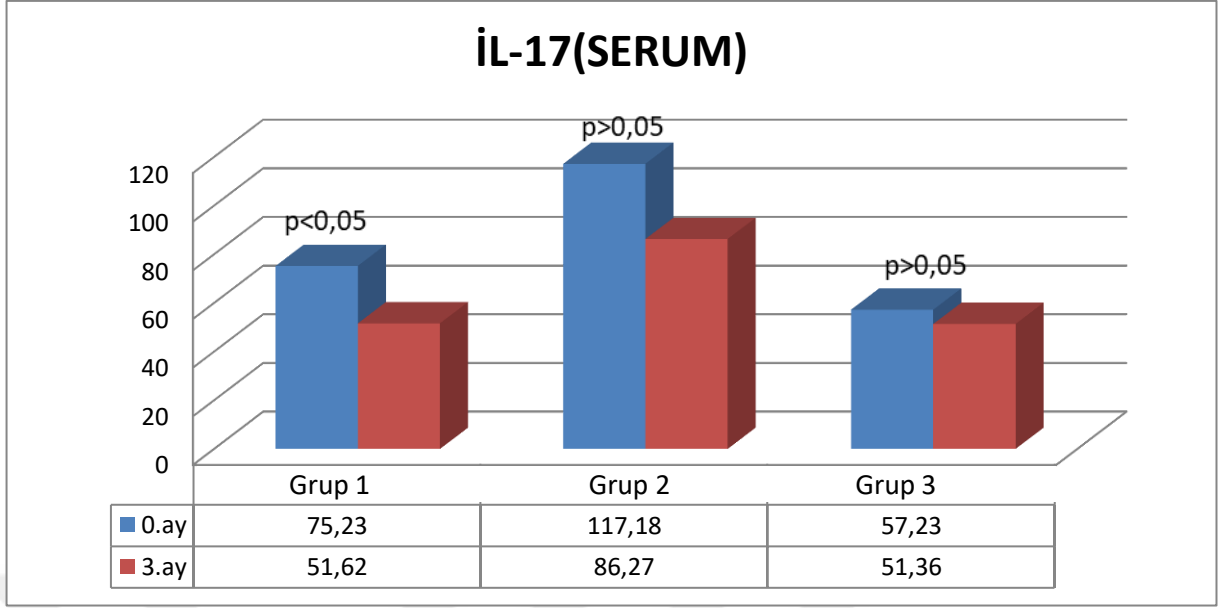


Şekil 19. İL-17 (DOS) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılık

Tablo 26. Gruplarda İL-17 (SERUM) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılığa İlişkin Wilcoxon Testi Sonucu

								Wilcoxon Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	p
Grup 1	İL-17(SERUM) 0.ay	16	75,23	42,43	40,22	437,07	97,92	10,17	-2,792	0,005
	İL-17(SERUM) 3.ay	16	51,62	41,84	39,24	138,24	25,17	3,5		
Grup 2	İL-17(SERUM) 0.ay	15	117,18	44,66	39,94	1064,12	262,32	8,89	-1,136	0,256
	İL-17(SERUM) 3.ay	15	86,27	41,18	40,03	611,99	146,1	6,67		
Grup 3	İL-17(SERUM) 0.ay	14	57,23	44,18	39,98	177,63	36,37	8,75	-1,099	0,272
	İL-17(SERUM) 3.ay	14	51,36	41,57	39,75	127,01	24,42	5,83		

Grup 1’de İL-17 (SERUM) değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Grup 1’de 3.ay İL-17 (SERUM) değeri 0.ay İL-17 (SERUM) değerine göre anlamlı derecede düşüktür. Grup 2 ve Grup 3’te İL-17 (SERUM) değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).



Şekil 20. İL-17 (SERUM) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılık

Tablo 27 .Gruplarda TAS (DOS) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılığa İlişkin Wilcoxon Testi Sonucu

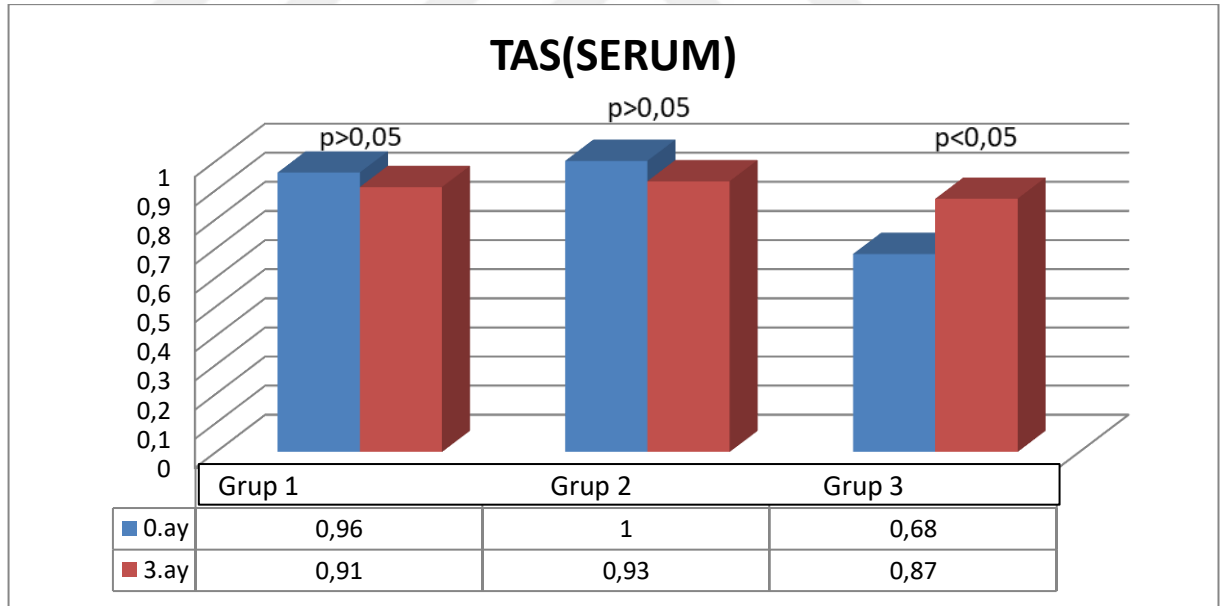
								Wilcoxon Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	p
Grup 1	TAS(DOS) 0.ay	16	0,01	0,01	0	0,03	0,01	6,19	-1,604	0,109
	TAS(DOS) 3.ay	16	0	0	0	0,02	0,01	5,5		
Grup 2	TAS(DOS) 0.ay	15	0,01	0,01	0	0,02	0,01	4,17	-1,027	0,305
	TAS(DOS) 3.ay	15	0	0	0	0,02	0,01	5,5		
Grup 3	TAS(DOS) 0.ay	14	0,01	0,01	0	0,02	0,01	4	-1,134	0,257
	TAS(DOS) 3.ay	14	0	0	0	0,02	0,01	4		

Bütün gruplarda TAS (DOS) değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 28.Gruplarda TAS (SERUM) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılığa İlişkin Wilcoxon Testi Sonucu

								Wilcoxon Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	p
Grup 1	TAS(SERUM) 0.ay	16	0,96	0,95	0,64	1,5	0,2	8,14	-1,113	0,266
	TAS(SERUM) 3.ay	16	0,91	0,88	0,31	1,31	0,24	9,3		
Grup 2	TAS(SERUM) 0.ay	15	1	1	0,72	1,38	0,18	7,81	-0,628	0,53
	TAS(SERUM) 3.ay	15	0,93	0,98	0,43	1,31	0,24	7,08		
Grup 3	TAS(SERUM) 0.ay	14	0,68	0,69	0,26	1,26	0,28	3,5	-2,858	0,004
	TAS(SERUM) 3.ay	14	0,87	0,87	0,58	1,18	0,17	8,17		

Grup 1 ve Grup 2’de TAS (SERUM) değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Grup 3’te TAS (SERUM) değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Grup 3’te 0.ay TAS (SERUM) değeri 3.ay TAS (SERUM) değerine göre anlamlı derecede düşüktür.



Şekil 21.TAS (SERUM) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılık

Tablo 29. Gruplarda TOS (DOS) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılığa İlişkin Wilcoxon Testi Sonucu

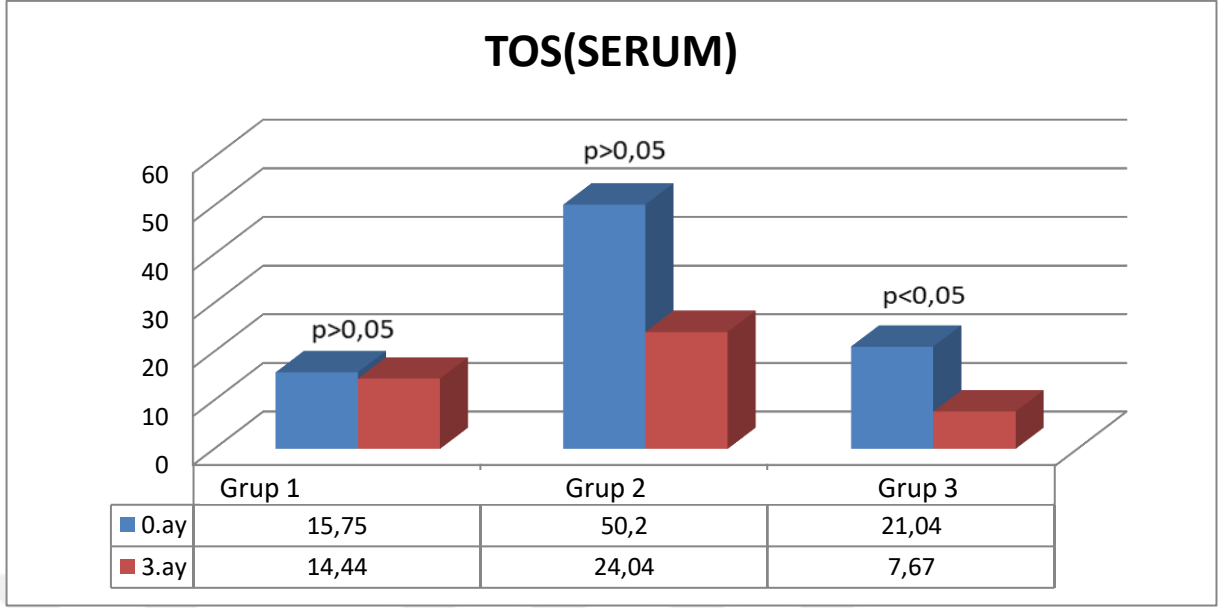
								Wilcoxon Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	p
KP	TOS(DOS) 0.ay	16	0,41	0,39	0,02	0,85	0,24	7,86	-0,673	0,501
	TOS(DOS) 3.ay	16	0,46	0,44	0,03	1,02	0,23	9		
KP+KDM	TOS(DOS) 0.ay	15	0,61	0,42	0,02	4,07	0,97	7,36	-0,483	0,629
	TOS(DOS) 3.ay	15	0,47	0,44	0,19	0,87	0,22	8,56		
KP+KODM	TOS(DOS) 0.ay	14	0,36	0,32	0	0,92	0,24	7,29	-0,384	0,701
	TOS(DOS) 3.ay	14	0,39	0,24	0	1,05	0,37	6,67		

Bütün gruplarda TOS (DOS) değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 30. Gruplarda TOS (SERUM) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılığa İlişkin Wilcoxon Testi Sonucu

								Wilcoxon Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	ss	Sıra Ort.	z	p
Grup 1	TOS(SERUM) 0.ay	16	15,75	12,36	0,41	41,73	12,03	9,25	-0,31	0,756
	TOS(SERUM) 3.ay	16	14,44	13,68	0,73	35,78	8,07	7,75		
Grup 2	TOS(SERUM) 0.ay	15	50,2	16,66	5,12	494,9	124	7,9	-1,079	0,281
	TOS(SERUM) 3.ay	15	24,04	13,6	1,63	167	40,22	8,2		
Grup 3	TOS(SERUM) 0.ay	14	21,04	16,18	2,4	75,01	18,5	7,92	-3,17	0,002
	TOS(SERUM) 3.ay	14	7,67	7,17	0,36	20,58	5,3	2		

Grup 1 ve Grup 2’de TOS (SERUM) değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Grup 3’te TOS (SERUM) değerleri bakımından zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Grup 3’te 3.ay TOS (SERUM) değeri 0.ay TOS (SERUM) değerine göre anlamlı derecede düşüktür.



Şekil 22. TOS (SERUM) Değerleri Bakımından Zamanlar Arasındaki Farklılık

Tablo 31. Grup 1’de Başlangıç Parametre Değerleri Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon Testi Sonucu

Grup 1		P.I	G.I	TACD	KAS	HbA1c	CRP	FIB	ÖDÇD	IL-4 ^{DOS}	IL-4 ^{SERUM}	IL-17 ^{DOS}	IL-17 ^{SERUM}	TAS ^{DOS}	TAS ^{SERUM}	TOS ^{DOS}
G.I	r	,771 **														
	p	0,00 1														
	n	16														
TACD	r	0,35	,650* *													
	p	0,18 4	0,006													
	n	16	16													
KAS	r	0,19 4	,521* *	,924* *												
	p	0,47 1	0,039	0,001												
	n	16	16	16												
HbA1c	r	0,40 7	0,203	0,359	0,288											
	p	0,11 8	0,452	0,172	0,279											
	n	16	16	16	16											
CRP	r	0,29 2	0,088	0,222	0,165	,588 *										
	p	0,27 3	0,747	0,408	0,54	0,01 7										
	n	16	16	16	16	16										
FIB	r	- 0,01	0,346	0,22	0,165	- 0,16 4	- 0,2 11									
	p	0,97	0,189	0,414	0,541	0,54 5	0,4 32									
	n	16	16	16	16	16	16									
ÖDÇD	r	0,19 4	,560* *	,725* *	,691**	0,16	0,1 26	0,374								
	p	0,47 1	0,024	0,001	0,003	0,55 5	0,6 42	0,153								
	n	16	16	16	16	16	16	16								

Grup 1’de gingival indeks 0.ay değerleri ile plak indeks 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve güçlüdür ($r=0,771$). Gingival indeks 0.ay değerleri arttıkça plak indeks 0.ay değerleri de artmaktadır. Tüm ağız cep derinliği 0.ay değerleri ile gingival indeks 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve orta düzeylidir ($r=0,650$). Tüm ağız cep derinliği 0.ay değerleri arttıkça gingival indeks 0.ay değerleri de artmaktadır. KAS 0.ay değerleri ile gingival indeks 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve orta düzeylidir ($r=0,521$). KAS 0.ay değerleri arttıkça gingival indeks 0.ay değerleri de artmaktadır.

Grup 1’de KAS 0.ay değerleri ile tüm ağız cep derinliği 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve güçlüdür ($r=0,924$). KAS 0.ay değerleri arttıkça tüm ağız cep derinliği 0.ay değerleri de artmaktadır. CRP 0.ay değerleri ile HbA1c 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve orta düzeylidir ($r=0,588$). Grup 1’de CRP 0.ay değerleri arttıkça HbA1c 0.ay değerleri de artmaktadır.

Grup 1’de örnek dişin cep derinliği 0.ay değerleri ile gingival indeks 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve orta düzeylidir ($r=0,560$). Örnek dişin cep derinliği 0.ay değerleri arttıkça gingival indeks 0.ay değerleri de artmaktadır. Örnek dişin cep derinliği 0.ay değerleri ile tüm ağız cep derinliği 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve orta düzeylidir ($r=0,725$). Örnek dişin cep derinliği 0.ay değerleri arttıkça Tüm ağız cep derinliği 0.ay değerleri de artmaktadır. Örnek dişin cep derinliği 0.ay değerleri ile KAS 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve orta düzeylidir ($r=0,691$). Grup 1’de örnek dişin cep derinliği 0.ay değerleri arttıkça KAS 0.ay değerleri de artmaktadır.

Tablo 31. devamı

Grup 1		P.I	G.I	TACD	KAS	HbA1c	CRP	FIB	ÖDGD	IL-4 ^{DOS}	IL-4 ^{SERUM}	IL-17 ^{DOS}	IL-17 ^{SERUM}	TAS ^{DOS}	TAS ^{SERUM}	TOS ^{DOS}	
IL-4 ^{DOS}	r	-0,071	0,201	0,204	0,121	-0,139	0,133	0,429	0,402								
	p	0,794	0,456	0,45	0,655	0,607	0,622	0,098	0,122								
	n	16	16	16	16	16	16	16	16								
IL-4 ^{SERUM}	r	-0,092	-0,027	-0,155	-0,066	0,288	-0,078	0,225	-0,06	0,111							
	p	0,736	0,922	0,566	0,807	0,279	0,773	0,402	0,824	0,682							
	n	16	16	16	16	16	16	16	16	16							
IL-17 ^{DOS}	r	-0,273	0,083	0	0,135	-0,288	-0,255	0,552*	0,217	0,592*	0,377						
	p	0,305	0,761	1	0,619	0,279	0,34	0,027	0,419	0,016	0,15						
	n	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16						
IL-17 ^{SERUM}	r	-0,232	-0,168	-0,153	-0,085	0,265	-0,183	0,041	-0,165	0,012	0,886**	0,223					
	p	0,387	0,535	0,572	0,753	0,322	0,497	0,879	0,541	0,965	0,001	0,406					
	n	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16					
TAS ^{DOS}	r	0	0,032	-0,103	-0,21	0,12	0,101	0,063	-0,221	0,011	0,295	0,107	0,395				
	p	1	0,907	0,705	0,434	0,658	0,709	0,816	0,412	0,967	0,268	0,695	0,13				
	n	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16				
TAS ^{SERUM}	r	0,084	0,403	0,009	-0,022	-0,23	-0,407	0,206	0,118	0,001	0,27	0,232	0,163	0,462			
	p	0,757	0,121	0,974	0,935	0,391	0,118	0,443	0,663	0,996	0,312	0,388	0,546	0,072			
	n	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16			
TOS ^{DOS}	r	-0,404	-0,106	0,072	0,159	-0,37	-0,315	0,058	0,1	0,296	-0,321	0,07	-0,169	-0,317	0,024		
	p	0,121	0,696	0,79	0,556	0,159	0,234	0,83	0,713	0,266	0,226	0,798	0,53	0,232	0,931		

	n	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
TOS ^{SERUM}	r	-	-	-,526*	-,621*	0,14	0,1	0,004	-,669**	0,2	0,058	0,1	0,112	-,50	0,431	0,0
	p	0,16	0,203			0,3	0,78			0,45		0,01		0,0	0,095	0,8
	n	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16

Grup 1'de IL-17(DOS) 0.ay değerleri ile Fibrinojen 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve orta düzeylidir ($r=0,552$). IL-17(DOS) 0.ay değerleri arttıkça Fibrinojen 0.ay değerleri de artmaktadır. IL-17(DOS) 0.ay değerleri ile IL-4 (DOS) 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve orta düzeylidir ($r=0,592$). IL-17(DOS) 0.ay değerleri arttıkça IL-4 (DOS) 0.ay değerleri de artmaktadır. IL-17(SERUM) 0.ay değerleri ile IL-4 (SERUM) 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve güçlüdür ($r=0,886$). IL-17(SERUM) 0.ay değerleri arttıkça IL-4 (SERUM) 0.ay değerleri de artmaktadır.

Tablo 32. Grup 2’de Başlangıç Parametre Değerleri Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon Testi Sonucu

Grup 2	P.I	G.I	Tüm ağız cep derinli ği	KAS	HbA1c	CRP	FIB	Örnek dışın cep derinli ği	IL-4 ^{DOS}	IL-4 ^{SERUM}	IL-17 ^{DOS}	IL-17 ^{SERUM}	TAS ^{DOS}	TAS ^{SERUM}	TOS ^{DOS}	
G.I	r	,758 **														
	p	0,00 1														
	n	15														
Tüm ağız cep derinliği	r	0,22 9	0,51 1													
	p	0,41 3	0,05 1													
	n	15	15													
KAS	r	0,16 8	0,42 9	,943**												
	p	0,55	0,11 1	0,001												
	n	15	15	15												
HbA1c	r	0,11	0,05 2	-0,174	- 0,332											
	p	0,69 8	0,85 4	0,535	0,226											
	n	15	15	15	15											
CRP	r	- 0,37 3	-0,3	-0,459	- 0,331	0,04 9										
	p	0,17 1	0,27 8	0,085	0,228	0,86 2										
	n	15	15	15	15	15										
FIB	r	0,33 9	0,48 8	0,057	0	0,49 98	0,0									
	p	0,21 6	0,06 5	0,84	1	0,06 4	0,7 29									
	n	15	15	15	15	15	15									
Örnek dışın cep derinliği	r	- 0,15 4	0,03 7	0,198	0,154	0,16 1	- 0,0 25	0,128								
	p	0,58 4	0,89 5	0,478	0,584	0,56 6	0,9 28	0,649								
	n	15	15	15	15	15	15	15								

Grup 2’de Gingival indeks 0.ay değerleri ile Plak indeks 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve güçlüdür ($r=0,758$). Gingival indeks 0.ay değerleri arttıķa Plak indeks 0.ay değerleri de artmaktadır. KAS 0.ay değerleri ile Tüm ağız cep derinliği 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve güçlüdür ($r=0,943$). KAS 0.ay değerleri arttıķa Tüm ağız cep derinliği 0.ay değerleri de artmaktadır.



Tablo 32. Devami

Grup 2		P.I	G.I	TACD	KAS	HbA1c	CRP	FIB	ÖDCD	IL-4 ^{DOS}	IL-4 ^{SERUM}	IL-17 ^{DOS}	IL-17 ^{SERUM}	TAS ^{DOS}	TAS ^{SERUM}	TOS ^{DOS}	
IL-4 ^{DOS}	r	0,155	0,175	-0,098	-0,13	0,165	0,143	-	0,356	-0,206							
	p	0,58	0,532	0,727	0,643	0,556	0,611	0,193	0,461								
	n	15	15	15	15	15	15	15	15								
IL-4 ^{SERUM}	r	0,125	0,013	0,086	-	0,273	,584*	-	0,286	0,061	,534*						
	p	0,657	0,965	0,761	0,93	0,325	0,022	0,302	0,828	0,04							
	n	15	15	15	15	15	15	15	15	15							
IL-17 ^{DOS}	r	0,02	0,176	-,576*	-	0,061	0,164	-	0,337	0,035	,629*	0,232					
	p	0,944	0,531	0,025	0,056	0,829	0,559	0,22	0,902	0,012	0,406						
	n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15						
IL-17 ^{SERUM}	r	0,104	-,0052	0,034	-0,05	0,204	,573*	-	0,327	0,048	0,479	,983*	0,214				
	p	0,713	0,854	0,904	0,859	0,466	0,026	0,234	0,864	0,071	0,001	0,444					
	n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15					
TAS ^{DOS}	r	0,124	0,219	,586*	,672*	0,392	0,096	0,037	-0,184	0,103	-	0,359	-,575*	0,388			
	p	0,66	0,433	0,022	0,006	0,149	0,735	0,896	0,511	0,714	0,189	0,025	0,153				
	n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15				
TAS ^{SERUM}	r	0,127	0,011	0,055	0,116	0,282	0,09	-	-0,045	0,088	0,232	-	0,258	0,283			
	p	0,652	0,97	0,845	0,68	0,308	0,749	0,358	0,872	0,756	0,405	0,957	0,352	0,307			
	n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15			
TOS ^{DOS}	r	0,378	,592*	,623*	,697*	-0,2	0,355	0,165	0,505	0,018	0,041	-	0,039	0,229	-0,034		
	p	0,165	0,02	0,013	0,004	0,475	0,194	0,557	0,055	0,949	0,884	0,765	0,889	0,411	0,904		

	n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15		
TOS^{SERUM}	r	0,093	0,021	0,257	0,361	0,039	0,192	0,186	-0,017	-	0,49	-	0,129	0,447	0,089	0,388	0,481	0,025
	p	0,742	0,94	0,355	0,187	0,889	0,493	0,508	0,953	0,064	0,648	0,095	0,751	0,153	0,07	0,929		
	n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15

Grup 2’de IL-4 (SERUM) 0.ay değerleri ile CRP 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki ters yönlü ve orta düzeylidir ($r=-0,584$). IL-4 (SERUM) 0.ay değerleri arttıkça CRP 0.ay değerleri azalmaktadır. IL-4 (SERUM) 0.ay değerleri ile IL-4 (DOS) 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve orta düzeylidir ($r=0,534$). IL-4 (SERUM) 0.ay değerleri arttıkça IL-4 (DOS) 0.ay değerleri de artmaktadır.

Grup 2’de IL-17 (DOS) 0.ay değerleri ile IL-4 (DOS) 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve orta düzeylidir ($r=0,629$). IL-17 (DOS) 0.ay değerleri arttıkça IL-4 (DOS) 0.ay değerleri de artmaktadır. IL-17(SERUM) 0.ay değerleri ile IL-4 (SERUM) 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve güçlüdür ($r=-0,983$). IL-17 (SERUM) 0.ay değerleri arttıkça IL-4 (SERUM) 0.ay değerleri de artmaktadır.

Grup 2’de TAS (DOS) 0.ay değerleri ile KAS 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve orta düzeylidir ($r=0,672$). TAS (DOS) 0.ay değerleri arttıkça KAS 0.ay değerleri de artmaktadır. TAS (DOS) 0.ay değerleri ile IL-17 (DOS) 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki ters yönlü ve orta düzeylidir ($r=-0,575$). TAS (DOS) 0.ay değerleri arttıkça IL-17 (DOS) 0.ay değerleri azalmaktadır.

Grup 2’de TOS (DOS) 0.ay değerleri ile Tüm ağız cep derinliği 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve orta düzeylidir ($r=0,623$). TOS (DOS) 0.ay değerleri arttıkça Tüm ağız cep derinliği 0.ay değerleri de artmaktadır. TOS (DOS) 0.ay değerleri ile KAS 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve orta

düzeylelidir ($r=0,697$). TOS (DOS) 0.ay değerleri arttıkça KAS 0.ay değerleri de artmaktadır.

Tablo 33. Grup 3'te Başlangıç Parametre Değerleri Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon Testi Sonucu

Grup 3		P.I	G.I	TACD	KAS	HbA1c	CRP	FIB	ÖDCD	IL-4 ^{DOS}	IL-4 ^{SERUM}	IL-17 ^{DOS}	IL-17 ^{SERUM}	TAS ^{DOS}	TAS ^{SERUM}	TOS ^{DOS}
G.I	r	,718**														
	p	0,004														
	n	14														
TACD	r	0,438	0,398													
	p	0,117	0,158													
	n	14	14													
KAS	r	0,37	0,202	,881**												
	p	0,193	0,488	0,001												
	n	14	14	14												
HbA1c	r	0,496	0,41	,667**	,615*											
	p	0,071	0,145	0,009	0,019											
	n	14	14	14	14											
CRP	r	0,37	0,325	-0,029	-0,214	0,191										
	p	0,193	0,257	0,922	0,463	0,514										
	n	14	14	14	14	14										
FIB	r	0,144	-0,14	0,44	0,251	0,044	0,098									
	p	0,623	0,633	0,115	0,387	0,881	0,739									
	n	14	14	14	14	14	14									
ÖDCD	r	0,229	0,24	0,351	0,312	0,241	-0,345	-0,003								
	p	0,431	0,408	0,219	0,278	0,407	0,228	0,991								
	n	14	14	14	14	14	14	14								

Grup 3'te Gingival indeks 0.ay değerleri ile Plak indeks 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve orta düzeylidir ($r=0,718$). Gingival indeks 0.ay değerleri arttıkça Plak indeks 0.ay değerleri de artmaktadır. KAS 0.ay değerleri ile Tüm ağız cep derinliği 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve güçlüdür ($r=0,881$). KAS 0.ay değerleri arttıkça Tüm ağız cep derinliği 0.ay değerleri de artmaktadır.

Grup 3'te HbA1c 0.ay değerleri ile Tüm ağız cep derinliği 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve orta düzeylidir ($r=0,667$). HbA1c 0.ay değerleri arttıkça Tüm ağız cep derinliği 0.ay değerleri de artmaktadır. HbA1c 0.ay değerleri ile KAS 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve orta düzeylidir ($r=0,615$). HbA1c 0.ay değerleri arttıkça KAS 0.ay değerleri de artmaktadır.

Tablo 33. devamı

Grup 3		P.I	G.I	TACD	KAS	HbA1c	CRP	FIB	ÖDCD	IL-4 ^{DOS}	IL-4 ^{SERUM}	IL-17 ^{DOS}	IL-17 ^{SERUM}	TAS ^{DOS}	TAS ^{SERUM}	TOS ^{DOS}
IL-4 ^{DOS}	r	0,308	-0,065	-0,216	0,093	0,007	-0,138	-0,226	0,242							
	p	0,285	0,825	0,459	0,753	0,982	0,637	0,437	0,405							
	n	14	14	14	14	14	14	14	14							
IL-4 ^{SERUM}	r	-0,057	-0,427	-0,477	0,207	0,157	0,325	-0,014	0,054	,607*						
	p	0,846	0,128	0,084	0,478	0,593	0,257	0,961	0,856	0,021						
	n	14	14	14	14	14	14	14	14	14						
IL-17 ^{DOS}	r	-0,279	-0,677**	-0,181	0,106	0,128	0,207	-0,179	0,139	0,436	,546*					
	p	0,334	0,008	0,535	0,718	0,662	0,351	0,54	0,637	0,119	0,043					

	n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14					
IL-17 ^{SERUM}	r	-0,077	-0,473	-0,209	0,007	-0,075	-0,349	0,279	0,2	0,491	,891*	,561*				
	p	0,794	0,088	0,474	0,982	0,799	0,221	0,333	0,492	0,074	0,001	0,037				
	n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14				
TAS ^{DOS}	r	-0,043	0,001	-0,015	0,15	0,208	0,275	-0,205	,599*	0,438	0,188	0,257	0,283			
	p	0,884	0,997	0,96	0,609	0,475	0,342	0,481	0,023	0,117	0,519	0,375	0,328			
	n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14			
TAS ^{SERUM}	r	-0,073	-0,319	0,174	0,42	0,014	0,07	0,121	-0,395	0,135	-0,042	0,247	0,059	0,048		
	p	0,805	0,266	0,552	0,135	0,961	0,982	0,68	0,162	0,647	0,887	0,395	0,84	0,871		
	n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14		
TOS ^{DOS}	r	-0,187	-0,068	0,033	0,181	0,084	0,08	-0,06	0,256	0,204	-0,373	0,006	-0,452	0,063	-0,474	
	p	0,521	0,816	0,911	0,537	0,776	0,785	0,84	0,378	0,484	0,189	0,985	0,105	0,831	0,087	
	n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	
TOS ^{SERUM}	r	0,233	0,141	0,103	0,16	0,064	-0,263	0,081	-0,389	0,108	0,097	0,194	0,015	,570*	0,299	0,529
	p	0,422	0,631	0,725	0,584	0,828	0,365	0,782	0,169	0,713	0,742	0,505	0,958	0,033	0,299	0,052
	n	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14

Grup 3'te IL-4 (SERUM) 0.ay değerleri ile IL-4 (DOS) 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve orta düzeylidir ($r=0,607$). IL-4 (SERUM) 0.ay değerleri arttıkça IL-4 (DOS) 0.ay değerleri de artmaktadır. IL-17 (DOS) 0.ay değerleri ile IL-4 (SERUM) 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve orta düzeylidir ($r=0,546$). IL-17 (DOS) 0.ay değerleri arttıkça IL-4

(SERUM) 0.ay değerleri de artmaktadır. IL-17 (SERUM) 0.ay değerleri ile IL-4 (SERUM) 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve güçlüdür ($r=0,891$). IL-17 (SERUM) 0.ay değerleri arttıķa IL-4 (SERUM) 0.ay değerleri de artmaktadır. IL-17 (SERUM) 0.ay değerleri ile IL-17 (DOS) 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki aynı yönlü ve orta düzeylidir ($r=0,561$). IL-17 (SERUM) 0.ay değerleri arttıķa IL-17 (DOS) 0.ay değerleri de artmaktadır. TOS (SERUM) 0.ay değerleri ile TAS (DOS) 0.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki ters yönlü ve orta düzeylidir ($r=-0,570$). TOS (SERUM) 0.ay değerleri arttıķa TAS (DOS) 0.ay değerleri azalmaktadır.

5. TARTIŞMA

Enflamasyon ve oksidatif stres, diabetes mellitus, ateroskleroz hipertansiyonu, miyokard enfarktüsü, kronik böbrek hastalığı, kanser ve periodontitis gibi hastalıklarla ilişkilidir (185). Enflamasyon, vasküler dokunun zararlı uyarılara karşı koruyucu bir tepkisidir. Patojenleri ve zararlı uyarınları ortadan kaldırarak dengeyi yeniden sağlamayı amaçlar. Bununla birlikte uzamış iltihabi süreç, serbest radikal üretimi ve aktivitesindeki artıştan veya düşük antioksidan savunma mekanizmasından dolayı oksidanlar ve antioksidanlar arasında bir dengesizliğin sonucu oluşan OS ile doku tahribatına yol açabilir (4). Oksidatif stres, hem periodontal hastalıkta hem de DM'de hiperaktif bir doğal immünite ve artmış konak immün enflamatuvar yanıt göstergesi olması nedeniyle ortak bir faktördür. Bu iki hastalığın konakçıda birlikteliği sinerjistik etkilere sahip olabilir (5).

Periodontitis, patojenik bakteriler ile konağın immün tepkisi arasındaki karmaşık etkileşimin bir sonucu olarak doku hasarına ve kaybına neden olan enflamatuvar bir hastalıktır (198). Patogenezinde nötrofillerin fagositoz sırasında oksidatif patlama nedeniyle ortaya çıkan baskın enflamatuvar hücreleri içermektedir. Patojenik bakteriler ve konakçı immün yanıt arasındaki bu etkileşime, diş eti dokularındaki sitokin ekspresyonu ve immünolojik aktivitedeki artış eşlik eder (199). Son 20 yılda periodontitis patogenezinin klasik olarak Th1 / Th2 paradigmasını içerdiği görülmüştür. Bu modelde koruyucu Th1 hücreleri ve sitokinler periodontitisin erken döneminde ortaya çıkarken, yıkıcı Th2 hücreleri ve sitokinler daha sonraki dönemde ortaya çıkmaktadır (200,201). Genel olarak, Th1 / Th2 paradigması periodontitis patogenezini araştırmak için verimli kavramsal veriler sunmuş olmasına rağmen hastalıklarda T hücresi bağışıklığına ilişkin birçok alanı yeterince açıklamamıştır (202). T hücreleri tarafından üretilen birçok sitokin, her iki kategoride sınıflandırılmamıştır (203,204). Enflamasyon, karışık veya ortak biyolojik faaliyetlerde rol alan kemokin (IL-8), proenflamatuvar (IL-1 β , IL-1 α , TNF- α , IL-6, IL-17) ve anti-enflamatuvar (IL-1Ra, IL-4, IL-10) mediatör ağının ortaya çıkmasıyla oluşur (205). IL-17, nötrofillerin hızlı bir şekilde toplanmasını uyararak, Th17 tarafından üretilen proenflamatuvar bir sitokindir. Ayrıca, IL-1 β , IL-6, TNF- α ve C reaktif protein (CRP) gibi pro-enflamatuvar mediatörleri üretmek için çeşitli

hücrelerin uyarılmasını sağlar (206). IL-4 ise IFN- γ , TNF- α , IL-6 ve IL-1b gibi diğer güçlü proenflamatuar sitokinlerin üretimini azaltabilen Th2 alt grupları tarafından salgılanan bir anti-enflamatuar sitokindir (207).

Periodontitis ve diyabet aralarında çift yönlü ilişki bulunan kronik hastalıklardır. Periodontitis diyabetin altıncı komplikasyonu olarak kabul edilmektedir (73). Oksidatif stres, hem periodontal hastalığın hem de Tip 2 DM'nin patofizyolojisinde önemli bir role sahiptir (7). Oksidatif stres, diyabetik komplikasyonların gelişiminde ve ilerlemesinde önemli gibi görünmektedir (208). Bu hastalıkların her ikisi de hiperenflamasyon ile birleştiğinde OS artar. Literatür kanıtları DM ile periodontitis arasında iki yönlü bir ilişki olduğunu gösterir; diyabet, periodontitis riskini artırır ve periodontitis, glisemik kontrol üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir (109,186). Sonuç olarak, oksidatif durumun oksidanlar lehine kayması akut veya kronik iltihaplanmalara neden olur. Antioksidanlar, düşük konsantrasyonlarda bulunan moleküler bileşiklerdir ve yüksek konsantrasyonlarda bulunan substratların oksidasyonunu önemli ölçüde geciktirerek veya inhibe ederek oksidanlara karşı koruyucudur (142,146). Halen antioksidan kapasitenin veya ROT aracılı doku hasarının ölçülmesi için altın standart araştırmalar mevcut değildir. Bununla birlikte OS, toplam antioksidan seviyesi (TAS) ile lipid, protein ve DNA oksidatif hasar ürünleri tahmin edilerek dolaylı olarak belirlenebilir. Canlı organizmalarda çok sayıda oksidan vardır ve bu moleküllerin bireysel değerlendirilmesi pratik değildir. Bu nedenle toplam oksidan durumun (TOS) değerlendirilmesi daha uygundur. Benzer şekilde TAS'ın tahmin edilmesi, ayrı ayrı antioksidan türlerini ölçmek için gereken maliyeti ve zamanı azaltır, ayrıca henüz keşfedilmemiş veya teknik olarak denenmesi zor olan antioksidanları da hesaba katabilir.

Bu çalışmada amaç cerrahi olmayan periodontal tedavinin tip 2 diyabetli ve kronik periodontitisli bireylerin diş eti oluğu sıvısı ve serumdaki oksidatif stres ve sitokin seviyeleri üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Araştırmamızda cerrahi olmayan periodontal tedavinin klinik parametreler üzerine etkisi değerlendirildiğinde tüm gruplarda plak indeks, gingival indeks, cep derinliği, klinik ataşman seviyesi, örnek dişin cep derinliği parametrelerinde tedaviden 3 ay sonra anlamlı olarak azalma görüldü ($p<0,05$). Gruplar arasında

başlangıç veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görüldü. S.Gopalakrishnan ve ark. (2017) 20 kontrollü olmayan diyabetik periodontitis, 20 kontrol altında olan diyabetik periodontitis ve 20 sistemik olarak sağlıklı periodontitiste cerrahi olmayan periodontal tedavinin 3 ay sonraki etkisini incelediklerinde klinik parametrelerin üç grupta da anlamlı gelişme gösterdiği görülmüş ve gruplar arasında periodontal tedavinin etkileri benzer bulunmuştur (209). Maria Subash Aeron ve ark. (2017) tip 2 diyabetik periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavinin klinik parametreler üzerindeki etkisini 3.ayda değerlendirdiklerinde tüm gruplarda anlamlı iyileşme bulmuşlardır (210). Correa Fob ve ark. (2010) cerrahi olmayan periodontal tedavinin kronik periodontitisli diyabetik ve sistemik sağlıklı kronik periodontitisli bireyler üzerindeki etkisini araştırdıklarında tüm gruplarda belirgin bir iyileşme görmüşlerdir (211).

Bu sonuçlar doğrultusunda, cerrahi olmayan periodontal tedavinin 3 aylık takipte kontrollü ve kontrolsüz diyabetli kronik periodontitis hastaları ve sistemik olarak sağlıklı periodontitis hastalarında klinik parametreler üzerine etkisi açısından benzer sonuçlar gösterdiğini söyleyebiliriz.

Diyabetli periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası HbA1c değerlerini karşılaştırdığımızda Grup 2 ve Grup 3'te bir azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışmada başlangıç veriler incelendiğinde Grup 3'te HbA1c değerinin, klinik ataşman seviyesi ve tüm ağız cep derinliği ile arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon bulundu. Yapılan son çalışmalarda cerrahi olmayan periodontal tedavinin metabolik kontrol üzerindeki etkisiyle ilgili farklı sonuçlar vardır. S.Gopalakrishnan ve ark.(2017) sistemik sağlıklı periodontitiste cerrahi olmayan periodontal tedavinin HbA1c değeri üzerindeki etkisini incelediklerinde 3 ay sonra metabolik kontrolü kötü olan bireylerde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı ancak metabolik kontrolü iyi olan ve sistemik olarak sağlıklı periodontitisli bireylerde anlamlı bir farklılık olmadığını rapor etmişlerdir (209). Maria Subash Aeron ve ark. (2017) cerrahi olmayan periodontal tedavinin tip 2 diyabetik periodontitisli bireylerin HbA1c değerlerine etkisini incelediklerinde tüm gruplarda anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir(210). Çalışmamızla uyumlu olarak, Correa Fob ve ark.(2010) cerrahi

olmayan periodontal tedaviden 3 ay sonra HbA1c değerinin azaldığını ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir (211). Dağ ve ark.(2009)çalışmalarında cerrahi olmayan periodontal tedaviden 3ay sonra HbA1c değerinin metabolik kontrolü iyi olan bireylerde anlamlı bir azalma olduğunu ancak metabolik kontrolü kötü olan bireylerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir (212). Wendy Esther ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada tip 2 diyabetli ve periodontitisli bireylerde periodontal tedaviden 3 ay sonra HbA1c değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadığını bildirmişlerdir. Sonuç olarak kısa dönemde HbA1c'nin cerrahi olmayan periodontal tedaviden etkilenmeme sebebini diyabetin multifaktöriyel bir hastalık olmasına, bireylerin yaşam tarzına ve bireylerde farklı sistemik durumların etki edebilmesine bağlamışlardır (213).

Bu sonuçlar değerlendirildiğinde cerrahi olmayan periodontal tedavinin, metabolik kontrol üzerinde etkisinin olduğu ancak diabetes mellitusun multifaktöriyel bir hastalık olması nedeniyle periodontal tedavinin HbA1c üzerinde etkisinin yeterli olmadığı sonucunu çıkarabiliriz.

Çalışmamızda cerrahi olmayan periodontal tedavinin akut faz reaktanlarından olan CRP seviyeleri gruplar arası karşılaştırmada değerlendirildiğinde başlangıçta, Grup 1'de diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu. Çalışmamızda tedaviden 3 ay sonra başlangıç değerler ile karşılaştırıldığında CRP seviyelerinde bir azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışmamızla kısmen uyumlu olan Allen EM ve ark. (2011)'nın araştırmalarında tip 2 diyabetik periodontitisli ve sistemik olarak sağlıklı periodontitisli bireylerin CRP değerleri karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonucunda sistemik sağlıklı bireylerde CRP seviyeleri diyabetli bireylere göre anlamlı bir şekilde düşük bulmuşlardır (214). Correa Fob ve ark.(2010) tip 2 diyabetli ve kronik periodontitisli bireylerin yer aldığı çalışmalarında periodontal tedaviden 3 ay sonra ve tedaviden önceki CRP seviyelerini karşılaştırmışlardır (211). Elde ettikleri veriler CRP seviyelerinin tedaviden sonra azaldığı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı yönünde olmuştur. Antonio J.Quintero ve ark. (2018) ise tip 2 diyabetli ve kronik periodontitisli bireylerde iki farklı cerrahi olmayan periodontal tedavi modeli

uygulandıktan 3 ve 6 ay sonra CRP seviyelerini incelemiş, çalışma sonucunda 3. ayda CRP değerlerinin iki yöntemle de yükseldiğini ancak 6.ayda azaldığını ve anlamlı olmadığını belirtmişlerdir (215). Öte yandan V.Radha, M.Sakari ve ark.'nın (2018) periodontitisli bireylerde tedaviden sonra CRP değerlerinde anlamlı bir azalma olduğunu bildirdikleri bir çalışma mevcuttur (216). Ancak bu araştırmacılar çalışmalarında cerrahi olmayan periodontal tedaviden 4 hafta sonra flep cerrahisi uygulamışlardır. Effie Ioannidou ve ark (2006) yaptıkları sistematik derlemede akut faz reaktanlarından olan CRP'de cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra genel anlamda anlamlı bir azalmanın olmadığı sonucuna varmışlardır (217). Çalışmada örneklem sayısının yetersiz oluşu, yapılan periodontal tedavinin klinik parametreler üzerinde her ne kadar olumlu etkisi olsa bile tedavinin tam anlamıyla tamamlanmamasından kaynaklı olabileceğini düşünmüşlerdir. Aynı zamanda bireylerin çoğunda başlangıç CRP seviyelerinin çok yüksek olmamasının da bu sonuca yol açabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonucuna dayanarak araştırmamızda, diyabetik periodontitisli bireylerde iki kronik hastalığın sinerjik etkisinin CRP seviyesinde bir artışa neden olabileceğini söyleyebiliriz. Aynı zamanda hastalıkların multifaktoriyel bir hastalık olmalarından dolayı cerrahi olmayan periodontal hastalığın CRP seviyesi üzerinde yeterince etkili olmadığını söyleyebiliriz.

Çalışmamızda cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra her üç grupta da fibrinojen değerlerinde bir azalma olmuştur. Grup 2'de anlamlı bir azalma varken diğer iki grupta anlamlı bir azalma olmadı ($P>0,05$). Correa Fob ve ark.(2010) çalışmalarında tip 2 diyabetli periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedaviden 4 ay sonra fibrinojen değerlerinde anlamlı bir azalma bulmuşlardır (211). Çalışma dizaynlarında diyabet hastalığını kontrollü veya kontrolsüz diye sınıflandırmadıklarından dolayı çalışmamızla kısmen uyumlu olduğunu söyleyebiliriz. Buna karşılık, Lalla ve ark. (2007) periodontal tedaviyi takiben FIB seviyelerinde anlamlı bir farklılık bildirmemişlerdir ve diyabetin yükselmiş enflamatuvar durumun neden olabileceğini düşünmüşlerdir (218). Bu çalışmanın sonucuna paralel olarak yaptığımız çalışmada da kontrollü olmayan diyabetik periodontitisli bireylerde enflamatuvar düzeyin yüksek olabilmesi nedeniyle cerrahi olmayan periodontal tedavi sonucunda FIB değerlerinde anlamlı bir değişiklik

olmamıştır sonucuna ulaşılabilir. Mohammed Al-İsa ve ark. (2018) periodontitisli bireylerde başlangıç periodontal tedaviden 1 ay sonra (219), Montebugnoli ve ark. (2005) ise yine tedaviden 4 ay sonra FIB seviyelerinden anlamlı bir farklılık bildirmemişler. Ayrıca İde ve ark.(2003), Radafshar ve ark. (2010) çalışmamızla uyumlu olan araştırmalardır (119,220).

Çalışmamızda biyokimyasal belirteçlerden olan IL-4, hem DOS hem de serumda periodontal tedaviden önce ve tedaviden 3 ay sonra değerlendirildi. Başlangıç değerlere göre DOS'ta Grup1 ve Grup2' de anlamlı bir azalma varken Grup3' te anlamlı bir farklılık görülmedi. Serumda ise Grup1'de anlamlı bir azalma ($p < 0,05$) varken diğer iki grupta anlamlı bir farklılık görülmedi. Correa Fob ve ark.(2010) yaptıkları çalışmada tip 2 diyabetli periodontitisli bireylerde tedaviden sonra plazmada IL-4 değerlerinde anlamlı bir değişiklik bulmamışlardır. Tüm hastaların tedaviye benzer şekilde yanıt vermediği, bu da hastalar arasında tepkilerde bir değişkenliğe yol açtığını ve IL-4 yanıtında büyük bir farklılaşma olduğu ve muhtemel bir hipotezin, yüksek VKİ(vücut kütle indeksi) ile temsil edilen yağ dokusunun IL-4'ün artışını bozabileceğini düşünmüşlerdir (211). Santos VR. ve ark.(2010) benzer bir çalışmada DOS'ta IL-4 değerlerinde tedaviden sonra anlamlı bir farklılık bulmamışlardır (221). Fernanda Vieria Ribeiro ve ark.(2011) tip 2 diabetik periodontitisli bireylerde yaptıkları çalışmada kontrol altında olmayan diyabetli periodontitisli bireylerde DOS'ta IL-4 seviyesinin diğer gruplardan daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (222). Poliana Mendes Duarte ve ark.(2010) generalize kronik periodontitis ve generalize agresif periodontitisli bireylerin yer aldığı çalışmada serum IL-4 değerlerini cerrahi olmayan periodontal tedaviden önce ve 6 ay sonra karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda generalize agresif periodontitisli hastalarda bir azalma olduğunu, kronik periodontitisli hastalarda ise anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir (223). Lui Zao ve ark.(2011) kronik periodontitisli bireylerde periodontal tedaviden sonra DOS IL-4 değerlerinde anlamlı bir artış olduğunu ancak Tnf- α ile pozitif kolerasyon gösterdiği için enflamasyonla ilişkili olmadığını rapor etmişlerdir (224). Anirudh Balakrishra ve ark. (2019) yılında yaptıkları çalışma sonucunda serum IL-4 değerlerinin tedaviden sonra azaldığını ve Tnf- α gibi proenflamatuvar bir sitokinle pozitif kolerasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda IL-4'ün antiinflamatuvar rolünün kısıtlı olabileceğini

bildirmişlerdir (225). Bu anlamda çalışmamızla uyumlu bu çalışmalar ışığında artmış enflamasyona yanıt olarak IL-4'ün reaktif adaptif cevap olarak artmış olduğunu, enflamasyonun azalmasına paralel olarak seviyesinde azalma olabileceğini düşünmekteyiz.

IL-17, nötrofillerin aktivasyonunu indükleyen ve pro-enfamatuar reaksiyona aracılık eden en önemli efektör sitokindir (224). Çalışmamızda IL-17 seviyesi, hem DOS'ta hem de serumda periodontal tedaviden önce ve tedaviden 3 ay sonra değerlendirildi. DOS IL-17 değerlerini incelediğimizde, Grup3'te anlamlı bir azalma bulunurken ($p<0,05$), diğer iki grupta anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Serum IL-17 değerlerini incelediğimizde ise tüm gruplarda bir azalma mevcutken bu azalma sadece Grup1'de istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0,05$). Grup1'de IL-4 ile IL-17 serum değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise pozitif korelasyon bulundu.

Literatürde çalışmaların çoğunda kronik periodontitis ve tip 2 diyabetik periodontitisli bireylerde pro-enfamatuar sitokinlerin yükseldiği belirtilmiştir (200,226,227). Santos VR. ve ark.(2010) kontrol altında olan ve olmayan tip 2 diyabetik periodontitisli bireylerin DOS'ta IL-17 değerlerini periodontal tedaviden önce ve 3 ay sonra değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında başlangıç DOS IL-17'nin kontrolsüz tip 2 diyabetik periodontitisli bireylerde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Tedaviden sonra iki grupta anlamlı bir değişiklik olmadığını belirtmişlerdir (221). Benzer bir şekilde Fernanda Vieria Ribeiro ve ark.(2011) çalışmalarında kontrol altında olmayan diyabetik periodontitisli bireylerde DOS'ta daha yüksek IL-17 tespit edildiğini rapor etmişlerdir (222). Vishnu Jayakumar Sunandhakumari ve ark.(2018) iyi kontrollü diyabetli kronik periodontitisli bireylere uyguladıkları cerrahi olmayan periodontal tedaviden 1 ay sonra tüm gruplarda plazma IL-17 değerlerinde anlamlı bir azalma bulup ve Takashi ve ark. , Vernal ve ark, Ohayama ve ark.'nın da benzer sonuçlar bulduğunu bildirmişlerdir (228). Yine Lui Zhao ve ark. (2011) da yaptıkları çalışmada DOS'ta IL-17 seviyelerinin periodontal tedaviden sonra anlamlı bir şekilde azaldığını bildirmişlerdir (224). Bunun aksine A.Zekeridou ve ark. (2017) periodontal patogeneizde sitokinlerin rolünü inceledikleri çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedaviden 1 ve 3 ay sonra

sistemik sağlıklı kronik periodontitisli bireylerin DOS IL-17 seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulmamışlardır(229). Sonuçların periodontal hastalığın multifaktoriyel ve karmaşık bir patogenezinin sonucu olduğunu düşünmüşlerdir ve bu anlamda araştırma çalışmamızla uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızla uyumlu olan Santos VR. ve ark'nın (2012) tip 2 diyabetik periodontitisli bireylerin yer aldığı çalışmada tedaviden sonra kontrol altında olmayan diyabetik periodontitisli bireylerde DOS IL-17 değerlerinin tedaviden 3 ve 12 ay sonra başlangıç seviyelerine göre anlamlı bir şekilde azaldığını bildirmişlerdir (221).

Yaptığımız çalışmada diyabetik kronik periodontitisli bireylerde DOS ve serumda cerrahi olmayan periodontal tedavinin oksidatif stres düzeyleri üzerindeki etkisini değerlendirmek için tedaviden 3 ay sonraki TAS ve TOS değerleri başlangıç seviyeleri ile karşılaştırıldı. Çalışmamızın sonucunda gruplar arası karşılaştırmada Grup3'te başlangıç serum TAS seviyesi diğer iki gruba göre anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra ise serum TAS seviyelerinde Grup3'te anlamlı bir artış varken, Grup1 ve Grup2'de anlamlı bir farklılık görülmedi. Serum TOS seviyelerinde yine grup3'te tedaviden sonra anlamlı bir azalma varken diğer iki grupta azalma olmasına rağmen anlamlı bir farklılık bulunmadı. Aynı zamanda tedaviden 3 ay sonra gruplar arası karşılaştırmada serum TOS değeri Grup3'te diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. DOS'taki incelememizde ise hem TAS hem de TOS seviyelerinde tedaviden sonra tüm gruplarda anlamlı bir farklılık bulunmadı. Literatürde konu ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen tedaviye yönelik çok az çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızla uyumlu olan bir çalışmada Vidya. S. Patil ve ark. (2016) 25 sağlıklı, 25 gingivitisli, 25 kronik periodontitisli, 25 diyabetik kronik periodontitisli bireylerin serum TAS değerlerini karşılaştırmıştır. Çalışmalarında serum TAS değerinin diyabetli ve kronik periodontitisli bireylerde diğer gruplara göre anlamlı bir şekilde daha düşük olduğunu bulmuşlardır (230). Shilpa Triverdi ve ark.(2014) KP ve DM+KP olacak şekilde yaptıkları karşılaştırmada plazma MDA seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık bulamamıştır (231). Ancak değerlendirmede TOS yerine tek bir belirteç değerlendirilmiştir. Çalışmamız ile kısmen uyumlu olan Akpınar ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada, periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra serum TAS seviyesinde anlamlı bir farklılık

bulanamamış ancak serum TOS seviyelerinde anlamlı bir azalma rapor edilmiştir (232). Ruby Ranya Vincent ve ark. (2019) ise KP ve KP +DM bireyleri karşılaştırmışlardır sonuç olarak DOS'ta TAS ve TOS seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir (233). DOS ve plazma TAS –TOS değerlerini KP ve tamamen sağlıklı bireylerde karşılaştıran Becerik ve ark.(2017), yine gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamışlardır (234). Bu çalışmalar çalışmamızla uyumlu olmasına rağmen literatürde bu bulgulara ters düşen sonuçların yer aldığı çalışmalar da bulunmaktadır. Biju Thomas ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada kronik periodontitis, diyabetik periodontitisli ve periodontal sağlıklı bireylerin serum TAS değerlerini karşılaştırmıştır. Çalışmada kronik periodontitis grubunda TAS seviyesi diyabetik periodontitisli grubundan daha düşük bulunmuştur. Diyabetik periodontitisli bireylerde serum TAS seviyesinin sistemik sağlıklı periodontitisli bireylerden daha yüksek olmasını dokudaki oksidatif strese karşı koruyucu ve adaptif bir cevabın sonucu olabileceğini belirtmişlerdir (235). Randomize kontrollü bir çalışmada Hirofumi Mizuno ve ark. (2017), kontrol altında olmayan diyabetik periodontitisli bireylerde başlangıç periodontal tedaviden 3 ay sonra serum oksidatif stres dengesi ve yaşam kalitesinde belirgin düzelmelerin olduğunu bildirmişlerdir (236). Yine çalışmamızla uyumlu olarak S. Gopalakrishnan ve ark. (2017) kontrol altında olmayan diyabetik periodontitisli bireylerde periodontal tedaviden 3 ay sonra plazma reaktif oksijen metabolit (ROM) seviyesinin anlamlı olarak azaldığını bildirmiştir (209). Kazuo Sonaki ve ark. (2006) yaptıkları vaka serilerinde diyabetik periodontitisli bireylerde başlangıç periodontal tedaviden 1 ay sonra plazma lipit peroksidasyon seviyesi anlamlı olarak azalmış (237) ve bizim yaptığımız çalışma ile bir anlamda uyumlu görünse de değerlendirmede TOS kullanılmamış ve tedaviden 1 ay sonra değerlendirilmiştir. Maria Subash Aaron Muthuraj ve ark. (2017) çalışmalarında başlangıç periodontal tedaviden 3 ay sonra diyabetik periodontitisli bireylerde DOS'ta 8-OHDG seviyesinde anlamlı olarak azalma bulmuşlardır. Çalışmamızla uyumlu olmayan bu çalışmada TAS-TOS yerine sadece DNA oksidatif hasarın bir ürünü değerlendirilmiştir. Çalışmamızda sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitisli bireyleri değerlendirdiğimizde tedaviden sonra hem DOS hem de serum da TAS-TOS seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı. Literatürde Naofumi Tamaki ve ark. (2009), Işık ve ark.(2015) da araştırmalarında başlangıç

periodontal tedaviden sonra plazma TOS seviyelerinde anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir (238). Fakat başlangıç ve 6 ay sonraki değerleri karşılaştıran bu çalışmalar, 3 aylık takip süresi olan çalışmamızla bu anlamda paralellik göstermemektedir. Ancak bunun yanında çalışmamızla kısmen uyumlu olan Chapple ILL ve ark. (2006) çalışmalarında cerrahi olmayan periodontal tedaviden 3 ay sonra plazma TAS seviyesinin anlamlı düzeyde değişmediğini, DOS'ta ise anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir (5). Toker ve ark.(2012) kronik periodontitisli bireylerde tedaviden 6 hafta sonra DOS'ta TAS ve TOS değerlerinde anlamlı farklılık bulunmadığını ve proteinlerin belirlenmesinde kullanılan yöntemin ve çalışma popülasyonunun sonuçlara etkisinin olabileceğini bildirmişlerdir(239).



6.SONUÇ

Bu çalışmada kontrol altında olan ve kontrol altında olmayan tip 2 diyabetik periodontitisli hastalar ile periodontitis tanısı konan sistemik yönden sağlıklı hastaların cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve 3 ay sonrası periodontal durum tespitleri, HbA1c, CRP, fibrinojen ile serum ve DOS'ta proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres seviyeleri açısından gruplar arasındaki olası farklılıklar ve parametreler arasındaki ilişki araştırılmış ve aşağıdaki sonuçlar alınmıştır:

- 1- Uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavinin tüm gruplarda klinik parametreleri iyileştirdiği,
- 2- Periodontal tedavinin kontrol altında olmayan Tip 2 dyabetli grupta, akut faz reaktanı olan CRP ve fibrinojen değerlerini azalttığını ancak bu azalmanın anlamlı olmadığı,
- 3- Periodontal tedavinin diyabetik periodontitisli bireylerde serum oksidatif stresin azalmasında etkili olduğu,
- 4- Periodontal tedavinin metabolik kontrolü kötü olan grupta DOS'ta IL-17'nin azalmasında etkili olduğu,
- 5- Periodontal tedavinin kontrol altında olmayan diyabetli grupta, HbA1c değerini azalttığını ancak bu azalmanın anlamlı olmadığı sonucunu çıkarabiliriz.

7. KAYNAKÇA

1. Armitage GC. Clinical evaluation of periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 1995;7:39-53.
2. ARMİTAGE, GC.. (1999). Development of a classification system for periodontal disease and conditions. *Ann Periodontol*. 4: 1-6.
3. BRIAN, L., MEALEY, THOMAS, W., OATES. (2006) Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases. *J Periodontol*. 77: 1289-1303.
4. Waddington R, Moseley R, Embery G. Periodontal Disease Mechanisms: Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral Dis*. 2010;6(3):138–51.
5. Chapple ILC, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: Cause or effect? *J Clin Periodontol*. 2007;34(2):103–10.
6. LİNDHE, J., KARRİNG, T., LANG, NP. Clinical periodontology and implant dentistry. Blackwell Munsgaard, a Blackwell Publishing Company (4th Edition) 2003; 198-208.
7. Ambati M, Koduganti R, Reddy PN. Systemic lycopene as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2015;5(7):25.
8. N. T, T. T, D. E, R. Y, M. M. Periodontal treatment decreases plasma oxidized LDL level and oxidative stress. *Clin Oral Investig*. 2011; 15:953–958.
9. KILIÇ, N., İlerlemiş periodontal hastalığı olan kişilerde periodontal tedavinin dişeti cep sıvısı ve serum aspartat ve amino transferaz enzim aktivite düzeyleri üzerine etkisinin incelenmesi. Doktora tezi, Hacettepe Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara2008.
10. Albandar JM, Tinoco EMB. Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons. *Periodontol* 2000. 2002;29:153-76.

11. American Academy of Periodontology. International Workshop for the Classification of Periodontal Diseases and Conditions. *Ann Periodontol.* 1999; 4(1):1-6.
12. The American Academy of Periodontology. The pathogenesis of periodontal diseases (position paper). *J Periodontol* 1999; 70(4): 32-38.
13. Raitapuro-Murray T, Molleson TI, Hughes FJ. The prevalence of periodontal disease in a Romano-British population c. 200-400 AD. *Br Dent J.* 2014; 217(8):459-66.
14. Sanz M, D'aiuto F, Deanfield J, Fernandez-Avilés F. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease - Scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: A review of the literature. In: *European Heart Journal, Supplement.* 2010.
15. Albrektsson T, Berglundh T, Lindhe J, Karring T, Lang N. Clinical periodontology and implant dentistry. *Implant Concepts: Historic Background and Current Concepts*, Blackwell Munksgaard. 2003:809-20.
16. CARRANZA, F.A., *Glickman's Clinical periodontology.* 9th edition, WB Saunders Co, Philadelphia, 1996.
17. WILLIAMS, R.C. (1990). Periodontal Diseases. *N Engl J Med.* 322: 373-381. 67.
18. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Northwest Dent [Internet].* 1999;79(6):31-5.
19. HAFFAJEE, A.D., SOCRANSKY, SS.(1994). Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 5: 78-111.
20. GÜRSOY, UK., Tip II diyabetli ve obez bireylerin periodontal durumları, nötrofil fonksiyonları ve dişeti oluşu sıvısı laktat dehidrogenaz ve aspartat aminotransferaz aktivitelerinin değerlendirilmesi. Doktora tezi. Cumhuriyet Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

21. KIRAN, M., Tip II diabetes mellitus hastalarında periodontal tedavinin hastalığın metabolik kontrolüne etkisi. Doktora tezi, Ankara Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2002.
22. Ebersole, J.L., Dawson, D.R., Morford, L.A., Peyyala, R., Miller, C.S., Gonzalez, O.A. (2013). Periodontal disease immunology: “double indemnity” in protecting the host. *Periodontology* 2000, 62, 163-202.
23. . ÖZMERİC, N. (2004). Advances in periodontal disease markers. *Clinica Chimica Acta*. 343: 1-16.
24. Nororiha IL, Niemir Z. Stein H, Waldher R. Cytokines and growth factors in renal disease: *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10: 775-786.
25. Taylor JJ, Preshaw PM, Donaldson PT. Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2004;35:158-182.
26. Takashiba S, Naruishi K, Murayama Y. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. *J Periodontol*. 2003;74:103-110.
27. Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. *Cellular and Molecular Immunology Philadelphia* : WB Saunders Company. 1994 : 240-261.
28. Fujihashi K, Kono Y, Beagley KW et al. Cytokines and periodontal disease: immunopathological role of interleukins for B cell responses in chronic inflamed gingival tissues. *J Periodontol* 1993; 64:400–406.
29. Ohara J, Coligan JE, Zoon K, Maloy WL, Paul WE. High-efficiency purification and chemical characterization of B cell stimulatory factor-1/interleukin 4. *J Immunol* 1987;139:1127–1134.
30. Hart PH, Vitti GF, Burgess DR, Whitty GA, Piccoli DS, Hamilton JA. Potential antiinflammatory effects of interleukin 4: Suppression of human monocyte tumor necrosis factor α , interleukin 1 and prostaglandin E2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:3803–3807.
31. Lehn M, Weiser WY, Engelhorn S, Gillis S, Remold HG. IL-4 inhibits H2O2

- production and antileishmanial capacity of human cultured monocytes mediated by IFN- γ . *J Immunol* 1989;143:3020–3024.
32. Orino E, Sone S, Nii A, Ogura T. IL-4 up-regulates IL-1 receptor antagonist gene expression and its production in human blood monocytes. *J Immunol* 1992;149: 925–931.
 33. Yamamoto M, Kawabata K, Fujihashi K et al. Absence of exogenous interleukin4-induced apoptosis of gingival macrophages may contribute to chronic inflammation in periodontal diseases. *Am J Pathol* 1996;148:331–339.
 34. Shapira L, van Dyke TE, Hart TC. A localized absence of interleukin-4 triggers periodontal disease activity: a novel hypothesis. *Med Hypotheses* 1992;39:319– 322.
 35. Moseley, T.A.; Haudenschild, D.R.; Rose, L.; Reddi, A.H. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003, 14, 155–174.
 36. Zhao, L.; Zhou, Y.; Xu, Y.; Sun, Y.; Li, L.; Chen, W. Effect of non-surgical periodontal therapy on the levels of Th17/Th1/Th2 cytokines and their transcription factors in Chinese chronic periodontitis patients. *J. Clin. Periodontol.* 2011, 38, 509–516.
 37. Ibrahim, R.O. Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B Ligand, Osteoprotegerin and Interleukin-17 Levels in GCF of Chronic, Aggressive Periodontitis and Type 2 Diabetes. *Life Sci. J.* 2012, 9, 2895–2903.
 38. Lamster, I.B.; Lalla, E. Periodontal disease and diabetes mellitus: Discussion, conclusions and recommendations. *Ann. Periodontol.* 2001, 6, 146–149.
 39. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. *Diabetes Care.* 2003 Jan;26 Suppl 1:S5-20.
 40. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL :Diabetes and its management 5 th. Blackwell Co. P:3 1996.

41. World Health Organization 2016. Geneva 2016 global report on diabetes.
42. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. The continuing increase of diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 2001;24:412.
43. National Center for Health Statistics. United States, 2005. Chartbook on Trends in the Health of Americans, Table 55. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2005.
44. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet. Accessed December 27, 2005.
45. Finch ZF, Zimmet PZ. Mortality from Diabetes. in: Alberti KGMMKral LP.(eds). *The Diabetes Annual/4* Amsterdam: Elsevier, 1988.
46. Satman I, Yılmaz M.T., Baştar I., Şengül A., Sargın M., Salman F., Salman S., Karşıdağ K., Dinççağ N., Yillar G., Tütüncü Y., and TURDEP Group. Diabetes Epidemiology Study in Turkey: First step data result. *Diabetes* 1998; 47(supply1) A:384,1480 .
47. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*, 6th Edition. 2013.
48. Stumvoll, M., B.J. Goldstein, and T.W. van Haeften, Type 2 diabetes: pathogenesis and treatment. *Lancet*, 2008. 371(9631): p. 2153-6.
49. Lin, Y. and Z. Sun, Current views on type 2 diabetes. *J Endocrinol*, 2010; 204(1): 1-11.
50. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus:Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-3167.
51. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Position statement. *Diabetes Care* 2005;29(Suppl. 1):S37-S42.
52. Virtue MA, Furne JK, Nuttall FQ, Levitt MD. Relationship between GHb concentration and erythrocyte survival determined from breath carbon monoxide concentration. *Diabetes Care* 2004;27:931-935.

53. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: Analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002;25:275-278.
54. Davidson MB, Schriger DL, Peters AL, Lorber B. Glycosylated hemoglobin as a diagnostic test for type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2000;283:606-607.
55. O'Sullivan JB, Mahan CM, Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-85.
56. YILMAZ, B. (1999). *Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi*. Feryal Matbaacılık. Ankara.
57. SAFKAN, B., Seppala. Periodontal disease in insulin-dependent diabetics. Academic dissertation. Department of Oral Medicine University of Helsinki, Finland. 2001.
58. FERRARINI, E., BUZZIGOLI, G., BONADONNA, R. (1987). Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*. 317: 350-57.
59. Metin Arslan. *Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. İç Hastalıkları*. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2003; 2279-2291.
60. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2009*; 15-19, 20-22, 119-124.
61. Goldstein JB, Müller-Wieland D. *Tip 2 Diyabet*. (Çev. ed: Akman C), A. Martin Dunitz London and New York, 1. baskı, 2004; 3-11.
62. Orhan Y., *Diabetes Mellitus*. In: *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*, ed. Sencer E, Nobel, İstanbul, 2001; 246-86.
63. Laakso M., *Tip 2 diyabetin patogenezi*. In: *Tip 2 Diyabet*, ed. Goldstein B.J., Wieland DM, İstanbul, 2003; 13-28.
64. Candegör Yılmaz, Temel Yılmaz, Şazi İmamoğlu, *Diabetes Mellitus'un*

tarihçesi. In: Diabetes Mellitus 2000: 13-15.

65. Stumvoll, M., B.J. Goldstein, and T.W. van Haeften, Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*, 2005. 365(9467): 1333-46.
66. Reaven, G.M., et al., Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM. *Diabetes*, 1988. 37(8): 1020-4.
67. Lontchi-Yimagou, E., et al., Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep*, 2013. 13(3): 435-44.
68. Johnson, D.R., et al., Cytokines in type 2 diabetes. *Vitam Horm*, 2006. 74: p. 405-41.
69. A.I. V, T. E, C.M. C. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig*. 2013; 4(1):4-18.
70. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. 2011.
71. Lohinai, Z., Benedek, P., Feher, E., Gyrofi, A., Rosivall, L., Fazekas, A., Salzman, AL., Szabo, C. Protective effects of mercaptoethylguanidine, a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase, in ligature-induced periodontitis in the rat. *J Periodontol* 1998;123(3):353-60.
72. Aastha Chawla, Rajeev Chawla, Shellini Jaggi. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Diabetes Res Clin Pract* 2016 ; 20(4): 546–551.
73. Loe H. Periodontal disease: The sixth complication of diabetes mellitus. In: *Diabetes Care*. 1993; 16(1): 329-334.
74. Smith-Palmer J, Brändle M, Trevisan R, Orsini Federici M, Liabat S, Valentine W. Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes*

Research and Clinical Practice. 2014; 105(3): 273-84.

75. Brownlee M. Glycosilation products as toxic mediators of dibetic complications. *Annu Rev Med* 1991; 42: 159-66.
76. Makita Z, et al. Advanced glycosilation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1991; 325:836-41.
77. Vlassara H. Advanced glycation end-products and atherosclerosis. *Ann Med.* 1996; 28(5):419-26.
78. Ryan ME, Ramamurthy S, Golub LM. Matrix metalloproteinases and their inhibition in periodontal treatment. *Curr Opin Periodontol.* 1996; 3: 85-96.
79. GREN, F.M., ALIABADI, Z., GREN, P.T. (2003). Diabetic foot: Evaluation and management. *South Med J.* 95: 95-101.
80. CARL-DAVID, A., STENRAM, U., TORFFVIT, O. (2002). Effects of inhibition of glycation and oxidative stres on the development of diyabetic nephropaty in rats. *Journal of Diabetes Its Complications.*; 16: 395-400.
81. Papapanou PN. Periodontal diseases: Epidemiology. *Ann Periodontol* 1996;1:1-36.
82. 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.
83. SbordoneL,RamagliaL,BaroneA,CiagliaRN,Iacono VJ. Periodontal status and subgingival microbiota of insulin-dependent juvenile diabetics: A 3-year longitudinal study. *J Periodontol* 1998;69:120-128.
84. Ervasti T, Knuutila M, Pohjamo L, Haukipuro K. Relation between control of diabetes and gingival bleeding. *J Periodontol* 1985;56:154-157.
85. Bacic M, Plancak D, Granic M. CPITN assessment of periodontal status in diabetic patients. *J Periodontol* 1988;59:816-822.

86. Tervonen T, Oliver R. Long-term control of diabetes mellitus and periodontitis. *J Clin Periodontol* 1993; 20:431-435.
87. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1991;62:123-131.
88. Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ, Genco RJ. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *J Am Dent Assoc* 1990;121:532-536.
89. American Academy of Periodontology. Diabetes and periodontal diseases (position paper). *J Periodontol* 1999;70:935-949.
90. Manouchehr-Pour M, Spagnuolo PJ, Rodman HM, Bissada NF. Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease. *J Periodontol* 1981;52:410-415.
91. McMullen JA, Van Dyke TE, Horoszewicz HU, Genco RJ. Neutrophil chemotaxis in individuals with advanced periodontal disease and a genetic predisposition to diabetes mellitus. *J Periodontol* 1981;52:167-173.
92. Nassar, H., A. Kantarci, and T.E. van Dyke, Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. *Periodontol* 2000, 2007. 43: 233-44.
93. Loder RT. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. *Clin Orthop* 1988;232: 210-216.
94. Tisdell CL, Marcus RE, Heiple KG. Triple arthrodesis for diabetic peritalar neuroarthropathy. *Foot Ankle Int* 1995;16:332-338.
95. Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, et al. Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: A potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *J Periodontal Res* 1996;31:508-515.
96. 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-S72.

97. Gunczler P, Lanes R, Paoli M, Martinis R, Villaroel O, Weisinger JR. Decreased bone mineral density and bone formation markers shortly after diagnosis of clinical type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:525-528.
98. McCarthy AD, Etcheverry SB, Bruzzone L, Lettieri G, Barrio DA, Cortizo AM. Non-enzymatic glycosylation of a type I collagen matrix: Effects on osteoblastic development and oxidative stress. *BMC Cell Biol* 2001;2:16-21.
99. Santana RB, Xu L, Chase HB, Amar S, Graves DT, Trackman PC. A role for advanced glycation end products in diminished bone healing in type 1 diabetes. *Diabetes* 2003;52:1502-1510.
100. Takeda, M., et al., Relationship of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetes patients. *J Periodontol*, 2006. 77(1): 15-20.
101. Wu, Y.Y., E. Xiao, and D.T. Graves, Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. *Int J Oral Sci*, 2015. 7(2): 63-72.
102. Nagy, G., et al., Association of hypoxia inducible factor-1 alpha gene polymorphism with both type 1 and type 2 diabetes in a Caucasian (Hungarian) sample. *BMC Med Genet*, 2009. 10: 79.
103. Thorstensson H, Kuylensteirna J, Hugoson A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1996;23:194-202.
104. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:27-32.
105. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdogan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2005;32: 266-272.

106. Sammalkorpi K. Glucose intolerance in acute infections. *J Intern Med* 1989;225:15-19.
107. Yki-Jarvinen H, Sammalkorpi K, Koivisto VA, Nikkila EA. Severity, duration and mechanism of insulin resistance during acute infections. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:317-323.
108. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes and periodontal infections. *J Periodontol* 2005;76:2075-2084.
109. Mealey BI, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol.* 2006; 77(8): 1289-303.
110. Duarte PM, Santos VR, Dos Santos FA, de Lima Pereira SA, Rodrigues DB, Napimoga MH. Role of smoking and type 2 diabetes in the immunobalance of advanced chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2011; 82(3): 429-38.
111. American Diabetes Association (2016). Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In *Standards of Medical Care in Diabetes (2016)*. *Diabetes Care*, 39(Suppl 1), S13–S22.
112. Lopez NJ, Quintero A, Casanova PA, Martinez B. Routine prophylaxes every 3 months improves chronic periodontitis status in type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2014 ;85(7):232-40.
113. Rohlfing, C. L., Wiedmeyer, H. M., Little, R. R., England, J. D., Tennill, A., & Goldstein, D. E. (2002). Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications. *Diabet Care.* 2002;25(2):275-8.
114. Haffner S, Temprosa M, Crandall J, et al. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes.* 2005; 54(5): 1566-72.
115. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and

- other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 149:139-150,2000.
116. Gumusdis G, Doganavsargil E. *Klinik Romatoloji kitabinda sayfa:148,1999.*
 117. Kamath, S., Lip, G.Y.H., *Fibrinogen: Biochemistry, epidemiology, and determinants.2003;96 (10), 711–729.*
 118. Pagana, K.D., *Manual of diagnostic and laboratory tests. 1998; 90, 210–213.*
 119. Radafshar, G., Ariamajd, E., Shad, B., Geranmayeh, S., 2010. Effect of intensive non-surgical treatment on the level of serum inflammatory markers in advanced periodontitis. *J. Dentistry (Tehran, Iran)* 7 (1), 24–30.
 120. Serafini M, Del Rio. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool? *2004;9(3):145-52.*
 121. Fialkow L, Wang Y, Downey GP *Reactive oxygen and nitrogen species as signaling molecules regulating neutrophil function. 2007; 42:153-164.*
 122. Parihar A, Parihar MS, Milner S, Bhat S. *Oxidative stress and antioxidative mobilization in burn injury. 2008;34(1):6-17.*
 123. Halliwell B. *Free radicals and antioxidants - quo vadis? Trends Pharmacol Sci 2011;32:125-130.*
 124. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. *Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol 2007;39:44-84.*
 125. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. *Oxidative stress and antioxidant defense. World Allergy Organ J 2012;5:9-19.*
 126. Robinson JM. *Reactive oxygen species in phagocytic leukocytes. Histochem Cell Biol 2008;130:281-297.*
 127. Nauseef WM, Borregaard N. *Neutrophils at work. Nat Immunol 2014;15:602-611.*

128. Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell* 2005;120:483-495.
129. Antonenkov VD, Grunau S, Ohlmeier S, Hiltunen JK. Peroxisomes are oxidative organelles. *Antioxid Redox Signal* 2010;13:525-537.
130. Lambeth JD. Nox enzymes, ROS, and chronic disease: an example of antagonistic pleiotropy. *Free Radic Biol Med* 2007;43:332-347.
131. Kehrer JP. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol* 1993;23:21-48.
132. Harijith A, Ebenezer DL, Natarajan V. Reactive oxygen species at the crossroads of inflammasome and inflammation. *Front Physiol* 2014;5:352.
133. Wu J, Fernandes-Alnemri T, Alnemri ES. Involvement of the AIM2, NLRC4, and NLRP3 inflammasomes in caspase-1 activation by *Listeria monocytogenes*. *J Clin Immunol* 2010;30:693-702.
134. Wauquier F, Leotoing L, Coxam V, Guicheux J, Wittrant Y. Oxidative stress in bone remodelling and disease. *Trends Mol Med* 2009;15:468-477.
135. Kabuyama Y, Kitamura T, Yamaki J, Homma MK, Kikuchi S, Homma Y. Involvement of thioredoxin reductase 1 in the regulation of redox balance and viability of rheumatoid synovial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;367:491-496.
136. Chapple ILC. Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal diseases, *J Clin Pathol: Mol Pathol* 1996;49:247-255.
137. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br.Med. Bull.* 1993;49(3) 481-93.
138. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Konya. Mimoza yayınları.* 1995:395.
139. Bors W, Saran M, Czapski G. A critical reevaluation of some assay methods

- for superoxide dismutase activity. *Free Radic Biol Med*. 1988;4(5):295-303.
140. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*. 1995; 41:1819-28.
141. Klebanof SJ. Oxygen metabolism and toxic properties of phagocytes. *Ann Int Med* 1980;93:480- 489.
142. Halliwell B. Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free Radic Res*. 1999;31,(4):261-72.
143. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. 3rd ed. Oxford University Press 1999.
144. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2009;27:120-139.
145. Janssen-Heininger YM, Mossman BT, Heintz NH, et al. Redox-based regulation of signal transduction: principles, pitfalls, and promises. *Free Radic Biol Med* 2008;45:1-17.
146. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000* 2007;43:160-232.
147. Yalçın A.S. *Klinik Gelişim* 1998;11:342-346.
148. Halliwell B. Cellular stress and protection mechanisms. *Biochem. Soc. Transac*. 1996; 24: 1023-7.
149. Iannitti T, Rottigni V, Palmieri B. Role of free radicals and antioxidant defences in oral cavity related pathologies. *J Oral Pathol Med* 2012;41:649-661.
150. Southorn PA, Powis G. *Free radicals in Medicine. I. Chemical Nature and Biologic Reactions*. *Mayo Clin. Proc*. 1988; 63:381-89.
151. Mc Intyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension:

- The role of superoxide anion. *Hypertension*, 1999; 34: 539-545.
152. Armstrong DA. *Methods in molecular biology: Free radical and antioxidant protocols*. Toronto: Humana Pres 1998;108(8):5-52.
 153. Goyal MM, Basak A. Human catalase: looking for complete identity. *Protein Cell* 2010;1:888-897.
 154. Nicholls P. Classical catalase: ancient and modern. *Arch Biochem Biophys* 2012;525:95-101.
 155. Lubos E, Loscalzo J, Handy DE. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2011;15:1957-1997.
 156. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidantstatus. 2005 ;38(12):1103-11.
 157. Işık A, Selek Ş. Total Antioxidant Response and Oxidative Stress in Patients with Rheumatoid Arthritis. *F. Ü. Sağ. Bil. Derg* 21(2):67-73,2007.
 158. Bustamante J1, Guerra L, Bredeston L, Mordoh J, Boveris A. Melanin content and hydroperoxide metabolism in human melanoma cells. 1991;196(2):172-6.
 159. Tuma DJ1. Role of malondialdehyde-acetaldehyde adducts in liver injury. 2002;32(4):303-8.
 160. Psotová J1, Zahálková J, Hrbác J, Simánek V, Bartek J. Determination of total antioxidant capacity in plasma by cyclic voltammetry. Two case reports. 2001; 145(2):81-3.
 161. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005;366:1809-1820.
 162. Raeste AM, Tapanila T, Tupakka R. Leukocyte migration into the healthy dentulous mouth. A study in children, adolescents and adults. *J Periodontal Res* 1977;12:444-449.

163. Nussbaum G, Shapira L. How has neutrophil research improved our understanding of periodontal pathogenesis? *J Clin Periodontol* 2011;38:49-59.
164. Palmer RM, Wilson RF, Hasan A, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors-tobacco smoking. *J Clin Periodontol* 2005;6:180-95.
165. Giannopoulou C, Krause KH, Muller F. The NADPH oxidase NOX2 plays a role in periodontal pathologies. *Semin Immunopathol* 2008;30:273-278.
166. Chapple ILC. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol*. 1997; 24(5):287-96.
167. Matthews JB, Wright HJ, Roberts A, Ling-Mountford N, Cooper PR, Chapple IL. Neutrophil hyper responsiveness in periodontitis. *J Dent Res* 2007;86:718-722.
168. Fredriksson M, Gustafsson A, Asman B, Bergstrom K. Hyper-reactive peripheral neutrophils in adult periodontitis: generation of chemiluminescence and intracellular hydrogen peroxide after in vitro priming and FcγR-stimulation. *J Clin Periodontol* 1998;25(5):394-8.
169. Fredriksson MI, Gustafsson AK, Bergstrom KG, Asman BE. Constitutionally hyperreactive neutrophils in periodontitis. *J Periodontol* 2003;74:219-224.
170. Asman B, Bergstrom K, Wijkander P, Lockowandt B. Peripheral PMN cell activity in relation to treatment of juvenile periodontitis. *Scand J Dent Res* 1988;96:418-420.
171. Dias IH, Matthews JB, Chapple IL, Wright HJ, Dunston CR, Griffiths HR. Activation of the neutrophil respiratory burst by plasma from periodontitis patients is mediated by pro inflammatory cytokines. *J Clin Periodontol* 2011;38:1-7.
172. Wright HJ, Matthews JB, Chapple IL, Ling-Mountford N, Cooper PR. Periodontitis associates with a type 1 IFN signature in peripheral blood neutrophils. *J Immunol* 2008;181:5775-5784.

173. Sculley DV, Langley-Evans SC. Salivary antioxidants and periodontal disease status. *Proc Nutr Soc* 2002;61:137-143.
174. Abou Sulaiman AE, Shehadeh RM. Assessment of total antioxidant capacity and the use of vitamin C in the treatment of non-smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2010;81:1547-1554.
175. Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple IL. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol* 2004;31:515-521.
176. Chapple IL, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *J Clin Periodontol* 2007;34:103-110.
177. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: A unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002;23:599-622.
178. Baynes JW (1991) Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 40(4), 405-412.
179. Southerland JH, Taylor GW, Moss K, Beck JD, Offenbacher S. Commonality in chronic inflammatory diseases: Periodontitis, diabetes, and coronary artery disease. *Periodontol 2000* 2006;40:130-43.
180. Baynes JW, Thorpe SR (1999) Role of oxidative stress in diabetic complications: A new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 48(1), 1-9.
181. Houslay MD (1991) 'Crosstalks': a pivotal role for protein kinase C in modulating relationships between signal transduction pathways. *European Journal of Biochemistry* 195(1), 9-27.
182. Donalath MY, Gross DJ, Cesari E, Kaiser N (1999) Hyperglycemia-induced β cell apoptosis in pancreatic islets of Psammoys obesus during development of diabetes. *Diabetes* 48(4), 738744.

183. Ceriello A (1997) Acute hyperglycemia and oxidative stress generation. *Diabetic Medicine* 14(Supplement.3), 45-49.
184. Ihara Y, Toyokuni S, Uchida K, Odaka H, Tanaka T, Ikeda H, Hiani H, Seino Y, Yamada Y (1999) Hyperglycemia causes oxidative stress in pancreatic β cells of GK rats , a model of type 2 diabetes. *Diabetes* 48(4), 927-932.
185. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic Biol Med*. 2010;49(11):1603–16.
186. Taylor GW. Bidirectional Interrelationships Between Diabetes and Periodontal Diseases: An Epidemiologic Perspective. *Ann Periodontol*. 2001;6(1):99–112.
187. Black GV. *Special dental pathology*, 2nd edn. Chicago: Medico-Dental Publishing Co., 1920.
188. Schwartz J, Stinson FL, Parker RB. The passage of tritiated bacterial endotoxin across intact gingival crevicular epithelium. *J Periodontol* 1972: 43: 270–276.
189. Loos BG, Tjoa S. Host-derived diagnostic markers for periodontitis: do they exist in gingival crevice fluid? *Periodontol 2000*. 2005;39(1):53–72.
190. Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, Afacan B, Han B, Töz H, Atilla G, Hughes FJ, Belibasakis GN. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 2007 ;34(5):370-6.
191. Chen HY, Cox SW, Eley Bm. Clinical periodontology Cathepsin B , a2-macroglobulin and cystatin levels in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 1998; 25(1):34-41.
192. Fine DH, Markowitz K, Fairlie K, Tischio-Bereski D, Ferrandiz J, Godbole D, et al. Macrophage inflammatory protein-1 α shows predictive value as a risk marker for subjects and sites vulnerable to bone loss in a longitudinal model of aggressive periodontitis. *PLoS One*. 2014; 5;9(6)

193. Champagne CME, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2003;31:167-80.
194. Akalin FA, Baltacioglu E, Alver A, Karabulut E. Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2007;34:558-65.
195. Silness J, Löe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta odontologica scandinavica*. 1964;22(1):121-35.
196. Löe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta odontologica scandinavica*. 1963;21(6):533-51.
197. L. Z, Y. Z, Y. X, Y. S, L. L, W. C. Effect of non-surgical periodontal therapy on the levels of Th17/Th1/Th2 cytokines and their transcription factors in Chinese chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 2011;38(6):509-16.
198. Canakci CF, Cicek Y, Yildirim A, Sezer U, Canakci V. Increased Levels of 8-Hydroxydeoxyguanosine and Malondialdehyde and its Relationship with Antioxidant Enzymes in Saliva of Periodontitis Patients. *Eur J Dent* 2009;3(2):100–6.
199. Garg N, Singh R, Dixit J, Jain A, Tewari V. Levels of lipid peroxides and antioxidants in smokers and nonsmokers. *J Periodontal Res*. 2006;41(5):405–10.
200. Garlet GP, Cardoso CR, Silva TA, Ferreira BR, Ávila-Campos MJ, Cunha FQ, et al. Cytokine pattern determines the progression of experimental periodontal disease induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* through the modulation of MMPs, RANKL, and their physiological inhibitors. *Oral Microbiol Immunol*. 2006;21(1):12–20.
201. Y. T, Y. M, T. Y, T. S, K. H. Relevance of local Th2-type cytokine mRNA expression in immunocompetent infiltrates in inflamed gingival tissue to

- periodontal diseases. *Clin Exp Immunol*. 1997;107(1):166–74.
202. Gor DO, Rose NR, Greenspan NS. TH1-TH2: A procrustean paradigm. *Nat Immunol*. 2003;4(6):503–5.
203. Aarvak T, Chabaud M, Miossec P, Natvig JB. IL-17 is produced by some proinflammatory Th1/Th0 cells but not by Th2 cells. *J Immunol*. 1999;162(3):1246–51.
204. Infante-Duarte C, Horton HF, Byrne MC, Kamradt T. Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. *J Immunol*. 2000;165(11):6107–15.
205. Boyce BF, Li P, Yao Z, Zhang Q, Badell IR, Schwarz EM, et al. TNF-alpha and pathologic bone resorption. *Keio J Med*. 2005;54(3):127–31.
206. Patel DN, King CA, Bailey SR, Holt JW, Venkatachalam K, Agrawal A, et al. Interleukin-17 stimulates C-reactive protein expression in hepatocytes and smooth muscle cells via p38 MAPK and ERK1/2-dependent NF-κB and C/EBPβ activation. *J Biol Chem*. 2007;282(37):27229–38.
207. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann Rev Immunol* 1989;7:145– 173.
208. Giugliano D, Criello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*.1996; 19: 257–267.
209. Gopalakrishnan S, Ramakrishnan T, Harinath P, Moses J, Shankarram V, Raj S. Effects of Non-Surgical Periodontal Therapy on Plasma Level of Reactive Oxygen Metabolites and Glycemic Status in Type-2 Diabetic Patients with Chronic Periodontitis. *Biosci Biotechnol Res Asia*. 2017;14(1):357–65.
210. Maria Subash Aaron Muthuraj, Srihari Janakiram, Koshy Chithresan, Arun Parappa Maradi, Praveen Krishna Maddur, Rajesh Rangaraju. Effect of scaling and root planing on levels of 8-hydroxydeoxyguanosine in gingival crevicular fluid of chronic periodontitis patients with and without Type II diabetes mellitus. *J Indian Soc Periodontol*.2017;21(3):201-206.

211. Correa FOB, Gonçalves D, Figueredo CMS, Bastos AS, Gustafsson A, Orrico SRP. Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *J Clin Periodontol.* 2010;37(1):53–8.
212. Dağ A, Firat ET, Arikan S, Kadiroğlu AK, Kaplan A (2009) The effect of periodontal therapy on serum TNF- α lpha and HbA1c levels in type 2 diabetic patients. *Aust Dent J* 54:17–22.
213. Velasco-Corredor WE, Moya GCA, Castañeda AAH, Johanna O, Queluz D de P. Assessment of glycosylated hemoglobin (HbA1c) in type 2 diabetics before and after non-surgical periodontal treatment. A short-term follow-up study. *Brazilian J Oral Sci.* 2018;17:1–12.
214. Allen EM, Matthews JB, O’Halloran DJ, Griffiths HR, Chapple IL. Oxidative and inflammatory status in Type 2 diabetes patients with periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2011;38(10):894–901.
215. Quintero AJ, Chaparro A, Quirynen M, Ramirez V, Prieto D, Morales H, et al. Effect of two periodontal treatment modalities in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2018;45(9):1098–106.
216. Radha V, Sankari M. Effect of periodontal treatment on C-reactive protein levels in periodontitis patients : A pilot study. 2018;10(2):3097–100.
217. Ioannidou E, Malekzadeh T, Dongari-Bagtzoglou A. Effect of Periodontal Treatment on Serum C-Reactive Protein Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol.* 2006;77(10):1635–42.
218. E. Lalla, I. Lamster, M. Hofmann et al., “Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoproteinE-nullmice,”*Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2003;23:1405–1411.
219. Al-Isa M, Alotibi M, Alhashemi H, Althobiani F, Atia A, Baz S. Effect of

- non-surgical periodontal therapy on the fibrinogen levels in chronic periodontitis patients. *Saudi Dent J.* 2019;31(2):188–93.
220. Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA, Prati C, Tricoci P, Melloni C, et al. Periodontal health improves systemic inflammatory and haemostatic status in subjects with coronary heart disease. *J Clin Periodontol.* 2005;32(2):188–92.
221. Santos VR, Ribeiro FV, Lima JA, Napimoga MH, Bastos MF, Duarte PM. Cytokine levels in sites of chronic periodontitis of poorly controlled and well-controlled type 2 diabetic subjects. *J Clin Periodontol.* 2010;37(12):1049–58.
222. Vieira Ribeiro F, de Mendonça AC, Santos VR, Bastos MF, Figueiredo LC, Duarte PM. Cytokines and Bone-Related Factors in Systemically Healthy Patients With Chronic Periodontitis and Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Periodontitis. *J Periodontol.* 2011;82(8):1187–96.
223. Duarte PM, da Rocha M, Sampaio E, Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, et al. Serum Levels of Cytokines in Subjects With Generalized Chronic and Aggressive Periodontitis Before and After Non-Surgical Periodontal Therapy: A Pilot Study. *J Periodontol.* 2010;81(7):1056–63.
224. Zhao L, Zhou Y, Xu Y, Sun Y, Li L, Chen W. Effect of non-surgical periodontal therapy on the levels of Th17/Th1/Th2 cytokines and their transcription factors in Chinese chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 2011;38(6):509–16.
225. Acharya A, Thakur S, Muddapur M, Kulkarni R. Tumor necrosis factor- α , interleukin-4 and -6 in the serum of health, chronic periodontitis, and type 2 diabetes mellitus. *J Indian Soc Periodontol.* 2017;20(5):509.
226. Dutzan N, Vernal R, Hernandez M, et al. (2009). Levels of interferongamma and transcription factor T-bet in progressive periodontal lesions in patients with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology* 80, 290-296.
227. Lester, S. R., Bain, J. L., Johnson, R. B. & Serio, F. G. (2007) Gingival concentrations of interleukin-23 and -17 at healthy sites and at sites of clinical

- attachment loss. *Journal of Periodontology* 78, 1545–1550.
228. Jayakumar Sunandhakumari V, Sadasivan A, Koshi E, Krishna A, Alim A, Sebastian A. Effect of NonSurgical Periodontal Therapy on Plasma Levels of IL-17 in Chronic Periodontitis Patients with Well Controlled Type-II Diabetes Mellitus—A Clinical Study. *Dent J.* 2018;6(2):19.
 229. Zekeridou A, Giannopoulou C, Cancela J, Courvoisier D, Mombelli A. Effect of initial periodontal therapy on gingival crevicular fluid cytokine profile in subjects with chronic periodontitis. *Clin Exp Dent Res.* 2017;3(2):62–8.
 230. Patil VS, Patil VP, Gokhale N, Acharya A, Kangokar P. Chronic periodontitis in type 2 diabetes mellitus: Oxidative stress as a common factor in periodontal tissue injury. *J Clin Diagnostic Res.* 2016;10(4):BC12–6.
 231. Trivedi S, Lal N, Mahdi AA, Mittal M, Singh B, Pandey S. Evaluation of Antioxidant Enzymes Activity and Malondialdehyde Levels in Patients With Chronic Periodontitis and Diabetes Mellitus. *J Periodontol.* 2013;85(5):713–20.
 232. Akpinar A, Toker H, Ozdemir H, Bostanci V, Aydin H. The effects of non-surgical periodontal therapy on oxidant and anti-oxidant status in smokers with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2013;58(6):717–23.
 233. Ruby Ramya Vincent¹, Devapriya Appukuttan¹, Dhayanand John Victor¹, Aruna Balasundaram¹. Oxidative stress in chronic periodontitis patients with type II diabetes mellitus. *Eur J Dent.* 2018; 12(2): 225–231.
 234. Becerik S, Öztürk VÖ, Celec P, Kamodyova N, Atilla G, Emingil G. Gingival crevicular fluid and plasma oxidative stress markers and TGM-2 levels in chronic periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2017;83:47–54.
 235. Rao A, Prasad B, Kumari S, Thomas B. Serum levels of antioxidants and superoxide dismutase in periodontitis patients with diabetes type 2. *J Indian Soc Periodontol.* 2014;18(4):451.
 236. Mizuno H, Ekuni D, Maruyama T, Kataoka K, Yoneda T, Fukuhara D, et al.

The effects of non-surgical periodontal treatment on glycemic control, oxidative stress balance and quality of life in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *PLoS One*. 2017;12(11):1–17.

237. Sonoki K, Nakashima S, Takata Y, Naito T, Fujisawa K, Ootsubo T, et al. Decreased Lipid Peroxidation Following Periodontal Therapy in Type 2 Diabetic Patients. *J Periodontol*. 2006;77(11):1907–13.
238. Tamaki N, Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Yamamoto T, Morita M. Short-Term Effects of Non-Surgical Periodontal Treatment on Plasma Level of Reactive Oxygen Metabolites in Patients With Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2009;80(6):901–6.
239. Toker H, Akpınar A, Aydın H, Poyraz O. Influence of smoking on interleukin-1beta level, oxidant status and antioxidant status in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients before and after periodontal treatment. *J Periodontal Res*. 2012;47(5):572–7.

8.ÖZ GEÇMİŞ

Adı: İbrahim Halil

Soyadı: ÜNLÜ

Doğum Yeri ve Tarihi: KURTALAN-1991

Uzmanlık Eğitimi: Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı (2016-2019), DİYARBAKIR

Lisans: Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2010-2015), ANKARA

Ortaokul ve Lise: Osman Gazi Yatılı Bölge İlköğretim Okulu, 14 Eylül Anadolu Lisesi, SİİRT

İlkokul: Yahya Kemal Beyatlı İlköğretim Okulu

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türk Periodontoloji Derneği

ITI (International Team for Implantology)

Türk Bilimsel Etkinlikleri