

T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KONTROLSÜZ DİABETLİ KRONİK  
PERİODONTİTİSLİ BİREYLERİN  
PERİODONTAL TEDAVİSİNDE DİYOT  
LAZER UYGULAMASININ PERİODONTAL  
İYİLEŞMEYE, SERUM C-REAKTİF  
PROTEİN VE HbA<sub>1c</sub> SEVİYESİNE UZUN  
DÖNEM ETKİLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Şeydanur DENGİZEK ELTAS**

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ ve SELÇUK  
ÜNİVERSİTESİ PERİODONTOLOJİ ANABİLİM  
DALI ORTAK DOKTORA PROGRAMI**

**DANIŞMAN**

**Prof.Dr. Mihtikar GÜRSEL**

**MALATYA-2015**

T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KONTROLSÜZ DİABETLİ KRONİK  
PERİODONTİTİSLİ BİREYLERİN  
PERİODONTAL TEDAVİSİNDE DİYOT  
LAZER UYGULAMASININ PERİODONTAL  
İYİLEŞMEYE, SERUM C-REAKTİF  
PROTEİN VE HbA<sub>1c</sub> SEVİYESİNE UZUN  
DÖNEM ETKİLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Şeydanur DENGİZEK ELTAS**

**Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Mihtikar Gürsel**

**Ortak Tez Danışmanı: Doç.Dr. Abubekir Eltas**

**Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
2013/102 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**MALATYA-2015**

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Bu çalışma jürimiz tarafından Periodontoloji Programında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Jüri Başkanı  
Danışman

Prof. Dr. Mihtikar GÜRSEL  
Selçuk Üniversitesi

Üye

Prof. Dr. Yasin ÇİÇEK  
Adıyaman Üniversitesi

Ortak Tez Danışmanı

Doç. Dr. Abubekir ELTAS  
İnönü Üniversitesi

Üye

Yrd. Doç. Dr. Mustafa Özay USLU  
İnönü Üniversitesi

Üye

Yrd. Doç. Dr. Ümit YOLCU  
İnönü Üniversitesi

ONAY :

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu ...../...../2015 tarih ve 2015/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ  
Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Doktora süresince bana her konuda anlayış gösteren hem klinik hem de akademik çalışmalarda bilgilerini, tecrübesini ve önerilerini paylaşan ve yardımlarını esirgemeyen doktora danışmanım Sayın Prof. Dr. Mihtikar Gürsel'e; Eğitimim sırasında değerli bilgi ve görüşlerini esirgemeyen, sabır göstererek bu tezin gerçekleşmesinde destek sağlayan ortak tez danışmanım Sayın Doç. Dr.

Abubekir Eltas'a;

Doktora eğitimime katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Tamer Ataoğlu'na, Prof. Dr. Nilgün Özlem Alptekin'e, Prof.Dr. İsmail Marakoğlu'na ve Prof.Dr. Sema Hakkı'ya;

Biyokimya laboratuvar analizlerinde yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof.Dr.

Aysun Bay Karabulut'a, Araş.Gör. Önder Otlu'ya ve Araş. Gör. Gül Otlu'ya ;

Tez çalışmamda değerli bilgi ve görüşlerini esirgemeyen Endokrinoloji ve Metabolik

Hastalıklar Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. İbrahim Şahin'e;

Tez çalışmamda teknik desteğini ve tecrübelerini esirgemeyen meslektaşım

Sayın Yrd.Doç.Dr. M. Özay Uslu'ya;

Doktora eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen tüm Periodontoloji

Anabilim Dalı ailesine;

Bu süreçte yanımda olan değerli tüm dostlarıma;

Projemizi desteklediği için İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri

Birimi'ne;

Hayatım boyunca maddi manevi desteklerini esirgemeyip bugünlere gelmemi

sağlayan babam Hasan Dengizek'e, annem Aynur Dengizek'e, ablam Duygu

Dadaşoğlu'na, kardeşim ve meslektaşım Dt. Elanur Dengizek'e ve kardeşim Kaan

Dengizek'e;

Ve iyi ve kötü günümde hep yanımda olan, desteğini ve sevgisini

esirgemeyen sevgili eşime;

Varlığıyla yaşama sevincim olan canım kızım Mina Eltas'a;

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışma, kontrolsüz diabetes mellitus (DM)'lu kronik periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedaviye ilaveten uygulanan diyet lazer (DL) uygulamasının, periodontal parametrelere, sistemik enflamatuvar cevaba ve serum hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) seviyesine etkilerinin değerlendirilmesini amaçladı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma randomize, kontrollü, full-mouth, 6 aylık klinik bir çalışma olarak tasarlandı ve çalışmayı İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi ve Turgut Özal Tıp Merkezi'ne başvuran bireyler arasından seçilen kontrolsüz tip 2 DM ve generalize kronik periodontitisli 20'si kadın 17'si erkek 37 hasta tamamladı. Hastalar 2 gruba ayrıldı: Kontrol grubundaki bireylere diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesine (DYT&KYD) ilaveten plasebo lazer uygulaması yapıldı. Çalışma grubundaki bireylere ise DYT&KYD'ye ilaveten 1 W DL uygulandı. Hastaların tedaviden önce, tedaviden 3 ve 6 ay sonra olmak üzere klinik indeks ölçümleri yapıldı ve dişeti oluşu sıvısı (DOS) numuneleri alındı. Ayrıca kan örneklerinde HbA<sub>1c</sub> ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri incelendi. Periodontal durumunu saptamak amacıyla plak indeksi (PI), gingival indeksi (Gİ), sondalamada kanama (SK), klinik ataşman seviyesi (KAS) ve sondalama derinlikleri (SD) ölçüldü. Elde edilen DOS numunelerindeki matriks metalloproteinaz-8 (MMP-8) miktarlarının tespiti İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay yöntemi kullanılarak yapıldı.

**Bulgular:** İki grupta da klinik ve laboratuvar parametrelerinde tedaviden sonraki 3. ve 6. aylarda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede gelişme görüldü ( $p<0.05$ ). Tedaviden sonra DOS akış oranı, Gİ, SK ve SD'leri lazer uygulanan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı ( $p<0.05$ ). Çalışma grubunda DOS MMP – 8, serum CRP ve HbA<sub>1c</sub> seviyeleri ise kontrol grubuna göre rakamsal olarak daha fazla azalmasına rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmanın sınırları içerisinde; DM'li bireylerin periodontal tedavisinde DYT&KYD'ye ilave DL kullanımının lokal enflamasyonun azalmasına

ve periodontal iyileşmeye olumlu katkıları olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca, DL uygulanmasının sistemik enflamatuvar yanıt ve glisemik kontrol üzerinde de özellikle uzun dönemde daha faydalı etkileri olabileceği düşünülebilir. Bununla birlikte, DM'li bireylerin periodontal tedavisinde DL uygulamasının etkilerinin daha iyi anlaşabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** cerrahi olmayan periodontal tedavi, diyet lazer, hemoglobin A<sub>1c</sub>, kronik periodontitis, matriks metalloproteinaz -8, tip 2 diabetes mellitus.

## ABSTRACT

### EVALUATION THE LONG TERM EFFECTS on PERIODONTAL HEALING, SERUM C-REACTIVE PROTEIN and HEMOGLOBINE A<sub>1c</sub> LEVELS of DIODE LASER APPLICATIONS in PERIODONTAL TREATMENT of CHRONIC PERIODONTITIS PATIENTS with POOR CONTROL DIABETES MELLITUS

**Aim:** The purpose of this study was to compare the effects of nonsurgical periodontal treatment with and without diode laser (DL) applications on periodontal healing, systemic inflammatory response and serum hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) level in chronic periodontitis (CP) patients with type 2 diabetes mellitus (DM).

**Material and Methods:** The study was performed randomized, single-blinded, parallel, controlled clinical trial for 6 months. The patients were recruited from the patient pool of the Faculty of Dentistry and Turgut Ozal Medical Center at the University of Inonu. The subject population was consisted of 40 (18 male/ 22 female) patients with CP and type 2 DM. Thirty-seven patients completed the study. In this study, patients were divided into two groups: Study group (n=18) was treated 1.0 W DL adjunctive to conventional periodontal therapy; and Control group (n=19) was treated with placebo DL and only conventional periodontal therapy. Clinical examinations and gingival crevicular fluid (GCF) samples were performed before scaling&root planning (the baseline) as well as 3 month and 6 months after treatment. Also, HbA<sub>1c</sub> and C-reactive protein levels (CRP) were examined in blood samples. To determine the periodontal status, plaque index (PI), gingival index (GI), bleeding on probing (BoP), clinical attachment level (CAL) and probing depth (PD) were measured. All GCF samples were investigated in the laboratory of Biochemistry Department of Medicine Faculty in InonuUniversity to detect matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) levels by using Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay method.

**Results:** In both groups, all clinical and laboratory parameters were seen significantly improvement in after treatment 3 and 6 months according to baseline (p<0.05). The recovery for PD, GI, BoP and GCF volume in the laser group was

higher than in the control group ( $p < 0.05$ ). Although levels of CRP and HbA<sub>1c</sub> in serum and MMP-8 in GCF were lower after treatment in the laser group than the control group, there was not a statistically significant difference ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Within the limits of this study; we suggest that DL administration is an alternative treatment in reducing local inflammation and periodontal healing improvement when applied adjunctive to scaling&root planning in subjects with DM and CP. Additionally, DL administration may be considered to be more beneficial effects on the systemic inflammatuar response and glisemic control in the long term. However, more researches need in order to better understand the effects of diode laser application to periodontal treatment of subjects with DM.

**Key Words:** chronic periodontitis, diode laser, hemoglobin A<sub>1c</sub>, matriks metalloproteinaz – 8, non-surgical periodontal therapy, type 2 diabetes mellitus.



**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa No</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>iii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iv</b>
<b>ÖZET</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>ix</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	<b>xiv</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>xvi</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>xviii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>5</b>
2.1. Diabetes Mellitus	5
2.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus	6
2.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus	6
2.1.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus	7
2.1.4. Diğer Spesifik Tipler	7
2.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus ve İnsülin Direnci	8
2.1.6. Tip 2 Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi	9
2.1.7. Diabetes Mellitus İçin Tanı Kriterleri	9
2.1.8. Diabetes Mellitusta Metabolik Kontrol	10
2.1.8.1. Hemoglobin A1c	10
2.1.8.2. Hemoglobin A1c'nin klinik önemi	10
2.1.9. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları	12
2.1.9.1. Akut Komplikasyonlar	12
2.1.9.1.1. Ketoasidoz	12

2.1.9.1.2. Hipoglisemi Koması	12
2.1.9.1.3. Laktik Asidoz Koması	12
2.1.9.1.4. Hiperozmolar Koma	13
2.1.9.2. Kronik Komplikasyonlar	14
2.1.9.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar	14
2.1.9.2.1.1. Diabet Nefropatisi	14
2.1.9.2.1.2. Diabetik Retinopati	14
2.1.9.2.1.3. Diabetik Nöropati	14
2.1.9.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar	14
2.1.9.3. Oral Komplikasyonlar	15
2.2. Periodontal Hastalıklar	15
2.2.1. Periodontal Hastalıkların Etiyolojisi	18
2.2.2. Kronik Periodontitis	19
2.2.3. Kronik Periodontitisin Sınıflaması	19
2.2.4. Kronik Periodontitisin Klinik Bulguları ve Semptomları	20
2.2.5. Kronik Periodontitis İçin Risk Faktörleri	20
2.2.5.1. Önceki Periodontitis Hikayesi	20
2.2.5.2. Lokal Faktörler	20
2.2.5.3. Sistemik Faktörler	21
2.2.5.4. Çevresel Faktörler	21
2.2.5.5. Genetik Faktörler	21
2.2.6. Kronik Periodontitisin Tedavisi	21
2.3. Lazer	22
2.3.1. Lazerin Etkileri	23
2.3.2. Periodontal Tedavide Lazer Kullanımı	24
2.3.3. Diyot Lazer	24

2.4. Periodontal Hastalıkların Sistemik Etkileri	25
2.4.1. Periodontal Hastalığın Diabetes Mellitusa Etkileri	27
2.4.1.1. Mikrobiyal Faktörler	29
2.4.1.2. Enflamatuvar Faktörler	29
2.4.2. Periodontal Tedavinin Glisemik Kontrole Etkisi	30
2.4.3. Enfeksiyon ve İnsülin Direnci	30
2.5. Diabetin Periodontal Duruma Etkileri	31
2.5.1. Mikrobiyal Faktörler	33
2.5.2. İmmün Hücre Fonksiyonlarına Etkisi	33
2.5.3. Yara İyileşmesine Etkileri	34
2.5.4. İleri Glikasyon Son Ürünleri	34
2.6. Dişeti Oluğu Sıvısı	35
2.6.1. Dişeti Oluğu Sıvısının İçeriği	35
2.6.2. Dişeti Oluğu Sıvısının Toplanması	36
2.6.2.1. Gingival Yıkama Metodu	37
2.6.2.2. Kapiller Tüp veya Mikropipetler Yöntemi	37
2.6.2.3. Kağıt Şeritlerle Toplama	37
2.6.3. Toplanan Dişeti Oluğu Sıvısının Miktarının Ölçülmesi	38
2.7. Matriks Metalloproteinazlar	38
2.7.1. Matriks Metalloproteinazların Yapısı	38
2.7.2. Periodontal Enflamasyonda Matriks Metalloproteinazlar	39
2.7.3. Matriks Metalloproteinaz – 8	39
2.8. C-Reaktif Protein	40
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>42</b>
3.1. Hasta Seçimi	42
3.2. Çalışmanın Tasarımı	43

3.3. Hasta Sayısının Belirlenmesi	43
3.4. Ağız Bakım Eğitimi	43
3.5. Periodontal Durumun Değerlendirilmesi	44
3.6. Tedavi Protokolü	46
3.7. Dişeti Oluğu Sıvısı Örnekleme	47
3.7.1. Periotron 8000®	48
3.8. Metabolik Değerlendirme	49
3.8.1. Serum C-Reaktif Protein Seviyelerinin Ölçümü	49
3.8.2. Serum Hemoglobin A1c Seviyelerinin Ölçümü	50
3.9. Matris Metalloproteinaz-8 Seviyesinin Belirlenmesi	50
3.10. İstatistiksel İncelemeler	52
<b>4. BULGULAR</b>	<b>53</b>
4.1. Hastalara Ait Demografik Bulgular	53
4.2. Tüm Dişlere Ait Klinik Bulgular	54
4.2.1. Plak İndeksi	55
4.2.2. Gingival İndeksi	55
4.2.3. Sondalamada Kanama	56
4.2.4. Klinik Ataçman Seviyesi	57
4.2.5. Sondalama Derinliği	58
4.3. Dişeti Oluğu Sıvısı Alınan Dişlere Ait Bulgular	61
4.3.1. Plak İndeksi	62
4.3.2. Gingival İndeksi	62
4.3.3. Klinik Ataçman Seviyesi	63
4.3.4. Sondalama Derinliği	64
4.3.5. Dişeti Oluğu Sıvısının Miktarı	65
4.3.6. MMP-8 Konsantrasyonu	65

4.4. Sistemik Bulgular	67
4.4.1. Serum C-Reaktif Protein Seviyeleri	67
4.4.2. Serum Hemoglobin A <sub>1c</sub> Seviyeleri	68
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>70</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>84</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>86</b>
<b>EK: Etik Kurul Kararı</b>	<b>116</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>118</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADA: Amerikan Diabet Birliği

AGEs: İleri glikasyon son ürünleri

cm: Santimetre

COPT: Cerrahi olmayan periodontal tedavi

CRP: C-reaktive protein

DL: Diyot lazer

dl: Desilitre

DM: Diabetes mellitus

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

<sup>DOS</sup>MMP-8: Dişeti oluğu sıvısındaki Matriks Metalloproteinaz – 8

DYT&KYD: Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi

ELISA: Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay

ESM: Ekstrasellüler matriks

Gİ: Gingival indeks

G6PDH: Glukoz-6 –fosfat dehidrogenaz

Hb: Hemoglobin

IEC: Uluslararası Diabet Birliği

IL: İnterlökin

j: joule

KAS: Klinik ataçman seviyesi

KP: Kronik periodontitis

l: Litre

LAZER: Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation

LPS: Lipopolisakkarit

mg: Miligram

ml: Mililitre

mm: milimetre

mmol: Milimol

MDP: Mikrobiyal dental plak

MMP: Matriks Metalloproteinaz

Nd:YAG: Neodymium-doped yttrium aluminium garnet

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

Pİ: Plak indeksi

PMNL: Polimorfonukleer lökosit

SD: Sondalama derinliği

SK: Sondalamada kanama

TNF: Tümör nekroz faktör

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

$\mu$ l: Mikrolitre

<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 2.1.</b> Periodontal hastalığın diabetes mellitusa etkileri	28
<b>Şekil 2.2.</b> Diabetes mellitusun periodontal hastalığa etkileri	32
<b>Şekil 3.1.</b> Çalışmanın tasarımı ve zamana göre akış grafiği	44
<b>Şekil 3.2.</b> Diyet lazer cihazı	47
<b>Şekil 3.3.</b> Diyet lazerin el parçası ve fiber optik ucu	47
<b>Şekil 3.4.</b> Periotron 8000 <sup>®</sup> cihazı	49
<b>Şekil 3.5.</b> Ticari MMP-8 ELİSA kiti	51
<b>Şekil 3.6.</b> Plate kuyucuklarının yıkanması	51
<b>Şekil 3.7.</b> ELİSA sonuçlarının okunması	52
<b>Şekil 4.1.</b> Tüm dişlere ait Plak İndeks değerleri	55
<b>Şekil 4.2.</b> Tüm dişlere ait Gingival İndeks değerleri	56
<b>Şekil 4.3.</b> Tüm dişlere ait sondalamada kanama değerleri	57
<b>Şekil 4.4.</b> Tüm dişlere ait klinik ataçman seviyeleri	57
<b>Şekil 4.5.</b> Tüm dişlere ait sondalama derinlikleri	58
<b>Şekil 4.6.</b> 4-7 mm cep derinliği olan bölgelere ait sondalama derinlikleri	59
<b>Şekil 4.7.</b> Cep derinliği $\geq 7$ mm olan bölgelere ait sondalama derinlikleri	60
<b>Şekil 4.8.</b> DOS alınan dişlere ait plak indeks değerleri	62
<b>Şekil 4.9.</b> DOS alınan dişlere ait gingival indeks değerleri	63
<b>Şekil 4.10.</b> DOS alınan bölgelere ait klinik ataçman seviyeleri	64
<b>Şekil 4.11.</b> DOS alınan bölgelere ait sondalama derinlikleri	64



<b>Şekil 4.12.</b>	DOS miktarları	65
<b>Şekil 4.13.</b>	DOS'ta tespit edilen MMP-8 konsantrasyonları	66
<b>Şekil 4.14.</b>	Serum CRP seviyeleri	68
<b>Şekil 4.15.</b>	Serum HbA <sub>1c</sub> seviyeleri	

<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 2.1.</b> Diabetin Sınıflaması	6
<b>Tablo 2.2.</b> Tip 1 ve Tip 2 diabetin özellikleri	8
<b>Tablo 2.3.</b> Diabetin Komplikasyonları	13
<b>Tablo 2.4.</b> Periodontal hastalıkların sınıflandırılması	17
<b>Tablo 2.5.</b> Periodontal hastalığın teşhisinde dişeti oluğu sıvısında bulunan belirteçler	36
<b>Tablo 4.1.</b> Hastalara ait demografik verilerin değeriendirilmesi	53
<b>Tablo 4.2.</b> Tüm dişleri ait grup içi ve gruplar arası değeriendirmeler	54
<b>Tablo 4.3.</b> DOS alınan dişlere ait değeriendirmeler	61
<b>Tablo 4.4.</b> Serumdaki CRP ve HbA <sub>1c</sub> seviyelerinin değeriendirilmesi	67

## 1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM) bütün dünyada giderek yayılan ve hastaların yaşam şekillerini ciddi boyutlarda değiştiren önemli bir hastalıktır. DM'li bireylerin sayısının dünyada 2000 yılından 2050 yılına kadar %165 oranında artacağı düşünülmektedir (1).

Enflamasyon pankreatik beta hücrelerinin disfonksiyonuna, apoptoza ve insülin direnci gelişimine etki ederek DM'nin başlamasına neden olur. Bu yollarla, sistemik enflamasyona neden olan hastalıklar DM'nin gelişme riskini artırır, ayrıca DM'nin kontrolüne etki eder ve DM komplikasyonlarının gelişmesine neden olarak, sonunda da DM ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi etkilerler (2).

Periodontal hastalıklar mikrobiyal dental plağın (MDP) sebep olduğu sistemik, genetik ve çevresel faktörler tarafından modifiye edilebilen, diş destek dokularının kronik enflamatuvar hastalıklarıdır. Periodontal hastalıklar dünya genelinde insanlar arasında görülen en yaygın kronik enflamatuvar durumlardır (3).

DM ve periodontal hastalıklar arasında iki yönlü bir ilişki vardır. Bunlardan ilki ve bilimsel kanıtları çok eskiye kadar uzanan DM'nin periodontal hastalıklar için bir risk faktörü olduğudur. Bu nedenle periodontal hastalıklar DM'nin altıncı komplikasyonu olarak tanımlanmıştır (4). DM'de enfeksiyona eğilim (nötrofil ve monosit/makrofajlardaki fonksiyon bozuklukları ile ilişkili) ve yara iyileşmesinde görülen gecikmeler periodontal hastalığa yatkınlığı artırmaktadır (5).

DM ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişkinin diğer yönü ise kanıtları daha yeni olan ve hakkında daha az bilgi olan periodontal hastalıkların DM'nin kontrolü üzerine olan etkileridir. Günümüzde periodontal patojen mikroorganizmaların ve onların virülans faktörlerinin kan dolaşımına katılarak sistemik enflamasyonla sonuçlandığını destekleyen kanıtlar mevcuttur. Sistemik enflamasyonun önemli bir göstergesi olan C - reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinlerinin, oksidatif stres işaretçilerinin ve diğer enflamasyonla ilişkili sitokinlerin serum seviyelerindeki artış bu durumu açıkça desteklemektedir (6).

Bu yüzden, periodontal hastalıklardan kaynaklanan kronik enflamasyonun düzelmemesi beta hücre fonksiyonları, insülin direnci ve tip 2 DM'nin gelişimini olduğu kadar DM'nin kontrolünü ve komplikasyonlarını da etkilediği literatürdeki pek çok çalışmada rapor edilmiştir (7, 8). Ağırlıklı olarak son 20 yılda periodontal enflamasyon, glisemik durum (DM'li olan veya olmayan bireylerde) ve DM'nin komplikasyonları arasında bağımsız ilişki olduğu kanıtlarla desteklenmektedir. Periodontitis ve DM arasındaki bağımsız ilişki içinde kanıtlar mevcuttur. Ek olarak, periodontitisin DM'deki glisemik kontrol üzerine olumsuz etkileri olduğuna dair kanıtlar vardır (9).

Şiddetli periodontitis ve tip 2 DM'nin komplikasyonları arasında direkt ilişki olduğu yönünde çalışma sonuçları vardır. Orta ve şiddetli periodontitisin makroalbuminüri, son dönem böbrek yetmezliği, aterosklerotik plakların kalsifikasyonu, karotis intima-media tabakasının kalınlaşması ve kardiyorenal mortalite riski ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (10).

Periodontal tedavinin amacı hastalığın ilerlemesini durdurmak için bakterilerin uzaklaştırılmasıdır. Bu yüzden, subgingival plağın temizlenmesi enflamatuvar periodontal hastalıkların tedavisinde esas amaçtır. Bununla birlikte periodontal ceplerdeki ve kök yüzeyindeki bakteriler ve toksinleri geleneksel mekanik tedavilerle (el aletleri ve ultrasonik aletlerle yapılan tedavi) tamamen kaldırılamamaktadır. Özellikle derin periodontal cepler ve molarların furkasyon bölgeleri gibi bazı alanlarda cerrahi olmayan periodontal tedavi (COPT) için ulaşılabilirlik sınırlı olduğundan istenilen sonuçlar tam olarak elde edilememektedir (11).

Lazer ışınları antibakteriyel ve biostimülatif etkileri ile COPT'de umut verici yeni teknolojilerden birisidir. Diğer yandan, periodontal ceplerin tedavisi için son yıllarda farklı tedavi yaklaşımları olarak diyot, neodymium-doped: yttrium, aluminium and garnet (Nd:YAG), carbon-dioxide (CO<sub>2</sub>) ve erbium-doped: yttrium, aluminium and garnet (Er:YAG) gibi farklı lazerlerin kullanımları önerilmektedir (12).

Diş hekimliğinde kullanılan DL'ler, yarı iletken katı hal lazerleridir. Suda emilimi oldukça düşük, hemoglobun ve pigmentlerde emilimi yüksektir. DL'nin dalga boyu 800-980 nm arasında değişmektedir. Bu lazerler oral mukoza ve gingivanın koagülasyonu ve kesilmesi, aynı zamanda yumuşak doku küretajı ve sulkuler debridman için ideal yumuşak doku lazerleridir (13).

Konvansiyonel aletlerle mekanik tedavinin aksine lazer tedavisi ile dokunun mükemmel olarak çıkarılabilmesi (periodontal cebin yumuşak doku duvarının epitel hattı ve enflamasyonlu lezyonlar) periodontal dokuların iyileşmesini artırabilir. Günümüzde periodontal tedavinin başarısını artırmak amacıyla çeşitli DL'ler kullanılarak uygulamalar yapılmıştır. Yapılan klinik çalışmaların bir kısmında, kronik periodontitis (KP) hastalarında diş yüzey temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi (DYT&KYD)'ne ilaveten DL uygulamasının periodontal ceplerdeki bakterilerde azalmaya, sondalama derinliği (SD), klinik ataşman seviyesi (KAS) ve sondalamada kanama (SK) gibi klinik parametrelerde iyileşmeye katkıda bulunduğu görülürken (14), Caruso ve ark. ise anlamlı bir etkisinin olmadığını rapor etmişlerdir (15).

Dişeti oluşu sıvısı (DOS), seruma benzer dişetin ekstraselüler sıvısı olup dişetin epitel tabakasını geçerek dişeti oluşundan ağız içine akar. DOS esas olarak mikrovasküler sızıntıdan kaynaklanmaktadır. Günümüzde DOS içeriğinin saptanması; periodontal hastalıkların aktivitesinin belirlenmesinin yanı sıra dokuların durumunun belirlenmesinde en detaylı bilgi sağlayabilen ve bilimsel geçerliliği en fazla olan yöntemdir (16). DOS'ta konak doku cevabından kaynaklanan moleküllerin bir kısmının miktarının artışı bir kısmının ise miktarında azalma olması periodontal hastalık göstergesi olarak değerlendirilmektedir (17).

Periodontal hastalıkların insanlardaki enflamatuvar belirteçlere etkileri en iyi şekilde DOS analizi ile değerlendirilebilir. Günümüzde konak tarafından üretilen ve DOS'da belirlenebilen birçok enflamatuvar ve immünmediatör arasında özellikle matriks metalloproteinaz (MMP)'lar önemli proteinazlardır. Bu ailenin üyelerinden birisi olan MMP-8, enflamatuvar hastalıklardaki doku yıkımının önemli bir belirteci olup özellikle tip I, II ve III fibril kollajenlerinin yıkımının başlangıcında etkilidirler. Bu özelliğinden dolayı yapılan araştırmalar sonucunda MMP-8'in, periodontitisten

etkilenen dişeti, tükürük ve DOS'daki major doku yıkım MMP'si olduğu, ayrıca KP'li hastaların DOS, tükürük ve dişetinde bulunan esas kollajenazın da MMP-8 olduğu birçok çalışmada rapor edilmiştir (18).

Hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) erişkin insan hemoglobini (Hb) olan HbA'dan non-enzimatik glikozillenme ile oluşur. Komponentleri HbA<sub>1a</sub>, HbA<sub>1b</sub>, HbA<sub>1c</sub>'dir. Bu formlardan en fazla bulunanı HbA<sub>1c</sub>'dir (% 60-80). HbA<sub>1c</sub> DM hastalarının tedavisinde önemli bir göstergedir. HbA<sub>1c</sub>'deki %1'lik değişim yaklaşık %35 mg/dl kan glikoz değişimini yansıtır. HbA<sub>1c</sub> son 2-3 aylık glisemik kontrolü göstermesi açısından önemli bir tanı aracı olarak kullanılır. HbA<sub>1c</sub> seviyesindeki azalma DM tedavisinin en önemli başarı göstergesidir. Randomize kontrollü klinik çalışmalarda elde edilen kanıtlar periodontal tedavi sonucunda HbA<sub>1c</sub>'de 3 ayda ortalama %0.36 azalma göstermiştir (19).

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Diabetes Mellitus**

DM pankreastan insülin sekresyonunun yetersizliği, insülin etkisizliği veya insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucu oluşan hiperglisemiyle karakterize bir hastalıktır (20).

DM'nin ortaya çıkmasında birden fazla patolojik süreç rol alır. Pankreas hücrelerinin otoimmün yıkımı ile oluşan insülin eksikliğinden, insülin aksiyonlarındaki dirençle sonuçlanan anormalliklere kadar değişebilen çeşitli genetik ve klinik faktörler bu hastalığın etiyolojisinde rol oynayabilmektedir. DM'de karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında anormallikler görülür. Bunların temelinde insülinin hedef dokuya etki etmesindeki eksiklikler vardır. İnsülinin etkisindeki eksiklik, yetersiz insülin salınımıyla ve insüline karşı azalmış doku yanıtıyla sonuçlanır (21).

Bugün kullanılan DM sınıflaması hastalığın patofizyolojisi üzerine kurulmuştur (Tablo 2.1.) (22).

**Tablo 2.1.** Diabetes Mellitusun Sınıflaması (21)

<b>I. Tip 1 diabetes mellitus</b>
a. Immün kaynaklı
b. Idiopatik
<b>II. Tip 2 diabetes mellitus</b>
<b>III. Diğer spesifik tipler</b>
a. Hücre fonksiyonlarındaki genetik defektler
b. İnsülin etkisindeki genetik defektler
c. Ekzokrin pankreas hastalığı
d. Endokrinopatiler
e. İlaçlar
f. Enfeksiyonlar
g. Nadir görülen immün aracılı diabet
h. Diğer genetik sendromlar
<b>IV. Gestasyonel Diabet</b>

### 2.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM pankreastaki langerhans adacıklarındaki beta hücre yıkımı sonucu oluşur. Beta hücrelerinin otoimmün yıkımı genetik yatkınlık ve/veya henüz tam aydınlatılmamış çevresel faktörlerle de ilişkilidir (21). Sonuç olarak, tip 1 DM’de tam bir insülin eksikliği oluşur (Tablo 2.2.) (20).

Tip 1 DM tüm DM’lilerin yaklaşık % 5 ile 10’unu oluşturur (21). Olguların çoğu 20 yaşından önce ortaya çıkmakta ve yaşamın devam ettirilebilmesi için mutlaka insüline ihtiyaç duyulmaktadır (20).

### 2.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM yaygın olarak görülen, genetik ve çevresel faktörlerin beraber etkileşimi ile oluşan kompleks bir hastalıktır (23). Tip 2 DM’de hücrelerde otoimmün yıkım oluşmaz (21), insüline karşı direnç vardır ve hastalık ilerledikçe



pankreatik beta hücrelerinde ikincil bir hasara yol açarak insülin eksikliğine neden olabilir (24).

Tip 2 DM sıklıkla uzun yıllar teşhis edilmeden kalır çünkü hiperglisemi yavaş gelişir ve erken aşamalarında hastanın DM'nin klasik belirtilerinden herhangi birini farketmesi genellikle zordur (21). Tip 2 DM'nin primer özelliği hiperglisemiye neden olmasıdır (25, 26). Bununla birlikte, bu tür hastalarda artmış makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişme riski vardır.

DM'nin bu formu, tüm DM'lilerin % 90 – 95'ini oluşturur (21). Genellikle 30 yaşından sonra görülmesine karşın her yaşta ortaya çıkabilmektedir (20). Sıklığı ırklara göre değişiklik gösterir.

DM'nin bu formunun birçok farklı nedeni vardır. Spesifik etiyojisi bilinmemektedir. Bu hastaların büyük çoğunluğu obezdir ve obezite tek başına çeşitli derecelerde insülin direncine neden olabilir. Tip 2 DM dislipidemili ve hipertansiyonlu hastalarda daha sık görülür. Tip 2 DM'nin gelişmesinde yaş ve fiziksel aktivite azlığı da büyük öneme sahiptir. Tip 2 DM'de güçlü bir genetik yatkınlık olduğu da düşünülmektedir. Ancak genetik etkiler karmaşıktır ve tam olarak aydınlatılamamıştır (Tablo 2.2.) (21, 27, 28).

### **2.1.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus**

Gestasyonel DM ise hamilelik sırasında değişen derecelerde glikoz intoleransının olduğu DM türüdür. Yaklaşık olarak hamilelerin % 7'sini etkiler (21).

### **2.1.4. Diğer Spesifik Tipler**

Diğer spesifik tipler kategorisindeki DM'ler ise farklı etiyojilere sahip türleri kapsar (24).

**Tablo 2.2.** Tip 1 ve Tip 2 DM'nin özellikleri (29)

	<b>Tip 1 DM</b>	<b>Tip 2 DM</b>
<b>Başlangıç yaşı</b>	Genellikle < 30 yaş	Genellikle erişkinlerde
<b>Irksal yatkınlık</b>	Beyaz	Siyah, Latin, Amerikan yerlisi, Pasifik adalı
<b>Aile hikayesi</b>	Yaygın	Tip 1'den daha yaygın
<b>En yaygın morfortip</b>	Zayıf ya da normal	Obez
<b>Hastalığın klinik başlangıcı</b>	Ani	Yavaş
<b>Patofizyoloji</b>	Otoimmün $\beta$ -hücresi yıkımı	İnsülin direnci, bozulmuş insülin sekresyonu, karaciğerde glukoz üretiminde artış
<b>Endojenik insülin üretim</b>	Yok	Azalmış, normal veya seviyesi artmış
<b>Ketoasidoz gelişimine yatkınlık</b>	Yüksek	Düşük
<b>Tedavi şekilleri</b>	İnsülin, diyet, egzersiz	Diyet, egzersiz, oral ajanlar, insülin

### 2.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci vücuttan salgılanan veya dışarıdan verilen insüline karşı ortaya çıkan bozuk biyolojik yanıttır. İnsülin direnci kas ve yağ dokusunda insülinle uyarılan glukozun taşınması ve metabolizmasındaki azalma ve karaciğerde glukoz üretiminin insülinle baskılanamamasıyla karakterizedir. İnsülin direnci glukoz intoleransı ve DM'nin gelişmesinde temel rol oynar (20). Genetik faktörler, ölümcül malnütrisyon, fiziksel aktivite eksikliği, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine neden olabilir (30).

Insulin direnci tip 2 DM'nin en belirgin patofizyolojik özelliğidir. Ayrıca multiple skleroz, obezite, oksidatif stres, endoplazmik retikulum stres, sitokin üretimi ve kronik enflamasyon ile de ilişkilidir (31).

### **2.1.6. Tip 2 Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi**

Tip 2 DM dünyada en sık rastlanan DM tipidir ve tüm DM'lilerin yaklaşık % 90'ını oluşturmaktadır (20). Yaşam tarzlarındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde DM görülme oranı hızla artmaktadır (32). Gelişmekte olan ülkelerle karşılaştırıldığında gelişmiş ülkelerde DM'nin görülme oranı daha fazladır. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. 1995'te tüm dünyada DM'li hastalar toplumun % 4 ünü oluştururken bu oranın 2025 te % 5.4 olması beklenmektedir. Bu oran rakamsal olarak 1995 de 135 milyon olan DM'li hasta sayısının 2025 te 300 milyon olacağı anlamına gelmektedir. Bu artışın büyük bir kısmının ise gelişmekte olan ülkelerde görüleceği tahmin edilmektedir (33).

Ülkemizde 1997–1998 yıllarında yapılan ve 24,788 kişiyi kapsayan Türkiye DM epidemiyoloji çalışma grubunun sonuçlarına göre tip 2 DM görülme oranı %7,2 olarak bildirilmiştir. Bu oranlara dayanarak 2000 yılı nüfus sayımına göre ülkemizde 2,6 milyonun üzerinde tip 2 DM'li hastanın yaşadığı tahmin edilmektedir (34).

### **2.1.7. Diabetes Mellitus İçin Tanı Kriterleri (24)**

DM tanısı 4 şekilde konabilmektedir:

1. DM belirtileri olan ve son yemek saatine bakılmaksızın günün herhangi bir zamanında günlük olarak bakılan plazma şeker konsantrasyonunun  $\geq 200$ mg/dL ( $\geq 11,1$ mmol/l) saptanması. DM'nin klasik belirtileri olarak poliüri, polidipsi, poliüri ve açıklanamayan kilo kaybı gözlemlenmeye başlamıştır.

2. Açlık kan şekerinin  $\geq 126$ mg/dL ( $\geq 7$ mmol/l) saptanması. Açlık; en az 8 saat süre ile gıda alımının olmaması şeklinde tanımlanır.

3. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında glukoz yüklenmesinden 2 saat sonraki glukoz seviyesinin  $\geq 200$ mg/dL bulunması. OGTT testi açlık kan şekeri ile

hastaya 75gr glukoz verildikten 2 saat sonraki kan şekerinin değerlendirilerek DM tanısı konulmasıdır.

#### 4. HbA<sub>1c</sub>'nin % 6,5 ve üzeri olması.

DM'nin teşhisi bu 4 yolla mümkündür, ancak daha sonraki bir gün tanı bu kriterlerden biriyle doğrulanmalıdır (20). Bozulmuş açlık kan şekeri ve bozulmuş glukoz toleransına sahip hastalar prediabetli olarak adlandırılır ve bu hastalarda DM gelişme riski fazladır (21).

### 2.1.8. Diabetes Mellitusta Metabolik Kontrol

#### 2.1.8.1. Hemoglobin A<sub>1c</sub>

Nonenzimatik glikozillenme ile hem in vitro hemde in vivo değişime uğradığı ilk olarak bulunan protein, hemoglobindir (35). Erişkin insan eritrositinin başlıca Hb'i HbA'dır. HbA'dan nonenzimatik glikozillenme ile oluşan HbA<sub>1</sub> komponentleri ilk olarak 1958'de yapılan çalışmalarda HbA<sub>1a</sub>, HbA<sub>1b</sub> ve HbA<sub>1c</sub> olarak adlandırılmıştır (36). 1968'lere geldiğinde ise DM'li hastalarda HbA<sub>1c</sub>'nin diğerlerinden 2-3 kat daha yüksek olduğu tesbit edilmiştir (37).

Laboratuvarlarda glisemik kontrolün takibinde kullanılan çeşitli yöntemler arasında HbA<sub>1c</sub>, fruktozamin, glükos albumin, 1,5 anhidroglusitol, C-peptid düzeyleri ölçümü ve proteomik yöntemler sayılabilir. Bunlar arasında en sık kullanılanı HbA<sub>1c</sub> ölçümüdür. HbA<sub>1c</sub> spesifik olarak hemoglobinin beta zincirinin valin grubuna glukozun spontan eklenmesidir. Kan glukoz düzeyine ve eritrosit ömrüne bağlıdır ve 8-12 haftalık kan glukoz düzeylerini yansıtır (38).

#### 2.1.8.2. Hemoglobin A<sub>1c</sub>'nin Klinik Önemi

HbA<sub>1c</sub>, glukoz ve Hb'in eritrosit içerisinde geri dönüşümsüz olarak birleşmesi ile oluşmaktadır. Plazmadaki glukoz eritrosit içerisine hızlandırılmış difüzyonla girer. Eritrosit içerisindeki HbA<sub>1c</sub> yüzdesi plazma glukozunun birikmiş ortalamasını yansıtır. Glikozillenmiş Hb parametresinin DM'nin tanısında, kontrolünde ve DM komplikasyonlarının tanınmasında bir gösterge olabilir mi sorusuna cevap bulmak için çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu araştırmaların

bulguları glikozillenmiş hemoglobin değerinin saptanması ile DM'ye sahip hastaların metabolik durumlarının sağlıklı olarak kontrol edilebileceğini rapor etmektedir (39).

DM'li hastalarda HbA<sub>1c</sub> seviyesinin yükselmesi ile eritrosit ve trombosit agregasyonunun arttığını, eritrosit deformabilitesi ve ömrünün azaldığını, lökosit adhezyonunun azaldığını, damar hastalıkları için risk faktörleri olarak bilinen kanın kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile kan basıncı değerlerinin yükseldiğini bildiren çalışmalar vardır. Ayrıca HbA<sub>1c</sub> seviyesi yüksek olan DM'lilerde retinopati ve kapiller bazal membranlarda kalınlaşma görüldüğü de bildirilmiştir (36).

Amerikan Diabet Birliği'nin (ADA) 2012 yılındaki, Uluslararası Diabet Birliği' nin de (IEC) 2009'daki bildirimlerinde tip 2 DM'nin tanısında HbA<sub>1c</sub> seviyesinin %6.5 olmasını önermektedirler. IEC, HbA<sub>1c</sub>'nin DM tanısında en iyi kriter olduğunu düşünsede, ADA HbA<sub>1c</sub> ile eşdeğer olarak glikoz seviyesinin, açlık plazma glukozu ve 2 saat sonraki plazma glukozunun da tanıda kullanılabileceğini önermektedir. WHO, ADA'nın önerilerini desteklemekte ve ADA gibi tanı ölçütü olarak HbA<sub>1c</sub> seviyesini % 6.5 olarak önermektedir. Diğer taraftan, IEC HbA<sub>1c</sub> seviyesi % 6.0 - 6.4 arasında olan bireylere tedavi uygulamayı önermektedir (40).

ADA'ya göre HbA<sub>1c</sub> seviyesi % 6.5 ve üstü olan hastalara DM teşhisi koyulabilir. Tip 2 DM'li hastalar için HbA<sub>1c</sub> seviyesinin %7'den daha düşük olanlar "iyi metabolik kontrolü DM'li hastalar" olarak kabul edilirken daha yüksek olan kişiler "kötü metabolik kontrollü DM'li hastalar" olarak tanımlanır. Kanın glikozillenmiş hemoglobin değerinin kan glukozunun kısa süreli değişimlerinden etkilenmediği ve kanın alınmasından önceki yaklaşık 2-3 aylık bir sürenin ortalama kan glukoz düzeyini yansıttığı kabul edildiği için (41-44), HbA<sub>1c</sub> seviyesinin ölçümü 3 aylık aralıklarla yapılmaktadır (45).

DM'nin metabolik kontrolünü değerlendirirken HbA<sub>1c</sub>'nin seviyesinin belirlenmesinde aç olmaya gerek olmaması, stres veya ağır fiziksel egzersiz gibi akut olayları yansıtmaması ve preanalitik stabilitesinin glukoz ölçümlerinden daha fazla olması gibi belirgin avantajları vardır (46).

### **2.1.9. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları**

DM'de glikoz, yağ ve protein metabolizmasındaki bozulma mikro ve makro dolaşımında değişiklikler meydana getirir. Bu değişiklikler retinopati, nefropati, nöropati, kardiyovasküler komplikasyonlar ve yara iyileşmesinde gecikme gibi DM'nin klasik komplikasyonlarıyla ilişkilidir (6). DM'nin komplikasyonları akut ve kronik olarak ayrılmaktadır (Tablo 2.3.).

#### **2.1.9.1. Akut Komplikasyonlar**

##### **2.1.9.1.1. Ketoasidoz**

Diabetik ketoasidoz yaşamı tehdit eden, ağır insülin eksikliğine bağlı gelişen hiperglisemi, sistemik asidoz (herhangi bir sebepten dolayı kan pH'nın düşmesi), yoğun sıvı kaybına bağlı dehidratasyon ve elektrolit kaybıyla ortaya çıkan bir tablodur (20).

##### **2.1.9.1.2. Hipoglisemi Koması**

Hipoglisemi çeşitli nedenlere bağlı olarak kan glukozunun düşmesi ile karakterize klinik tabloyu tanımlayan bir terimdir, bir hastalık olmayıp laboratuvar bulgusudur. Birçok hastalığın seyrinde görülebilir (20). DM'li hastalarda hipoglisemi fazla insülin verilmesine, fiziksel aktivitede artmaya, yemek zamanında ve içeriğinde değişmeye bağlı olarak görülebilir. İnsülin kullanmayan DM'lilerde hipoglisemi koması bazen oral antidiabetiklerin fazla kullanılması sonucu da meydana gelebilir. Hasta hipoglisemi komasına ani girer. Glukoz eksikliği belirtileri kan şekerinin % 45 mg'nin altına düşmesinden sonra ortaya çıkar. Ancak kan şekeri seviyesi ile belirtilerin şiddeti arasında kesin bir ilişki yoktur (47).

##### **2.1.9.1.3. Laktik Asidoz Koması**

Kanda laktatların artışı, pH seviyesinin düşmesi, şuur bulanıklığı ve hiperventilasyonla seyreden bir metabolik asidoz komasıdır. Plazma laktat miktarı 2 – 5 mmol/l veya daha yüksektir (47).

**Tablo 2.3.** Diabetes Mellitusun Komplikasyonları.

<b>1. Akut Komplikasyonlar</b>
A. Ketoasidoz
B. Hipoglisemi Koması
C. Laktik Asidoz Koması
D. Hiperozmolar Koma
<b>2. Kronik Komplikasyonlar</b>
<b>A. Mikrovasküler komplikasyonlar</b>
a. Diabetik nefropati
b. Diabetik retinopati
c. Diabetik nöropati
<b>B. Makrovasküler komplikasyonlar</b>
a. Hipertansiyon
b. Koroner arter hastalığı
c. Serebrovasküler hastalık
<b>C. Diğer komplikasyonlar</b>
a. Gastrointestinal
b. Genitoüriner
c. Dermatolojik
d. Kemik ve mineral metabolizma bozuklukları
e. Diabetik ayak
f. Psikolojik problemler ve psikolojik bozukluklar

#### 2.1.9.1.4. Hiperozmolar Koma

Hiperozmolar koma ağır hiperozmolarite, ciddi hiperglisemi (glukoz 600 mg/dl), dehidratasyon ve hafif asidemi ile karakterize olup, genellikle tip 2 DM'li hastalarda görülmektedir (47).

## **2.1.9.2. Kronik Komplikasyonlar**

### **2.1.9.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar**

#### **2.1.9.2.1.1. Diabet Nefropatisi**

Diabet nefropatisi terimi, DM'de böbrekte meydana gelen bozuklukların tamamını ifade eder. Diabetik nefropati diğer böbrek hastalıkları olmadan, DM'li bir hastada idrar albumin çubuğunun sürekli pozitif olması veya günde 300 mg'dan fazla albumin salgılanmasıdır.

Nefropati büyük ve küçük damarlara ait hastalık sonucu meydana gelir (20). Diabetik nefropati son dönem böbrek yetmezliği geliştirmesinden dolayı önemli bir sağlık sorunudur. ABD'de yeni gelişen son dönem böbrek yetmezliğinin %40'ını diabetik nefropati oluşturmaktadır. Diabetik nefropati DM'nin geç bir bulgusu olarak görülür (48).

#### **2.1.9.2.1.2. Diabetik Retinopati**

Diabetik retinopati gelişmiş ülkelerde önde gelen görme kaybı sebeplerindendir (49). Patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, enflamasyonun önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir ve etiyolojisinde birçok sitokin ve kemokinin rol oynadığı çalışmalarda gösterilmiştir (50).

#### **2.1.9.2.1.3. Diabetik Nöropati**

Sinir sistemi bozuklukları DM'nin önemli komplikasyonlarından birisidir. Diabetik nöropati, mononöropati veya polinöropati şeklinde görülür. Diabetik nöropati duyu ve motor kaybına neden olur (47).

### **2.1.9.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar**

DM büyük damarları etkileyerek ateroskleroza hızlandırır. Böylece miyokard enfarktüsü, stroke ve periferik gangrenlere neden olabilir. DM'de erken ve hızlı ortaya çıkan aterosklerozun gerçek nedeni bilinmemekle beraber, oluşmasında damar duvarı, platelet ve diğer pıhtılaşma sistemi komponentlerinde, eritrositlerde ve



lipit metabolizmasında görülen bozuklukların rolü vardır. Bunların yanında sigara ve hipertansiyon gibi risk faktörleride rol oynayabilir (51).

### **2.1.9.3. Oral Komplikasyonlar**

Kronik diğer hastalıklarda olduğu gibi ağız diş sağlığı da kaliteli bir yaşam için önemlidir (52). DM ağız dokularını da etkileyebilmektedir (53). DM ile ilişkili oral hastalıklar: periodontal hastalıklar, koronal ve kök çürükleri, burning mouth sendromu, kserostomia ve kandida enfeksiyonlarıdır (54). Kontrol altında olmayan DM'li hastalardaki oral komplikasyonlar büyük olasılıkla sık idrara çıkma, enfeksiyona yanıtındaki değişiklik, mikrovasküler değişiklikler ve tükürük ve dokularda artmış glikoz miktarından kaynaklanmaktadır (37).

Mevcut DM'li hastaların büyük bir kısmı ağız kuruluşundan şikayetçidir. Ağız boşluğunun normal ortamı tükürük miktarındaki azalma veya tükürük içeriğindeki değişiklik nedeniyle bozulduğunda çürük ve enfeksiyona eğilim artar (55, 56). Kuru, atrofik mukoza ve mukozada meydana gelen çatlaklar kserostomianın belirgin özellikleridir. Mukozitise eşlik eden ülser ve deskuamasyon, fırsatçı bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyonlar, enfeksiyonlu, papilleri atrofiye olmuş dil ve burning mouth sendromu (55-57) yaygın problemlerdir (37).

DM'nin en önemli komplikasyonlarından birisi ise periodontal hastalıklardır (54). DM, sigara ve periodontal patojen bakteriler ile birlikte periodontal hastalık için bilinen en önemli risk faktörlerinden birisidir (53, 58).

## **2.2. Periodontal Hastalıklar**

Periodonsiyum; dişeti, alveol kemiği, periodontal ligament ve sementten oluşan ve diş destekleyen yapılar bütünüdür (59). Periodontal hastalık ise dişetinde gelişen enfeksiyonun, dişeti bağ dokusu, periodontal ligament ve alveoler kemiğine ilerlemesi ile başlar ve dişin destek dokularının yıkımına ve sonunda da diş kaybına neden olabilir (60). Hemen hemen her türden patojen ajan (bakteriler, virüsler vb.), doğal ve adaptif immün yanıtlar, olumsuz çevresel olaylar ve genetik faktörlerin çok yönlü etkileşimi hastalığın gelişmesinde rol oynayabilir (61, 62). Hastalığın klinik görünümü hafif şiddetli gingivitisten şiddetli periodontitise kadar değişebilmektedir

(63). Periodontal hastalık insanların karşılaştığı en yaygın hastalıktır (64) ve küresel bir dağılım gösterir (63). İnsanların % 30'undan fazlasını etkilemekte (64) ve diş kayıplarının en yaygın nedenlerinden birisi konumundadır (60, 62).

Periodontal hastalıkların sınıflandırılmasında hala belirsizlikler ve sınırlamalar vardır (65). Etkilenen diş sayısı ve hastalığın şiddeti kişiden kişiye önemli farklılıklar gösterebilmektedir, bu da periodontitisin topografik ve morfolojik eksenli sınıflandırmasını zorlaştırmaktadır (66).

Periodontal hastalıklar Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından 1999 yılında yapılan sınıflamaya göre 8 gruba ayrılmıştır (67) (Tablo 2.4.);

**Tablo 2.4.** Periodontal hastalıkların sınıflandırılması.

<b>1. Gingival hastalıklar</b>
a. Plağa bağlı gingival hastalıklar b. Plağa bağlı olmayan gingival lezyonlar
<b>2. Kronik Periodontitis</b>
a. Lokalize kronik periodontitis b. Generalize kronik periodontitis
<b>3. Agresif periodontitis</b>
a. Lokalize agresif periodontitis b. Generalize agresif periodontitis
<b>4. Sistemik hastalıkların bir sonucu olan periodontitisler</b>
<b>5. Nekrotizan ülseratif periodontitis</b>
a. Nekrotizan ülseratif gingivitis b. Nekrotizan ülseratif periodontitis
<b>6. Periodonsiyum apseleri</b>
a. Gingival apseler b. Periodontal apseler c. Perikoronar apseler
<b>7. Endodontik –periodontik kombine lezyonlar</b>
a. Endodontik-periodontal lezyon b. Periodontal-endodontik lezyon c. Kombine lezyon
<b>8. Gelişimsel veya Kazanılmış Deformiteler ve Durumlar</b>
a. Dental plağa bağlı gingival hastalıkları veya periodontitisi modifiye veya predispoze eden diş ile ilişkili lokalize faktörler b. Dişler etrafındaki mukogingival deformiteler ve durumlar c. Dişsiz kretlerdeki mukogingival deformiteler ve durumlar d. Okluzal travma

### 2.2.1. Periodontal Hastalıkların Etiyolojisi

Periodontal dokuların histopatolojik incelenmesi periodontal hastalığın patogeneğinde rol oynayan olayların anlaşılmasını mümkün kılmıştır. Periodontal hastalığın gelişimi esnasında ortaya çıkan olaylarda dişeti, periodontal ligament ve alveol kemiğini ilgilendiren çeşitli konak savunma mekanizmaları yer alır (68).

Günümüzde periodontal hastalığın MDP ile konak cevabı arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıktığı, genetik, stres, sigara, DM gibi çevresel ve kazanılmış risk faktörlerinin ise konak cevabını yönlendirdiği kabul edilmektedir (68). Uzmanlar periodontal hastalığın ağırlıklı olarak subgingival alanda kolonize olan anerobik ve mikroaerofilik bakteriler tarafından başlatıldığını düşünmektedir. Genetik yatkınlık, sigara ve diğer çeşitli konak dokuya ait faktörler hastalığın oluşması ve tedavi sonuçlarını belirlemek açısından bakterilerden daha etkili olabilmektedir. Bu bilgiler hastalığın önlenmesi, teşhisi ve tedavisi ile ilgili fikirlerde büyük değişikliklere neden olabilmektedir (69).

Biyofilmler bir matrix içerisinde birbirine veya arabirimlere bağlı bakteriyel topluluklardır. Teknoloji ve biyolojideki gelişmeler biyofilmlerin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır (70). Ağız epiteli ve ekspozite olan diş yüzeyi biyofilmin bağlanması için uygun bir alan teşkil eder (35). Dişeti oluşu ve özellikle komşu dişeti papilleri arasında köprü görevi yapan col bölgesi bakterilerin çökmesi için önemli bölgelerdir. Yerleşen bakteriler; *streptokokların* oral türleri, *veilonellalar*, *provetellalar*, *Neisseria*, *Gemella*, *Actinomyces* ve diğerleridir. Bakteriler için doku tipi, konumu ve bakterilerin dışarıdan gelebilecek önleyici kuvvetlere maruz kalmaması başarılı kolonizasyonun başlamasındaki koşulları büyük ölçüde değiştiren temel faktörlerdir (71). Bakteriler virülans faktörlerini üretmek için biofilm içerisinde büyürler ve çoğalırlar. Bu faktörler aynı zamanda enflamatuvar reaksiyonların üstesinden gelmek için bakteriyel kapasiteyi artırarak konak savunma mekanizmasına karşı direnç oluşturur (72). Biofilmin olgunlaşması esnasında bakteriler benzersiz bir şekilde türler arasında birbirleriyle yüzey – yüzey ilişkisiyle etkileşimdedirler (73). Sofistike bir ekolojik sistemin parçası olarak, biyofilm sakinleri genetik bilgi aktarımı ve algılama sağlayan bir mekanizma ile birbirleriyle iletişimdedirler (74, 75). Ek olarak, biyofilm bakterilerin besin alımını ve işlemlerini

kolaylaştırır ayrıca diğer türlerden, konaktan ve çevresel etkenlerden kendilerini korumalarına yardım eder (76). Olgun dental biyofilm çok çeşitli bakteri türleri içerebilir. Moleküler olarak ağız boşluğu içindeki mikroflorada yaklaşık 700 bakteri türü tespit edilmiştir (77-79). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia* (*P. Intermedia*), *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus*, *Parvimonas micra* and *Streptococcus intermedius* gibi bakteriler patojenik özellikleri ile KP'nin ilerlemesinden sorumlu oldukları düşünülmektedir (80).

### **2.2.2. Kronik Periodontitis**

KP erişkin periodontitisi olarakta bilinen, periodontitisler arasında en sık görülen hastalık şeklidir (81). Diş destek dokularında enflamasyon, ataşman kaybı ve kemik kaybıyla sonuçlanan enflamatuvar bir durumdur (82). Yavaş ilerler, fakat DM, sigara ve stres gibi plak birikimine karşı konak cevabını modifiye eden çevresel ve sistemik faktörlerin varlığında hastalığın ilerleyişi hızlı olabilmektedir. KP erişkinler arasında sık görülmesine rağmen kronik plak ve diştaşı birikimine yanıt olarak çocuklarda ve gelişme çağındaki bireylerde de görülebilir (81). Hastalığın görülme sıklığı ve şiddeti yaşla beraber artar. Değişik sayıda diş etkilenebilir ve değişen şiddetlerde yıkım olabilir. KP bakteriyel plak tarafından başlatılır fakat patogenezinde konak savunma mekanizmaları tamamlayıcı rol oynar (82).

### **2.2.3. Kronik Periodontitsin Sınıflaması**

KP yaygınlık ve şiddetine göre kategorize edilir. Yaygınlık etkilenen bölge sayısı ile anlaşılır ve lokalize veya generalize olarak tanımlanır. Eğer periodontal ataşman ve kemik kaybı gösteren alanlar %30 ve daha az ise lokalize, % 30 dan fazla ise generalize KP olarak sınıflandırılır. Şiddeti ise klinik ataşman kaybının miktarı ile tanımlanır. Eğer 1-2 mm arasında klinik ataşman kaybı varsa hafif, 3-4 mm arası klinik ataşman kaybı varsa orta, 5 mm ve daha fazla klinik ataşman kaybı varsa şiddetli KP olarak adlandırılır (82).

#### **2.2.4. Kronik Periodontitisin Klinik Bulguları ve Semptomları**

KP'li hastalardaki klinik bulgular; supragingival ve subgingival plak birikimini takiben diş taşı oluşumu, dişeti enflamasyonu, cep oluşumu, alveoler kemik ve ataşman kaybı, dişetlerinde renk değişikliği, ödem, stiplinglerin kaybolması ve spontan veya sondalamada kanamadır. Marjinal dişeti dokularının fibrotik hal alarak bazı olgularda enflamatuvar değişikliklerin maskelendiği de görülebilir. Hem yatay hem de dikey yönde kemik kayıpları bulunabilir. Kemik kaybının çok olduğu durumlarda dişlere sıklıkla mobilite de eşlik etmektedir (81).

KP'de ilk semptomlar; fırçalama ve yemek yeme esnasında dişetlerinde kanama, dişlerin hareketine bağlı olarak diestemalar oluşması veya dişlerde mobilitedir. KP genellikle ağrısızdır ve hastalar durumun farkında değildirler dolayısıyla da tedavi arayışı içinde değildirler. Bazen ağrı olduğu durumlarda olabilir bunlar periodontal apse oluşumu, gıda sıkışması, ekspoz olmuş kök yüzeyindeki çürükler nedeniyledir (81).

#### **2.2.5. Kronik Periodontitis İçin Risk Faktörleri**

##### **2.2.5.1. Önceki Periodontitis Hikayesi**

Daha önceden var olan periodontitis hikayesi bakteriyel plak birikimine zemin hazırlayarak yeni ataşman ve kemik kaybı için yüksek risk oluşturur. Cep, kemik ve ataşman kaybı olan hastalar başarılı bir şekilde tedavi edilmezlerse periodontal destek dokularında kayıp devam edecektir. Ayrıca, başarılı tedavi yapılmış olsa dahi plak birikimi engellenmezse periodontitis ilerleyecektir (81).

##### **2.2.5.2. Lokal Faktörler**

Dentogingival birleşimdeki diş ve dişeti yüzeyindeki plak birikimi KP'nin etiolojisindeki esas faktördür. Plak birikimiyle beraber buna neden olan faktörlerde KP'nin etiolojisinde önemli yer tutar. Diş taşları, sarkık restorasyon marjinleri, subgingival alandaki çürükler, kemik ve ataşman kaybı sonucu açığa çıkan furkasyon bölgeleri, sıkışık dişlerin varlığı, kök olukları ve konkaviteler plak birikimine neden olan önemli lokal faktörlerdir (81).

### **2.2.5.3. Sistemik Faktörler**

DM periodontal hastalığın şiddetini artırabilen bir sistemik hastalıktır. Tip 2 DM en fazla görülen DM şeklidir ve bu hastaların %90'ı tip 2 DM'lidir. Sistemik durum kontrol altına alınmadan standart klinik yöntemlerle periodontal yıkımın önlenmesi zordur (81).

### **2.2.5.4. Çevresel Faktörler**

Sigaranın periodontal hastalığın şiddetini artırdığı gösterilmiştir. Sigara kullanımı plağa bağlı KP'li bireylerde kemik ve ataşman kaybının şiddetinde artışa sebep olmaktadır. Emosyonel stres de etki eden bir diğer faktördür. Kanıtlar emosyonel stresin KP'nin şiddetini artırdığı yönündedir (81).

### **2.2.5.5. Genetik Faktörler**

Periodontal yıkım sıklıkla aile üyeleri arasında ve aynı ailenin farklı kuşaklarında görülür, bu da periodontal hastalığa olan hassasiyet için genetik bir temel düşündürür (81).

### **2.2.6. Kronik Periodontitisin Tedavisi**

Periodontal enfeksiyonun tedavisindeki temel yaklaşım supra ve subgingival bakteriyel ürünlerin diş ve kök yüzeyi temizliğiyle kaldırılmasıdır (83). Son zamanlarda birçok klinik çalışma periodontal enfeksiyonun tedavisinde COPT'nin etkinliğini göstermiştir (84, 85). COPT periodontal enfeksiyonun önlenmesinde köşetaşdır ve periodontal enfeksiyonun kontrolünde ilk önerilen yaklaşımdır (83). COPT diğer tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığında altın standart olarak kabul edilmektedir (86).

İlerleyen yıllarla beraber tedavi için kullanılan aletlerde değişimler meydana gelmiştir. Örneğin manuel skalerleri ayrıca kullanımlarının kolay olmasının yanında, daha az çaba ile etkin bir şekilde plağı ve diştasını uzaklaştıracak şekilde, özellikle furkasyon bölgeleri ve kök yüzey düzensizliği olan bölgeler için modifiye edilmişlerdir. (87). Sonik ve ultrasonik aletler periodontal enstrumentasyon esnasında hekim için daha az yorucu ve çalışmanın daha kolay olması ve çeşitli

antimikrobiyal ajanlarla subgingival irrigasyon yapabilmesi açısından büyük bir buluştur. Ultrasonik tipler ise subgingival kullanım için çeşitli şekil ve boyutlarda şekillendirilmişlerdir (87).

Mekanik tedavi kalan patojenleri elimine etmek için antimikrobiyal ajanlarla modifiye edilebilir. Mekanik tedavi sonucunda biyofilm içindeki ekolojik bozulma ve bakterilerin sayısındaki azalma, konağında kalan bakterilerle mücadelesi ile enflamatuvar değişikliklerin düzelmesini sağlayabilir. Bu nedenle KP'li çoğu hasta tek başına mekanik yöntemlerle tedavi edilmektedir ve antibiyotiklerin rutin kullanımını KP için uygun değildir (86).

Günümüzde çok ilgi gören bir diğer ilerleme ise COPT'ye ilaveten lazer kullanımınıdır. Lazer hemostatik, ablyasyon ve bakterisid etkisinden dolayı mekanik periodontal tedaviye alternatif veya destekleyici olarak düşünülebilir. En çok kullanılanları CO<sub>2</sub>, Nd:YAG, Er:YAG, ve DL'lerdir. Son zamanlarda araştırmacılar subgingival debridman için uygun lazer türlerini ve ışınlama parametrelerini belirlemek için büyük çaba harcamaktadırlar (13).

### **2.3. Lazer**

'LAZER' kelimesi Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation kelimelerinin baş harflerinin kısaltılmasıyla oluşmuştur (13). Uyarılmış radyasyonun yayılımıyla ışığın güçlendirilmesi anlamına gelir (68). 1990'larda Einstein tarafından geliştirilmiş, ilk cihaz 1960 yılında Maiman tarafından tanıtılmıştır. 1960'lardan günümüze kadar, lazer tıp ve diş hekimliği gibi birçok farklı alanda kullanılmaya başlanmıştır (13).

Madde ile ışık arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkan üçüncü ürün olan lazer, uygun şekilde uyarılmış bir ortamın atomlarının yayımladığı, yoğunlaştırılarak güçlendirilmiş ışığa dayanır. Bu ortam bir düzenek içerisinde oluşturulmaktadır (68). Lazer ışınının oluşması için gerekli düzenekte bir optik rezonatör içerisine yerleştirilmiş ışık kaynağı, bu ışığın etkilediği bir ortam, ortamın iki ucunda tam yansıtıcı ve yarı yansıtıcı aynalar ile lazer ışığının çıkış yaptığı bölmede yeralan mercekler bulunur (13). Lazer ışığının oluşumu esnasında meydana gelen olaylar; ışık kaynağından yönlendirilen fotonlar, etkin ortamda bulunan atomlar tarafından



soğrulur ve böylece ilgili atomların enerji düzeyleri bir üst seviyeye çıkar (68). Minimum enerji ilkesine göre atom veya moleküller düşük enerji seviyesinde olmak istediklerinden ortama foton denilen enerji parçacıkları salarak bir alt enerji seviyesine inmektedirler (13). Saldıkları fotonlar diğer atomlara tutunan fotonları uyararak onların salınımlarını tetikler ve böylece uyarılmış salınım gerçekleşmiş olur. Sonuç olarak eş dalga boyuna sahip birbirine paralel fotonlar halinde senkronize hareket eden lazer ışığı meydana gelir (68).

Lazerler farklı kriterlere göre sınıflandırılabilir. En yaygın sınıflama lazer ışığının karakteristiği ve üretim ortamının tipine göredir. Çeşitli lazer sistemleri üretim ortamının içeriğine göre isimlendirilir, fakat lazerin final karakteristiğinde üç faktör önemlidir: olduğu ortamın yapısı, enerji kaynağı ve rezonans odasının tasarımı (88). Etkin ortam katı, sıvı, gaz veya yarı iletken olabilir. Nd:YAG ve Er:YAG lazerler katı lazerlerdir. Gaz lazerlerde ortam çoğu kez bir gaz karışımından oluşur ve karışımdaki bileşenlerden biri, uyarımını çarpışmalarla diğerine aktarır. CO<sub>2</sub> lazerler gaz lazerlere örnek gösterilebilir (68).

Ayrıca lazer dağıtım sistemleri ve uygulama uçları da klinik önem taşımaktadır, bunlar kullanım kolaylığı, lazer sisteminin enerji verimliliği ve uygulama aralığı belirlemek açısından önemlidir (88).

### **2.3.1. Lazerin Etkileri**

Lazerler biyolojik dokularla temas ettikleri zaman dokuda dört tip etkileşim meydana gelir: yansıma, saçılma, absorpsiyon, iletim. Absorpsiyon arttıkça, yansıma, saçılma ve iletim azalır. Etkileşimlerden hangisinin daha baskın olacağı büyük ölçüde lazerin dalga boyuyla ilişkilidir. Su absorpsiyon katsayısı büyük olan lazerler biyolojik dokularda daha fazla emilirler (88). Lazer ışığı, biyolojik doku tarafından absorbe edildiğinde taşıdığı termik enerji ile dokuda fototermal reaksiyonlara sebep olur. Lazer ışığının dokuyla temas ettiği bölgede yüzeysel derine doğru sırayla; rölatif buharlaşma alanı, koagülasyon, nekroz, hipertermi ve ödem alanları oluşur (68).

Biyolojik dokularda, absorpsiyon temel olarak serbest su molekülleri, proteinler, pigmentler ve makromoleküller yoluyla gerçekleşir. Absorpsiyon

katsayısı lazer ışınının dalga boyuna bağlıdır. Termal etkileşimlerde su molekülleri abzorbsiyonda önemli bir rol oynar (13). Argon lazerin su abzorbsiyon katsayısı 0.00029, DL'nin 0.020, Nd:YAG lazerin 0.61, Er:YAG lazerin 12,000 ve CO<sub>2</sub> lazerin ise 860'dır (13, 89).

### **2.3.2. Periodontal Tedavide Lazer Kullanımı**

Lazerler mükemmel doku ablasyonu ile beraber güçlü bakterisid etkileri ve detoksifikasyon yapma özellikleri ile periodontal tedavide en çok tercih edilen yeni tekniklerden birisidir. Lazerlerin bir diğer önemli avantajı ise geleneksel mekanik yöntemlerle ulaşılamayan bölgelere ulaşılabilmesidir. Lazerlerin geleneksel yöntemlerle beraber veya onlara alternatif olarak kullanımı hem tedaviyi kolaylaştırabilir hem de iyileşmeye katkı sağlayabilir (90).

1990'ların ortalarında bazı araştırmacılar Er:YAG lazerin diş taşı temizliği ve kök yüzeyi dekontaminasyonu gibi periodontal sert doku tedavileri için uygun olduğunu rapor etmişlerdir (91, 92). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda Er:YAG lazerin cerrahi olmayan cep tedavisinde başarılı sonuçları olduğu gösterilmiştir (93-96).

Çok iyi yumuşak doku ablasyonu yeteneği ve yeterli hemostatik etkiye sahip olması nedeniyle Nd:YAG ve CO<sub>2</sub> lazerlerde periodontal tedavide ve oral yumuşak doku cerrahisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar (97, 98). Termal yan etkilerinin fazla olmasından ve hedef dokudaki karbonizasyon etkisinden dolayı sert dokuda kullanılamamaktadırlar (98). Nd:YAG lazerler gibi DL'lerde cep tedavisinde cep içine yerleşimi kolaylaştıran fiber uç sayesinde klinisyenler tarafından yaygın bir şekilde tercih edilmektedirler .

Diş hekimliği alanında Nd:YAG, CO<sub>2</sub>, Er: YAG, Er,Cr:YSGG, Diyet, Argon, excimer ve alexandrite lazerlerle ilgili çalışmalar halen devam etmektedir (13).

### **2.3.3. Diyet Lazer**

DL son yıllarda FDA'nın da onayıyla diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır (99). DL gallium (Ga), arsenide (Ar) ve aluminium (Al), indium

(In) gibi diğerk elementlerin kombinasyonu sonucu oluşan yarı iletken katı hal lazerleridir. Dalga boyları 800-980 nm arasındadır (13).

DL suda emilimi oldukça düşük olup, hemoglobin ve diğerk pigmentler tarafından iyi bir şekilde emilir (99). Genellikle esnek fiber optik ucuyla kontak modda kullanılırlar (100). Kontak modda kullanıldığında yumuşak dokuyu uzaklaştırır ve dokunma hassasiyeti verir (99). DL yumuşak dokuda kullanım için uygun olup, sert dokuyla temas etmemelidirler (101).

DL özellikle periodontoloji alanında periodontal ceplerin yumuşak doku küretajı ve cep debridementi için kullanılır (13). DL'nin periodontal cepteki bakterileri ortadan kaldırma veya azaltma potansiyelinden dolayı COPT'de mekanik tedaviye ek olarak kullanımı birçok çalışmada araştırılmıştır (102, 103). Bazı çalışmalar DL'nin periodontal cep tedavisinde bakterilerin yok edilmesinde etkili olduğunu göstermiştir. Moritz ve ark. DYT&KYD'ye ilaveten 805 nm dalga boyunda DL ile yapılan cep tedavisinin sadece DYT&KYD yapılan grupla karşılaştırıldığında lazerli grupta bakteri sayısında daha fazla azalma bulmuşlardır. DYT&KYD'ye ilaveten kullanılan DL'nin periodontal iyileşmeyi olumlu yönde desteklediği sonucuna varmışlardır (103). Sadece konvansiyonel yöntemlerin uygulamasıyla karşılaştırıldığında 805 nm dalga boyunda özellikle A.a.' da olmak üzere daha fazla bakteri elimine ettiği gösterilmiştir (102). DL'nin periodontal ceplerde kullanımının SK ve cep derinliklerinde azalmaya sebep olduğu ve periodontal iyileşmeyi artırdığını rapor eden çalışma sonuçları literatürde mevcuttur (104, 105).

#### **2.4. Periodontal Hastalıkların Sistemik Etkileri**

Periodontal hastalıkların enfeksiyöz ve enflamatuvar bir doğası vardır ve enflamatuvar konak cevabına yol açan supra ve subgingival biyofilm varlığı ile karakterizedirler. Periodontal enflamasyon sonucu periodontal ceplerde oluşan subgingival ülsere alanın ölçümü için literatürde farklı sonuçlar bildirilmesine rağmen, hastalığın şiddetine göre bu alanın ortalama 15-72 cm<sup>2</sup> arasında olduğu bildirilmektedir (106). Bu ülsere ve enflamatuvar cep epiteli tedavi edilmediğinde hastalığın enflamatuvar yükü sadece yerel seviyede kalmaz, aynı zamanda CRP gibi

sistemik enflamasyona ait biyolojik belirteçlerin artışına neden olabileceği birçok çalışmada rapor edilmiştir (107, 108).

Bu nedenle periodontal hastalıkların sistemik etkilerinin etiopatogenezi hakkındaki bilgiler önem kazanmıştır. Bu ilişki için temel olarak üç olası mekanizma düşünülmektedir:

- Bakteriyemi,
- Oral patojenlere karşı konak cevabı
- Enfeksiyon / immün cevap bileşenlerinin kan yoluyla yayılmasıdır (109).

Periodontal hastalık ve sistemik hastalıklar arasındaki ilişkiyi bakteriyemi yoluyla açıklayan teoriler, sub ve supragingival biofilmden kaynaklı bakterilerin ülsere bağlantı epiteli yoluyla kan dolaşımına geçtiğini temel alırlar (110). Ağız boşluğu vücudun uzak noktalarına kadar patojenlerin yayılması için potansiyel bir kaynak olarak rol alabilir (108).

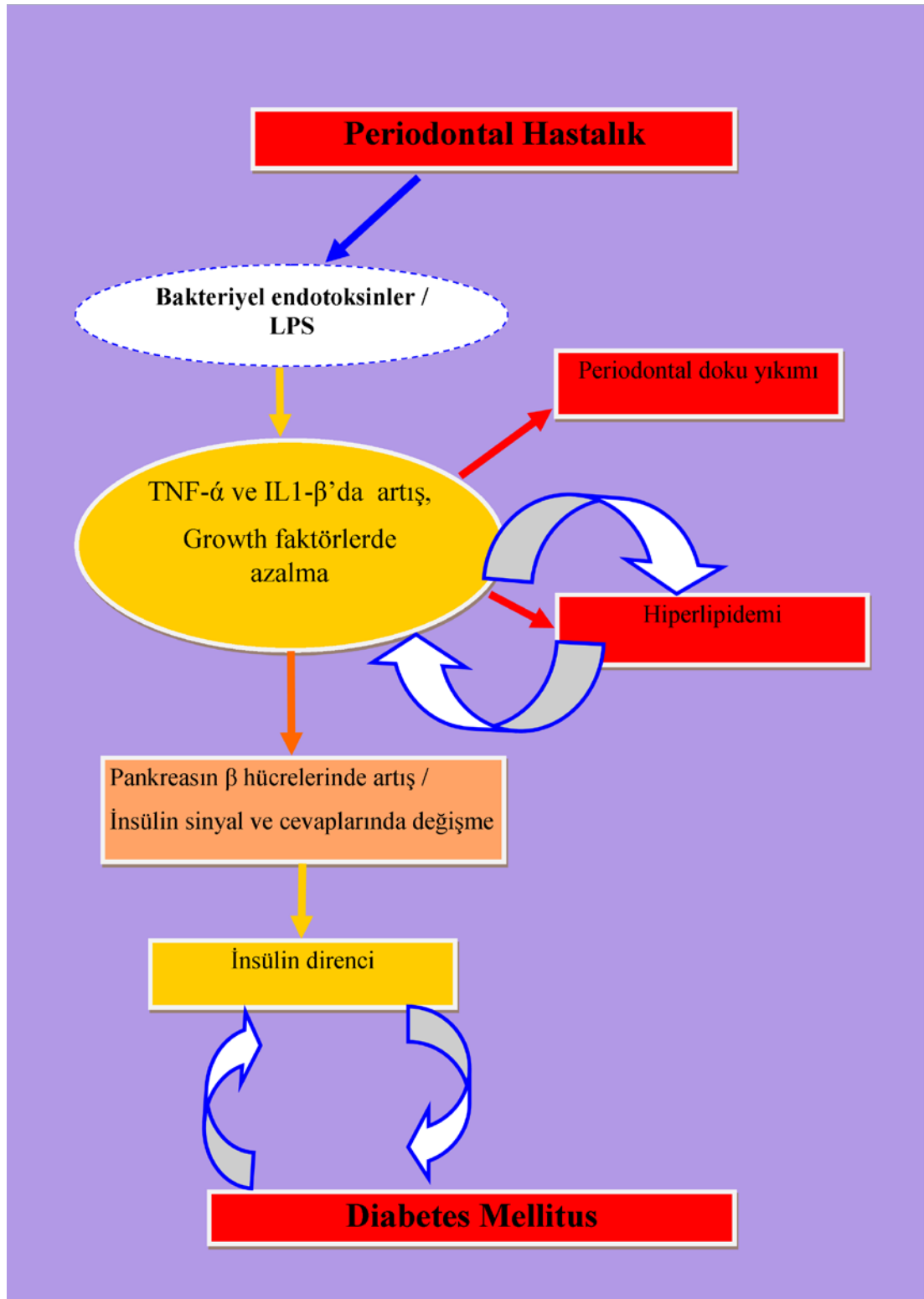
İkinci olarak; oral patojenlere karşı meydana gelen konak cevabı sonucunda sistemik enflamatuvar etkilerin oluşabileceği ifade edilmektedir. IL-6 (interlökin-6), CRP, fibrinojen gibi enflamasyon belirteçlerinin serum seviyelerinin periodontal enflamasyonun şiddeti ile orantılı olarak artabileceğini ve COPT'den sonra sonra ise önemli azalmalar olduğu önceki çalışmalarda rapor edilmiştir (111-115) . Mevcut veriler periodontal hastalığın etkili kontrolünün kronik hastalıklarla ilişkili ölüm oranını azalttığını da göstermektedir (116, 117). Piconi ve ark.'nın (118) yapmış olduğu çalışmada oral bakterileri azaltmanın bir çok sistemik durum üzerine pozitif etkileri olduğu gösterilmiştir.

Son olarak enfeksiyon/immün cevap bileşenlerinin kan yoluyla yayılması periodontal hastalıkla sistemik hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklayan üçüncü teoridir. Kalp kapakçıklarında ve aort anevrizmasında *Streptococcus mutans* ve *A. a.* gibi oral bakteri türlerinin kalp örneklerinde sıklıkla izole edilmesi bu teoriyi desteklemektedir (119). Bu bulgular periodontal hastalıkların DM ve kardiovasküler hastalıklar gibi sistemik hastalıkların etiopatogenezinde rol oynayabileceğini destekleyebilecek kanıtlardır (120).

#### **2.4.1. Periodontal Hastalığın Diabetes Mellitusa Etkileri**

DM'nin periodontal hastalıklar için bir risk faktörü olduğuyla ilgili birçok çalışma bulunmaktadır (121, 122), fakat periodontal hastalıkların sistemik enflamasyon üzerine etkileri ile ilişkili kanıtlar arttıkça bu iki hastalık arasındaki ilişkinin iki yönlü olduğunu destekleyen araştırma sonuçları rapor edilmiştir (123, 124). Birçok çalışma periodontal enflamasyonun DM'ye ve DM'nin komplikasyonlarına olan etkisini incelemiştir. Periodontitis; DM'li hastalarda zayıf glisemik kontrolde (123), DM'nin komplikasyonlarında (125, 126) ve DM'li olmayan bireylerde HbA<sub>1c</sub> seviyesinde artışa neden olabilir (7) (Şekil 2.1.).

Araştırmacılar mikrobiyal ve enflamatuvar açıdan periodontal hastalığın DM üzerine etkilerini araştırmışlardır (127).



Şekil 2.1. Periodontal hastalığın diabetes mellitusa etkileri (128).

### 2.4.1.1. Mikrobiyal Faktörler

Periodontal lezyonlarda sıklıkla bulunan *P.gingivalis*'in DM'li ve periodontal hastalıklı bireylerde glisemik kontrolü etkileyebileceği öne sürülmüştür (129). Ayrıca in vitro çalışmalarda tip 2 fimbriyalı *P. gingivalis*'in IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12, ve tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gibi sitokinlerin salınımını indüklediği (130), hayvan çalışmalarında da *P.gingivalis* aşılmasının serum TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyesini artırdığı gösterilmiştir (131). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda başarılı bir periodontal tedavi sonrasında patojen bakterilerdeki azalmanın glisemik kontrolü artırabileceği rapor edilmiştir (2, 132).

### 2.4.1.2. Enflamatuvar Faktörler

Periferik sitokin havuzunun kronik olarak işlevinin bozulması hem tip 1 DM'nin hem de tip 2 DM'nin prediabetik özelliğidir ve günümüzde DM'nin patogenezindeki temel faktör olduğu düşünülmektedir (9). Bu düşünce periodontal hastalığın diabetik durum üzerine etkisini mümkün kılmaktadır (127).

Periodontal hastalıkta periodontal parametrelerle ilişkili olarak CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi sitokinlerin serum seviyelerinin arttığı bilinmektedir (133-135). Demmer ve ark. (7) beş yıllık süre zarfında artmış HbA<sub>1c</sub> seviyesine sahip periodontitisli hastalarda periodontal hastalıkla sistemik enflamasyon arasındaki ilişkiyi destekleyecek şekilde yüksek CRP seviyesi rapor etmişlerdir. DM'li hastalarda periodontal hastalık nedeniyle serumdaki enflamatuvar belirteçlerin seviyelerinin artmasının insülin direncinin artmasına sebep olduğu, bu sebeple glisemik kontrolün de azalmasına yol açtığı düşünülmektedir (136, 137). Yapılan bazı çalışmalarda başarılı bir periodontal tedavi sonrasında serumdaki enflamatuvar belirteçlerin seviyesinin azalmasının ise glisemik kontrolü artırabileceği rapor edilmiştir (2, 132, 135, 138).

Dokularda ileri glikasyon son ürünleri (AGEs)'nin aşırı oluşumu ve birikimi DM komplikasyonlarının en sık nedenidir. Bu moleküllerin nötrofillere bağlanması hiperenflamatuvar bir durum meydana getirir ve bu durum sitokinlere cevabı artırır. Subgingival biyofilmdeki gram negatif bakterilerin lipopolisakkarit (LPS)'leri ile temasa geçerek aktive olan nötrofiller artmış bir enflamatuvar cevaba sebep olur, bu

da enflamasyonu tetikleyerek hem periodontal bağ dokusu yıkımını hem de DM'nin şiddetini artırır (139).

#### **2.4.2. Periodontal Tedavinin Glisemik Kontrole Etkisi**

1960 yılından bu yana, şiddetli periodontitise sahip DM'li hastalarda periodontal tedavinin glisemik kontrol üzerinde yararlı etkileri olabildiği öne sürülmüştür (135, 138, 140-142). Periodontal tedavinin glisemik kontrolde düzelme ve HbA<sub>1c</sub> seviyesinde yaklaşık % 0.4'lük bir azalma sağladığı gösterilmiştir (141). Periodontal tedaviyi takiben periodontal enflamasyonun azalmasıyla lokal enflamatuvar belirteçlerde ve dolayısıyla kan dolaşımındaki enflamatuvar belirteçlerin seviyesinde azalma meydana gelir. IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi enflamasyon için anahtar belirteçler CRP gibi akut faz reaktanlarını indükleyerek hücre içi insülin sinyalini bozabilmektedir (143, 144). Artmış CRP seviyesi insülin direncine neden olmaktadır (145). Ayrıca TNF- $\alpha$ 'nın insülin antagonisti olduğu ve IL-6 ve IL-1 $\beta$ 'ninde insülin etkisine ters etkide bulunduğu bilinmektedir (146, 147). IFN- $\gamma$ 'nın da pankreatik beta hücre hasarına neden olduğu rapor edilmektedir (148). Teorik olarak periodontal tedavi sonrası bu belirteçlerin seviyelerindeki azalma DM'nin kontrolüne olumlu katkılar sağlayabilir. Bu hipotezin çalışmalarla daha fazla desteklenmesi gerekmektedir (127).

#### **2.4.3. Enfeksiyon ve İnsülin Direnci**

Her hücrenin yüzeyinde insülin için reseptörler vardır. Kan şekeri yükseldiğinde fazla glukoz insülin reseptörlerine yüklenir ve hücre içine taşınır. Hücreler insülinin etkisine dirençli olduğu zaman, hücrelere glukoz girmesi için pankreasta insülin üretiminde artış olur. Kan dolaşımındaki insülin seviyesine olan azalmış yanıt hiper insülinemiye neden olarak insülin direnciyle sonuçlanır (149).

Patogenezi tam anlaşılmasına rağmen bakteriyel LPS'lerin insülin direncine önemli etkileri olduğu bilinmektedir (150). Bakteriyemiye ve endotoksemiye cevap olarak salınan IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  hiperlipidemi ve pankreatik beta hücre hasarı gibi metabolik etkilere sahiptirler (151, 152). Yapılan çalışmalarda TNF- $\alpha$ 'nın tip 2 DM ve insülin direncinde nedensel bir faktör olduğu belirtilmiştir (153, 154). Bütün bu bulgular periodontal enfeksiyonun sebep olduğu enflamatuvar

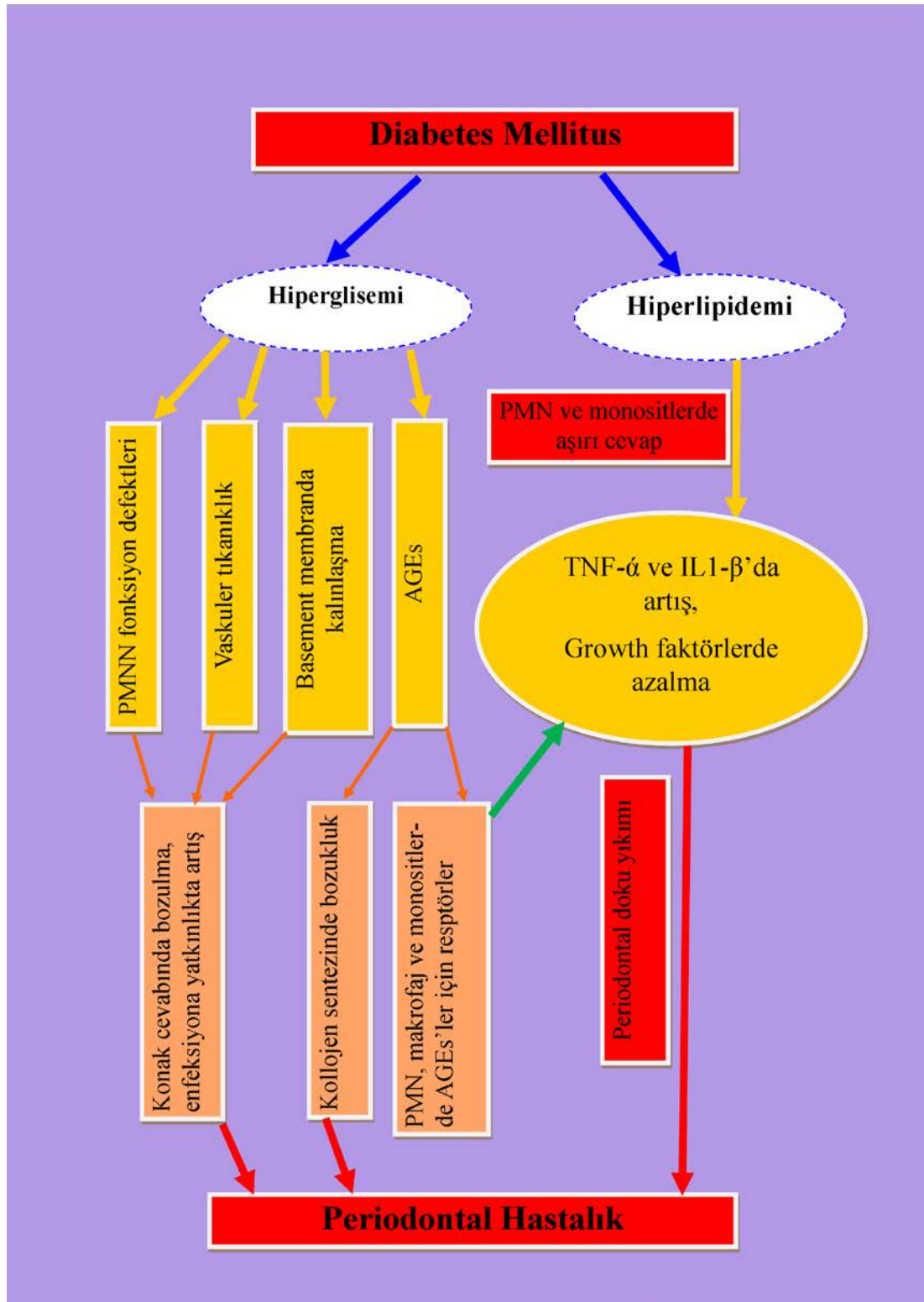


yanıtın sistemik insülin direncinin artışına ve zayıf glisemik kontrolle ilişkili olabileceğini göstermektedir (137).

## **2.5. Diabetin Periodontal Duruma Etkileri**

DM ve periodontal hastalık toplumda sık görülen kronik hastalıklar arasındadır (155). Yıllarca bu iki hastalık ilişkilendirilmeye çalışılmış ve DM'nin periodontal hastalığın şiddetini ve görülme oranını artırdığı birçok çalışmayla gösterilmiştir (128). Günümüzde periodontal hastalık DM'nin altıncı komplikasyonu olarak kabul edilmektedir (4).

DM, insülin direnci ve hiperglisemi varlığında enflamasyona eğilim artmaktadır (22). Birçok çalışmada serumdaki CRP ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının seviyelerinin DM'li bireylerde daha yüksek olması, DM'nin sistemik enflamatuvar yanıtı artırdığının kanıtları olarak değerlendirilmiştir (156). DM'nin periodontal dokuları yapısal, immün ve mikrobiyolojik olarak etkileyerek konağın periodontal hastalıklara yatkınlığını artıracakı düşünölmektedir (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. Diabetes mellitusun periodontal hastalığa etkileri (128).

### 2.5.1. Mikrobiyal Faktörler

Uzun yıllardır DM'nin periodontal mikrobiyotaya etkisi olup olmadığı tartışılmıştır. İlk olarak 1980'li yıllarda araştırmacılar, DOS'ta artmış glukoz seviyesinin subgingival alanda belirli bakteri türlerinin çoğalmasına sebep olarak DM'li hastalarda periodontitise hassasiyeti artırabileceği ve doku yıkımının daha şiddetli olabileceğini ifade etmişlerdir. Bu konuda yapılan birçok çalışmanın sonuçlarına göre DM'nin periodontal mikrobiyota üzerine önemli bir etkisi olmadığı kanaatine varılmıştır (127, 155).

### 2.5.2. İmmün Hücre Fonksiyonlarına Etkisi

DM'li olan ve olmayanlar arasında bakterilere karşı verilen immün yanıtların farklı olabileceği düşünülmektedir. Nötrofil, makrofaj ve monosit gibi enflamatuvar hücre fonksiyonları DM'li hastalarda değişmiştir (128). Bu değişiklik konak savunma mekanizmasında olumsuz değişikliklere neden olabilir, böylece periodontal yıkım kolaylaşabilir (157). Örneğin nötrofillerdeki kemotaktik ve fagositik aktivitelerdeki azalma dolayısıyla periodontal yıkıma yatkınlık artmaktadır (158-160).

DM'li bireylerde PMNL/monosit'lerden proenflamatuvar sitokin üretimi artarken, makrofajlar tarafından üretilen büyüme faktörlerinin miktarı azalır (128). Bu değişimler bireyi kronik enflamasyona ve hızlı ilerleyebilen doku yıkımına yatkın hale getirirken, doku onarım kapasitesinde de azalmaya neden olur (161).

Glukoz-6 -fosfat dehidrogenaz (G6PDH) pentoz fosfat yolu için oran limitleyici enzimdir. Pentoz fosfat yolu nötrofil fonksiyonu için önemlidir. G6PDH aktivitesinin diabetik ratlardan izole edilen nötrofillerde, makrofajlarda ve lenfositlerde önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur (162, 163). Bu bulgu diabetik ratlardaki nötrofillerde pentoz fosfat yolunun bozulduğunu göstermektedir. G6PDH aktivitesinin eksik olduğu nötrofillerde fagositoz ve süperoksit üretimi bozulmaktadır (164, 165). Yine DM'li bireylerde azalmış glutamin kullanımında bozulmuş nötrofil fonksiyonuna, apoptozisin ve nötrofillerden üretilen reaktif oksijen moleküllerinin oranının artmasına katkıda bulunarak enflamasyona yatkınlığı artırmaktadır (166, 167).

### 2.5.3. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesinde değişim DM'nin en yaygın komplikasyonlarından birisidir. DM'li bireylerde periodontal hastalığın patogeneziyle ilişkili ilk çalışmalar, bazal membran kalınlaşması ve vaskularitedeki değişiklikler üzerine yoğunlaşmıştır (168). Vasküler değişiklikler gingival dokudaki besinlerin dağıtımını ve lökositlerin migrasyonunu etkilemektedir, buna bağlı olarak oksijen difüzyonu ve metabolik artıkların eliminasyonunda azalma meydana gelerek periodontitisin şiddeti artar ve yara iyileşme kapasitesi azalır. Bu vasküler değişiklikler, zayıf metabolik kontrol ve hastalık süresinin uzamasıyla giderek daha kötü bir hal alır (169).

Kollajen periodonsiyumdaki majör yapısal proteindir. Kollajenin sentezi, olgunlaşması ve yenilenmesinin DM'li hastalarda etkilendiği gözlenmiştir (170). Kötü kontrollü diabetiklerde kollajenin çözünürlüğünde belirgin bir azalma olur (171). Ultrasüruktürel seviyede kollajen hemostazı değişir (172-174). Kollajen üretimi ve glikozaminoglikanlar glikozdan zengin ortamda önemli derecede azalır (170). Bu nedenle, glikozdan zengin ortamda periodontal dokuların onarım kapasitesi tehlikeye düşmektedir (175).

### 2.5.4. İleri Glikasyon Son Ürünleri

DM'li hastalarda proteinler non-enzimatik glikozilasyona uğrayarak AGEs oluştururlar (128, 170). AGEs DM'nin komplikasyonlarında temel rol oynar. AGEs'in monosit ve makrofajlara bağlanmasındaki artış uyarılara karşı hassasiyeti artırarak yıkıcı hücre fenotipi ile sonuçlanabilir ve sitokinlerin aşırı salınımına neden olur. AGEs'in hücre yüzeyine bağlanmasıyla makrofaj fenotipi değişir ve makrofajlarla ilgili onarımı önler. Bu diabetik hastalardaki gecikmiş yara iyileşmesine katkıda bulunur (58) .

Hiperglisemi durumunda AGEs periodonsiyumda birikerek hücrelerde ve ekstraselüler matrikste değişikliklere neden olur. Bu koşullar altında fibroblastlardan üretilen kollajen, DM'li hastalarda üretimi fazla olan kollajenaz gibi MMP enzimleri tarafından hızlı bir şekilde yıkılmaya hassas hale gelir (176, 177). DM'li hastalarda kollajenaz aktif formda, DM'si olmayanlarda latent formda bulunur (178).

AGEs'nin hücresele seviyede kemik kollajenine de olumsuz etkileri vardır (172, 174). Kemik kollajenin glikasyonu kemik turnoverını etkiler ve kemik oluşumunun azalmasına neden olur (179). Bazı çalışmalar diabetik hastalarda osteoklast aktivitesinin arttığını (180, 181) bazıları ise benzer koşullarda kemik rezorpsiyonunun azaldığını rapor etmişlerdir (182, 183). AGEs'nin modifiye ettiği kollajen kan damarlarının duvarında lümen kenarında birikir. Kan dolaşımındaki LDL bu kollajenlere çapraz bağlanır ve aterom oluşumuna neden olur. Bu da diabetik hastalarda makrovasküler komplikasyonların oluşmasına neden olur (184, 185).

## **2.6. Dişeti Oluğu Sıvısı**

Alfano'nun hipotezine göre sağlıklı DOS transuda özelliğindedir fakat gingivitis ve periodontitis varlığında enflamatuvar eksudaya dönüşmektedir (186). Bu bakımdan DOS periodontal hastalığın ve tedavi sonrası iyileşmenin göstergesi olarak büyük bir öneme sahiptir (187). Ayrıca, periodontal sağlıklı dokularla karşılaştırıldığında periodontitis varlığında DOS akış hızının artması enflamatuvar durumun değerlendirilmesinde önemlidir (188).

DOS bağlantı epitelinin yapısının ve periodonsiyumdaki antimikrobiyal savunma sisteminin devamlılığının korunmasında ve sağlanmasında önemli bir rol oynar. Lökositler, özellikle nötrofiller, sulkuler alandaki bakterilerle mücadelede anahtar role sahiptir (189). Ek olarak DOS'un antibiyotikler gibi dolaşıma karışan antibakteriyel maddeleri taşıma gibi önemli bir rolü vardır (190).

### **2.6.1. Dişeti Oluğu Sıvısının İçeriği**

DOS serumdan, lökositlerden, periodonsiyumun yapısal hücrelerinden ve oral bakterilerden kaynaklı maddelerin kompleks bir karışımıdır. DOS'daki konak dokuya ait maddeler; sitokinler, antikorlar, enzimler ve doku yıkım ürünleridir (187). DOS sadece konak dokudan kaynaklanan maddeleri içermekle kalmaz aynı zamanda subgingival ve supragingival plaktaki mikroorganizmaları da içerir (191, 192). DOS'un hücresele elemanları ise %70-80 granulosit, %10-20 monosit/makrofaj, %5 mast hücreleri ve % 5 lenfositlerden oluşur. Hem nötrofiller hem de makrofajlar DOS'daki konak cevabın önemli bir parçasını oluşturmaktadır (17, 193-195) (Tablo 2.5.).

**Tablo 2.5.** Periodontal hastalığın teşhisinde DOS’da bulunan belirteçler (196).

<b>Enzimler</b>	Lizozim, MMP-8, MMP-2, MMP-9, MMP-13, Nötral Proteinaz, Dipeptidilpeptidaz, Alkalın fosfataz, Aspartat aminotransferaz, Miyeloperoksidaz, Kreatin kinaz, Laktat dehidrojenaz, Elastaz, $\beta$ -Glukoronidaz, Katepsin G, D, B, Plazminojen, Gingipain, Süperoksit dismutaz, Gluthation peroksidaz.
<b>Proteinler</b>	Laktoferrin, Sistatinler, Neopterin, $\beta$ -NAH, TIMP, Osteopontin, Kalprotektin, Hyaluronik asit, Kondroitin sülfat, Endotelin, Proteoglikan, Trombomodilin, Transferin, CRP, alfa-2 makroglobilin, $\alpha$ -1 antitripsin, Osteokalsin, Osteonektin, Hyolüronan, Fibronektin, ICTP, $\alpha$ -1-EPI, NTx, E-selektin, nörokinin_A, MRP-8, Kalsitonin, Albumin.
<b>İmmünoglobulinler</b>	IgA, IgG, IgM, IgE.
<b>Sitokinler</b>	VEGF, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, INF- $\alpha$ , IL-10, RANTES, IL-8, IL-1ra, IL-4, IL-6, TGF- $\beta$ , HGF, EGF.
<b>Diğerleri</b>	PAF, Lökotrien B4, Tromboksan B2, Hidroksiprolin, Lipoksin A, Keratin, Substans P, PGE2, Glukoz, ICAM-1, Metilglioksal, Laktik asit, Propiyonik asit, Butirik asit, Filloguinin, Volatile sülfür bileşikleri, Glutasyon, Hidroksisilpridinolin.

### 2.6.2. Dişeti Oluğu Sıvısının Toplanması

DOS’un toplanması invaziv olmayan ve nispeten basit bir işlemdir (197). DOS’un toplanması için birçok teknik vardır ve teknik seçimi avantaj ve dezavantajları gözönüne alınarak çalışmanın amacına uygun yapılmalıdır. Üç temel gruba ayrılabilir.

### **2.6.2.1. Gingival yıkama metodu**

Bu metod da gingival sulkus genellikle sabit bir hacimde olan izotonik ile yıkanır. Toplanan sıvı DOS'un seyreltilmiş halini temsil etmektedir. Bu teknikle gingival alandaki hücreleri elde etmek kolaydır ancak en önemli dezavantajı DOS'un yıkama sonrası tam olarak toplanamamasıdır ve seyreltme faktörü tam olarak hesaplanmadığı için DOS hacminin veya bileşiminin doğru ölçümü mümkün değildir (190).

### **2.6.2.2. Kapiller Tüp veya Mikropipetler**

Bu yöntemde çapları ve uzunlukları bilinen kapiller tüpler DOS'un alınacağı bölge izole edilip kurutulduktan sonra dişeti oluşuna yerleştirilir. Kılcal damar hareketiyle DOS tüpün içine toplanır. Eğer bölgede enflamasyon sonucu artmış DOS yoksa bu yöntemle kısa zamanda çok miktarda DOS elde etmek zordur (190).

### **2.6.2.3. Kağıt Şeritlerle Toplama**

Bu tekniğin avantajı hızlı ve kullanımının kolay olmasıdır. Doğru uygulandığında en az travmatik olan DOS toplama yöntemidir. Bu yöntemde DOS oluk-içi ve oluk-dışı olmak üzere iki yöntemle toplanabilmektedir (190).

Oluk-içi (intracrevicular) teknik daha sık kullanılan ve kağıt şeritin dişeti cebi girişine yerleştirilerek (süperfacial-orifice yöntemi) (198) veya cepte hafif bir direnç hissedilene kadar yerleştirilerek (derin-oluk içi yöntem) (199) uygulanan bir yöntemdir. Oluk-dışı (ekstracrevicular) yöntemde ise travmayı en aza indirmek için kağıt şerit dişeti cebine sokulmaksızın cep ağzına yerleştirilir (200).

Oluk-içi yöntemlerde irritasyon oluk-dışı yöntemle göre daha fazladır (201), ancak elde edilen DOS miktarı daha fazladır ve örnekleme süresi daha kısadır. Kağıt şeritlerin sulkus/cep içinde tabana kadar yerleştirilmesinin toplanan DOS hacmini artırdığı ancak daha fazla mekanik irritasyona neden olduğu ileri sürülmektedir (199, 202). Kağıt şeritlerin dişeti cebine yerleştirilmesi epitelin zarar görmesine ve bu da sıvının eksuda özelliğine dönüşmesine neden olabilir. Bu nedenle kağıt şeritlerin oluk girişine yerleştirilerek DOS örnekleme yapılması önerilmektedir (186, 190).

### 2.6.3. Toplanan Dişeti Oluğu Sıvısının Miktarının Ölçülmesi

DOS hacminin belirlenmesinde kullanılan yöntemin hassasiyeti çok önemlidir. Sıvı hacminin belirlenmesinde kağıt şeritlerin ninhidrin ile boyanmasını takiben mikroskop ile direkt incelemesi (203, 204), kağıt şeritlerin tartılması (205) veya hacmin Periotron® aygıtı ile ölçülmesi (199, 206) gibi farklı yaklaşımlar bulunmaktadır.

Periotron® mevcut DOS hacmini elektronik olarak ve daha hassas biçimde belirleyebilmektedir. Bu teknik hızlıdır ve DOS örneğini etkilememektedir (190). Periotron elektronik bir ölçüm cihazıdır ve DOS'un hacminin ve daha sonra örnek içeriğinin laboratuarda doğru belirlenmesini sağlar. Periotron elektrik kondansatörün plakaları olarak hareket eden iki metal parçaya sahiptir ve bu parçalar arasında yerleştirilen ıslatılmış kağıt şeritin elektiriksel kapasitansını ölçer (190, 207). Parçalar arasında kuru bir kağıt şerit koyulursa dijital okuma sıfırı gösterir. Islak şerit içerdiği sıvı hacmine bağlı olarak elektiriksel kapasitansı artıracak ve dolayısıyla okunan değerde artacaktır. Bu teknikle ölçüm yapmak hızlıdır ve DOS numunesini etkilemez. Üç model periotron üretilmiştir. Periotron (600, 6000, 8000) ve her biri kağıt şeritler üzerinde toplanan sıvının hacmini ölçer (190).

## 2.7. Matriks Metalloproteinazlar

MMP konak savunması, doku tamiri ve doku hemostazını içeren fizyolojik durumlarla ilişkili proteolitik enzim ailesidir. MMP, kanser ve ateroskleroz başta olmak üzere romatoid artrit, kronik kütanoz ülserasyon, osteoartrit, osteoporoz, multiple skleroz, amfizem, nefrit ve periodontitis gibi hastalıkların patogeneğinde rol alırlar (208-211). MMP'ler farklı seviyelerde çeşitli enflamatuvar fonksiyonları yönetirler (212, 213).

### 2.7.1. Matriks Metalloproteinazların Yapısı

MMP'ler ekstraselüler matriks makromoleküllerinin parçalanmasında önemli rol oynayan yaklaşık 28 enzimden oluşan geniş bir proteolitik enzim ailesidir (68). MMP'ler, makrofajlar, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar, vasküler düz kas



hücreleri, T lenfositleri, trombositler, kondrositler, keratinositler, epitel hücreleri, mezenşimal hücreler ve osteoblastlar gibi çeşitli hücreler tarafından salınırlar (211).

MMP'ler ekstraselüler matriksin yıkımı ve yeniden şekillenmesini ilgilendiren birçok fizyolojik ve patolojik olaydan sorumlu enzimlerin başında gelmektedir. MMP'lerin embriyonik gelişime, yara iyileşmesi, bağ dokusunun şekillenmesi, anjiyogenez gibi birçok fizyolojik olayda rolleri vardır. MMP'lerin proteolitik aktiviteleri spesifik inhibitörler tarafından düzenlenir. MMP'lerin serumda bulunan inhibitörü alfa-2 makroglobulin, dokuda ise tissue inhibitör matrix metalloproteinaz (TIMP) adını alır (68). MMP'ler ve TIMP'ler sağlıklı dokularda düşük düzeyde sentezlenirler ve enflamasyon, immün cevap gelişimi, yara iyileşmesi, kemik remodelasyonu ve apoptozis gibi birçok biyolojik süreçte görev alırlar (211). Çeşitli hormonlar, büyüme faktörleri ve proenflamatuvar sitokinler MMP'lerin aktivasyonunu artırır (68).

MMP'ler kendi substratlarına sahiptir. Bu kavram MMP'lerin substrat özgüllüğüne göre isimlendirilmesine neden olmuştur. Buna göre; MMP'ler 6 alt gruba bölünür: kollajenaz, jelatinaz veya tip IV kollajenaz, stromelisin, matrilisin, membran tipi metalloproteinaz ve diğerleri (208, 214).

### **2.7.2. Periodontal Enflamasyonda Matriks Metalloproteinazlar**

Periodontal enflamasyon durumunda periodonsiyumdaki periodontal ligament hücreleri ve diğer hücreler (gingival fibroblastlar, monosit/makrofajlar, gingival sulkular epitel hücreleri/oral keratinositler, osteoblastlar/osteoklastlar ve endotelyal hücreleri) proenflamatuvar sitokinlerin, sisteinlerin, proteinazların ve MMP'lerin salınımını aktive ederler (215-217).

MMP-1, MMP- 2, MMP8, MMP-9, MMP-13 ve MMP-14 gibi MMP'lerin periodontal hastalıkta rolleri olduğu gösterilmiştir (218-222). Özellikle periodontal bağ dokusunun patolojik yıkımında MMP-8'in direkt rolü olduğuna dair kanıtlar vardır (223, 224).

### 2.7.3. Matriks Metalloproteinaz – 8

MMP – 8, kollajenaz-2 veya nötrofil kollajenazı olarakta adlandırılır. MMP – 8 bronşit, astım, periodontitis ve artrit gibi çeşitli enflamatuvar hastalıklarda, nötrofillerin dışında gingival fibroblastlar, epitel hücreleri/keratinositler, odontoblastlar, kondrositler, oral kanser hücreleri, monosit/makrofajlar ve plazma hücreleri tarafından da sentezlenir (225-227).

Dişeti ve periodontal ligament kollajenlerinden ilk başta yıkılanlar aktif ve yıkıcı periodontitis lezyonlarında veya cep oluşumunda anahtar rol oynarlar (228, 229). Periodontitisli alandaki DOS ve gingival dokulardaki kollajenaz aktivitesi sağlıklı gingival dokulardan yüksektir (228, 230). Ayrıca ileri ataşman kaybının olduğu periodontitis hastalarında DOS'ta kollajenaz aktivitesi artmıştır, bu sonuçlar kollajenazın doku yıkımında rol aldığını kanıtlayan önemli bulgulardır (223).

Tip I ve III kollajenler periodontal dokulardaki kollajenlerin % 60'ını oluşturur (231). MMP-8'de tip I kollajenin yıkımında temel rol oynamaktadır. Bu özelliğinden dolayı periodontal dokulardaki patolojik ve fizyolojik kollajen yıkımına katkıda bulunan esas kollajenaz MMP-8'dir (232, 233). MMP -8 periodontal hastalık için potansiyel bir göstergedir. Birçok çalışma MMP-8'in periodontal yıkımda önemli rolü olduğunu göstermiştir. DYT&KYD'nin ve periodontal idamenin MMP-8 seviyesinde önemli bir azalma sağladığı kanıtlanmıştır (222).

### 2.8. C-Reaktif Protein

Subgingival biyofilmdeki mikroorganizmalara maruz kalma kronik düşük seviyeli enflamasyona sebep olur. Periodontal tedavi sonrası sistemik enflamatuvar belirteçlerin seviyesinin azaldığını rapor eden çalışmalara dayanarak, Amerikan Kalp Birliği periodontal tedavinin sistemik enflamasyonu azalttığına bilimsel raporlarında yer vermiştir (234).

CRP oldukça hassas ve enflamasyonun spesifik olmayan bir akut faz proteindir (235). CRP akut ve kronik enflamatuvar olaylarda salgılanan IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , prostoglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) ve interferonlar gibi birçok mediyatöre yanıt olarak karaciğer hücrelerinden sentezlenir (236, 237). Kandaki CRP konsantrasyonu sağlıklı

bireylerde oldukça düşüktür, fakat enfeksiyona bağlı enflamatuvar cevapta, otoümmün ve kardiyovasküler hastalıklarda, sepsis, kanser, travma, hipoksi gibi yaralanmanın bir çok formunda üretilir ve seviyesi hızlı bir şekilde yükselir (235, 236). Artmış CRP seviyesi kardiyovasküler hastalıkların belirleyicisidir ve çeşitli durumlarda sistemik enflamasyonun belirteci olarak kullanılabilir (236). Serum CRP seviyesi sigara, obezite, DM ve periodontal hastalıklarla da ilişkilidir (238, 239). CRP gibi enflamatuvar belirteçlerin yüksek seviyeleri tip 2 DM'nin gelişimi ve ilerlemesinde önemlidir ve bir riski göstergesidir (240, 241).

Son kanıtlar şiddetli periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere oranla artmış serum CRP seviyesini göstermektedir (242). Bazı araştırmacılar periodontal hastalıklı bireylerdeki *P.gingivalis* varlığının yüksek CRP seviyesi ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (243, 244). Ayrıca, periodontitis varlığında IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi enflamatuvar belirteçler serbest kalır ve CRP üretilmesi için hepatositlerini uyarırlar (245, 246). Birçok araştırmacı periodontisteki enflamasyonun sistemik enflamatuvar yanıtı tetikleyebileceğini göstermişlerdir (247, 248). Bu çalışmalar periodontal hastalıkla CRP arasındaki ilişkiyi biyolojik olarak kanıtlamaktadır (245, 246). Periodontal tedavi CRP'nin seviyesinde azalmaya neden olur. Son çalışmalar periodontal tedavinin ister mekanik yöntemlerle ister ilaçla olsun CRP seviyesini önemli oranda düşürdüğünü göstermektedir (249, 250).

### **Çalışmamızın amaçları**

Bu çalışmada kontrolsüz DM'li KP hastalarında DYT&KYD'ye ilaveten uygulanan DL uygulamasının etkileri sadece DYT&KYD yapılan hastalarla karşılaştırılarak;

- Klinik parametreler ve DOS'daki MMP-8 (<sup>DOS</sup>MMP-8) seviyesindeki değişimi değerlendirerek, DL uygulamasının DM'li hastalardaki periodontal iyileşmeye etkilerini değerlendirmek,
- Serum CRP seviyesindeki değişimler incelenerek, DL uygulamasının DM'li bireylerdeki sistemik enflamatuvar yanıtı etkilerinin değerlendirilmesi ve
- HbA<sub>1c</sub> seviyesi değerlendirerek, DL uygulamasının DM'nin kontrolündeki etkilerini değerlendirmesi amaçlanmaktadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için İnönü Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan (protokol no: 2013/104) onay alınmış olup çalışmaya dahil edilen tüm bireylere herhangi bir işlem yapılmadan önce, çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verilerek katılımları için imzalı onayları alınmıştır.

#### 3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi ve Turgut Özal Tıp Merkezi'ne başvuran bireyler arasından kontrolsüz tip 2 DM ve klinik ve radyografik muayeneleri sonucunda generalize KP tanısı konmuş, yaşları 44 - 65 arasında değişen (ortalama 50,42) 22'si kadın 18'i erkek toplam 40 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri;

- Çalışmadan en az iki yıl önce ADA kriterlerine göre (44, 251) kontrolsüz tip 2 DM teşhisi konmuş olması, HbA<sub>1c</sub> değerinin  $\geq 7\%$ .
- Son 3 ay içinde antidiabetik ilaçlarında değişiklik yapılmamış olması
- Diabetik kronik komplikasyonlar metabolik kontrolü zorlaştırdığından majör diabetik komplikasyonu olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesine dikkat edildi.
- Generalize KP varlığı (67),
- Üst çenede en az 4 dişte 4 – 7 mm arasında cep derinliğine sahip bölgenin bulunması,
- Ağız içerisinde en az 20 dişin mevcudiyeti,
- DM dışında herhangi sistemik bir rahatsızlığının bulunmaması,
- Sigara kullanmaması
- Hastaların son 12 ay içinde periodontal tedavi görmemiş olmaması,
- Hastaların son 6 ay içinde antibiyotik veya uzun dönem anti-enflamatuvar ilaç kullanmamış olması,

- Hastaların hamile veya emzirme döneminde olmaması
- DOS alınan dişlerde periodontal hastalık için predispozan faktörlerin (kron, dolgu, çürük v.b.) olmaması.

Üçüncü büyük azı dişleri çalışmaya dahil edilmemiştir.

### 3.2. Çalışmanın Tasarımı

Çalışmanın tasarımı Şekil 3.1.'de verilmiştir. Bu çalışma tek merkezli, randomize, kontrollü, full-mouth, 6 aylık klinik bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen bireyler başlangıçta KAS, HbA<sub>1c</sub> seviyeleri, yaş ve cinsiyet ve vücut kitle indeksleri açısından eşleştirmeler yapıldıktan sonra benzer 2 gruba ayrıldı. Bu eşleştirmeler çalışma ile ilgisi olmayan birisine yaptırıldı.

- **Kontrol grubundaki bireylere (DYT&KYD)**'ye ilaveten plasebo lazer uygulaması (ışın verilmeden sadece fiber optik uç ceplerde dolaştırıldı) yapıldı.

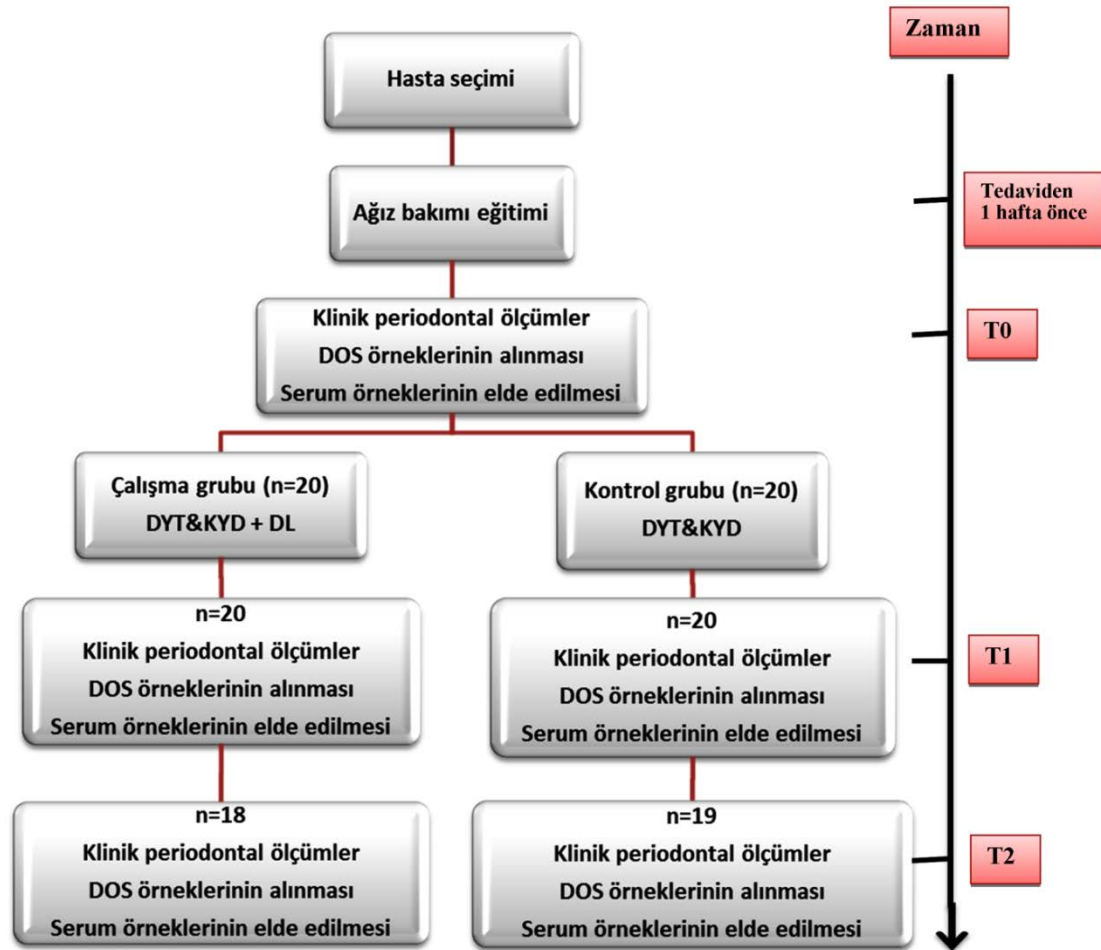
- **Çalışma grubundaki bireylere ise DYT&KYD**'ye ilaveten DL (Gigaa Cheese GaAlAs Diyet Lazer, Wuhan, Çin) Dalgaboyu: 810 nm. Güç: 1,0 Watt (W), 10 J, kontak modda, 400 µm fiber optik uç ile uygulandı (Şekil 3.2. ve şekil 3.3.).

### 3.3. Hasta Sayısının Belirlenmesi

Çalışmanın başlangıcında 2 grup arasında KAS arasında tahmini olarak 0.5 mm farklılık ve her iki grupta da tahmini standart hata değerlerinin 0.4 olduğu varsayılmıştır. Bu durumda her grup için %80 güçte ve %5 hata payına sahip bir istatistiksel analiz için minimum 17 bireyin gerekliliği saptandı. Çalışma süresince yaşanabilecek hasta kayıplarından dolayı her 2 gruba da 20 hasta dahil edildi. Çalışma sürecinde lazerli grupta 2, kontrol grubunda ise 1 hasta çalışmayı bıraktığından çalışmamız lazer grubunda 18, kontrol grubunda ise 19 hasta ile tamamlandı.

### 3.4. Ağız bakım eğitimi

Hastaların tümüne tedaviden 1 hafta önce modifiye Bass tekniği ile diş fırçalama yöntemi, diş ipi ve ara yüz fırçası kullanımını içeren ağız bakım eğitimi model üstünde gösterildi. Çalışma sürecinde hastaların plak uzaklaştırma yöntemlerini doğru uygulayıp uygulamadıkları kontrol edildi ve gereken uyarılar yapıldı.



**Şekil 3.1.** Çalışmanın tasarımı ve zamana göre akış grafiği.

T0: başlangıç; T1: tedavi sonrası 3. ay; T2: tedavi sonrası 6. ay; DYT&KYD: diş yüzey temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi; DL: diyet lazer; DOS: dişeti oluğu sıvısı.

### 3.5. Periodontal Durumun Değerlendirilmesi

Periodontal durumun belirlenmesi için yapılan klinik indeks ölçümleri Williams periodontal sondu (PCP- 12, Hu-Friedy) kullanılarak başlangıçta tedavi öncesinde (T0), tedavi sonrası 3 . ay (T1) ve 6. ayda (T2) yapıldı. Yapılan ölçümler hazırlanan anamnez formuna kaydedildi. Klinik indeks skorları aşağıdaki gibi değerlendirildi.

**Plak İndeksi Skorları (252):**

0: Dişeti bölgesinde bakteri plağı yok.

1: Çıplak gözle farkedilemeyen, ancak sond ucunun gingival sulkusta gezdirilmesiyle açığa çıkarılan plak varlığı.

2: Gözle görülür tarzda dişeti kenarında ve diş yüzeyinde orta dereceli plak varlığı.

3: Dişetinde ve diş yüzeyinde yoğun yumuşak birikintilerin mevcudiyeti.

Her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal, lingual yüzeyinden alınan plak indeksi (Pİ) değerleri toplandıktan sonra aşağıdaki formüle göre hesaplama yapıldı.

$$Pİ = \text{Tüm dişlerdeki plak değeri toplamı} / \text{Mevcut diş sayısı} \times 4$$

**Gingival İndeks Skorları (253):**

0: Sağlıklı dişeti.

1: Hafif iltihap, hafif renk değişikliği, hafif ödeme karakterize dişeti, SK yok.

2: Orta dereceli iltihap, dişeti parlak, kırmızı ve ödemlidir. SK vardır.

3: Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve ödem vardır. Ülserasyonlar ve spontan kanamaya meyil mevcuttur.

Her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal, lingual yüzeyinden alınan gingival indeks (Gİ) değerleri toplandıktan sonra aşağıdaki formüle göre hesaplama yapıldı.

$$Gİ = \text{Tüm dişlerdeki Gİ değeri toplamı} / \text{Mevcut diş sayısı} \times 4$$

**Sondalamada kanama (SK) (254):** Periodontal sond gingival sulkus içinde hafif bir basınç uygulanarak gezdirildiğinde kanamanın oluşması durumunda (+), kanamanın olmaması durumunda (-) değer verildi. Hesaplama aşağıdaki formüle göre yapıldı.

$$SK = \text{Kanama olan diş sayısı} \times 100 / \text{Mevcut diş sayısı}$$

**Sondalama Derinliği:** Marjinal dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafe ölçümü olarak kaydedildi. Ölçümler mm cinsinden kaydedildi.

**Klinik Ataşman Seviyesi:** Mine – sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafenin ölçümü olarak kaydedildi. Ölçümler mm cinsinden kaydedildi.

Sondalama derinliği ve KAS ölçümleri her dişin mesio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mesio-palatinal, mid-palatinal ve disto-palatinal olmak üzere 6 noktadan yapıldı. Daha sonra elde edilen değerler toplanıp ortalamaları alınarak bir dişin ortalaması; her dişe ait ortalama değerler toplanıp diş sayısına bölünerek de ağızdaki tüm dişlere ait ortalama KAS ve SD'leri hesaplandı.

### 3.6. Tedavi Protokolü

Çalışma protokolüne uygun olarak; **kontrol grubunda** DYT&KYD'ye ilaveten plasebo lazer uygulaması yapılırken; **çalışma grubunda** DYT&KYD'ye ilaveten 1 W DL uygulandı.

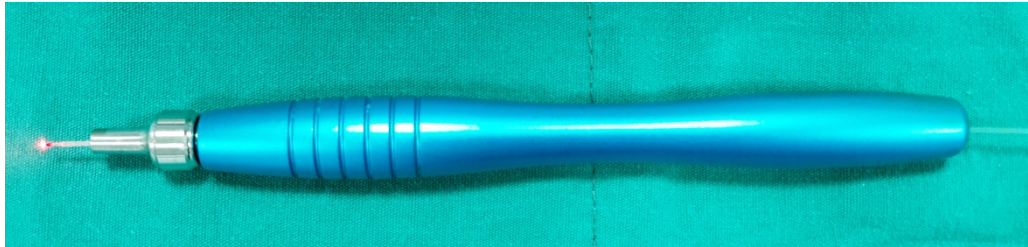
Tüm hastalara, DYT ve KYT işlemlerinden oluşan başlangıç periodontal tedavi uygulandı. DYT&KYT işlemleri ultrasonik cihazlar (Electro Medical Systems SA, Nyon, Switzerland) ve gracey küretleri (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Anguldurva ucuna takılan kıl fırça ve pat yardımıyla dişlere polisaj yapıldı.

Bu işlemleri takiben çalışma grubundaki hastaların periodontal ceplerine 1 W DL uygulanarak periodontal tedavileri gerçekleştirildi (Şekil 3.2.). DL uygulaması fiber optik ucun (Şekil 3.3.) cep içerisine yerleştirilmesi ile kontakt modda gerçekleştirildi. Fiber optik uç dişeti oluğu içerisinde ön-arka, aşağı-yukarı yönde hareket ettirilerek uygulandı. Lazer uygulaması (üretici firmanın önerileri doğrultusunda) eğer SD 3-3.5 mm ise 15 saniye, 4 mm'den büyükse her bir diş için 20 saniye süreyle 3 set halinde olacak şekilde ağız içerisindeki tüm dişlere uygulandı. Kontrol grubundaki hastalara ise plasebo (ışın uygulanmadan sadece DL'nin uç kısmı ceplerde dolaştırıldı) uygulama yapıldı.





Şekil 3.2. Diyet lazer cihazı.



Şekil 3.3. Diyet lazerin el parçası ve fiber optik ucu.

### 3.7. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklemesi

DOS örnekleri DOS hacminin ve MMP-8 seviyesinin belirlenmesi için kullanıldı. Bu amaçla DOS örnekleri her hastadan T0, T1 ve T2'de alındı. Örnek alınan her bir diş bölgesinden steril bir periodontal kürele supragingival plak dikkatlice uzaklaştırıldıktan sonra diş yüzeyi hava spreyi ile kurutuldu ve pamuk tamponlarla dikkatli bir şekilde izole edildi. Örneklerin tükürükle kontaminasyonunu engellemek için tükürük emici kullanıldı. Kanla kontamine olduğu görsel olarak

anlaşılan örnekler değerlendirmeye alınmadı. Standart kağıt şerit (Periopaper<sup>®</sup>, Proflo Inc, New York, USA ) sulkus girişinden 1mm apikale yerleştirilip 30 saniye bekletilerek (orifice yöntemi) (198) DOS örnekleri elde edildi. DOS örnekleri her hastanın 4-7 mm arasında cep derinliğine sahip üst çenesindeki 4 bölgeden alındı. Standart olması açısından her seansta aynı bölgelerden tekrar DOS örnekleri alındı.

Alınan örnekler zaman kaybetmeden Periotron 8000'e aktarıldı ve okunan değerler DOS hacmi [mikrolitre ( $\mu$ l)] olarak kaydedildi. Ortalama DOS hacmi her tüpe atılan 4 kağıt şeride ait hacimlerin ortalaması olarak hesaplandı. Her hacim ölçümünden sonra cihazın kutupları, oluşabilecek sıvı kontaminasyonunu önlemek amacıyla kuru gazlı bez ile silindi. Ayrıca her 5 hastadan sonra periotronun kalibrasyon eğrisi yenilendi. Kalibrasyon işlemleri daha önceden hacmi bilinen saf su kullanılarak gerçekleştirildi.

Alınan 4 örnek tek eppendorf tüp ( pH 7.4 olan 200  $\mu$ l PBS [fosfat-buffer-tuz tamponu] içeren 2 ml lik eppendorf tüp ) içine yerleştirildikten sonra 30 saniye vortekslendi. Daha sonra hücresel elemanları ve plağı uzaklaştırmak için 3000 g'de 5 dakika santrifüj edildi. Örnekler biyokimyasal analizlerin yapılacağı zamana kadar - 80° derecede saklandı.

### **3.7.1. Periotron 8000<sup>®</sup>**

Periotron kapasitör prensibine göre çalışır. Aletin parçaları arasına yerleştirilen ıslak bir filtre kâğıdı bandının elektriksel kapasitansını ölçer. Parçalar arasında karşıt yüklerin oluşturduğu elektrik alanı, parçalar arasındaki potansiyel farkını azaltan ve kapasitansını artıran moleküllerin polaritesini indükler. Böylece periotronun parçaları arasındaki polar moleküllerin sayısı ne kadar fazla ise kapasitansı da o kadar büyük ve periotron skoru da o kadar yüksek olur. Yeni bir model olan Periotron 8000'de ölçüm değerleri Periotron Professional programı çalıştıran bilgisayara bir seri bağlantı sonucunda gönderilir (Şekil 3.4.).



**Şekil 3.4.** Periotron 8000<sup>®</sup> cihazı.

### **3.8. Metabolik Değerlendirme**

Metabolik değerlendirmeler T0, T1 ve T2'de İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrinoloji ve Metabolik Hastalıklar Polikliniği'ndeki rutin kontroller sırasında elde edilen verilerle yapılmıştır. Başlangıçta (T0) kan örnekleri teşhis amacıyla periodontal tedavi işlemlerinin yapılacağı günden 1 veya 2 hafta önce alınmışken, T1 ve T2'de alınan örnekler ağız içi muayenelerin yapıldığı günün ertesi günü alınmıştır. Kan örnekleri tüm hastalardan sabah saatlerinde ve aç karnına alınmıştır. Daha sonra tüm tahliller İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nin merkezi laboratuvarında yapılmıştır.

#### **3.8.1. Serum C-Reaktif Protein Seviyelerinin Ölçümü**

Serum CRP seviyelerinin ölçümü Dade Behring (model: BN II) cihazında nefolometrik yöntem kullanılarak yapıldı.

### 3.8.2. Serum Hemoglobin A<sub>1c</sub> Seviyelerinin Ölçümü

Serum HbA<sub>1c</sub> seviyelerinin ölçümü Trinity Biotech (model: Primer Hb 9210) cihazında high-performance likid kromatografi yöntemi kullanılarak yapıldı.

### 3.9. Matriks Metalloproteinaz-8 Seviyesinin Belirlenmesi

Enzim-linked immünoadsorbant assay (ELİSA) serum, plazma ve diğer vücut sıvılarında antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesinin miktarsal olarak saptanması temeline dayanan ölçüm yöntemidir. Bu çalışmada; DOS'daki MMP – 8 seviyeleri, bunlar için özel olan ELISA kitleri kullanılarak saptandı.

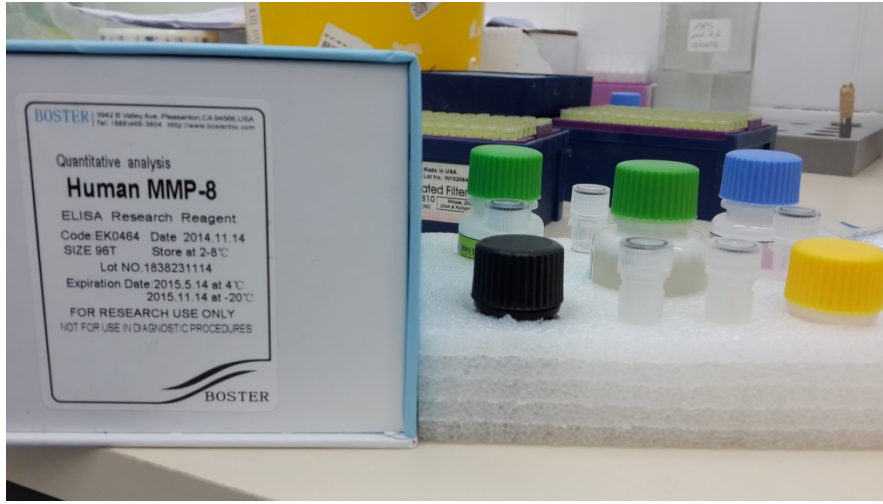
DOS'daki MMP – 8 seviyesi Boster MMP – 8, Human, ELISA Sistem kiti kullanılarak ölçüldü (Şekil 3.5.). Bu ticari ürüne ait MMP – 8'in ölçüm prensibi üretici firmanın tanımladığı şekilde aşağıdaki gibi gerçekleştirildi:

#### Deney Protokolü

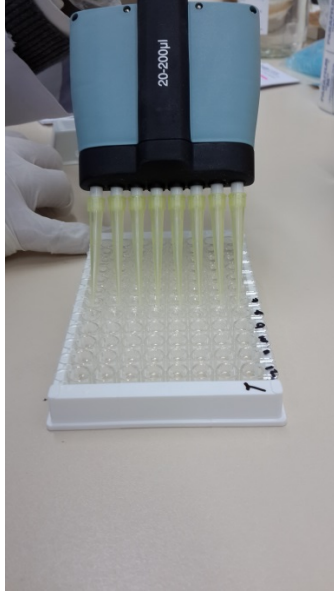
- Deneye başlamadan önce kit içindeki tüm reaktiflerin ve örneklerin oda ısısına (18-25 C°) gelmesi beklendi.
- Üretici firmanın tanımlandığı gibi reajanlar ve çalışma standartları hazırlandı.
- Standart ve örnekler kuyucuklara yerleştirildi.
- Kuyucukların içine 100 µl standart pipetlendi.
- Kuyucukların içine 100 µl DOS örnekleri pipetlendi.
- Plate kapakla kapatılarak 37C° sıcaklıkta 90 dakika inkübe edildi.
- Her kuyucuğa 100 µl biotinli anti human MMP-8 antikoru pipetlendi.
- Plate kapakla kapatılarak 37C° sıcaklıkta 60 dakika inkübe edildi.
- Kuyucuklar 3 kez buffer ile tamamen doldurulup boşaltılarak yıkandı (Şekil 3.6).
- Bütün kuyucuklara 100 µl Avidin-Biotin-Peroksidaz Complex sıvısı pipetlendi.
- Plate kapakla kapatılarak 37C° sıcaklıkta 30 dakika inkübe edildi.
- Kuyucuklar 5 kez buffer ile tamamen doldurulup boşaltılarak yıkandı.

- Tüm kuyucukların içine oda sıcaklığındaki 90 µl TMB renk değiştirici ajan pipetlendi.
- Plate kapakla kapatıldı ve 37C° sıcaklıkta, karanlık ortamda, 25 dakika tutuldu.
- Reaksiyonu durdurmak için bütün kuyucuklara 100 µl ve 1 M'lık sülfirik asid eklendi ve plate 30 dakika içinde 450 nm'de BİO-TEK ELx800 marka ELISA cihazı kullanılarak okundu (Şekil 3.7).

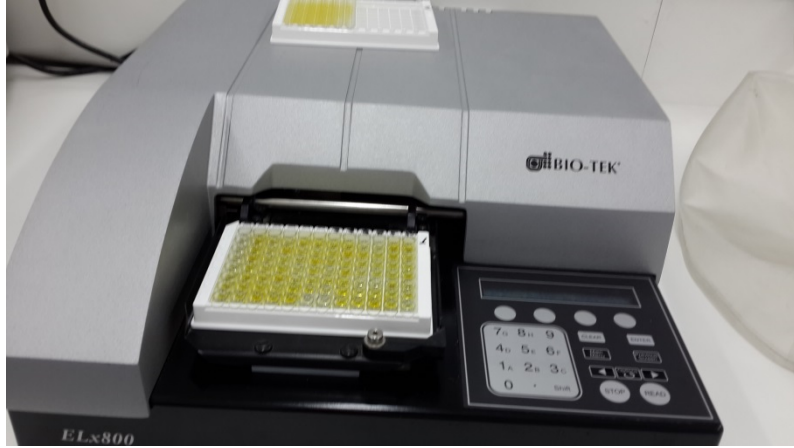
DOS'daki MMP-8 düzeyleri MMP-8 konsantrasyonu olarak ifade edildi. MMP-8 konsantrasyonu ise DOS'un 1µl.'sindeki MMP-8 miktarını (U/µl) ifade etmektedir.



Şekil 3.5. Ticari MMP-8 ELISA kiti.



**Şekil 3.6.** Plate kuyucuklarının yıkanması.



**Şekil 3.7.** ELİSA sonuçlarının okunması.

Tüm çalışma boyunca pipetleme yapılırken tekrarlanabilir pipetör kullanıldı. Her bir madde için farklı pipet ucu kullanıldı, her bir reajan pipetlenmeden önce birkaç kez pipetin ucuna çekilip geri boşaltıldı ve kuyucuklarda bulunan reajanların içine pipetin ucu kesinlikle değiştirilmedi.

### 3.10. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiş ve parametrelerin normal dağılıma uygun olduğu saptanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Unpaired t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Parametrelerin grup içi tedavi öncesi, tedavi sonrası 3. ay ve 6. ay karşılaştırmalarında Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ve anlamlılığa neden olan dönemin tespiti için Bonferroni testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastalara Ait Demografik Bulgular

Bu çalışmaya 20'si (%54) kadın, 17'si (%46) erkek toplam 37 birey dahil edilmiştir. Yaşları 44 ile 65 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması  $50.78 \pm 6.44$  yıldır (Tablo 4.1.).

**Tablo 4.1.** Hastalara ait demografik verilerin değerlendirilmesi

	Grup		p	
	Çalışma	Kontrol		
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)		
<sup>1</sup> Yaş	49,7±6,63	51,85±6,23	<b>0,297</b>	
<sup>1</sup> Eğitim Süresi (yıl)	8,1±3,19	8,45±2,72	<b>0,711</b>	
<sup>2</sup> DM Süresi (yıl)	4,45±1,35	4,5±1,4	<b>0,789</b>	
<sup>2</sup> İlaç Kullanım Süresi (yıl)	3,7±1,26	3,85±1,18	<b>0,633</b>	
<sup>2</sup> Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	26,2±2,1	26,8±1,9	<b>0,276</b>	
<sup>2</sup> Ortalama Diş Sayıları	21,85±1,73	22,25±1,65	<b>0,363</b>	
<sup>3</sup> Cinsiyet <i>n, %</i>				
	<b>Kadın</b>	10 (%55,5)	10 (%52,6)	<b>1,000</b>
	<b>Erkek</b>	8 (%44,5)	9 (%47,4)	

<sup>1</sup>Unpaired t test

<sup>2</sup>Mann-Whitney U test

<sup>3</sup>Continuity (yates) düzeltmesi

Gruplara göre olguların yaş, eğitim süresi, DM süresi, ilaç kullanım süresi, vücut kitle indeksi ve ortalama diş sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

Gruplara göre olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).



## 4.2. Tüm Dişlere Ait Klinik Bulgular

**Tablo 4.2.** Tüm dişleri ait grup içi ve gruplar arası değerlendirmeler.

		Grup		<sup>1</sup> p
		Çalışma	Kontrol	
		Ort±SS	Ort±SS	
<b>Plak İndeksi</b>	<b>TO</b>	1,85±0,37	1,75±0,33	<b>0,409</b>
	<b>T1</b>	0,70±0,15 <sup>a</sup>	0,66±0,16 <sup>a</sup>	<b>0,485</b>
	<b>T2</b>	0,86±0,25 <sup>a</sup>	0,80±0,24 <sup>a</sup>	<b>0,442</b>
	<b><sup>2</sup>p</b>	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	
<b>Gingival İndeks</b>	<b>TO</b>	1,77±0,29	1,69±0,36	<b>0,313</b>
	<b>T1</b>	0,50±0,11 <sup>a</sup>	0,71±0,18 <sup>a</sup>	<b>0,001**</b>
	<b>T2</b>	0,58±0,16 <sup>a</sup>	0,91±0,23 <sup>a,b</sup>	<b>0,001**</b>
	<b>P</b>	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	
<b>Sondalamada Kanama (%)</b>	<b>TO</b>	73,12±12,38	69,7±12,38	<b>0,388</b>
	<b>T1</b>	23,6±6,0 <sup>a</sup>	30,15±8,63 <sup>a</sup>	<b>0,008**</b>
	<b>T2</b>	24,65±7,06 <sup>a</sup>	31,7±9,03 <sup>a</sup>	<b>0,009**</b>
	<b>P</b>	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	
<b>Klinik Ataçman Seviyesi (mm)</b>	<b>TO</b>	4,60±0,59	4,38±0,77	<b>0,310</b>
	<b>T1</b>	3,81±0,48 <sup>a</sup>	3,8±0,66 <sup>a</sup>	<b>0,398</b>
	<b>T2</b>	3,78±0,52 <sup>a</sup>	3,85±0,66 <sup>a</sup>	<b>0,343</b>
	<b>P</b>	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	
<b>Sondalama Derinliği (mm)</b>	<b>TO</b>	3,45±0,45	3,39±0,43	<b>0,914</b>
	<b>T1</b>	2,89±0,24 <sup>a</sup>	2,92±0,34 <sup>a</sup>	<b>0,442</b>
	<b>T2</b>	2,77±0,12 <sup>a</sup>	2,99±0,33 <sup>a</sup>	<b>0,055</b>
	<b>P</b>	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	
<b>4&lt;Sondalama Derinliği &lt;7 (mm)</b>	<b>TO</b>	5,62±0,46	5,52±0,36	<b>0,450</b>
	<b>T1</b>	4,06±0,38 <sup>a</sup>	4,50±0,34 <sup>a</sup>	<b>0,01*</b>
	<b>T2</b>	3,65±0,28 <sup>a,b</sup>	4,31±0,27 <sup>a</sup>	<b>0,01*</b>
	<b>P</b>	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	
<b>7(mm)≤Sondalama Derinliği</b>	<b>TO</b>	7,18±0,16	7,22±0,28	<b>0,664</b>
	<b>T1</b>	5,43±0,28 <sup>a</sup>	6,04±0,45 <sup>a</sup>	<b>0,01**</b>
	<b>T2</b>	5,06±0,25 <sup>a,b</sup>	6,04±0,54 <sup>a</sup>	<b>0,01**</b>
	<b>P</b>	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	

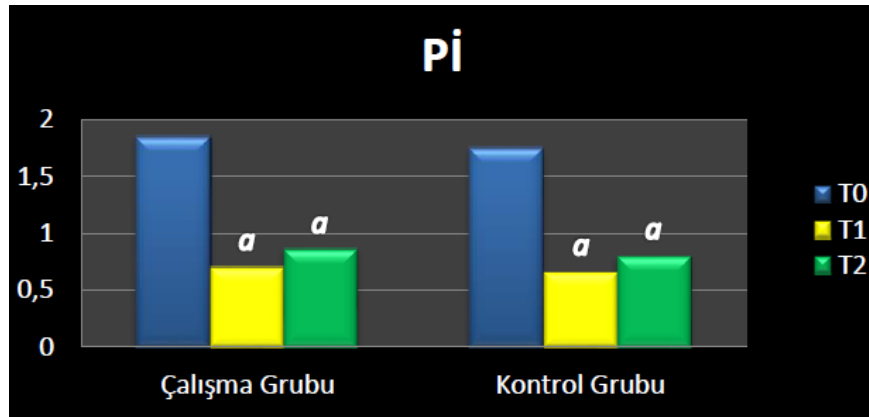
<sup>1</sup> Unpaired t test    <sup>2</sup> Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi    \*p<0.05    \*\*p<0.01

a: T0'a göre anlamlı değişim    b: T1'e göre anlamlı değişim

#### 4.2.1. Plak İndeksi

T0, T1 ve T2'deki Pİ düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.2.).

Hem çalışma hem de kontrol grubunda; T0, T1 ve T2'deki Pİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ). Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için yapılan Bonferroni testi sonucunda; T0'daki Pİ düzeyine göre, T1 ve T2'de görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). T1'e göre T2'de görülen değişimler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Tüm dişlere ait Plak İndeks değerleri.

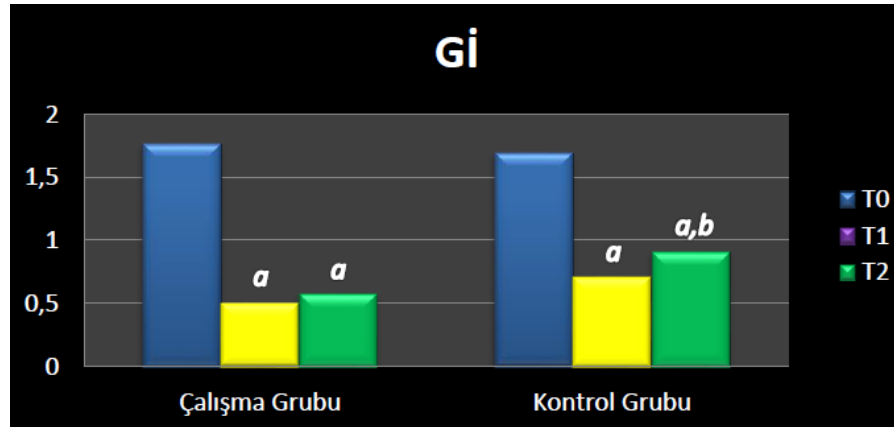
#### 4.2.2. Gingival İndeks

T0'daki Gİ düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Kontrol grubunun T1 ve T2'deki Gİ düzeyleri, çalışma grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p<0.01$ ) (Tablo 4.2.).

**Çalışma grubunda;** T0, T1 ve T2'deki Gİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için yapılan Bonferroni testi sonucunda; T0'daki Gİ düzeyine göre, T1 ve T2'de görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). T1'e göre T2'de görülen değişimler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.2.).

**Kontrol grubunda;** T0, T1 ve T2'de Gİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Anlamlılığın hangi dönemden

kaynaklandığının tespiti için yapılan Bonferroni testi sonucunda; T0'daki Gİ düzeyine göre, T1 ve T2'de görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). T1'e göre T2'de görülen artış da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.2.).

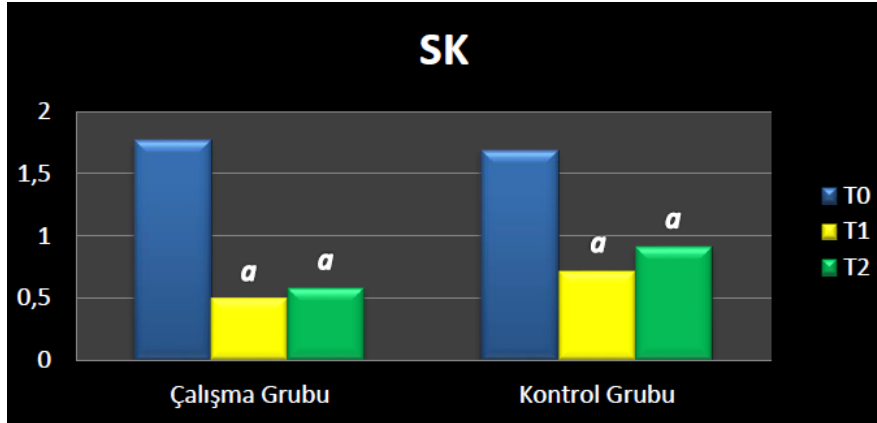


Şekil 4.2. Tüm dişlere ait Gingival İndeks değerleri.

#### 4.2.3. Sondalamada Kanama

Çalışma grubu ile kontrol grubunun T0'daki SK düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Kontrol grubunun T1 ve T2'deki SK düzeyleri, çalışma grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p<0.01$ ) (Tablo 4.2.).

**Hem çalışma hem de kontrol grubunda;** T0, T1 ve T2'deki SK ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için yapılan Bonferroni testi sonucunda; T0'daki SK düzeyine göre, T1 ve T2'de görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). T1 ve T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.3.).

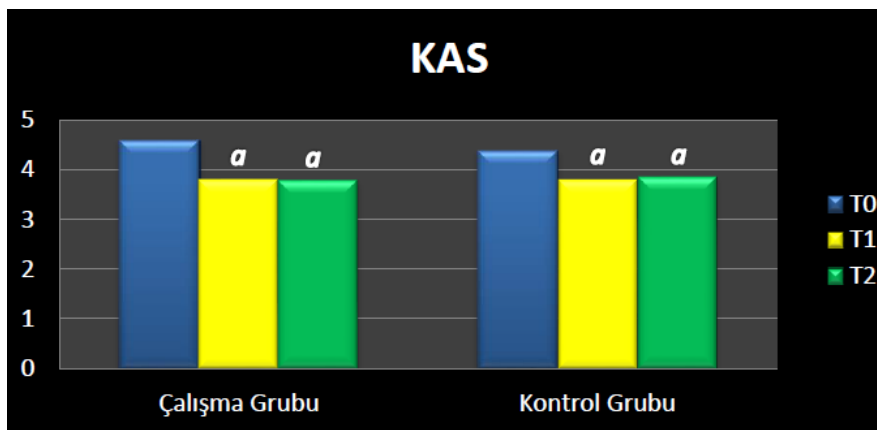


Şekil 4.3. Tüm dişlere ait sondalamada kanama değerleri.

#### 4.2.4. Klinik Ataçman Seviyesi

Çalışma grubu ile kontrol grubunun T0, T1 ve T2'deki KAS'larında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.2.).

**Hem çalışma hem de kontrol grubunda;** T0, T1 ve T2'deki KAS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için yapılan Bonferroni testi sonucunda; T0'daki klinik ataçman düzeyine göre, T1'de görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). T1 ve T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.4.).

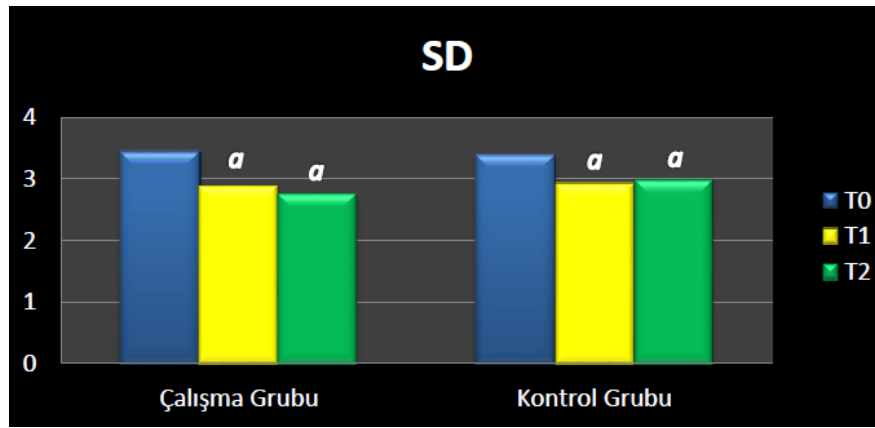


Şekil 4.4. Tüm dişlere ait klinik ataçman seviyeleri.

#### 4.2.5. Sondalama Derinliği

Çalışma ve kontrol grubunun T0, T1, ve T2'deki SD düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). (Tablo 4.2.).

**Hem çalışma hem de kontrol grubunda;** T0, T1 ve T2'deki SD ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için yapılan Bonferroni testi sonucunda; T0'daki SD'nin düzeyine göre, T1 ve T2'de görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). T1 ve T2 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.5.).



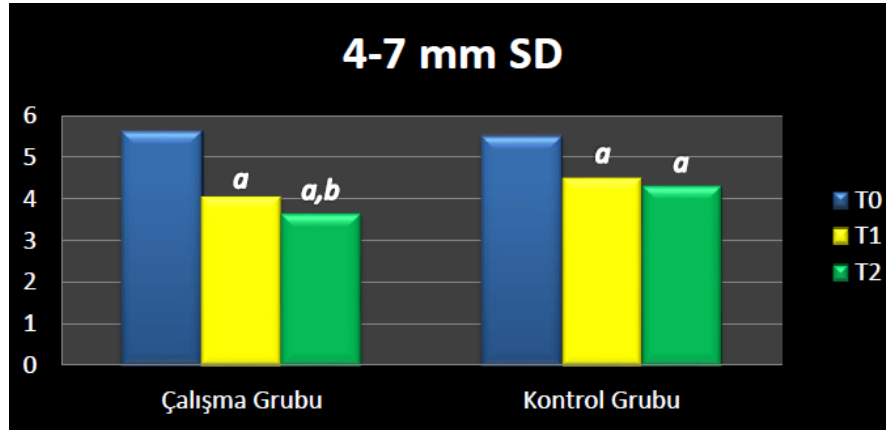
Şekil 4.5. Tüm dişlere ait sondalama derinlikleri.

SD'nin 4 – 7 mm arasında olduğu bölgelerdeki çalışma ve kontrol grubunun ortalama SD değerleri T0'da gruplar arasında benzerdi ( $p>0.05$ ). Bu bölgelerdeki T1 ve T2'deki SD ölçümleri kontrol grubunda çalışma grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p<0.01$ ) (Tablo 4.2.).

**Çalışma grubunda;** T0, T1 ve T2'deki SD ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için yapılan Bonferroni testi sonucunda; SD'lerinde T1 ve T2'de görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). T1'e göre T2'de görülen düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.6.).

**Kontrol grubunda;** T0, T1 ve T2'deki SD ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.001$ ). Anlamlılığın hangi dönemden

kaynaklandığının tespiti için yapılan Bonferroni testi sonucunda; T1 ve T2’de görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). T1 ve T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.6.).

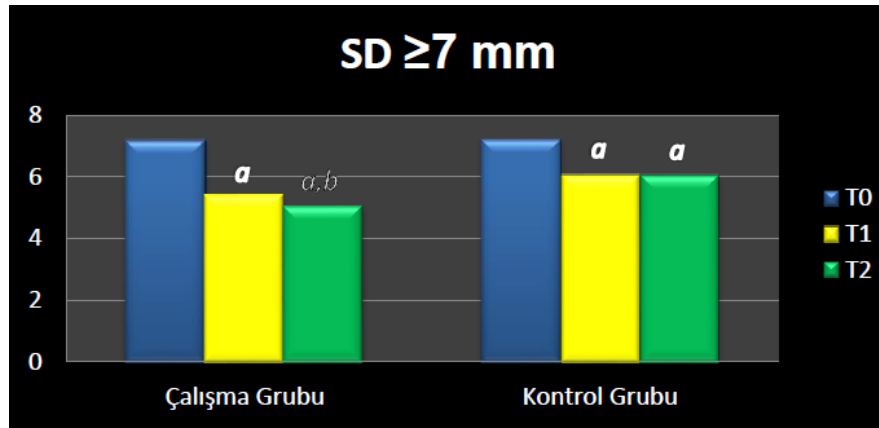


Şekil 4.6. 4-7 mm cep derinliği olan bölgelere ait sondalama derinlikleri.

Çalışma ve kontrol grubunun T0’deki  $SD \geq 7$  mm olduğu bölgelerdeki ortalama SD’leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Çalışma grubundaki T1 ve T2’deki değişimler ise kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.2.).

**Çalışma grubunda;** T0, T1 ve T2’deki  $SD \geq 7$  ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için yapılan Bonferroni testi sonucunda; T1 ve T2’de görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). T1’e göre T2’de görülen düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.7.).

**Kontrol grubunda;** T0, T1 ve T2’deki  $SD \geq 7$  ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için yapılan Bonferroni testi sonucunda; T1 ve T2’de görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). T1 ve T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.7.).



Şekil 4.7. Cep derinliği  $\geq 7$  mm olan bölgelere ait sondalama derinlikleri.

### 4.3. Dişeti Oluğu Sıvısı Alınan Dişlere Ait Bulgular

**Tablo 4.3.** DOS alınan dişlere ait değerlendirmeler.

Dişeti Oluğu Sıvısı Alınan Dişe Ait		Grup		<sup>1</sup> p
		Çalışma	Kontrol	
		Ort±SS	Ort±SS	
Plak İndeksi	T0	2,09±0,31	1,97±0,26	<b>0,203</b>
	T1	0,65±0,11 <sup>a</sup>	0,65±0,10 <sup>a</sup>	<b>0,880</b>
	T2	0,85±0,14 <sup>a</sup>	0,88±0,18 <sup>a</sup>	<b>0,560</b>
	<sup>2</sup> p	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	
Gingival İndeksi	T0	2,39±0,35	2,20±0,34	<b>0,089</b>
	T1	0,74±0,22 <sup>a</sup>	0,94±0,29 <sup>a</sup>	<b>0,015*</b>
	T2	0,74±0,22 <sup>a</sup>	1,01±0,25 <sup>a</sup>	<b>0,01**</b>
	<sup>2</sup> p	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	
Klinik Ataçman Seviyesi (mm)	T0	5,54±0,61	5,82±0,50	<b>0,239</b>
	T1	4,96±0,57 <sup>a</sup>	5,2±0,53 <sup>a</sup>	<b>0,172</b>
	T2	4,84±0,5 <sup>a</sup>	5,16±0,46 <sup>a</sup>	<b>0,144</b>
	<sup>2</sup> p	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	
Sondalama Derinliği (mm)	T0	4,69±0,43	4,92±0,31	<b>0,069</b>
	T1	3,94±0,42 <sup>a</sup>	4,17±0,48 <sup>a</sup>	<b>0,113</b>
	T2	3,82±0,31 <sup>a</sup>	4,28±0,54 <sup>a</sup>	<b>0,02**</b>
	<sup>2</sup> p	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	
Dişeti Oluğu Sıvısı Miktarı (µl)	T0	1,34±0,20	1,28±0,28	<b>0,458</b>
	T1	0,48±0,17 <sup>a</sup>	0,57±0,24 <sup>a</sup>	<b>0,163</b>
	T2	0,49±0,17 <sup>a</sup>	0,63±0,23 <sup>a</sup>	<b>0,039*</b>
	<sup>2</sup> p	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	
MMP-8 (ng/µl)	T0	321,5±112,3	298±129,6	<b>0,544</b>
	T1	168±55,9 <sup>a</sup>	167,5±51,3 <sup>a</sup>	<b>0,977</b>
	T2	168±48,6 <sup>a</sup>	192,5±61,3 <sup>a</sup>	<b>0,169</b>
	<sup>2</sup> p	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	

<sup>1</sup>Unpaired t test <sup>2</sup>Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi

\*p<0.05

\*\*p<0.01

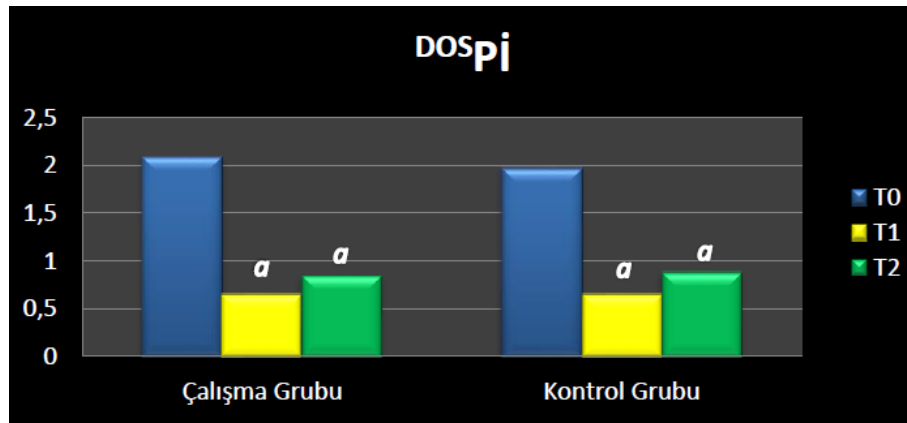
a: T0'a göre anlamlı değişim, (p<0,05).



#### 4.3.1. Plak İndeksi

Çalışma ve kontrol grubunda DOS alınan dişlere ait T0, T1 ve T2'deki Pİ düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.3.).

**Her iki grupta da;** T0, T1 ve T2'deki Pİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için yapılan Bonferroni testi sonucunda; T0'da DOS alınan dişlere ait Pİ düzeyine göre, T1 ve T2'de görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). T1'e göre T2'de görülen değişimler ise istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.8.).

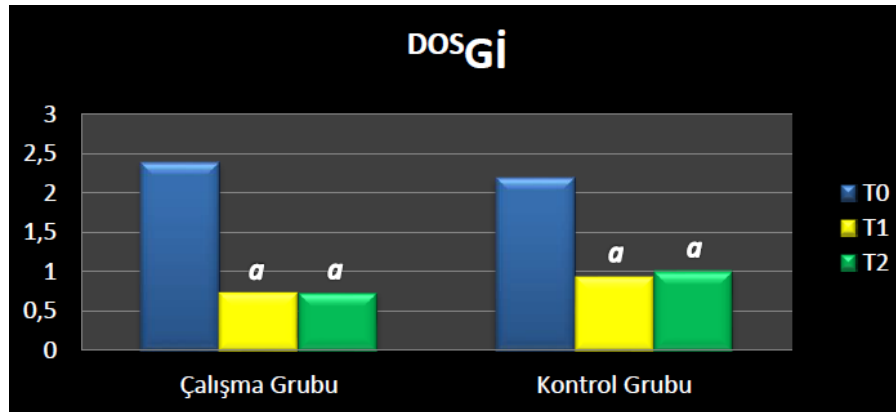


Şekil 4.8. DOS alınan dişlere ait plak indeks değerleri.

#### 4.3.2. Gingival İndeks

Çalışma ve kontrol grupları arasında T0'da DOS alınan dişlere ait Gİ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Kontrol grubundaki T1 ve T2'deki Gİ düzeyleri, çalışma grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.3.).

**Her iki grupta da;** T0, T1 ve T2'de DOS alınan dişlere ait Gİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için yapılan Bonferroni testi sonucunda; T0'da DOS alınan dişlere ait Gİ düzeyine göre, T1 ve T2'de görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). T1 ve T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.9.).

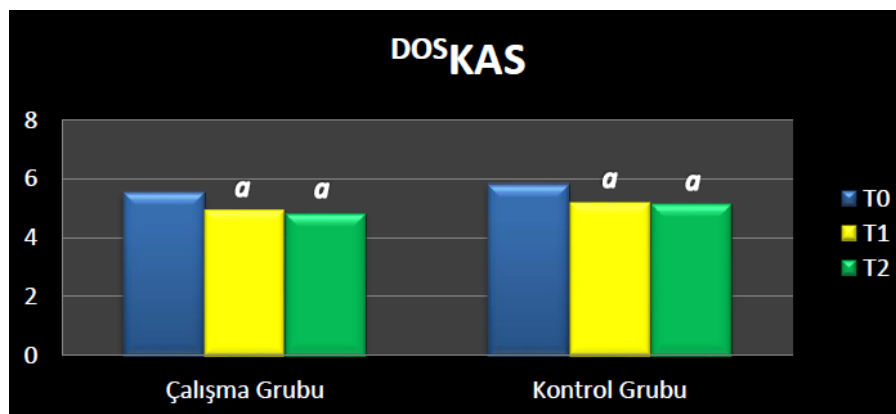


Şekil 4.9. DOS alınan dişlere ait gingival indeks değerleri.

#### 4.3.3. Klinik Ataçman Seviyesi

Çalışma ve kontrol gruplarının T0, T1 ve T2'deki DOS alınan dişlere ait KAS'ları gruplar arasında istatistiksel olarak benzerdi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.3.).

**Çalışma ve kontrol gruplarındaki;** DOS alınan dişlere ait KAS'larındaki T0, T1 ve T2 arasındaki değişimlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için yapılan Bonferroni testi sonucunda; T0'daki KAS'a göre, T1 ve T2'de görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). T1 ve T2 arasında görülen değişimler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.10.).



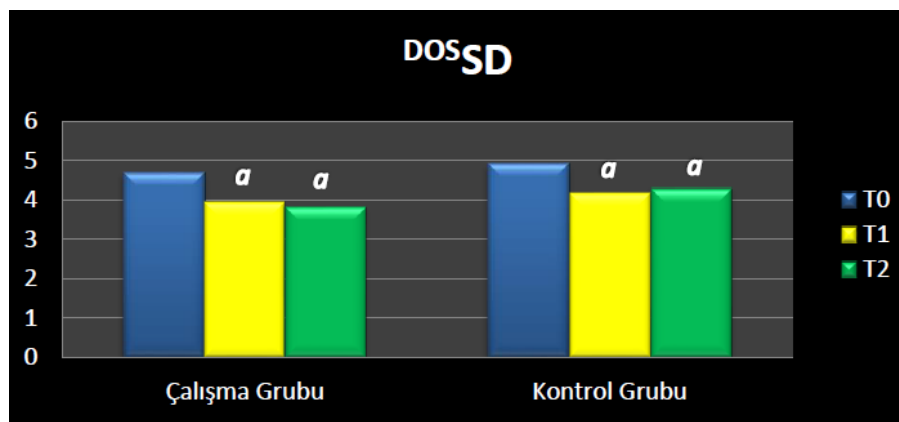
Şekil 4.10. DOS alınan bölgelere ait klinik ataçman seviyeleri.

#### 4.3.4. Sondalama Derinliği

DOS alınan dişlere ait SD'leri arasında T0 ve T1'de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Kontrol grubunun

T2'deki SD düzeyi ise çalışma grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.3.).

**Her iki grup içinde;** T0, T1 ve T2 arasında SD'lerindeki değişimlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için yapılan Bonferroni testi sonucunda; T0'dakine göre, T1 ve T2'de görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). T1 ve T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.11.).



Şekil 4.11. DOS alınan bölgelere ait sondalama derinlikleri.

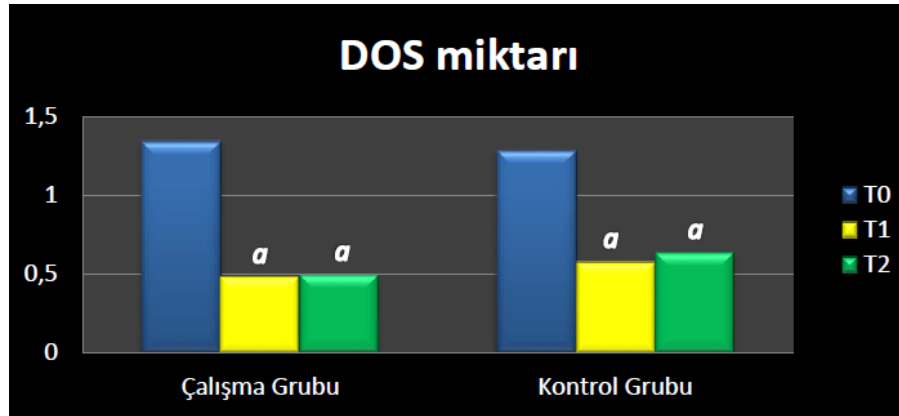
#### 4.3.5. Dişeti Oluğu Sıvısının Miktarı

Çalışma ve kontrol grupları arasında T0 ve T1'de DOS miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Kontrol grubunun T2'deki DOS miktarı ise çalışma grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.3.).

**Çalışma grubunda;** T0, T1 ve T2'deki DOS miktarları ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için yapılan Bonferroni testi sonucunda; T0'daki DOS miktarına göre, T1 ve T2'de görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). T1 ve T2 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.12.).

**Kontrol grubunda;** T0, T1 ve T2'deki DOS miktarları ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Anlamlılığın hangi

dönemden kaynaklandığının tespiti için yapılan Bonferroni testi sonucunda; T0'daki DOS'un miktarına göre, T1 ve T2'de görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). T1 ve T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış bulunmuştur ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.12.).



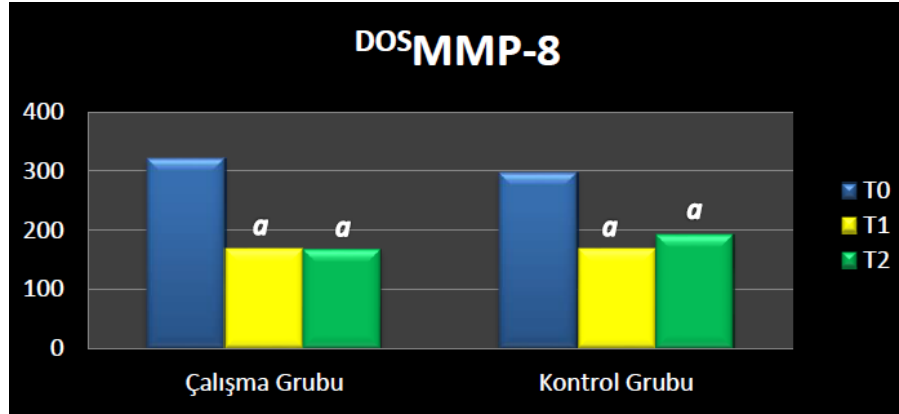
Şekil 4.12. DOS miktarları.

#### 4.3.6. MMP-8 Konsantrasyonu

Çalışma ve kontrol grupları arasında DOS alınan dişlere MMP-8 düzeylerinde T0, T1 ve T2'de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.3.).

**Çalışma grubunda;** T0, T1 ve T2'deki MMP-8 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için yapılan Bonferroni testi sonucunda; T0'daki MMP-8 düzeyine göre, T1 ve T2'de görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). T1 ve T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.13.).

**Kontrol grubunda;** T0, T1 ve T2'deki MMP-8 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için yapılan Bonferroni testi sonucunda; T0'daki DOS alınan dişlere ait MMP-8 düzeyine göre, T1 ve T2'de görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). T1 ve T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış bulunmuştur ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.13.).



Şekil 4.13. DOS'ta tespit edilen MMP-8 konsantrasyonları.

#### 4.4. Sistemik Bulgular

**Tablo 4.4.** Serumdaki CRP ve HbA<sub>1c</sub> seviyelerinin değerlendirilmesi

		Grup		<sup>1</sup> p
		Çalışma	Kontrol	
		Ort±SS	Ort±SS	
<b>CRP</b>	<b>T0</b>	3,00±0,48	2,92±0,43	<b>0,598</b>
	<b>T1</b>	2,57±0,48 <sup>a</sup>	2,61±0,34 <sup>a</sup>	<b>0,205</b>
	<b>T2</b>	2,51±0,42 <sup>a</sup>	2,66±0,38 <sup>a</sup>	<b>0,089</b>
	<b><sup>2</sup>p</b>	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	<b>T0</b>	7,43±0,32	7,31±0,32	<b>0,545</b>
	<b>T1</b>	7,06±0,31 <sup>a</sup>	7,00±0,29 <sup>a</sup>	<b>0,330</b>
	<b>T2</b>	6,98±0,34 <sup>a</sup>	7,09±0,29 <sup>a</sup>	<b>0,203</b>
	<b><sup>2</sup>p</b>	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	

<sup>1</sup>Unpaired t test

<sup>2</sup>Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi

<sup>a</sup> T0'a göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık, (p<0,05).

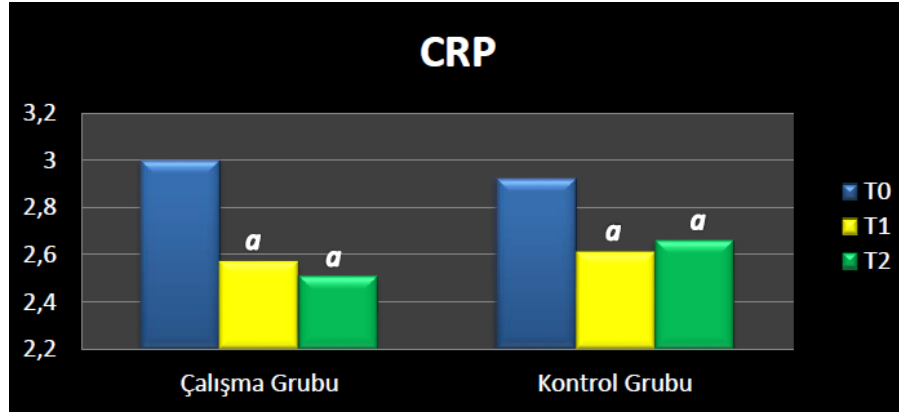
##### 4.4.1. Serum C-Reaktif Protein Seviyeleri

Çalışma ve kontrol grupları arasında T0, T1 ve T2'de serum CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 4.4.).

**Çalışma grubunda;** T0, T1 ve T2'deki, CRP düzeyleri ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için yapılan Bonferroni testi sonucunda; T0'daki CRP düzeylerine göre, T1 ve T2'de görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.01). T1 ve T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma bulunmaktadır (p>0.05) (Şekil 4.14.).

**Kontrol grubunda;** T0, T1 ve T2'deki CRP düzeyleri ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için yapılan Bonferroni testi sonucunda; T0'daki CRP düzeylerine göre, T1 ve T2'de görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur ( $p<0.01$ ). T1 ve T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış görülmüştür ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.14.).



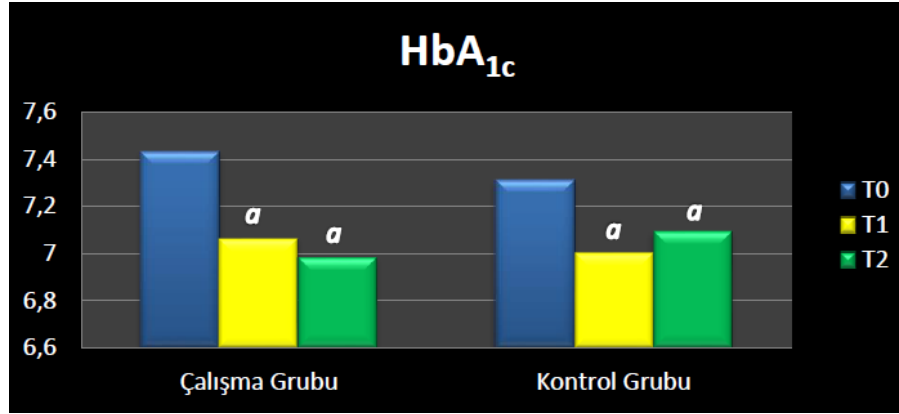
Şekil 4.14. Serum CRP seviyeleri.

#### 4.4.2. Serum Hemogloblin A<sub>1c</sub> Seviyeleri

Her iki grup arasında T0, T1 ve T2'deki HbA<sub>1c</sub> düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.4.).

**Çalışma grubunda;** T0, T1 ve T2'deki HbA<sub>1c</sub> düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için yapılan Bonferroni testi sonucunda; T0'daki HbA<sub>1c</sub> seviyelerine göre, T1 ve T2'de görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). T1 ve T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma bulunmaktadır ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.15.).

**Kontrol grubunda;** T0, T1 ve T2'deki HbA<sub>1c</sub> düzeyleri ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Anlamlılığın hangi dönemden kaynaklandığının tespiti için yapılan Bonferroni testi sonucunda; T0'daki HbA<sub>1c</sub> seviyelerine göre, T1 ve T2'de görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). T1 ve T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış görülmüştür ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.15.).



Şekil 4.15. Serum HbA<sub>1c</sub> seviyeleri.



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada kontrolsüz DM'li ve KP'li bireylerde; COPT'ye ilave DL uygulamasının plak kontrolü (Pİ), dişeti enflamasyonu (Gİ, SK, DOS miktarı, <sup>DOS</sup>MMP-8 seviyesi), periodontal iyileşme (SD ve KAS), sistemik enflamatuvar cevap (CRP) ve DM'nin metabolik kontrolü (HbA<sub>1c</sub> seviyesi) üzerine etkilerini sadece COPT yapılan grupla karşılaştırdık. Bu çalışmanın bulguları hem COPT hem de COPT+DL uygulamasının tip 2 DM'li hastalarda periodontal ve sistemik açıdan olumlu katkılar sağladığını göstermektedir. Uzun dönemde (6. ayda) lazer uygulanan grupta periodontal ve sistemik iyileşmenin devam ettiği görülürken, kontrol grubunda 6. ayda 3. aya göre klinik değişimlerde istatistiksel anlamlılık olmasa bile geriye dönüş eğilimi olduğu görülmektedir.

Gingivitis ve periodontitis dental biofilmlerin sebep olduğu kronik bakteriyel enfeksiyonlardır. Periodontitise sırasıyla sert ve yumuşak doku kaybı ve sonunda diş kaybına neden olan yıkıcı immünopatolojik konak yanıtlarını tetikleyen veya doku yıkımına sebep olan subgingival bakteriyel topluluklar neden olmaktadır (255). Konak tarafından biyofilmi oluşturan mikroorganizmalara ve subgingival alanda kolonize olan bakteriyel metabolitlere karşı enflamatuvar yanıt oluşturulur. Konak dokunun aktivasyonu, öncelikle koruma amaçlı olmakla beraber sitokinler, proenflamatuvar belirteçler ve MMP'lerin sentezini tetikleyerek doku yıkımına neden olur (69). Bu bilgiler doğrultusunda günümüzde periodontal tedavi hastalığının temel sebebi olan MDP'nin uzaklaştırılması ve tekrar oluşumunun önlenmesi amacına dayanmaktadır (256, 257). Daha önce yapılan birçok çalışmada geleneksel yöntemlerle yapılan COPT işlemlerinin periodontal iyileşme üzerinde önemli katkılar sağladığı ifade edilmiştir (85). Claffy ve ark. (258) yaptıkları literatür incelemesinde periodontal tedaviyi takiben 4-6,5 mm arasındaki ceplerde Pİ % 80'den % 15'e, SK'nın %80'den %25'e, SD'nin 1-2 mm, KAS'ın 0-1 mm arasında, 7 mm ve daha derin ceplerde ise Pİ %90'dan % 25'e, SK'nın %90'dan % 30'a, SD'nin 2-3 mm, KAS'ın 1-2 mm değişebileceğini rapor etmişlerdir. Günümüzde el aletleri ve ultrasonik cihazlarla yapılan DYT&KYD işlemleri COPT için altın

standart olarak kabul edilmektedir (86), bu nedenle çalışmamızda kontrol grubunun tedavilerini el aletleri ve ultrasonik cihazlarla gerçekleştirdik. Kontrol grubunda periodontal klinik parametrelerde görülen değişimler literatürdeki çalışmaların sonuçlarını destekler nitelikte olup, periodontal parametrelerde önemli iyileşmeler tespit edildi.

Diğer taraftan geleneksel yöntemlerle yapılan COPT işlemlerinin klinik olarak bazı sınırlamaları olduğu pek çok çalışmada rapor edilmiştir (257, 259). Subgingival plağın tam olarak kaldırılamaması plak kontrolü yapılmamasıyla benzer etkilere sahiptir (260). Sığ ceplerden plağın ve diştaşının uzaklaştırılması derin olanlara göre daha kolaydır (260, 261). Özellikle derin cepler, furkasyon bölgeleri ve konkavitelerin varlığında DYT&KYD ile istenilen başarı sağlanamamaktadır. Bu nedenlerle geleneksel yöntemlerin etkisinin sınırlı kaldığı durumlar göz önüne alınarak periodontal iyileşmeyi artırmak için araştırmacılar yeni tedavi yöntemleri geliştirme arayışındadırlar (258, 262). Bu konuda en dikkat çekiçi gelişmelerden birisi de periodontal tedavide lazer ışınlarının kullanımınıdır. Lazer uygulamalarının periodontal tedavide yardımcı ya da alternatif bir yaklaşım olabileceği kabul edilmekte ve CO<sub>2</sub>, Nd:YAG, Er:YAG ve diyot gibi lazerler periodontal tedavide kullanılmaktadır (88, 263).

DL'ler yumuşak doku lazeridirler (101). Periodontal tedaviye ilave olarak uygulandıklarında kollajen sentezini ve büyüme faktörlerinin salınımını uyararak yara iyileşmesini artırma etkileri vardır. Ayrıca invitro çalışmalarda bakterisit ve detoksifikasyon etkileri de rapor edilmiştir (15, 264). Periodontal ceplerin dekontaminasyonu ve bakteriyel yükün azaltılmasına yardımcı olarak kullanıldığında periodontal klinik parametrelerde iyileşme ve periodontopatojen bakteri sayısında azalma sağladığı gösterilmiştir, DL ışınlarının bu özelliklerinden dolayı periodontal tedavide kullanımının ek faydalar sağlayabileceği düşünülmektedir (103, 265, 266).

Kreisler ve ark. (267) 22 hasta üzerinde yaptığı çalışmada geleneksel periodontal tedaviye ek olarak DL'nin (1.0 W gücünde, 0.6 mm fiber optik uçla) etkinliğini değerlendirmişlerdir. 492 dişte yapılan çalışmada başlangıçta ve tedaviden 3 ay sonraki Pİ, Gİ, SK, DOS akış oranı, mobilite, SD ve KAS gibi parametreleri incelemişlerdir. Lazerle tedavi edilen grupta mobilite ve SD azalma ile KAS'daki

kazancın daha anlamlı olduğunu görmüşlerdir. İki grup arasında Pİ, Gİ, SK ve DOS akış oranında önemli bir fark saptamamışlardır. Bu bulgular sonucunda DL'nin periodontal tedavide geleneksel yöntemlere ek olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir. Dukic ve ark. (14) DYT&KYD ile DYT&KYD'ye ilaveten DL kullanıldığında klinik parametrelerdeki değişimi incelemişlerdir. Aproximal Pİ, SK, derin periodontal ceplerde ve KAS'da 6. ve 18. haftalarda her iki grupta benzer sonuçlar bulunmuş sadece 4 – 6 mm derinliğindeki ceplerde 18. haftada lazerli grupta daha fazla azalma rapor etmişlerdir. Sağlam ve ark. (268) DL'nin KP'nin tedavisinde DYT&KYD'ye ilaveten kullanımını sadece DYT&KYD'yle karşılaştırmışlardır. Tedavi sonrası 6 ay takip yapılan bu çalışmada DYT&KYD'ye ilave kullanılan DL'nin Pİ, Gİ, SK, SD ve KAS istatistiksel önemde olumlu etkileri olduğu bulunmuştur. Uslu (269) DYT&KYD'ye ilave olarak uygulanan 810 nm dalga boyundaki DL tedavisinin periodontal iyileşmeye olan etkilerini deneysel rat modellerinde incelemiştir. Bu çalışmada DL uygulamasının periodontal enflamasyonun azalmasına, doku yıkımının önlenmesine ve iyileşmeye ilave katkılar sağlayabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca DL uygulamasının osteoprotegerin seviyesini artırıp, RANK ve RANKL seviyelerini azaltıp, periodontal hastalıklarda kemik yapım ve yıkım süreçlerine olumlu katkılarının olabileceği rapor edilmiştir.

DL tedavisinin *P. gingivalis* ve *P. intermedia* gibi bakterilerin azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiştir (263). Moritz ve ark. (102) DYT&KYD'ye ilaveten 805 nm dalga boyunda DL ile yapılan cep tedavisinin sadece DYT&KYD yapılan grupla karşılaştırıldığında lazerli grupta bakteri sayısı, SK ve SD'de daha fazla azalma bulmuşlardır. DYT&KYD'ye ilaveten kullanılan DL'nin periodontal iyileşmeyi olumlu yönde desteklediği sonucuna varılmıştır.

Literatürdeki bu çalışmaların aksine bazı araştırmacılar ise COPT'de geleneksel yöntemlere birlikte DL'nin kullanımının periodontal iyileşmeye ilave katkılarının olmadığını rapor etmişlerdir. Caruso et al. (15) cerrahisiz periodontal tedavide DYT&KYD ile DYT&KYD'ye ilave DL kullanımının periodontal iyileşmeye ve patojen mikroorganizmalara etkilerini karşılaştırmışlardır. Klinik ölçümler başlangıçta, 4., 8., 12. haftalarda ve 6. ayda, mikrobiyolojik örneklemeler ise başlangıçta ve tedavi sonrası 6. ayda yapılmıştır. Sonuç olarak, DL'nin klinik

parametreler üzerinde etkisinin sınırlı olduğu, periodontal patojen miktarında ise iki grup arasında önemli bir fark olmadığı bildirilmiştir. Sgolastra ve ark. (270) yaptıkları literatür incelemesinde 3 çalışmanın mikrobiyolojik sonuçlarını analiz etmişlerdir. Analiz edilen 3 çalışmada da tedavi sonrası 6 aylık dönemde DYT&KYD ile DYT&KYD'ye ilaveten DL uygulamasının periodontal patojen bakteriler üzerinde etkilerinin benzer olduğunu ifade etmişlerdir (264, 271, 272). De Micheli ve ark. (273) KP hastalarında, cerrahisiz periodontal tedavinin DL ile desteklenmesini klinik ve bakteriyel yönden incelemiştir. Bir gruba sadece DYT&KYD uygulanırken diğer gruba DYT&KYD'ye ilave olarak günlerde DL tedavisi (808 nm, 1,5 W devamlı modda, 20s) uygulanmıştır. Kontrol grubunda KAS ve SD sonuçlarının daha iyi olduğu görülürken, Pİ ve SK her iki grupta benzer bulunmuştur. Plak örnekleri başlangıçta ve 6 hafta sonra değerlendirilmiş ve *P. gingivalis*, *P. intermedia* ve *A.a.* gibi bakterilerin her iki grupta da benzer oranlarda olduğu bulunarak DL uygulamasının geleneksel periodontal tedaviye ek bir fayda sağlamadığını öne sürmüşlerdir.

Bizim bulgularımız lazerli grupta kontrol grubuna oranla klinik ve laboratuvar bulgularında 3 ve 6. aylarda Pİ ve KAS'da istatistiksel önemde fark olmadığı, fakat DOS miktarı, Gİ, SK ve derin periodontal ceplerin olduğu bölgelerde lazerli grupta hem 3. hemde 6. ayda daha fazla azalma olduğu görüldü. Bu bulgular önceki çalışmalarda DL uygulamasının lokal enflamasyonu ve kemik yıkım belirteçlerini azaltabileceğini, yapım belirteçlerini artırabileceğini ve kollajen oluşumunu uyarabileceğini rapor eden çalışmaların sonuçları ile uyumlu ve bu çalışmaların sonuçlarını destekleyen bulgulardır. Özellikle derin periodontal ceplerin olduğu bölgelerde anlamlı istatistiksel farklılıkların görülmesi geleneksel yöntemlerin tedavide zorlandığı alanlarda DL uygulamasının periodontal iyileşme potansiyelini artırabileceğini göstermektedir.

Günümüzde % 6.5 < HbA<sub>1c</sub> seviyesi DM tanısı için kabul edilirken, % 7'ye kadar olan seviye iyi kontrollü DM olarak tanımlanmaktadır. Diğer taraftan % 8'in üzerindeki HbA<sub>1c</sub> seviyesindeki hastalarda diabetik komplikasyonların görülme olasılığının artması ve bu hastaların metabolik tedavilerinin uzun dönem değişiklik yapılmadan çalışmaya devam ettirilmesinin DM'nin tedavisinde problemlere yol

açabileceğinden ve bu durumun etik olarak uygun olmamasından dolayı çalışmamıza serum HbA<sub>1c</sub> seviyesi % 7 – 8 arasında olan hastalar dahil edildi.

Sistemik faktörlerin varlığı konak cevabı ve mikrobiyal çevre arasındaki ilişkiyi değiştirebilmektedir (274). Konak yanıtını etkileyebilecek en önemli sistemik faktörlerden birisi olan DM periodontal hastalığın prognozunu etkileyebilen en önemli risk faktörlerinin başında gelmektedir. Løe 1993'de periodontitisi DM'nin altıncı komplikasyonu olarak tanımlamıştır (4) ve bu görüş araştırmacılar tarafından kabul görmüştür (275).

Konak savunma mekanizmasını olumsuz etkilediği bilinen DM ile periodontal hastalık ilişkisi klinik ve immünolojik yönleri ile birçok çalışmada ele alınmıştır (276, 277). Uzun süreli DM'nin ve zayıf metabolik kontrolün nörolojik, makro ve mikrovasküler değişiklikler, kollajen sentezinin bozulması ve PMNL fonksiyonlarında azalma gibi yan etkileri vardır (277). Uzun süreli hiperglisemi damarlarda bazal membranın kalınlaşmasına sebep olarak doku beslenmesinin ve lökositlerin migrasyonunun azalmasına neden olur (278).

PMNL'ler periodontal dokuları patojenik bakterilerden korumada ve periodontal yara iyileşmesinde önemli rol oynarlar (279). Birçok çalışma da diabetik hastalarda PMNL'lerin kemotaksi ve fagositoz ile ilgili fonksiyonlarının azaldığı gösterilmiştir (280, 281). DM'nin rapor edilen bu etkileri ile uyumlu olarak, birçok araştırmada tip 2 DM'li bireylerde periodontal hastalık gelişme riskinin sağlıklı bireylerden daha fazla olduğu görülmüştür (274, 282). DM'li hastalarda DM'li olmayanlara göre ataşman kaybının daha sık ve daha şiddetli, sondalama cep derinliği ve diş kayıplarının daha fazla olduğu rapor edilmiştir (283). DM'ye sahip bireylerde üç kat daha fazla periodontal hastalık gelişme riskinin olduğu rapor edilmiştir. DM'li bireylerde SD'lerin prevalans ve şiddetleri ile doku yıkımının ilerleme hızının daha fazla olduğu birçok çalışmanın sonucunda vurgulanmıştır (124, 142, 284).

DM'li bireylerde yapısal ve immün cevaplardaki değişiklikler nedeniyle–periodontal hastalık gelişme riskinin fazla olması ve yara iyileşmesinin bozulmuş olması DM'li hastalarda periodontal tedaviye verilen yanıtın da

değişebileceğini akla getirmektedir (285). Bu amaçla literatürde DM'li bireylerde periodontal iyileşmeyi artırmak ve glisemik kontrolü sağlamak için geleneksel yöntemlere ilaveten antibiyotik kullanımı gibi alternatif araştırmalar yapılmıştır. Rodrigues ve ark. (42) tip 2 DM'li hastalarda periodontal tedaviye ilaveten amoxisilin/klavilonik asit kullanımının glisemik kontrole ve periodontal iyileşmeye herhangi ilave bir faydası olmadığını rapor etmişlerdir. O'Connell ve ark. (286) ise DYT&KYD' ye ilave doksisisiklin kullanımının plasebo grubuna göre çalışma grubunda HbA<sub>1c</sub>'de % 1,5 azalma sağladığını ve periodontal parametrelerde her iki grupta da düzelme olduğu ancak iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığını rapor etmişlerdir. Antibiyotik kullanımının yan etki ve bakteriyel direnç gibi önemli dezavantajları bulunmasından dolayı kullanımları sınırlı olabilmektedir. Bu çalışmaların sonuçları DM'li bireylerde periodontal tedaviye yanıtın klinik düzeyde önemli değişimler göstermediğini işaret etmektedir. Fakat kullanılan bazı ilave protokollerin glisemik kontrol üzerinde ilave katkılar sağlayabileceğini işaret etmektedir. Ayrıca periodontal tedavi sonrası glisemik kontrolün artmasının, periodontal tedavinin başarısının artmasının glisemik kontrolede daha fazla katkıları olabileceğini destekleyen bulgulardır. Bu nedenle, DM'li bireylerin periodontal tedavilerinde ilave katkılar sunabilecek alternatif tedavi yöntemlerinin araştırılmaya ihtiyaç duyulan bir alan olduğu görülmektedir. Bu amaçla bizde DL'nin DM'li bireylerin periodontal tedavisinde kullanımının periodontal iyileşmeye katkılarını araştırdık.

Günümüzde periodontal iyileşmeyi artırabileceği düşünülen en önemli alternatiflerden birisi olan lazer ışınlarının DM'li hastaların periodontal tedavisinde kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Yapılan çalışmalar fotodinamik tedavi veya düşük doz lazer tedavisinin DM'li hastalarda peridontal tedaviye etkisini araştırmıştır(287, 288).

Mohammad S. Al-Zahrani ve ark. (287) tip 2 DM'li ve KP'li hastaları üç gruba ayırdıkları çalışmalarında ilk gruba sadece DYT&KYD, ikinci gruba DYT&KYD'ye ilaveten doksisisiklin, üçüncü gruba da DYT&KYD'ye ilave 670-nm DL ile fotodinamik lazer tedavisi uygulamışlardır. Bütün gruplarda periodontal parametrelerde benzer iyileşme rapor etmişlerdir. Sonuç olarak fotodinamik lazer

tedavisinin DM'li hastalarda periodontal tedaviye ilave bir katkısı olmadığı sonucuna varmışlardır. Macedo ve ark. (289) ise yaptıkları klinik çalışmada doksisisiklinle beraber periodontal tedavi uygulanan DM'li hastalarda bir gruba sadece DYT&KYD diğer gruba DYT&KYD'ye ilave 660 nm fotodinamik lazer tedavisi uygulamışlardır. Periodontal klinik parametrelerde iki grup arasında farklılık bulamamışlardır. Obradovic ve ark. (288) ise 300 hastayı 3 gruba ayırarak yaptıkları çalışmada ilk grup periodontitis ve tip 1 DM'li, ikinci grup periodontitis ve tip 2 DM'li, üçüncü grup ise sadece periodontitisli olmak üzere tüm hastalara DYT&KYD'nin ardından sağ çenelerindeki dişlere düşük doz lazer tedavisi uygulamışlar. KP'li DM'li hastalarda düşük doz lazer tedavisi periodontal tedaviye ilaveten kullanıldığında gingival enflamasyonu azalttığı ve periodontal tedavi sonuçlarına olumlu katkılar sağlayabileceği sonucuna varmışlardır. Almeida ve ark. (290) DM'li ratlarda fotodinamik tedavinin periodontal tedaviye ilave katkı sağlayabileceğini rapor etmişlerdir. Bu çalışmaların sonuçları lazer ışınlarının DM'li bireylerin periodontal tedavisinde kullanımı ile ilgili bilgilerin sınırlı olduğunu ve bu çalışmalar da uygulanan lazer ışınlarının periodontal iyileşmeye etkileri hakkındaki sonuçların çelişkili olduğu görülmektedir. Diğer taraftan, literatürde DM'li bireylerin periodontal tedavisinde DL kullanımı ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada DM'li bireylerdeki enflamasyona eğilimi azaltmak ve iyileşme potansiyelini artırmak amacıyla çalışma grubundaki hastaların tüm periodontal cepleri içerisine DYT&KYD'ye ilaveten DL uygulandı. Lazerli grupta DOS akış oranı, Gİ, SK ve derin bölgelerde cep derinliklerinin daha fazla azalması bu çalışmadaki DL uygulamasının DM'li bireylerdeki iyileşme potansiyelini artırmada ve periodontal enflamasyonun azaltılmasında faydalı etkileri olabileceğini gösteren bulgulardır.

Son yıllarda periodontal hastalıkların aktivitesinin belirlenmesinde kullanılan klinik parametrelerin yetersiz olduğu bildirilmiş ve kimyasal esaslı diagnostik testler kullanılarak DOS'ta çalışılmaya başlanmıştır (291). 1960'lı yıllardan günümüze kadar DOS'un periodontal sağlığın bozulmasıyla hacminin arttığı görüşü mevcuttur. Sağlıklı gingival dokularda eksuda yok ya da çok az miktardadır. Gingival dokularda iltihap arttıkça DOS akışı da artar. Bizim çalışmamızda da periodontal

enflamasyonun şiddeti (Gİ ve SK) ile DOS miktarı arasında ilişki bulunmuştur. Tedavi sonrası DOS miktarlarının T0 ile karşılaştırıldığında her iki grupta azaldığı görüldü. Bu bulgu literatürle uyumlu olarak periodontal enflamasyonun klinik olarak şiddetinin azalmasıyla DOS miktarının da azalacağı bilgileri ile uyumludur.

Periodontal hastalıkların ana etyolojik faktörü olan MDP'deki bakteriler, konakta immün yanıt başlatarak doku enflamasyonu meydana getirmektedirler. Özellikle immün cevapta nötrofiller, T hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar ve epitel hücreleri gibi birçok hücreden salınan ürünler periodontal sağlık ve hastalık sürecinin kontrolünde önemli rollere sahiptirler (292). Lamster (16) ile Giannobile ve ark. (293) periodontal hastalıkların aktivasyonunun saptanmasında DOS'un immünolojik ve biyokimyasal analizlerinin faydalı olacağını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da kollajen yıkımında esas rol oynadığı düşünülen MMP-8'in tespiti için DOS örnekleme yöntemi kullanılmıştır. MMP-8, KP'li bireylerde DOS'daki asıl kollajenaz enzim olup (294), <sup>DOS</sup>MMP-8 seviyesinin periodontitis ile ilişkili doku yıkımının şiddeti ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (283).

KP'li hastaların <sup>DOS</sup>MMP-8 seviyesine periodontal tedavinin etkisini araştıran çeşitli çalışmalar tedaviden sonra önemli azalmalar tespit etmişlerdir (222, 295). Wang ve ark. (296) KP'li hastalarda COPT öncesi ve sonrası <sup>DOS</sup>MMP-8 seviyelerini incelemişler. Tedavi sonrası <sup>DOS</sup>MMP-8 seviyesinde azalma rapor etmişlerdir. Chen ve ark. (195) 16 KP hastasında <sup>DOS</sup>MMP-8 seviyesinin başlangıç periodontal tedaviden sonra azaldığını rapor etmişlerdir. Bizim kontrol grubumuzdaki bulgular literatürde periodontal tedavi sonrası DOS akış oranının ve <sup>DOS</sup>MMP-8 seviyesinin azaldığını rapor eden çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

Literatürde DM'li bireylerde <sup>DOS</sup>MMP-8 seviyesini inceleyen sınırlı sayıda çalışma vardır. Bizim çalışmamızda MMP-8 seviyesinin kontrol grubunda periodontal tedavi sonrası azaldığı görüldü. Bu bulgular literatürde periodontal tedavi sonrası <sup>DOS</sup>MMP-8 seviyesinin azaldığını rapor eden çalışmaların sonuçları ile uyumlu olduğu görülmektedir. DM'li hastaların gingival dokularında yükselmiş miktarda AGEs vardır. Dokularda AGEs'in artışı oksidatif stres artırarak doku hasarının hızlanmasına neden olabileceği rapor edilmektedir (297). Ayrıca AGEs hücrelerdeki (makrofajlar gibi) spesifik reseptörlerle etkileşerek, MMP ve IL-1β gibi



enzim ve sitokinlerin üretimini uyarabileceği bazı araştırmacılar tarafından ifade edilmiştir (298). Fakat Kardeşler ve ark. (299) DM'li gingivitisli/periodontitisli bireyler ile sistemik olarak sağlıklı gingivitisli/periodontitisli bireylerde MMP-8 seviyesinin benzer olduğunu bulmuşlardır. Onlar Tip 2 DM'nin <sup>DOS</sup>MMP-8 seviyesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığını, sadece periodontal hastalığın patogenezi etkileyerek MMP-8 seviyesini değiştirebileceğini önermişlerdir. Yapılan araştırmalarda periodontal tedavi sonrası DM'li olan ve olmayan periodontitisli bireylerin <sup>DOS</sup>MMP-8 seviyelerindeki değişimin benzer olduğu rapor edilmiştir (300). Önceki bu çalışmaların sonuçları DM'nin <sup>DOS</sup>MMP-8 seviyesine önemli etkileri olmadığını daha güçlü bilimsel kanıtları olduğunu göstermektedir.

MMP-8'e periodontal tedavinin etkilerini değerlendiren birçok çalışma mevcut iken lazer ışınlarının bu belirteçlere olan etkilerini inceleyen çalışmalar çok sınırlıdır. Bizde bu çalışmamızda bu mediyatörler üzerine lazer ışınlarının etkilerini inceledik. Sağlam ve ark.'nın (268) DYT&KYD'ye ilave DL uygulamasının klinik ve biyokimyasal etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, MMP-8 miktarının tüm gruplarda azaldığı görülmüştür. Tedavi sonrasında 1. ayda test grubunda klinik parametrelerle beraber MMP-8 seviyesinde anlamlı düzelmeler rapor edilmiştir. Uslu' nun (269) ratlarda yaptığı çalışmada DL uygulanan grupta periodontal dokulardaki MMP-8 düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulmuş, ve DL'in bu etkisi ile doku yıkımını azaltabileceğini belirtmiştir. Bizim çalışmamız DL'in DM'li bireylerdeki <sup>DOS</sup>MMP-8 seviyesine etkilerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu çalışmanın sonucunda lazer uygulanan grupta DOS miktarlarının daha fazla azaldığı ve <sup>DOS</sup>MMP-8 seviyelerindeki değişimlerin ise kontrol grubu ile benzer olduğu görüldü. DOS akış oranındaki bu azalmanın 6. ayda istatistiksel anlamlılık kazandığı görüldü. Bu sonuçlar DL uygulamasının lokal enflamatuvar cevabı azaltabileceğini ve periodontal iyileşme potansiyelini artırabileceğini öneren literatür bilgileri ile uyumludur. Diğer taraftan MMP-8 seviyesinde her iki gruptaki değişimlerin benzer olması DL kullanımının enflamatuvar yanıtındaki etkilerinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca MMP-8 üretimi birçok yapım ve yıkım olayından etkilenebilmektedir. Bu açıdan MMP-8

seviyesinde sadece lokal enflamasyonun azalması ile anlamlı değişimler elde edilmemiş olabilir.

Günümüzdeki bilimsel kanıtlar periodontal hastalıkların etkilerinin sadece ağız içerisi ile sınırlı kalmayıp sistemik etkilere de sahip olduklarını önermektedirler. Yani, periodontal hastalıklar sistemik enflamatuvar cevapla ilişkili olabilir (301). Son çalışmalar periodontal hastalığın önlemesinin veya tedavi edilmesinin DM, hamileliğe bağlı komplikasyonlar ve kardiovasküler hastalık gibi durumlarda önemli klinik etkileri olduğunu göstermiştir (302). Periodontal enflamasyonun varlığı ve şiddeti ile ilişkili olarak bu hastalıkların görülme oranlarının artabileceği birçok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir (303-305).

Akut ve kronik enfeksiyonun glisemik kontrolü etkileyebileceği bilinmektedir (306). Ayrıca HbA<sub>1c</sub> seviyesinde sistemik enflamasyondan etkilenebileceği rapor edilmiştir (307). Periodontal enflamasyonun özellikle sistemik enflamasyonu uyararak glisemik kontrolün kötüleşmesine neden olduğu düşünülmektedir (308). Periodontal tedavi sonrası enflamasyonun azalması lokal olarak enflamasyon belirteçlerinin seviyesinin azalmasına neden olur, böylece bu belirteçlerin sistemik dolaşımdaki seviyeleri de azalabilir. IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi belirteçler CRP gibi akut faz reaktanlarının salınımını indükleyebilir ve hücre içi insülin sinyalini değiştirebilirler (143, 144). Teorik olarak bu belirteçlerin seviyelerindeki azalma DM'nin kontrolüne katkı sağlayabilir. Bu amaçla araştırmacılar periodontal tedavinin glisemik kontrole etkileri üzerine çalışmalar yapmışlardır.

Birçok araştırmacı çalışmalarında COPT'nin glisemik kontrolü iyileştirdiğini öne sürmüştür (309, 310). Stewart ve ark. (311) yalnızca KP'li ve tip 2 DM'li hastalarda yaptıkları çalışmada mekanik tedavi ile HbA<sub>1c</sub> seviyesinde anlamlı azalma tespit ettiklerini ileri sürmüşlerdir. Ancak bu çalışma süresince DM'nin kontrol metodunda değişiklik yapıldığı için periodontal tedavinin glisemik kontrolü ne derece etkilediğinin belirsiz kaldığını öne sürmüşlerdir. Kiran ve ark.'nın (312) yaptığı çalışmada ise periodontal hastalığı olan tip 2 DM'li 44 hastaya mekanik tedavi uygulayarak, HbA<sub>1c</sub> seviyesinde anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Yang ve ark. (313) yaptıkları çalışmada, tip 2 DM'li ve periodontitisli hastalarda başlangıç

periodontal tedavisinden sonra TNF- $\alpha$  ve HbA<sub>1c</sub>'de anlamlı azalma saptandığını, sonuç olarak periodontal tedavinin tip 2 DM'li ve periodontitisli hastalarda TNF- $\alpha$  konsantrasyonunu azaltmak suretiyle HbA<sub>1c</sub> değerini azaltabildiğini ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmaların aksine bazı araştırmacılar mekanik periodontal tedavi ile tip 1 veya tip 2 DM'li hastaların glisemik kontrolünde istatistiksel bir azalma tespit edememişlerdir (314, 315). Bizim çalışmamızda hastalara ait ortalama HbA<sub>1c</sub> seviyelerinin 3 ve 6. aylarda tedavi öncesine göre daha düşük olması literatürde periodontal tedavi ile sistemik enflamatuvar belirteçlerin seviyesinin azalarak glisemik kontrole katkı sağlayacağını rapor eden çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir.

Periodontal tedaviyi takiben HbA<sub>1c</sub> seviyesindeki azalma uzun vadede sürekli olabilirse, DM ile ilişkili morbidite ve mortaliteki azalmaya da katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla, periodontal tedavinin etkinliği artırılarak DM'li bireylerdeki glisemik kontrol üzerinde daha etkin olmak istenmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda DM hastalarında periodontal tedaviye ilave antibiyotik kullanımının glisemik kontrol üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (276, 316). Bazı çalışmalarda ise geleneksel yöntemlere ilaveten antibiyotik, gargara ve irrigasyon yöntemlerinin uygulanmasının glisemik kontrol üzerinde önemli etkileri olmadığı görülmüştür. DM'li hastalarda metabolik kontrolü düzenlemek amacıyla bazı araştırmacılar ise periodontal tedaviye ilaveten çeşitli lazer ışınlarının etkilerini araştırmışlardır (288, 290). Al-Zahrani ve ark. (287) tip 2 DM'li ve KP'li hastaları üç gruba ayırdıkları çalışmalarında ilk gruba sadece DYT&KYD, ikinci gruba DYT&KYD 'ye ilaveten doksisisiklin, üçüncü gruba da DYT&KYD ye ilave 670-nm DL ile fotodinamik lazer tedavisi uygulamışlardır. HbA<sub>1c</sub> seviyesinde de tüm gruplarda azalma bulunmuş sadece doksisisiklin eklenen gruptaki azalmanın diğer gruplardan daha fazla olduğu görülmüştür. Macedo ve ark. (289) yaptıkları çalışmada doksisisiklinle beraber periodontal tedavi uygulanan DM'li hastalarda bir gruba sadece DYT&KYD diğer gruba DYT&KYD'ye ilave 660 nm fotodinamik lazer tedavisi uygulamışlardır. Fotodinamik tedavi uygulanan grupta HbA<sub>1c</sub> seviyesinde kontrol grubuna oranla daha fazla düşüş kaydetmişlerdir. Bu araştırmalarda lazer uygulamalarının glisemik kontrol üzerinde iyileşmeyi artırıcı etkileri olabileceğinin işaretleri görülmekle beraber, çalışmaların sayısının sınırlı

olduğu ve incelenmesi gereken birçok etken olduğu görülmektedir. Diğer taraftan, literatürde DM'li bireylerin periodontal tedavisinde DL kullanımının glisemik kontrole etkilerini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim bulgularımız bu bakımdan literatürdeki ilk veriler olacaklardır. Bu çalışma sonucunda lazer uygulanan grupla kontrol grubu arasında tedavi sonrasında HbA<sub>1c</sub> seviyelerindeki değişimin istatistiksel olarak farklılık göstermediği görüldü, fakat azalma eğilimi lazerli grupta daha fazlaydı. Bu bulgular DM'li bireylerin periodontal tedavisinde kullanılacak DL uygulamasının glisemik kontrolün sağlanmasında ilave katkıları olmadığını göstermektedir. Diğer taraftan, bizim bulgularımız zayıf kanıtlarla olmakla birlikte, lazerli gruptaki azalmaların daha stabil olabileceğinin işaretlerini sunmaktadır.

CRP çeşitli enflamatuvar uyarılara cevap olarak karaciğerden üretilen bir akut faz reaktanı olup, sistemik enflamasyonun bir belirteci olarak kabul edilmektedir (242, 317). Birçok çalışma CRP'nin serumdaki seviyesinin hem periodontal hastalıkların şiddeti ile hem de DM ile ilişkili olarak artabileceğini rapor etmiştir (242). Periodontal hastalığın sebep olduğu konağın enflamatuvar yanıtının sistemik enflamasyon belirteçlerinin de artışı içerdiği birçok araştırmada rapor edilmiştir. CRP seviyesinin artışı da bu ilişkinin bir sonucu olarak düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda ise başarılı periodontal tedavi veya DM tedavisi sonrasında serum CRP seviyesinin düşebileceği rapor edilmiştir (242, 318).

Mohan ve ark. (319) DM'li olan ve olmayan bireylerde periodontal tedavi sonrasında tip 2 DM'li hastaların serum CRP seviyelerinde DM olmayan bireylere göre daha fazla azalma görüldüğünü rapor etmişlerdir. Lalla ve ark. (320) DM'li ve KP'li hastalarda periodontal tedavinin serum CRP üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında periodontal tedavi sonrası CRP seviyesinde önemli bir azalma rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda periodontal tedavi sonrasında serum CRP seviyelerinin her iki grupta da azalmış olması, periodontal enflamasyonun sistemik enflamatuvar cevabı uyararak serum CRP seviyesinde artışa sebep olabileceğini rapor eden çalışmaların sonuçlarını destekleyen bulgulardır.

Periodontal tedaviye ilaveten uygulanan lazerin sistemik enflamatuvar belirteçlere etkisini inceleyen 2 çalışma bulunmaktadır. Giannopoulou ve ark. (272)

DL'nin periodontal dokulara olan etkisini araştırdıkları çalışmalarında, sistemik etkiyi değerlendirmek için başlangıçta, 2 hafta, 2 ay ve 6 ay sonra serum amyloid A ve serum amyloid P düzeylerine bakmışlardır. 2. haftada serum amyloid P seviyesi azalırken 6. ayda anlamlı derecede artmıştır. Serum amyloid A seviyelerinde ise 2. haftada ve 6. ayda anlamlı bir farklılık bulunmazken 6. ayda artış gözlenmiştir. Uslu (269) ise DL uygulamasının serum CRP düzeyine etkisini ratlarda gerçekleştirdiği 30 günlük çalışma ile incelemiştir. Çalışma sonunda serum CRP seviyelerinde lazer ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın bulunmadığını, bu bulgunun periodontal tedavide uygulanan DL'nin periodontal hastalıkların sebep olabileceği sistemik enflamatuvar cevaba kısa dönemde bir katkısının olmadığını rapor etmiştir. DL uygulamasının insanlardaki serum CRP seviyesine etkilerini inceleyen literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan bizim çalışmamız DM'li hastalarda periodontal tedaviye ilaveten kullanılan DL'nin serum CRP seviyesine etkisini değerlendiren ilk çalışma olduğu görülmektedir. Bizim bulgularımız DL uygulamasının serum CRP seviyesine istatistiksel önemde katkıları olmadığını gösterirken, 6 ayın sonunda lazerli grupta CRP seviyesinin 3. ayla benzer seviyede olması, diğer taraftan kontrol grubunda bir artış eğiliminin görülmesi dikkat çeken bir noktadır. CRP seviyesinde görülen değişimlerin iki grupta benzer olması DL'nin faydalı klinik etkilerinin sistemik yansımalarının istatistiksel önemde etkin olmadığını göstermektedir.

Bu çalışmanın bulguları geleneksel yöntemlere ilave DL kullanımının hem CRP hem de HbA<sub>1c</sub> seviyelerinin özellikle uzun dönem stabil kalmasında faydalı olacağını göstermektedir. HbA<sub>1c</sub> seviyesinin CRP seviyesinin düşüşü ile birlikte olması, literatürdeki periodontal hastalığın sebep olduğu sistemik enflamatuvar yanıtın glisemik kontrolün zayıflamasına neden olabileceğini rapor eden çalışmalarla uyumludur. Ayrıca <sup>DO5</sup>MMP-8, serum CRP ve HbA<sub>1c</sub> seviyelerindeki tedavi sonrasındaki değişimlerin çalışma ve kontrol gruplarında benzer olması da, periodontal dokulardaki lokal enflamatuvar yanıtın sistemik etkilerinin olabileceği ile uyumlu bulgulardır.

DM sonucunda dokularda biriken AGEs'in kollajen yıkımına eğilimi artıracakları dşnlmektedir. Bu nedenle, periodontal dokulardaki esas kolajenaz

olan <sup>DOS</sup>MMP-8 seviyesindeki değişimin hem AGEs'le ilişkili olduğu için DM'nin kontrolünün hem de periodontal dokulardaki enflamatuvar durumun değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşünerek bu çalışmayı tasarladık. Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında MMP-8 ve HbA<sub>1c</sub> seviyelerindeki tedavi sonrasındaki değişimlerin benzer olması bu düşünceyi destekleyen bulgulardır.

Bu çalışma bazı sınırlamalara sahiptir;

1. DM ve periodontal hastalık arasındaki ilişkinin iki yönlü olduğu günümüzde kabul edilmektedir. Bu çalışmada DM'nin periodontal hastalık üzerindeki etkilerini değerlendirmek için yukarda anlatıldığı şekilde <sup>DOS</sup>MMP-8 incelenmiştir. Diğer taraftan, periodontal hastalığın DM'ye en önemli etki gücünün dolaşım sistemindeki enflamatuvar belirteçlerin seviyesini artırarak gerçekleştirdiği düşünölmektedir. Bu mekanizmada TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nın önemli rol oynadıkları düşünölmektedir. Bu nedenle hem DOS hem de serumda bu belirteçlerin seviyelerinin değerlendirilmemiş olması önemli bir sınırlamadır.

2. Bu çalışmada HbA<sub>1c</sub> seviyesi incelenerek DM'nin sadece glisemik kontrolü değerlendirilmiştir. Fakat trigliserid, HDL ve LDL gibi faktörlerinde DM'den etkilendikleri bilinmektedir. DM ile ilişkili olabilecek bu serum parametreleride bu çalışmada değerlendirilmemiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

DM'li ve KP'li bireylerde DYT&KYD'ye ilaveten uygulanan DL uygulamasının periodontal iyileşme, sistemik enflamatuvar cevap ve glisemik kontrole etkilerinin incelendiği bu çalışmada şu sonuçlara varılmıştır;

1. DM'li bireylerde DYT&KYD'nin klinik periodontal parametrelerde iyileşmelere, <sup>DOS</sup>MMP-8, serum CRP ve HbA<sub>1c</sub> seviyelerinde ise azalmaya sebep olabileceği görüldü.

2. Çalışma grubunda Gİ, SK değerlerindeki azalmaların daha fazla olması, DL uygulamasının klinik olarak periodontal enflamasyonun azaltılmasında ilave katkıları olabileceğini işaret etmektedir.

3. Çalışma grubunda özellikle derin ceplerin bulunduğu bölgelerdeki SD'lerin daha fazla azalması, DL'nin geleneksel yöntemlere göre ulaşılması zor alanlarda daha etkili olabileceğini gösterebilir.

4. İki grup arasında KAS'daki değişimlerin benzer olduğu görüldü. Bu sonuç DL kullanımının periodontal dokuların iyileşme potansiyelini etkilerinin sınırlı olduğunu göstermektedir.

5. Çalışma grubunda DOS miktarının daha fazla azalması, DL uygulamasının klinik olarak periodontal enflamasyonu azalttığını gösteren klinik indeks değerlerini desteklemektedir.

6. İki grup arasında <sup>DOS</sup>MMP-8 seviyelerindeki değişimlerin benzer olduğu görüldü. Bununla birlikte lazerli gruptaki azalmaların sayısal olarak daha fazla olduğu da tespit edildi. Bu sonuç periodontal iyileşme sırasındaki konağın lokal yanıtına DL ışınlarının etkilerinin sınırlı olabileceğini göstermektedir.

7. Çalışma grubunda serum CRP seviyelerindeki değişimin kontrol grubu ile benzer olması, DL'nin sistemik enflamatuvar yanıtındaki etkilerinin de sınırlı olduğunu göstermektedir.

**8.** HbA<sub>1c</sub> seviyelerindeki değişimlerin iki grup arasında istatistiksel önemde farklılık göstermediği, fakat tedavi sonrasındaki azalmaların rakamsal olarak lazerli grupta daha fazla olduğu görüldü. Bu bulgu, DL kullanımının glisemik kontrole sınırlı etkinlerinin olabileceğini göstermektedir.

**9.** Bu çalışmanın sonuçları DM'li ve KP'li bireylerin tedavisinde DL kullanımının periodontal enflamasyonun azaltılmasında önemli faydaları olabileceğini göstermektedir.

**10.** DL kullanımının <sup>DOS</sup>MMP-8 ve KAS'a etkilerinin sınırlı olması, kayıp periodontal dokuların geri kazanılmasındaki etkilerinin yeterli olmadığını göstermektedir.

**11.** DL uygulanmasının serum CRP ve HbA<sub>1c</sub> seviyesine etkilerinin de klinik olarak yeterli düzeyde olmadığı görülmektedir.

**12.** Bu çalışmanın bulguları, DM'li bireylerin sistemik enflamatuvar cevaplarına ve glisemik kontrollerine DL'nin etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini işaret etmektedirler.



## KAYNAKLAR

1. Burgess, E. D. (2001). The effect of hypertension in diabetes. *Adv Exp Med Biol.* 498. 115-117.
2. Mishima, Y., Kuyama, A., Tada, A., Takahashi, K., Ishioka, T., Kibata, M. (2001). Relationship between serum tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in obese men with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 52 (2). 119-123.
3. Oliver, R. C., Brown, L. J., Loe, H. (1998). Periodontal diseases in the United States population. *J Periodontol.* 69 (2). 269-278.
4. Loe, H. (1993). Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 16 (1). 329-334.
5. Abbass, M. M., Korany, N. S., Salama, A. H., Dmytryk, J. J., Safiejko-Mrocza, B. (2012). The relationship between receptor for advanced glycation end products expression and the severity of periodontal disease in the gingiva of diabetic and non diabetic periodontitis patients. *Arch Oral Biol.* 57 (10). 1342-1354.
6. Mealey, B. L., Oates, T. W., American Academy of, P. (2006). Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol.* 77 (8). 1289-1303.
7. Demmer, R. T., Desvarieux, M., Holtfreter, B., Jacobs, D. R., Jr., Wallaschofski, H., Nauck, M. ve diğeri. (2010). Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care.* 33 (5). 1037-1043.
8. Navarro-Sanchez, A. B., Faria-Almeida, R., Bascones-Martinez, A. (2007). Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological

- response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *J Clin Periodontol.* 34 (10). 835-843.
9. Kolb, H., Mandrup-Poulsen, T. (2010). The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia.* 53 (1). 10-20.
  10. Karjalainen, K. M., Knuutila, M. L., von Dickhoff, K. J. (1994). Association of the severity of periodontal disease with organ complications in type 1 diabetic patients. *J Periodontol.* 65 (11). 1067-1072.
  11. Drisko, C. L., Cochran, D. L., Blieden, T., Bouwsma, O. J., Cohen, R. E., Damoulis, P. ve diğeri. (2000). Position paper: sonic and ultrasonic scalers in periodontics. Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. *J Periodontol.* 71 (11). 1792-1801.
  12. Cernavin, I., Pugatschew, A., de Boer, N., Tyas, M. J. (1994). Laser applications in dentistry: a review of the literature. *Aust Dent J.* 39 (1). 28-32.
  13. Aoki, A., Sasaki, K. M., Watanabe, H., Ishikawa, I. (2004). Lasers in nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000.* 36. 59-97.
  14. Dukic, W., Bago, I., Aurer, A., Roguljic, M. (2013). Clinical effectiveness of diode laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized clinical study. *J Periodontol.* 84 (8). 1111-1117.
  15. Caruso, U., Nastri, L., Piccolomini, R., d'Ercole, S., Mazza, C., Guida, L. (2008). Use of diode laser 980 nm as adjunctive therapy in the treatment of chronic periodontitis. A randomized controlled clinical trial. *New Microbiol.* 31 (4). 513-518.
  16. Lamster, I. B. (1997). Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. *Ann Periodontol.* 2 (1). 123-137.
  17. Schenck, K., Poppelsdorf, D., Denis, C., Tollefsen, T. (1993). Levels of salivary IgA antibodies reactive with bacteria from dental plaque are associated with susceptibility to experimental gingivitis. *J Clin Periodontol.* 20 (6). 411-417.
  18. Sorsa, T., Ding, Y. L., Ingman, T., Salo, T., Westerlund, U., Haapasalo, M. ve diğeri. (1995). Cellular source, activation and inhibition of dental plaque collagenase. *J Clin Periodontol.* 22 (9). 709-717.

19. Engebretson, S., Kocher, T. (2013). Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 84 (4 Suppl). S153-169.
20. Erdoğan, G. (2005). *Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik*. 2 edMn Nobel Kitabevi.
21. Association, A. D. (2011). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 34. S62-S69.
22. Mealey, B. L., Ocampo, G. L. (2007). Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol 2000*. 44. 127-153.
23. Brunetti, A., Chiefari, E., Foti, D. (2014). Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 5 (2). 128-140.
24. Association, A. D. (2014). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 37. S81-S90.
25. Stumvoll, M., Goldstein, B. J., van Haeften, T. W. (2008). Type 2 diabetes: pathogenesis and treatment. *Lancet*. 371 (9631). 2153-2156.
26. Unger, R. H. (2008). Reinventing type 2 diabetes: pathogenesis, treatment, and prevention. *JAMA*. 299 (10). 1185-1187.
27. Groop, L., Forsblom, C., Lehtovirta, M., Tuomi, T., Karanko, S., Nissen, M. ve diğerleri. (1996). Metabolic consequences of a family history of NIDDM (the Botnia study): evidence for sex-specific parental effects. *Diabetes*. 45 (11). 1585-1593.
28. Hossain, P., Kavar, B., El Nahas, M. (2007). Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med*. 356 (3). 213-215.
29. Mealey, B. L., Moritz, A. J. (2003). Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontol 2000*. 32. 59-81.
30. Kondo, T., Motoshima, H., Igata, M., Kawashima, J., Matsumura, T., Kai, H. ve diğerleri. (2014). The role of heat shock response in insulin resistance and diabetes. *Diabetes Metab J*. 38 (2). 100-106.
31. Ueki, K., Kondo, T., Kahn, C. R. (2004). Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine

- phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms. *Mol Cell Biol.* 24 (12). 5434-5446.
32. Zimmet, P., Alberti, K. G., Shaw, J. (2001). Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature.* 414 (6865). 782-787.
  33. King, H., Aubert, R. E., Herman, W. H. (1998). Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care.* 21 (9). 1414-1431.
  34. Satman, I., Yilmaz, T., Sengul, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S. ve diğ erleri. (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care.* 25 (9). 1551-1556.
  35. Tuite-McDonnell, M., Griffen, A. L., Moeschberger, M. L., Dalton, R. E., Fuerst, P. A., Leys, E. J. (1997). Concordance of Porphyromonas gingivalis colonization in families. *J Clin Microbiol.* 35 (2). 455-461.
  36. Brownlee, M., Cerami, A. (1981). The biochemistry of the complications of diabetes mellitus. *Annu Rev Biochem.* 50. 385-432.
  37. Vernillo, A. T. (2001). Diabetes mellitus: Relevance to dental treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 91 (3). 263-270.
  38. Weykamp, C., John, W. G., Mosca, A. (2009). A review of the challenge in measuring hemoglobin A1c. *J Diabetes Sci Technol.* 3 (3). 439-445.
  39. Jovanovic, L., Peterson, C. M. (1981). The clinical utility of glycosylated hemoglobin. *Am J Med.* 70 (2). 331-338.
  40. Kowall, B., Rathmann, W. (2013). HbA1c for diagnosis of type 2 diabetes. Is there an optimal cut point to assess high risk of diabetes complications, and how well does the 6.5% cutoff perform? *Diabetes Metab Syndr Obes.* 6. 477-491.
  41. Rees, T. D. (1994). The diabetic dental patient. *Dent Clin North Am.* 38 (3). 447-463.
  42. Rodrigues, D. C., Taba, M. J., Novaes, A. B., Souza, S. L., Grisi, M. F. (2003). Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol.* 74 (9). 1361-1367.

43. 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 HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 25 (2). 275-278.
44. Association, A. (2001). Report of the expert committee on the diagnosis and clasification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 20. 5-20.
45. Koro, C. E., Bowlin, S. J., Bourgeois, N., Fedder, D. O. (2004). Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. *Diabetes Care*. 27 (1). 17-20.
46. Dankner, R., Bergman, M., Danoff, A., Qureshi, S., Whitford, I., Kaviani, N. ve diğlerleri. (2013). The metabolic deterioration that antedates diabetes: personal trajectories of HbA(1c) and fasting glucose as early indicators and possible triggers for intervention. *Diabetes Metab Res Rev*. 29 (1). 1-7.
47. Öztürk, A., Keskin, A. (2003). *Diş Hekimliğinde Tıbbi Sorunlar*Özyurt Matbaacılık.
48. Mogensen, C. E., Christensen, C. K., Vittinghus, E. (1983). The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. 32 Suppl 2. 64-78.
49. Congdon, N. G., Friedman, D. S., Lietman, T. (2003). Important causes of visual impairment in the world today. *JAMA*. 290 (15). 2057-2060.
50. Dong, L., Lv, X. Y., Wang, B. J., Wang, Y. Q., Mu, H., Feng, Z. L. ve diğlerleri. (2014). Association of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)2518A/G polymorphism with proliferative diabetic retinopathy in northern Chinese type 2 diabetes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.
51. Koloğlu, S. (1996). *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. Vol. 1. Mn Nobel Yayınevi. 433-501.
52. Salcedo-Rocha, A. L., Garcia-de-Alba-Garcia, J. E., Velasquez-Herrera, J. G., Barba-Gonzalez, E. A. (2011). Oral Health: Validation of a questionnaire of self-perception and self-care habits in Diabetes Mellitus 2, hypertensive and obese patients. The UISESS-B scale. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 16 (6). e834-839.

53. Lalla, E., Papapanou, P. N. (2011). Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 7 (12). 738-748.
54. Lamster, I. B., Kunzel, C., Lalla, E. (2012). Diabetes mellitus and oral health care: time for the next step. *J Am Dent Assoc.* 143 (3). 208-210.
55. Zachariassen, R. D. (1992). Diabetes mellitus and xerostomia. *Compendium.* 13 (4). 314, 316, 318-322 passim.
56. Zachariassen, R. D. (1996). Xerostomia and the diabetic patient. *J Gt Houst Dent Soc.* 67 (7). 10-13.
57. Quirino, M. R., Birman, E. G., Paula, C. R. (1995). Oral manifestations of diabetes mellitus in controlled and uncontrolled patients. *Braz Dent J.* 6 (2). 131-136.
58. Lindhe, J., Lang, N.P., Karring, T. (2008). *Clinic Periodontology and Implant Dentistry.* 5 ed. Vol. 1. Blackwell PublishingLtd.
59. Armitage, G. C. (1995). Clinical evaluation of periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 7. 39-53.
60. Slots, J., Ting, M. (1999). Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis in human periodontal disease: occurrence and treatment. *Periodontol 2000.* 20. 82-121.
61. Slots, J. (2004). Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol.* 75. 1553–1565.
62. Dentino A, L. S., Mailhot J, Hefti A. F. (2013). Principles of periodontology. *Periodontol 2000* 61. 16-53.
63. Petersen, P. E., Ogawa, H. (2012). The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontol 2000.* 60 (1). 15-39.
64. Hugoson, A., Norderyd, O. (2008). Has the prevalence of periodontitis changed during the last 30 years? *J Clin Periodontol.* 35 (8 Suppl). 338-345.
65. Slots, J. (2013). Periodontology: past, present, perspectives. *Periodontol 2000.* 62 (1). 7-19.
66. Baelum, V., Lopez, R. (2013). Periodontal disease epidemiology - learned and unlearned? *Periodontol 2000.* 62 (1). 37-58.

67. Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 4 (1). 1-6.
68. Çağlayan, G. (2010). *PERİODONTOLOJİ*. Vol. 1. Hacettepe Üniversitesi.
69. Page, R. C., Kornman, K. S. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000.* 14. 9-11.
70. Socransky, S. S., Haffajee, A. D. (1994). Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. *Periodontol 2000.* 5. 7-25.
71. Palmer, R. J., Jr., Gordon, S. M., Cisar, J. O., Kolenbrander, P. E. (2003). Coaggregation-mediated interactions of streptococci and actinomyces detected in initial human dental plaque. *J Bacteriol.* 185 (11). 3400-3409.
72. Socransky, S. S., Haffajee, A. D. (1992). The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol.* 63 (4 Suppl). 322-331.
73. Listgarten, M. A. (1976). Structure of the microbial flora associated with periodontal health and disease in man. A light and electron microscopic study. *J Periodontol.* 47 (1). 1-18.
74. Bassler, B. L. (1999). How bacteria talk to each other: regulation of gene expression by quorum sensing. *Curr Opin Microbiol.* 2 (6). 582-587.
75. Suntharalingam, P. Cvitkovitch, D. G. (2005). Quorum sensing in streptococcal biofilm formation. *Trends Microbiol.* 13 (1). 3-6.
76. Mah, T. F., O'Toole, G. A. (2001). Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol.* 9 (1). 34-39.
77. Aas, J. A., Paster, B. J., Stokes, L. N., Olsen, I., Dewhirst, F. E. (2005). Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol.* 43 (11). 5721-5732.
78. Kroes, I., Lepp, P. W., Relman, D. A. (1999). Bacterial diversity within the human subgingival crevice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 96 (25). 14547-14552.
79. Paster, B. J., Boches, S. K., Galvin, J. L., Ericson, R. E., Lau, C. N., Levanos, V. A. ve diğeri. (2001). Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol.* 183 (12). 3770-3783.
80. Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C., Kent, R. L., Jr. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 25 (2). 134-144.

81. Newman, M. G., Takei, H. H., Carranza, F. A. . (2006). *Carranza's Clinical Periodontology*. Vol. 10 ed. PA.: W.B. Saunders Company.
82. Lindhe, J., Ranney, R., Lamster, I., Charles, A., Chung, C.P., Flemmig, T., Kinane, D., Listgarten, M., Löe, H., Schoor, R., Seymour, G., Somerman, M., (1999). Consensus Report: Chronic Periodontitis. *Annals of Periodontology*. 4. 38.
83. Cobb, C. M. (1996). Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Ann Periodontol*. 1 (1). 443-490.
84. Badersten, A., Nilveus, R., Egelberg, J. (1981). Effect of nonsurgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*. 8 (1). 57-72.
85. Badersten, A., Niveus, R., Egelberg, J. (1987). 4-year observations of basic periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 14 (8). 438-444.
86. Ishikawa, I., Baehni, P. (2004). Nonsurgical periodontal therapy--where do we stand now? *Periodontol 2000*. 36. 9-13.
87. Oda, S., Nitta, H., Setoguchi, T., Izumi, Y., Ishikawa, I. (2004). Current concepts and advances in manual and power-driven instrumentation. *Periodontol 2000*. 36. 45-58.
88. Ishikawa, I., Aoki, A., Takasaki, A. A., Mizutani, K., Sasaki, K. M., Izumi, Y. (2009). Application of lasers in periodontics: true innovation or myth? *Periodontol 2000*. 50. 90-126.
89. Gutknecht N, Z. R., Lampert F. . (2001). Lasers in periodontology: state of the art. . *J Oral Laser Appl* 1. 169-179.
90. Polson, A. M., Frederick, G. T., Ladenheim, S. Hanes, P. J. (1984). The production of a root surface smear layer by instrumentation and its removal by citric acid. *J Periodontol*. 55 (8). 443-446.
91. Aoki, A., Ando, Y., Watanabe, H., Ishikawa, I. (1994). In vitro studies on laser scaling of subgingival calculus with an erbium:YAG laser. *J Periodontol*. 65 (12). 1097-1106.
92. Keller U, H. R. (1995). Experimental removal of subgingival calculus with an Er:YAG laser. ter. *Proc SPIE*. 2623. 189-198.



93. Kimura, Y., Yu, D. G., Kinoshita, J., Hossain, M., Yokoyama, K., Murakami, Y. ve diğ erleri. (2001). Effects of erbium, chromium:YSGG laser irradiation on root surface: morphological and atomic analytical studies. *J Clin Laser Med Surg.* 19 (2). 69-72.
94. Pourzarandian, A., Watanabe, H., Aoki, A., Ichinose, S., Sasaki, K. M., Nitta, H. ve diğ erleri. (2004). Histological and TEM examination of early stages of bone healing after Er:YAG laser irradiation. *Photomed Laser Surg.* 22 (4). 342-350.
95. Sasaki, K. M., Aoki, A., Ichinose, S., Ishikawa, I. (2002). Ultrastructural analysis of bone tissue irradiated by Er:YAG Laser. *Lasers Surg Med.* 31 (5). 322-332.
96. Sasaki, K. M., Aoki, A., Ichinose, S., Yoshino, T., Yamada, S., Ishikawa, I. (2002). Scanning electron microscopy and Fourier transformed infrared spectroscopy analysis of bone removal using Er:YAG and CO2 lasers. *J Periodontol.* 73 (6). 643-652.
97. Pick, R. M., Colvard, M. D. (1993). Current status of lasers in soft tissue dental surgery. *J Periodontol.* 64 (7). 589-602.
98. Rossmann, J. A., Cobb, C. M. (1995). Lasers in periodontal therapy. *Periodontol 2000.* 9. 150-164.
99. Wyman, A., Duffy, S., Sweetland, H. M., Sharp, F., Rogers, K. (1992). Preliminary evaluation of a new high power diode laser. *Lasers Surg Med.* 12 (5). 506-509.
100. Stock, K., Stegmayer, T., Graser, R., Forster, W., Hibst, R. (2012). Comparison of different focusing fiber tips for improved oral diode laser surgery. *Lasers Surg Med.* 44 (10). 815-823.
101. Romanos, G., Nentwig, G. H. (1999). Diode laser (980 nm) in oral and maxillofacial surgical procedures: clinical observations based on clinical applications. *J Clin Laser Med Surg.* 17 (5). 193-197.
102. Moritz, A., Gutknecht, N., Doertbudak, O., Goharkhay, K., Schoop, U., Schauer, P. ve diğ erleri. (1997). Bacterial reduction in periodontal pockets through irradiation with a diode laser: a pilot study. *J Clin Laser Med Surg.* 15 (1). 33-37.

103. Moritz, A., Schoop, U., Goharkhay, K., Schauer, P., Doertbudak, O., Wernisch, J. ve diğ erleri. (1998). Treatment of periodontal pockets with a diode laser. *Lasers Surg Med.* 22 (5). 302-311.
104. Aykol, G., Baser, U., Maden, I., Kazak, Z., Onan, U., Tanrikulu-Kucuk, S. ve diğ erleri. (2011). The effect of low-level laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment. *J Periodontol.* 82 (3). 481-488.
105. Makhlof, M., Dahaba, M. M., Tuner, J., Eissa, S. A., Harhash, T. A. (2012). Effect of adjunctive low level laser therapy (LLLT) on nonsurgical treatment of chronic periodontitis. *Photomed Laser Surg.* 30 (3). 160-166.
106. Page, R. C., Offenbacher, S., Schroeder, H. E., Seymour, G. J., Kornman, K. S. (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000.* 14. 216-248.
107. Beck, J. D., Slade, G., Offenbacher, S. (2000). Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. *Periodontol 2000.* 23. 110-120.
108. Ebersole, J. L., Machen, R. L., Steffen, M. J., Willmann, D. E. (1997). Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol.* 107 (2). 347-352.
109. Weidlich, P., Cimo es, R., Pannuti, C. M., Oppermann, R. V. (2008). Association between periodontal diseases and systemic diseases. *Braz Oral Res.* 22 Suppl 1. 32-43.
110. Lockhart, P. B., Brennan, M. T., Sasser, H. C., Fox, P. C., Paster, B. J., Bahrani-Mougeot, F. K. (2008). Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation.* 117 (24). 3118-3125.
111. Ebersole, J. L., Singer, R. E., Steffensen, B., Filloon, T., Kornman, K. S. (1993). Inflammatory mediators and immunoglobulins in GCF from healthy, gingivitis and periodontitis sites. *J Periodontal Res.* 28 (6 Pt 2). 543-546.
112. Lamster, I. B., Novak, M. J. (1992). Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 3 (1-2). 31-60.
113. Page, R. C. (1991). The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res.* 26 (3 Pt 2). 230-242.

114. Ranney, R. R. (1991). Immunologic mechanisms of pathogenesis in periodontal diseases: an assessment. *J Periodontal Res.* 26 (3 Pt 2). 243-254.
115. Vidal, F., Figueredo, C. M., Cordovil, I., Fischer, R. G. (2009). Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. *J Periodontol.* 80 (5). 786-791.
116. Armitage, G. C. (2000). Periodontal infections and cardiovascular disease--how strong is the association? *Oral Dis.* 6 (6). 335-350.
117. Bullon, P., Morillo, J. M., Ramirez-Tortosa, M. C., Quiles, J. L., Newman, H. N., Battino, M. (2009). Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? *J Dent Res.* 88 (6). 503-518.
118. Piconi, S., Trabattoni, D., Luraghi, C., Perilli, E., Borelli, M., Pacei, M. ve diğ erleri. (2009). Treatment of periodontal disease results in improvements in endothelial dysfunction and reduction of the carotid intima-media thickness. *FASEB J.* 23 (4). 1196-1204.
119. Nakano, K., Nemoto, H., Nomura, R., Inaba, H., Yoshioka, H., Taniguchi, K. ve diğ erleri. (2009). Detection of oral bacteria in cardiovascular specimens. *Oral Microbiol Immunol.* 24 (1). 64-68.
120. Sheiham, A., Watt, R. G. (2000). The common risk factor approach: a rational basis for promoting oral health. *Community Dent Oral Epidemiol.* 28 (6). 399-406.
121. Soskolne, W. A. (1998). Epidemiological and clinical aspects of periodontal diseases in diabetics. *Ann Periodontol.* 3 (1). 3-12.
122. Genco, R. J., Borgnakke, W. S. (2013). Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000.* 62 (1). 59-94.
123. Taylor, G. W., Burt, B. A., Becker, M. P., Genco, R. J., Shlossman, M., Knowler, W. C. ve diğ erleri. (1996). Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* 67 (10 Suppl). 1085-1093.
124. Taylor, G. W. (2001). Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol.* 6 (1). 99-112.

125. Saremi, A., Nelson, R. G., Tulloch-Reid, M., Hanson, R. L., Sievers, M. L., Taylor, G. W. ve diğerleri. (2005). Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 28 (1). 27-32.
126. Shultis, W. A., Weil, E. J., Looker, H. C., Curtis, J. M., Shlossman, M., Genco, R. J. ve diğerleri. (2007). Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 30 (2). 306-311.
127. Taylor, J. J., Preshaw, P. M., Lalla, E. (2013). A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol*. 40 Suppl 14. S113-134.
128. Grover, H. S., Luthra, S. (2013). Molecular mechanisms involved in the bidirectional relationship between diabetes mellitus and periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol*. 17 (3). 292-301.
129. Makiura, N., Ojima, M., Kou, Y., Furuta, N., Okahashi, N., Shizukuishi, S. ve diğerleri. (2008). Relationship of Porphyromonas gingivalis with glycemic level in patients with type 2 diabetes following periodontal treatment. *Oral Microbiol Immunol*. 23 (4). 348-351.
130. Sugano, N., Ikeda, K., Oshikawa, M., Sawamoto, Y., Tanaka, H., Ito, K. (2004). Differential cytokine induction by two types of Porphyromonas gingivalis. *Oral Microbiol Immunol*. 19 (2). 121-123.
131. Nishihara, R., Sugano, N., Takano, M., Shimada, T., Tanaka, H., Oka, S. ve diğerleri. (2009). The effect of Porphyromonas gingivalis infection on cytokine levels in type 2 diabetic mice. *J Periodontal Res*. 44 (3). 305-310.
132. Nishimura, F., Iwamoto, Y., Mineshiba, J., Shimizu, A., Soga, Y., Murayama, Y. (2003). Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor-alpha in a 2-way relationship. *J Periodontol*. 74 (1). 97-102.
133. Bretz, W. A., Weyant, R. J., Corby, P. M., Ren, D., Weissfeld, L., Kritchevsky, S. B. ve diğerleri. (2005). Systemic inflammatory markers, periodontal diseases, and periodontal infections in an elderly population. *J Am Geriatr Soc*. 53 (9). 1532-1537.

134. Engebretson, S., Chertog, R., Nichols, A., Hey-Hadavi, J., Celenti, R., Grbic, J. (2007). Plasma levels of tumour necrosis factor-alpha in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Clin Periodontol.* 34 (1). 18-24.
135. Paraskevas, S., Huizinga, J. D., Loos, B. G. (2008). A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol.* 35 (4). 277-290.
136. Kanety, H., Feinstein, R., Papa, M. Z., Hemi, R., Karasik, A. (1995). Tumor necrosis factor alpha-induced phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1). Possible mechanism for suppression of insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of IRS-1. *J Biol Chem.* 270 (40). 23780-23784.
137. Iacopino, A. M. (2001). Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. *Ann Periodontol.* 6 (1). 125-137.
138. Elter, J. R., Hinderliter, A. L., Offenbacher, S., Beck, J. D., Caughey, M., Brodala, N. ve diğ erleri. (2006). The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial. *Am Heart J.* 151 (1). 47.
139. Serrano-Rios, M., Corbaton, A. (2005). [Diabetes mellitus, heart failure and mortality]. *Med Clin (Barc).* 125 (5). 182-183.
140. Williams, R. C., Jr.Mahan, C. J. (1960). Periodontal disease and diabetes in young adults. *J Am Med Assoc.* 172. 776-778.
141. Simpson, T. C., Needleman, I., Wild, S. H., Moles, D. R., Mills, E. J. (2010). Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* (5). CD004714.
142. Teeuw, W. J., Gerdes, V. E., Loos, B. G. (2010). Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 33 (2). 421-427.
143. Rotter, V., Nagaev, I., Smith, U. (2003). Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem.* 278 (46). 45777-45784.
144. Hotamisligil, G. S. (2000). Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 24 Suppl 4. S23-27.

145. Pickup, J. C., Mattock, M. B., Chusney, G. D., Burt, D. (1997). NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*. 40 (11). 1286-1292.
146. Feingold, K. R., Grunfeld, C. (1992). Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes*. 41 Suppl 2. 97-101.
147. Ling, P. R., Istfan, N. W., Colon, E., Bistran, B. R. (1995). Differential effects of interleukin-1 receptor antagonist in cytokine- and endotoxin-treated rats. *Am J Physiol*. 268 (2 Pt 1). E255-261.
148. Souza, K. L., Gurgul-Convey, E., Elsner, M., Lenzen, S. (2008). Interaction between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in insulin-producing cells. *J Endocrinol*. 197 (1). 139-150.
149. Mealey, B. L., *Diabetes mellitus*, in *Periodontal medicine*, Rose, L. F., Genco, R. J., Mealey, B. L., Cohen, D. W., Editor 2000, BC Decker Publishers: Toronto. p. 121-150.
150. Agwunobi, A. O., Reid, C., Maycock, P., Little, R. A., Carlson, G. L. (2000). Insulin resistance and substrate utilization in human endotoxemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 85 (10). 3770-3778.
151. Vassiliadis, S., Dragiotis, V., Protopapadakis, E., Athanassakis, I., Mitlianga, P., Konidaris, K. ve diğeri. (1999). The destructive action of IL-1alpha and IL-1beta in IDDM is a multistage process: evidence and confirmation by apoptotic studies, induction of intermediates and electron microscopy. *Mediators Inflamm*. 8 (2). 85-91.
152. Sjöholm, A. (1998). Aspects of novel sites of regulation of the insulin stimulus-secretion coupling in normal and diabetic pancreatic islets. *Endocrine*. 9 (1). 1-13.
153. Moller, D. E. (2000). Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 11 (6). 212-217.
154. Qi, C., Pekala, P. H. (2000). Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in adipocytes. *Proc Soc Exp Biol Med*. 223 (2). 128-135.
155. Zambon, J. J., Reynolds, H., Fisher, J. G., Shlossman, M., Dunford, R., Genco, R. J. (1988). Microbiological and immunological studies of adult

- periodontitis in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* 59 (1). 23-31.
156. Mealey, B. (1999). Diabetes and periodontal diseases. *J Periodontol.* 70 (8). 935-949.
  157. Gurav, A., Jadhav, V. (2011). Periodontitis and risk of diabetes mellitus. *J Diabetes.* 3 (1). 21-28.
  158. Manouchehr-Pour, M., Spagnuolo, P. J., Rodman, H. M., Bissada, N. F. (1981). Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease. *J Periodontol.* 52 (8). 410-415.
  159. McMullen, J. A., Van Dyke, T. E., Horoszewicz, H. U., Genco, R. J. (1981). Neutrophil chemotaxis in individuals with advanced periodontal disease and a genetic predisposition to diabetes mellitus. *J Periodontol.* 52 (4). 167-173.
  160. Festa, A., D'Agostino, R., Jr., Howard, G., Mykkanen, L., Tracy, R. P., Haffner, S. M. (2000). Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation.* 102 (1). 42-47.
  161. Iacopino, A. M., Cutler, C. W. (2000). Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol.* 71 (8). 1375-1384.
  162. Costa Rosa, L. F., Safi, D. A., Cury, Y., Curi, R. (1996). The effect of insulin on macrophage metabolism and function. *Cell Biochem Funct.* 14 (1). 33-42.
  163. Otton, R., Mendonca, J. R., Curi, R. (2002). Diabetes causes marked changes in lymphocyte metabolism. *J Endocrinol.* 174 (1). 55-61.
  164. Gray, G. R., Stamatoyannopoulos, G., Naiman, S. C., Kliman, M. R., Klebanoff, S. J., Austin, T. ve diğeri. (1973). Neutrophil dysfunction, chronic granulomatous disease, and non-spherocytic haemolytic anaemia caused by complete deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Lancet.* 2 (7828). 530-534.
  165. Roos, D., van Zwieten, R., Wijnen, J. T., Gomez-Gallego, F., de Boer, M., Stevens, D. ve diğeri. (1999). Molecular basis and enzymatic properties of glucose 6-phosphate dehydrogenase volendam, leading to chronic

- nonspherocytic anemia, granulocyte dysfunction, and increased susceptibility to infections. *Blood*. 94 (9). 2955-2962.
166. Newsholme, P., Lima, M. M., Procopio, J., Pithon-Curi, T. C., Doi, S. Q., Bazotte, R. B. ve diğerleri. (2003). Glutamine and glutamate as vital metabolites. *Braz J Med Biol Res*. 36 (2). 153-163.
  167. Curi, R., Lagranha, C. J., Doi, S. Q., Sellitti, D. F., Procopio, J., Pithon-Curi, T. C. ve diğerleri. (2005). Molecular mechanisms of glutamine action. *J Cell Physiol*. 204 (2). 392-401.
  168. Listgarten, M. A., Ricker, F. H., Jr., Laster, L., Shapiro, J., Cohen, D. W. (1974). Vascular basement lamina thickness in the normal and inflamed gingiva of diabetics and non-diabetics. *J Periodontol*. 45 (9). 676-684.
  169. Skyler, J. S., *Relation of metabolic control of diabetes mellitus to chronic complications*, in *Ellenberg and Rifkin's diabetes mellitus*, Rifkin, H., Porte, D.Jr., Editor 1990, Elsevier: New York. p. 856-879.
  170. Ramamurthy, N. S., Zebrowski, E. J., Golub, L. M. (1974). Insulin reversal of alloxan-diabetes induced changes in gingival collagen metabolism of the rat. *J Periodontal Res*. 9 (3). 199-206.
  171. Sorsa, T., Ingman, T., Suomalainen, K., Halinen, S., Saari, H., Konttinen, Y. T. ve diğerleri. (1992). Cellular source and tetracycline-inhibition of gingival crevicular fluid collagenase of patients with labile diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 19 (2). 146-149.
  172. Monnier, V. M., Mustata, G. T., Biemel, K. L., Reihl, O., Lederer, M. O., Zhenyu, D. ve diğerleri. (2005). Cross-linking of the extracellular matrix by the maillard reaction in aging and diabetes: an update on "a puzzle nearing resolution". *Ann N Y Acad Sci*. 1043. 533-544.
  173. Wang, X., Shen, X., Li, X., Agrawal, C. M. (2002). Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone*. 31 (1). 1-7.
  174. Vashishth, D., Gibson, G. J., Khoury, J. I., Schaffler, M. B., Kimura, J., Fyhrie, D. P. (2001). Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone*. 28 (2). 195-201.
  175. Salvi, G. E., Yalda, B., Collins, J. G., Jones, B. H., Smith, F. W., Arnold, R. R. ve diğerleri. (1997). Inflammatory mediator response as a potential risk



- marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol.* 68 (2). 127-135.
176. Monnier, V. M., Glomb, M., Elgawish, A., Sell, D. R. (1996). The mechanism of collagen cross-linking in diabetes: a puzzle nearing resolution. *Diabetes.* 45 Suppl 3. S67-72.
177. Golub, L. M., Lee, H. M., Ryan, M. E., Giannobile, W. V., Payne, J., Sorsa, T. (1998). Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv Dent Res.* 12 (2). 12-26.
178. Ryan, M. E., Ramamurthy, N. S., Sorsa, T., Golub, L. M. (1999). MMP-mediated events in diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 878. 311-334.
179. Verzijl, N., DeGroot, J., Ben, Z. C., Brau-Benjamin, O., Maroudas, A., Bank, R. A. ve diğerleri. (2002). Crosslinking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage: a possible mechanism through which age is a risk factor for osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 46 (1). 114-123.
180. Santana, R. B., Xu, L., Chase, H. B., Amar, S., Graves, D. T., Trackman, P. C. (2003). A role for advanced glycation end products in diminished bone healing in type 1 diabetes. *Diabetes.* 52 (6). 1502-1510.
181. Okazaki, R., Totsuka, Y., Hamano, K., Ajima, M., Miura, M., Hirota, Y. ve diğerleri. (1997). Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab.* 82 (9). 2915-2920.
182. Cloos, C., Wahl, P., Hasslacher, C., Traber, L., Kistner, M., Jurkuhn, K. ve diğerleri. (1998). Urinary glycosylated, free and total pyridinoline and free and total deoxypyridinoline in diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 48 (3). 317-323.
183. Okazaki, R., Miura, M., Toriumi, M., Taguchi, M., Hirota, Y., Fukumoto, S. ve diğerleri. (1999). Short-term treatment with troglitazone decreases bone turnover in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J.* 46 (6). 795-801.
184. Schmidt, A. M., Hori, O., Brett, J., Yan, S. D., Wautier, J. L., Stern, D. (1994). Cellular receptors for advanced glycation end products. Implications

- for induction of oxidant stress and cellular dysfunction in the pathogenesis of vascular lesions. *Arterioscler Thromb.* 14 (10). 1521-1528.
185. Vlassara, H., Bucala, R. (1996). Recent progress in advanced glycation and diabetic vascular disease: role of advanced glycation end product receptors. *Diabetes.* 45 Suppl 3. S65-66.
  186. Alfano, M. C. (1974). The origin of gingival fluid. *J Theor Biol.* 47 (1). 127-136.
  187. Eley, B. M., Cox, S. W. (2003). Proteolytic and hydrolytic enzymes from putative periodontal pathogens: characterization, molecular genetics, effects on host defenses and tissues and detection in gingival crevice fluid. *Periodontol 2000.* 31. 105-124.
  188. Goodson, J. M. (2003). Gingival crevice fluid flow. *Periodontol 2000.* 31. 43-54.
  189. Delima, A. J., Van Dyke, T. E. (2003). Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontol 2000.* 31. 55-76.
  190. Griffiths, G. S. (2003). Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000.* 31. 32-42.
  191. Armitage, G. C. (1996). Periodontal diseases: diagnosis. *Ann Periodontol.* 1 (1). 37-215.
  192. Lamster, I. B., Ahlo, J. K. (2007). Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 1098. 216-229.
  193. Emingil, G., Cinarcik, S., Baylas, H., Coker, I., Huseyinov, A. (2001). Levels of leukotriene B4 in gingival crevicular fluid and gingival tissue in specific periodontal diseases. *J Periodontol.* 72 (8). 1025-1031.
  194. Heasman, P. A., Collins, J. G., Offenbacher, S. (1993). Changes in crevicular fluid levels of interleukin-1 beta, leukotriene B4, prostaglandin E2, thromboxane B2 and tumour necrosis factor alpha in experimental gingivitis in humans. *J Periodontal Res.* 28 (4). 241-247.
  195. Chen, H. Y., Cox, S. W., Eley, B. M., Mantyla, P., Ronka, H., Sorsa, T. (2000). Matrix metalloproteinase-8 levels and elastase activities in gingival

- crevicular fluid from chronic adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 27 (5). 366-369.
196. Ozmeric, N. (2004). Advances in periodontal disease markers. *Clin Chim Acta.* 343 (1-2). 1-16.
  197. Uitto, V. J. (2003). Gingival crevice fluid--an introduction. *Periodontol 2000.* 31. 9-11.
  198. Loe, H., Holm-Pedersen, P. (1965). Absence and Presence of Fluid from Normal and Inflamed Gingivae. *Periodontics.* 149. 171-177.
  199. Ozkavaf, A., Aras, H., Huri, C. B., Yamalik, N., Kilinc, A., Kilinc, K. ve diğ erleri. (2001). Analysis of factors that may affect the enzymatic profile of gingival crevicular fluid: sampling technique, sequential sampling and mode of data presentation. *J Oral Sci.* 43 (1). 41-48.
  200. Lindhe, J., Attstrom, R., Bjorn, A. L. (1968). Influence of sex hormones on gingival exudation in gingivitis-free female dogs. *J Periodontal Res.* 3 (4). 273-278.
  201. Tsuchida, K., Hara, K. (1981). Clinical significance of gingival fluid measurement by "Periotron". *J Periodontol.* 52 (11). 697-700.
  202. Egelberg, J., Attstrom, R. (1973). Comparison between orifice and intracrevicular methods of sampling gingival fluid. *J Periodontal Res.* 8 (6). 384-388.
  203. Cimasoni, G. (1983). Crevicular fluid updated. *Monogr Oral Sci.* 12. III-VII, 1-152.
  204. Suppipat, N., Suppipat, N. (1977). Evaluation of an electronic device for gingival fluid quantitation. *J Periodontol.* 48 (7). 388-394.
  205. Ozmeric, N., Bal, B., Balos, K., Berker, E., Bulut, S. (1998). The correlation of gingival crevicular fluid interleukin-8 levels and periodontal status in localized juvenile periodontitis. *J Periodontol.* 69 (11). 1299-1304.
  206. Deinzer, R., Mossanen, B. S., Herforth, A. (2000). Methodological considerations in the assessment of gingival crevicular fluid volume. *J Clin Periodontol.* 27 (7). 481-488.

207. Johnson, R. B., Streckfus, C. F., Dai, X., Tucci, M. A. (1999). Protein recovery from several paper types used to collect gingival crevicular fluid. *J Periodontal Res.* 34 (6). 283-289.
208. Sternlicht, M. D., Werb, Z. (2001). How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 17. 463-516.
209. Kessenbrock, K., Plaks, V., Werb, Z. (2010). Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell.* 141 (1). 52-67.
210. Toriseva, M., Kahari, V. M. (2009). Proteinases in cutaneous wound healing. *Cell Mol Life Sci.* 66 (2). 203-224.
211. Nagase, H., Woessner, J. F., Jr. (1999). Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem.* 274 (31). 21491-21494.
212. Parks, W. C., Wilson, C. L., Lopez-Boado, Y. S. (2004). Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 4 (8). 617-629.
213. Butler, G. S., Overall, C. M. (2013). Matrix metalloproteinase processing of signaling molecules to regulate inflammation. *Periodontol 2000.* 63 (1). 123-148.
214. Vu, T. H., Werb, Z. (2000). Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology. *Genes Dev.* 14 (17). 2123-2133.
215. Sorsa, T., Tjaderhane, L., Salo, T. (2004). Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Dis.* 10 (6). 311-318.
216. Cox, S. W., Eley, B. M., Kiili, M., Asikainen, A., Tervahartiala, T., Sorsa, T. (2006). Collagen degradation by interleukin-1beta-stimulated gingival fibroblasts is accompanied by release and activation of multiple matrix metalloproteinases and cysteine proteinases. *Oral Dis.* 12 (1). 34-40.
217. Okamoto, T., Akuta, T., Tamura, F., van Der Vliet, A., Akaike, T. (2004). Molecular mechanism for activation and regulation of matrix metalloproteinases during bacterial infections and respiratory inflammation. *Biol Chem.* 385 (11). 997-1006.
218. Holmbeck, K., Bianco, P., Caterina, J., Yamada, S., Kromer, M., Kuznetsov, S. A. ve diğeri. (1999). MT1-MMP-deficient mice develop dwarfism,

- osteopenia, arthritis, and connective tissue disease due to inadequate collagen turnover. *Cell*. 99 (1). 81-92.
219. Stickens, D., Behonick, D. J., Ortega, N., Heyer, B., Hartenstein, B., Yu, Y. ve diğerleri. (2004). Altered endochondral bone development in matrix metalloproteinase 13-deficient mice. *Development*. 131 (23). 5883-5895.
220. Filanti, C., Dickson, G. R., Di Martino, D., Ulivi, V., Sanguineti, C., Romano, P. ve diğerleri. (2000). The expression of metalloproteinase-2, -9, and -14 and of tissue inhibitors-1 and -2 is developmentally modulated during osteogenesis in vitro, the mature osteoblastic phenotype expressing metalloproteinase-14. *J Bone Miner Res*. 15 (11). 2154-2168.
221. Van der Zee, E., Everts, V., Beertsen, W. (1996). Cytokine-induced endogenous procollagenase stored in the extracellular matrix of soft connective tissue results in a burst of collagen breakdown following its activation. *J Periodontal Res*. 31 (7). 483-488.
222. Kinane, D. F., Darby, I. B., Said, S., Luoto, H., Sorsa, T., Tikanoja, S. ve diğerleri. (2003). Changes in gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels during periodontal treatment and maintenance. *J Periodontal Res*. 38 (4). 400-404.
223. Lee, W., Aitken, S., Sodek, J., McCulloch, C. A. (1995). Evidence of a direct relationship between neutrophil collagenase activity and periodontal tissue destruction in vivo: role of active enzyme in human periodontitis. *J Periodontal Res*. 30 (1). 23-33.
224. Ejeil, A. L., Igondjo-Tchen, S., Ghomrasseni, S., Pellat, B., Godeau, G., Gogly, B. (2003). Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in healthy and diseased human gingiva. *J Periodontol*. 74 (2). 188-195.
225. Cole, A. A., Chubinskaya, S., Schumacher, B., Huch, K., Szabo, G., Yao, J. ve diğerleri. (1996). Chondrocyte matrix metalloproteinase-8. Human articular chondrocytes express neutrophil collagenase. *J Biol Chem*. 271 (18). 11023-11026.
226. Prikk, K., Maisi, P., Pirila, E., Reintam, M. A., Salo, T., Sorsa, T. ve diğerleri. (2002). Airway obstruction correlates with collagenase-2 (MMP-8)

- expression and activation in bronchial asthma. *Lab Invest.* 82 (11). 1535-1545.
227. Moilanen, M., Pirila, E., Grenman, R., Sorsa, T., Salo, T. (2002). Expression and regulation of collagenase-2 (MMP-8) in head and neck squamous cell carcinomas. *J Pathol.* 197 (1). 72-81.
228. Sorsa, T., Mantyla, P., Ronka, H., Kallio, P., Kallis, G. B., Lundqvist, C. ve diğ erleri. (1999). Scientific basis of a matrix metalloproteinase-8 specific chair-side test for monitoring periodontal and peri-implant health and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 878. 130-140.
229. Ingman, T., Sorsa, T., Michaelis, J., Konttinen, Y. T. (1994). Immunohistochemical study of neutrophil- and fibroblast-type collagenases and stromelysin-1 in adult periodontitis. *Scand J Dent Res.* 102 (6). 342-349.
230. Romanelli, R., Mancini, S., Laschinger, C., Overall, C. M., Sodek, J., McCulloch, C. A. (1999). Activation of neutrophil collagenase in periodontitis. *Infect Immun.* 67 (5). 2319-2326.
231. Said, S., Mohd, H., Sander, L., Ronka, H., Sorsa, T., Kinane, D. F. (1999). GCF levels of MMP-3 and MMP-8 following placement of bioresorbable membranes. *J Clin Periodontol.* 26 (11). 757-763.
232. Goldberg, G. I., Wilhelm, S. M., Kronberger, A., Bauer, E. A., Grant, G. A., Eisen, A. Z. (1986). Human fibroblast collagenase. Complete primary structure and homology to an oncogene transformation-induced rat protein. *J Biol Chem.* 261 (14). 6600-6605.
233. Devarajan, P., Mookhtiar, K., Van Wart, H., Berliner, N. (1991). Structure and expression of the cDNA encoding human neutrophil collagenase. *Blood.* 77 (12). 2731-2738.
234. Lockhart, P. B., Bolger, A. F., Papapanou, P. N., Osinbowale, O., Trevisan, M., Levison, M. E. ve diğ erleri. (2012). Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 125 (20). 2520-2544.

235. Glurich, I., Grossi, S., Albin, B., Ho, A., Shah, R., Zeid, M. ve diğeri. (2002). Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. *Clin Diagn Lab Immunol.* 9 (2). 425-432.
236. Marnell, L., Mold, C., Du Clos, T. W. (2005). C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol.* 117 (2). 104-111.
237. Volanakis, J. E. (2001). Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol.* 38 (2-3). 189-197.
238. Saito, M., Ishimitsu, T., Minami, J., Ono, H., Ohru, M., Matsuoka, H. (2003). Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 167 (1). 73-79.
239. Tuter, G., Kurtis, B., Serdar, M. (2007). Evaluation of gingival crevicular fluid and serum levels of high-sensitivity C-reactive protein in chronic periodontitis patients with or without coronary artery disease. *J Periodontol.* 78 (12). 2319-2324.
240. Pradhan, A. D., Manson, J. E., Rifai, N., Buring, J. E., Ridker, P. M. (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 286 (3). 327-334.
241. Hu, F. B., Meigs, J. B., Li, T. Y., Rifai, N., Manson, J. E. (2004). Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes.* 53 (3). 693-700.
242. Gomes-Filho, I. S., Freitas Coelho, J. M., da Cruz, S. S., Passos, J. S., Teixeira de Freitas, C. O., Aragao Farias, N. S. ve diğeri. (2011). Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. *J Periodontol.* 82 (7). 969-978.
243. Dye, B. A., Choudhary, K., Shea, S., Papapanou, P. N. (2005). Serum antibodies to periodontal pathogens and markers of systemic inflammation. *J Clin Periodontol.* 32 (12). 1189-1199.
244. Pitiphat, W., Savetsilp, W., Wara-Aswapati, N. (2008). C-reactive protein associated with periodontitis in a Thai population. *J Clin Periodontol.* 35 (2). 120-125.
245. Slade, G. D., Ghezzi, E. M., Heiss, G., Beck, J. D., Riche, E., Offenbacher, S. (2003). Relationship between periodontal disease and C-reactive protein

- among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med.* 163 (10). 1172-1179.
246. Slade, G. D., Offenbacher, S., Beck, J. D., Heiss, G., Pankow, J. S. (2000). Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res.* 79 (1). 49-57.
247. D'Aiuto, F., Parkar, M., Andreou, G., Brett, P. M., Ready, D., Tonetti, M. S. (2004). Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence? *J Clin Periodontol.* 31 (5). 402-411.
248. Ebersole, J. L., Cappelli, D., Mathys, E. C., Steffen, M. J., Singer, R. E., Montgomery, M. ve diğeri. (2002). Periodontitis in humans and non-human primates: oral-systemic linkage inducing acute phase proteins. *Ann Periodontol.* 7 (1). 102-111.
249. D'Aiuto, F., Nibali, L., Parkar, M., Suvan, J., Tonetti, M. S. (2005). Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res.* 84 (3). 269-273.
250. Montebugnoli, L., Servidio, D., Miaton, R. A., Prati, C., Tricoci, P., Melloni, C. ve diğeri. (2005). Periodontal health improves systemic inflammatory and haemostatic status in subjects with coronary heart disease. *J Clin Periodontol.* 32 (2). 188-192.
251. Association, A. D. (2011). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 34. S62-S69.
252. Silness, J., Loe, H. (1964). Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand.* 22. 121-135.
253. Loe, H., Silness, J. (1963). Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand.* 21. 533-551.
254. Badersten, A., Nilveus, R., Egelberg, J. (1985). Effect of nonsurgical periodontal therapy. VII. Bleeding, suppuration and probing depth in sites with probing attachment loss. *J Clin Periodontol.* 12 (6). 432-440.
255. Armitage, G. C., Robertson, P. B. (2009). The biology, prevention, diagnosis and treatment of periodontal diseases: scientific advances in the United States. *J Am Dent Assoc.* 140 Suppl 1. 36S-43S.



256. Fukazawa, E., Nishimura, K. (1994). Superficial cemental curettage: its efficacy in promoting improved cellular attachment on human root surfaces previously damaged by periodontitis. *J Periodontol.* 65 (2). 168-176.
257. Jones, W. A., O'Leary, T. J. (1978). The effectiveness of in vivo root planing in removing bacterial endotoxin from the roots of periodontally involved teeth. *J Periodontol.* 49 (7). 337-342.
258. Claffey, N., Polyzois, I., Ziaka, P. (2004). An overview of nonsurgical and surgical therapy. *Periodontol 2000.* 36. 35-44.
259. Jones, S. J., Lozdan, J., Boyde, A. (1972). Tooth surfaces treated in situ with periodontal instruments. Scanning electron microscopic studies. *Br Dent J.* 132 (2). 57-64.
260. Waerhaug, J. (1978). Healing of the dento-epithelial junction following subgingival plaque control. II: As observed on extracted teeth. *J Periodontol.* 49 (3). 119-134.
261. Lovdal, A., Arno, A., Schei, O., Waerhaug, J. (1961). Combined effect of subgingival scaling and controlled oral hygiene on the incidence of gingivitis. *Acta Odontol Scand.* 19. 537-555.
262. Darby, I. (2009). Non-surgical management of periodontal disease. *Aust Dent J.* 54 Suppl 1. S86-95.
263. Cobb, C. M., Low, S. B., Coluzzi, D. J. (2010). Lasers and the treatment of chronic periodontitis. *Dent Clin North Am.* 54 (1). 35-53.
264. Harris, D. M., Yessik, M. (2004). Therapeutic ratio quantifies laser antisepsis: ablation of *Porphyromonas gingivalis* with dental lasers. *Lasers Surg Med.* 35 (3). 206-213.
265. Romanos, G. E., Henze, M., Banihashemi, S., Parsanejad, H. R., Winckler, J., Nentwig, G. H. (2004). Removal of epithelium in periodontal pockets following diode (980 nm) laser application in the animal model: an in vitro study. *Photomed Laser Surg.* 22 (3). 177-183.
266. Slot, D. E., Jorritsma, K. H., Cobb, C. M., Van der Weijden, F. A. (2014). The effect of the thermal diode laser (wavelength 808-980 nm) in non-surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 41 (7). 681-692.

267. Kreisler, M., Al Haj, H., d'Hoedt, B. (2005). Clinical efficacy of semiconductor laser application as an adjunct to conventional scaling and root planing. *Lasers Surg Med.* 37 (5). 350-355.
268. Saglam, M., Kantarci, A., Dundar, N., Hakki, S. S. (2014). Clinical and biochemical effects of diode laser as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial. *Lasers Med. Sci.* 29 (1). 37-46.
269. Uslu, M. Ö., *Deneysel Periodontitisli Ratlarda Diş Yüzeyi Temizliği ve Kök Yüzeyi Düzleştirilmesine İlaveten Uygulanan Diyot Lazer Uygulamasının Histomorfometrik ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri* 2014, İnönü Üniversitesi: Malatya.
270. Sgolastra, F., Severino, M., Gatto, R., Monaco, A. (2013). Effectiveness of diode laser as adjunctive therapy to scaling root planning in the treatment of chronic periodontitis: a meta-analysis. *Lasers Med Sci.* 28 (5). 1393-1402.
271. Euzebio Alves, V. T., de Andrade, A. K., Toaliar, J. M., Conde, M. C., Zezell, D. M., Cai, S. ve diğerleri. (2013). Clinical and microbiological evaluation of high intensity diode laser adjunct to non-surgical periodontal treatment: a 6-month clinical trial. *Clin Oral Investig.* 17 (1). 87-95.
272. Giannopoulou, C., Cappuyns, I., Cancela, J., Cionca, N., Mombelli, A. (2012). Effect of photodynamic therapy, diode laser, and deep scaling on cytokine and acute-phase protein levels in gingival crevicular fluid of residual periodontal pockets. *J Periodontol.* 83 (8). 1018-1027.
273. De Micheli, G., de Andrade, A. K., Alves, V. T., Seto, M., Pannuti, C. M., Cai, S. (2011). Efficacy of high intensity diode laser as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial. *Lasers Med Sci.* 26 (1). 43-48.
274. Thorstensson, H., Hugoson, A. (1993). Periodontal disease experience in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol.* 20 (5). 352-358.
275. Al-Mubarak, S., Ciancio, S., Aljada, A., Mohanty, P., Ross, C., Dandona, P. (2002). Comparative evaluation of adjunctive oral irrigation in diabetics. *J Clin Periodontol.* 29 (4). 295-300.

276. Grossi, S. G., Skrepcinski, F. B., DeCaro, T., Robertson, D. C., Ho, A. W., Dunford, R. G. ve diğerleri. (1997). Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol.* 68 (8). 713-719.
277. Yalda, B., Offenbacher, S., Collins, J. G. (1994). Diabetes as a modifier of periodontal disease expression. *Periodontol 2000.* 6. 37-49.
278. Oliver, R. C., Tervonen, T. (1994). Diabetes--a risk factor for periodontitis in adults? *J Periodontol.* 65 (5 Suppl). 530-538.
279. Wikesjo, U. M., Nilveus, R. E., Selvig, K. A. (1992). Significance of early healing events on periodontal repair: a review. *J Periodontol.* 63 (3). 158-165.
280. Marhoffer, W., Stein, M., Maeser, E., Federlin, K. (1992). Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care.* 15 (2). 256-260.
281. Cutler, C. W., Eke, P., Arnold, R. R., Van Dyke, T. E. (1991). Defective neutrophil function in an insulin-dependent diabetes mellitus patients. A case report. *J Periodontol.* 62 (6). 394-401.
282. Shlossman, M., Knowler, W. C., Pettitt, D. J., Genco, R. J. (1990). Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *J Am Dent Assoc.* 121 (4). 532-536.
283. Tervonen, T., Oliver, R. C. (1993). Long-term control of diabetes mellitus and periodontitis. *J Clin Periodontol.* 20 (6). 431-435.
284. Taylor, G. W., Borgnakke, W. S. (2008). Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Dis.* 14 (3). 191-203.
285. Piche, J. E., Swan, R. H., Hallmon, W. W. (1989). The glycosylated hemoglobin assay for diabetes: its value to the periodontist. Two case reports. *J Periodontol.* 60 (11). 640-642.
286. O'Connell, P. A., Taba, M., Nomizo, A., Foss Freitas, M. C., Suaid, F. A., Uyemura, S. A. ve diğerleri. (2008). Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. *J Periodontol.* 79 (5). 774-783.
287. Al-Zahrani, M. S., Bamshmous, S. O., Alhassani, A. A., Al-Sherbini, M. M. (2009). Short-term effects of photodynamic therapy on periodontal status and glycemic control of patients with diabetes. *J Periodontol.* 80 (10). 1568-1573.

288. Obradovic, R., Kesic, L., Mihailovic, D., Jovanovic, G., Antic, S., Brkic, Z. (2012). Low-level lasers as an adjunct in periodontal therapy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 14 (9). 799-803.
289. Macedo Gde, O., Novaes, A. B., Jr., Souza, S. L., Taba, M., Jr., Palioto, D. B.Grisi, M. F. (2014). Additional effects of aPDT on nonsurgical periodontal treatment with doxycycline in type II diabetes: a randomized, controlled clinical trial. *Lasers Med Sci.* 29 (3). 881-886.
290. de Almeida, J. M., Theodoro, L. H., Bosco, A. F., Nagata, M. J., Bonfante, S., Garcia, V. G. (2008). Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in rats with diabetes. *J Periodontol.* 79 (11). 2156-2165.
291. Giannopoulou, C., Kamma, J. J., Mombelli, A. (2003). Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol.* 30 (2). 145-153.
292. Graves, D. (2008). Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol.* 79 (8 Suppl). 1585-1591.
293. Giannobile, W. V., Al-Shammari, K. F., Sarment, D. P. (2003). Matrix molecules and growth factors as indicators of periodontal disease activity. *Periodontol 2000.* 31. 125-134.
294. Golub, L. M., Lee, H. M., Greenwald, R. A., Ryan, M. E., Sorsa, T., Salo, T. ve diğ erleri. (1997). A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone-type collagen degradation fragments and specific collagenases in gingival crevicular fluid during adult periodontitis. *Inflamm Res.* 46 (8). 310-319.
295. Konopka, L., Pietrzak, A., Brzezinska-Blaszczyk, E. (2012). Effect of scaling and root planing on interleukin-1beta, interleukin-8 and MMP-8 levels in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 47 (6). 681-688.
296. Wang, L. Q., Feng, K., Sun, L. (2014). [The influences of non-surgical periodontal treatment on gingival crevicular fluid levels of MMP-8 and tissue inhibitor of TIMP-1]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 23 (2). 229-232.
297. Ryan, M. E., Carnu, O., Kamer, A. (2003). The influence of diabetes on the periodontal tissues. *J Am Dent Assoc.* 134 Spec No. 34S-40S.

298. Vlassara, H. (1992). Receptor-mediated interactions of advanced glycosylation end products with cellular components within diabetic tissues. *Diabetes*. 41 Suppl 2. 52-56.
299. Kardesler, L., Biyikoglu, B., Cetinkalp, S., Pitkala, M., Sorsa, T., Buduneli, N. (2010). Crevicular fluid matrix metalloproteinase-8, -13, and TIMP-1 levels in type 2 diabetics. *Oral Dis*. 16 (5). 476-481.
300. Correa, F. O., Goncalves, D., Figueredo, C. M., Gustafsson, A., Orrico, S. R. (2008). The short-term effectiveness of non-surgical treatment in reducing levels of interleukin-1beta and proteases in gingival crevicular fluid from patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis. *J Periodontol*. 79 (11). 2143-2150.
301. D'Aiuto, F., Graziani, F., Tete, S., Gabriele, M., Tonetti, M. S. (2005). Periodontitis: from local infection to systemic diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 18 (3 Suppl). 1-11.
302. Genco, R. J., Genco, F. D. (2014). Common risk factors in the management of periodontal and associated systemic diseases: the dental setting and interprofessional collaboration. *J Evid Based Dent Pract*. 14 Suppl. 4-16.
303. DeStefano, F., Anda, R. F., Kahn, H. S., Williamson, D. F., Russell, C. M. (1993). Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ*. 306 (6879). 688-691.
304. Grossi, S. G., Genco, R. J. (1998). Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol*. 3 (1). 51-61.
305. Offenbacher, S., Katz, V., Fertik, G., Collins, J., Boyd, D., Maynor, G. ve diğerleri. (1996). Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol*. 67 (10 Suppl). 1103-1113.
306. Sammalkorpi, K. (1989). Glucose intolerance in acute infections. *J Intern Med*. 225 (1). 15-19.
307. Shoelson, S. E., Lee, J., Goldfine, A. B. (2006). Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 116 (7). 1793-1801.
308. Preshaw, P. M., Alba, A. L., Herrera, D., Jepsen, S., Konstantinidis, A., Makrilakis, K. ve diğerleri. (2012). Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 55 (1). 21-31.

309. Faria-Almeida, R., Navarro, A., Bascones, A. (2006). Clinical and metabolic changes after conventional treatment of type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 77 (4). 591-598.
310. Shen, C. J., Yin, Y. Z., Shu, R. (2008). [The effect of initial periodontal therapy on metabolic control in type 2 diabetes mellitus]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 17 (1). 6-9.
311. Stewart, J. E., Wager, K. A., Friedlander, A. H., Zadeh, H. H. (2001). The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 28 (4). 306-310.
312. Kiran, M., Arpak, N., Unsal, E., Erdogan, M. F. (2005). The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 32 (3). 266-272.
313. Yang, P. S., Wang, Y., Qi, X. M., Ren, J. M., Ge, S. H. (2003). [The effect of periodontal initial therapy on circulating TNF-alpha and HbA1C in type 2 diabetes patients with periodontitis]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 38 (5). 364-366.
314. Yang, Y. Z., Sun, Z., Jin, L. J., Liang, H. Q., Hu, C. Z., Yang, Y. G. ve diğ erleri. (2004). [Observations of the non-surgical treatment response on diabetic patients with chronic periodontitis]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 13 (1). 6-9.
315. Herring, M. E., Shah, S. K. (2006). Periodontal disease and control of diabetes mellitus. *J Am Osteopath Assoc.* 106 (7). 416-421.
316. Iwamoto, Y., Nishimura, F., Nakagawa, M., Sugimoto, H., Shikata, K., Makino, H. ve diğ erleri. (2001). The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol.* 72 (6). 774-778.
317. George, A. K., Janam, P. (2013). The short-term effects of non-surgical periodontal therapy on the circulating levels of interleukin-6 and C-reactive protein in patients with chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol.* 17 (1). 36-41.

318. Mao, X. M., Liu, H., Tao, X. J., Yin, G. P., Li, Q., Wang, S. K. (2009). Independent anti-inflammatory effect of insulin in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 25 (5). 435-441.
319. Mohan, M., Jhingran, R., Bains, V. K., Gupta, V., Madan, R., Rizvi, I. ve diğeri. (2014). Impact of scaling and root planing on C-reactive protein levels in gingival crevicular fluid and serum in chronic periodontitis patients with or without diabetes mellitus. *J Periodontal Implant Sci.* 44 (4). 158-168.
320. Lalla, E., Kaplan, S., Yang, J., Roth, G. A., Papapanou, P. N., Greenberg, S. (2007). Effects of periodontal therapy on serum C-reactive protein, sE-selectin, and tumor necrosis factor-alpha secretion by peripheral blood-derived macrophages in diabetes. A pilot study. *J Periodontal Res.* 42 (3). 274-282.

Ek: Etik kurul onay formu.

MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kontrolsüz Diabetli Kronik Periodontitisli Bireylerin Periodontal Tedavisinde Diode Lazer Uygulamasının Periodontal İyileşmeye, Serum C- Reaktif Protein ve HbA <sub>1c</sub> Seviyesine Uzun Dönem Etkilerinin Değerlendirilmesi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	2013/104			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Abubekir Eltas			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İnönü Üniv. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MALATYA			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
	FAZ 4	<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>			
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	
	ULUSAL	<input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Açıklama
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>		
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:	Tarih: 13.06.2013		
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			



## MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hamza KARABİBER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hamza KARABİBER	Çocuk Sağlığı ve Hast.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin GENÇ	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Saim YOĞLU	Biyoistatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Türkan TOĞAL	Anesteziyoloji ve Rea.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ahmet KARADAĞ	Çocuk Sağlığı ve Hast.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Alaadin POLAT	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. H.Birgül CUMURCU	Psikiyatri	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yusuf YAKUPOĞULLARI	Tıbbi Mikrobiyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ	Tıp Tarihi ve Etik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Neslihan ŞİMŞEK	Diş Hekimliği	İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Seda TAŞDEMİR	Tıbbi Farmakoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Ömer Murat AYDIN	Nükleer Tıp Uzmanı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Katılmadı
Hasan KONAN	Sivil Üye	Zaloğlu Ltd. Şti.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Katılmadı

\* :Toplantıda Bulunma

## ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Erzurum'da doğdum. İlköğrenimimi Dumlupınar İlköğretim Okulunda, ortaöğrenim ve lise öğrenimimi ise Erzurum Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2004-2009 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde lisans eğitimini tamamladım. 2010 yılında İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda, Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'yla ortak yürütülen doktora eğitimime başladım ve halen aynı anabilim dalında araştırma görevlisi olarak devam etmekteyim.