

**TÜRK TOPLUMUNDA TİP 2 DİYABET VE SİGARA İÇME
ALİŞKANLIĞININ APİKAL PERİODONTİTİS VE ENDODONTİK
TEDAVİ PREVALANSINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ:
KESİTSEL ÇALIŞMA**

Dt. Nilay AYZ

Endodonti Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Prof. Dr. K. Meltem ÇOLAK

Uzmanlık Tezi – 2018

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

TÜRK TOPLUMUNDA TİP 2 DİYABET VE SİGARA İÇME ALIŞKANLIĞININ
APİKAL PERİODONTİTİS VE ENDODONTİK TEDAVİ PREVALANSINA
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: KESİTSEL ÇALIŞMA

Dt. Nilay AYZ

Tez Savunma Tarihi: 02.11.2018

Tez Danışmanı : Prof. Dr. K. Meltem ÇOLAK

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Mustafa KÖSEOĞLU

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Handan ERSEV

Jüri Üyesi : Prof. Dr. M. Sinan EVCİL

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Ertuğrul KARATAŞ

ONAY

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.



Dış Hekimliği Fakültesi Dekanı
Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM

Uzmanlık Tezi
ERZURUM-2018

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**TÜRK TOPLUMUNDA TİP 2 DİYABET VE SİGARA
İÇME ALIŞKANLIĞININ APİKAL PERİODONTİTİS VE
ENDODONTİK TEDAVİ PREVALANSINA ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ: KESİTSEL ÇALIŞMA**

Dt. Nilay AYAZ

Endodonti Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Prof. Dr. K. Meltem ÇOLAK

ERZURUM

2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diabetes Mellitus	3
2.1.1. Diabetes Mellitusun Etiyopatogenezi	5
2.1.2. Diabetes Mellitus için Tanı Kriterleri.....	10
2.1.3. Diabetes Mellitus ve Oral Sağlık.....	12
2.2. Sigara.....	15
2.2.1. Sigaranın Bileşenleri	16
2.2.2. Sigara ve Oral Sağlık.....	16
2.3. Apikal Periodontitis	18
2.3.1. Apikal Periodontitis ve Diabetes Mellitus.....	21
2.3.2. Apikal Periodontitis ve Sigara.....	24
3. MATERYAL VE METOT	27

3.1. Hasta Seçim Kriterleri.....	27
3.2. Gruplar ve Değerlendirme.....	27
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	48
EKLER	72
EK 1. ÖZGEÇMİŞ	72
EK 2. ETİK KURUL ONAY RAPORU	73
EK 3. AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	75
EK 4. HASTA DEĞERLENDİRME FORMU	77

TEŞEKKÜR

Uzmanlığım ve tezimi hazırladığım dönem süresince tecrübelerini ve desteğini hiç esirgemeyen, tüm öğrencilerine anne şefkatiyle yaklaşan sayın hocam Prof. Dr. K. Meltem Çolak'a,

Endodonti eğitimim boyunca öğrendiklerimi borçlu olduğum bölümümüzün değerli hocalarına,

Tez izleme komitesinde yer alan hocam sayın Prof. Dr. Handan Ersev'e,

Tüm kapris ve huysuzluklarımı çeken bölümümüzün tatlı hemşireleri, sekreteri, çalışanları ve birlikte mesai geçirdiğim asistan arkadaşlarıma,

Zor zamanlarımda hep yanımda olan Erzurum'daki şanslarım Esra Uluköylü, Berkman Albayrak ve Ersoy Sakarya'ya,

Her başım sıkıştığında yardımına koşan ablam Ayşe Gülçin Baştemur'a,

Güzel annem, canım babam, biricik kardeşim ve sevgili eşime teşekkür ederim.

Nilay Ayaz

ÖZET

Türk Toplumunda Tip 2 Diyabet ve Sigara İçme Alışkanlığının Apikal Periodontitis ve Endodontik Tedavi Prevalansına Etkisinin Değerlendirilmesi: Kesitsel Çalışma

Amaç: Bu çalışmanın amacı Türk toplumunda apikal periodontitis ve endodontik tedavi prevalansına Tip 2 diyabet ve sigara içme alışkanlığının etkisinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metot: “Hiç sigara kullandınız mı?” sorusu yöneltilen hastalar 4 grupta toplanmıştır: diyabeti olmayan sigara içenler, diyabeti olmayan sigara içmeyenler, Tip 2 diyabete sahip sigara içenler, Tip 2 diyabete sahip sigara içmeyenler. Her grupta 50 hasta olmak üzere toplam 200 hasta, eksik diş prevalansı, apikal periodontitisli diş prevalansı, kök kanal tedavili diş prevalansı, kök kanal tedavisi bulunan apikal periodontitisli diş prevalansı, kök kanal tedavisi bulunmayan apikal periodontitisli diş prevalansı açısından değerlendirilmiştir. Apikal periodontitis varlığı, Periapikal İndeks (PAI) skor sistemine göre 3 ve 3’ten büyük lezyon görüntüsü bulunan dişlerde kabul edilmiştir. Verilerin analizi için ki-kare testi, Mann-Whitney U testi ve T-testi kullanılmıştır (P=.05).

Bulgular: Eksik diş, kök kanal tedavili diş, kök kanal tedavisi bulunan apikal periodontitisli diş ve kök kanal tedavisi bulunmayan apikal periodontitisli diş prevalansları diyabet hastalarında, diyabeti olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla görülmektedir. Apikal periodontitisli diş prevalansında diyabet, eksik diş ve kök kanal tedavisi bulunan apikal periodontitisli diş prevalanslarında da sigara kullanımı ile artış görülmektedir. Fakat bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Sonuç: Diabetes mellitus, diş kaybı, kök kanal tedavisi ve apikal periodontitis görülme sıklığını anlamlı lde arttırmıştır. Sigara kullanımını değerlendirilen kriterlerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir farka sebep olmamıştır.

Anahtar Kelimeler: endodonti, diabetes mellitus, sigara, apikal periodontitis



ABSTRACT

Evaluation of the Effect of Type 2 Diabetes and Smoking Habits on Prevalence of Apical Periodontitis and Endodontic Treatment in Turkish

Population: A Cross-sectional Study

Aim: The aim of this study was to evaluate the effect of Type 2 diabetes and smoking habits on the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in Turkish population.

Material and method: Patients who were referred to the question "Have you ever used cigarettes?" were collected into 4 groups: non-diabetic smokers, non-diabetic non-smokers, smokers with Type 2 diabetes, non-smokers with type 2 diabetes. A total of 200 patients, 50 patients in each group, the prevalence of missing teeth, the prevalence of teeth with apical periodontitis, the prevalence of teeth with root canal treatment, the prevalence of teeth with apical periodontitis with root canal treatment, and the prevalence of teeth with apical periodontitis without root canal treatment were evaluated. The presence of apical periodontitis was accepted in the teeth with a lesion image larger than 3 and 3 according to Periapical Index (PAI) score system. Chi-square test, Mann-Whitney U test and T-test were used for data analysis ($P = .05$).

Results: The prevalence of missing teeth, the prevalence of root canal treatment, the prevalence of teeth with apical periodontitis with root canal treatment, and the prevalence of teeth with apical periodontitis without root canal treatment are statistically significantly higher in diabetic patients than in non-diabetic patients. The prevalence of teeth with apical periodontitis is increased with diabetes and the prevalence of missing teeth and the prevalence of teeth with apical periodontitis with root canal treatment is increased with smoking. But these results are not statistically significant.

Conclusion: Diabetes mellitus significantly increased the incidence of tooth loss, root canal treatment and apical periodontitis. Smoking did not cause a statistically significant difference in any of the evaluated criteria.

Keywords: endodontics, diabetes mellitus, smoking, apical periodontitis



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ABD** : Amerika Birleşik Devletleri
- AGE** : İleri Glikasyon Son Ürünleri
- AP** : Apikal Periodontitis
- CGRP** : Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
- DSÖ** : Dünya Sağlık Örgütü
- EDTA** : Etilendiamin Tetraasetik asit
- ESM** : Ekstrasellüler Matriks
- HbA1c** : Hemogloblin A1c
- Ig** : İmmünglobulin
- IL** : İnterlökin
- KKT** : Kök Kanal Tedavisi
- kVp** : Kilovolt Pik
- KYTA** : Küresel Yetişkin Tütün Araştırması
- LPS** : Lipopolisakkarit
- mA** : Miliamper
- MMP** : Matriks Metalloproteinaz
- NF-kB** : Nükleer Faktör Kappa B
- PGE2** : Prostaglandin E2

PMNL : Polimorfonükleer Lökosit

TLR : Lipopolisakkarit Spesifik İnhibitörleri

TNF : Tümör Nekrotizan Faktör

VIP : Vazoaktif İntestinal Peptid



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Dünyada diyabet oranları.....	4
Şekil 2.2. Ülkelere göre sigara içme oranları.....	15
Şekil 2.3. Diabetes mellitusun periapikal durumu etkileyebileceği biyolojik mekanizmalar.....	22
Şekil 2.4. Diyabet hastalarında periapikal durumun glisemik kontrolü etkileyebileceği mekanizmalar.....	23
Şekil 2.5. Sigara kullanımının periapikal durumu etkileyebileceği biyolojik mekanizmalar.....	25
Şekil 3.1. PAI için kullanılan görsel referanslar.....	28
Şekil 3.2. 46 numaralı dişte panoramik radyografide PAI'ye göre 1. derece periapikal görünüm.....	29
Şekil 3.3. 46 numaralı dişte periapikal radyografide PAI'ye göre 1. derece periapikal görünüm.....	29
Şekil 3.4. 36 numaralı dişte panoramik radyografide PAI'ye göre 2. derece periapikal görünüm.....	30
Şekil 3.5. 36 numaralı dişte periapikal radyografide PAI'ye göre 2. derece periapikal görünüm.....	30
Şekil 3.6. 47 numaralı dişte panoramik radyografide PAI'ye göre 3. derece periapikal görünüm.....	31
Şekil 3.7. 47 numaralı dişte periapikal radyografide PAI'ye göre 3. derece periapikal görünüm.....	31
Şekil 3.8. 36 numaralı dişte panoramik radyografide PAI'ye göre 4. derece periapikal görünüm.....	32

Şekil 3.9. 36 numaralı dişte periapikal radyografide PAI'ye göre 4. derece periapikal görünüm	32
Şekil 3.10. 47 numaralı dişte panoramik radyografide PAI'ye göre 5. derece periapikal görünüm	33
Şekil 3.11. 47 numaralı dişte periapikal radyografide PAI'ye göre 5. derece periapikal görünüm	33



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 3.1. Periapikal İndeks	28
Tablo 4.1. Diyabet değişkenine göre verilerin ortalama, standart deviasyon ve P değerleri	35
Tablo 4.2. Sigara değişkenine göre verilerin ortalama, standart deviasyon ve P değerleri	36
Tablo 4.3. Diyabeti olmayan hastalarda sigara değişkenine göre verilerin ortalama, standart deviasyon ve P değerleri	37
Tablo 4.4. Diyabeti olan hastalarda sigara değişkenine göre verilerin ortalama, standart deviasyon,ve P değerleri	38

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus, pankreatik β -hücre fonksiyon bozukluğu veya karaciğer ve kasta insülin direncinden kaynaklanan insülin salgılanmasında eksikliğe sebep olan kompleks multisistem metabolik hastalık grubudur.¹ Diabetes mellitus, immün sistemde birçok fonksiyonu değiştirerek gecikmiş iyileşme ve baskılanmış immün yanıtı sebep olabilir.² Kronik enflamasyon, ilerleyici doku yıkımı ve azalmış doku tamir kapasitesine yatkınlık kazandırır.³ Çalışmalar, diabetes mellitusun gingivitis ve periodontitisin şiddetini arttıran bir risk faktörü olduğunu ve periodontal hastalıkların agresif formlarının artmış serum glukoz seviyesi ile ilişkili olduğunu tutarlı bir şekilde göstermektedir.⁴

Apikal periodontitis (AP) pulpal kaynaklı, periradiküler radyolüsent bölge olarak ortaya çıkan, klinik semptomu bulunmayan, apikal periodonsiyumun enflamasyonu ve yıkımıdır.⁵ Kök kanalındaki polimikrobiyal iritanlar tarafından şiddetlendirilen bir periapikal enflamatuar cevap sonucu AP'yi periradiküler lezyonlar takip eder. Periodontal ve endodontik kökenli kronik enflamatuar hastalıklar arasında sayısız farklılığa rağmen, dikkate değer benzerlikler de vardır.⁶ Her iki hastalık da oral dokuları etkileyen kronik enfeksiyonlardır ve gram-negatif anaerobik bakterilerle sıklıkla ilişkilendirilen ortak bir mikrobiyotayı paylaşmaktadır.^{3,7} Sistemik sitokinler ve enflamatuar mediatörler de her iki hastalık süreciyle birlikte gözlenmektedir.⁸ Tüm bunların ışığında, diabetes mellitusun periapikal lezyonların yüksek prevalansı veya endodontik tedavilerin yüksek oranı ile ilişkisine dair biyolojik bir temel olduğu görülmektedir.

Ağız sağlığı ile ilişkili çalışmalarda, sigaranın çürük riskini arttırdığını^{9,10} ve sigara içmenin periodontal hastalık için anlamlı derecede risk faktörü ve popülasyondaki vakaların yarısından fazlası için de neden olarak tanımlandığı

bildirilmektedir.¹¹ Sigara kullanımının periodontal kemik üzerindeki zararlı etkileri birçok kesitsel ve uzun süreli çalışmada gösterilmiştir.^{12,13} Sigaranın AP için bir risk faktörü olabileceği düşünülmüş ancak yakın zamana kadar, sigara ve AP arasında olası bir bağlantı olduğu kanıtlanamamıştır.¹⁴

Bu tezdeki sıfır hipotezimiz, sigara kullanımının radyografik olarak saptanabilir periapikal lezyonların artmış riski ile ilişkili olmadığı şeklindedir.



2. GENEL BİLGİLER

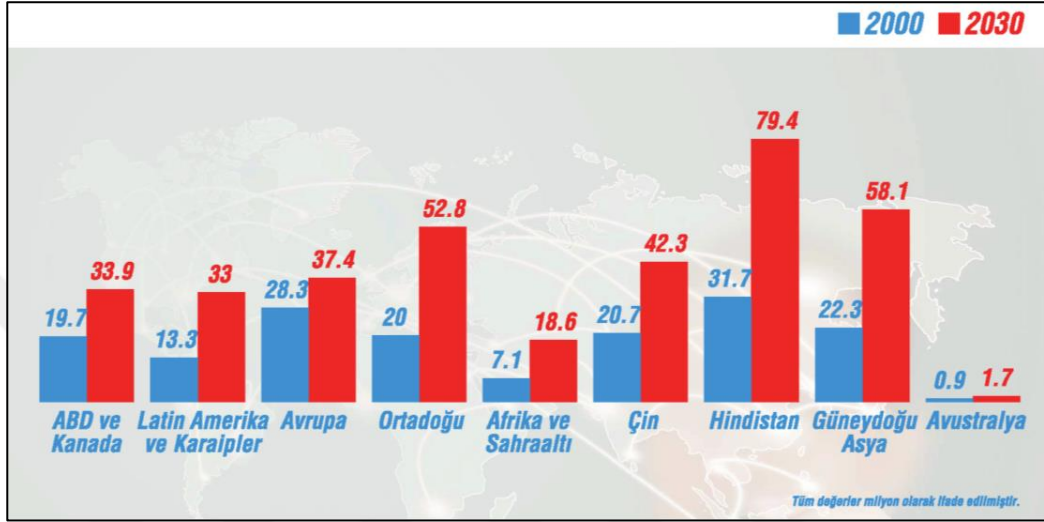
2.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus tüm toplumlarda görülen epidemik bir hastalıktır. Tip 1 diyabet, kronik çocuk hastalıkları arasında en sık karşılaşılanlardan birisidir. Amerikan Diyabet Birliği'ne (ADA) göre tüm diyabet olgularının %5-10'unu oluşturmaktadır. Kızlarda en sık 10-12, erkeklerde ise 12-14 yaşları arasında gözlenmektedir. Tip 1 diyabet görülme sıklığı 1950'lerden bu yana İskandinav ülkeleri, İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) doğrusal bir artış göstermiştir.¹⁵ Tip 1 diyabet en çok yılda 30-35/100.000 yeni olgu/kişi oranı ile İskandinav ülkelerinde görülmektedir. Avrupa ülkeleri ve ABD'de bu oran 10-15/100.000 yeni olgu/kişi olarak bildirilmektedir. Asya ülkelerinde ise oran iyice düşerek 0,5/100.000 yeni olgu/kişi olarak görülmektedir.¹⁶

Tip 2 diyabetin genetik faktörler ile ilişkisi Tip 1 diyabete göre daha fazladır.¹⁷ Genetik risk faktörlerine ek olarak obezite gibi kazanılmış veya çevresel faktörler de önemli rol oynamaktadır.

Obezitenin insülin direnci üzerindeki rolü kanıtlanmıştır. Vücut kütle indeksinin 25 kg/m² üzerinde olması aşırı kilo, 30 kg/m² üzerinde olması obezite olarak kabul edilmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki en yaygın metabolik hastalık obezitedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, dünya genelinde yaklaşık 1,6 milyar kişinin aşırı kilolu ve bu kişilerin en az 400 milyonunun da obez olduğu tahmin edilmektedir. 1980'lerden bu yana Kuzey Amerika, Batı Avrupa, İngiltere, Orta Doğu, Avustralya, Çin ve Pasifik Adaları'ndaki obezite görülme sıklığı 3 katına çıkmıştır. Yüksek miktarda şeker ve doymamış yağ içeren besin tüketiminin artması ve fiziksel aktivitenin azalması bu artışın başlıca sebepleridir.^{18,19}

Tüm diyabet vakalarının %90-95'ni Tip 2 diyabet oluşturur. Yaşam stilineki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda diyabet görülme oranı hızla artmaktadır. 2000 yılında dünya üzerindeki Tip 2 diyabet hastası sayısının 150 milyon olduğu ve bu sayının 2030 yılında 366 milyon kişiye çıkacağı tahmin edilmektedir (Şekil 2.1).²⁰



Şekil 2.1. Dünyada diyabet oranları

Türk Diyabet Vakfı'nın verilerine göre ülkemizde 10 milyonun üzerinde diyabetli veya risk altında insan vardır. 2000 yılında oran %7.2 iken 2010 yılında %13.7'ye çıkmıştır ve bu oran dünya ortalamasının iki katıdır.²⁰

Diabetes mellitus, insülin hormon salgısının veya insülin etkisinin azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında bozukluklara neden olan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığının tümüne verilen isimdir.²¹ Bu bozukluklara kronik olarak maruz kalmanın sonucunda mikrovasküler ve makrovasküler bozukluklar oluşur.²² Diabetes mellitus, ortak paydada glukoz intoleransının bulunduğu, çeşitli genetik ve klinik tablolara sahip bir grup bozukluğu içermektedir.²³ Bu sebeple, hastalık tüm vücut metabolizmasını etkilese de, plazma glukoz anormallikleri ile tanı konmaktadır.²⁴ Diabetes mellitus patogenezi, hastalığın

seyri ve tedaviye alınan cevap yönlerinden farklı birçok hastalığı kapsadığı için bunların sınıflamasında standart ölçütler kullanılması gerekir. ADA'nın 2007'de yayımladığı diabetes mellitus sınıflama ölçütleri şu şekildedir:²⁵

1) Tip 1 diabetes mellitus

- İmmunolojik
- İdiopatik

2) Tip 2 diabetes mellitus

- İnsülin direnci
- İnsülin salgı bozukluğu

3) Diğer spesifik tipler

- β -hücre fonksiyonundaki genetik defekt
- İnsülin etkisinde genetik defekt
- Ekzokrin pankreas hastalıkları (örneğin; pankreatit, neoplazm, kistik fibrozis.)
- Endokrinopatiler (örneğin; akromegali, Cushing sendromu, hipertiroidizm.)
- İlaç ve kimyasallara bağlı (örneğin; glukokortikoid, dilantin.)
- Enfeksiyonlar (örneğin; sitomegalovirüs)
- İmmün aracılı diyabetin nadir formları
- Diyabetle birlikteliği olan genetik sorunlar (örneğin; Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu.)

4) Gebelikte görülen diabetes mellitus

2.1.1. Diabetes Mellitusun Etiyopatogenezi

Tip 1 diyabetin yani insüline bağımlı diabetes mellitusun etiyopatogenezinde otoimmün yıkım çok önemlidir. Organizmanın kendi pankreas β -hücrelerine karşı

başlattığı immün saldırı, sağlam β -hücre oranı %20'lere ininceye kadar belirti vermeden devam eder. Bu seviyenin altına inildiğinde dengeleyici mekanizmalar yetersiz kalır ve Tip 1 diyabet belirtileri görülmeye başlar.²⁶ İmmün toleransın bozulmasına ve otoimmünite aktivasyonuna virüsler, toksinler ve bazı gıda maddeleri gibi faktörler neden olabilir.²⁷ Virüsler ve toksinlerle doğal yapısı bozulmuş β -hücreler salgıladıkları sitokinlerle veya antijenik peptidlerle immün sistem elemanlarını uyarır. Uyarılan T-lenfositler yıkıcı insülitisi başlatır. Sağlam β -hücre oranının %20 civarına inmesi ile mutlak insülin ihtiyacının gelişmesi klinik dönem Tip 1 diyabetin başlamasına neden olur. Bu dönemde az da olsa C-peptid bulunmaktadır. Birinci yılın sonunda C-peptid düzeyleri neredeyse sıfırlanır ve dışarıdan insülin desteğine ihtiyaç duyulur.^{27,28}

Bazı Tip 1 diyabet olgularında herhangi bir sebep saptanamamaktadır. Bu hastalarda otoimmünite kanıtı olmamakla birlikte insülinopeni ve ketoasidoza yatkınlık görülür. Bu durum "İdiopatik Tip 1 diyabet" olarak tanımlanır ve hastalar dışarıdan insülin almaya ihtiyaç duyarlar.²⁹

Tip 1 diyabetik olguların tamamında klasik belirtiler izlenir:³⁰

- Poliüri
- Polidipsi
- Polifaji
- Açıklanamayan kilo kaybı
- Görme yetisinde değişme
- Yorgunluk, halsizlik
- Sinirlilik
- Bulantı
- Ağız kuruluğu
- Ketoasidoz

Tip 2 diabetes mellitus heterojen bir hastalıktır. Patogenezinden β -hücreleri işlev bozukluğu, insülin direnci ve karaciğerde glukoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur.³¹ Esas neden karaciğerde glukoz üretim artışı değil, insülin eksikliği veya insülin direncidir.

İnsülin salgılanmasında bozukluğa sebep olan etiyolojik faktörler şu şekilde sıralanabilir:

1. İnsülin salgısında niceliksel bozukluklar
2. İnsülin salgılanmasında niteliksel bozukluklar
 - Birinci faz insülin salgılanmasının bozulması
 - Pulsatil insülin salgılanmasının bozulması
3. Proinsülin salgılanmasındaki anomaliler
4. Düşük doğum ağırlığı
5. Glukoztoksisitesi
6. Amilin (adacık amiloidpolipeptid)
7. Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP)
8. İncretinler
9. Lipotoksisite
10. İnsülin salgılama bozukluğunda genetik defektler

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturmalarıdır. Diğer bir deyişle, insülinin glukoz kullanılmasını uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsülin direnci birincil olabileceği gibi ikincil yani başta azalmış insülin salgısı sonrasında gelişen bir hiperinsülinemiye bağlı da olabilir.³²

Normalde insülin, karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi önleyerek glukoz üretimini baskılar. Ayrıca, glukozu yağ ve kas gibi periferik dokulara taşıyarak ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretimi için okside olmasını sağlar.³¹

İnsülin direncinde, insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç vardır ve karaciğerde glukoz salgısı bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığıyla glukoz kullanımı azalır. Bu şekilde oluşan insülin direncinde, insülin salgısında artış ile metabolik olarak denge sağlanmaya çalışılır. Sonuçta kan şekeri normal seviyede tutulur fakat normalden 1,5-2 kat daha yüksek bir insülin seviyesi oluşur.³¹ Tip 2 diyabette ve obezitede sık görülen insülin direnci, glukoz tolerans testi normal olan bireylerin ve yüksek tansiyon hastalarının %25'inde de görülebilmektedir.³³ İnsülin direnci gelişimine göre Tip 2 diyabet dört dönemde incelenmektedir.^{31,34,35}

1) Preklinik Diyabet Dönemi

Tip 2 diyabetin henüz klinik olarak belirti vermediği bu dönemde, β -hücrelerinin işlevi nispeten normaldir. Mevcut periferik insülin direnci normalden fazla insülin salgılanarak dengelenmeye çalışılır. Böylece açlık ve tokluk glukoz değerleri normal sınırlarda tutulur.

2) Glukoz İntoleransı Dönemi (Postprandiyal Hiperglisemik Hiperinsülinemik Dönem)

Periferik insülin direncini aşmak için pankreas β -hücrelerinde meydana gelen aşırı yük zamanla β -hücre bitkinliğine ve insülin salgısında azalmaya sebep olunca glukoz intoleransı başlar ve bu durumda açlık kan şekeri seviyesi normalden tokluk seviyesi yükselir.

3) Erken Klinik Diyabet Dönemi (Hiperglisemik Hiperinsülinemik Dönem)

İnsülin direncinin artması sonucunda insülin direncinin dengelenmesi giderek zorlaşır. Bu sırada karaciğerde glukoz yapımı artarak plazma şeker seviyesi yükselir.

4) Klinik Diyabet Dönemi (Hiperglisemik Hipoinsülinemik Dönem)

İnsülin direncinin zirvede olduğu bu dönemde artan kan şekeri seviyesi artık insülin salgısında artış ile dengelenemez. Oluşan glukoz toksisitesi sebebiyle β -hücreleri insülini daha az salgılamaya başlar. Birinci faz insülin salgısının kaybı ve insülin pulsatilitesinin bozulması gibi niteliksel anormallikler insülinin dokularda oluşturduğu etkiyi bozarak doğrudan insülin direncine sebep olabilir. Ayrıca, insülin eksikliği altta yatan insülin direncini de şiddetlendirir.

Tip 2 diyabet hastalarında genellikle başlangıçta belirti yoktur ancak poliüri ve polidipsi görülebilir. Diyabetin klasik belirtilerinin saptanmadığı bireylerde akut veya kronik deri ve mukoza enfeksiyonları ortaya çıkabilir. Obez olan Tip 2 diyabet hastalarında nöropati veya kardiyovasküler komplikasyonlar, mikroalbuminüri veya hipertansiyon olabilir. Tip 2 diyabet yıllarca teşhis edilmeden kalabildiğinden hastalarda ilk teşhis konulurken belirgin komplikasyonlar da bulunabilir:²⁹

- I. Akut komplikasyonlar
 - i. Diyabetik ketoasidoz
 - ii. Hiperozmolar nonketotik koma
 - iii. Laktik asidoz
 - iv. Hipoglisemi
- II. Kronik komplikasyonlar
 - i. Spesifik kronik komplikasyonlar
 - Diyabetik retinopati
 - Diyabetik nefropati
 - Diyabetik nöropati
 - ii. Non-spesifik kronik komplikasyonlar

- Enfeksiyonlar
- Makrovasküler hastalık
- Koroner arter hastalığı
- Serebrovasküler hastalık
- Periferik arter hastalığı
- Safra kesesi patolojileri
- Palmarfasya kontraktürü
- Periodontal hastalıklar

2.1.2. Diabetes Mellitus için Tanı Kriterleri

Diabetes mellitus tanısı 3 şekilde konabilmektedir:

1. Diyabet belirtileri ve rastgele ölçülen plazma şeker konsantrasyonunun 200 mg/dL (11,1 mmol/l) saptanması. Diyabetin klasik belirtileri olarak poliüri, polidipsi, noktüri ve kilo kaybı gözlenmeye başlamıştır.

2. En az 2 defa tekrar edilen açlık kan şekeri ölçümünün 126 mg/dL (7 mmol/l) saptanması. Açlık; en az 8 saat süre ile gıda alımının olmaması şeklinde tanımlanmaktadır.

3. Oral glukoz tolerans testi sırasında ikinci saat plazma glukozunun 200 mg/dL bulunması.

Açlık kan şekerinin 100 mg/dL ile 126 mg/dL arasındaki değerleri bozulmuş açlık glukozu olarak tanımlanır. Bozulmuş glukoz toleransı ise açlık plazma glukozunun 100 mg/dL'nin altında olması, fakat oral glukoz tolerans testi uygulandığında ikinci saat plazma şeker düzeyinin 140-199 mg/dL arasında bulunmasıdır. Açlık plazma glukoz düzeyi 110 mg/dL altında olan ve diyabet açısından yüksek risk taşıyan bireylerde belli aralıklarla oral glukoz tolerans testi yapılarak bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet aranmalıdır.^{24,36}

Kan şekeri seviyesinin normale yakın seviyede devam ettirilmesi durumunda diyabetin kronik komplikasyonları önemli ölçüde önlenmektedir.²⁹ Bu nedenle bireyin glukoz seviyesinin belirlenmesi önemlidir. Bu seviyenin belirlenmesi için farklı yöntemler vardır:

Glukometre, hastanın kan şekeri seviyesinin anında görüntülenmesi ve normal seviyeye indirilmesi açısından büyük önem taşır. Glukometrenin doğru ve düzenli olarak kullanılması ile etkili tedavi mümkündür. Yetersiz kan örneği, stripin nemli olması, örneğin uygulandığı test bölgesine temas, cihazın yeterli temizlenmemesi veya yanlış kalibrasyonu yanıltıcı sonuçlara neden olabilmektedir. Her diyabet hastasının glukometresi bulunmalı ve bununla evde kan şekeri takibini yapabilmelidir. Haftada en az bir gün 1 açlık ve 3 tokluk kan şekere bakmalıdır.³⁷

Vücutta bulunan birçok protein glikolize olma kapasitesine sahiptir. Oksijen molekülü taşıyan hemoglobin ile glukoz arasında meydana gelen reaksiyon sonucu olarak glikohemoglobin eritrositlerde devamlı olarak oluşmaktadır. Glukozun hemoglobine bağlanması son derece karardır. Bu sayede hemoglobin eritrositin yaşam süresi boyunca glikolize olmuş bir şekilde kalabilmektedir. Bu süre yaklaşık 123 ± 23 gündür.³⁸

Glikohemoglobin seviyesinin tayini, ortalama kan glukoz seviyesini belirlemektedir. Ortalama kan glukoz seviyesinin yükselmesiyle hemoglobin A1c (HbA1c) seviyesi de yükselir.³⁹ HbA1c seviyesinin ölçülmesi ile geçmiş ilk üç aydaki ortalama kan şekeri konsantrasyonu hassas bir şekilde gösterilebilir. Diyabetin komplikasyonları ile HbA1c seviyesi arasında ilişki vardır.

Sağlıklı bir insan için normal HbA1c seviyesi $<6\%$ 'dır. HbA1c seviyesinin ölçümü tüm diyabet hastalarından her üç ayda bir istenmektedir. Tip 2 diyabet hastalarında HbA1c seviyesi için eşik değer $<7\%$ 'dir. Bundan daha düşük HbA1c

seviyesi olan hastaların metabolik kontrolü “iyi” olarak kabul edilirken daha yüksek olan kişilerin metabolik kontrolü “kötü” olarak tanımlanır. Yakın zamanda yapılmış epidemiyolojik bir çalışmada HbA1c seviyesinin <math><7\%</math> olduğu Tip 2 diyabetik bireylerin oranı %36 olarak bulunmuştur.⁴⁰ HbA1c seviyesinin tayini sonucu diyabetik bireyin testin yapılmasından önceki 30-90 günlük dönemde ortalama glukoz değeri tahmin edilebilir. Ancak, HbA1c değeri glukoz seviyesinin kısa aralıklı değişimlerini göstermez.^{39,41}

2.1.3. Diabetes Mellitus ve Oral Sağlık

Diabetes mellitus, immün sistemin birçok fonksiyonunu etkiler. Bu etki, gecikmiş iyileşme ve baskılanmış immün yanıt şeklinde ortaya çıkar. Kontrol altında olmayan diabetes mellitusun oral komplikasyonları kserostomi, enfeksiyon, zayıf iyileşme, ciddi çürükler, kandidoz, gingivitis, periodontal hastalık ve yanan ağız sendromudur.⁴² Periodontal hastalığın agresif formları artmış serum glukoz düzeyleriyle ilişkili olmakta ve özellikle kontrol altında olmayan diyabet hastalarında görülmektedir.⁴ Diyabet hastaları arasında periodontal ataşman kaybı da meydana gelmektedir.⁴³

Periodontal yıkımın özellikle kontrol altında olmayan diyabet hastalarında üç kat daha fazla olduğu^{44,45} ve bu hastalarda diş kayıplarının arttığını bildiren çalışmalar vardır.^{44,46-49} Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, anormal polimorfonükleer lökosit (PMNL) fonksiyonu varlığı ve bunun konak savunma mekanizmasıyla uyum içinde fonksiyon görmesi, anjiopati, değişmiş mikrobiyal flora ve normal olmayan kollajen metabolizması olabileceği düşünülmektedir.⁵⁰ Diabetes mellitusun polimorfonükleer granülositlerin özellikle hareketlilik, tutunma, kemotaksis, fagositoz ve yok etme özelliklerinde değişiklik oluşmasında etkili olduğu bilinmektedir.⁵¹

Genel olarak bakıldığında periodontal hastalık, özellikle kontrol altında olmayan insülininden bağımsız diabetes mellitusun sık karşılaşılan bir komplikasyonu olarak düşünülebilir. Tip 1 diyabet hastalarında, özellikle yaşlı bireylerde, dişeti ceplerinin, marjinal alveoler kemik kaybı ile periodontal ataşman kaybının sıklıkla görüldüğü ve marjinal gingivitis prevalansının oldukça yüksek olduğu bildirilmektedir.⁵²

Diyabet hastaları, diyabeti olmayanlara oranla oral sağlıklarının zayıflığından daha fazla şikayet etmektedirler.^{45,52} Bazı çalışmalar^{53,54} diyabet hastalarında tükürük sekresyonundaki azalmaya, bazıları ise^{55,56} tükürük bezlerinin stimülasyonunun zayıflığına dikkat çekmektedir. Bununla birlikte, diyabet ile tükürük sekresyonu arasında bir ilişkinin olmadığına işaret eden araştırmacılar da vardır.⁵⁷

Tükürükteki glukoz oranı, diyabet hastalarında daha yüksektir.⁵⁵ Buna rağmen tükürüğün içeriğindeki protein, amilaz, lizozim, immünglobulin A (IgA), elektrolitler, tamponlama kapasitesi ve pH üzerine yapılan araştırmaların sonuçları ise hala tartışmalıdır.^{54,56,57}

Sandberg ve arkadaşları⁵² da, Tip 2 diyabet hastalarında diyabeti olmayan kontrol hastalarına oranla anlamlı düzeyde fazla oranda ağız kuruluşunun bulunduğunu, bununla beraber hastalığın veya metabolik kontrolün seyrinin periodontal durumla bir ilişkisinin bulunmadığını bildirmişlerdir. Diyabet hastaları, kontrol hastalarına oranla daha yüksek gingival indekse ve daha yüksek ya da aynı seviyede plak indeksi düzeylerine sahiptirler.⁵⁸

Kontrol altında olmayan diyabet hastalarında çürük insidansının artmış olduğunu bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte,^{59,60} Finlandiya'da yapılan bir çalışma,⁶¹ Tip 2 diyabet hastalığının diş çürüğü prevalansı üzerinde hiçbir etkisinin bulunmadığını göstermiştir.

Diyabet hastalarında çürüğe eğilimin artması, direkt olarak tükürükteki değişimlerle ilgilidir.⁴⁷ Tenovuo ve arkadaşlarına⁶² göre, diyabet hastalarının tükürüğündeki yüksek glukoz miktarı, oral kaviteye kandan sızan glukozun neticesinde meydana gelmektedir. Bazı araştırmacılar da tükürüğün akışkanlık oranı ve pH'ının diyabet hastalarında azalmış olduğunu belirtmişlerdir.⁶⁰ Diyabetik ratların tükürüklerinde minerin stabilizasyonunu sağlayan prolinden zengin proteinlerin değişime uğradığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.⁶³

Diyabet hastalarında oral mikroflora, tükürükte ve dişeti oluğu sıvısında yüksek glukoz miktarına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu hastalarda kollajen üretimine engel olan ve fibroblastların proliferasyonunu yavaşlatan bakterilerden *Capnocytophaga gingivalis* ile *Staphylococcus epidermidis*'in fazla sayıda bulunduğu bildirilmektedir.⁴⁷ Diyabet hastalarının, *Prevotella intermedia*, *Prevotella Melaninogenica*, *Bacteroides gracilis*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum* ve *Campylobacter rectus*'un normal seviyelerinden daha fazlasına sahip olduğu bildirilmektedir.⁴⁹

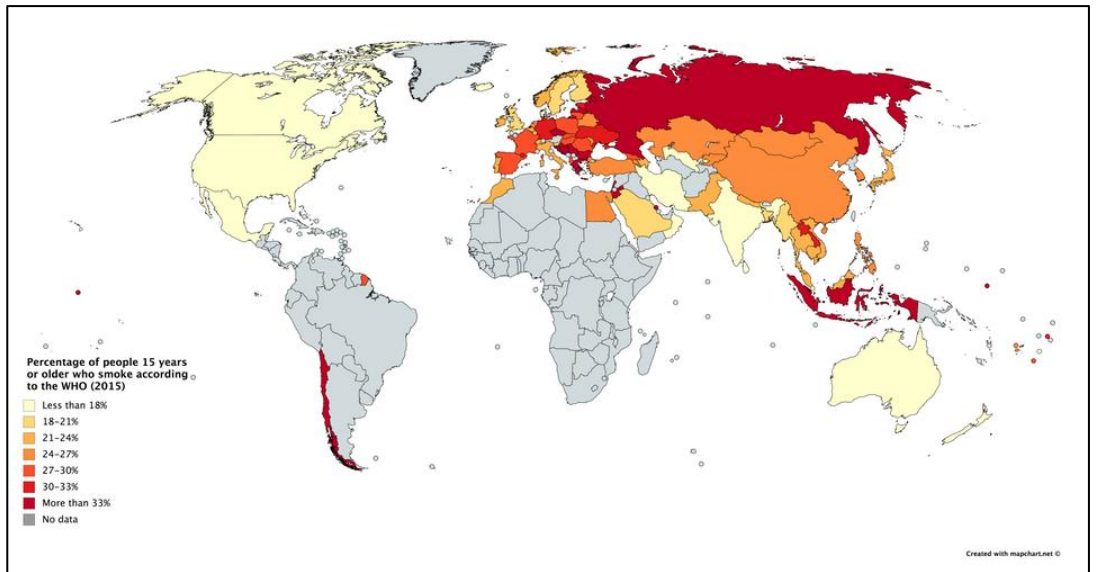
Diyabet hastalarındaki enfeksiyonlara olan duyarlılığı, pulpa nekrozlu dişlerin kök kanal mikrobiyal tablosunun farklı oluşuna ve daha virulent mikrobiyal profile sahip olmalarına bağlayan çalışmalar bulunmaktadır.⁶⁴ Tip 1 diyabetli bireylerin sulkuler flora açısından nondiyabetik bireylerle karşılaştırıldığı bir çalışmada anlamlı bir fark bulunamamıştır.⁶⁵ Bununla birlikte aynı gruplar 3 yıl takip edildiğinde, diyabetli gruptaki bireylerin derin sondalama bölgelerinde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde *Prevotella intermedia*'da artış görülmüştür.⁶⁶ İnsüline bağımlı diabetes mellituslu hastalarda sağlıklı bireylere oranla daha fazla *Porphyromonas gingivalis* bulunduğu tespit edilmiştir.⁶⁷ Geleneksel yöntemlerin kullanıldığı çalışmalarda, başka putatif periodontal patojenlerle ilgili istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunamamıştır.

İleri yaşlar, sigara kullanımı, Cushing's sendromu, diabetes mellitus, immün sistemin baskılanması (AIDS gibi), beslenme bozuklukları (vit B eksikliği gibi), kanser (lösemi gibi) ve antibiyotikler gibi faktörler orofarengal kandidoz için risk faktörlerindedir.⁶⁸

Kandida türleri, diyabetli hastaların oral kavitelerinden sıklıkla izole edilmektedir. Bir çalışmada, insüline bağımlı diyabet hastalarının %77'sinin oral kavitelerinde kandida türlerinin bulunduğu bildirilmiştir.⁶⁹ Diyabet hastalarında mayaların bulunuşunu, hastalığın tipi ve süresi ile glisemik kontrolün derecesi etkilemektedir. Protez kullanımı gibi bazı oral faktörler de diyabet hastalarında maya kolonizasyonuna katkıda bulunabilmektedir.^{1,70}

2.2. Sigara

En önemli mortalite ve morbidite risk faktörlerinden biri olan tütünün, milattan önce 6000 yılında Amerika Kıtası'nda bulunduğu düşünülmektedir.⁷¹ DSÖ'nün verilerine göre dünyada her yıl yaklaşık 6 milyon insan tütün yüzünden hayatını kaybetmektedir. DSÖ'nün 2015 verilerine dayanan, ülkelere göre 15 yaş ve üzeri kişilerin sigara içme oranları şekil 2.2'de gösterilmiştir.⁷²



Şekil 2.2. Ünelere göre sigara içme oranları

Önlemler alınmadığı takdirde tütün kullanımına bağlı olan ölümlerin 2030 yılında 8 milyonu aşacağı ve bu ölümlerin çoğunluğunun gelişmekte olan ülkelerde yaşanacağı öngörülmektedir.⁷³

Ülkemizde 2008 Küresel Yetişkin Tütün Araştırması'na (KYTA) göre 15 yaş ve üzerindekiilerin %32'si; erkeklerin %48'i kadınların %15'i, 2012 KYTA sonucuna göre ise kişilerin %27'si; erkeklerin %42'si kadınların %13'ü sigara kullanmaktadır.

2.2.1. Sigaranın Bileşenleri

Tütün, 4500 civarında karsinojen ve toksik olduğu bilinen duman veya partikül şeklinde madde içermektedir.⁷⁴

Tütün, büyük oranda protein ve karbonhidratlardan oluşmaktadır. Alkaloidlerin oranı %0.5-5 arasındadır ve bunların %95'i nikotindir. Tütün; karboksilik asitler, terpenler, polifenoller, alkanlar, alkali nitratlar, aromatik hidrokarbonlar, ketonlar, aldehitler, aminler, nitriller, N- ve O- heterosiklik bileşikler, pestisitler gibi fazla sayıda metalik bileşik içermektedir.⁷⁵

2.2.2. Sigara ve Oral Sağlık

Sigara kullanımının normal PMNL'lerin kemotaktik ve fagositik yeteneğini olumsuz olarak etkilediği gösterilmiştir.⁷⁶ Periodontitis ve sigara kullanımı birlikte olduğunda beyaz kan hücreleri ve nötrofillerin sayısında artış görülür.^{77,78} Noble ve Penny'nin bir çalışmasında sigara kullanan bireylerin periferal kan lökositlerinde kemotaktik defekt bulunduğu, aynı zamanda hiç içmeyenlere kıyasla toplam lökosit sayılarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁷⁹

Yapılan bir çalışmada, tütünün düşük konsantrasyonlarının hücre sayısı ya da hücrelerin yaşamı üzerine etkisinin olmadığı; ancak prostaglandin E2 (PGE2) ve interlökin 1 (IL-1) seviyelerinde önemli bir artışa neden olduğu saptanmıştır.⁸⁰

Nikotin mikrodolaşıma sahip dokularda vazokonstrüksiyon etkisiyle dokuların yeteri kadar beslenememesine neden olmaktadır. Ayrıca, kök yüzeyine bağlanarak kollajenaz üretimini arttırdığı, fibroblastlardaki fibronektin ve kollajen üretimini baskılayabildiği ve fibroblastik kollejenaz aktivitesini arttırabildiği belirtilmiştir.⁸¹ Sigara matriks metalloproteinazlarının (MMP) ve metalloproteinaz doku inhibitörlerinin (TIMP) lokalizasyonunu değiştirebilir ve aralarındaki dengeyi bozabilir; bu şekilde ekstrasellüler matriksin yıkımına katkıda bulunabilir.⁸² Zhou ve arkadaşları 250 µg/ml nikotinin, membran tipi MMP'leri aktive ederek kollajen yıkımını arttırdığını göstermişlerdir.⁸³ Sigaranın elastaz aktivitesini ve dolayısıyla MMP aktivitesini arttırdığı; bunun da sigara içenlerde periodontitis riskinde yükselmeye yol açtığı bildirilmiştir.^{84,85} Ayrıca, MMP genlerinin transkripsiyonunda rol oynayan tümör nekrotizan faktör α'nın (TNF-α) da sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksek seviyede olduğu rapor edilmiştir.^{86,87}

Sigaranın mikrobiyolojik etkileri değerlendirildiğinde ise, bir çalışmada sigara kullanımının oral kandidoz için tek başına ya da diğer faktörlerle birlikte önemli bir predispozan faktör olabileceği bulunmuştur, ancak bu ilişki veya oral kandida üzerindeki patojenik etkileri henüz çözülememiştir.⁸⁸ Sigara kullanımının, özellikle immün sistemi baskılanmış bireylerde psödomembranöz kandidoz insidansı üzerinde yüksek bir etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir.⁶⁹

Kandidal taşımacılığın sigara veya puro dumanından etkilenebileceğine dair kesin bir mekanizma henüz belirlenmemiştir.⁸⁸ Sigara kullanımının kandidal kolonizasyona izin veren lokal epitelyal değişikliklere yol açabileceği öne sürülmüştür.⁸⁹ Ayrıca sigara dumanı *Candida albicans* için besin sağlayabilmektedir.⁹⁰ Sigara dumanında bulunan aromatik hidrokarbonların, kandida türlerinde bulunan indüklenbilir enzim sistemleri ile karsinojen son ürünlere dönüştürülebilmektedir.^{91,92}

Sigara kullananların diğer lökoplakilerden yüksek malignite potansiyeline sahip kandida lökoplakilere daha eğilimli olması da bu varsayımın kısmi olarak açıklanabilmektedir.^{93,94}

2.3. Apikal Periodontitis

Apikal periodontitis, endodontik kökenli etiyolojik ajanlardan kaynaklanan enflamasyon ve periradiküler dokuların tahribi⁹⁵ veya pulpa dokusundaki yıkım ve kanal sistemindeki mikrobiyal enfeksiyona karşı vücudun vermiş olduğu savunma reaksiyonu olarak tanımlanabilir.⁹⁶

Apikal periodontitis hem ekzojen hem de endojen faktörlerden kaynaklanabilir. Ekzojen faktörler, bakteriler ve toksinleri, zararlı metabolik yan ürünleri, kimyasal maddeler, mekanik tahriş, yabancı cisimler ve travmayı; endojen faktörler, konakçılardan üretilen ve kolesterol kristalleri gibi metabolik ürünlerinin⁹⁷ yanı sıra osteoklastları aktive eden sitokinler veya diğer enflamatuar mediatörleri içerir.⁹⁸

Bakteriler, pulpal hastalıklarda en önemli uyarıcı olarak rol oynarlar.⁹⁹ AP, ekzotoksinler ve lipopolisakkaritler gibi yan ürünler ve bakterilerin oluşturduğu irritasyona karşı vücut savunma sisteminin bir yanıtıdır.^{100,101}

Birçok çalışma, periapikal lezyonların alevlenmesi ve spesifik bakterilerin kök kanalındaki varlığı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. *Porphyromonas*, *Prevotella* ve *Bacteroides* cinslerine ait siyah pigmentli bakteriler, bu çalışmalardaki vakaların önemli bir kısmında kök kanallarında tespit edilmiştir¹⁰²⁻¹⁰⁴ ve sıklıkla *Peptostreptococcus* ve *Fusobacterium* cinslerinin üyeleri ile aynı kanallarda bulunmaktadır.^{20,21,26} Görünüşte yeterli bir endodontik tedaviye ve dişin zamanında restorasyonuna rağmen, periapikal lezyonun devam etmesi veya daha fazla genişlemesi genellikle kök kanal sisteminde patojenik mikroorganizmaların kalıcılığına bağlıdır. Bununla birlikte, başarısız endodontik vakalarla en sık ilişkili olan mikroorganizmalar,

pulpa nekrozlu kanallardan elde edilenlerden farklıdır. Çalışmalar, bu başarısız vakaların çoğunun, aralarında *Candida*, *Peptostreptococci* ve *Fusobacteria* bulunan enterokok, streptokok ve eubakteri gibi gram pozitif suşlara sahip olduğunu ortaya koymaktadır.^{36,38,53}

Mantarların endodontik olgularda kök kanalı enfeksiyonlarından tek başına sorumlu olduğuyla ilgili bulgular vardır.¹⁰⁵ Mantarlar, özellikle *C. albicans*, enfekte kök kanalından,¹⁰⁶ çürükten^{107,108} ve periodontal cepten¹⁰⁹ izole edilmiştir. Tedaviye dirençli kök kanalları vakalarında da sıklıkla gösterilmiştir.¹¹⁰⁻¹¹³ Periapikal lezyonlarla ilişkili olan apikal kök yüzeylerindeki rezorpsiyon alanlarında da mantar hücrelerine rastlanmıştır.¹¹⁴

Mantarın tedaviye dirençli mikroorganizmalar olduğu söylenebilir. Çekilmiş AP'li dişlerde mantarların dentine tutunmaları ve ilerlemeleri, mikroskopik incelemeler ve in vitro araştırmalarla gözlemlenmiştir. Bazı araştırmacılar,^{115,116} *C. albicans*'ın kolonizasyonu fazla miktarda olsa dahi dentinal penetrasyonlarının zayıf olabildiğini bildirirken bazı çalışmalarda bunun aksine *C. albicans*'ın dentinofilik bir mikroorganizma olarak tanımlanabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Periapikal dokularda AP'nin patogenezi üç cevap şeklinde kendini gösterir:

1. Doğal immün yanıt
2. Kazanılmış immün yanıt
3. Duyusal sinir cevabı (Nörojenik enflamasyon)

Kemik rezorpsiyonu, AP'nin özelliklerinden biridir. Genel olarak, bir "tampon bölge" oluşturacak şekilde kemiğin enfeksiyon kaynağından kasıtlı olarak uzaklaştırılması olarak ifade edilir.

Kemik rezorpsiyon süreci osteoklastlar tarafından gerçekleştirilir. Bu hücrelerin aktivasyonu, çeşitli potansiyel mediatör moleküllerin aracılığıyla meydana gelir.

Bunlardan IL-1- β ve TNF- α sitokinleri en önemlileridir ve aktif makrofajlar ve T-lenfositleri tarafından üretilmektedir.^{110,111} Bu hücreler etkin bir koruyucu bağışıklık tepkisi sağlamak için periapikal dokuda etkinleştirilir. Böylece ekstrasellüler matriks (ESM) ve kemik yıkım süreci başlamış olur.

Kök kanal tedavisini (KKT) takiben mevcut lezyonların periapikal sağlığının veya periapikal iyileşmesinin sürdürülmesini etkileyen faktörler; hasta faktörleri (yaş, cinsiyet, genel sağlık, diş anatomisi, ameliyat öncesi pulpal ve periapikal durum), tedavi faktörleri (operatör değişkenleri, kanal irrigasyonu, ilaç, kültür testi ve obturasyon) ve restoratif faktörler şeklinde sınıflandırılabilir. Tedavi öncesinde periapikal lezyonun varlığı ve boyutunun, KKT başarısı üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır.¹⁰⁹

Yara iyileşmesini anlamak, hastalığın patogenezini bilmek kadar önemlidir. Enflamasyon başlar başlamaz iyileşme de başlar.

Uygun KKT'den sonra AP lezyonlarının yara iyileşmesi şu sırayla gerçekleşir:¹¹²⁻¹¹⁴

- Fibrovasküler granülasyon dokusunun oluşumu,
- Aktive makrofajlar tarafından nekrotik doku ve ölü bakterilerin ortamdaki uzaklaştırılması,
- Onarım veya yaralı dokunun yenilenmesi ile bağ dokunun iyileşmesi

Yara iyileşmesi süreci, hücre-hücre etkileşimleri, hücre-hücre dışı matris etkileşimleri ve hücre yüzeyi reseptörleri ile çeşitli sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, vazoaaktif intestinal peptid (VIP) ve CGRP gibi nöropeptidlerin ve apoptozun ekspresyonu ile düzenlenir.

VIP'ler, periapikal lezyonların iyileşmesi sürecinde, makrofajlar tarafından salınan TNF- α , IL-2 ve IL-6 sitokinlerin üretimini inhibe ederek antiinflamatuvar görev üstlenirler.¹¹⁷ Ayrıca, periapikal lezyon oluşumu sırasında ESM denatürasyonu meydana

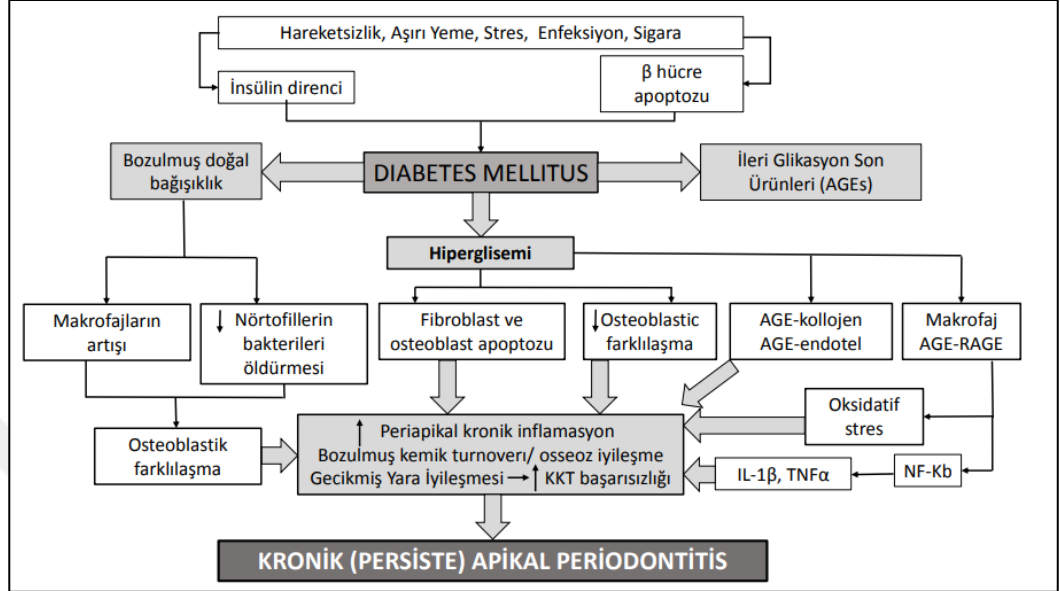
gelir. MMP-9 da hem ESM dokusunu hem de denatüre olmuş bağ dokusunu yıkarak kemik matriksinin yeniden şekillenme sürecine katkıda bulunur.¹¹⁵

2.3.1. Apikal Periodontitis ve Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus immün sistemde birçok fonksiyonu değiştirir ve gecikmiş iyileşme ve baskılanmış immün yanıt ile ilişkilidir.² Kronik enflamasyon, ilerleyici doku yıkımı ve azalmış doku tamir kapasitesine yatkınlık kazandırır.³ Bulgular, diabetes mellitusun gingivitis ve periodontitisin şiddetini arttıran bir risk faktörü olduğunu ve periodontal hastalıkların agresif formlarının artmış serum glukoz seviyesi ile ilişkili olduğunu tutarlı bir şekilde göstermektedir.⁴

Periodontal ve endodontik kökenli kronik enflamatuvar hastalıklar arasında sayısız farklılığa rağmen, dikkate değer benzerlikler de vardır.⁶ Her iki hastalık da oral dokuları etkileyen kronik enfeksiyonlardır ve gram-negatif anaerobik bakterilerle sıklıkla ilişkilendirilen ortak bir mikrobiyotayı paylaşmaktadır.^{3,7} Sistemik sitokinler ve enflamatuvar mediatörler de her iki hastalık süreciyle birlikte gözlenmektedir.⁸ Tüm bunların ışığında, diabetes mellitusun periapikal lezyonların yüksek prevalansı veya endodontik tedavilerin yüksek oranı ile ilişkili olabileceğine dair biyolojik bir temel olduğu görülmektedir. Bu görüşü destekleyen çalışmalar, Tip 1 diyabetlilerde periapikal lezyonların daha yüksek prevalansa sahip olduğunu bulmuşlar¹¹⁸ ve kontrol altında olmayan diabetes mellitus vakalarında tedavi sırasında periapikal radyolusensilerin gelişme eğiliminde olduğunu raporlamışlardır.^{119,120} Ueta ve ark.¹²¹ diyabetes mellituslu hastalarda klinik olarak şiddetli pulpal veya periodontal enfeksiyonlarda orantısız yüksek bir yüzde bildirmişlerdir ve Bender ve Bender¹²² belirsiz bir nedenden kötü glisemi seviyeleri gösteren diyabetiklerde asemptomatik diş enfeksiyonlarında yüksek oran bulmuşlardır. Fouad ve Burleson,¹²³ diyabetli hastaların preoperatif periradiküler lezyonları olan olgularda endodontik tedavi başarı olasılığının azaldığını göstermiştir.

Diabetes mellitusun iyileşme sürecinin gecikmesine neden olan periapikal immün cevabı etkileyebileceğini destekleyen biyolojik bir temel bulunmaktadır (Şekil 2.3).¹²⁴

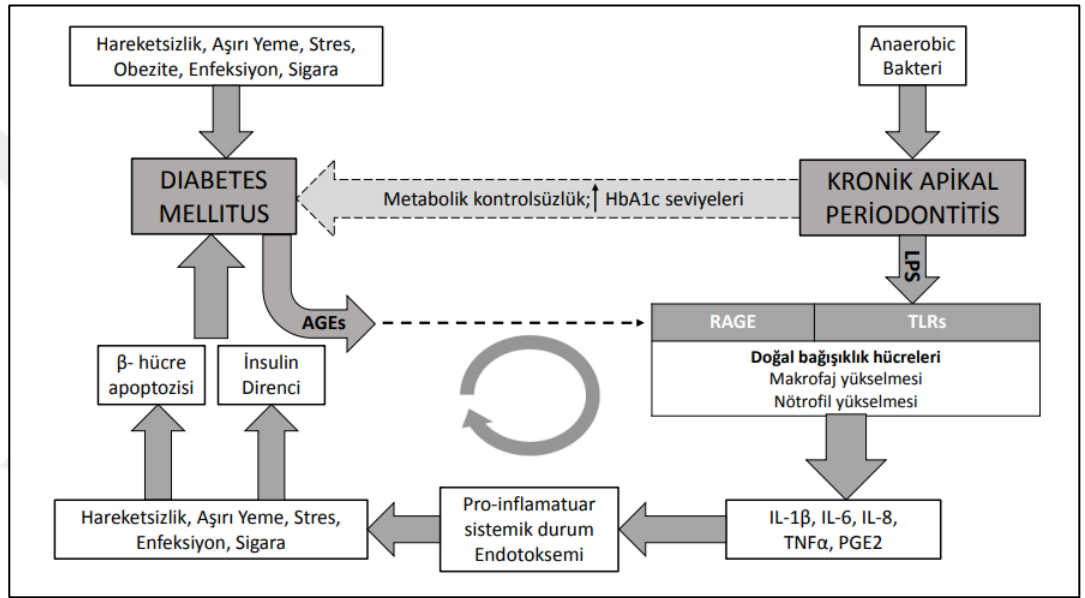


Şekil 2.3. Diabetes mellitusun periapikal durumu etkileyebileceği biyolojik mekanizmalar

Diyabet hastalarında üç ana değişiklik vardır: bozulmuş doğal bağışıklık, hiperglisemi ve gelişmiş glikasyon son ürünleri oluşturan geri döndürülemeyen glikolize proteinlerin oluşumu. Doğal bağışıklık hücrelerinin fonksiyonu değiştirilmiştir. Nötrofil fagositozu azalır ve makrofajlar pro-inflamatuar sitokinlerin artmış üretimi ile yukarı regüle edilir. Öte yandan, hipergliseminin neden olduğu ileri glikasyon son ürünleri (AGE), kollajen bağ ile kemik metabolizmasında değişikliğe yol açarak kemik oluşumunu ve osteoblastik farklılaşmayı azaltır. Bununla birlikte, AGE'ler nükleer faktör kappa B'yi (NF-kB) aktive eden makrofajlardaki spesifik reseptörler ile etkileşime girerek, hücresel oksidatif stresi ve pro-inflamatuar sitokinleri artırır. Son olarak, hiperglisemik durum, osteoblastların ve fibroblastların apoptozunu, kolajen üretiminin inhibisyonunu ve osteoblastik hücre proliferasyonunun ve farklılaşmasının inhibe edilmesine neden olur. Bütün bunların sonucunda, diabetes mellitus, kronik

iltihaplanmaya yatkınlık kazandırır, doku onarım kapasitesini azaltır, enfeksiyonlara karşı daha fazla duyarlılığa neden olur ve yara iyileşmesini geciktirir. Kanal dolgulu dişlerin iltihaplı periapikal dokularında diabetes mellitus immün cevabı bozarak periapikal kronik iltihaplanmayı şiddetlendirir, kemik döngüsünü ve yara iyileşmesini bozar ve persiste AP prevalansını artırır.¹²⁴

Tüm bunların yanında, diyabet hastaları periapikal lezyonlara sahip olduğunda glisemik kontrollerin daha zor olacağına dair veriler de mevcuttur (Şekil 2.4).¹²⁴



Şekil 2.4. Diyabet hastalarında periapikal durumun glisemik kontrolü etkileyebileceği mekanizmalar

Kronik periapikal enflamasyon, doğal immüitenin aktivasyonuna neden olur. AP'ye neden olan anaerobik gram-negatif bakterilerden lipopolisakkarit (LPS), immün hücrelerde spesifik reseptörlerine (TLR) bağlanır ve hücre içi yolları, özellikle transkripsiyonel faktör NF-kB'yi aktive eder, pro-inflamatuar sitokinleri yukarı regüle eder, diyabetiklerin enflamatuar sistemik durumuna katkıda bulunur. Bağışıklık hücrelerinde, endotel hücrelerinde, adipositlerde, pankreaslarda, hepatositlerde ve kas hücrelerinde bu enflamatuar yolların aktivasyonu, hem Tip 2 diabetes mellitus hem de kronik apikal periodontitisi olan hastalarda metabolik kontrolü değiştirerek genel insülin

direncinde artışa neden olabilir. Diyabet hastalarında AGE makrofajlardaki reseptörüne (RAGE) bağlanır ve ayrıca NF-kB'yi aktive eder ve kısır döngüyü sonlandırır.¹²⁴

Sonuç olarak, diyabetik hastalardan diyabeti olmayanlara göre periapikal lezyon prevalansı ve tedavi sonrası hastalık oranının daha yüksek olması beklenebilmektedir.

2.3.2. Apikal Periodontitis ve Sigara

Sigara kullanımı apikal patoloji için muhtemel bir risk faktörü olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte, sigara kullanımı ve AP arasındaki ilişki ile ilgili veriler, değerlendirme için kullanılan radyografik yöntemler^{125,126} ve AP'nin değerlendirilmesindeki farklılıklar,¹²⁵ sigara kullanım özellikleri^{42,125,127-129} ve potansiyel değiştirici faktörlerin dahil edilmesi nedenleriyle tartışmalıdır.^{12,42,125}

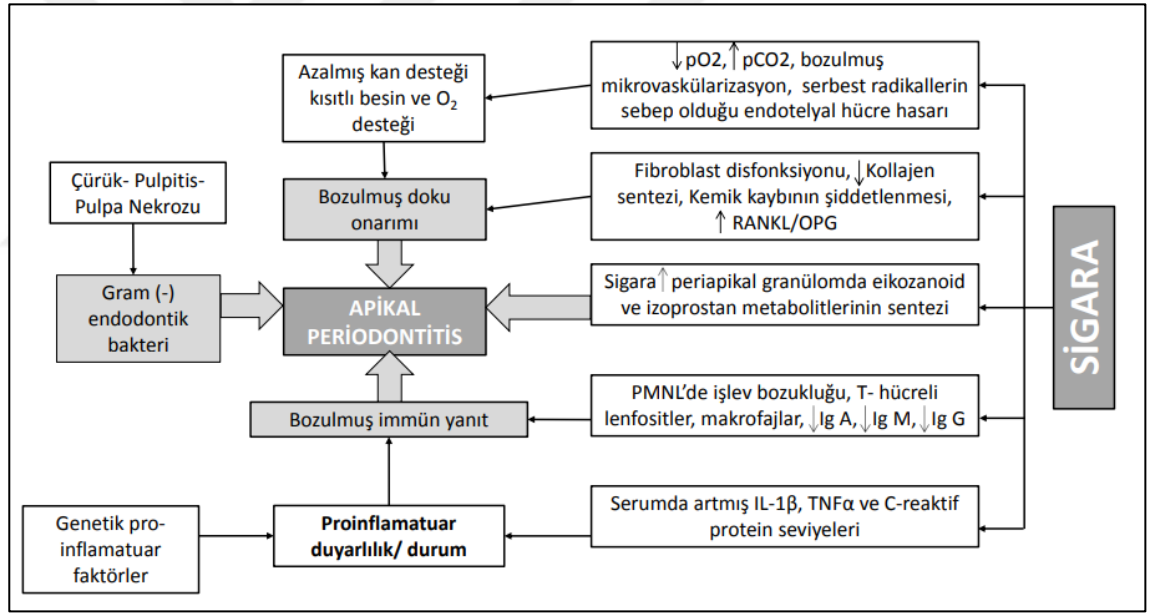
Bazı çalışmalarda sigaranın çürük riskini artırdığı^{9,10} ve periodontal hastalık için anlamlı derecede bir risk faktörü ve popülasyondaki vakaların yarısından fazlasının sebebi olarak tanımlandığı bildirilmiştir.¹¹ Sigara kullanımının periodontal kemik üzerindeki zararlı etkileri birçok kesitsel ve uzun süreli çalışmada gösterilmiştir.^{12,13} Bu bağlamda, sigaranın AP için bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür ancak yakın zamana kadar, sigara ve AP arasında olası bir bağlantı olduğu kanıtlanamamıştır.¹⁴

Kirkevang ve ark.¹²⁸ AP ve sigara içme arasındaki ilişkiyi ilk defa epidemiyolojik olarak gösteren bir çalışma yayınlamışlar ve sigara içenlerde periapikal iyileşmedeki gecikmenin daha yüksek AP prevalansına sebep olabileceğini önermişlerdir. O zamandan beri, birçok çalışma sigara içme ve endodontik değişkenler arasındaki potansiyel ilişkiyi değerlendirmiştir.^{13,14,126}

Tütün kaynaklı patogenez için birkaç potansiyel mekanizma önerilmiştir. Periodontal dokular üzerindeki zararlı etki, aktif ve pasif tütün kullanımının yoğunluğuna ve süresine veya kullanımın bırakılmasından sonra geçen zamana bağlıdır.^{11,130,131} Tütün kullanımı, oksidatif strese yol açan nötrofil aracılı mekanizmalar

da dahil olmak üzere konağın^{132,133} humoral ve hücre aracılı immünesini etkilemektedir.¹³⁴ Sigara içmek aynı zamanda kemik metabolizmasını da etkiler, bu da kalsiyum iyonunun bağırsak tutulumununun azalmasına¹² veya lipopolisakkaritlerle mücadeleden sonra monositler tarafından PGE2 ve IL-1 β kemik rezorpsiyon faktörlerinin artan sekresyonuna neden olmaktadır.¹³⁵ Ayrıca, sigara kullananlarda sıklıkla yara iyileşmesinde bozulma görülmektedir.^{136,137} Anatomik yakınlık ve yapısal benzerlikten dolayı, tütünün periapikal bölgede periodontal dokular üzerindeki etkilerine benzer etki oluşturabileceği sonucuna varılabilmektedir.

Sigara kullanımının periapikal durumu etkileyebileceği olası mekanizmaların patofizyolojisi şekil 2.5'te verilmiştir.¹²⁴



Şekil 2.5. Sigara kullanımının periapikal durumu etkileyebileceği biyolojik mekanizmalar

Sigara kullanımı, kanın oksijen kaynağını azaltır ve serbest radikaller nedeniyle endotel hücre hasarına neden olur, kemik kaybını şiddetlendirir ve fibroblastlar tarafından kollajen sentezini değiştirir, doku tamirini bozar, PMNL'lerin, makrofajların, T-hücreli lenfositlerin fonksiyonlarını baskılayarak ve antikor seviyelerini azaltarak

başışıklık yanıtını değiştirir, daha gcl bir kronik sistemik enflamatuar yanıtı indükler ve periapikal granülomlarda eikosanoit ve izoprostan-metabolit sentezini arttırır. Bu patofizyolojik yollardan herhangi biri, diş pulpası ve periradiküler kemiğin sağlığını potansiyel olarak etkileyebilir ve sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha yüksek oranda radyografik periapikal lezyonlara neden olabilir.¹²⁴



3. MATERYAL VE METOT

Tez araştırması için gerekli etik kurul onayı Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'ndan alındı.

3.1. Hasta Seçim Kriterleri

Yeterli örnek sayısının belirlenmesi için power analizi yapılmıştır. Etki genişliğinin tespitinde Lopez-Lopez ve arkadaşlarının İspanya Katalonya'daki Tip 2 diyabet hastalarının periapikal ve endodontik durumlarını incelediği çalışmanın¹³⁸ sonuçları kullanılmıştır. Buna göre %80 güç ölçeğinde 0.05 anlamlılık seviyesinde 200 örneğin yeterli olduğu tespit edilmiştir.

18-65 yaş aralığındaki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; hastanın Tip 2 diyabet hariç major sistemik veya kardiyovasküler hastalığının bulunması ve tüm ağızda toplam 8'den az sayıda diş sahip olması.

3.2. Gruplar ve Değerlendirme

Tip 2 diyabete sahip olan ve olmayan hastalara "Hiç sigara kullandınız mı?" sorusu yöneltilmiştir. Hastalar verdikleri cevaplara ve bulunacakları gruba göre çalışmaya dahil edilmiştir:

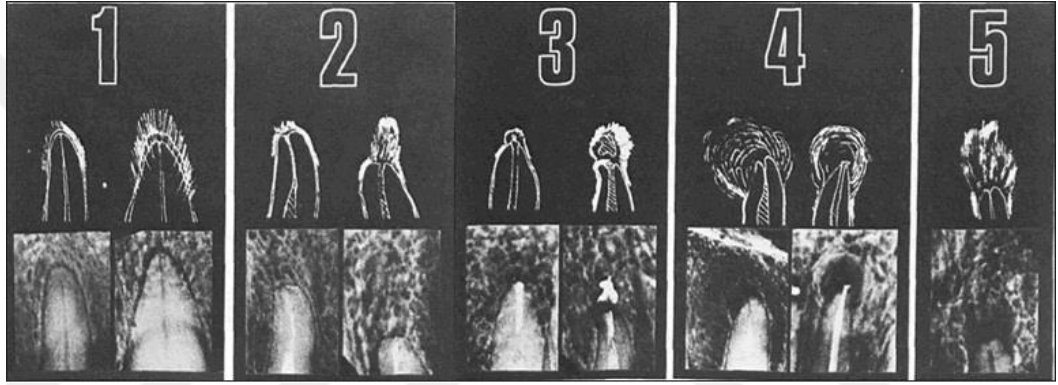
- Diyabeti olmayan sigara içenler (n=50)
- Diyabeti olmayan sigara içmeyenler (n=50)
- Tip 2 diyabete sahip sigara içenler (n=50)
- Tip 2 diyabete sahip sigara içmeyenler (n=50)

Fakültemizde bulunan panoramik cihazla (Planmeca Inc., Helsinki, Finlandiya) 70 kV ve 8 mA ile çekilmiş röntgenlerine göre hastalar 5 kategoride değerlendirilmiştir:

1. Eksik diş prevalansı
2. AP'li diş prevalansı

3. KKT'li diş prevalansı
4. KKT bulunan AP'li diş prevalansı (KKT-AP)
5. KKT bulunmayan AP'li diş prevalansı (N-KKT-AP)

Periapikal röntgen cihazında (Belmont Phot-X II; Takara Belmont Corp, Osaka, Japonya) 70 kVp ve 8 mA ile çekilen filmler destekleyici olarak kullanılmıştır. Orstavik ve arkadaşları¹³⁹ tarafından önerilen PAI skor sistemine (Şekil 3.1) göre AP varlığı, 3 ve 3'ten büyük lezyon görüntüsü bulunan dişlerde kabul edilmiştir. Bu değerlendirme 2 ay ara ile 2 defa yapılmıştır.



Şekil 3.1. PAI için kullanılan görsel referanslar

Tablo 3.1. Periapikal İndeks (PAI)

Skor	Kriter
1	Normal periapikal yapı
2	Kemik yapısında küçük değişimler
3	Kemik yapısında az miktarda mineral kaybıyla birlikte değişimler
4	İyi gözlenebilir radyolusent alanla birlikte periodontitis
5	Şiddetlendiren özelliklerle birlikte ağır periodontitis

PAI'ye göre panoramik radyografilerin periapikal radyografilerle desteklenerek değerlendirilmesi sonucu birinci derece örneği şekil 3.2 ve 3.3, ikinci derece örneği şekil 3.4 ve 3.5, üçüncü derece örneği şekil 3.6 ve 3.7, dördüncü derece örneği şekil 3.8 ve 3.9, beşinci derece örneği 3.10 ve 3.11'dir.



Şekil 3.2. 46 numaralı dişte panoramik radyografide PAI'ye göre 1. derece periapikal görünüm



Şekil 3.3. 46 numaralı dişte periapikal radyografide PAI'ye göre 1. derece periapikal görünüm



Şekil 3.4. 36 numaralı dişte panoramik radyografide PAI'ye göre 2. derece periapikal görünüm



Şekil 3.5. 36 numaralı dişte periapikal radyografide PAI'ye göre 2. derece periapikal görünüm



Şekil 3.6. 47 numaralı dişte panoramik radyografide PAI'ye göre 3. derece periapikal görünüm



Şekil 3.7. 47 numaralı dişte periapikal radyografide PAI'ye göre 3. derece periapikal görünüm



Şekil 3.8. 36 numaralı dişte panoramik radyografide PAI'ye göre 4. derece periapikal görünüm



Şekil 3.9. 36 numaralı dişte periapikal radyografide PAI'ye göre 4. derece periapikal görünüm



Şekil 3.10. 47 numaralı dişte panoramik radyografide PAI'ye göre 5. derece periapikal görünüm



Şekil 3.11. 47 numaralı dişte periapikal radyografide PAI'ye göre 5. derece periapikal görünüm

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 20 Software (SPSS Inc, Chicago, IL) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını tespit etmek için Kolmogorov-Smirnov testi, homojen olup olmadığını tespit etmek için ise Levene's homojenite testi yapıldı. Gruplardaki cinsiyet değişkeni için ki-kare testi, yaş, apikal periodontitisli diş prevalansı, kök kanal tedavili diş prevalansı, kök-kanal tedavisi bulunan apikal periodontitisli diş prevalansı, kök-kanal tedavisi bulunmayan apikal periodontitisli diş prevalansı verilerinin analizi için Mann-Whitney U testi, eksik diş prevalansı içinse T-testi uygulandı. Testler %95 güven aralığında değerlendirildi (P=.05).

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında toplam 200 hasta değerlendirilmiştir. Yaş ve cinsiyet için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P>.05$).

Tablo 4.1. Diyabet değişkenine göre verilerin ortalama, standart deviasyon ve P değerleri

	Diyabet durumu	N	Ortalama (%)	Standart deviasyon	P değeri
Eksik dış	Diyabetsiz	100	16.00	16.32	<.001
	Diyabetli	100	26.84	18.84	
AP	Diyabetsiz	100	3.19	4.28	.365
	Diyabetli	100	5.8	8.25	
KKT	Diyabetsiz	100	5.37	8.46	.004
	Diyabetli	100	5.77	9.22	
KKT-AP	Diyabetsiz	52	31.05	46.60	.031
	Diyabetli	57	49.85	46.83	
N-KKT-AP	Diyabetsiz	100	1.75	3.42	.020
	Diyabetli	100	2.96	5.30	

Tablo 4.1'e göre:

- ✓ Eksik dış prevalansı, diyabet hastalarında diyabeti olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazladır ($P<.001$).
- ✓ AP'li dış prevalansı, diyabet hastalarında diyabeti olmayan hastalara göre fazladır. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($P=0.365$).
- ✓ KKT'li dış prevalansı diyabet hastalarında diyabeti olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazladır ($P=0.004$).

✓ KKT-AP prevalansı, incelenen diyabet hastalarında diyabeti olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazladır (P=0.031).

✓ N-KKT-AP prevalansı, diyabet hastalarında diyabeti olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazladır (P=0.020).

Tablo 4.2. Sigara değişkenine göre verilerin ortalama, standart deviasyon ve P değerleri

	Sigara	N	Ortalama (%)	Standart deviasyon	P değeri
Eksik diş	İçen	100	20.68	17.98	.672
	İçmeyen	100	22.15	18.88	
AP	İçen	100	4.21	4.80	.814
	İçmeyen	100	4.78	8.16	
KKT	İçen	100	4.36	5.49	.371
	İçmeyen	100	6.78	11.11	
KKT-AP	İçen	52	51.21	53.85	.061
	İçmeyen	57	31.46	38.89	
N-KKT-AP	İçen	100	2.13	3.31	.945
	İçmeyen	100	2.58	5.43	

✓ Sigara değişken olarak kabul edildiğinde, sigara kullanımıyla eksik diş ve KKT-AP prevalanslarında artış görülmektedir. Bununla birlikte değerlendirme kriterlerinin hiçbirinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (Tablo 4.2).

Tablo 4.3. Diyabeti olmayan hastalarda sigara değişkenine göre verilerin ortalama, standart deviasyon ve P değerleri

	Sigara	N	Ortalama (%)	St. Dev.	P değeri
Eksik diş	İçen	50	17.12	17.88	.647
	İçmeyen	50	14.87	14.69	
AP	İçen	50	3.59	4.53	.315
	İçmeyen	50	2.78	4.03	
KKT	İçen	50	3.61	5.82	.035
	İçmeyen	50	7.13	10.21	
KKT-AP	İçen	20	42.33	61.35	.356
	İçmeyen	32	24.01	33.65	
N-KKT-AP	İçen	50	2.35	3.85	.055
	İçmeyen	50	1.15	2.83	

Tablo 4.3'e göre:

✓ Diyabeti olmayan hastalar arasında karşılaştırma yapıldığında, eksik diş, AP'li diş, KKT-AP, N-KKT-AP prevalansları sigara kullanımıyla artış göstermiştir. Bu kriterilerdeki değişimlerin hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı değildir. KKT'li diş prevalansı sigara içmeyen bireylerde istatistiksel olarak daha fazladır (P=0.35).

Tablo 4.4. Diyabeti olan hastalarda sigara değişkenine göre verilerin ortalama, standart deviasyon,ve P değerleri

	Sigara	N	Ortalama (%)	Standart Deviasyon	P değeri
Eksik diş	İçen	50	24.25	17.53	.170
	İçmeyen	50	29.43	19.90	
AP	İçen	50	4.83	5.03	.595
	İçmeyen	50	6.77	10.50	
KKT	İçen	50	5.11	5.09	.513
	İçmeyen	50	6.43	12.04	
KKT-AP	İçen	32	56.77	48.79	.153
	İçmeyen	25	41.00	48.56	
N-KKT-AP	İçen	50	1.92	2.70	.090
	İçmeyen	50	4.00	6.88	

Tablo 4.4'e göre:

- ✓ Diyabeti olan hastalar arasında karşılaştırma yapıldığında, sadece KKT-AP prevalansı sigara içen bireylerde fazladır. Fakat bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir (P=0.153).

5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus tüm toplumlarda görülen epidemik bir hastalıktır. İmmün sistemde birçok fonksiyonu değiştirerek gecikmiş iyileşme ve baskılanmış immün yanıtı sebep olabilir.² Günümüzde literatürde, endodonti alanında diyabet ve AP arasındaki ilişkiyi radyografik olarak inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır.^{42,118,126,140,141}

Marotta ve arkadaşlarının¹⁴⁰ 2012 yılında yaptığı çalışmada, 30 Tip 2 diyabet hastası ve 60 kontrol grubu hasta sigara kullanımı gözetilmeksizin değerlendirmeye alınmıştır. Yeterli KKT ve koronal restorasyon varlığı ile birlikte Strindberg's kriterine göre periradiküler durum incelenmiştir. Çalışmalarının sonucunda çalışmamızla benzer olarak Tip 2 diyabet hastalarında kök kanal tedavisi bulunan apikal periodontitisli diş prevalansını daha yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızdan farklı olarak eksik diş sayısı açısından gruplar arasında bir fark bulunmamıştır. Marotta ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumlu olmayan bulgularımızda hastaların diyabete sahip olma sürelerinin etkisi olabileceği kanısındayız.

Strindberg's kriterine¹⁴² göre AP varlığı, geriye kalan periodontal ligament kalınlığının 2 katı veya daha fazla bir radyolusensi bulunması durumunda kabul edilmektedir. Bu kritere ve PAI skorlamasına göre değerlendirilen dişlerde AP varlığının kabulü, benzer büyüklükte lezyonlar ile olsa da çalışmalarda elde edilen bulgularda farklılıklara yol açabilmektedir.

2011 yılında yapılan kesitsel bir çalışmada, 50 Tip 2 diyabet hastası ve 50 kontrol grubu hasta sadece panoramik radyografileri ile değerlendirilmiş ve çalışmamızla benzer olarak eksik ve apikal periodontitisli diş sayıları diyabet hastalarında daha yüksek bulunmuştur. Tüm bunların yanında çalışmamızdan farklı

olarak, kök kanal tedavili dişlerde AP açısından iki grup arasında fark olmadığı belirtilmiştir.¹³⁸ Bu noktada çalışmalardan elde edilen sonuçlar göz önüne alındığında, ülkelerin farklı ağız ve diş sağlığı politikalarının varlığının göz önüne alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

Segura-Egea ve arkadaşlarının⁴² 2005 yılında yaptığı retrospektif kohort çalışmada, 38 Tip 2 diyabet hastası ve 32 kontrol grubu panoramik ve periapikal radyografilere göre karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre eksik diş ve AP prevalansı diyabet hastalarında istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur. Kök kanal tedavisi bulunan AP'li diş prevalansı 2 grupta farklı bulunmamıştır.

Britto ve arkadaşlarının¹⁴¹ 2003 yılında yaptığı çalışmada, 11'i Tip 1, 19'u Tip 2 olmak üzere 30 diabetes mellitus hastasının ve 23 kontrol grubu hastanın panoramik ve periapikal röntgenleri Strindberg's kriteri ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda AP ve Tip 2 diyabet arasında ilişki olduğu, kök kanal tedavisi bulunan AP'li diş prevalansı açısından gruplar arasında bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarının farklı çıkmasının sebebi, diyabet tiplerinin ayırt edilmeden bu çalışmaya dahil edilmesi olabilir.

Falk ve arkadaşlarının¹¹⁸ 1989 yılında yaptığı çalışmada, 94 uzun süreli diyabet hastası, 86 kısa süreli diyabet hastası ve 86 kontrol grubu olmak üzere 3 grup AP açısından değerlendirilmiştir. Çalışmada periapikal, bitewing ve panoramik röntgenler değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre kök kanal tedavili diş ve apikal periodontitisli diş prevalansı açısından gruplar arasında bir fark bulunmamıştır. Bu sonuç çalışmamızla doğru orantılı değildir. Bunların yanı sıra, kısa süreli diyabeti olan kadın hastalarda, uzun süreli diyabeti olan kadın hastalara göre kök kanal tedavisi bulunan AP'li diş prevalansı istatistiksel olarak anlamlı derecede az bulunmuştur.

Çalışmamızın kurgusunun yapılan çalışmadan tamamen farklı olması, Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastaların ayırt edilmeden çalışmaya dahil edilmesi bu sonuç üzerinde etkili olmuş olabilir.

Tip 2 diabetes mellitusun daha yaygın olması ve kurgu aşamasında bu konuda incelediğimiz başka çalışmaların^{138,140} materyal ve metotlarını örnek almamızdan dolayı çalışmamıza Tip 1 diyabetli hastaları dahil etmedik. Ayrıca Tip 1 ve Tip 2 diabetes mellitus arasındaki patobiyolojik farklılıkların yaratabileceği dezavantajları ortadan kaldırmayı ve grup içindeki hastaların yaş dağılımlarının birbirine mümkün olduğunca yakın olmasını sağlamayı hedefledik.

Diabetes mellitusun periapikal iyileşmeye etkilerini araştıran bir çalışmada, periapikal lezyonu olan 40 Tip 2 diyabeti olan hasta ve 40 kontrol grubu hasta Strindberg's kriterine göre değerlendirilmiştir. Kontrol grubu hastaların HbA1c değerlerinin 6,5-7,5 arasında olmasına dikkat edilmiştir. Lezyonlu dişlerine KKT yapılan hastaların 1. hafta, 2. hafta, 1. ay, 2. ay, 6. ay ve 12. ayda postoperatif değerlendirmeleri yapılmıştır. Tip 2 diyabet hastalarının daha büyük lezyonlara sahip olduğu ve kontrol grubuna göre diyabet hastalarında iyileşmenin geç olduğu belirtilmiştir. Başarı, 2. ayda kontrol grubunda %90, diyabet hastalarında %60; 1 yıl sonunda kontrol grubunda %100 olarak bulunmuş ve kontrol altında olmayan diyabet hastalarında başarısızlıkların görüldüğü rapor edilmiştir. Kontrol grubundaki hastaların daha iyi radyografik iyileşme gösterdiği sonucuna varılmıştır.¹⁴³

Wang ve arkadaşları¹⁰⁸ da çalışmalarında KKT sonrası çekim oranının diyabet hastalarında daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Yine periapikal iyileşmeyi inceleyen başka bir araştırmada oranlar yüksek glukoz grubunda %48, düşük glukoz grubunda %74 olarak yayınlanmıştır.¹²⁰

Keser ve arkadaşlarının¹⁴⁴ 2016 yılında yaptığı çalışmada, panoramik röntgenlerinde PAI'ye göre vaka grubunda en az 1 periapikal lezyonu olan 75 hasta ve kontrol grubunda hiç lezyonu bulunmayan 75 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar diyabet ve sigara kullanımı açısından değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda diyabet ve sigara kullanımının periapikal lezyonla anlamlı bir ilişkisinin olmadığını belirtmişlerdir. Diyabet açısından bizim çalışmamızdan farklı olan bu sonuç çalışma dizaynının farklı olmasına, Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastaların ayırt edilmeden değerlendirmeye alınmasına ve başka sistemik hastalıkların varlığının göz önüne alınmamasına bağlanabilir. Sigara açısından değerlendirdiğimizde ise, bu çalışmayla aynı doğrultuda olan çalışmamızda sigara kullanımının AP prevalansına etkisi olmadığını belirttiğimiz sıfır hipotezimiz elde ettiğimiz bulgular ile doğrulanmıştır. Eksik diş ve AP'li diş prevalanslarının sigara kullanımıyla arttığını gösteren bulgularımız istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır. Bunun nedeni çalışmamıza başlamadan önce belirlediğimiz hasta sayısı olabilir. Daha yüksek sayıda örnek ile yapılacak çalışmalar anlamlı sonuçların elde edilmesini sağlayabilir.

Lopez-Lopez ve arkadaşlarının¹⁴⁵ 2012 yılında yaptığı kesitsel çalışmada, panoramik röntgenlerinde PAI'ye göre vaka grubunda en az 1 lezyonu olan 79 hasta ve kontrol grubunda hiç lezyonu olmayan 79 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar sigara kullanımı açısından değerlendirilmiştir. AP prevalansı diabetes mellituslu hastalarda daha yüksek bulunmuştur, fakat bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmanın sonucunda AP, özellikle kök kanal tedavili dişlerde, sigara kullanımı ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Tüm bunların yanında, sigara kullanımı açısından değerlendirme yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar alınmasının sebebi olarak hastaların sigara kullanım süresi ve sıklığının etkili olduğu belirtilmiştir.

Rodriguez ve arkadaşları¹⁴⁶ bir kohort çalışmada da, sigara kullanım süresiyle AP ilişkisini periapikal radyografi ve PAI ile incelemişlerdir. İlk grupta son dönemde sigara kullanan 66 kişi, ikinci grupta eskiden sigara kullanmış olan 26 kişi, üçüncü grupta ise hiç sigara kullanmamış 69 kişiyi karşılaştırmışlar ve sigaranın AP için bir etken olmadığı sonucuna varmışlardır. Biz çalışmamızın kurgusundan dolayı sigara kullanım süresi ve sıklığını değerlendirme altına almadık.

Segura-Egea ve arkadaşlarının¹⁴⁷ 2008 yılında yaptıkları kesitsel çalışmada, 109 sigara kullanan ve 71 sigara kullanmayan hastayı AP açısından panoramik ve periapikal filmleri kullanarak değerlendirmişlerdir. AP sigara kullanan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kök kanal tedavisi bulunan AP'li diş prevalansı ve eksik diş açısından gruplar arasında fark bulunmamaktadır.

Yapılan başka bir çalışmada¹⁴⁸ bizim sonuçlarımızdan farklı olarak diş kaybı ve sigara kullanımı arasında ilişki bulunmuştur. Diş kaybının değerlendirildiği tüm çalışmalar aynı sonucu vermemektedir. Çünkü, ağız hijyeni veya diyabetin kontrol altında olup olmaması gibi faktörler standardizasyonun sağlanmasını engellemekte ve elde edilen sonucu etkilemektedir.

Mikroorganizmalar ekolojik seçimden sonra kök kanal sistemini ağız boşluğundan kolonize eder.¹⁴⁹ Bakterilerin bu enfeksiyonlara katkısı yaygın bir şekilde incelenmiştir.^{91,150} Virüs,¹⁵¹ bakteriofaj,¹⁵² arke¹⁵³ ve mantar¹⁵⁴ gibi diğer mikroorganizmaların katkısı daha az incelenmiştir. Funguslar genellikle oral hastalıklar ile ilişkilidir,¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ ancak yeni araştırmalar sağlıkta da işlevine dikkat çekmektedir. Mantarlar, sağlıklı ağız boşluğu içinde oldukça yaygın ve çeşitlidir.¹⁵⁸ Kök kanal enfeksiyonlarında bulunabilmekte, periapikal hastalığa katkıları anlamlı olabilmektedir. Kontrol altında olmayan diyabetin oral kandidoz ile ilişkili olduğunu¹⁵⁹ ve immün

baskılanmış periodontitiste mayaların yüksek oranda bulunduğunu bildiren çalışmalar¹⁶⁰ bulunmaktadır. Waltimo ve arkadaşları,⁵³ çalışmalarında dirençli kök kanal enfeksiyonlarının %7'sinde mantar varlığından bahsetmişlerdir. Bazı araştırmalar sigaranın kandida taşıyıcısını önemli ölçüde etkilemediğini öne sürerken,¹⁶¹⁻¹⁶⁵ bazıları da kandida prevalansını önemli ölçüde arttırdığını bildirmektedir.^{89,166,167} Mantarlar, bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde ağız boşluğu ile iletişim halinde olan inatçı kök kanal enfeksiyonları ve reenfeksiyonlarda yaygın olarak kabul edilmektedir.¹⁶⁸ Bu verilere dayanarak, immün sistemi olumsuz etkileyen diyabet ve sigaranın apikal periodontitis prevalansını arttırmaya yönelik etkiyi kandida oranını artırarak sağlayabileceğini söyleyebiliriz.

Çalışmalarda dahil edilmeme kriterleri arasına, üçüncü molarlar,^{42,126} olmayan veya eksik koronal restorasyonu olan dişler, radyolusent kökleri anatomik yapılarla yakın olan dişler veya yetersiz kanal dolumu bulunan dişler gibi faktörler¹⁴¹ eklenmiştir. Biz çalışmamızda örnek aldığımız başka çalışmalar^{140,141,145} sebebiyle bu kriterleri göz önüne almadık. Çalışmamızın kurgusunda klinik muayene, dolum ve restorasyon değerlendirmesi bulunmamaktadır. Bunların standart olmaması araştırmaların sonucunu etkilemektedir. Örneğin, değerlendirmelerimizde diyabeti olmayan hastalardan sigara içmeyenlerde kök kanal tedavili diş prevalansının anlamlı derecede yüksek olması yetersiz koronal restorasyonu bulunan dişlerden kaynaklanabilir. Bunun yanı sıra, kök kanal tedavisi bulunan dişlerde AP'li diş prevalansında diyabetli hastalarda bulduğumuz anlamlı fark yetersiz kanal dolumu bulunan dişler sebebiyle olabilir.

Orstavik ve arkadaşlarının¹³⁹ yaptığı epidemiyolojik çalışmaya göre cinsiyet, KKT ve AP prevalansını etkilememektedir. Bununla birlikte, AP prevalansı yaş ile artmakta ve 60 yaş üzerinde oranı %62'ye kadar çıkabilmektedir.¹⁶⁹ Çalışmamızda yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında dengeli bir dağılım sağlanmıştır.

Araştırmamız kesitsel çalışma olarak tasarlanmıştır. Bununla birlikte, kesitsel çalışmanın bazı dezavantajları bulunmaktadır. Bu tür çalışmalarda etken ve hastalık bir anda değerlendirilmektedir. Çalışmamızda KKT bulunan apikal periodontitisli diş prevalans verileri incelenirken KKT üzerinden geçen süre göz önüne alınmadığından dişin iyileşme sürecinde olma olasılığı göz önünde bulundurulmamıştır. Bu sebeple kesitsel çalışmalarda neden-sonuç ilişkisinin kesin olarak belirlenemediğini söyleyebiliriz.

Periapikal, panoramik, dijital röntgen (RVG) ve konik ışınli bilgisayarlı tomografi (CBCT) gibi cihazlardan elde edilen radyografik bilgiler çalışmalarda kullanılabilir. ¹⁷⁰ Panoramik radyografi tüm maksillofasiyal bölgeyi tek filmde görüntülemeyi sağlar. ¹⁷¹ Çeşitli kurum ve kliniklerde panoramik radyografi hastaların görüntülenmesinde düzenli olarak kullanılır. Çünkü dentisyon, alveolar kemik, temporomandibular eklem ve komşu yapıların değerlendirilmesine imkan tanır, ağız açıklığı sınırlı olan hastalarda da kullanılması için yeterince basit ve hızlıdır. ^{172,173} Dental radyografik görüntüleme doğru tanı için önemli bir araçtır. Periapikal ve panoramik radyografiler gibi geleneksel radyografiler 3-boyutlu yapıları 2-boyutlu göstermesine rağmen yeterli bilgi sağlamaktadır. Fakat sınırlı film boyutu, magnifikasyon, şekil bozukluğu ve 2-boyutlu görüntüleme kullanımlarını bazı vakalarda kısıtlamaktadır. ¹⁷⁴

Panoramik radyografilerin %86-96'ya varan bir diagnostik duyarlılığa sahip olduğu ve tüm ağız serisi periapikal radyografilerle karşılaştırıldığında daha düşük radyasyon dozu içerdiği belirtilmektedir. ¹⁷⁵ Bununla birlikte, radyografik bir yöntem olarak panoramik radyografi kullanıldığında lezyonların daha az tahmin edildiği, endodontik patolojilerin saptanmasında periapikal radyografilerin maksiller ikinci ve üçüncü molar dişler haricinde daha üstün bir doğruluk gösterdiği bildirilmiştir. ¹⁷⁶⁻¹⁷⁹

Bazı araştırmacılar,^{175,180} epidemiyolojik çalışmalarda panoramik röntgenleri kullanmanın kabul edilebilir olduğunu ve apikal periodontitisin saptanması için periapikal ve panoramik radyografiler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını raporlamışlardır. Fakültemizde aşırı radyasyona maruz bırakmamak adına tüm ağız serisi periapikal radyografiler her hastadan alınmadığı için çalışmamızda panoramik radyografiler temel alınıp periapikal röntgenlerden teşhisleri desteklemek amacıyla faydalanılmıştır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diabetes mellitus, diş kaybı, kök kanal tedavisi ve apikal periodontitis görülme sıklığını anlamlı ölçüde arttırmıştır.

Sigara kullanımı değerlendirilen kriterlerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir farka sebep olmamıştır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, diyabet hastaları medikal olarak kontrol altında tutulmalı ve dental açıdan diyabet kesin bir risk faktörü olduğundan bu hastaların muayeneleri düzenli olarak yapılmalıdır. Sigara kullanımı, diyabet hastalarında şiddetlendirici bir faktör olarak değerlendirilememektedir. Diş kaybı ve apikal periodontitis açısından risk oluşturduğunu söyleyebilmekteyiz.

Sigara ile ilgili endodonti alanında daha fazla sayıda hastaya sahip, uzun süreli ve vaka kontrol gibi daha çok çalışmanın kesin bir sonuca varılması için gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Manfredi, M., McCullough, M.J., Vescovi, P., Al-Kaarawi, Z.M. and Porter, S.R., 2004. Update on diabetes mellitus and related oral diseases. *Oral diseases*, 10(4), pp.187-200.
2. Delamaire, M., Maugeudre, D., Moreno, M., Le Goff, M.C., Allannic, H. and Genetet, B., 1997. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabetic Medicine*, 14(1), pp.29-34.
3. Iacopino, A.M., 2001. Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. *Annals of periodontology*, 6(1), pp.125-137.
4. Katz, J., 2001. Elevated blood glucose levels in patients with severe periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(7), pp.710-712.
5. AAE Glossary of Endodontic Terms. Available at:
[http://dev.aae.org/uploadedFiles/Publications_and_Research/Member_Publications/03GlossaryofEndoTerms_Web \(1\).pdf](http://dev.aae.org/uploadedFiles/Publications_and_Research/Member_Publications/03GlossaryofEndoTerms_Web(1).pdf). Accessed January 13, 2011.
6. Caplan, D.J., Chasen, J.B., Krall, E.A., Cai, J., Kang, S., Garcia, R.I., Offenbacher, S. and Beck, J.D., 2006. Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *Journal of dental research*, 85(11), pp.996-1000.
7. Sundqvist, G., 1992. Ecology of the root canal flora. *Journal of endodontics*, 18(9), pp.427-430.
8. Barkhordar, R.A., Hayashi, C. and Hussain, M.Z., 1999. Detection of interleukin-6 in human dental pulp and periapical lesions. *Dental Traumatology*, 15(1), pp.26-27.

9. Sgan-Cohen, H.D., Katz, J., Horev, T., Dinte, A. and Eldad, A., 2000. Trends in caries and associated variables among young Israeli adults over 5 decades. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 28(3), pp.234-240.
10. Fure, S., 2004. Ten-year cross-sectional and incidence study of coronal and root caries and some related factors in elderly Swedish individuals. *Gerodontology*, 21(3), pp.130-140.
11. Tomar, S.L. and Asma, S., 2000. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. *Journal of periodontology*, 71(5), pp.743-751.
12. Krall, E.A., Garvey, A.J. and Garcia, R.I., 1999. Alveolar bone loss and tooth loss in male cigar and pipe smokers. *The Journal of the American Dental Association*, 130(1), pp.57-64.
13. Bergström, J., Eliasson, S. and Dock, J., 2000. A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *Journal of periodontology*, 71(8), pp.1338-1347.
14. Duncan, H.F. and Pitt Ford, T.R., 2006. The potential association between smoking and endodontic disease. *International Endodontic Journal*, 39(11), pp.843-854.
15. Gale, E.A., 2002. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes*, 51(12), pp.3353-3361.
16. Karvonen, M., Tuomilehto, J., Libman, I. and LaPorte, R., 1993. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 36(10), pp.883-892.

17. Newman, B., Selby, J.V., King, M.C., Slemenda, C., Fabsitz, R. and Friedman, G.D., 1987. Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia*, 30(10), pp.763-768.
18. Flegal, K.M., Carroll, M.D., Ogden, C.L. and Johnson, C.L., 2002. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *Jama*, 288(14), pp.1723-1727.
19. World Health Organization. Obesity and overweight [WWWdocument]. (2005). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html> .
20. Türker, M. and SÜZMEÇELİK, E.E., 2010. Türkiye ve dünyada rakamlarla diyabet. *Diyabet ve Obezite*, 62.
21. Lebovitz, H.E., 1998. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Therapy for Diabetes mellitus and related disorders. American Diabetes Association clinical Education series, Third edition, Virginia, pp.4-7.
22. Natali, A., Toschi, E., Baldeweg, S., Ciociaro, D., Favilla, S., Saccà, L. and Ferrannini, E., 2006. Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes*, 55(4), pp.1133-1140.
23. Lalla, E., Lamster, I.B., Feit, M., Huang, L., Spessot, A., Qu, W., Kislinger, T., Lu, Y., Stern, D.M. and Schmidt, A.M., 2000. Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice. *The Journal of clinical investigation*, 105(8), pp.1117-1124.
24. Gavin III, J.R., Alberti, K.G.M.M., Davidson, M.B. and DeFronzo, R.A., 1997. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 20(7), p.1183.

25. American Diabetes Association, 2007. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care*, 30 (suppl 1) : s42-s47.
26. Rabinowe, S.L. and Eisenbarth, G., 1984. Type I diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease?. *Pediatric Clinics of North America*, 31(3), pp.531-543.
27. Busehard, K., Danisbo, P. and Röpke, C., 1986. Activated CD4+ and CD8+ T lymphocyte in newly diagnosed Diabetes mellitus. *N Eng J Med*, 315, pp.1360-68.
28. Harrison, L.C., Campbell, I.L., Allison, J. and Miller, J.F.A.P., 1989. MHC molecules and β -cell destruction: immune and nonimmune mechanisms. *Diabetes*, 38(7), pp.815-818.
29. Mealey, B.L. and Ocampo, G.L., 2007. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontology 2000*, 44(1), pp.127-153.
30. Rose, L.F., Genco, R.J., Cohen, D.W. and Mealey, B.L., 2000. *Periodontal medicine*. BC Decker.
31. Efendis, S. and Östensen, C., 1993. Hormonal response and future treatment of NIDDM. *J Inter Med*, 243, pp.127-38.
32. De Fronza, R.A., Ferraini, E. and Simonsen, D.C., 1989. Fasting hyperglycemia in NIDDM: Contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism*, 38, pp.387-395.
33. HOLLENBECK, C. and REAVEN, G.M., 1987. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 64(6), pp.1169-1173.

34. Kahn, S.E., Prigeon, R.L., McCulloch, D.K., Boyko, E.J., Bergman, R.N., Schwartz, M.W., Neifing, J.L., Ward, W.K., Beard, J.C. and Palmer, J.P., 1993. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and β -cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. *Diabetes*, 42(11), pp.1663-1672.
35. Ludwing, D.S., Vidalpuig, A. and O'Brien, R.M., 1996. Examination of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene promoter in patients with NIDDM. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, pp.503-6.
36. National Diabetes Data Group, 1979. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*, 28(12), pp.1039-1057.
37. Çetinkalp, S., Tüzün, M., 2005. *Diabetes mellitus cep ve el kılavuzu*. Asya kitapevi, s:1-9.
38. Virtue, M.A., Furne, J.K., Nuttall, F.Q. and Levitt, M.D., 2004. Relationship between GHb concentration and erythrocyte survival determined from breath carbon monoxide concentration. *Diabetes Care*, 27(4), pp.931-935.
39. Rohlfing, C.L., Wiedmeyer, H.M., Little, R.R., England, J.D., Tennill, A. and Goldstein, D.E., 2002. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes care*, 25(2), pp.275-278.
40. Koro, C.E., Bowlin, S.J., Bourgeois, N. and Fedder, D.O., 2004. Glycemic control from 1988 to 2000 among US adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. *Diabetes care*, 27(1), pp.17-20.
41. Rees, T.D., 1994. The diabetic dental patient. *Dental Clinics of North America*, 38(3), pp.447-463.

42. Segura-Egea, J.J., Jiménez-Pinzón, A., Ríos-Santos, J.V., Velasco-Ortega, E., Cisneros-Cabello, R. and Poyato-Ferrera, M., 2005. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *International endodontic journal*, 38(8), pp.564-569.
43. Thomson, W.M., Slade, G.D., Beck, J.D., Elter, J.R., Spencer, A.J. and Chalmers, J.M., 2004. Incidence of periodontal attachment loss over 5 years among older South Australians. *Journal of clinical periodontology*, 31(2), pp.119-125.
44. Emrich, L.J., Shlossman, M. and Genco, R.J., 1991. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of periodontology*, 62(2), pp.123-131.
45. Chuang, S.F., Sung, J.M., Kuo, S.C., Huang, J.J. and Lee, S.Y., 2005. Oral and dental manifestations in diabetic and nondiabetic uremic patients receiving hemodialysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 99(6), pp.689-695.
46. Vernillo, A.T., 2001. Diabetes mellitus: relevance to dental treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 91(3), pp.263-270.
47. Ponte, E., Tabaj, D., Maglione, M. and Melato, M., 2001. Diabetes mellitus and oral disease. *Acta diabetologica*, 38(2), pp.57-62.
48. Kornman, K.S., 2001. Patients are not equally susceptible to periodontitis: does this change dental practice and the dental curriculum?. *Journal of dental education*, 65(8), pp.777-784.

49. Ben-Aryeh, H., Serouya, R., Kanter, Y., Szargel, R. and Laufer, D., 1993. Oral health and salivary composition in diabetic patients. *Journal of diabetes and its complications*, 7(1), pp.57-62.
50. Ogunbodede, E.O., Fatusi, O.A., Akintomide, A., Kolawole, K. and Ajayi, A., 2005. Oral health status in a population of Nigerian diabetics. *J Contemp Dent Pract*, 6(4), pp.75-84.
51. Gin, H., Brottier, E. and Aubertin, J., 1984. Influence of glycaemic normalisation by an artificial pancreas on phagocytic and bactericidal functions of granulocytes in insulin dependent diabetic patients. *Journal of clinical pathology*, 37(9), pp.1029-1031.
52. Sandberg, G.E., Sundberg, H.E., Fjellstrom, C.A. and Wikblad, K.F., 2000. Type 2 diabetes and oral health: a comparison between diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes research and clinical practice*, 50(1), pp.27-34.
53. Waltimo, T.M.T., Sen, B.H., Meurman, J.H., Ørstavik, D. and Haapasalo, M.P.P., 2003. Yeasts in apical periodontitis. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 14(2), pp.128-137.
54. Thorstensson, H., Falk, H., Hugoson, A. and Olsson, J., 1989. Some salivary factors in insulin-dependent diabetics. *Acta odontologica scandinavica*, 47(3), pp.175-183.
55. Belazi, M.A., Galli-Tsinopoulou, A., Drakoulakos, D., Fleva, A. and Papanayiotou, P.H., 1998. Salivary alterations in insulin-dependent diabetes mellitus. *International journal of paediatric dentistry*, 8(1), pp.29-33.
56. Dodds, M.W. and Dodds, A.P., 1997. Effects of glycemic control on saliva flow rates and protein composition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 83(4), pp.465-470.

57. Meurman, J.H., Collin, H.L., Niskanen, L., Töyry, J., Alakuijala, P., Keinänen, S. and Uusitupa, M., 1998. Saliva in non-insulin-dependent diabetic patients and control subjects: the role of the autonomic nervous system. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 86(1), pp.69-76.
58. Pinson, M., Hoffman, W.H., Garnick, J.J. and Litaker, M.S., 1995. Periodontal disease and type diabetes mellitus in children and adolescents. *Journal of clinical periodontology*, 22(2), pp.118-123.
59. Jones, R.B., McCallum, R.M., Kay, E.J., Kirkin, V. and McDonald, P., 1992. Oral health and oral health behaviour in a population of diabetic outpatient clinic attenders. *Community dentistry and oral epidemiology*, 20(4), pp.204-207.
60. Närhi, T.O., Meurman, J.H., Odont, D., Tilvis, R. and Ainamo, A., 1996. Oral health in the elderly with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Special Care in Dentistry*, 16(3), pp.116-122.
61. Collin, H.L., Uusitupa, M., Niskanen, L., Koivisto, A.M., Markkanen, H. and Meurman, J.H., 1998. Caries in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 85(6), pp.680-685.
62. TENOVUO, J., Alanen, P., Larjava, H., Viikari, J. and LEHTONEN, O.P., 1986. Oral health of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *European Journal of Oral Sciences*, 94(4), pp.338-346.
63. Anderson, L.C., Yang, S.C., Xie, H. and Lamont, R.J., 1994. The effects of streptozotocin diabetes on salivary-mediated bacterial aggregation and adherence. *Archives of oral biology*, 39(4), pp.261-269.

64. Fouad, A.F., 2003. Diabetes mellitus as a modulating factor of endodontic infections. *Journal of Dental Education*, 67(4), pp.459-467.
65. Sbordone, L., Ramaglia, L., Barone, A., Ciaglia, R.N., Tenore, A. and Iacono, V.J., 1995. Periodontal status and selected cultivable anaerobic microflora of insulin-dependent juvenile diabetics. *Journal of periodontology*, 66(6), pp.452-461.
66. Sbordone, L., Ramaglia, L., Barone, A., Ciaglia, R.N. and Iacono, V.J., 1998. Periodontal status and subgingival microbiota of insulin-dependent juvenile diabetics: a 3-year longitudinal study. *Journal of periodontology*, 69(2), pp.120-128.
67. Hugoson, A., Koch, G., Göthberg, C., Helkimo, A.N., Lundin, S.A., Norderyd, O., Sjödin, B. and Sondell, K., 2005. Oral health of individuals aged 3-80 years in Jönköping, Sweden during 30 years (1973-2003). II. Review of clinical and radiographic findings. *Swedish Dental Journal*, 29(4), pp.139-155.
68. Akpan, A. and Morgan, R., 2002. Oral candidiasis. *Postgraduate medical journal*, 78(922), pp.455-459.
69. Willis, A.M., Coulter, W.A., Sullivan, D.J., Coleman, D.C., Hayes, J.R., Bell, P.M. and Lamey, P.J., 2000. Isolation of *C. dubliniensis* from insulin-using diabetes mellitus patients. *Journal of oral pathology & medicine*, 29(2), pp.86-90.
70. Al-Karaawi, Z.M., Manfredi, M., Waugh, A.C.W., McCullough, M.J., Jorge, J., Scully, C. and Porter, S.R., 2002. Molecular characterization of *Candida* spp. isolated from the oral cavities of patients from diverse clinical settings. *Oral microbiology and immunology*, 17(1), pp.44-49.

71. Thomson, G.W., Wilson, N.A., O’dea, D., Reid, P.J. and Howden-Chapman, P., 2002. Tobacco spending and children in low income households. *Tobacco Control*, 11(4), pp.372-375.
72. World Health Organization, 2015. WHO report on the global tobacco epidemic 2015: raising taxes on tobacco. World Health Organization.
73. The World Health Report 2013, Shaping the Future. World Health Organization. Available from URL:http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html.
74. Jaakkola MS, Jaakkola JJ, 1997. Assessment of exposure to environmental tobacco smoke. *Eur Respir J*, 10 (10), 2384-97.
75. Cooper RG, 2006. Effect of tobacco smoking on renal function. *Indian J Med Res*, 124, 261-8.
76. Pabst, M.J., Pabst, K.M., Collier, J.A., Coleman, T.C., Lemons-Prince, M.L., Godat, M.S., Waring, M.B. and Babu, J.P., 1995. Inhibition of neutrophil and monocyte defensive functions by nicotine. *Journal of periodontology*, 66(12), pp.1047-1055.
77. Fredriksson, M., Gustafsson, A., Åsman, B. and Bergström, K., 1998. Hyper-reactive peripheral neutrophils in adult periodontitis: generation of chemiluminescence and intracellular hydrogen peroxide after in vitro priming and FcγR-stimulation. *Journal of clinical periodontology*, 25(5), pp.394-398.
78. Fredriksson, M.I., Figueredo, C.M., Gustafsson, A., Bergström, K.G. and Åsman, B.E., 1999. Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins. *Journal of Periodontology*, 70(11), pp.1355-1360.

79. Noble, R.C. and Penny, B.B., 1975. Comparison of leukocyte count and function in smoking and nonsmoking young men. *Infection and immunity*, 12(3), pp.550-555.
80. Johnson, G.K., Poore, T.K., Payne, J.B. and Organ, C.C., 1996. Effect of smokeless tobacco extract on human gingival keratinocyte levels of prostaglandin E2 and interleukin-1. *Journal of periodontology*, 67(2), pp.116-124.
81. Tipton, D.A. and Dabbous, M.K., 1995. Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. *Journal of periodontology*, 66(12), pp.1056-1064.
82. Zhang, W., Song, F. and Windsor, L.J., 2009. Cigarette smoke condensate affects the collagen-degrading ability of human gingival fibroblasts. *Journal of periodontal research*, 44(6), pp.704-713.
83. Zhou, J., Olson, B.L. and Windsor, L.J., 2007. Nicotine increases the collagen-degrading ability of human gingival fibroblasts. *Journal of periodontal research*, 42(3), pp.228-235.
84. Söder, B., 1999. Neutrophil elastase activity, levels of prostaglandin E2, and matrix metalloproteinase-8 in refractory periodontitis sites in smokers and non-smokers. *Acta Odontologica Scandinavica*, 57(2), pp.77-82.
85. Söder, B., Jin, L.J. and Wickholm, S., 2002. Granulocyte elastase, matrix metalloproteinase-8 and prostaglandin E2 in gingival crevicular fluid in matched clinical sites in smokers and non-smokers with persistent periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(5), pp.384-391.

86. Boström, L., Linder, L.E. and Bergström, J., 1998. Clinical expression of TNF- α in smoking-associated periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(10), pp.767-773.
87. Boström, L., Linder, L.E. and Bergström, J., 1999. Smoking and crevicular fluid levels of IL-6 and TNF- α in periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 26(6), pp.352-357.
88. Soysa, N.S. and Ellepola, A.N.B., 2005. The impact of cigarette/tobacco smoking on oral candidosis: an overview. *Oral diseases*, 11(5), pp.268-273.
89. Arendorf, T.M. and Walker, D.M., 1980. The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in man. *Archives of oral biology*, 25(1), pp.1-10.
90. Takagi, M., Moriya, K. and Yano, K., 1979. Induction of cytochrome P450 in petroleum-assimilating yeast--I. selection of a strain and basic characterization of cytochrome P450 induction in the strain. *Cellular and molecular biology, including cyto-enzymology*, 25(5), p.363.
91. Hsiao, W.W., Li, K.L., Liu, Z., Jones, C., Fraser-Liggett, C.M. and Fouad, A.F., 2012. Microbial transformation from normal oral microbiota to acute endodontic infections. *BMC genomics*, 13(1), p.345.
92. Krogh, P., Hald, B. and Holmstrup, P., 1987. Possible mycological etiology of oral mucosal cancer: catalytic potential of infecting *Candida albicans* and other yeasts in production of N-nitrosobenzylmethylamine. *Carcinogenesis*, 8(10), pp.1543-1548.
93. Cawson, R.A. and Binnie, W.H., 1980. *Candida*, leukoplakia and carcinoma: a possible relationship. In *Oral premalignancy. Proceedings of the first Dow Symposium*. Iowa (pp. 59-66). University of Iowa.

94. Chiu, C.T., Li, C.F., Li, J.R., Wang, J., Chuang, C.Y., Chiang, W.F., Huang, S.C. and Chang, S.W., 2011. Candida invasion and influences in smoking patients with multiple oral leucoplakias—a retrospective study. *Mycoses*, 54(5), pp.e377-e383.
95. Nair, P.N.R., 2004. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 15(6), pp.348-381.
96. Hargreaves, K.M. and Berman, L.H., 2015. Cohen's pathways of the pulp. Elsevier Health Sciences.
97. Nair, P.R., Sjögren, U. and Sundqvist, G., 1998. Cholesterol crystals as an etiological factor in non-resolving chronic inflammation, an experimental study in guinea pigs. *European journal of oral sciences*, 106(2p1), pp.644-650.
98. Stashenko, P., 1990. The role of immune cytokines in the pathogenesis of periapical lesions. *Dental Traumatology*, 6(3), pp.89-96.
99. Bergenholtz, G., 1990. Pathogenic mechanisms in pulpal disease. *Journal of endodontics*, 16(2), pp.98-101.
100. Siqueira Jr, J.F., Rôças, I.N., Ricucci, D. and Hülsmann, M., 2014. Causes and management of post-treatment apical periodontitis. *British dental journal*, 216(6), p.305.
101. Martinho, F.C., Chiesa, W.M.M., Leite, F.R., Cirelli, J.A. and Gomes, B.P., 2010. Antigenic activity of bacterial endodontic contents from primary root canal infection with periapical lesions against macrophage in the release of interleukin-1 β and tumor necrosis factor α . *Journal of endodontics*, 36(9), pp.1467-1474.
102. Griffee, M.B., Patterson, S.S., Miller, C.H., Kafrawy, A.H. and Newton, C.W., 1980. The relationship of *Bacteroides melaninogenicus* to symptoms associated with

pulpal necrosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 50(5), pp.457-461.

103. Sundqvist, G., Johansson, E. and Sjögren, U., 1989. Prevalence of black-pigmented bacteroides species in root canal infections. *Journal of endodontics*, 15(1), pp.13-19.

104. Yoshida, M., Fukushima, H., Yamamoto, K., Ogawa, K., Toda, T. and Sagawa, H., 1987. Correlation between clinical symptoms and microorganisms isolated from root canals of teeth with periapical pathosis. *Journal of endodontics*, 13(1), pp.24-28.

105. Relman, D.A., 1999. The search for unrecognized pathogens. *Science*, 284(5418), pp.1308-1310.

106. Greisen, K., Loeffelholz, M., Purohit, A. and Leong, D., 1994. PCR primers and probes for the 16S rRNA gene of most species of pathogenic bacteria, including bacteria found in cerebrospinal fluid. *Journal of clinical microbiology*, 32(2), pp.335-351.

107. Hofstad, T., 1994. Utility of newer techniques for classification and identification of pathogenic anaerobic bacteria. *Clinical infectious diseases*, 18(Supplement_4), pp.S250-S252.

108. Wang, R.F., Cao, W.W. and Cerniglia, C.E., 1996. PCR detection and quantitation of predominant anaerobic bacteria in human and animal fecal samples. *Applied and environmental microbiology*, 62(4), pp.1242-1247.

109. Jordan, J.A. and Durso, M.B., 2000. Comparison of 16S rRNA gene PCR and BACTEC 9240 for detection of neonatal bacteremia. *Journal of clinical microbiology*, 38(7), pp.2574-2578.

110. Kong, F., Gordon, S. and Gilbert, G.L., 2000. Rapid-Cycle PCR for Detection and Typing of *Mycoplasma pneumoniae* in Clinical Specimens. *Journal of clinical microbiology*, 38(11), pp.4256-4259.
111. Spratt, D.A., Weightman, A.J. and Wade, W.G., 1999. Diversity of oral asaccharolytic Eubacterium species in periodontitis—identification of novel phylotypes representing uncultivated taxa. *Oral microbiology and immunology*, 14(1), pp.56-59.
112. Mullis, K.B. and Faloona, F.A., 1987. [21] Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. In *Methods in enzymology* (Vol. 155, pp. 335-350). Academic Press.
113. Whelen, A.C. and Persing, D.H., 1996. The role of nucleic acid amplification and detection in the clinical microbiology laboratory. *Annual Reviews in Microbiology*, 50(1), pp.349-373.
114. Pitt, T.L. and Saunders, N.A., 2000. Molecular bacteriology: a diagnostic tool for the millennium. *Journal of clinical pathology*, 53(1), pp.71-75.
115. Spratt, D.A., 2004. Significance of bacterial identification by molecular biology methods. *Endodontic topics*, 9(1), pp.5-14.
116. Zambon, J.J. and Haraszthy, V.I., 1995. The laboratory diagnosis of periodontal infections. *Periodontology 2000*, 7(1), pp.69-82.
117. Siqueira, J.F., Rôças, I.N., Favieri, A., Oliveira, J.C.M. and Santos, K.R.N., 2001. Polymerase chain reaction detection of *Treponema denticola* in endodontic infections within root canals. *International endodontic journal*, 34(4), pp.280-284.

118. FALK, H., HUGOSON, A. and THORSTENSSON, H., 1989. Number of teeth, prevalence of caries and periapical lesions in insulin-dependent diabetics. *European Journal of Oral Sciences*, 97(3), pp.198-206.
119. Bender, I.B., Seltzer, S. and Freedland, J., 1963. The relationship of systemic diseases to endodontic failures and treatment procedures. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 16(9), pp.1102-1115.
120. Cheraskin, E. and Ringsdorf Jr, W.M., 1968. The biology of the endodontic patient. 3. Variability in periapical healing and blood glucose. *Journal of oral medicine*, 23(3), p.87.
121. Ueta, E., Osaki, T., Yoneda, K. and Yamamoto, T., 1993. Prevalence of diabetes mellitus in odontogenic infections and oral candidiasis: an analysis of neutrophil suppression. *Journal of oral pathology & medicine*, 22(4), pp.168-174.
122. Bender, I.B. and Bender, A.B., 2003. Diabetes mellitus and the dental pulp. *Journal of endodontics*, 29(6), pp.383-389.
123. Fouad, A.F. and Burleson, J., 2003. The effect of diabetes mellitus on endodontic treatment outcome: data from an electronic patient record. *The Journal of the American Dental Association*, 134(1), pp.43-51.
124. Segura-Egea, J.J., Martín-González, J. and Castellanos-Cosano, L., 2015. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *International endodontic journal*, 48(10), pp.933-951.
125. Frisk, F. and Hakeberg, M., 2006. Socio-economic risk indicators for apical periodontitis. *Acta Odontologica Scandinavica*, 64(2), pp.123-128.

126. Lopez-Lopez, J., Jane-Salas, E., Estrugo-Devesa, A., Castellanos-Cosano, L., Martin-Gonzalez, J., Velasco-Ortega, E. and Segura-Egea, J.J., 2012. Frequency and distribution of root-filled teeth and apical periodontitis in an adult population of Barcelona, Spain. *International dental journal*, 62(1), pp.40-46.
127. Aleksejuniene, J., Eriksen, H.M., Sidaravicius, B. and Haapasalo, M., 2000. Apical periodontitis and related factors in an adult Lithuanian population. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 90(1), pp.95-101.
128. Kirkevang, L.L. and Wenzel, A., 2003. Risk indicators for apical periodontitis. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 31(1), pp.59-67.
129. Kirkevang, L.L., Væth, M., Hörsted-Bindslev, P., Bahrami, G. and Wenzel, A., 2007. Risk factors for developing apical periodontitis in a general population. *International Endodontic Journal*, 40(4), pp.290-299.
130. Warnakulasuriya, S., Dietrich, T., Bornstein, M.M., Peidr , E.C., Preshaw, P.M., Walter, C., Wennstr m, J.L. and Bergstr m, J., 2010. Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. *International dental journal*, 60(1), pp.7-30.
131. Walter, C., Kaye, E.K. and Dietrich, T., 2012. Active and passive smoking: assessment issues in periodontal research. *Periodontology 2000*, 58(1), pp.84-92.
132. Palmer, R.M., Wilson, R.F., Hasan, A.S. and Scott, D.A., 2005. Mechanisms of action of environmental factors–tobacco smoking. *Journal of clinical periodontology*, 32, pp.180-195.
133. Ryder, M.I., 2007. The influence of smoking on host responses in periodontal infections. *Periodontology 2000*, 43(1), pp.267-277.

134. Matthews, J.B., Chen, F.M., Milward, M.R., Ling, M.R. and Chapple, I.L., 2012. Neutrophil superoxide production in the presence of cigarette smoke extract, nicotine and cotinine. *Journal of clinical periodontology*, 39(7), pp.626-634.
135. Payne, J.B., Johnson, G.K., Reinhardt, R.A., Dyer, J.K., Maze, C.A. and Dunning, D.G., 1996. Nicotine effects on PGE₂ and IL-1 β release by LPS-treated human monocytes. *Journal of periodontal research*, 31(2), pp.99-104.
136. Silverstein, P., 1992. Smoking and wound healing. *The American journal of medicine*, 93(1), pp.S22-S24.
137. Walter, C., Krastl, G. and Weiger, R., 2008. Step-wise treatment of two periodontal-endodontic lesions in a heavy smoker. *International endodontic journal*, 41(11), pp.1015-1023.
138. Lopez-Lopez, J., Jane-Salas, E., Estrugo-Devesa, A., Velasco-Ortega, E., Martin-Gonzalez, J. and Segura-Egea, J.J., 2011. Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia, Spain: a cross-sectional study. *Journal of endodontics*, 37.
139. Orstavik, D., Kerekes, K. and Eriksen, H.M., 1986. The periapical index: a scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. *Dental Traumatology*, 2(1), pp.20-34.
140. Marotta, P.S., Fontes, T.V., Armada, L., Lima, K.C., Roças, I.N. and Siqueira Jr, J.F., 2012. Type 2 diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in an adult Brazilian population. *Journal of endodontics*, 38(3), pp.
141. Britto, L.R., Katz, J., Guelmann, M. and Heft, M., 2003. Periradicular radiographic assessment in diabetic and control individuals. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 96(4), pp.449-452.

142. Strindberg, L.Z., 1956. The dependence of the results of pulp therapy on certain factors-an analytical study based on radiographic and clinical follow-up examination. *Acta Odontol Scand*, 14, pp.1-175.
143. Rudranaik, S., Nayak, M. and Babshet, M., 2016. Periapical healing outcome following single visit endodontic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 8(5), p.e498.
144. Keser, G. and Namdar Pekiner, F., 2016. Assessing the association among smoking, diabetes mellitus, and periapical status using panoramic radiography.
145. Lopez-Lopez, J., Jane-Salas, E., Martin-Gonzalez, J., Castellanos-Cosano, L., Llamas-Carreras, J.M., Velasco-Ortega, E. and Segura-Egea, J.J., 2012. Tobacco smoking and radiographic periapical status: a retrospective case-control study. *Journal of endodontics*, 38(5), pp.584-588.
146. Rodriguez, F.R., Taner, B., Weiger, R. and Walter, C., 2013. Is smoking a predictor of apical periodontitis?. *Clinical oral investigations*, 17(8), pp.1947-1955.
147. Segura-Egea, J.J., Jiménez-Pinzón, A., Ríos-Santos, J.V., Velasco-Ortega, E., Cisneros-Cabello, R. and Poyato-Ferrera, M.M., 2008. High prevalence of apical periodontitis amongst smokers in a sample of Spanish adults. *International endodontic journal*, 41(4), pp.310-316.
148. Millar, W.J. and Locker, D., 2007. Smoking and oral health status. *Journal of the Canadian Dental Association*, 73(2).
149. Kakehashi, S., Stanley, H.R. and Fitzgerald, R.J., 1965. The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 20(3), pp.340-349.

150. Sundqvist, G., 1976. Bacteriological studies of necrotic dental pulps (Doctoral dissertation, Umeå University).
151. Sabeti, M., Valles, Y., Nowzari, H., Simon, J.H., Kermani-Arab, V. and Slots, J., 2003. Cytomegalovirus and Epstein–Barr virus DNA transcription in endodontic symptomatic lesions. *Oral microbiology and immunology*, 18(2), pp.104-108.
152. Stevens, R.H., Porras, O.D. and Delisle, A.L., 2009. Bacteriophages induced from lysogenic root canal isolates of *Enterococcus faecalis*. *Oral microbiology and immunology*, 24(4), pp.278-284.
153. Vianna, M.E., Conrads, G., Gomes, B.P.F.A. and Horz, H.P., 2006. Identification and quantification of archaea involved in primary endodontic infections. *Journal of clinical microbiology*, 44(4), pp.1274-1282.
154. Morse, F.W. and Yates, M.F., 1941. Follow-up studies of root-filled teeth in relation to bacteriologic findings. *The Journal of the American Dental Association*, 28(6), pp.956-971.
155. de Carvalho, F.G., Silva, D.S., Hebling, J., Spolidorio, L.C. and Spolidorio, D.M.P., 2006. Presence of mutans streptococci and *Candida* spp. in dental plaque/dentine of carious teeth and early childhood caries. *Archives of oral biology*, 51(11), pp.1024-1028.
156. Dağistan, S., Aktas, A.E., Caglayan, F., Ayyildiz, A. and Bilge, M., 2009. Differential diagnosis of denture-induced stomatitis, *Candida*, and their variations in patients using complete denture: a clinical and mycological study. *Mycoses*, 52(3), pp.266-271.

157. Canabarro, A., Valle, C., Farias, M.R., Santos, F.B., Lazera, M. and Wanke, B., 2013. Association of subgingival colonization of *Candida albicans* and other yeasts with severity of chronic periodontitis. *Journal of periodontal research*, 48(4), pp.428-432.
158. Ghannoum, M.A., Jurevic, R.J., Mukherjee, P.K., Cui, F., Sikaroodi, M., Naqvi, A. and Gillevet, P.M., 2010. Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals. *PLoS pathogens*, 6(1), p.e1000713.
159. Hill, L.V., Tan, M.H., Pereira, L.H. and Embil, J.A., 1989. Association of oral candidiasis with diabetic control. *Journal of clinical pathology*, 42(5), pp.502-505.
160. Moore, L.V., Moore, W.E.C., Riley, C., Brooks, C.N., Burmeister, J.A. and Smibert, R.M., 1993. Periodontal microflora of HIV positive subjects with gingivitis or adult periodontitis. *Journal of periodontology*, 64(1), pp.48-56.
161. Bastiaan, R.J. and Reade, P.C., 1982. The prevalence of *Candida albicans* in the mouths of tobacco smokers with and without oral mucous membrane keratoses. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 53(2), pp.148-151.
162. Oliver, D.T. and Shillitoe, E.J., 1984. Effects of smoking on the prevalence and intraoral distribution of *Candida albicans*. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 13(3), pp.265-270.
163. Darwazeh, A.M., Al-Dwairi, Z.N. and Al-Zwairi, A.A., 2010. The relationship between tobacco smoking and oral colonization with *Candida* species. *J Contemp Dent Pract*, 11(3), pp.017-24.
164. Gergely, L. and Uri, J., 1966. Day-by-day variation in the mycotic flora of the mouth. *Archives of oral biology*, 11(1), pp.15-19.

165. Colman, G., Beighton, D., Chalk, A.J. and Wake, S., 1976. Cigarette smoking and the microbial flora of the mouth. *Australian dental journal*, 21(2), pp.111-118.
166. Galai, N., Park, L.P., Wesch, J., Visscher, B., Riddler, S. and Margolick, J.B., 1997. Effect of smoking on the clinical progression of HIV-1 infection. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 14(5), pp.451-458.
167. Abu-Elteen, K.H. and Abu-Alteen, R.M., 1998. The prevalence of *Candida albicans* populations in the mouths of complete denture wearers. *The new microbiologica*, 21(1), pp.41-48.
168. Egan, M.W., Spratt, D.A., Ng, Y.L., Lam, J.M., Moles, D.R. and Gulabivala, K., 2002. Prevalence of yeasts in saliva and root canals of teeth associated with apical periodontitis. *International endodontic journal*, 35(4), pp.321-329.
169. Erikson HM. Epidemiology of apical periodontitis. In: Orstavik D, Ford TRP, ed. *Essential Endodontology. Prevention and treatment of apical periodontitis*. London: Blackwell Science. 1998:179-91.
170. Bodrumlu, E., Acikgoz, A., Gunduz, K. and Tunga, U., 2012. PERIAPICAL HEALTH AND CORONARY RESTORATION QUALITY OF ROOT-FILLED TEETH IN THE TURKISH POPULATION. *International Journal of Medical Dentistry*, 16(3).
171. Park, T.W., Lee, S.R., Kim, J.D., Park, C.S., Choi, S.C. and Koh, K.J., 2001. Oral and maxillofacial radiology.
172. Rushton, V.E., Horner, K. and Worthington, H.V., 1999. radiology: Aspects of panoramic radiography in general dental practice. *British dental journal*, 186(7), p.342.

173. Rushton, V.E., Horner, K. and Worthington, H.V., 2002. Routine panoramic radiography of new adult patients in general dental practice: relevance of diagnostic yield to treatment and identification of radiographic selection criteria. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 93(4), pp.488-495.
174. Kumar, V. and Satheesh, K., 2013. Applications of cone beam computed tomography (CBCT) in implant treatment planning. *JSM*, 1(1008).
175. Ahlqwist, M., Halling, A. and Hollender, L., 1986. Rotational panoramic radiography in epidemiological studies of dental health. Comparison between panoramic radiographs and intraoral full mouth surveys. *Swedish dental journal*, 10(1-2), pp.73-84.
176. Nishikawa, K., Wakoh, M. and Kuroyanagi, K., 2000. Suitability of the general-purpose graphic printer as an image output device for digital dental x-ray images. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 89(3), pp.382-387.
177. Valachovic, R.W., Douglass, C.W., Reiskin, A.B., Chauncey, H.H. and McNeil, B.J., 1986. The use of panoramic radiography in the evaluation of asymptomatic adult dental patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 61(3), pp.289-296.
178. Rohlin, M., Akesson, L., Hakansson, J., Hakansson, H. and Nasstrom, K., 1989. Comparison between panoramic and periapical radiography in the diagnosis of periodontal bone loss. *Dentomaxillofacial Radiology*, 18(2), pp.72-76.
179. Persson, R.E., Tzannetou, S., Feloutzis, A.G., Brägger, U., Persson, G.R. and Lang, N.P., 2003. Comparison between panoramic and intra-oral radiographs for the

assessment of alveolar bone levels in a periodontal maintenance population. *Journal of clinical periodontology*, 30(9), pp.833-839.

180. Muhammed, A.H. and Manson-Hing, L.R., 1982. A comparison of panoramic and intraoral radiographic surveys in evaluating a dental clinic population. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 54(1), pp.108-117.



EKLER

EK 1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
<p>Adı Soyadı: Nilay Ayaz Doğum Tarihi: 29.06.1990 Doğum Yeri: Adana Medeni Hali: Evli Uyruğu: T.C. Adres: Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM Tel: 0 442 231 1902 E-mail: nilaybilgic@yahoo.com</p>
Eğitim
<p>Lise: Dr. Rıdvan Ege Dr. Binnaz Ege Anadolu Lisesi (2008) Lisans: İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2009-2014) Uzmanlık: Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı (2016-Devam Ediyor)</p>

EK 2. ETİK KURUL ONAY RAPORU



T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ETİK KURULU

Sayı : 40

12.04.2018

ENDODONTİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

10.04.2018 ve 07 sayılı yazınız ile Prof. Dr. K.Meltem ÇOLAK tarafından yürütülecek olan Arş. Gör. Dt. Nilay AYZAZ'ın hazırladığı "*Geri Dönüşümsüz Pulpitisli Alt Birinci Büyük Azı Dişlerde Kemik İçi Non-Steroid Antiinflatuar İlaç Enjeksiyonunun Ağrı Üzerine Etkisi: Randomize Kontrollü Klinik Çalışma*" konulu Uzmanlık tez başlığı ve konusu "*Türk Toplumunda Tip 2 Diyabet ve Sigara İçme Alışkanlığının Apikal Periodontitis ve Endodontik Tedavi Prevalansına Etkisinin Değerlendirilmesi: Kesitsel Çalışma*" olarak başlığının değiştirilmesi istenen Uzmanlık Tezinin kurul başvurusu kurulumuz tarafından incelenmiş olup, konu ile ilgili alınan karar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi arz ve rica ederim.

Prof. Dr. Taşkın GÜRBÜZ
Etik Kurul Başkanı

Eki: Etik Kurul Kararı

Adres: Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı ERZURUM
Tel : (442) 2360942




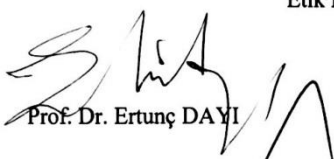
T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ETİK KURULU

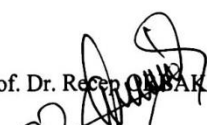
Oturum Tarihi: 12.04.2018
Oturum Sayısı: 5/ 2018

KARAR

SORUMLU ARAŞTIRMACI	Prof. Dr. K.Meltem ÇOLAK Arş. Gör. Dt. Nilay AYZ
Araştırmanın Açık Adı	<i>Türk Toplumunda Tip 2 Diyabet ve Sigara İçme Alışkanlığının Apikal Periodontitis ve Endodontik Tedavi Prevalansına Etkisinin Değerlendirilmesi: Kesitsel Çalışma</i>
Karar No	40.
Alınan Karar	Prof. Dr. K.Meltem ÇOLAK tarafından yürütülecek olan Arş. Gör. Dt. Nilay AYZ'ın hazırladığı " Geri Dönüşümsüz Pulpitisli Alt Birinci Büyük Azı Dişlerde Kemik İçi Non-Steroid Antiinflatuar İlaç Enjeksiyonunun Ağrı Üzerine Etkisi: Randomize Kontrollü Klinik Çalışma " konulu Uzmanlık tez başlığı ve konusu " Türk Toplumunda Tip 2 Diyabet ve Sigara İçme Alışkanlığının Apikal Periodontitis ve Endodontik Tedavi Prevalansına Etkisinin Değerlendirilmesi: Kesitsel Çalışma " olarak başlığının değiştirilmesi istenen Uzmanlık Tezinin Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan 19 Ağustos 2011 tarih ve 28030 sayılı "Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik" hükümlerine bağlı kalınarak yapılmak şartıyla; kabul edilmesinde bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oybirliği ile karar verildi.


Prof. Dr. Taşkın GÜRBÜZ
Etik Kurul Başkanı


Prof. Dr. Ertunç DAVI


Prof. Dr. Recep ÇOLAK


Prof. Dr. A. Berhan YILMAZ


Prof. Dr. K. Meltem ÇOLAK

EK 3. AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

10.09.2018

ETİK KURUL BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE TEZ BAŞVURU FORMU



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
ETİK KURUL BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE TEZ BAŞVURU FORMU
(GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMESİ VE RIZASININ ALINMASI PROTOKOLÜ)



GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLDİĞİ VE RIZASININ ALINDIĞI GÖSTEREN ANA ESASLAR

Türk Toplumunda Tip 2 Diyabet ve Sigara İçme Alışkanlığının Apikal Periodontitis ve Endodontik Tedavi Prevalansına Etkisinin Değerlendirilmesi: Kesitsel Çalışma

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılmı gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu çalışmanın amacı; tip 2 diyabet ve sigara içme alışkanlığının apikal periodontitis ve endodontik tedavi prevalansına etkisinin değerlendirilmesidir. Çalışmamızın sonucuna göre kişilerin ağız sağlığı açısından içinde buldukları risk belirlenmeye çalışılacaktır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Prof. Dr. K. Meltem Çolak veya onun görevlendireceği bir hekim/araştırmacı tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. İnceleme sonucunda uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız.

Katılımcılara sistemik hastalıklarını ve sigara kullandıklarını sorgulayan bir anket uygulanacaktır.

6 ay- Çalışmamızda hastalarımıza invaziv veya klinik bir işlem uygulanmayacağı için herhangi bir komplikasyon beklenmemektedir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Proje yürütülmesi esnasında herhangi bir sebep göstermeden aratmadan çekilebilirsiniz (ancak aratma zor durumda bırakılmak için aratmadan çekileceimi önceden bildirmemin uygun olacaktır). Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi kouluyla aratmacı tarafından aratma d tutulabilirsiniz.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük talep edilmeyecektir.

Prof. Dr. K. Meltem Çolak
04422311848
Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı

Arş. Gör. Dt. Nilay Ayaz
04422311902
Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Yapılan tüm açıklamaları ayrıntılıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Katılımcı

Ad - Soyad

Adres

Telefon

İmza

Velisi

<https://atauni.edu.tr/uploads/disHekForm2/>

1/2

10.09.2018

ETİK KURUL BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE TEZ BAŞVURU FORMU

Ad - Soyad

Adres

Telefon

İmza

Katılımcı ile görüşen araştırmacı

Ad - Soyad Nilay Ayaz

Adres Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Er

Telefon 04422311902

İmza 

Görüşme Tanığı:

Ad - Soyad

Adres

Telefon

İmza

Görev

EK 4. HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

ANKET FORMU

TARİH:

AD-SOYAD:

TC NO:

YAŞ:

CİNSİYET: K / E

SİSTEMİK DURUM: Diyabetli / Sağlıklı

SİGARA KULLANIMI: Evet / Hayır

RADYOGRAFİK DEĞERLENDİRME

EKSİK DİŞ SAYISI:

AP SAYISI:

KKT SAYISI:

KKT'Lİ AP SAYISI:

KKT'SİZ AP SAYISI:

ARŞ. GÖR. DT. NİLAY AYAZ