

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOMİSYON BAŞKANLIĞI
PROJE SONUÇ RAPORU

**TİP II DİYABETLİ KRONİK PERİODONTİTİS VE
KRONİK PERİODONTİTİS HASTALARINDA
PERİODONTAL TEDAVİNİN DİŞETİ OLUĞU SIVISI
MYELOPEROKSİDAZ AKTİVİTE DÜZEYİNE ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Dr. HAKAN ÖZDEMİR

Tez Danışmanı

YRD.DOÇ.DR HAKAN DEVELİOĞLU

Bu proje Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı tarafından Diş 041 numaralı Doktora Tez Projesi olarak desteklenmiştir.

SİVAS-2007

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOMİSYON BAŞKANLIĞI
PROJE SONUÇ RAPORU

**TİP II DİYABETLİ KRONİK PERİODONTİTİS VE
KRONİK PERİODONTİTİS HASTALARINDA
PERİODONTAL TEDAVİNİN DİŞETİ OLUĞU SIVISI
MYELOPEROKSİDAZ AKTİVİTE DÜZEYİNE ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Dr. HAKAN ÖZDEMİR

Tez Danışmanı

YRD.DOÇ.DR HAKAN DEVELİOĞLU

Bu proje Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı tarafından Diş 041 numaralı Doktora Tez Projesi olarak desteklenmiştir.

SİVAS-2007

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR	ii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	5
MATERYAL VE METOT	24
BULGULAR	32
TARTIŞMA VE SONUÇ	43
ÖZET	58
SUMMARY.....	60
KAYNAKLAR	62
ÖZGEÇMİŞ.....	76
TEŞEKKÜR.....	77

KISALTMALAR

AS	: Ataşman seviyesi
DKP	: Diyabetli Kronik Periodontitis
DKZİ	: Dişeti kanama zamanı indeksi
DM	: Diyabetes Mellitus
DOS	: Dişeti Oluğu Sıvısı
Gİ	: Gingival indeks
HETAB	:Hexadecyltrimethylammoniumbromide
KG	: Kontrol Grubu
KP	: Kronik Periodontitis
MPO	: Myeloperoksidaz
Pİ	: Plak indeksi
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
SCD	: Sondalama cep derinliği
TMB	: Tetrametilbenzidin

GİRİŞ

Periodontitis, bakterilerin etkileri sonucunda dişetinde başlayan iltihabi olayın dişi destekleyen dokulara yayılarak dişeti fibrillerinin yıkımı, alveoler kemiğin rezorbsiyonu ve sonrasında da diş kayıpları ile sonuçlanabilen bir enfeksiyondur. Aktif ve pasif dönemler gösteren bu özelliği ile de devirsel seyreden, enfeksiyöz bir hastalıktır^{35,54,57}.

Periodontitisin meydana gelmesinde değişik etkenlerden söz edilmesine karşın primer etiyolojik faktör mikrobiyal dental plak ve ürünleridir^{6,12,35,57}. Ancak, mikrobiyal dental plak tek başına hastalığın patogeneziyi açıklamada yetersiz kalmakta olup, hastalığın gelişebilmesi ve ilerleyebilmesi için bakteriler ile konak savunma mekanizmaları arasında bazı etkileşimlerin de olduğuna dikkat çekilmektedir. Bakteriyel ürünler doğrudan ya da enflamatuvar cevaba yol açmak suretiyle, dolaylı olarak dokularda hasar oluşturabilirler. İltihabi cevap sonucu gerçekleşen doku yıkımı, savunma ve tamir mekanizmalarının yetersiz kaldığı durumlarda ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, bakterilerin ürettiği lokal iritanlara karşı periodontal dokuların cevabı değişik şekilde gerçekleşmektedir^{6,12,57}. Günümüzde, hastalığın etiyolojisi ve prognozu hakkında yeterli bilgiler olmasına rağmen periodontal yıkımın mekanizmasına yönelik bilgiler henüz tartışmalı ve sınırlı düzeydedir. Ancak yıkım mekanizmasında, konağın savunma yeteneğinin en önemli faktörlerinden biri olduğuyönünde görüş birliği vardır. Bu nedenle son

yıllarda yapılan çalışmalarda konağın savunma mekanizması üzerinde çalışılarak, bunu etkileyen sistemik ve lokal sebepler incelenmiştir. Konağın savunma mekanizmasını olumsuz etkilediği bilinen diabetes mellitus (DM) ile periodontal hastalık ilişkisi, klinik ve immünolojik yönlerinin irdelendiği araştırmalar vardır^{9,16,34}.

DM, toplumun %2-10'unu etkileyen metabolik bir hastalıktır^{15,25,29}. Tarihte ilk defa Kapadokya'da Aretaeus, DM'dan "Tatlı idrar hastalığı" olarak bahsetmiştir.^{35,44} Yüzyıllar boyu yapılan çeşitli çalışmalar hastaların yaşam süre ve kalitesini arttırmaya yönelik olmuştur. Bu konuda yapılan araştırmalarda, diyabetlilerde görülen konak cevabının baskılanması ile periodontitis de dahil olmak üzere birçok enfeksiyona karşı yatkınlık görüldüğü bildirilmiřtir⁷⁷. Genel olarak diyabet; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında meydana gelen bozuklukla hiperglisemi, glikozüri, hipertrigliseridemi bulguları ile birlikte seyreden bir endokrin hastalığıdır^{22,44,58,95}.

Periodontal hastalık ve diyabet arasındaki ilişki, uzun yıllardan beri araştırılmış ve genel olarak da periodontal hastalığın diyabetlilerde, non-diyabetlilere göre daha sık ve şiddetli olarak seyrettiği bildirilmiştir^{6,16,34,60,65}. Ayrıca, diyabet hastalarında dişeti oluğu sıvısı (DOS) enzim aktivitesini araştıran çalışmalarda, diyabet hastalarında daha yüksek enzim aktiviteleri ile karşılaşmışlar ve bu sonuçlara bağlı olarak da diyabet hastalarının periodontitise, sistemik olarak sağlıklı olan bireylere oranla daha yatkın oldukları sonucuna varmıřlardır⁸⁴.

Dişeti oluğu sıvısı (DOS), kaynağını kan plazmasından alan, ancak lokal olarak periodontal yıkım alanlarından geçerken iltihabi değişimlerden etkilenen ve sonuçta gingival sulkusa/cebe dökülen bir sıvıdır. DOS, periodonsiyumdaki konak hücrelerinin ürünlerini (sitokinler, antikorlar, enzimler), doku yıkım ürünlerini, plazma kaynaklı molekülleri ve subgingival mikrobiyal ürünleri içermesi nedeniyle de periodontolojide teşhis aracı olarak önemli bir yere sahiptir. İçerdiği yapılar arasında bulunan ve fagositik hücreler tarafından salınan lizozomal ve sitoplazmik enzimler, dişeti hastalığının başlaması veya sağlığının devam ettirilmesi ile çok yakından ilişkilidirler^{7,44,57}.

Myeloperoksidaz (MPO), memeli nötrofillerinin azurofilik granüllerinde ve genç mononükleer fagositlerde yer alan ve fagositte edilmiş bakterilerin öldürülmesinde önemli rol oynayan önemli bir enzimdir. MPO I, MPO II ve MPO III olmak üzere 3 tipi bulunmaktadır^{28,46}. Enzimin toplam molekül ağırlığı 144 kDa'dur. Birbirine disülfid köprüsü ile bağlanmış dimer yapıdadır ve her bir dimer bir hafif bir de ağır olmak üzere iki alt üniteden oluşmaktadır. Ağırlığının yaklaşık %3-4'ü karbonhidrattır. Birçok enzimde olduğu gibi MPO'nunda bir inhibitörü bildirilmiştir. "Asidik" olarak adlandırılan bu inhibitör MPO aktivitesini bloke etmektedir. MPO enziminin antibakteriyel etkisi, enzimin H₂O₂ ile birlikte, tiosiyonat iyonları veya halojen iyonlarından (iyodit, bromit, klorit) biriyle reaksiyona girmesiyle gerçekleşmektedir^{28,46,63}.

Myeloperoksidaz ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışmada, MPO aktivitesinin periodontal hastalık için bir marker olabileceği ileri sürülmüştür^{1,17,21,68}.

Periodontal hastalık ile diyabet arasında önemli bir ilişkinin bulunması ve DOS'daki yüksek MPO aktivitesinin periodontal yıkımın bir göstergesi olabileceği düşüncelerinden yola çıkarak çalışmamızda; Tip II diyabeti olan kronik periodontitisli ve sistemik yönden sağlıklı ama kronik periodontitisi olan hastalarda bir yandan başlangıç periodontal tedavisinin, dişeti oluğu sıvısı myeloperoksidaz aktivite düzeylerine olan etkilerini gözlerken, diğer yandan da periodontal klinik indekslerden de yararlanarak enzim aktivite düzeyleri arasındaki korelasyonun gözlenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Periodonsiyum; dişeti, periodontal ligament, alveol kemiği, ve sementten oluşan ve diş destekleyen yapıların bütünüdür⁵⁷. Dişetinde gelişen enfeksiyonun, dişeti bağ dokusu, periodontal ligament ve alveol kemiğine ilerlemesi ve dişin destek dokularında yıkıma neden olarak diş kayıplarıyla sonuçlanan hastalık formuna ise periodontitis adı verilir.⁴³ Yapılan araştırmalarda her dört kişiden üçünde periodontal hastalık varlığı tespit edilirken yine dört kişiden ikisinde periodontitis geliştiği gözlenmiştir^{35,43,57}.

Periodontitisin oluşumunda birçok lokal ve çevresel faktörün rol oynamasına karşın, primer etiyolojik ajan mikrobiyal dental plak ve ürünleridir^{6,12,35,44,54,57}. Lokal çevresel faktörler, anatomik ve okluzyona ait bozukluklardan başka, derin periodontal cepler ve defektif restorasyonlar gibi plak retansiyon alanlarını içerirken; sistemik faktörlere ise diyabet, genetik faktörler, stres, beslenme, fagositik hücre defektleri, Papillon LeFevre sendromu örnek verilebilir^{6,12,54}. Periodontitiste supra ve subgingival bölgelerdeki dental plağın mikrobiyal kompozisyonu farklılık göstermektedir. Gram pozitif mikroorganizma oranı, lezyon ilerledikçe gram-negatif anaerob yönünde değiştiği görülmektedir. Günümüze kadar yapılan araştırmalar sonucunda, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens* ve

spiroketler periodontitis ile doğrudan ilişkili olduğu tesbit edilmiş ve bu mikroorganizmalar potansiyel periodontopatojenler olarak tanımlanmışlardır^{72,78}.

Eski sınıflandırmalarda Erişkin periodontitis⁵, son sınıflandırmada ise Kronik periodontitis (KP) olarak adlandırılan tür, periodontitislerin en yaygın formu olarak izlenmektedir. Hastalığın ilerlemesi genellikle yavaş bir seyir gösterirken, prevalansı ve sıklığı yaşla artmaktadır. Bu periodontitis türünde, cinsiyet ayrımı bulunmamaktadır. Lokal ve sistemik faktörlerde hastalığın etyolojisinde sorumlu olmakla birlikte primer etyolojik faktör mikrobiyal dental plak ve ürünleridir. Hastalıktan daha çok etkilenmiş bölgelerde spiroketler ve Gram (-) çomaklar mikrofloraya hakim görüntüdedir. Klinik olarak dişeti iltihabının varlığı, patolojik cep oluşumu ve alveolar kemik kaybı ile karakterizedir. Kemik yıkımı horizontal, vertikal, ya da kombine yönde izlenebilmektedir. Uzun süreli kronik iltihaba bağlı olarak, dişetinde fibrozis gelişimi ve kalınlaşma görülebilir. Genellikle periferel yayma preparat incelemelerinde kan hücrelerinde defekt görülmez. Hastalığın tedavisinde ise; plak ve diştaşının uzaklaştırılması ve ceplerin eliminasyonu esastır. Çünkü tedavi edilmemiş KP olgularında plak ve diştaşı birikimi patolojik cep formasyonu ve kemik kayıpları ile yakın bir ilişki içindedir^{1,12,21,43,54}.

Enfeksiyöz ajanlara karşı konak savunmasında fagositik hücre sisteminde nötrofiller başı çekmektedir. Periferel dolaşımdaki en yaygın lökositler, Nötrofiller olup, dolaşımdaki tüm lökositlerin % 90'ını oluştururlar. Büyüklükleri 10-12 mikron arasında değişmekle beraber kemik iliğinde 80 milyon/dakika oranında üretilirler⁷⁶. Sağlıklı dişetinde dişeti oluşuna doğru sürekli ve düzenli bir nötrofil geçişi vardır. Nötrofiller dişeti bağ dokusundaki damarlardan dişeti

oluşuna geçerek mikroorganizmalarla doku arasında “Lökosit Duvarı” adı verilen bir bariyer oluştururlar. Periodontal hastalıkta nötrofiller dişeti oluşunda, birleşim epitelinde veya epitelin altındaki bağ dokusunda lokalize olarak işlevlerini gerçekleştirirler²³.

Hücrel savunmanın ilk hattı olan nötrofillerin patojen bir mikroorganizmayı başarılı bir biçimde yok edilebilmesi için; enfeksiyon bölgesine gidebilmesi, invaze mikroorganizmayı tanınması, içine alması, öldürmesi ve sindirmesi gerekmektedir^{6,61}. Nötrofillerin dokuya migrasyonu rastgele ya da kemotaktik uyarılara bağlı olarak gelişebilir⁷⁵. Kompleman aktivasyonuna bağlı ürünler (C5a), aktive mast hücrelerinin, makrofajların ve lenfositlerin ürünleri, kinin yolunun koagülasyonuna ya da aktivasyonuna ait proteinler ve enfeksiyöz ajanlara ait ürünler nötrofiller için kemotaktik ajan olarak görev yapabilirler. Bu harekette anahtar olay sitosol’e kalsiyum iyon hücumudur^{6,54,74,76}. Mikroorganizmanın eliminasyonu, nötrofilin mikroorganizmayı tanınması ve ona tutunması ile başlar. Bakterilerin opsonize olduğu durumlarda tutunma daha başarılı olur. En etkin ve en iyi bilinen opsoninler, antikorlar ve kompleman sisteminin (C3b) fragmanıdır. Nötrofillerin yüzeyinde IgG ve IgM antikorları ve C3 için reseptörler vardır. Tutunmayı takiben mikroorganizmalar membran kaplı fagositik molekül oluşturacak şekilde yutulurlar^{6,73}. Fagositoz, bir nötrofilin bakteriyi sarması ve içine alıp fagozom oluşturabilmesidir. Hemen hemen tüm bakteriler fagositik hücreler tarafından öldürülürler, fakat tüm organizmaların öldürülme şekli aynı değildir^{74,76}.

Nötrofillerde 4 tip granül bulunmaktadır ve içerikleri şunlardır¹: 1-Azurofilik granüller (primer granüller) : MPO, lizozim, elastaz, katepsin B, katepsin D, katepsin G, proteinazlar, N-asetil-glukuronidaz, β -glukuronidaz, β -gliserofosfataz, α -mannosidaz, defesinler, antibakteriyal katyonik proteinler, kinin açığa çıkarıcı enzimler, c5a-inaktive eden faktör. 2-Spesifik granüller (sekonder granüller): Lizozim, kollajenaz, laktoferrin, vitamin B12 bağlayan proteinler, sitokrom b, histaminaz, kompleman aktivatörü, monosit-kemoatraktanı, plazminojen aktivatörü, protein kinaz C inhibitörü, FMLP reseptörleri. 3-Tersiyer granüller: Jelatinaz. 4-Replenishsome: C3bi reseptörleri, sitokrom b, alkalin fosfatazdır.

Kronik bir enfeksiyon olan periodontitisin, lokal ve sistemik konak cevabını harekete geçirmesi ve hatta bakteriyemiye sebep olması düşünüldüğünde, periodontal ve sistemik hastalıklar arasında çift yönlü bir ilişkinin var olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu ilişkiyi etkileyen sistemik hastalıklardan birisi de DM'dir. Toplumda yaygın bir sistemik hastalık olarak izlenen DM'nin periodontal hastalık yıkım hızını arttırabileceği birçok çalışmada ortaya konmuştur^{3,9,29,44}.

Diyabetes Mellitus (DM), glikoz toleransında veya lipid ve karbonhidrat metabolizmasında bozukluklar ile karakterize heterojen bir grup hastalığın yol açtığı bir sendrom olarak tanımlanabilir. DM toplumun %2-10'unu etkileyen metabolik bir hastalıktır. Tarihte ilk kez Kapadokya'da Aretaeus, poliüri ve polidipsiye dikkat çekerek hastalığı tatlı idrar hastalığı olarak tanımlamıştır¹⁰¹. Yüzyıllar boyu yapılan araştırmalar hastaların yaşam süre ve kalitesini yükseltmeye yönelik olmuştur. Bu konuda yapılan araştırmalarda, diyabet

hastalarında görülen konak yanıtının baskılanması sonucu periodontitis de dahil olmak üzere birçok enfeksiyona karşı yatkınlık görülmekte olduğu belirlenmiştir⁷⁷. Diyabet, ya insülin üretimindeki ya da insülinin kullanımındaki bozukluklardan dolayı ortaya çıkmaktadır. Bu iki duruma bağlı olarak DM iki ana gruba ayrılır^{9,35,65}. 1) İnsüline bağımlı diyabetes mellitus (IDDM, juvenil) veya Tip I diyabet; 2) İnsüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus (NIDDM, erişkin) veya Tip II diyabet.

Tip I DM, pankreastaki insülin üreten β hücrelerinin yıkımı sonucu oluşmaktadır. Daha keskin bir insülin yetmezliğini temsil eden bu grupta, semptomlar daha belirgin ve şiddetlidir. Hastalık etyolojisi tam olarak bilinmese de patofizyolojisinde otoimmün bir yıkım süreci, viral enfeksiyon, β hücresinde yıkım yapan kimyasal ajanlar ve genetik sendromlar söz konusudur. Total diyabetes mellitusun %5-10'unu teşkil eden insüline bağımlı diyabetes mellitus genelde akut olarak ortaya çıkar, değişken seyrederek ve kontrolü güçtür. Genellikle 20 yaş öncesi ve kilo kaybı olan bireylerde gözlenir, serum ve idrarda C-peptid düzeylerinin ölçülmesi ile insülin eksikliği gösterilebilir. Bu gruptaki bireylerde daha fazla poliüri, polidipsi, açlık ve kilo kaybı izlenirken, hastalar ketoza eğilimlidir^{35,58,65,95}.

Tip II diyabette, insülin molekülünde veya insülin için farklılaşmış hücre reseptörlerinde meydana gelen hasar sonucunda ortaya çıkmaktadır ve burada eksiklikten çok bozulmuş insülin fonksiyonu (insülin direnci) söz konusudur. Ancak hastalıkta ileride insülin üretimi azalabileceğinden insülin desteğine gereksinim duyulabilir. Tip II diyabet hastaları sıklıkla obezdir ve obez kimselerin

hücre yüzeylerindeki reseptör miktarları ve hassasiyetleri azalmıştır^{35,60,79,88}. Bu nedenle kanlarında yeterli insülin bulunmasına karşın insülinin hücreler üzerindeki etkisi görülmez. Sonuç olarak, hiperglisemi pankreası devamlı uyararak insülin salgılatmaya çalıştığından pankreas yorulur ve diyabet meydana gelir⁹⁵. Glikoz intoleransı tipik olarak diyet ve vücut ağırlığının kontrolü ile düzeltilebilir. Ayrıca antidiyabetik ajan kullanımına da oldukça sık başvurulmaktadır^{22,65,75,92}. Tip II DM hastaları tüm diyabet hastalarının yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır ve dünyada Tip II DM'li hasta sayısı her 15 yılda bir %6 oranında artmaktadır^{22,42,55}. Bunun nedeni de; nüfusun gittikçe yaşlanması, diyabetik hastaların ömrünün uzamasıdır. Bu durum hem prevalansı arttırmakta hem de diyabet geni taşıyan daha çok çocuğun doğmasına imkan vermektedir. Ayrıca, yaşam şartları düzelmekte ve diyabetin ortaya çıkışını hazırlayan önemli etkenlerden biri olan şişmanlık artmaktadır⁹⁵.

DM'nin görülme sıklığı, bireyden bireye ve ülkeden ülkeye, büyük farklılıklar gösterir. Yapılan çalışmalarda iyi beslenen toplumlarda bu hastalığa daha sık rastlandığı görülmüştür. Yaş ilerledikçe hastalık oranı daha da artmaktadır^{42,66,81}. Fakat bu tipik özellikler, çevre şartlarından etkilenmesine karşın, görülme sıklığı erkeklere göre kadınlarda biraz daha fazladır. Dünyada yaklaşık 200 milyon DM'li hasta olduğu öne sürülmektedir^{60,61,75}.

DM'nin başlıca komplikasyonları retinopati, nefropati, nöropati, makrovasküler hastalık ve bozulmuş yara iyileşmesi olarak sayılabilir. Ayrıca sinirlilik, yorgunluk, kaşıntı, soğukluk ve kusma isteği hisleri hastalığa eşlik edebilir^{12,54,65}.

DM hastalarında periodontal hastalığın meydana gelmesine katkıda bulunan bazı etkenler vardır. Bu etkenler; nötrofillerinde bakteriyel tutunma, kemotaksis³⁵ ve fagositoz defektleri^{9,22}, damarsal değişiklikler⁹, kollajen üretimindeki azalmanın yanı sıra kollajenaz aktivitesinin artması⁴⁴, ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumudur⁴⁴. Diyabet hastalarında gingivitisin gelişmesinden 15-22 gün sonra gingival dokulardaki kollajenaz aktivitesi en üst düzeye ulaşır⁹⁴. Sonuç olarak enfeksiyona yatkınlığı ve aynı zamanda periodontitisin yaygınlığını ve şiddetini arttırabilmektedir²².

Kontrol edilmemiş diyabet, periodontitisi de içeren oral enfeksiyonlara karşı hassasiyeti ve ağız kuruluğunu arttırmaktadır^{42,44,60,74}. Tip I DM'nin periodontal enfeksiyon sonucu üretilen TNF- α ve IL-1 β 'nin insüline karşı doku direnci geliştirerek hiperglisemik tablodan sorumlu olduğu ileri sürülmektedir³⁹. İnsülinin etkileri sonucunda oluşan doku direnci hipertansiyon, Tip II DM ve koroner arter hastalığı gibi pek çok kronik sistemik etkilere neden olmaktadır¹⁶. İleri sistemik komplikasyonu olan diyabetik bireylerde, periodontal hastalıklar daha sık görülmekte olup⁴⁴, özellikle kontrol edilmemiş DM'li hastalarda, bu iki hastalık arasında ilişki olduğu teorisi birçok çalışma ile desteklenmiştir^{55,84,86,91}.

Klinik ve epidemiyolojik veriler sağlıklı bireylere göre diyabetli bireylerde yüksek prevalanslı ve daha şiddetli periodontitis eğiliminde olduğunu göstermektedir^{33,34,58}. Ayrıca periodontitis, kontrol altında olmayan diyabetikli bireylerde iyi kontrollü diyabetiklere göre daha fazla görülmektedir. Ancak iyi kontrollü diyabet hastaları da periodontal problemler yaşayabilmektedir³⁹.

Mikrobiyal eklentilerin uzaklaştırılması ve enflamasyonun kontrol altına alınması başarılı bir periodontal tedavi için gereklidir. Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi ile birlikte iyi bir plak kontrolünün etkin periodontal tedavi sağladığı görülmüştür^{23,43,54}. Diyabet ve periodontitis arasındaki sinerjistik ilişkiler, etkin bir periodontal tedavi ile bazı diyabet komplikasyonları ve hipergliseminin de düzeltilebildiğini gösteren son çalışmalarla ispatlanmıştır^{3,91,92}. Miller ve ark.⁶¹, kötü kontrollü diyabetik bireylerde periodontal tedavi sonrasında dişeti iltihabı ve kan glikoz seviyesinde azalma, dişetinde kanama ile kan glikoz düzeyleri arasında da bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir. Yapılan çalışmalarda Tip I DM'li bireylerin periodontal tedavilerini takiben insülin ihtiyaçlarında azalma tespit edilmiş ve bulgular dental tedavinin önemini ortaya çıkarmıştır²².

Diyabet teşhisinin konulmasında kullanılan klasik yöntemler açlık kan şekeri ölçümü, tokluk kan şekeri ölçümü ve oral glikoz tolerans testidir.

DM'nin teşhisinde önerilen 3 yöntemden biri kullanılabilir:

1- Diyabetin semptomlarına ek olarak tokluk kan şekerinin ≥ 200 mg/dl ölçülmesi. Tokluk kan şekeri gün içinde yenen yemek zamanından bağımsız olarak herhangi bir zamanda ölçülebilir. Burada bahsedilen bulgular poliüri, polidipsi ve nedensiz kilo kaybıdır,

2- Açlık kan şekerinin ≥ 126 mg/dl ölçülmesi. Açlık terimi son kalorili yiyecek alımından sonra 8 saat geçmesi olarak tanımlanmıştır,

3- Oral glikoz yüklemesinden 2 saat sonra kan şekerinin ≥ 200 mg/dl ölçülmesi. Glikoz yüklemesinde suda çözülmüş 75 gr anhidroz glikoza eşit bir yükleme yapılmalıdır^{22,35}.

DM'nin takibi ve tanısı için tarama testleri arasına alınan birçok biyokimyasal ya da immünolojik yöntemler tanımlanmıştır. Bunların en önemlileri glikoz ve hemoglobinin nonenzimatik glikozizasyonu ile oluşan glikohemoglobinler, yani HgA1 ve majör fraksiyonu olan HgA1c'dir^{22,75}. HgA1c, geçen 3 aylık glisemik durumu, non-diyabetik kişilerdeki miyokardial enfaktüs riskini ve arterlerin kalınlıkları hakkında da bilgi vermektedir⁶². HgA1c seviyeleri, diyabetli kişilerde normal kişilerdekine göre yaklaşık 3 kat daha yüksektir, bundan dolayı diyabetik hastaların tanısında ve izlenmesinde bir ölçüt olarak kullanılabilir⁷⁸. HgA1c'nin otomatik analizlerle belirlenen normal konsantrasyonu %6,5±1,5 olarak kabul edilmektedir⁴⁰.

Periodontal yıkımın kontrol edilebilmesi için hastalığın aktif yıkım dönemlerinin belirlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla sıklıkla; geleneksel klinik yöntemler, mikrobiyolojik yöntemler, immünolojik yöntemler, genetik yöntemler ve biyokimyasal yöntemler kullanılmaktadır^{73,74,81}.

Geleneksel klinik yöntemler olarak adlandırılan değerlendirme yöntemleri, sondalama cep derinliği, sondalamada kanama, mobilite, dişetinde ödem ve renk değişikliği gibi parametreleri içermektedir. Bu klinik tanı metodları daha önceki periodontal yıkım ve dişeti sağlığını doğru olarak gösterse de, o andaki periodontal aktivite hakkında yeterli bilgi verememektedirler^{73,81}.

Mikrobiyolojik yöntemler periodontal hastalıkların temel etyolojik ajanlarının bakteriler olduğu görüşünden yola çıkarak periodontitisin başlangıcı ve aktivitesi hakkında değerli bilgiler verirler. Ancak, periodontal dokuların yıkımında konak

savunma hücrelerinin de etkili olduğu görüşü, yalnızca oral mikroorganizmaların belirlenmesi ile elde edilecek bilginin yetersiz olabileceğini düşündürmektedir³².

İmmünolojik yöntemler, periodontopatojenlere karşı oluşan serum ve DOS antikor seviyelerinin saptanması işlemidir. Spesifik organizmaların enfekte ettiği aktif hastalık lezyonları ve serum antikor titreleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir⁴⁷.

Genetik metodlar periodontolojide yeni yöntemlerdir. Özellikle hastalığın genetik geçişini vurgulamak ilerde kişinin periodontitise olan yatkınlığını belirlemede yardımcı olacaktır⁴⁵.

Biyokimyasal açıdan periodontitis tanısında DOS ve bileşenlerinden yararlanılmaktadır. DOS, kaynağını kan plazmasından alan, dişeti oluşunda farklı kompozisyonlarda bulunan, başlangıçta ozmotik bir basınç ile lokal olarak oluşan, intertisyel sıvıya benzerlik gösteren ve oluşun ekolojisini belirleme özelliğine sahip bir biyolojik sıvı veya eksuda olarak tanımlanabilir²². Alfano² DOS oluşumunda; sürekli ozmotik bir akışın oluşmasının ve klasik iltihabın başlamasının önemli olduğunu bildirmiştir. Pashley'e⁷¹ göre ise cep sıvısı esas olarak serum kökenlidir, kapiller çevresindeki intertisyel sıvıya geçişini kapiller filtrasyon, kapiller endotelinin içi ve dışı arasındaki hidrostatik ve ozmotik basınç farklılıkları etkiler.

Sağlıklı cepte az miktarda da olsa DOS bulunur ve dişeti sağlıklı olduğunda bu sıvı sulkustaki bir transuda veya serum eksudası karakterindedir⁴⁹. DOS hacminin artması yaygın olarak subklinik iltihabın bir bulgusu olarak kabul

edilmektedir. Klinik olarak sağlıklı kabul edilen bölgelerdeki subklinik iltihabın derecesinde farklılığın olması mümkündür. Bu yüzden, klinik olarak sağlıklı bölgeler de dahil, tüm alanlar bir miktar DOS içermektedir^{6,7,54,38,49}. DOS hacmi ve akış hızı ise damarsal geçirgenlikteki değişimlerin bir göstergesidir. Sağlıkta sulkuler bölümdaki ozmotik basınç doku sıvısınınkini geçerse (çoğunlukla plak kaynaklı moleküller yüzünden) DOS akışında bir artış olacaktır. Sağlıklı alanlarda esas olarak Gram (+) mikroorganizmalardan oluşan bir mikrobiyal plak vardır. Bu durumda DOS bir serum eksudasını andırır ve dişeti dokularından geçerek sulkusa ulaşır. Dişetindeki iltihap artınca bu transuda iltihabi bir eksudaya dönüşür. Artan iltihap ile birlikte DOS'ta serum kaynaklı moleküller, birçok iltihabi hücre ve immün sistem elemanları gözlenir. Dişeti sağlıklı iltihabi infiltratın yokluğu ile karakterizedir ancak, histolojik olarak dişeti sağlıklı çoğunlukla mevcut subgingival mikrobiota ve konak direnç faktörleri arasındaki bir dengeyi yansıtır ve minimal iltihap varlığında bazı iltihabi hücrelerin dokudaki mevcudiyeti sağlıklı sulkusa sıvı akışı ile ilişkilidir. Normal bir dişetinde birleşim epitelinden sulkusa doğru az sayıda polimorf nükleer lökosit (PMNL) migrasyonu görülürken, sıvı ya çok azdır ya da hiç bulunmaz. Klinik olarak sağlıklı dişetinde ise irritasyon olmadığında çok az miktarda DOS elde edilebilir^{15,26}. Bunun yanında stress, çiğnemeyle, diş fırçalamayla, gingival masajla ve histamin gibi kimyasal maddeler ve ovulasyon DOS akışını arttırmaktadır²¹.

DOS içeriği genel olarak; hücresel bileşenler (epitelyum hücreleri, lökositler, eritrositler, bakteriler, virüsler), organik bileşenler (karbonhidrat, protein, lipid), elektrolitler (sodyum, potasyum, kalsiyum, flor, fosfat, magnezyum), bakteriyel-

metabolik ürünleri, endotoksinler, antibakteriyel faktörler (laktik asit, hidrokspirolin, prostoglandin, üre, sitotoksik maddeler, antibakteriyel faktörler), bakteriler (*Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens*, *Prevotella intermedia*), virüsler (*Hepatit B*, *Human immunodeficiency virüs*, *Cytomegalo Virüs*, *Epstein–Barr Virüsü*), enzim ve enzim inhibitörleri (aspartat aminotransferaz, asit fosfataz, alkalen fosfataz, kollajenaz, MPO, β -glukuronidaz, lizozim, hyaluronidaz, laktat dehidrogenaz, elastaz), bağ dokusu ara madde ürünleri (proteoglikan ve glikozaminoglikan), immünoglobulinler, sitokinler ve diğer bileşenlerden oluşmaktadır. DOS'nın organik içeriği genel olarak seruma benzer ancak lokal olarak üretilen ürünleri (örn: immünoglobulin ve kompleman bileşenleri) de taşır^{15,54}.

DOS örnekleme yöntemleri arasında birçok teknik uygulanmaktadır. DOS elde edilmesinde kapiller tüpler, dişeti yıkama yöntemi (gingival washing), modifiye edilmiş dişeti yıkama aperiye ve kağıt şeritler sayılabilir⁴⁹. Kapiller yıkama yöntemi, çapları ve uzunlukları bilinen ince tüpler dişeti oluşuna yerleştirilerek sıvı aspire edilerek DOS toplanır. Dişeti yıkama yöntemi genellikle hücre tip ve sayılarının değerlendirilmesinde kullanılır. İki farklı şekilde uygulanır. Birincisinde, kişiye özel akrilik plak hazırlanır. Bu plaklarda özel bir tüp sistemi mevcut olup miktarı bilinen özel solüsyonlarla dişeti yıkanarak bu tüpler vasıtasıyla yıkanan sıvı ve bu arada DOS örneği elde edilir. İkinci yöntemde, dişler pamuk tamponlar ile izole edilerek özel solüsyonlarla dişeti oluşu yıkanır. Bir enjektör yardımıyla bölgedeki DOS geri alım yoluyla elde edilir. Kağıt şeritler çabuk ve kolay uygulanması, bölgesel olarak uygulanabilmesi

ve az travmatik olmasından dolayı en sık kullanılan yöntemdir. Kağıt şeritler ile DOS elde edilmesi oluk-içi ve oluk-dışı olmak üzere ikiye ayrılır^{1,49}.

Metodolojik çalışmaların bir diğer hassas noktası ise, DOS içeriğinin ifade ediliş biçimidir. DOS içeriğine yönelik yapılan incelemelerde total aktivite, konsantrasyon, miligram protein başına düşen miktar gibi farklı veri sunum modelleri kullanılmaktadır. Tıpta, biyolojik sıvıların analizinde genellikle konsantrasyon ifadesi kullanılır. Konsantrasyon, küçük bir sıvı örneğinin tüm sıvıyı temsil edeceğini varsayar ve hacimsel değişikliklerden etkilenir. DOS uyarana karşı cevap verme özelliği ile diğer biyolojik sıvılardan farklıdır. Yöntem, süre, kontaminasyon gibi faktörler çok az seviyelerdeki DOS hacmini ve akış hızını etkiler ve sıvı hacminin bu biçimde değişimi sıvı içeriğinde çoğunlukla bir dilüsyona neden olur. Bu nedenle, DOS'un özellikle enzimatik profilinin belirlenmesine yönelik çalışmalarda konsantrasyon ifadesinin uygun olmadığı, belirli bir sürede elde edilen DOS içeriğinin enzimatik içeriğini yansıtan ve süreyi esas alan total enzim aktivitesi ifadesinin daha hassas olduğu önerilmektedir⁵⁰. Yapılan çalışmalarda enzim konsantrasyonu ve total enzim aktivitesi ifadelerinin farklı sonuçlara yol açtığı ve total enzim aktivite değerlerinin klinik periodontal durumu daha iyi yansıttığı gösterilmektedir^{50,51}.

Enzim çalışmaları DOS içeriğine yönelik çalışmaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Enzimler biyokimyasal reaksiyonlarda katalizör olarak rol alan, yaklaşık 20 farklı aminoasidin değişik şekilde birbirlerine bağlanarak meydana getirdiği protein yapıdaki bir moleküllerdir. Hücrelerin lizozomlarında depolanırlar. Yetersiz kanlanma veya iltihap gibi nedenlerle hücreler zarar

gördüğünde bazı enzimler plazmaya geçerler. Bu tür enzimlerin saptanması tıpta birçok hastalığın teşhisinde önemli katkılar sağlar^{26,49,50,51,68}.

DOS'ta bulunan enzimlerin bir kısmı konak hücrelerince bir kısmı da mikroorganizmalar tarafından salınmaktadır. Alkalen fosfataz, aspartat aminotransferaz, β -glukuronidaz, laktat dehidrogenaz, elastaz, kollajenaz, myeloperoksidaz enzim çalışmalarına konu olmuş önemli enzimlerden bir kaçısıdır^{1,7,10,21,35,43,52,57,68}.

Myeloperoksidaz (MPO; EC(1.11.1.7)), 17 nolu kromozomda kodlanan, monosit ve PMNL hücrelerinde ve bu hücrelerin azurofilik granüllerinde yer alan, klorin içeren antimikrobiyal özelliği olan bir enzimdir^{1,21,38,68}.

MPO glikozillenmiş katyonik bir proteindir ve 144 kDa'luk molekül ağırlığına sahiptir. Birbirine disülfid köprüsü ile bağlanmış dimer yapıdadır ve her bir dimer bir hafif bir de ağır alt ünitte oluşmakta olup, üç tane izoformu (MPO I, MPO II, MPO III) mevcuttur. Her 3 MPO izoformu da oral bakterilere karşı etkili olmakla beraber, MPO III izoformunun diğer izoformlardan daha fazla oral bakterilere bağlandığı ve bu yönüyle de daha önemli bir role sahip olduğu bildirilmiştir^{28,46,63}. Ağırlığının yaklaşık %3-4'ü karbonhidrattır ve hücrenin kuru ağırlığı yaklaşık %5'ini tutmaktadır. Ayrıca birçok enzimde olduğu gibi kendine özgü gibi bir inhibitörü bildirilmiştir. "Azide" olarak adlandırılan bu inhibitör MPO aktivitesini bloke etmektedir^{28,63}.

Çeşitli faktörler MPO aktivitesini etkilemektedir. H₂O₂, pH, Cl⁻, aminoasit konsantrasyonu, ve östrojen bu faktörlerden bazılarıdır. Askorbik asidin insan MPO enzimlerinin klorlayıcı etkisini in vitro olarak artırdığı gösterilmiştir. MPO

enzimi, H₂O₂ ile birlikte, tiyosiyonat iyonlarının veya halojen (halit) iyonlarından (iyodit, bromit, klorit) birinin beraber bulunduğu bir ortamda antibakteriyel etki göstermektedir. Halojenlerin etki sıralaması iodit, bromit ve klorit iyonları şeklindedir. Yani en etkili üçlü MPO-H₂O₂-I⁻ sistemidir. MPO-iyodit-H₂O₂ sistemiyle birlikte azide, cyanit, tiyosiyanat, tapazol, thioreua, glutathione, sistein, ergothiozide, tiyo sülfat, NADH₂, tirozin beraberliğinde, (Br⁻ veya Cl⁻, iyodit ile yer değiştirirse), antibakteriyel etki azalmaktadır^{1,28,46,63}.

MPO-H₂O₂-halid sistemi, bakterilere ek olarak konağın savunma hücreleri üzerine de direkt toksik etkiye sahiptir ve hücreleri öldürür⁴⁵. MPO sistemi ile üretilen HOCl'nin PMNL granüllerindeki inaktif formdaki kollajenaz ve jelatinazı aktive edebildiği ve bu yolla doku yıkımına katıldığı ileri sürülmektedir. MPO sisteminin doku yıkımında önemli rolleri olan preteolitik enzimlere karşı plazma ve hücre dışı sıvıda yüksek düzeylerde bulunan proteaz inhibitörlerine karşı da yıkıcı etkisi söz konusudur. α1-antiproteaz, α2-makroglobulin ve sekretuar lökoproteaz inhibitörleri gibi önemli antiproteazlar da lokal olarak MPO sistemi ile inaktive edilirler. Böylece proteazların gerçekleştirdiği yıkım artar. Hücresel düzeyde meydana getirilen etki, hücre membranının zarar görmesi şeklindedir³⁶. Bu sonuçlar, PMNL'lerin değişik şekillerde periodontal yıkımda rol aldıklarını göstermektedir^{1,36}.

Bugüne kadar PMNL'lerde primer granüllerin eksikliği literatürde rapor edilmemiş olmakla beraber, MPO eksikliği yaklaşık 1/12000 oranında izlenmiştir. MPO eksikliği söz konusu olduğu vakalarda hücre içine alınan bakterilerin yok edilmesinin geciktiği ve Candida albicans'ın öldürülmesinin mümkün olmadığı

gösterilmiştir. Bu olgularda PMNL'lerin MPO-H₂O₂-halid kompleksini oluşturamaması bakteriyal öldürme işlevini bozmaktadır. Dissemine candidiasis olgularında MPO eksikliğinin söz konusu olduğu ancak, diğer lizozomal enzimlerde bir yetersizlik bulunmadığı gösterilmiştir. Hamilelikte de MPO yetersizliğinin görülebileceği ve Candidaya karşı öldürücü etkide azalma olabileceği belirtilmektedir. MPO eksikliği genellikle asemptomatiktir ve genetik olarak otozomal resesif olduğu bildirilmiştir^{1,21,68}.

MPO'nun MPO-H₂O₂-Cl⁻ sistemi ile bir periodontopatojenik bakteri olan A.a. üzerine öldürücü etkisi gösterilmiştir. Ancak bu etki mekanizmasında, MPO I, MPO II'den, MPO II'de MPO III'den daha güçlü bir etki gösterir. Bu etkinin farklılığı, farklı MPO formlarının hedef hücrelere bağlanabilme güçlerinden kaynaklanmaktadır. Katalaz varlığında ise bu antibakteriyel etki inhibe edilmektedir. Ayrıca A.a.'nın H₂O₂'nin toksik etkisi ve superoksit anyon oluşum sistemine de direnç gösterdiği belirtilmiştir^{46,63}.

Periodontal hastalıklar ile MPO arasındaki ilişkilerin incelendiği çalışmalarda, periodontal yıkım varlığında sulkustaki PMN'lerde, dişeti dokusunda, salya ve DOS'da MPO aktivitesinin arttığı saptanmış ve MPO'nun periodontal hastalıkların değerlendirilmesinde bir marker olabileceği söylenmiştir^{13,17,21,68}. İltihap sonucunda bölgeye göç eden PMNL sayısının artması, PMNL degranülasyonu ve PMNL'lerin bakteriler ile etkileşiminin enzim düzeylerindeki artışa yol açtığı belirtilmektedir. Aşırı ve sürekli uyarıların varlığı PMNL'lerin hiperaktif özellikte olmaları ve enzimin hücre dışı ortama serbestlenmesinin

artması da periodontal yıkım alanlarında saptanan enzim düzeylerine neden olabilmektedir¹³.

Periodontal tedaviler sonrası DOS örneklerindeki MPO düzeylerinde belirgin azalma gözlenmiş ancak; DOS’da artan MPO düzeylerinin periodontal hastalığın şiddetine bağlı olmadığı da belirlenmiştir. DOS’da artan MPO düzeylerinin periodontal hastalık için bir belirleyici olmaktan çok, bölgeye göç eden PMNL sayısını yansıttığı ve bu özelliği ile MPO’nun PMNL’lerle de etkileşime giren mikroorganizma sayısı ile ilgili olarak fikir verebileceği de ileri sürülmektedir¹³.

Cao ve Smith¹³, hem periodontitis hem de gingivitisli bölgelerden elde edilen DOS örneklerinde, MPO düzeylerinin sağlıklı bölgelere göre artmış olduğunu, dolayısıyla MPO düzeylerinin periodontitise özgü bir belirleyici olmayacağını ileri sürmüşlerdir. Buna karşın bazı araştırmacılar, MPO’nun periodontal yıkımın bir göstergesi olabileceğini ve periodontal hastaların değerlendirilmesinde MPO düzeylerinin incelenmesinin yararlı olabileceğini önermişlerdir. Wolff ve ark.⁹⁸, periodontitisli hastalarda DOS örneklerinde MPO ve laktat dehidrogenaz düzeylerinde artış saptamışlar ve her iki enzimin de iltihap ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada ayrıca, diştaşı temizliği ve kök düzeltmesi sonrasında her iki enzimin DOS düzeylerinin azalmasına klinik ölçümler ve mikrobiyal floradaki değişimlerin de eşlik ettiği gösterilmiştir.

Smith ve ark.⁸⁷, DOS MPO, laktoferrin, arilsülfataz ve laktat dehidrogenaz seviyelerini değerlendirdikleri çalışmalarda hastaların yalnızca 1. ve 2. molar dişlerden DOS örnekleri almışlardır. Araştırma da periodontal hastalıklı ve sağlıklı bölgelerden alınan örnekler incelendiğinde, DOS hacmi ve laktoferrin,

arilsülfataz ve laktat dehidrogenaz seviyeleri benzer bulunurken, MPO aktivitesi ise tüm diş yüzeylerinde periodontal olarak hastalıklı grupta sağlıklı gruba göre daha yüksek seviyede olduğu saptanmıştır.

Çağlayan ve ark.¹⁷, periodontal hastalıklı bölgelerden elde edilen dişeti dokusu biyopsilerinde periodontal açıdan sağlıklı alanlara göre daha yüksek bir MPO düzeyi bulmuşlar ve bunun MPO ile periodontal hastalığın gelişimi arasında bir ilişkinin ortaya konması açısından katkı sağlayabileceğini bildirmişlerdir. Over ve ark.⁶⁸, Hızlı İlerleyen Periodontitisli (HİP) ve Erişkin Periodontitisli (EP) hastalarda DOS MPO düzeyleri yönünden en yüksek değerleri HİP’li ve takiben EP’li bireylerde sergilediğini göstermişlerdir. Sağlıklı alanlara sahip bireylerin DOS MPO düzeyini ise bu iki gruba göre daha düşük bulmuşlardır. Periodontal hastalıklı bireylerdeki artmış MPO aktivitesi, artmış sayıdaki nötrofillere, bu hücrelerin degranülasyonlarına ve kronik antijenik stimulasyon varlığına bağlanmıştır. Yamalık ve ark.¹⁰⁰,nın yaptığı çalışmada, periodontal sağlıklı alanlar ve Erken Başlayan Periodontitisli (EBP) alanlar ile Erişkin Periodontitisli (EP) alanlarda MPO ve elastaz-benzeri enzim aktivitesini inceledikleri çalışmada DOS MPO düzeyleri yönünden en yüksek değeri EBP’li hastalarda olduğunu belirlemişlerdir.

Kowolik ve Grant⁴⁸, dişeti iltihabına sahip olan veya olmayan gruplarda dişeti yıkama yöntemi ile elde ettikleri DOS örneklerinde, Gingival indeks ile MPO aktivitesi arasında pozitif bir ilişki varlığını belirlemiş ve MPO’nun periodontal hastalığa ait bilgilere katkıda bulunabileceğini bildirmişlerdir.

Develioğlu ve ark.²¹ Kronik Periodontitis (KP) ve periodontal sağlıklı bireylere ait DOS rnekleri ile dişeti örneklerinde yaptıkları çalışmada, KP grubunda MPO düzeyleri kontrol grubuna göre dokuda daha yüksek değerler sergilemesine rağmen bunun istatistiksel açıdan önemli olmadığını ancak; KP grubuna ait DOS'daki MPO düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.

Boutros¹⁰ ve ark'nın dental implantlarda yaptıkları çalışmada, Periimplant oluğu sıvısında (POS) nötral proteaz (NP), nötrofil elastaz (NE), MPO ve β -glukoronidaz içeriğini incelemişler ve ağızda başarılı bir şekilde muhafaza edilen implantlara göre kaybedilen implantlarda NE, MPO, β -glukoronidaz düzeylerinin artış gösterdiğini izlemişlerdir.

Bu alışmalar neticesinde, hem DOS içeriğinin hem de araştırılan enzimlerin periodontal hastalık ve periodontal sağlık arasında belirgin bir farklılık gösterdiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca, MPO'nun incelendiği çalışmalarda saptanan enzim miktarları ile klinik parametrelerin bir uyum içinde bulunduğu saptanmıştır. Bu yönüyle de MPO'nun, periodontal hastalık değerlendirmesinde biyolojik bir marker olabileceği sonucuna varılmıştır.

MATERYAL VE METOD

1-ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN BİREYLER

Araştırmamız, C.Ü. Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniği'nde Tip II DM tanısı ile tedavileri sürdürülen ve aynı zamanda da kronik periodontitis teşhisi konan 24, periodontal şikayetleri nedeniyle C.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran ve kronik periodontitis tanısı konmuş ama sistemik olarak sağlıklı 21 hasta ile hem sistemik hem de periodontal açıdan sağlıklı 20 birey olmak üzere toplam 65 birey üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Bu bireylerin seçiminde; son 6 ay içerisinde hiçbir periodontal tedavi görmemiş olması, antibiyotik, antienflamatuvar veya santral sinir sistem ilaçları kullanmamış olması ve sigara alışkanlığının bulunmaması kriterlerine kesinlikle uyulmuştur.

Diyabetli grupta yer alan hastaların diyabetleri dışında başka bir sistemik hastalığının olmaması bilgileri ilgili hekiminden alınmış, kronik periodontitisli hastaların ise sistemik hastalık sorgulamaları hem hastaların kendi beyanlarından hem de sağlık karneleri üzerinde yapılan incelemelerle sağlanmıştır.

Hem sistemik hem de periodontal yönden sağlıklı grubun bilgilerine de aynı şekilde ulaşılmıştır. Zaten 3. grupta yer alan bireylerin çoğu fakültemizde görev yapan akademik ve idare personel arasından seçilmiştir.

Öte yandan, diyabetli grupta yer alan bireylerin kendi içerisinde standardize edilebilmesi için diyabet teşhisine en çok 5 yıl içinde varılmış olması, hastalığın kontrol altında tutulması ve HgA1c değerinin de 6,5-8,0 arasında bulunması kriterlerine uyulmuştur.

Tedavi grubuna dahil edilen yani Tip II Diyabetli ve Periodontitisli (DKP) ile sistemik sağlıklı olup Kronik Periodontitisli olan (KP) hastalara, oral hijyen eğitimi, diştaşı temizliği, kök yüzeyi düzleştirilmesi ve polisajı içeren başlangıç periodontal tedavileri yapıldı. Bu uygulamalar esnasında hastalara herhangi bir antibiyotik verilmedi. Kontrol grubu olarak planlanmış (KG) sistemik ve periodontal sağlıklı 20 bireye ise, oral hijyeni korumaya yönelik işlemler anlatılarak sadece polisaj işlemleri gerçekleştirildi.

Çalışma başlangıcında gerekli etik kurul onayı Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Etik Kurulu'ndan alındı. Çalışmaya dahil edilen bireylere araştırma ile ilgili detaylı bilgiler verildi. Ayrıca, çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul edenlere ilgili onam formları doldurtulup imzalatıldı.

Özetle; çalışmamıza dahil edilen bireyler 3 ayrı grupta toplanmış oldu;

- 1) Tip II DM'li kronik periodontitis hastaları (DKP) (n=24)
- 2) Sistemik yönden sağlıklı Kronik periodontitis hastaları (KP) (n=21),
- 3) Hem sistemik, hem de periodontal yönden sağlıklı bireyler (Kontrol grubu, KG) (n=20)

2-KLİNİK TESPİTLER

Çalışma başlangıcında tüm bireylerde Gingival İndeks (Gİ), Plak İndeksi (Pİ), Sondalama Cep Derinliği (SCD), Dişeti Kanama Zamanı İndeksi (DKZİ) ve

Ataşman Seviyesi (AS) ölçümleri tek bir araştırıcı tarafından gerçekleştirildi. Bu indekslerden Pİ ve Gİ ölçümleri 1,5 ve 3. aylarda, Sondalama Cep Derinliği (SCD), Ataşman Seviyesi (AS) ve Dişeti Kanama Zamanı İndeksi (DKZİ) 3. aylarda yine aynı araştırıcı tarafından yinelendi.

Çalışmamızda yararlandığımız bu indeksleri kısaca özetlersek;

a)-Gingival indeks (Løe&Sillness)⁵⁶

Örnekleme alanlarındaki dişeti enflamasyonunun derecesini belirlemek için Løe-Sillness'in gingival indeksi kullanıldı.

İndeks skorları:

0-Sağlıklı dişeti.

1-Hafif iltihap; renkte hafif değişiklik, hafif ödem, sonda ile temasta kanama yok.

2-Orta derecede iltihap, kırmızılık, ödem ve parlaklık, sonda ile temasta kanama.

3-Şiddetli iltihap, bariz kırmızılık, ödem ve parlaklık, ülserasyon ve kendiliğinden kanama eğilimi.

b)-Plak indeksi (Sillness & Løe)⁵⁶

İndeks skorları:

0-Diş yüzeyinin dişeti bölgesinde hiç bakteri plağı yok.

1-Göz ile dişin yüzeyinde bakteri plağı görülmemekte, fakat sondalama işleminde sonra sondanın ucunda bakteri plağı izlenmektedir.

2-Dişeti bölgesi ince ve orta düzeyde bakteri plağı ile kaplıdır ve bu birikinti göz ile seçilebilmektedir.

3-Fazla miktarda yumuşak birikinti vardır, bunun kalınlığı dişeti oluşunu tamamen doldurmuştur ve interdental bölgelerde yoğun bakteri plağı mevcuttur.

c)-Sondalama cep derinliği (SCD)

Cep derinliklerinin tespitinde (1.2.3..5..7.8.9.10 mm.'lik bölmeli) Williams periodontal sondasından^{w1} yararlanıldı. Ölçüm sırasında sondanın basınç uygulamaksızın kendi ağırlığı ile dişlerin uzun eksenine paralel olarak konumlandırılmasına dikkat edildi. Tüm dişlerin distobukkal, bukkal, meziobukkal, distolingual, lingual ve meziolingual bölgelerinden olmak üzere altı noktadan SCD ölçümleri yapıldı. Ölçümler milimetre cinsinden kaydedildi.

d) Ataşman seviyesi

Çalışma alanlarında ataşman seviyesi ölçümleri, rehber akrilik stentler yardımıyla gerçekleştirildi. Hastalardan elde edilen alçı modeller üzerinde, otopolimerizan akril kullanarak akrilik stentler hazırlandı. Ölçümlerin tekrarlanabilirliği sondun stabilitesi için, stentler üzerinde, ölçüm yapılacak referans noktalarından geçen vertikal oluklar açıldı. Ölçümlerde Williams periodontal sondası^v kullanıldı. Ataşman seviyesi, cep tabanı ile akrilik stent üzerindeki referans nokta arasında kalan mesafenin milimetrik olarak ölçümüyle bulundu.

e) Dişeti Kanama Zamanı İndeksi (Nowicki)⁶⁶

Sondalamada meydana gelen dişeti kanamasının değerlendirilmesinde Nowicki ve ark⁶⁶. 'nın tanımlamış olduğu Dişeti Kanama Zamanı İndeksinden (DKZİ) yararlanıldı.

¹ ^v Hu Friedy, Chiago, USA

Ölçümler sırasında periodontal sond hafif bir direnç hissedilene kadar dişeti oluğuna yerleştirildi ve 2 mm mesafede oluk içinde dişetine çok hafif bir basınç uygulanmak suretiyle gezdirildi. Sondun uzaklaştırılmasından sonra oluşan kanama zamanı titizlikle tespit edildi. İlk uygulamadan sonra 15 sn. içerisinde kanama oluşmamış ise, işlem tekrarlanarak bir 15 sn. daha beklenildi.

İndeks skorları şu kriterler dahilinde kayıt edildi:

0-İkinci stimülasyondan sonra, 15 saniye içerisinde kanama yok,

1-İkinci stimülasyondan sonra, 6-15 saniye arasında kanama var,

2-Birinci stimülasyondan sonra, 11-15 saniye ve ikinci stimülasyondan sonra 5 saniye içerisinde kanama var,

3-Birinci stimülasyondan sonra, 10 saniye içerisinde kanama var,

4-Spontan kanama var.

3- DİŞETİ OLUĞU SIVISI ÖRNEKLEMESİ

Çalışma grubundaki her hastadan kontaminasyon riskinin en aza indirilebilmesi amacıyla, üst çene anterior bölgede 4-6 mm'lik SCD ve GI>1 olan 4 bölge dişeti oluğu sıvısı örnekleme için seçildi. DOS örnekleri, tüm bireylerden plak indeksi (PI) haricinde tüm klinik ölçümler yapılmadan önce çalışma başlangıcında ve tedavileri takip eden 1,5 ve 3. aylarda toplandı. DOS elde edilecek dişlere ait yöreler pamuk tamponlarla izole edildi. Diş yüzeyleri hafif hava spreyi ile kurutuldu. Örnekleme öncesinde, DOS hacmine etki edebilecek olan diş yüzeyindeki plak ve yumuşak eklemler dişetine dokunulmadan pamuk peletler yardımıyla dikkatli bir şekilde bölgeden uzaklaştırıldı. Tüm DOS örnekleme işlemleri saat 08.00-10.00 arasındaki zaman

diliminde gerçekleştirildi. Örnekleme süresi ise 30 saniye olarak standardize edildi. DOS örneklemelerinin bireylerin öğünlerinden ve diş fırçalamalarının üzerinden en az 1 saat geçtikten sonra yapılmasına özen gösterildi. DOS'un toplanmasında, boyutları ve emiciliği standart olup Periotron²8000[®] cihazlarında kullanılmak üzere üretilmiş 2x14 mm ebatlarındaki kağıt şeritlerden (Periopaper[®]) yararlanıldı. DOS örnekleri, Rudin ve ark.⁸⁰'nın tarif ettiği yöntemle uyularak toplandı. Bu yöntem gereği kağıt şeritler dişeti cebi/sulkus derinliğinden bağımsız olarak her olguda 1mm. derinlikte olacak şekilde yerleştirildi. Kanama ile kontamine olan periopaperlar işlem dışı bırakıldı. Elde edilen DOS örneklerinin hacminin belirlenmesinde önceden kalibre edilmiş olan Periotron 8000^{®*} cihazı kullanıldı. Cihazın çalışma ortamında konumlandırılarak buharlaşma riski en aza indirildi. Hacim tayinlerinin örneklemeden hemen sonra yapılmasına dikkat edildi. Her hacim tayininden sonra cihazın kutupları, oluşabilecek sıvı kontaminasyonunu önlemek amacıyla kuru bir gazlı bez ile silindi. DOS hacmi, µl. olarak kaydedildi. Sonrasında Periopaper'lar eppendorf tüplere konularak analiz gününe kadar -80⁰C de saklandı.

4)-PERİODONTAL TEDAVİ

DKP ve KP gruplarında yer alan tüm hastalara, ağız sağlığı eğitimi, supragingival diştaşı temizliği, polisaj ve SCD \geq 4mm ve daha fazla olan bölgelerde lokal anestezi altında subgingival küretaj işlemlerinden oluşan başlangıç periodontal tedavileri gerçekleştirildi. Kontrol grubunda yer alan bireylere ise detaylı oral hijyen eğitimi yineleni.

² * Oraflow Inc., Plainview, N.Y.ABD

5-DİŞETİ OLUĞU SIVISI MYELOPEROKSİDAZ AKTİVİTE DÜZEYLERİNİN SAPTANMASI

MPO aktivite düzeylerinin tespit edilebilmesi amacıyla yaş ortalaması 44,5 olan 34'ü kadın 31'i erkek toplam 65 bireyden elde edilen toplam 260 adet DOS örneklerinde MPO tayini gerçekleştirildi. Steril eppendorf tüplere alınarak -80°C 'de saklanan DOS örneklerinin üzerine %0,5 Hexadecyltrimethylammonium-bromide (HETAB), 5 mM. EDTA içeren fosfat tamponundan (pH:5,4) 220'şer μl . eklendi; vortekslenerek MPO'nun tampon içine ekstraksiyonu sağlandı. DOS örneklerinin MPO içeriği, Suzuki ve ark.⁸⁹'nın tanımlanmış olduğu yöntemin bir modifikasyonu olan kinetik spektrofotometrik yöntemle¹⁹ tayin edildi. Bu yöntem gereği, 1,6 mM. Tetrametilbenzidin (TMB), 0,5 mM. H_2O_2 ve %0,5 HETAB içeren fosfat tamponuna 200 μl . örnek ilavesi ile tepkime başlatıldı. MPO, hidrojen peroksit varlığında, sentetik bir substrat olan TMB'yi oksitleyerek 655 nm.'de maksimum absorpsiyonu olan bir bileşik oluşturur. Tepkime 37°C 'de örnek ilavesi ile başlatıldıktan sonra, 655 nm'deki dakikadaki absorpsiyon artışı belirlendi. Okunan absorpsiyon artışının 1,1 ile çarpılması ile örnek başına toplam absorpsiyon değişimi belirlendi.

$$\Delta A_{655/\text{dakika/toplam örnek}} = \Delta A_{655/(\text{dak})} \times 1,1$$

Yukarıdaki deney koşullarında dakikada bir optik dansite (absorbans) değişimi sağlayan enzim miktarı 1 MPO ünitesi olarak tanımlandı. DOS MPO düzeyleri total MPO aktivitesi (U) ve MPO konsantrasyonu (U/ μl) olarak ifade edildi. Total MPO aktivitesi, striplere alınan ve 220 μl . içinde çözünürleştirilen toplam MPO

aktivitesini (U) tanımlamaktadır. MPO konsantrasyonu DOS'nın 1µl.'indeki MPO miktarını (U/µl) ifade etmektedir.

6-VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ:

Çalışmamızda elde edilen bulgular SPSS (13,00) programına yüklenerek, her bir parametrede gruplararası farklılık araştırılırken İki Yönlü Varyans Analizi (Two-Way Anova) ve Tukey Testi; her bir grupta değişik zamanlarda ölçülen ölçümler arası farklılığı araştırmak için Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi ve Bonferroni testi ve Paired Sample T testi kullanıldı. Klinik parametrelerle Myeloperoksidaz Total Aktivite ve Konsantrasyon değerleri arasındaki ilişkileri belirlemek için Korelasyon Analizinden yararlanıldı. Çalışmanın verileri tablolarda ortalama, \pm , standart sapma olarak belirtilip yanılma düzeyi yüzdesi 0,05 olarak tespit edildi⁹⁰.

BULGULAR

Araştırmaya katılan 65 bireyin grup, yaş ve cinsiyet bilgileri Tablo 1’de özetlenmiştir:

Tablo 1. Gruplara ait yaş ve cinsiyet ortalamaları ve standart sapmaları

Gruplar	Yaş	Cinsiyet		Toplam
		E	K	
DKP	45,13±3,88	10	14	24
KP	43,81±3,36	11	10	21
KG	44,55±5,66	10	10	20

Tablodan da izlendiği gibi gruplar arasında, yaş ortalamaları ve cinsiyet ayrımı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

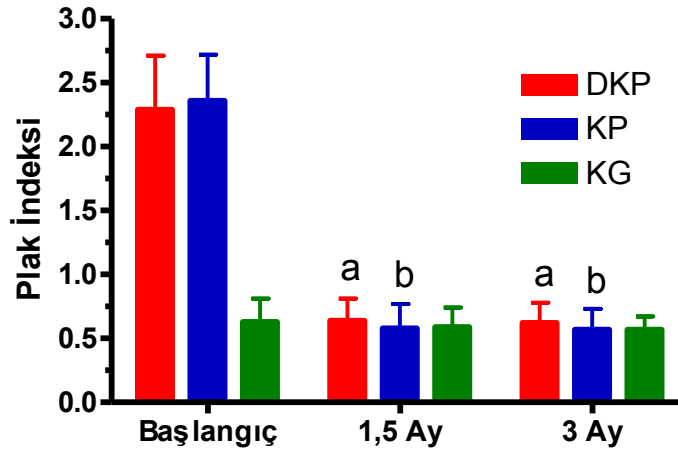
Çalışma başlangıcı ile tedavileri takip eden 1,5 ay ve 3. aylara ilişkin Pİ değerleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Çalışma alanlarındaki plak indeksi istatistiksel analiz sonuçları.

Gruplar	Pİ Başlangıç	Pİ 1,5 Ay	Pİ 3. Ay	Sonuç
DKP	2,29±0,42	0,64±0,17	0,62±0,16	p=0,000 p<0,05
KP	2,36±0,36	0,58±0,19	0,57±0,16	p=0,000 p<0,05
KG	0,63±0,18	0,59±0,15	0,57±0,10	p=0,054 p>0,05
	p=0,000 p<0,05	p=0,502 p>0,05	P=0,558 p>0,05	

Tablodan da izlendiği gibi Kontrol grubu Pİ değerlerinde başlangıç ile 1,5-3 aylık dönemlerde bir fark bulunamazken ($p>0,05$), DKP ve KP gruplarında Pİ değerlerinde başlangıç ile 1,5-3 aylık dönemlerde elde edilen değerler açısından önemli fark bulunmuştur ($p<0,05$).

Bu bulgularımız ayrıca Grafik I’de bir kez daha özetlenmiştir.



Grafik 1: Grup içi Plak İndeksi ortalamaları; ^a $p<0,05$ DKP başlangıç; ^b $p<0,05$ KP başlangıç

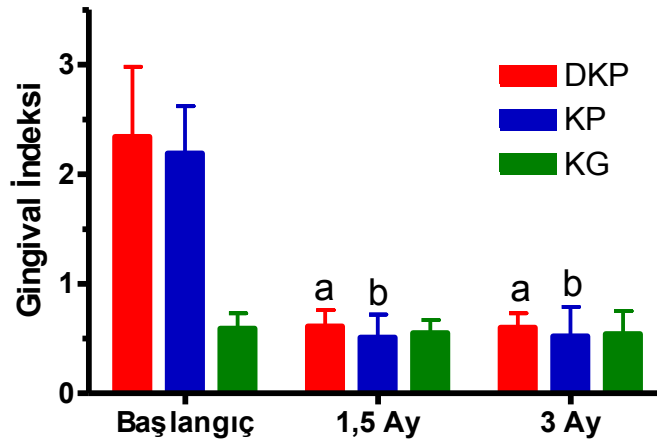
Çalışma başlangıcı ile tedavileri takip eden 1,5 ay ve 3. aylara ilişkin Gİ değerleri Tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo 3. Çalışma alanlarındaki gingival indeks istatistiksel analiz sonuçları.

Gruplar	Gİ Başlangıç	Gİ 1,5 Ay	Gİ 3. Ay	Sonuç
DKP	2,34±0,64	0,61±0,15	0,60±0,23	p=0,000 p<0,05
KP	2,19±0,43	0,51±0,21	0,52±0,27	p=0,000 p<0,05
KG	0,59±0,14	0,55±0,12	0,54±0,21	p=0,176 p>0,05
	p=0,000 p<0,05	p=0,020 p>0,05	p=0,531 p>0,05	

Tablodan da izlendiği gibi Kontrol grubu Gİ değerlerinde başlangıç ile 1,5-3 aylık dönemlerde bir fark bulunamazken ($p>0,05$), DKP ve KP gruplarında Gİ değerlerinde başlangıç ile 1,5-3 aylık dönemlerde elde edilen değerler açısından önemli fark bulunmuştur ($p<0,05$).

Bu bulgularımız ayrıca Grafik II’de bir kez daha özetlenmiştir.



Grafik 2: Grup içi Gingival İndeks ortalamaları, ^a $p<0,05$ DKP başlangıç; ^b $p<0,05$ KP başlangıç

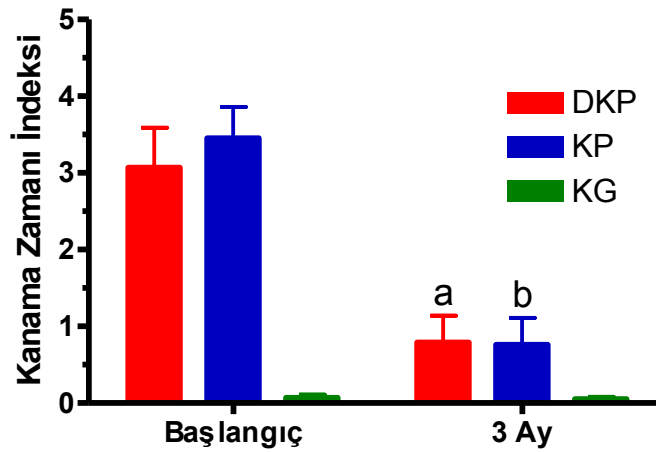
Çalışma başlangıcı ile tedaviyi takip eden 3. aya ilişkin KZİ değerleri Tablo 4’de özetlenmiştir.

Tablo 4. Çalışma alanlarındaki kanama zamanı indeksi istatistiksel analiz sonuçları.

Gruplar	KZİ Başlangıç	KZİ 3. Ay	Sonuç
DKP	3,07±0,52	0,79±0,35	p=0,000 p<0,05
KP	3,45±0,41	0,76±0,35	p=0,000 p<0,05
KG	0,07±0,04	0,05±0,03	p=0,025 p>0,05
	p=0,000 p<0,05	p=0,055 p>0,05	

Tablodan da izlendiği gibi Kontrol grubu KZİ değerlerinde başlangıç ile 3 aylık dönemde bir fark bulunamazken ($p>0,05$), DKP ve KP gruplarında KZİ değerlerinde başlangıç ile 3 aylık dönemde elde edilen değerler açısından önemli fark bulunmuştur ($p<0,05$).

Bu bulgularımız ayrıca Grafik III'de bir kez daha özetlenmiştir.



Grafik 3: Grup içi Kanama Zamanı İndeksi ortalamaları, ^a $p<0,05$ DKP başlangıç;

^b $p<0,05$ KP başlangıç

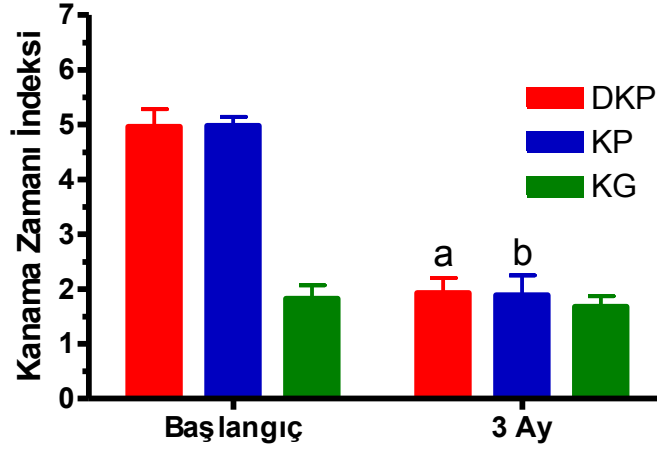
Çalışma başlangıcı ile tedaviyi takip eden 3. aya ilişkin SCD değerleri Tablo 5’de özetlenmiştir.

Tablo 5. Çalışma alanlarındaki sondalama cep derinliği istatistiksel analiz sonuçları.

Gruplar	SCD Başlangıç	SCD 3. Ay	Sonuç
DKP	4,96±0,32	1,93±0,27	p=0,000 p<0,05
KP	4,98±0,16	1,89±0,36	p=0,000 p<0,05
KG	1,82±0,25	1,68±0,19	p=0,065 p>0,05
	p=0,000 p<0,05	p=0,068 p>0,05	

Tablodan da izlendiği gibi Kontrol grubu SCD değerlerinde başlangıç ile 3 aylık dönemde bir fark bulunamazken ($p>0,05$); DKP ve KP gruplarında SCD değerlerinde başlangıç ile 3 aylık dönemde elde edilen değerler açısından önemli fark bulunmuştur ($p<0,05$).

Bu bulgularımız ayrıca Grafik IV’de bir kez daha özetlenmiştir.



Grafik 4: Grup içi Sondalama Cep Derinliği ortalamaları; ^a $p < 0,05$ DKP başlangıç;

^b $p < 0,05$ KP başlangıç

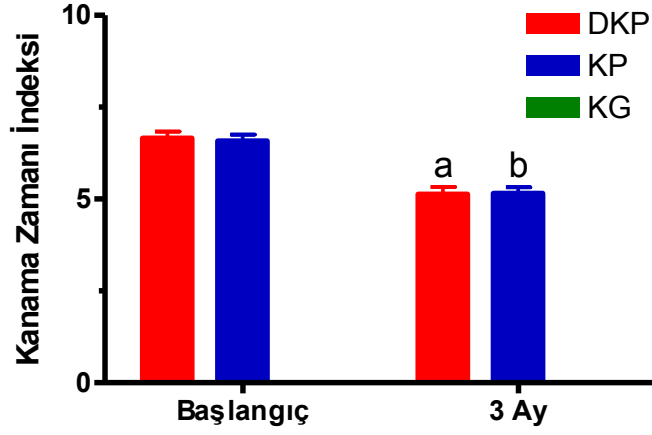
Çalışma başlangıcı ile tedavileri takip eden 3. aya ilişkin AS değerleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Çalışma alanlarındaki ataşman seviyesi istatistiksel analiz sonuçları.

Gruplar	AS Başlangıç	AS 3. Ay	Sonuç
DKP	6,65±0,19	5,13±0,20	$p=0,027$ $p>0,05$
KP	6,58±0,17	5,15±0,17	$p=0,025$ $p>0,05$
	$p=0,085$ $p>0,05$	$p=0,146$ $p>0,05$	

Tablodan da izlendiği gibi DKP ve KP gruplarında başlangıca göre tedaviyi takip eden 3. ayda elde edilen AS değerleri açısından önemli fark bulunurken ($p < 0,05$), DKP ve KP grupları arasında AS değerlerinde başlangıçta ve 3. ayda bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Bu bulgularımız ayrıca Grafik V’de bir kez daha özetlenmiştir.



Grafik 5: Grup içi Ataşman Seviyesi ortalamaları; ^a $p < 0,05$ DKP başlangıç;

^b $p < 0,05$ KP başlangıç

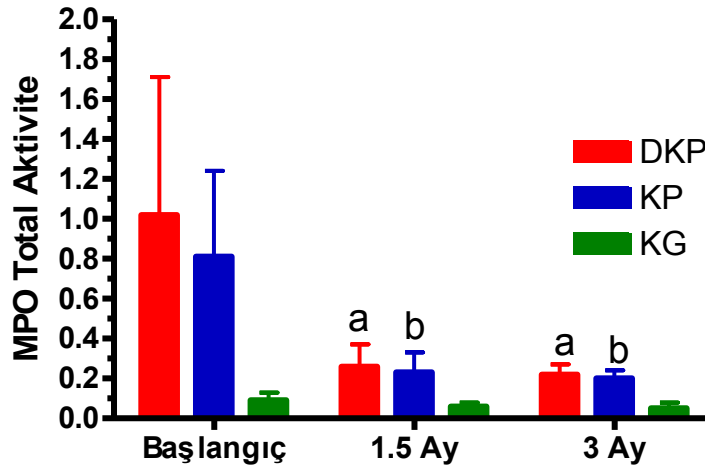
Çalışma başlangıcı ile tedavileri takip eden 1,5 ay ve 3. aylara ilişkin MPO total aktivite değerleri Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7: Gruplara ait total MPO değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	T MPO (U/bölge) Başlangıç	T MPO (U/bölge) 1,5 Ay	T MPO (U/bölge) 3 Ay	Sonuç
DKP n=24	1,02±0,69	0,26±0,11	0,19 ±0,05	$p < 0,05$
KP n=21	0,81±0,43	0,23±0,10	0,20±0,04	$p < 0,05$
KG n=20	0,09±0,04	0,06±0,02	0,05±0,03	$p > 0,05$
	$P < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	

Tablodan da izlendiği gibi DKP ve KP gruplarında MPO total aktivite değerlerinde başlangıç ile 1,5-3 aylık dönemlerde elde edilen değerler açısından önemli fark bulunamazken ($p>0,05$), DKP ve KP gruplarında MPO total aktivite değerleri Kontrol grubuna göre başlangıç ile 1,5-3 aylık dönemlerde bir fark bulunmuştur ($p<0,05$),

Bu bulgularımız ayrıca Grafik VI'da bir kez daha özetlenmiştir.



Grafik 6: Grup içi MPO Total Aktivite ortalamaları; ^a $p<0,05$ DKP başlangıç;

^b $p<0,05$ KP başlangıç

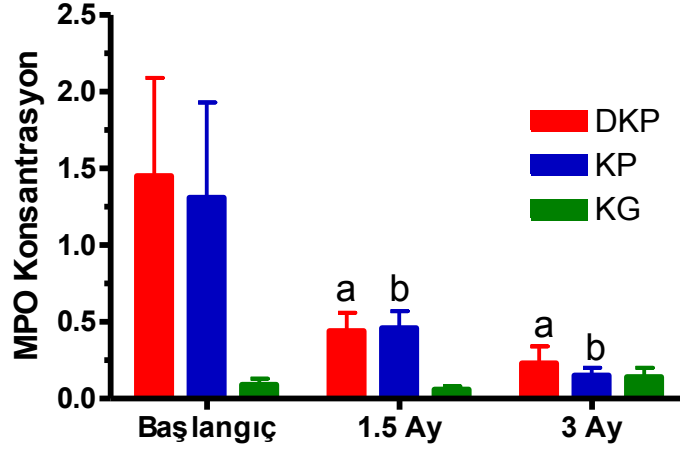
Çalışma başlangıcı ile tedavileri takip eden 1,5 ay ve 3. aylara ilişkin MPO konsantrasyon değerleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8: Gruplara ait MPO konsantrasyon değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	MPO-K (U/μl) Başlangıç	MPO-K (U/μl) 1,5 Ay	MPO-K (U/μl) 3 Ay	Sonuç
DKP n=24	1,45 \pm 0,64	0,44 \pm 0,12	0,38 \pm 0,10	p<0,05
KP n=21	1,31 \pm 0,62	0,46 \pm 0,11	0,40 \pm 0,07	p<0,05
KG n=20	0,23 \pm 0,11	0,15 \pm 0,05	0,14 \pm 0,06	p>0,05
	p<0,05	p<0,05	p<0,05	

Tablodan da izlendiği gibi DKP ve KP gruplarında MPO total aktivite değerlerinde başlangıç ile 1,5-3 aylık dönemlerde elde edilen değerler açısından önemli fark bulunamazken (p>0,05), DKP ve KP gruplarında MPO total aktivite değerleri Kontrol grubuna göre başlangıç ile 1,5-3 aylık dönemlerde bir fark bulunmuştur (p<0,05).

Bu bulgularımız ayrıca Grafik VII'da bir kez daha özetlenmiştir.



Grafik 7: Grup içi MPO Konsantrasyon ortalamaları; ^a $p < 0,05$ DKP başlangıç;

^b $p < 0,05$ KP başlangıç

MPO total aktivite başlangıç düzeyleri ile klinik parametreler karşılaştırıldığında DKP grubunda Pİ, Gİ ve SCD'de pozitif yönde kuvvetli bir ilişki, KZİ'de pozitif yönde zayıf bir ilişki ($p < 0,05$) bulunurken AS'de ilişki bulunamadı ($p > 0,05$); KP grubunda Pİ, Gİ ve SCD'de pozitif yönde kuvvetli bir ilişki, KZİ pozitif yönde zayıf bir ilişki bulunurken AS'de ilişki bulunamadı ($p > 0,05$); KG'da SCD'de pozitif yönde kuvvetli bir ilişki bulunurken, diğer parametrelerde pozitif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur ($p < 0,05$).

MPO total aktivite 1,5 ay düzeyleri ile Pİ ve Gİ karşılaştırıldığında tüm gruplarda pozitif yönde zayıf bir ilişki tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

MPO total aktivite 3. ay düzeyleri ile klinik parametreler karşılaştırıldığında tüm gruplardaki parametrelerde pozitif yönde zayıf bir ilişki tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

MPO konsantrasyonu başlangıç, 1,5 ay ve 3. ay düzeyleri ile klinik parametreler arasında bir korelasyona rastlanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 9: MPO düzeyleri ile klinik parametrelerin korelasyon katsayıları (r değerleri)

Gruplar	Total MPO			MPO Konsantrasyonu		
	Başlangıç r	1,5 Ay r	3. Ay r	Başlangıç r	1,5 Ay r	3. Ay r
DKP						
PI	0,674*	0,429	0,404	0,074	0,112	0,100
GI	0,626*	0,319	0,310	0,026	0,045	0,010
DKZI	0,416		0,403	0,046		0,053
SCD	0,686*		0,366	0,086		0,066
AS	0,286		0,201	0,056		0,050
KP						
PI	0,610*	0,406	0,387	0,110	0,105	0,087
GI	0,612*	0,365	0,287	0,082	0,063	0,077
DKZI	0,429		0,303	0,119		0,103
SCD	0,645*		0,354	0,105		0,094
AS	0,235		0,157	0,095		0,107
KG						
PI	0,437	0,401	0,360	0,087	-0,032	-0,060
GI	0,346	0,221	0,245	0,106	0,052	0,085
DKZI	0,431		0,452	0,121		0,102
SCD	0,612*		0,463	0,102		0,083
AS	-		-	-		-

* $p<0,05$ kuvvetli pozitif korelasyon

TARTIŞMA VE SONUÇ

Periodontal hastalıkların en önemli etiyolojik faktörü mikrobiyal dental plakdır. Gingival sulkusta kolonize olan bakteriler, sayıca artarak apikale doğru ilerlerler ve epitel ve bağ dokusu fibrillerinde ataşman kaybıyla birlikte komşu dokularda yıkıma neden olurlar^{47,74}. Hastalık, kronik tabiatta olmakla birlikte kısa aktif dönemler ve daha uzun pasif dönemlerle devirsel bir yapıda seyreder. Aktif dönemlerde yıkım olmakla beraber, pasif dönemlerde bir miktar yapım da meydana gelmektedir. Periodontal yıkımda, bakterilerin yanı sıra savunma sisteminde fonksiyon bozukluğu ve/veya zayıflığı, oral hijyen, belirli patojen mikroorganizmaların kolonizasyonu, yetersiz beslenme, stress ve çeşitli sosyo-ekonomik faktörler de periodontal hastalığın patogeneğinde önemli rol oynamaktadırlar⁶⁹.

Genel bir görüş olarak periodontitis, yıkımın periodonsiyumda sınırlı kaldığı ve etkilerinin dişi destekleyen dokularla sınırlı olduğu kabul edilen bir hastalıktır. Ancak, araştırmacılar son zamanlarda periodontitisin sistemik sağlık üzerinde de etkilerinin olduğunu ortaya koymaktadır²². Çalışmalar, periodontitis ile diyabet, koroner kalp hastalıkları, düşük doğum ağırlığı ve erken doğum, romatizmal ve solunum yolu hastalıkları arasında anlamlı ilişkiler olduğunu göstermektedir⁷⁰. Yeni veriler, periodontal sağlık ve sistemik sağlık veya periodontal hastalık ve sistemik hastalık arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Sistemik hastalıklar, bireyin periodontal durumunu etkileyebilmektedir. Sistemik hastalıklar sonucunda, dokularda ve konak savunma mekanizmalarında oluşan

değişiklikler, periodontal hastalığın oluşmasına ve ilerlemesine neden olmaktadır⁴⁴. Akut enfeksiyonlar, konağın metabolik durumunu değiştirerek kan şeker seviyesinin bozulmasına neden olmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlar sonucu akut endotoksin ve sitokin üretimi insülin direncinin bozulmasına yol açmaktadır³³. Aynı zamanda, periodontitis ile serum proenflamatuvar sitokin seviyelerinin artması, periodontitisin sistemik bir etkiye sahip olduğu görüşünü gündeme getirmektedir⁷⁹.

Periodontitis aktif yıkım ve remisyon dönemleri ile karakterize epizodik karakterli bir hastalıktır. Hastalığın alveoler kemik ve bağ dokusu yıkımı ile karakterize olan dönemi periodontal hastalık aktivitesi kavramı ile tanımlanmaktadır. Periodontal hastalıklarda gözlenen doku yıkımı tek bir enzim ya da enzim grubunun fonksiyonuna bağlı olarak gelişmez. Periodontal çevrede yer alan varlığı ve fonksiyonları tanımlanmış birçok enzimin bir arada işlev görerek doku yıkımına neden olduğu bilinmektedir. Periodontitiste görülen bu yıkım sürecini, nötrofil ve makrofajlarda inaktif formda sentezlenen ve depolanan lizozomal ve diğer hücrel enzimlerin latent formdan aktif hale dönüşmesi (proteolitik aktivasyon, kimyasal etkileşimler, ve oksidatif aktivasyon mekanizmaları yolu ile) ve bu yoğun litik enzimatik aktivite ile diğer yıkım faktörlerinin birleşmesi başlatır^{26,20}. Enzim çalışmaları, DOS içeriğine yönelik çalışmaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. AST, LDH, β -glukuronidaz, myeloperoksidaz, alkale fosfataz, kollajenaz enzim çalışmalarına konu olmuş önemli enzimlerden bir kaçıdır²⁶.

MPO, monosit ve PMNL hücrelerinde ve bu hücrelerin azurofilik granüllerinde yer alan, klorin içeren antimikrobiyal bir enzimdir^{1,21,48,68}. MPO; hidrojenperoksit (H₂O₂) ile birlikte tiyosiyonat iyonları veya halojen iyonlarından (iyodit, bromit, klorit) bir araya gelmesiyle şekillenen oksijen bağımlı antibakteriyel aktivitede rol oynayan önemli bir enzimdir^{28,46}. MPO'nun patojen mikroorganizmalara karşı toksik etkisinin yanı sıra, konağın doku hücrelerinde de zararlı yan etkileri mevcuttur. Gingival epitel hücreleri, MPO-Cl- glukoz ve glukoz oksidaz varlığında lizise uğramaktadır³⁶. Ancak, her enzimde olduğu gibi MPO enziminin de bir inhibitörü olan “azide” ve “katalaz” ın varlığında bu aktivite durmaktadır^{46,63}. MPO ile periodontal hastalık ilişkisini inceleyen çalışmalarda, hastalık varlığında DOS ve dişeti örneklerinde enzim aktivitesinde belirgin bir artış olduğu gösterilmiş ve MPO'nun periodontal hastalığın değerlendirilmesinde bir parametre olarak kullanılabileceği önerilmiştir^{1,17,21,68}.

Periodontal hastalığın başlangıcını, ilerleyişini ve şiddetini etkileyen hastalıkların başında DM gelmektedir⁵⁵. Hemen her toplumda yaygın bir hastalık olan DM, insülinin yokluğu veya eksikliği sonucunda kanda glikoz seviyesinin artışı ile karakterize kronik bir metabolizma hastalığıdır. Oral komplikasyonları arasında; periodontal hastalığın şiddetlenmesi, periodontal apseler, ağızda ülserasyonlar, monoliasis, oral dokularda yanma veya ağrı gibi semptomlar saptanmış olmakla birlikte, DM ile periodontal hastalık arasındaki ilişki mekanizmaları hakkındaki çalışmalar henüz güncelliğini sürdürmektedir³³.

Periodontitis, diyabete sıklıkla eşlik eden enfeksiyöz hastalıklardan birisidir. Loe, 1993'de periodontitisi, DM'nin “altıncı komplikasyonu” olarak

tanımlamıştır⁵⁵. Bazı kronik periodontitis olgularında hiperglisemi ve zayıf metabolik kontrol sonucunda retinopati, nefropati ve nöropati gibi diyabetik komplikasyonlar görülebilmektedir²⁹.

Son zamanlarda periodontal hastalık ve diyabet ilişkisini araştıran çalışmalarda, diyabet olsun veya olmasın periodontitisle birlikte kan glikoz seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir³. Oral hijyen eğitimi, başlangıç periodontal tedavi, dişeti küretajları gibi çeşitli periodontal tedavilerin özellikle kontrol edilemeyen Tip II diyabette glisemik kontrol üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir^{3,79,88}. Almas ve ark.³, diyabetli ve sağlıklı periodontitisli hastalara verdikleri ağız bakım eğitimleri sayesinde kan glikoz değerlerinin anlamlı bir şekilde düzeldiğini bildirmişlerdir.

Diyabet periodontal dokulardaki damar çeperlerinde kalınlaşma tarzında değişiklikler meydana getirmektedir. Özellikle gingival mikroanjyopati sonucunda, doku beslenmesi bozulmakta ve savunma hücrelerinin damar dışına çıkışı zorlaşmaktadır. Buna ilave olarak, savunma hücrelerinde de kemotaksis ve fagositoz defektlerinin görülmesi savunma sistemini zayıflatmaktadır. Oral mikrofloradaki değişiklikler sonucunda kollajen üretiminde azalma ve kollajenaz aktivitesinde artışla beraber periodontal dokulardaki yıkım artmaktadır²⁹.

Diyabetin periodontal dokular üzerindeki etkilerini belirlemek üzere pek çok çalışma yapılmıştır. Emrich ve ark.²⁷, Tip II DM hastalarında periodontal hastalık gelişiminin, sağlıklı bireylere göre 3 kat daha fazla olduğunu; Seppela ve ark.⁸⁴. kötü kontrollü diyabetik hastaların, iyi kontrollü diyabetiklere göre daha kötü periodontal duruma sahip olduklarını göstermişlerdir. Taylor ve ark.⁹¹, şiddetli

periodontitisin kötü metabolik kontrolle ilişkili olduğunu ve diyabete bağlı hiperglisemiye daha da arttırdığını bildirmişlerdir. Sonuç olarak, diyabet ve periodontitisin birbirinin etkilerini arttırabileceği yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur^{16,27,39,55}.

Bütün bu bilgilerin ışığı altında çalışmamızda, Tip II diyabetik periodontitisli hastalar ile sistemik yönden sağlıklı periodontitisli hastaların, mevcut periodontal durum tespitlerinin yanı sıra, periodontal tedaviye cevaplarının irdelenmesi de hedeflenerek, periodontitisli hastalarda diyabetin periodontal hastalığın şiddetini ne ölçüde etkilediği incelenmiştir. Ayrıca, DOS'daki MPO enzim aktivite düzeylerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrasında tespit edilerek periodontal tedavinin enzim aktivite düzeyleri üzerine etkilerinin gözlenmesi amaçlanmıştır. Hasta yaşı ve diyabet süresinin, hem diyabet komplikasyonları hem de periodontal hastalık üzerine olumsuz etkilerinin elimine edilebilmesi için diyabetten etkilenen hasta grubu 5 yıldan daha az süreli diyabetli ve metabolik olarak da iyi kontrollü DM (6,5<H_gA_{1c}>8,0)⁴⁰ olmasına dikkat edilerek standardize edildi. Ayrıca, hasta yaşı ve diyabet süresinin, hem diyabet komplikasyonları hem de periodontal hastalık üzerine olumsuz etkileri göz önünde tutularak çalışmamızda tedavi ve kontrol grubundaki bireylerin yaş, cinsiyet ve periodontal durumları göz önüne alınarak benzer bireylerden oluşturulmasına özen gösterildi.

Çalışmamızın klinik değerlendirilmesinde, Silness-Löe plak indeksi, Löe-Silness'in gingival indeksi, dişeti kanama zamanı indeksi, sondalama cep derinliği ve ataşman seviyesi ölçümleri kullanılmıştır. Çalışmada değerlendirilen tüm klinik parametreler tedavi öncesi diyabetli periodontitis grubu ve kronik

periodontitis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Periodontal tedaviyi takiben 1,5 ayda alınan plak ve gingival indeks ile 3. ayda tekrarlanan tüm indekslerde kontrol grubu ile aralarında fark bulunmamıştır.

Plak indeksi oral hijyen düzeyini gösteren parametrelerden biridir. Tip II DM'nin yaygın olarak görüldüğü Pima Yerlileri'nde periodontal hastalıkları değerlendiren Emrich ve ark.²⁷, tüm yaş gruplarında, dişlerin yarısından fazlasında Pİ'nin 2'nin üzerinde olduğunu belirtmişlerdir. Westfelt ve ark.⁹⁷, Tip I ve Tip II DM'li bireylerde periodontal tedavi etkinliğini inceledikleri çalışmalarında diyabetli grupta plak miktarının tedavi sonrasında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda yer alan diyabetli periodontitis ile kronik periodontitis grupları arasında Pİ yönünden tedavi öncesi değerlerinde bir farklılık bulunmazken, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek değerlerde bulunmuştur. Tedavi sonrasında ise periodontitis gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiş ayrıca, bu dönem itibarıyla de kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aralarında bir fark bulunmamıştır. Bu da, tedavi sonunda periodontal hastalık grubunda oral hijyen alışkanlıkları ve uygulamaları yönünden kararlı bir gelişme sağladığını göstermiştir. Çalışmamızdan elde edilen bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmalar ile uyum halindedir^{4,34,97}.

DM'li bireylerde, metabolik düzensizlik nedeniyle oluşan doku değişiklikleri, konağın plak patojenlerine karşı direncini azaltarak, plak miktarı ile orantılı olmayan aşırı gingival enflamasyona neden olmaktadır⁴⁴. Karjalainen ve

Knuuttila⁴¹, yeni teşhis edilmiş Tip I DM'li bireyler ile uzun süredir devam eden olgular arasında, Gİ değerleri açısından fark olmadığını, gingival enflamasyonun diyabetin metabolik kontrolünden etkilendiğini ifade etmişlerdir. Smith ve ark.⁸⁶, Grossi ve ark.³⁴ diyabetli bireylerde periodontal tedavi sonucunda Gİ değerlerinde azalma olduğunu belirtirken, Christgau ve ark.¹⁴ gingival sağlık durumunda iyileşme olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda dişetindeki enflamasyonun değerlendirilmesinde kullanılan Gİ değerleri, başlangıç değerlere göre 1,5 ve 3. ayda diyabetli periodontitis ve kronik periodontitis grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğunu ortaya koymuştur. Kontrol grubunda ise herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Gİ ile ilgili bu olumlu gelişmenin periodontal tedavinin yanı sıra metabolik kontroldeki düzelmeler ile de ilişkili olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur⁴¹.

Çalışmamızda gingival dokuların enflamasyon düzeyini belirlemede, gingival indekse ilave olarak kanama zamanı indeksinden de yararlanılmıştır. Kanama zamanı indeksi, sadece kanamayı esas almakta olup mevcut kanamanın hangi sürelerde oluştuğunu bildirmekte ve bu yönüyle de gingival indekse göre daha hassas olduğu yolunda görüşler bildirilmektedir⁷⁶. Bulgularımız kanama zamanı indeksi açısından değerlendirildiğinde, tedavi öncesi diyabetli periodontitis ile kronik periodontitis arasında fark bulunmazken kontrol grubuna göre yüksek değerlerde bulunmuştur. Bu ise dokuların tedaviden önceki enflamatuvar durumda olduklarını göstermektedir. Tedavi sonrasında ise gruplar arasında fark saptanamamıştır.

Çalışmamızda sondalama cep derinliği ortalamaları incelendiğinde, diyabetli periodontitis ile kronik periodontitis arasında fark bulunmazken, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Tervonen ve Knuuttila⁹³, Ünal ve ark.⁹⁴ ile Westfelt ve ark.⁹⁷'nin yaptıkları çalışmada, diyabetik ve non-diyabetik bireyler arasında sondalama cep derinliği açısından istatistiksel olarak fark gözlenmediği ancak, diyabetik grup içinde diyabet kontrolü kötüleştikçe ceplerin oranının arttığını bildirmişlerdir.

Bulgularımız, ataşman seviyesi ölçümleri açısından, diyabetik periodontitis ile sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitis grubu arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadığını ortaya koymuştur. Bu sonuç Westfelt ve ark.⁹⁷ ile Oliver ve ark.⁶⁷'nin yaptığı çalışmalarla uyum gösterirken, Bridges ve ark.¹¹ ile Tervonen ve ark.⁹³'nin sonuçları ile uyumlu değildir.

Dişeti oluşu sırasında günlük bir sirkadyen hacim değişiminin bulunmasından dolayı³⁸, DOS MPO örneklemeleri sabah 08.00-10.00 saatleri arasında alınarak günlük değişimin etkisi ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır. DOS'un hacmini etkilememek için, Pİ hariç tüm klinik indeksler DOS elde edildikten sonra kaydedilmiştir. Supragingival plak kontaminasyonunun DOS hacmi üzerine etkisinin olmadığını bildiren çalışmaların yanında¹⁸, supragingival plak ile kontamine olan DOS'da hacimsel değişikliklerin olabileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur¹⁵. Bu nedenle, çalışmamızda DOS elde edilmeden önce örnekleme bölgesindeki diş yüzeylerinde bulunan supragingival plak dişeti kenarına temas etmeden pamuk peletler ve periodontal sond yardımı ile temizlenmeye çalışılmıştır. Ayrıca salya kontaminasyonunun da DOS hacmini artırdığı

bilinmektedir¹⁵. Bu tür kontaminasyonu önlemek amacıyla da çalışmamızda üst çene anterior dişlerin bukkal yüzeylerinde çalışılmış ve bölgenin pamuk rulo ile izolasyonunu takiben örnekleme bölgesinin hava spreyi ile hafifçe kurutulması gerçekleştirilmiştir. Salya kontaminasyonunun yanında kan kontaminasyonunun da DOS'un hacmini ve içeriğini etkilediğinden sıvının örneklenmesi esnasında kan kontaminasyonu gösteren kağıt şeritler değerlendirme dışında bırakılmıştır.

DOS ile yapılan çalışmalarda örnekleme metodu ve toplama süresinin büyük önem taşıdığı gösterilmiştir. DOS'dan yararlanılan çalışmalarda sıvının toplanabilmesi için kağıt şeritler, kapiller tüpler ve dişeti yıkama apareylerinden yararlanılmıştır^{1,38}. Çalışmamızda DOS hacim belirlemede kağıt şeritler yardımı ile DOS elde edilmesi yoluna gidilmiştir. Bu teknikten yararlanmamızın nedenleri arasında, kolay uygulanabilir olması, kısa örnekleme süresi gerektirmesi, hasta tarafından kolay kabul edilebilir olması, bölge-spesifik olarak uygulanmaya imkanı sağlaması ve daha az travmatik bir teknik olması gibi özellikleri sayılabilir. Çalışmamızda kullanılan kağıt şeritlerin standardize edilmesi açısından da Periotron[®] cihazı için ticari olarak üretilen standart boyut ve emicilikteki kağıt şeritlerden faydalanılmıştır. Araştırmalardaki temel farklılıklardan birisi de, kağıt şeritlerin cep içindeki yerleşim derinliği ile ilişkilidir ve bu farklılığının DOS hacmini etkileyebileceği bildirilmektedir¹⁸. Çalışmamızda tüm örnekleme alanlarında DOS örnekleri, Rüdün ve ark.⁸⁰'nin tarif ettiği yöntem uyarınca elde edilmiştir. Bu yöntemle göre, kağıt şeritler cep içine cep derinliğinden bağımsız bir şekilde, her olguda 1 mm. derinlikte yerleştirilmiş

böylece şeritlerin cep içinde oluşturabileceği mekanik irritasyonun en aza indirilmesi hedeflenmiştir.

Literatür incelendiğinde, filtre kağıtlarının cep içi ya da cep dışı yöntemlerde 3 saniyeden 3 dakikaya kadar farklı sürelerde örnek toplama amaçlı olarak tatbik edildiği izlenmiştir. Ancak, uzun süre cep içinde bekletilen kağıt şeritlerin yol açtığı irritasyon ve buna bağlı olarak da damar geçirgenliğini arttırdığı bilinmekte ve bu nedenlerden dolayı da maksimum uygulama süresi 5 dk. olarak önerilmektedir²⁶. Çalışmamızda standardizasyonun sağlanması amacıyla 30 saniyelik süre tercih edilmiştir. Buharlaştırmanın DOS hacmini etkileyebileceği ve önemli ölçüde sıvı kaybına neden olabileceği bildirilmektedir¹⁵. Çalışmamızda bu risk göz önüne alınarak Periotron 8000® aygıtı örnekleme sırasında yakın bir bölgeye yerleştirilmiş, hep aynı çalışma ortamında konumlandırılmış ve kağıt şeritler zaman kaybetmeden Periotron®'a transfer edilmiştir. Ayrıca, her kullanım öncesinde mutlaka kuru bir kağıt şerit yardımıyla aygıtın ölçüm değerinin sıfırlanması gerçekleştirilmiştir. Yine her DOS örneğinin mevcut hacminin Periotron® da belirlenmesi sonrasında cihazın elektrotları, ölçümler arasında, temizlenip kurutulmuştur.

Periodontal hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde günümüze kadar farklı DOS örnekleme yöntemleri kullanılmıştır⁶⁴. DOS'un enzimatik içeriği incelendiğinde total enzim aktivitesi (U) belirli bir örnekleme süresi içinde elde edilen DOS'daki toplam enzim aktivitesini bildirirken, enzim konsantrasyonu (U/µl) DOS'da birim sıvı hacmi başına düşen enzim aktivitesi olarak tanımlanabilir. Yapılan çalışmalarda, DOS bileşenleri için bu ölçü birimlerinin

aynı olmadıkları görülmüştür^{52,100}. Çalışmamızın sonuçlarında da total MPO aktivitesi ve MPO konsantrasyonu aynı örnekleme bölgesinde farklı sonuçlar bulgulanmıştır. Birçok çalışmada, MPO gibi PMNL göçünün ölçütü olan enzimlerin yoğunluğunun önemli olduğuna dikkat çekilerek içeriğin ifadesinde total aktivite sunum modelinin tercih edilmesinin daha uygun olduğu bildirilmiştir^{50,100}. Konsantrasyon, daha çok serum gibi sabit bir hacme sahip biyolojik sıvılarda kullanılan veri sunum modelidir. DOS gibi her örneğinde farklı hacimlere sahip sıvı içerdiğinden bu veri sunum modeli uygun olmayabilir⁴⁹. Eksuda özelliği taşıyan DOS'da analizler tüm sıvıda yapılmaktadır. Sıvı hacmi fazlasıyla değişken olup, dokunun karakteristiğinden etkilenmektedir ve bu da veri sunumunda hatalara neden olmaktadır. Toplanan DOS örneği sulkusta/cepte bulunan ve sulkusa örnekleme esnasında gelen sıvının toplamıdır. İltihabi eksudanın örneğe ilave olması sonucunda örnek bir miktar dilüe olabilir ve bu da konsantrasyon veri sunum modelinin hassasiyetini etkileyebilir⁵¹. Çalışmamızda kullandığımız örnekleme yönteminin ve süresinin konsantrasyon veri sunum modelini minimal düzeyde etkileyeceği ve oluşabilecek olan irritasyonun ve dolayısıyla iltihabi eksudanın DOS örneğine karışmasının minimal düzeyde olacağı düşünülmüştür. Örnekleme öncesi supragingival plağın uzaklaştırılması, tükürük kontaminasyonunun önlenmesi, kan ile kontamine olmuş örneklerin değerlendirme dışı bırakılması, DOS örneklerindeki hacim belirleme işleminin hemen yapılması gibi önlemler alınmıştır. Öte yandan, subgingival plak gibi DOS hacmini etkileyebileceği⁵⁰ göz önünde bulundurulursa kağıt şeritler yardımı ile standart hacimlerde DOS elde edilmesini engelleyebilir. Total aktivite ile

konsantrasyon veri sunum modellerinin birlikte kullanıldığı çalışmalarda bu iki modelin her durumda paralel sonuçlar vermediği görülmektedir¹⁰⁰. Yamalık ve ark.¹⁰⁰, farklı iki veri sunum modelini bir arada değerlendirerek, EBP ile EP'li alanlar ve sağlıklı alanlardan elde edilen DOS örneklerinde hem total MPO aktivitesi hem de MPO konsantrasyonunun sağlıklı grupta hastalık gruplarına göre düşük olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmada klinik parametreler ile total aktivite veri sunum modeli arasında daha fazla ilişki görüldüğü de bildirilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu çalışmayla benzer şekildedir. Över ve ark.⁶⁸, Kowolik ve ark.⁴⁸, Wright ve ark.⁹⁹ ile Cao ve Smith¹³'in çalışmalarında DOS MPO'nun klinik ölçütler ile pozitif yönde ilişki gösterirken, Smith ve ark.⁸⁷, klinik ölçütler ile DOS MPO düzeyleri arasında yeterli bir ilişki olmadığını rapor etmişlerdir.

Araştırmamız bütün olarak yeniden gözden geçirildiğinde, konuyla ilgili literatür taramasında izleyebildiğimiz kadarıyla tam olarak benzer bir çalışmaya rastlanamamıştır. Bunun yanı sıra MPO'nun değişik çalışmalara konu edildiği araştırmalar vardır. Çalışmamızda DOS örneklerinde saptanan MPO aktivite düzeyleri kronik periodontitis grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu bulgumuz Wolff ve ark.⁹⁸'nin sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca Cao ve Smith¹³, Wolff ve ark.⁹⁸ ile Develioğlu ve ark.²¹'nin çalışmalarında, DOS örneklerinde saptanan MPO aktivite düzeyleri kronik periodontitis grubunda, sağlıklı gruba göre yine yüksek değerlerde saptanmıştır. Konuyla ilgili olarak Smith ve ark.⁸⁷ periodontitisli bireylerde periodontal hastalıklı bölgelerde saptanan yüksek DOS MPO düzeylerinin

periodontal tedavi sonrası azaldığını belirtmişlerdir. Dişeti iltihabı ile DOS MPO aktivitesini araştıran Kowolik ve Grant⁴⁸, bu parametreler arasında pozitif bir ilişki saptamıştır. Yamalık ve ark.¹⁰⁰, EBP ve KP hastalarında yaptıkları çalışmada DOS MPO düzeylerinin sağlıklı gruba göre yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Çağlayan ve ark.¹⁷, dişeti dokusu örneklerinde yaptıkları çalışmada MPO düzeylerinin sağlıklı gruba göre KP grubunda anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Bununla paralel olarak Över ve ark.⁶⁸; HİP, KP ve sağlıklı bireylerde periferik kan nötrofilleri ve tükürük örneklerinde MPO aktivitesini incelemişler ve sonuçta MPO aktivitesinin HİP, KP ve sağlıklı grup olarak sıralamışlardır. Bizim çalışmamızda sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitis grubunda DOS MPO enzim aktivite düzeyinin sağlıklı bireylere oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgumuz önceki çalışmalarda olduğu gibi, periodontal hastalık varlığı ile MPO aktivite düzeyleri arasında bir ilişki varlığını göstermesi yanı sıra, kronik periodontitis ve diyabetli kronik periodontitis gruplarında bariz, sağlıklı grupta minimal seviyede cep/oluk içine doğru nötrofil göçünün olduğunu göstermektedir. Ayrıca, diyabetli grupta enzim aktivitesinin yüksek bulunması da bu hastalıkta spesifik bir plak-konak etkileşiminin olabileceğini düşündürmektedir.

Bilindiği gibi diyabetin periodontal dokular üzerindeki etkilerini belirlemek üzere pek çok araştırma yapılmıştır. Emrich ve ark.²⁷, Tip II DM hastalarında yıkıcı periodontal hastalık gelişimi riskinin, sağlıklı bireylere göre 3 kat fazla olduğunu, Tervonen ve ark.⁹³ ile Seppela ve ark.^{84,85}, çalışmalarında kötü kontrollü diyabetik hastaların, iyi kontrollü diyabetiklere göre daha kötü

periodontal durum sergilediğini göstermişlerdir. Taylor ve ark.⁹¹, kötü kontrollü diyabetin periodontitisin şiddetini arttırdığını bildirmişlerdir. Diyabetli bireylerde akut enfeksiyonun tedavisi titizlikle yapılırken, periodontitis gibi kronik tabiatlı ve rekürrens gösteren hastalıkların tedavisi üzerinde fazla durulmamaktadır. Diyabetli bireylerde periodontal durumu inceleyen çalışmalarda, diyabetin periodontal hastalık gelişimi için risk faktörü olduğu²⁷ ve kötü metabolik kontrollü bireylerde daha fazla periodontal yıkımın izlendiği sonucuna varmışlardır^{41,55,79}. Seppela ve ark.^{84,85} çalışmasında benzer plak miktarına rağmen kötü kontrollü diyabetiklerin iyi kontrollü diyabetiklere göre sondalamada daha fazla kanama, ataşman kaybı, aproksimal kemik kaybı ve dişeti çekilmesi saptanmış, Taylor ve ark.⁹², kötü kontrollü diyabetik bireylerde alveolar kemik kaybının daha şiddetli olduğunu bildirmişlerdir. Periodontal hastalığın DM hastalarında yaygın görülmesinin altında nötrofillere ait fonksiyon bozukluklarının bulunduğu düşünülmektedir⁹⁶. Literatürde DM'li hastalarda nötrofil defekti ve bununla ilişkili periodontal hastalık tanımlayan çeşitli çalışmalar olduğu gibi^{16,20,30}, bu çalışmaların aksini bildiren araştırmalar da mevcuttur³¹. Yapılan bu çalışmalarda DM kötü veya iyi kontrollü olarak ayrılmayıp sadece nötrofil defekti olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda sadece iyi kontrollü DM bireylerde DOS MPO düzeyleri incelenmiştir. Çalışmamız sonucunda diyabetli kronik periodontitis grubundaki DOS MPO düzeyi sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitis grubuna göre bir miktar yüksek olup, istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır. Kontrol grubuna göre ise istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrasında ise 1,5 ve 3. aylarda gruplar

arasında bir fark bulunmamıştır. Diyabetli kronik periodontitis grubunda, sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitis grubuna göre, DOS MPO aktivitesindeki fark olmamasını, nötrofillerin enflamasyon bölgesinde bulunabileceğine ve iyi metabolik kontrollü DM’li bireylerdeki nötrofil fonksiyonunun sağlıklı bireylerle benzer olabileceğine bağlayabiliriz.

Araştırmamızın sonuçları göz önüne alındığında, hem KP hem de diyabetli KP’li gruplarda MPO’nun varlığı bu enzimin periodontal dokuların yıkım patogenezisinde bir indikatör rolü olabileceği konusundaki düşünceleri güçlendirmektedir. Ayrıca, diyabetli bireylerde zaten hastalık nedeniyle bozulmuş konak cevabında MPO’nun varlığı, bu bireylerde yıkım proçesi süresince konak cevabının daha iyi anlaşılmasına ışık tutabilir. Bu konuda yapılacak ileriki çalışmalarda, diyabet hastalarının kötü kontrollü ve iyi kontrollü olarak tanımlanmasının ve periodontal hastalık grubuna da gingivitis hastaların da dahil edilmesinin bu çalışmanın verileri üzerine daha anlamlı yorumlar yapılmasını ve katkılar sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

ÖZET

Özdemir H. Tip II Diyabetli Kronik Periodontitis ve Kronik Periodontitis Hastalarında Periodontal Tedavinin Dişeti Oluğu Sıvısı Myeloperoksidaz Aktivite Düzeyine Etkisi. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji A.D Doktora Tezi, Sivas, 2007

Bu araştırmada Tip II diyabeti olan kronik periodontitisli ve sistemik yönden sağlıklı kronik periodontitisli hastalarda başlangıç periodontal tedavisinin dişeti oluğu sıvısı myeloperoksidaz aktivite düzeyleri üzerine olan etkileri izlenmeye çalışılmış ayrıca, periodontal klinik indekslerle MPO aktivite düzeyleri arasındaki korelasyonun gözlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya katılan 34'ü kadın, 31'i erkek toplam 65 birey 3 gruba ayrıldı. 1)Tip II DM'li kronik periodontitisli hastalar, 2) Sistemik yönden sağlıklı kronik periodontitisli hastalar, 3) Sağlıklı bireyler. Hastalardan periodontal durumun değerlendirilmesi amacıyla Pİ, Gİ, KZİ, SCD ve AS ölçümleri yapıldı. Ayrıca her hastadan MPO aktivite düzeyi tespiti için DOS örnekleri sabah saat 8.30-10.00 arasında alındı. Bu işlemler başlangıç, 1,5 ay ve 3. ayda tekrarlandı. Verilerin istatistiksel analizinde Varyans analizi ve Tukey testleri kullanıldı.

Çalışma sonucunda periodontitis gruplarında klinik parametrelerdeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Kontrol grubunda ise klinik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p>0,05$). Ayrıca, periodontitis gruplarında DOS MPO aktivite düzeylerinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalma tespit edilirken ($p<0,05$), kontrol grubunda anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Sonuç olarak, hem KP hem de diyabetli KP gruplarında MPO'nun varlığı bu enzimin periodontal dokuların yıkım patogenezisinde bir indikatör role sahip olabileceği konusundaki düşünceleri güçlendirmektedir. Ayrıca, diyabetli bireylerde zaten hastalık nedeniyle bozulmuş konak cevabında MPO'nun varlığı, bu bireylerde yıkım proçesi süresince konak cevabının daha iyi anlaşılmasına ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

SUMMARY

Ozdemir H. Effect Of Phase I Periodontal Therapy On Gingival Crevicular Fluid Myeloperoxidase Levels Of Chronic Periodontitis Patients With And Without Type II Diabetes Mellitus. Cumhuriyet University Graduate School of Health Sciences, Ph.D. Thesis in Periodontology, Sivas, 2007

This study aimed to evaluate the effect of Phase I periodontal therapy on gingival crevicular fluid myeloperoxidase levels of Type II diabetes mellitus and systemically healthy chronic periodontitis patients and analyzed the correlation between clinical parameters and myeloperoxidase levels.

Study population (34 female, 31 male) formed three groups: 1) Chronic periodontitis patients with Type II Diabetes mellitus, 2) Systemically healthy chronic periodontitis patients, 3) Healthy subjects. Plaque index, Gingival index, Bleeding time index, probing pocket depth, and attachment level measurements were done to analyze periodontal status of the subjects. Myeloperoxidase activity levels were measured from the gingival crevicular fluid samples collected from the subjects in the morning between 8:30-10:00 a.m. All measurements and sample collections repeated in 1,5 and 3 months after.

Analysis of variance and Tukey tests were used in statistical analysis.

Results showed a statistical improvement in clinical parameters of periodontitis patients ($p < 0,05$). Clinical parameters did not change in control group ($p > 0,05$). Also, while a significant decrease in the gingival crevicular fluid

myeloperoxidase levels in periodontitis groups were observed ($p < 0,05$), no significant difference was seen in control group ($p > 0,05$).

As a result, we can suggest a destructive role for myeloperoxidase as it was present both in the gingival crevicular fluid of systemically healthy and Type II diabetic chronic patient groups. Also we think that, gingival crevicular myeloperoxidase may help us to better understand the diminished host response in these patient groups.

KAYNAKLAR

1. Aras H. Periodontal hastalıklı bireylerde non-steroid antiinflamatuvar ilaçların dişeti oluğu sıvısı elastaz ve myeloperoksidaz enzim düzeyleri üzerine etkisinin incelenmesi. Doktora tezi, Hacettepe Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1999.
2. Alfano MC. The origin of gingival fluid. J Theoretic Biol 1974;47:127-136.
3. Almas K, Al-Lazzam S, Al-Quadiri A. The effect of oral hygiene instructions on diabetic type 2 male patients with periodontal diseases. J Contemp Dent Pract 2003;4:40-51.
4. Aldridge JP, Lester V, Watts TLP, Collins A, Viberti G, Wilson RF. Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in type1 diabetes mellitus. J Clin Periodontol 1995;22:271-275.
5. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol. 1999;4:1-6
6. Ataoğlu T, Gürsel M. Periodontoloji. III.Baskı Damla Ofset A.Ş. Konya 1999.
7. Atici K, Yamalik N, Eratalay K, Etikan İ. Analysis of gingival crevicular fluid intracytoplasmic enzyme activity in patients with adult periodontitis and rapidly progressive periodontitis. A longitudinal study model with periodontal treatment. J Periodontol 1998;69:1155-1163.

8. Bissada NF, Manouchehr-pour M, Haddow M, Spagnuolo PJ. Neutrophil functional activity in juvenile and adult onset diabetic patients with mild and severe periodontitis. *J Periodont Res* 1982;17:500-502.
9. Bodur A. Metabolik kontrolleri iyi ve kötü diyabetik periodontitisli hastalar ile non-diyabetik periodontitisli hastaların klinik, serum immünglobulin ve kompleman seviyeleri yönünden karşılaştırılması. Doktora tezi, Gazi Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1997.
10. Boutros SM, Michalowicz BS, Smith QT, Aeppli DM. Crevicular Fluid Enzymes from Endosseous Dental Implants and Natural Teeth. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11:322-330.
11. Bridges RB, Anderson JW, Saxe SR, Gregory K, Bridges SR. Periodontal status of diabetic and non-diabetic men: Effects of smoking, glycemic control and socioeconomic factors. *J Periodontol* 1996;67:1185-1192.
12. Carranza FA. Glickman's Clinical Periodontology. 8th edition, WB Saunders Co, Philadelphia, 1996.
13. Cao F, Smith QT. Crevicular Fluid Myeloperoxidase at Healthy and Periodontitis Sites. *J Clin Periodontol*;1989;16:17-20
14. Christgau M, Palitzsch K-D, Schmalz G, Kreiner U, Frenzel S. Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: Clinical, microbiological and immunologic results. *J Clin Periodontol* 1998;25:112-124.
15. Cimasoni G. Crevicular fluid updated. *Monographs in Oral Science Vol 12*. Karger, Basel 1983:1-121.

16. Cutler CW, Machen RL, Jotwani R, Iacopino AM. Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hiperlipidemia. J Periodontol 1999;70:1313-1321.
17. Çağlayan F, Yamalık N, Kılınç K, Giray B. Erişkin Periodontitisli Hastalarda Dişeti Örneklerinde Myeloperoksidase Düzeylerinin İncelenmesi. Hacettepe Diş Hek Fak Dergisi 1994;4:24-27
18. Deinzer R, Mossanen BS, Herforth A. Methodological Considerations in The Assessment of Gingival Crevicular Fluid Volume. J Clin Periodontol 2000;27:481-488.
19. Demirpençe E, Köksoy C, Kuzu A, Kılınç K. A sphectrophotometric assay for tissue-associated myeloperoksidase activity and its application to intestinal ishemia-reperfusion. Turk. J Med Sci 1997;27:197-200.
20. De Nardin E. Neutrophil receptors: N-Formyl-*l*-Methionyl-*l*-Leucyl-*l*-Phenylalanine and Interleukin-8, In: Molecular pathogenesis of periodontal disease, Ed: Genco R., Hamada S., Lehner T., McGhee J., Mergenhausen S., American Society for Microbiology, Washington DC, 1994:351-363.
21. Develioğlu AH, Taner İL, Yamalık N, Kılınç K. Erişkin Periodontitisli ve Sağlıklı Bireylerin Dişeti Cebi Sıvıları ve Dişeti Doku Örneklerindeki Myeloperoksidaz Aktivite Düzeylerinin Tespiti. Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi 1998;1(2):24-27.
22. Diabetes and periodontal diseases. Position paper. J Periodontol 2000;71:664-678.

23. Dirikan Ş. Agresif periodontitisli bireylerde nötrofil fonksiyonları ve mikrobiyolojik incelemelerin periodontal tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin araştırılması (Doktora tezi), Marmara Üniversitesi Sağlık bilimleri Enstitüsü 2002.
24. Drisko CH. Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontology* 2000 2001;25:77-88.
25. Elaji M. Diabetes mellitus tanısında OGTT, HgA1c ve serum fruktozamin düzeylerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, İstanbul, 1987.
26. Eley B.M, Cox S.W: Advances in periodontal diagnosis 9. Potential markers of cell death and tissue degradation. *Br Dent J* 1998;184(9):427-430.
27. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1991;62:123-130.
28. Fenna RE. Crystallization and Subunit Structure of Canine Myeloperoxidase. *J Mol Biol* 1987;196:919-925
29. Fıratlı E. The relationship between clinical periodontal status and insulin-dependent diabetes mellitus. Results after 5 years. *J Periodontol* 1997;68:136-140.
30. Fıratlı E. Diyabetes Mellitusla birlikte görülen erişkin periodontitisinde hümmoral immün yanıt. *S.Ü. Dişhek. Fakültesi Der.* 1997;7(1):29-32.
31. Fontana G, Lapolla A, Sanzari M, Piva E, Mussap M, De Toni S, Plebani M, Fusetti F, Fedele D An immunological evaluation of type II diabetic

- patients with periodontal disease. *J Diabetes Complications* 1999;13:23-30.
32. Godson JM. Diagnosis of periodontitis by physical measurement interpretation from episodic disease hypothesis. *J Periodontol* 1992;63:373-382.
33. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: A two-way relationship. *Ann Periodontol* 1998;3:51-61.
34. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, Genco RJ. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin. *J Periodontol* 1997;68:713-719.
35. Gursoy UK, Marakoglu I, Ersan S. Periodontal status and cytoplasmic enzyme activities in gingival crevicular fluid of type 2 diabetic and/or obese patients with chronic periodontitis. *J Int Acad Periodontol*. 2006 Jan;8(1):2-5.
36. Gustafsson AA, Bergstrom K. Altered Relation Between Granulocyte elastase and Alfa-2 Macroglobulin in Gingival Crevicular Fluid from Sites with Periodontal Destruction. *J Clin Periodontol* 1994;29:262-269.
37. Hastürk H, Tezcan I, Yel L, Ersoy F, Sanal Ö, Yamalık N, Berker E. A case of severe neutropenia: Oral findings and consequences of short-term granulocyte colony-stimulating factor treatment. *Aust Dent J* 1998;43(1):9-13.

38. Hatipoğlu H. Dişeti Oluğu Sıvısı hacmi Üzerine Klinik Periodontal durum ve Anatomik Lokalizasyonun Etkisi. Doktora tezi, Hacettepe Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2005.
39. Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: Role of inflammation. *Ann Periodontol* 2001;6:125-137.
40. Karima M, Kantarci A, Ohira T, Hasturk H, Jones VL, Nam BH, Malabanan A, Trackman PC, Badwey JA, Van Dyke TE. Enhanced superoxide release and elevated protein kinase C activity in neutrophils from diabetic patients: association with periodontitis. *Journal of Leukocyte Biology* 2005;78:862-870
41. Karjalainen KM, Knuuttila MLE. The onset of diabetes and poor metabolic control increases gingival bleeding in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1996;23:1060-1067.
42. Kawamura M, Fukuda S, Kawabata K, Iwamoto Y. Comparison of health behaviour and oral/medical conditions in non-insulin-dependent (Type II) diabetics and non-diabetics. *Australian Dental Journal* 1998;45:315-320.
43. Kılıç N. İlerlemiş periodontal hastalığı olan kişilerde periodontal tedavinin dişeti cep sıvısı ve serum aspartat aminotransferaz enzim aktivite düzeyleri üzerine etkisinin incelenmesi. Doktora tezi, Hacettepe Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1995.

44. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdogan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 2005;32(3):266-72.
45. Kinane DF, Hart TC. Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14(6):430-449.
46. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase-Halide-Hydrogen Peroxide Antibacterial System. *J of Bacteriology* 1968;95:2131-2138
47. Kornman KS. Nature of periodontal diseases, assessment and periodontal diagnosis. *J Periodont Res* 1987;22:192-204.
48. Kowolik MJ, Grant M. Myeloperoxidase Activity in Human Gingival Crevicular Neutrophils. *Archs Oral Biol* 1983;28:293-295.
49. Lamster IB, Hartley LJ, Vogel RI. Development of an biological profile for gingival crevicular fluid. Methodological considerations and evaluation of collagen-degrading and ground substance-degrading enzyme activity during experimental gingivitis. *J. Periodontol* 1985;56:13-21.
50. Lamster IB, Oshrain RL, Gordon JM. Enzyme Activity in Human Gingival Crevicular Fluid: Considerations in Data Reporting Based on Analysis of Individual Crevicular Sites *J Clin Periodontol* 1986;13:799-804.
51. Lamster IB, Oshrain RL, Fiorello LA, Celenti RS, Gordon JM. A Comparison of 4 Methods of Data Presentation for Lysosomal Enzyme Activity in Gingival Crevicular Fluid. *J Clin Periodontol* 1988;15:347-352.

52. Layik M, Yamalık N, Çağlayan F, Kılınç K, Etikan I, Eratalay K. Analysis of Human Gingival Tissue and Gingival Crevicular Fluid Glucuronidase Activity in Specific Periodontal Diseases. *J Periodontol* 2000;71:618-624.
53. Lehrer R. Neutrophils and Host Defence. *Annals of Internal Medicine* 1980;109:127-142.
54. Lindhe J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 3rd edition, Munksgaard, Copenhagen, 1998.
55. Loe H. Periodontal disease: The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:329-334.
56. Loe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention index systems. *J Clin Periodontol* 1967;38:61-70.
57. Marakoğlu İ, Ataoğlu T, Kurtoğlu F, Serpek B. Periodontitisli bireylerde non-steroidal antiinflamatuar ilaç (Tenoxicam)'ın dişeti cep sıvısı beta-glukuronidaz ve laktat dehidrogenaz aktivitelerine etkisi. *Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi* 1998;1:1-10.
58. Matthews DC. The relationship between diabetes and periodontal disease. *J Can Dent Assoc* 2002;68:161-164.
59. McMullen JA, Van Dyke TE, Horoszewics HU, Genco RJ. Neutrophil chemotaxis in individuals with advanced periodontal disease and genetic predispositions to Diabetes mellitus. *J Periodontol* 1981;52:167-173.
60. Mealey BL., Moritz AJ. Hormonal influences: Effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontology* 2000 2003;32:59-81.

61. Miller LS, Manwell MA, Newbola D, Reding ML, Rasheed A, Blogett J, Kornman KS. The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: A report of 9 cases. *J Periodontol* 1992;63:843-848.
62. Misciagna G, Logroscino G, De Michele G, Cisternino AM, Guerra V, Freudenheim JL. Fructosamine, glycated hemoglobin and dietary carbohydrates. *Clinica Chimica Acta* 2004;340:139-147.
63. Miyasaki KT, Wilson ME, Brunetti AJ, Genco RJ. Killing of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* by the Human Neutrophil Myeloperoxidase-Hydrogen Peroxidase-Chloride System. *Infect Immun* 1986;53:161-165.
64. Nakashima K, Roehrich N, Cimasoni G. Osteocalcin, Prostaglandin E2 and Alkaline Phosphatase in Gingival Crevicular Fluid: their relations to periodontal status. *J Clin Periodontol* 1994;21:327-333.
65. Nishimura F, Takahashi K, Kurihara M, Takashiba S, Murayama Y. Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus. *Ann Periodontol* 1998;3:20-29.
66. Nowicki D, Vogel RI, Mekers S, Deasy MJ. The Gingival Bleeding Time Index. *J Periodontol* 1981;52:260-262.
67. Oliver RC, Tervonen T. Diabetes-A Risk Factor for Periodontitis in Adults. *J Periodontol* 1994;65:530-538.
68. Over C, Yamalik N, Yavuzyilmaz E, Ersoy F, Eratalay K. Myeloperoxidase activity in peripheral blood, neutrophil crevicular fluid

- and whole saliva of patients with periodontal disease. *J Nihon Univ Sch Dent.* 1993;35(4):235-40.
69. Page RC and Kornman KS. The pathogenesis of periodontitis. *Periodontol.* 2000 1997;14:9-12
70. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: Inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 1998;3:108-120.
71. Pashley DH. A mechanistic analysis of gingival crevicular fluid production. *J Periodont Res* 1976;11:121-134.
72. Persson GR, DeRounen TA, Page RC. Relationship between gingival crevicular fluid levels of Aspartate aminotransferase and active tissue destruction in treated chronic periodontitis patients. *J Periodont Res* 1990;25:81-87.
73. Proceeding of the 1996 World Workshop in Periodontics. *Ann Periodontol* 1997;1(1):821-925.
74. Ramfjord SP, Ash MM. *Periodontology and Periodontics: Modern theory and practice*, Ishiyaku EuroAmerica, Inc. St.Louis. Tokyo 1989.
75. Rees TD. Periodontal management of the patient with diabetes mellitus. *Periodontology* 2000 2000;23:63-72.
76. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*, 4th Ed. Mosby, London 1996.
77. Rose LF, Genco RJ, Cohen DW, Mealey BL. *Periodontal medicine*, B.C. Decker Inc., Hamilton 2000.
78. Rose NN. Ed: *Manuel of Clinical Laboratory Immunology*, 4th edition, American Society for Microbiology 1992.

79. Rodrigues DC, Taba M, Novaes AB, Souza S, Grisi M. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol* 2003;74:1361-1367.
80. Rudin HJ, Overdiek HF, Rateitschal KH. Correlation Between Sulcus Rate and Clinical and Histological Inflammation of the Marginal Gingiva. *Helv Odont Acta* 1970;14:21-26
81. Ryan RJ. The accuracy of clinical parameters in detecting periodontal disease activity. *JADA* 1985;111:753-760.
82. Safkan B, Seppala. Periodontal disease in insulin-dependent diabetics. Academic dissertation. Department of Oral Medicine University of Helsinki, Finland, 2001.
83. Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, Offenbacher S. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol* 1997;68:127-135.
84. Seppala B, Ainamo J. A site-by-site follow-up study on the effect of controlled versus poorly controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1994;21:161-165.
85. Seppala B, Seppala M, Ainamo J. A longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1993;20;161-165.

86. Smith GT, Greenbaum CJ, Johnson BD, Rutger G. Short-term responses to periodontal therapy in insulin-dependent diabetic patients. *J Periodontol* 1996;67:794-802.
87. Smith QT, Freese PL, Osborn JB, Stoltenberg JL. Five Parameters of Gingival Crevicular Fluid from Eight Surfaces in Periodontal Health and Diseases. *J Periodontol* 1992;27:466-475
88. Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2001;28:306-310.
89. Suzuki, K, Ota, H, Sasagawa S, Sakatani S, Fujikura T. Assay method for myeloperoxidase in human polymorphonuclear leukocytes. *Annal Biochem* 1983;132:345-352.
90. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Biyoistatistik 9. baskı Hatipoğlu Basımevi, Ankara, 2000.
91. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlooman M, Knowler WC, Pettitt DJ. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1996;67:1085-1093.
92. Taylor GW. Periodontal treatment and its effects on glycemic control: A review of the evidence. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87:311-316.
93. Tervonen T, Oliver RC. Long-term control of diabetes mellitus and periodontitis. *J Clin Periodontol* 1993;20:431-435.

94. Ünal T, Fıratlı E, Sivas A, Meriç H, Öz H. Fructosamine as a possible monitoring parameter in non-insulin dependent diabetes mellitus patients with periodontal disease. *J Periodontol* 1993;64:191-194.
95. Ünür M, Onur ÖD. Ağız hastalıklarının teşhis ve tedavisi, Hürok ofset matbaacılık, 2003.
96. Verma S, Bhat KM. Diabetes Mellitus-A modifier of periodontal disease, *Journal of the Int Acad Periodontol* 2004;6(1):13-20.
97. Westfelt E, Rylander H, Blohme G, Jonasson P, Lindhe J. The effect of periodontal therapy in diabetics: Results after 5 years. *J Clin Periodontol* 1996;23:92-100.
98. Wolff LF, Smith QT, Synder WK, Bedrick JA, Liljemark WF, Aeppli DA, Bandt CL. Relationship Between Lactate Dehydrogenase and Myeloperoxidase Levels in Human Gingival Crevicular Fluid and Clinical Microbial Measurements. *J Clin Periodontol* 1988;15:110-115.
99. Wright J, Bastian N, Davis TA, Zuo C, Yoshimoto S, Orme Johnson WH, Tauber AI. Structural Characterization of The Isoenzymatic Forms of Human Myeloperoxidase: Evaluation of The Ironcontaining Prosthetic Group. *Blood* 1990;75(1):238-241.
100. Yamalık N, Caglayan F, Kılınç K, Kılınç A ve Tümer C. The importance of data presentation regarding gingival crevicular fluid myeloperoxidase and elastase-like activity in periodontal disease and health status *J Periodontol* 2000;71:460-467.

101.Yenigün M. Her yönü ile diabetes mellitus, Haseki Hastanesi Vakfı
Yayınları, İstanbul 1995.

ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Ankara'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi sırasıyla Çanakkale Gazi İlköğretim Okulu, Çanakkale Merkez Orta Okulu, ve Bayburt Bayburt Lisesi'nde tamamladım. 1996 yılında girdiğim Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi'nden 2001 yılında mezun oldum. 2003 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji AD.'nda göreve başladım. Halen aynı anabilim dalında Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktayım.

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim boyunca her türlü maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyip, bana destek olan Aileme,

Tez çalışmam boyunca çalışmalarımın tamamlanmasını sağlayan danışman hocam Yrd.Doç.Dr. Hakan Develioğlu'na,

Tezimin yazılmasında yardımlarını esirgemeyen hocamız Sn. Prof.Dr. Kaya EREN'e,

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve desteklerinden dolayı hocamız Sn. Prof.Dr. Gürhan Çağlayan'a; yardımlarıyla tezime yön ve hız verilmesinde katkıları olan hocamız Sn. Prof.Dr. Nermin Yamalık'a,

Analizlerin yapılmasını sağlayan Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Bölümünde görevli Sn. Uzman Hüseyin Aydın'a,

Tezimin istatistiksel analizlerinin yapılmasındaki değerli yardımları için Sn. Yrd.Doç.Dr.Ziyet Çınar'a,

Ayrıca, her zaman yardımlarını esirgemeyen anabilim dalımızdaki değerli çalışma arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.