

T.C
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETLİ PERİODONTİTİS HASTALARINDA
PERİODONTAL TEDAVİYE EK OLARAK UYGULANAN
HİYALÜRONİK ASİT JELİN DİŞ ETİ OLUĞU SIVISINDAKİ
İNERLÖKİN-6 DÜZEYİNE VE KLİNİK PARAMETRELER
ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hazırlayan
Hamide Sevinç KANIK

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Suat Serhan ALTINTEPE DOĞAN

Tez No: 21

2022-AFYONKARAHİSAR



T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ
HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABETLİ PERİODONTİTİS HASTALARINDA PERİODONTAL
TEDAVİYE EK OLARAK UYGULANAN HİYALÜRONİK ASİT JELİN DİŞ
ETİ OLUĞU SIVISINDAKİ İNTERLÖKİN-6 DÜZEYİNE VE KLİNİK
PARAMETRELER ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan
Arş. Gör. Dt. Hamide Sevinç KANIK
DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

Bu çalışma; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Birimi tarafından 21.DUS.003 kodlu proje ile desteklenmiştir.

2022-AFYONKARAHİSAR

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI

Çalışmamızın etik kurul onayı Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan alınmıştır. (08.01.2021 tarihli 2021/3 sayılı karar) (EK-1)



TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tüm aşamalarında ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini her daim içtenlikle aktaran, anlayış ve hoş görüsüyle her konuda desteğini hissettiğim, özverili tavrıyla bana yol gösteren değerli danışman hocam Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Suat Serhan ALTINTEPE DOĞAN’a,

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bana yardımcı olan ve yol gösteren, akademik hayattaki tavrını her daim örnek aldığım değerli hocamlarım Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Nebi Cansın KARAKAN’a ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Emrah BİLEN’e,

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi ve kötü günlerimde yanımda olan ve her konuda bana destek olan çok değerli arkadaşlarım Dt. Nihal PARAV, Dt. Işıl ŞENOCAK’a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız ve hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen AFSÜ Periodontoloji ailesine,

Hayatım boyunca sevgi, anlayış ve desteklerini her daim yanımda hissettiğim, sonsuz emekleri ile beni bu günlere getiren, evlatları olmaktan gurur duyduğum; annem Melihat KANIK, babam Mevlüt KANIK’a

en içten duygularıyla minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

TİP 2 DİYABETLİ PERİODONTİTİS HASTALARINDA PERİODONTAL TEDAVİYE EK OLARAK UYGULANAN HİYALÜRONİK ASİT JELİN DİŞ ETİ OLUĞU SIVISINDAKİ İNTERLÖKİN-6 DÜZEYİNE VE KLİNİK PARAMETRELER ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hamide Sevinç KANIK

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi**

Mayıs 2022

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Suat Serhan ALTINTEPE DOĞAN

ÖZET

Amaç: Diyabetli hastalarda periodontal hastalıkların tedavisinde yara iyileşme süreci bozulmuştur, bu süreç bazı tedavi alternatifleriyle hızlandırılabilir. Subgingival hiyalüronik asit jel uygulaması, başlangıç periodontal tedaviye ek olarak yara iyileşmesini ve enflamasyonun azaltılmasını desteklemek için kullanılmaktadır. Bu tez çalışmasının amacı, tip 2 diyabetli periodontitis hastalarında başlangıç periodontal tedaviye ek olarak uygulanan hiyalüronik asit jelin diş eti oluşu sıvısındaki IL-6 düzeyine ve klinik parametreler üzerine olan etkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Hastalara başlangıç periodontal tedavi bitiminden hemen ve 1 hafta sonra subgingival %0.8'lik hiyalüronik asit jel uygulandı. Hastalardan tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1, 4 ve 12. haftalarda klinik periodontal parametreler kaydedilmiş olup diş eti oluşu sıvısı örnekleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası 4 ve 12. haftalarda toplanarak IL-6 düzeyleri karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde değişkenlerin normallik varsayımları Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiş ve normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney testi, üç ve üzeri gruplar arasında karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

Bulgular: Test ve kontrol gruplarında grup içinde tüm zaman dilimlerine bakıldığında hastaların klinik periodontal parametre değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenirken ($p<0,001$), gruplar arası karşılaştırmalarda klinik periodontal parametre değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). IL-6 değerlerinin grup içi karşılaştırmalarında test grubunda zamana bağlı olarak azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0,020$), kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Subgingival hiyalüronik asit jelin başlangıç periodontal tedaviye ek olarak uygulanmasının, diyabetik periodontitis hastalarındaki pro-enflamatuvar sitokinlerin etkilerini sınırlandırarak sonuçları iyileştireceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hiyalüronik asit, Diyabet, Periodontitis, İnterlökün-6.

EVALUATION OF THE EFFECT OF HYALURONIC ACID GEL APPLIED AS ADDITION TO PERIODONTAL TREATMENT IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES ON INTERLEUKIN-6 LEVEL AND CLINICAL PARAMETERS

Hamide Sevinç KANIK

Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Dentistry Department of
Periodontology Specialization Thesis
May 2022

ABSTRACT

Objective: The wound healing process is impaired in treating periodontal diseases in patients with diabetes; this process can be accelerated with some treatment alternatives. Subgingival hyaluronic acid gel application is used to support wound healing and inflammation reduction in addition to initial periodontal therapy. This thesis study aims to evaluate the effect of hyaluronic acid gel applied in addition to initial periodontal treatment on IL-6 level in gingival crevicular fluid and clinical parameters in patients with periodontitis with type 2 diabetes.

Materials and Methods: Subgingival 0.8% hyaluronic acid gel was applied to the patients immediately and one week after the end of the initial periodontal treatment. Clinical periodontal parameters were recorded from the patients before the treatment and at the 1st, 4th and 12th weeks after the treatment. The gingival crevicular fluid samples were collected before the treatment and at the 4th and 12th weeks to compare IL-6 levels. The variables were examined with the Kolmogorov Smirnov test in the statistical analysis. The Mann–Whitney test was used to compare the non-normally distributed continuous variables between the two groups. The Kruskal-Wallis test was used to compare the three or more groups.

Results: A statistically significant decrease was observed in the clinical periodontal parameter values of the patients in the test and control groups when all periods were examined ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference in the clinical periodontal parameter values in the comparisons between the groups ($p > 0.05$). In the intragroup comparisons of IL-6 values, a statistically significant decrease was found overtime in the test group ($p < 0.020$), while no statistically significant difference was found in the control group ($p > 0.963$).

Conclusion: The subgingival hyaluronic acid gel, in addition to the initial periodontal treatment, will improve outcomes by limiting the effects of pro-inflammatory cytokines in diabetic periodontitis patients.

Keywords: Hyaluronic acid, Diabetes mellitus, Periodontitis, Interleukin-6.

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	iv
KABUL VE ONAY	
TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	i
TABLolar DİZİNİ	1
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Periodontal Hastalıklar	5
2.1.1. Gingivitis.....	5
2.2. Periodontitis.....	6
2.2.1. Periodontitis Patogenezi.....	6
2.3. Diyabet	15
2.3.1. Tip 2 Diyabetin Patogenezi.....	16
2.3.2. Periodontitis ve Diyabet Arasındaki İlişki	17
2.4. Diş eti Oluğu Sıvısı	19

2.5.	Sitokinler	20
2.5.1.	İnterlökin-6.....	20
2.6.	Hiyalüronik Asit	21
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1.	Hasta Seçimi.....	25
3.2.	Periodontitis Tanı Kriterleri	26
3.3.	Diyabet Tanı Kriterleri	27
3.4.	Periodontal Değerlendirmeler	27
3.4.1.	Plak İndeksi.....	27
3.4.2.	Gingival İndeks	28
3.4.3.	Sondalanabilen Cep Derinliği	28
3.4.4.	Klinik Ataşman Seviyesi.....	29
3.4.5.	Sondalamada Kanama İndeksi	29
3.5.	DOS Örneklerinin Elde Edilmesi	29
3.6.	Başlangıç Periodontal Tedavi.....	30
3.7.	Hiyalüronik Asit Uygulaması.....	30
3.8.	Diş Eti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Analizi	31
3.9.	İstatiksel Analiz.....	33
4.	BULGULAR.....	34
4.1.	Demografik Veriler	34
4.2.	Klinik Parametreler	34

4.2.1.	Plak İndeksi	35
4.2.2.	Gingival İndeks	37
4.2.3.	Sondalanabilen Cep Derinliği	39
4.2.4.	Klinik Ataşman Seviyesi.....	41
4.2.5.	Sondalamada Kanama.....	43
4.3.	IL-6 Verilerinin Değerlendirilmesi	45
5.	TARTIŞMA	48
6.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	55
7.	KAYNAKLAR	57
	EKLER.....	79
	EK-1 ETİK KURUL ONAYI	79
	EK-2 SAĞLIK BAKANLIĞI ONAYI	81
	EK-3 HASTA ONAM FORMU	83

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

%	Yüzdelik işareti
°	Derece
°C	Celsius
BPT	Başlangıç periodontal tedavi
DOS	Diş eti oluşu sıvısı
ELISA	Enzime bağlı immünosorbent analizi
Gİ	Gingival indeks
gr	Gram
HA	Hiyalüronik asit
HbA1C	Hemogloblin A1C
hsCRP	Yüksek duyarlı C reaktif protein
IFN-(α, β)	İnterferon-(alfa, beta)
IL-(1, 1β, 1Ra)	İnterlökin-(1, 1beta, 1 reseptör antagonisti)
IL-(4, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 15)	İnterlökin-(4, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 15)
IL-(17, 18, 21, 22, 23, 27, 32, 33)	İnterlökin-(17, 18, 21, 22, 23, 27, 32, 33)
KAK	Klinik ataşman kaybı
KAS	Klinik ataşman seviyesi
kDa	Kilodalton
kg	Kilogram

m²	Metrekare
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
mmol	Milimol
nm	Nanometre
PBS	Fosfat tampon solüsyonu
PGE2	Prostoglandin E2
pg	Pikogram
pH	Power of Hydrogen (Hidrojenin günü)
Pİ	Plak indeksi
SCD	Sondalanabilen cep derinliği
SK	Sondalamada kanama
SPSS 22.0	Statistical Package for Social Sciences 22.0
ss	Standart Sapma
TGF-β	Dönüştürücü büyüme faktörü-beta
TNF-α	Tümör nekroz faktörü-alfa
μL	Mikrolitre

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Periodontitis-evreleme sistemi (46)	10
Tablo 2.2: Periodontitis-derecelendirme sistemi (47)	13
Tablo 4.1: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri	34
Tablo 4.2: Pİ ort ve ss değerlerinin yönteme göre karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.3: Pİ ort ve ss değerlerinin zamana göre karşılaştırılması	37
Tablo 4.4: Gİ ort ve ss değerlerinin yönteme göre karşılaştırılması	38
Tablo 4.5: Gİ ort ve ss değerlerinin zamana göre karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.6: SCD ort ve ss değerlerinin yönteme göre karşılaştırılması	40
Tablo 4.7: SCD ort ve ss değerlerinin zamana göre karşılaştırılması	41
Tablo 4.8: KAS ort ve ss değerlerinin yönteme göre karşılaştırılması	42
Tablo 4.9: KAS ort ve ss değerlerinin zamana göre karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.10: SK ort ve ss değerlerinin yönteme göre karşılaştırılması	44
Tablo 4.11: SK ort ve ss değerlerinin zamana göre karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.12: IL-6 ort ve ss değerlerinin (pg/ml) yönteme göre karşılaştırılması	46
Tablo 4.13: IL-6 ort ve ss değerlerinin (pg/ml) zamana göre karşılaştırılması.....	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1: A) Hiyalüronik asit jel (Gengigel, Ricerfarma, Italy) B) Hiyalüronik asit jelin subgingival uygulanması..... 31

Şekil 3.2: A) ELISA kiti içindeki solüsyonlar B) İnkübasyon Cihazı (CombiWash, GERMANY) C) Stop solüsyonu eklendikten sonra izlenen renk değişimi D) Mikro plaka okuyucu (BioTek Instruments, EPOCH, USA)..... 32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontitis, diş etinde başlayan iltihabi olayın dişin destek dokularına yayılarak diş eti fibrillerinin yıkımı, alveoler kemiğin rezorbsiyonu ve sonrasında da diş kayıplarına yol açabilen bir enfeksiyon olup aktif ve pasif dönemleri olan kronik enflamatuvar bir hastalıktır (1). Periodontitisin meydana gelmesinde primer lokal faktör mikrobiyal dental plak ve ürünleridir (2,3). Hastalık lokal faktörlerin yanı sıra bir takım sistemik risk faktörlerinin de etkisi altındadır. Günümüzde periodontitis için en önemli sistemik risk faktörlerinden biri konağın bağışıklık mekanizmasını olumsuz etkilediği bilinen diyabettir (4).

Hemen her toplumda yaygın bir hastalık olarak görülen diyabet, bozulmuş insülin üretimi veya insülinin etkili bir şekilde kullanılamaması sonucunda kanda glikoz seviyesinin artışı ile karakterize kronik bir metabolik bozukluktur (4). Diyabetin oral komplikasyonları arasında; ağızda ülserasyonlar, oral dokularda yanma veya ağrı gibi semptomlar saptanmış olmakla birlikte, periodontal dokularda; gingival enflamasyonun, derin periodontal ceplerin, klinik ataşman kaybının (KAK) ve kemik yıkımının artışıyla etkisi saptanmıştır (5,6). Diyabetli hastalardaki periodontal hastalıklarda görülen daha şiddetli yıkımı açıklayan mekanizma şudur: diyabet periodontal enflamasyon sonucunda konak yanıtında değişikliğe sebep olacak şekilde, makrofaj, monosit ve nötrofiller gibi savunma hücrelerinin işleyişinde değişikliğine sebep olur. Nötrofillerin bakterilere yapışmasında, kemotaksisinde ve fagositik aktivitelerinde bozukluğa neden olur (7,8). Nötrofiller diyabette daha sık olarak hipofonksiyonel özellik gösterirken, monosit ve makrofajlar ise önemli derecede artmış tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 beta (IL-1 β) gibi pro-enflamatuvar sitokin ve mediyatörlerin salınımı ile sonuçlanan aşırı bir yanıt gösterirler (9). Bu aşırı enflamatuvar yanıt sonucunda, diş eti oluşu sıvısında (DOS) pro-enflamatuvar sitokinlerin ve mediyatörlerin seviyesinde artış gerçekleşir ve periodontal yıkım artar (10).

Periodontal yıkımın durdurulması ve tedavisi için başlangıç periodontal tedavisi (BPT) uygulanmalıdır. Periodontal hastalığa ek olarak diyabet varlığı ile artan enflamasyon ve cep derinliği, yara iyileşmesinin bozulması gibi durumlarda BPT tek başına tam olarak etkili olmayabilir, sistemik ve lokal yardımcı terapötik ajanların BPT'ye ek olarak kullanımı bu sürecin yönetiminde faydalı olabilir (11–14).

Lokal tedaviler, periodontal dokulara yüksek konsantrasyonlarda farmakolojik ajanların daha iyi etki etmesini garanti eder. Periodontolojide yardımcı terapötik ajan olarak çok çeşitli ajanlar kullanılmakta olup bunlar; tetrasiklinler veya makrolidler gibi antimikrobiyaller, klorheksidin veya iyodopovidon gibi antiseptikler, fotodinamik terapi veya hiyalüronik asit (HA) gibi ajanların lokal olarak uygulanmasıdır (11,15,16). Son yıllarda HA, dermatoloji, oftalmoloji ve ortopedi gibi tıp alanlarında enflamatuvar süreçlerin tedavisinde umut verici sonuçlar gösterdiğinden, giderek artan bir ilgi görmektedir (16–19). HA, mineralize ve mineralize olmayan dokuların hücre dışı matriksinde yüksek oranda bulunan, yüksek molekül ağırlıklı, sülfatsız bir glikozaminoglikandır (18). İnsan vücudundaki fibroblastlar, osteoblastlar ve sementoblastlar gibi hücrelerin çoğu, hücre zarında HA sentezleyerek dışarıya salgılayabilir (20). HA'nın anjiyojenik, anti-enflamatuvar ve immünosüpresif özellikleri dışında, osteoindüktif etkisi nedeniyle rejeneratif yeteneğini vurgulamak önemlidir (21). HA, kemik dokusunun toplanması için bir ağ oluşturan endotel hücrelerinin göçünü destekler ve büyüme faktörü olarak hareket eden proteinleri taşır. Tüm bu özellikleri sebebiyle HA, diş hekimliğinde periodontal hastalıkların, ağız ülserlerinin, alveolit ve diş çıkarma semptomlarının tedavisinde kullanılmaktadır.

Tüm bu bilgiler değerlendirildiğinde, diyabetik hastalarda yara iyileşme süreci bozulmuş olup bu süreç periodontal hastalıkların tedavisinde ek olarak bazı terapötik ajanların kullanımıyla hızlandırılabilir ve daha iyi bir iyileşmeyle sonuçlanabilir. Subgingival HA jelin BPT'ye ek olarak veya periodontal cerrahiden sonra iyileşmeyi desteklemek için kullanılması etkilidir: elde edilen yararlar arasında enflamatuvar bulgularda azalma, ağrıda hafifleme ve cep derinliğinde azalma yer alır (22–25). Aynı zamanda HA pro-enflamatuvar sitokinleri (IL-1 β , IL-6, IL-8) inhibe ederek enflamatuvar yanıtı düzenler, hücre proliferasyonu, migrasyonu ve adhezyonu sağlar, büyüme faktörü üretimini, kolajen biyosentezini ve birikimini düzenleyerek yara iyileşmesini artırır. İncelenen literatür bilgilerinin doğrultusunda split mouth dizaynı ile yapılan bu tez çalışmasının amacı, tip 2 diyabetli periodontitis hastalarında başlangıç periodontal tedavisine ek olarak uygulanan hiyalüronik asit jelin diş eti oluşu sıvısındaki interlökin-6 (IL-6) düzeyine ve klinik parametreler üzerine olan etkisinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalık, mikrobiyal dental plak içindeki periodontopatojenlere karşı konağın vermiş olduğu yanıt olup; konakla ilgili genetik, sistemik hastalık, cinsiyet, yaş ve sosyoekonomik durum gibi faktörlerden de etkilenen multifaktöriyel kronik enflamatuvar bir hastalıktır (26). Periodontal hastalık prevalansı yüksek bir hastalık olup dünya nüfusunun %90'ının periodontal hastalıktan etkilendiği bildirilmiştir (27). Periodontal sağlık, bireyin herhangi bir periodontal hastalık geçirmemesi ve periodonsiyumda yıkım yapan herhangi bir periodontal hastalık geçmişinin olmaması şeklinde tanımlanmaktadır (28). Literatürde periodontal sağlıkla ilgili iki farklı terimden bahsedilir. Birincisi bozulmamış klinik sağlık terimidir. Bozulmamış klinik sağlık, sondalanabilen cep derinliğinin (SCD) en fazla 3 mm olduğu, klinik olarak ataşman kaybı ve sondalamada kanamanın görülmediği, ödem, kızarıklık ve pü varlığının gözlenmediği; histolojik olarak da periodonsiyumda enflamasyon bulgularının görülmediği durumdur. İkinci terim olan klinik sağlık ise periodonsiyumun anatomik olarak sağlıklı olması veya tedavi edilmiş periodontitis hastalarındaki azalmış periodonsiyumda, klinik olarak periodontal enflamasyonun olmaması veya anlamlı olarak azalması, DOS'ta da enflamatuvar belirteçlerin yokluğu veya çok düşük miktarda bulunması şeklinde kabul edilmektedir (29).

Yeni periodontal hastalık sınıflaması; periodontal sağlık, diş eti hastalıkları ve durumları, periodontitis ve periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar olmak üzere üç ana başlık altında toplanır. Diş eti hastalıklarının sınıflaması; dental plak kaynaklı olan (gingivitis) ve dental plak kaynaklı olmayan diş eti hastalıkları şeklinde incelenir. Periodontitisin sınıflaması ise; periodontitis, nekrotizan periodontitis ve sistemik hastalıkların belirtisi olarak periodontitis şeklinde incelenir (30).

2.1.1. Gingivitis

Dişler üzerinde plak birikimiyle ve plak bakterileri ile konak savunmasındaki dengenin konağın aleyhine bozulmasıyla oluşan diş etinin soluk pembe rengini kaybedip kızarıklığın arttığı lokal enflamatuvar bir hastalıktır. Gingivitis klinik tablosu

diş etlerinde ödem, eritem, diş eti yüzeyindeki pürüzlülüğün kaybolması ve diş eti kanamasıyla karakterizedir. Diş yüzeylerindeki dental plak ve biyofilm tabakası uzaklaştırıldığında, diş etinde gözlenen negatif doku değişimleri kaybolur, bu sebeple gingivitis geri dönüşümlü bir hastalıktır. Yani periodontal tedavi ve iyi bir oral hijyenle gingival sağlık yeniden tamamen sağlanabilir. Gingivitis her yaş grubunda görülmekle beraber mikrobiyal dental plağa bağlı en sık oluşan periodontal hastalıktır. Bununla birlikte tedavi edilmeyen gingivitis diş destek dokularında yıkım gerçekleşmesiyle periodontitise dönüşebilir. (31).

2.2. Periodontitis

Periodontitis, mikrobiyal dental plak birikimiyle diş destek dokularının yani alveoler kemik, periodontal ligament ve yumuşak dokunun yıkımı ile beraber diş kayıpları ile sonuçlanabilen kronik, enflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalıktaki doku kaybı geri dönüşümlü değildir. Klinik olarak; mikrobiyal dental plak birikimi, diş etinde enflamasyon bulguları (eritem, ödem, sondalamada kanama vb.), periodontal ataşman ve kemik kaybı, periodontal cep oluşumu gözlenmesi beklenmektedir. Ayrıca bazı durumlarda diş eti çekilmesi, diş eti büyümesi, kök ve furkasyon bölgelerinin açığa çıkması, süpürasyon ve artmış diş mobilitesi de görülebilmektedir. Periodontitis genellikle ağrısız bir hastalık olup diş eti çekilmesi sonucunda açığa çıkan kök yüzeylerinin varlığı sebebiyle soğuk ve sıcakta karşı hassasiyet gözlenebilmektedir (3). Çevresel ve/veya sistemik faktörlerle konak cevabının değişmesi periodontitisin seyrini değiştirebilir. Literatüre bakıldığında periodontitis özellikle sigara, diyabet, lokal hazırlayıcı faktörler ve genetik faktörler ile ilişkilendirilmektedir (32,33).

2.2.1. Periodontitis Patogenezi

Dişler üzerinde biriken kompleks mikrobiyal dental biyofilm, periodontitisi başlatan ilk etken olarak kabul edilir (34). Periodontal hastalıklara neden olan bu bakteriyel kaynaklı faktörler ve antijenler lokal enflamatuvar reaksiyonu başlatır ve konak doku cevabını harekete geçirir. Oral kavitede kolonize olan bakteri türlerinin bazıları periodontitis (Aggregatibakter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Actinobasillus actinomycetens commitans, Bacterioides forsythus vb.) ile

ilişkilidir ve periodontal enflamasyona zemin hazırlayan bu bakteriler periodontopatojen olarak tanımlanır (35).

Periodontal hastalıklarda meydana gelen doku yıkım sürecine bakıldığında dental plak içersindeki mikroorganizmalar ile konak doku cevabı arasındaki dengenin bozulmasıyla periodontal doku yıkımının gerçekleştiği görülmektedir (36). Yapılan çalışmalarda bakteri birikimine karşı oluşan enflamatuvar cevabın bireyler arasında farklılık gösterdiği, bazı bireylerde bu cevap minimal düzeydeyken bazı bireylerde ise oldukça şiddetli olduğu rapor edilmiştir (36). Bu durum bireyler arasında değişen konak cevabının önemini göstermektedir. Periodontal dokuların yıkım sürecinde ayrıca lokal faktörler (plak birikimi, diş taşı varlığı, furkasyon bölgesi açığa çıkmış dişler, taşkın restorasyonlar, subgingival bölgeye uzanan çürük lezyonları, malokluzyon, kökteki oluk ve konkaviteler), sistemik faktörler (diyabet), çevresel/davranışsal faktörler (sigara, stres) ve genetik faktörler (down sendromu, papillon-lefevre sendromu) rol oynamaktadır (3). Gingivitis ve periodontitis gelişimi 1976 yılında Page ve Schroeder tarafından klinik ve histopatolojik olarak başlangıç, erken, yerleşik ve ilerlemiş lezyon olmak üzere 4 faza ayrılmıştır. Bu fazlara göre başlangıç ve erken lezyon gingivitisin erken aşamalarını, yerleşik lezyon da kronik gingivitisini anlatmaktadır. İlerlemiş lezyon ise gingivitisin periodontitise dönüştüğünü göstermektedir (37).

Başlangıç Lezyonu: Klinik olarak sağlıklı gözükken başlangıç lezyonu, dental plak birikiminden 2-4 gün sonra oluşan histolojik bir tablodur. Yerleşik lökositlerin ve endotel hücrelerinin bakteriyel biyofilme verdiği cevaptır. Başlangıç lezyonunun en önemli özelliği enflamatuvar infiltrasyonun oluşması (%5-10 oranında) ve kolajen yıkımlarının gözlenmesidir. Klinik olarak, plak biyofilmi tarafından üretilen zararlı maddelerin uzaklaştırılmasına yardımcı olan DOS artışı görülür (38,39).

Erken Lezyon: Erken lezyon, konak savunmasının başlangıç lezyonunda yetersiz olması ve enfeksiyonu ortadan kaldıramamasıyla dental plak birikiminden sonraki 4-7. günde ortaya çıkar (40). Fibroblastlar lökosit infiltrasyonuna mevcut alanı sağlamak için apoptoz yoluyla dejenerasyon belirtileri gösterir ve kolajen lifleri, parçalanmaya başlar (41). Klinik olarak diş eti biriken ödem sonucunda şişmiştir ve buna bağlı olarak diş eti sulkusu biraz daha derinleşir. Subgingival biyofilm dişin

apikaline doğru çoğalmaya başlar. Böylece oral hijyen kontrolü daha zor hale gelir. Bu fazda diş eti lezyonunun belirli bir süresi olmayıp daha da ilerleyebilir (3,40).

Yerleşik Lezyon: Dental plak birikiminin başlamasından sonraki 14-21. günde ortaya çıkan tablodur. Bu evre enflamasyonun durdurulamadığı veya çözülemediğini, kronik enflamasyon safhasına geçtiğini gösterir. Bu evreyi klinisyenler kronik gingivitis olarak da tanımlanmaktadır (42). Venöz dolaşım bozulmuştur ve kan akımında yavaşlama gözlenir. Eritrositler bağ dokuya geçiş gösterir ve hemoglobinin yıkımının sonucunda diş etinde renk değişikliği görülür. Nötrofiller daha derin dokularda birikir ve lizozomal içeriklerini boşaltır. Böylece kolajen yıkımı devam eder. Kolajen yıkımı devam etmesine rağmen kemik rezorpsiyonu görülmez (28). Birleşim epiteli bakteriyel biyofilmin derinlere göçünü izin veren cep epiteline dönüşür (40). Cep epiteli ülser olur ve periodontal sondun geçişine daha az direnç gösterir. Bu nedenle klinik olarak bu evrede sondalamada kanama kronik gingivitisin karakteristik bir özelliğidir. Yeterli plak kontrolü sağlanır ise enflamatuvar değişiklikler tamamen geri dönebilir (3).

İlerlemiş Lezyon: Kronik gingivitisten periodontitise geçişin olduğu klinik tablodur. İlerlemiş lezyonda, periodontal dokuların yıkımı başlar ve bu durum geri dönüşümsüzdür (43). Birleşim epiteli kök yüzeyi boyunca apikale doğru göç eder ve kolajen liflerde yıkım artar. Periodontal cebin derinleşmesiyle bakteriyel biyofilm apikale doğru ilerler. Periodontal cep, hazır bir besin kaynağı ile korunan, sıcak, nemli, anaerobik bir ortam sunar ve enflamatuvar yanıtla ortadan kaldırılamazlar. Böylece, kronik enflamasyonla ilişkili doku hasarının devam ettiği bir döngü gelişir (38). Oral hijyen yöntemleri bakterileri ve biyofilmi uzaklaştırmak için yetersiz kalır ve böylece döngü devam eder (3).

Periodontal hastalıklar günümüze kadar farklı şekillerde sınıflandırılmıştır. 1999 yılında Uluslararası Periodontoloji Çalıştayı'nda kabul edilen sınıflama (44) 2017 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu'nun katkılarıyla değiştirilerek yenilenmiştir.

Periodontitis, 2017 Dünya Periodontoloji Çalıştayı'nda kabul edilen sınıflamaya göre:

1- Komşu olmayan 2 veya daha fazla dişte interdental KAK veya

2- İki veya daha fazla dişte 3 mm'den fazla periodontal cep gözlenmesi ile bukkal veya lingual KAK'ın 3 mm veya daha fazla olması durumu, periodontitis olarak kabul edilmiştir (45).

Ancak periodontitis tanısı konulabilmesi için belirlenen KAK; servikal bölgeye uzanan çürük, travma kaynaklı diş eti çekilmesi, 3. molar dişin çekimi veya malpozisyonuyla ilişkili 2. molar dişin distalinde KAK'ın olması, vertikal kök kırığı, marjinal periodonsiyumdan drene olan endodontik lezyonlar gibi periodontal kaynaklı olmayan nedenlerden olmamalıdır (45). Ayrıca 2017 Dünya Periodontoloji Çalıştayı, periodontitisin evreleme ve derecelendirme şeklinde sınıflandırılmasında karar kılmıştır. Evreleme; hastalığın kompleksliği ve yönetimi hakkında bilgi verir. Dişlerin alveoler kemik kaybı miktarı ve yüzdesi, SCD, KAK, açısal kemik defekt varlığı ve varsa şiddeti, diş mobilitesi, furkasyon tutulumu ve periodontitis kaynaklı diş kaybı mevcudiyeti gibi birçok faktöre bakılarak kategorize edilir. Derecelendirme ise hastanın genel sağlığı, periodontal hastalık geçmişi, periodontal hastalık ilerleyişi, sigara kullanımı ve diyabet gibi faktörler göz önünde bulundurularak gerçekleştirilmektedir. Derecelendirme periodontitis riski taşıyan kişilerin erken teşhisi ve tedavisi, dişleri korumak ve ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesini iyileştirmek açısından önemlidir. Evreleme 4 kategoriye (evre I, II, III ve IV) (Tablo 2.1), derecelendirme ise 3 kategoriye (A, B ve C) (Tablo 2.2) ayrılmıştır (1,30,45)

Tablo 2.1: Periodontitis-evreleme sistemi (46)

Periodontitis Evre		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Hastalık Şiddeti	En fazla kayıp bölgesinde interdental klinik ataşman kaybı	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radyografik kemik kaybı	Koronal 1/3 <%15	Koronal 1/3 %15-%33	Kök yüzeyinin orta/apikal 1/3'üne uzanan	Kök yüzeyinin orta/apikal 1/3'üne uzanan
	Diş kaybı	Periodontitise bağlı diş kaybı yok	Periodontitise bağlı diş kaybı yok	Periodontitise bağlı diş kaybı ≤4	Periodontitise bağlı diş kaybı ≥5
Kompleksite	Lokal	Maksimum sondalama derinliği ≤4 mm Genellikle horizontal kemik kaybı	Maksimum sondalama derinliği ≤5 mm Genellikle horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek olarak: Sondalama derinliği ≥6 mm Vertikal kemik kaybı ≥3 mm Sınıf II veya sınıf III furkasyon problemi Orta derecede kret defekti	Evre III'e ek olarak: Kompleks rehabilitasyon gereken durumlar; Çiğneme disfonksiyonu Sekonder okluzal travma (diş mobilité derecesi ≥2) Şiddetli kret defekti Kapanış bozukluğu Dişlerde sürüklenme (drifting) ve alevlenme (flaring) 20'den az diş
Kapsam ve Dağılım	Tanımlayıcı olarak eklenecek	Her bir evre için dağılımın, lokalize (<%30), generalize veya molar /insizor karakterde olduğu belirtilir			

Evre I periodontitis:

Evre I periodontitis, ataşman kaybının erken aşamalarını temsil eder ve gingivitisten periodontitise geçişin ilk aşamasıdır. Bu sebeple, evre I periodontitisli hastalarda, diş eti iltihabının ve biyofilmin kalıcılığına yanıt olarak periodontitis gelişmiştir. Periodontal hastalığa bağlı diş kaybının bulunmadığı evre I periodontitiste koronal üçlüde %15'den az radyografik kemik kaybı bulunmaktadır ve genellikle kemik kaybı horizontal seyretmektedir. Klinik ataşman kaybı ise 1-2 mm arasındadır. Sondalamada cep derinliği ≤ 4 mm veya daha azdır. Hastalık, erken teşhis edilir ise BPT uygulanarak kontrol altına alınabilir. Sondalamada cep derinliği ölçümü teşhis için altın standart olsa da erken KAK'ı belirlemede teşhis için, yetersiz kalmamaktadır. Tükürük ve DOS'taki biyobelirteçlerin değerlendirilmesi, erken teşhisi kolaylaştırabilir (45).

Evre II periodontitis:

Evre II periodontitis, yapılan klinik periodontal muayene sonrası periodontitisin diş destek dokularında karakteristik hasarlara neden olduğu yerleşik periodontitis olarak tanımlanır. Evre II periodontitiste periodontal hastalık nedeniyle diş kaybı bulunmaz. Klinik ataşman kaybı ise interdental bölgede en fazla 3-4 mm'dir. Koronal bölgede görülen kemik kaybı %15-33 arasında olup, sondalamada cep derinliği ≤ 5 mm veya daha azdır. Hastalığın erken teşhisiyle birlikte birçok vakada, standart tedavi prensiplerinin uygulanması ve hastanın düzenli profesyonel ağız bakımını gerçekleştirmesi ile hastalığın ilerlemesini durdurmak mümkündür. Evre II periodontitis hastalarında BPT'ye verilen yanıtın iyi bir şekilde değerlendirilmesi gerekir. Bu evrenin özelliklerine bağlı olarak ya da tedavi yanıtına bağlı olarak daha ileri tedavi prosedürleri gerekebilir (45).

Evre III periodontitis:

Evre III periodontitiste, periodontal ataşmanda ileri derecede yıkım mevcuttur. Bu evre, kökün orta üçlüsüne kadar uzanan derin periodontal lezyonların varlığı ile karakterize edilir. Sınıf 2-3 furkasyon ve derin kemik içi defektlerin varlığı, diş kaybı (periodontal hastalığa bağlı), implantın yerleştirilmesini zorlaştıran alveoler kemik defektlerinin varlığı tedaviyi karmaşık hale getirmektedir. Klinik ataşman kaybı interdental bölgede ≥ 5 mm, ayrıca 3 mm'den fazla vertikal kemik kayıpları görülebilir.

Periodontal hastalığa bağlı kaybedilen diş sayısı en fazla 4 diş ile sınırlıdır. Sondalanan cep derinliği en az 6 mm'dir. Diş kaybı görölmesine rağmen bu evrede çiğneme fonksiyonu korunmuştur (45).

Evre IV periodontitis:

Evre IV periodontitiste, destek dokuların büyük ölçüde zarar gördüğü ve çiğneme fonksiyonunu etkileyecek düzeyde diş kayıplarının olduğu ileri evre periodontitistir. Bu evre, 5mm'den fazla olan KAK, kökün apikal kısmına uzanan derin periodontal lezyonların varlığı ve/veya çoklu diş kaybı öyküsü (5 ya da daha fazla) ile karakterize edilir. Kemik kaybı radyografıta kökün orta üçlüsüne veya daha ilerisine uzanmaktadır. Sekonder oklüzal travma ve kemik defektlerine bağlı olarak dişlerde hiper mobilite ve posterior kapanışın bozulması sıklıkla görülür. Hastalığın kontrol altına alınamaması durumunda diş kayıpları görölmeye devam edecektir. Genellikle Evre IV periodontitis hastalarında tedavi planlamasında çiğneme fonksiyonunun stabilizasyonu ve restorasyonu gerekmektedir (45).

Tablo 2.2: Periodontitis-derecelendirme sistemi (47)

Periodontitis Derecesi			Derece A	Derece B	Derece C
Primer Kriter	İlerlemenin direkt kanıtları	Longitudinal veriler (Radyografik kemik kaybı veya ataşman kaybı)	5 yılın üzerinde kayıp bulgusu yok	5 yılın üzerinde <2 mm	5 yılın üzerinde ≥ 2 mm
	İlerlemenin indirekt kanıtlar	% Kemik kaybı/yaş	<0.25	0.25-1.0	>1.0
		Vaka fenotipi	Biyofilm miktarına göre dokularda yıkım düşük	Biyofilm miktarıyla dokularda yıkım orantılı	Biyofilm miktarına göre dokularda yıkım fazla
Derece Belirleyicisi	Risk faktörleri	Sigara	Sigara kullanmayan	Sigara <10/gün	Sigara ≥ 10 /gün
		Diyabet	Normoglisemik/ diyabet teşhisi konmamış	HgA1c <%7 diyabetli bireyler	HgA1c $\geq$ %7 diyabetli bireyler
Periodontitisi n Sistemik Etki Riski	Enflamatuvar yük	Yüksek duyarlı C reaktif protein (hsCRP)	<1 mg/L	1-3 mg/L	>3 mg/L
Biyobelirteçler	Ataşman/kemik kaybı göstergeleri	Tükürük, DOS, serum	?	?	?

*HbA1C: Hemoglobin A1C

Derece A: Hastalık yavaş ilerleme hızına sahiptir. Son 5 yılda radyografik kemik kaybı ve KAK yoktur. Radyografik kemik kaybı yüzdesinin yaşa oranının 0.25'ten az olması durumudur. Dental plak birikimi fazla olmasına rağmen kemik yıkımı fazla değildir. Bu bireylerde diyabet ve sigara kullanımı gibi risk faktörleri yoktur (45).

Derece B: Hastalık orta ilerleme hızına sahiptir. Radyografik kemik kaybı ya da KAK 5 yıldan fazla sürede 2 mm'den azdır. Radyografik kemik kaybı yüzdesinin yaşa oranının 0.25-1 arasında olması durumudur. Dental plak birikimi ile uyumlu kemik yıkımı mevcuttur. Hastalarda sigara kullanımı günde <10 ve diyabet hastalarında Hemoglobin A1c (HbA1c) değeri <7'dir (45).

Derece C: Hastalık hızlı ilerlemektedir. Radyografik kemik kaybı ya da KAK 5 yıldan fazla sürede ≥ 2 mm'dir. Radyografik kemik kaybı yüzdesinin yaşa oranının >1 olması durumudur. Dental plak birikimine göre daha fazla kemik yıkımı görülür. Hastalarda sigara kullanımı günde ≥ 10 adet ve diyabet hastalarında HbA1c değeri ≥ 7 'dir (45).

Nekrotizan periodontal hastalıkların tipik klinik özellikleri; interdental papilde nekroz, diş eti kanaması, ağrı, psödomembran, ağız kokusu, ateş gibi bulgularıyla karakterizedir (48). Bu gingival dokulardaki değişimler nekrotizan gingivitis tanısını koydurur ancak bu belirtilerin yanısıra ataşman kaybı ve kemik yıkımı gözlenirse tanı nekrotizan periodontitis adını alır (49,50). Ciddi konak immün yanıt bozukluğu olan hastalarda osteitis ve kemik sekesterleri görülür bu durumda tanı nekrotizan stomatitis adını alır (51).

Sistemik hastalıkların bir belirtisi olarak periodontitis, hastalığın multifaktöriyel etiyolojisini, hastalığın risk faktörlerini ve komplekslik seviyesini dikkate alır. Sistemik hastalıkların bir belirtisi olarak periodontitis kategorisi, sınıflandırılmış periodontitis vakalarının üçte birinden fazlasını oluşturur. Bireylerdeki mevcut sistemik hastalıkların, periodontal enflamasyon üzerindeki etkisi ile periodontal doku kaybı üzerinde büyük bir etkisi vardır (52). Sistemik hastalıklar ve durumlar, bireylerin konak yanıtını değiştirerek periodontitise duyarlılığı arttırabilir ve aynı şekilde periodontal

hastalıklar da sistemik olarak sağlığı önemli derecede etkileyebilir. Sistemik bozukluklar, oral mukozayı, diş eti dokusunu (örn. Epidermolizis Bülloza), bağ dokularını (örn. Sistemik Lupus, Ehlers-Danlos sendromu), immünolojik cevabı (örn. lökosit adezyon eksikliği sendromları), metabolik veya endokrin bozukluklarını (örn. obezite, osteoporoz, diyabet) etkileyerek periodontal enflamasyonu etkileyebilir (52). Bu yüzden periodontitis riskini arttıran hastalıklar mutlaka sorgulanmalı ve hastaların tedavi yöntemleri buna göre oluşturulmalıdır.

2.3. Diyabet

Diyabet, insülin salgılanmasının eksikliği veya salgılanan insülin hormonunun etkili bir şekilde kullanılamaması nedeniyle organizmanın yağ, karbonhidrat ve proteinlerden gerektiği kadar yararlanamadığı, kronik seyirli ve devamlı tıbbi bakım gerektiren bir metabolizma bozukluğudur (53). Diyabetin dört yöntemle tanısı yapılmaktadır. Amerikan Diyabet Derneği'nin tanı kriterleri 2013 yılında yapılan son güncellemeyle birlikte aşağıda belirtilen son şeklini almıştır (53):

1. HbA1c değeri ≥ 6.5 (48 mmol/mol),
2. Açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dl (70 mmol/l) (En az 8 saatlik açlık),
3. Oral Glikoz Tolerans testi ile 75 gram susuz glukozun yüklenmesinden 2 saat sonra plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l),
4. Hiperglisemik kriz veya klasik hiperglisemi semptomlarına sahip bir hastanın rastgele bir zamanda ölçülen plazma glukoz seviyesinin ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) olmasıdır.

HbA1c, kırmızı kan hücrelerinde bulunan hemoglobin proteinine glukozun enzimatik olmayan yolla geri dönüşümsüz olarak bağlanmış formudur. Tüm HbA1 (HbA1a, HbA1b, HbA1c'nin toplamı) miktarının yaklaşık %80'ini oluşturur (54). Kırmızı kan hücrelerinin yarılanma ömrünün 120 gün olması sebebiyle son 3 aylık dönemdeki kan glukoz seviyesini gösterir. Diyabet teşhisi için gerekli HbA1c eşik değeri %6.5'tur (53). Amerikan Diyabet Derneği'nin belirlemiş olduğu sınıflama tip-1 diyabet, tip-2 diyabet, gestasyonel diyabetten oluşmaktadır (53).

Tip 1 diyabet; pankreastaki insülin üreten beta hücrelerinin hasarı sonucu insülinin mutlak eksikliğiyle hiperglisemiye neden olan kronik, otoimmün bir hastalıktır. Sıklıkla çocukluk veya ergenlik döneminde görülmesine rağmen, semptomlar bazen çok daha sonra gelişebilir (55).

Gestasyonel diyabet; gebeliğin 24. haftasından itibaren oluşan glikoz intoleransı olup gebelikte en sık görülen rahatsızlıklardan biridir. Bu bireylerin gebelikten sonra tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık geçirme risklerinin de yüksek olduğu görülmüştür (56).

Dünyada en sık görülen diyabet türü tip 2 diyabettir ve tüm diyabet tiplerinin arasında %90-95 oranında görülme sıklığına sahiptir (57). Tip 2 diyabet genellikle 30 yaş üstü bireylerde gözlenmekle birlikte, çocuklarda ve gençlerde artan obezite ve fiziksel aktivitenin azalmasından dolayı görülme sıklığında artış göstermektedir (58). Diyetteki enerji kaynaklarındaki değişiklikler, basit şeker (meyve suyu, toz ve kesme şeker, tatlı, bal vb.) tüketimindeki artış, lifli gıda alımının azalması obeziteye katkıda bulunarak glikoz toleransının da bozulmasına neden olur. Hafif obezite bile (Vücut Kitle indeksi $>25 \text{ kg/m}^2$) iç organlardaki yağ kütlesinde artışa ve bununla birlikte diyabet oluşma riskinde de 4-5 kat artışa neden olur (59).

Su içme ve açlık hissinin artması, sık sık idrara çıkma diyabetin en önemli belirtileridir. Kanda, yağların metabolik son ürünlerinin birikmesiyle beraber ketozis ve ketonüri gelişir. Gözlenen diğer belirtiler ise yorgunluk ve halsizlik, ağız kuruluğu, ciltteki kesik veya yaraların çok yavaş iyileşmesi, görmede azalma, ellerde ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma ve titreme, sık tekrarlayan enfeksiyonlar şeklinde sıralanabilir (60). Diyabet ağız dokularında da önemli değişikliklere neden olur. Kontrolsüz diyabetin ağız dokularındaki değişimleri arasında ağız kuruluğu, enfeksiyon, zayıf iyileşme, artan çürük insidansı, mantar enfeksiyonları, diş eti iltihabı, apse oluşumu, periodontal hastalık ve yanan ağız sendromu yer almaktadır. Ayrıca diyabet çürük, periodontitis ve yumuşak doku lezyonları gibi hastalıkların şiddetinin artmasına da neden olabilmektedir (61).

2.3.1. Tip 2 Diyabetin Patogenezi

Tip 2 diyabet fizyopatolojisi/etiyojisi aşağıdaki gibidir;

I-) Periferik dokularda insülin etkisinin yetersiz kalması,

II-) Pankreastan insülin sekresyonunda azalma,

III-) Karaciğerde glikoz sentezinin artışıdır (62).

Bu mekanizmalardan karaciğerde glikoz üretim artışının, birincil etyolojik etken olabileceğini kanıtlayan bulgular yeterli değildir. Hastalığın oluşmasında esas patogenetik faktör insülin sekresyon bozukluğu ve/ veya insülin direncidir (63,64). Kan glikoz seviyesi pankreatik beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonu ile kontrol edilir (65). İnsan vücudunda bulunan geri bildirim mekanizması sayesinde diğer endokrin sistemlerde olduğu gibi dolaşımdaki glikozun homeostazi sağlanır ve kan glikoz seviyesi ideal aralıkta sürdürülür. Bu mekanizma; pankreastaki langerhans adacıklarında bulunan insülin salgılanmasından sorumlu beta hücreleri ile insüline duyarlı dokular arasında gerçekleşir. Kan glikoz seviyesinin yükselmesi ile beta hücreleri uyarılır ve insülin üretilir. Üretilen insülin, insüline duyarlı dokular tarafından glikozun, aminoasitlerin ve yağ asitlerinin hücre içine alınmasını sağlar. Bu dokular pankreas beta hücrelerini insülin gereksinimleri konusunda geri bildirim mekanizması ile uyarırlar. İnsüline duyarlı dokularda insülin direnci sonucu hepatik glikoz çıkışı artar ve bu dokularda insülin aracılı glikozun hücre içine alınımı azalır. Pankreas beta hücreleri ilk etapta insülin üretimini arttırarak oluşan bu insülin direncini telafi edebilir. Ancak beta hücrelerinin fonksiyonu azaldığında ve beta hücreleri insülin direncini telafi edemediğinde, periferik dokularda insülin direnci oluşur ve tip 2 diyabet gelişimine neden olur (66).

2.3.2. Periodontitis ve Diyabet Arasındaki İlişki

Diyabet hastalarında gingival enflamasyonun şiddeti ve ilerleme hızının artması ve diyabetin periodontitis varlığında kontrolünün zorlaşması nedeniyle diyabet ile periodontitis arasında iki yönlü ilişkinin varlığından bahsedilmektedir (5,67,68). Periodontal ataşman kaybı, diyabet hastalarında daha ileri seviyelerde görülmektedir (69). Ayrıca sistemik komplikasyonu bulunan diyabetik hastalarda periodontal hastalığın şiddeti ve sıklığı artmaktadır. Diyabet hastalarında BPT uygulanmasının ve oral hijyen motivasyonunun sağlanmasının glisemik kontrolü olumlu etkilediği saptanmıştır (70). Periodontitis, araştırmacılar tarafından diyabetin 6. komplikasyonu

olarak tanımlanmış olup (71) diyabet ise periodontitis için majör risk faktörüdür (72,73). Yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre periodontitisin yaklaşık 3 kat daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (74). Hiperglisemi sonucu oluşan ileri glikasyon son ürünlerinin komplikasyonların meydana gelmesinde bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir. İleri glikasyon son ürünleri oksidatif stres artışı ve reaktif oksijen türlerinin oluşumuyla ilişkilendirilmektedir (75). Artan ileri glikasyon son ürünleri, nötrofil ve monositlerin sitokin üretiminin artmasına neden olarak vasküler komplikasyonlara veya alveoler kemik kaybının artmasına yol açar (76,77).

Diyabette nötrofil, monosit ve makrofaj gibi savunma hücrelerinin fonksiyonları değişir (78). Nötrofillerin yapışması, kemotaksis ve fagositik aktivitelerindeki bozukluk sonucunda periodontal ceplerdeki mikroorganizmaların yok edilmesi engellenebilir ve bu durum periodontal yıkımın şiddetini arttırabilir (7,8). Nötrofil fonksiyonları genelde azalsa da; bakteriyel antijenlere karşı monosit ve makrofaj sayılarında artış yaşanabilir. Monosit ve makrofaj sayılarındaki bu artış pro-enflamatuvar sitokinler ve mediyatörlerin üretilmesinde artışa neden olur. Dokunun enflamasyonu ve hasarıyla yakından ilişkili olan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α enflamatuvar sitokinlerin seviyesindeki artış, diyabet hastalarında periodontal doku yıkımının artışıyla açıklayan olası mekanizmadır (9,79). Diyabet hastalarında periodontal doku yıkımını açıklayan diğer olası mekanizmalardan biri ise şudur: obezite oranının sağlıklı kişilere göre tip 2 diyabet hastalarında daha yüksek olduğu bilinmektedir (80). Obezitede artan yağ dokusu metabolik açıdan aktif ve kompleks bir organ olarak kabul edilmektedir. Sayısız bağışıklık düzenleyici faktörü salgılamasıyla metabolik ve vasküler mekanizmaları düzenlemede büyük role sahiptir. Lipidle kaplı adiposit adı verilen hücrelerin birbirine sıkı bağlanmamasıyla oluşan yağ dokusu; lökosit, fibroblast ve makrofaj gibi hücrelerin yapısında bulunmaktadır. Yağ dokusu aynı zamanda adipokin veya adipositokin olarak isimlendirilen; parakrin, otokrin ve endokrin etkileri olan birçok biyoaktif molekülü ve pro-enflamatuvar sitokinleri salgılamaktadır (81,82). Bununla birlikte adipositlerden salgılanan moleküllerin periodontitis riskinin artışına neden olabileceğini düşündürmektedir (83).

2.4. Diş eti Oluğu Sıvısı

Diş eti oluğu sıvısı, diş eti bağ dokusu ve bağlantı epiteli altındaki damarların geçirgenliğindeki artış sonucu kan plazmasından köken alan diş eti oluğu aracılığıyla ağız içerisine akan enflamatuvar biyolojik bir sıvıdır. DOS'un içeriğinde konak enflamatuvar hücreleri, serum kaynaklı maddeler, bakteri metabolitleri ve periodonsiyumun yapısal hücreleri bulunur.

Diş eti oluğu sıvısı üretimine ve miktarına etki eden birçok faktör tespit edilmiştir. DOS akış hızı ve artan DOS hacmi, cep derinliği ve diş eti enflamasyonunun şiddeti ile doğrusal bir ilişki içerisinde (84). DOS hacmi iltihabi periodontal hastalıklar, diş fırçalamak, sigara, dişetine masaj yapılması, gıda alımı ve hormonal düzensizlikler gibi etkenlerle değişiklik gösterebilir (85). DOS akışı sağlıklı diş etinde çok az düzeyde olup (84,86–88) sağlıklı diş etinde saatte 3 µl DOS salınırken, periodontal enflamasyon varlığında saatte 44 µl'ye kadar salınabildiği bildirilmiştir (89,90). DOS'taki artış diş eti enflamasyonun erken bir bulgusu olarak görülür. Periodontitis hastalarındaki DOS akış oranı sağlık bireylere göre 30 kat daha fazla olmaktadır. Ayrıca DOS miktarı BPT sonrasındaki iyileşme döneminde de artmaktadır (91).

Diş eti oluğu sıvısı enflamasyonlu dokulardan geçerek aktif doku yıkımına ilişkin birçok enflamatuvar belirteci de beraberinde taşır (89). Diş eti oluğu sıvısının içerisine bakılarak periodontal hastalık sürecinde meydana gelen enflamatuvar değişimler tespit edilebilmektedir. Bu özelliklerinden dolayı sitokinler gibi enflamatuvar biyobelirteçlerin DOS içerisindeki varlığının tespit edilebilmesi, periodontal hastalıkların patogenezi ile ilgili bilgilerin saptanmasına yardımcı olur (86).

Periodontal hastalığı ve konak cevabının incelenmesinde yardımcı olan DOS'un biyokimyasal analizinin en önemli özelliği invaziv olmayan bir yöntem olmasıdır. DOS, gingival sulkustan veya periodontal cepten yıkama, kapiller tüp veya mikropipetler, kağıt şeritler toplama methodu kullanılarak elde edilir. Literatürde sıklıkla kullanılan teknik kağıt şerit yöntemidir. Bu yöntemde sulkus epitelini irrite etmemek için kağıt şeritler sulkusun içine 1 mm girecek şekilde yerleştirilir (92) Bu amaçla ucu yuvarlatılmış kağıt şeritler kullanılmaktadır (93).

Oto-antikorlar, a2-makroglobulin ve reseptör fragmanları gibi proteinlere bağı olan sitokinlerin, DOS'daki yoğunluğunu değerlendirmek için en sık kullanılan teknik ELISA analizidir (94,95).

2.5. Sitokinler

Sitokinler, enflamatuvar süreçte ve periodontitisin patolojisinde rol oynayan çok önemli çözünür proteinlerdir (96,97). Üretildikleri dokularda ilk etkilerini lokal olarak gösterirler. Ortama salgılandıklarında diğer hücrelerin fonksiyonlarını da etkileyebilmektedirler (96). Sitokin molekül grubunda koloni-stimüle edici faktörler, interlökinler, büyüme faktörleri, interferonlar ve integrinler bulunur. Sitokinler, sinyal üretir, sinyali dağıtır ve konak yanıtında görev alırlar. Böylece enfeksiyon ile savaşta, ürettikleri sinyallerle enflamatuvar sürecin düzenlenmesinde rol oynarlar (98). Sitokinler dokulardaki görevlerine göre, anti-enflamatuvar ve pro-enflamatuvar olmak üzere iki gruba ayrılır. Anti-enflamatuvar ve pro-enflamatuvar sitokinler arasındaki denge hastalığın karakterini belirleyen bir faktördür. Pro-enflamatuvar sitokinler, enflamatuvar süreçte konağın bağışıklık cevabının başlamasını ve sürdürülmesini sağlayan sitokinlerdir. Periodontal hastalık patogenezinde rol oynadığı bilinen pro-enflamatuvar sitokinler, İnterlökin (IL) -1, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-15, IL17, IL-21, IL-22, IL23, IL-32, TNF- α ve Prostaglandin E2 (PGE2)'dir. Anti-enflamatuvar sitokinler ise enflamasyonun ilerleyen evrelerinde salınarak sistemik enflamasyonun kontrol altına alınmasını sağlayıp, ilerlemiş enflamasyonun kötü sonuçlarını engellerler. Anti-enflamatuvar sitokinler, İnterlok 1 reseptör antagonisti (IL-1Ra), IL-4, IL-10, IL12, IL-13, IL-18, IL-27, IL-33, İnterferon (IFN)- α , IFN- β ve Transform edici büyüme faktör (TGF)- β 'dır (99,100).

2.5.1. İnterlökin-6

İnterlökin-6, birçok enflamatuvar ve immün sistem aracılı yanıtta önemli rol oynayan multifonksiyonel pro-enflamatuvar bir sitokindir. Başlıca makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler, T ve B lenfositler, kemik iliği stromal hücreleri, hepatositler ve nöronal hücreler gibi çeşitli hücrelerden salınır (101,102).

İnterlökin-6 etkisinin önemli bir kısmını B lenfositler ve hepatositler üzerinde göstermektedir. B lenfositlerin antikor salgılayan hücrelere farklılaşmasını sağlarken,

hepatositlerden mannoz bağlayan lektin, C reaktif protein ve kompleman komponentleri gibi akut faz proteinlerinin salınmasına neden olur. Böylece enflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasını sağlar (102). T lenfosit ve timositler üzerine kostimulatördür. Diğer sitokinlerle beraber hematopoezin gelişimini uyarır. IL-1 ile beraber yardımcı T lenfosit hücrelerinin farklılaşmasını ve gelişmesini aktive eder (103). IL-6'nın önemli özelliklerinde birisi de hem pro-enflamatuvar hem de anti-enflamatuvar etki göstermesidir (101).

Periodontal doku hasarının yaklaşık %80'ninin, enflamatuvar yanıt kaynaklı olduğu düşünülmekte olup periodontal doku hasarıyla ilişkili başlıca sitokinlerden biri IL-6'dır (104). Yucel ve ark. tarafından yapılan çalışmada ve diğer birçok çalışmada IL-6 varlığının, periodontal hastalığın şiddetini arttırdığı görülmüş hatta diş eti oluşu sıvısındaki yüksek IL-6 konsantrasyonunun, cep derinliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (105–108).

Başlangıç periodontal tedavi sonrası herhangi bir ilave tedavi uygulanmaması kaybedilen dokuların yeniden oluşturulmasında yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, BPT'nin etkinliğini arttırmak ve tedaviye destek olarak periodontal rejenerasyonu yeniden sağlamak amacıyla rejenerasyon potansiyeli yüksek ve düşük maliyetli; sert ve yumuşak doku greftleri (109), doğal veya sentetik membranlar (110), büyüme faktörleri, kök hücre (111), hastanın kendi kanından elde edilen trombosit konsantresi ve HA gibi ilave ajanlar kullanılmaktadır (112–117). IL-6 üzerine de etkisi olan HA, son yıllarda diş hekimliğinde araştırmalara sıkça konu olmuştur (118–120).

2.6. Hiyalüronik Asit

Hiyalüronik asit, hemen hemen bütün canlı organizmalarda doğal olarak bulunan bir maddedir (121,122). Hücreler arası ortamı dolduran matriksin ana moleküllerinden olan glikozaminoglikan ailesinin bir üyesidir. Birbirine glikozidik bağlarla bağlı olan D-N-asetilglukozamin ve D-glukuronik asit moleküllerinden oluşur (123). Eklem sinovyal sıvısı, deri, kıkırdak, kas dokusu, göbek bağı, ekstraselüler matriks, eklem kapsülü gibi birçok vücut bölgesinde bulunmaktadır. Diş eti ve periodontal ligamentte daha yüksek oranda HA bulunurken, sement ve alveoler kemikte daha az oranlarda HA bulunmaktadır (18,124,125). 1950'li yıllarda yapılan araştırmalarda HA'nın kanser,

romatoid artrit, dejeneratif artrit ve bazı deri hastalıkları gibi önemli birçok hastalığın tedavisinde rol oynadığı tespit edilmiştir. 1960-1970'li yıllarda ise tedavilerde kullanılmaya başlanmıştır (126). Artritte eklem sıvısı olarak, göz cerrahisinde, dermatolojide dolgu maddesi olarak kullanılmaktadırlar (124). Hiyalüronik asit, biyouyumluluk ve biyobozunurluk, anti-enflamatuvar, toksik ve immünojenik olmayan davranış gibi olağanüstü fizikokimyasal özelliklere sahiptir (127). Hiyalüronik asit, radikal/reaktif oksijen türevleri ile birlikte enflamatuvar yanıtı düzenleyip granülasyon doku matriksinin stabilize olmasına yardımcı olur (128). Hidroskopik özelliğinden dolayı HA sulu bir çözelti içerisinde eklendiğinde hidrojen bağı oluşturur. Bu özelliğiyle, yapısal sertliği oluşturur ve su yakalanmasına olanak sağlar; şok absorbe etme, maddelerin hareketini düzenleme, boşlukta yer kaplama, protein hidrasyonu işlevlerini gerçekleştirir (129). Çeşitli biyomalzeme uygulamalarında incelenen HA'nın tipik moleküler ağırlıkları: 5 kilodalton, 60 kDa, 800 kDa, 1000 kDa, 1800 kDa ve 3000 kDa'dır (130). Diş hekimliğinde en çok çalışılan molekül ağırlıkları 1000 kDa (%0.2 HA) ve 1800 kDa'dır (%0.8 HA) (24,131). Rejeneratif cerrahi işlemlerle ilgili son araştırmalar; HA'nın yara yüzeyinden bakterilerin içeri girmesini azalttığı ve bu özelliği sayesinde rejeneratif işlemlerin başarısını artırdığı yönündedir (129). Yüksek konsantrasyondaki HA'nın özellikle oral, diş eti ve periodontal lezyonlarda etkili olan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Staphylococcus aureus* ve *Prevotella oris* üzerinde çok yüksek bakteriostatik etkisi olduğu gösterilmiştir. (132). Hiyalüronik asit viskoelastik bir maddedir. Bu özelliği sayesinde periodontal rejenerasyon prosedürlerinde yüzeylerin ve boşlukların korunmasına yardımcı olur (133). Antiödematöz özelliği sıvı dengesini korumasıyla ilgili olup enflamatuvar durumlarda ödemi rezorbe etmesi sayesinde mekanik tedaviye yardımcı olarak kullanılabilir (134).

Bunun yanında HA'nın, yaralanmadan sonra yara iyileşmesinde sırasıyla gerçekleşen enflamasyon, granülasyon doku oluşumu, reepitelizasyon ve remodeling safhalarında hücresel ve hücre dışı matriks faaliyetlerinde önemli görevleri vardır (119,121,122,135). Yara iyileşmesinin erken enflamasyon fazında yara dokusunda oldukça fazladır. Enflamatuvar sitokinlerin miktarının artmasına yanıt olarak endotel hücrelerinde HA sentezlenmeye başlanır (124,136,137). Dokudaki enflamasyonun düzenlenmesi, hücre dışı matriks hücrelerinin enflamasyon bölgesine kemotaksisin

sağlanması ve HA-fibrin ilişkisiyle geçici bir yapı iskeleti oluşturmada görev almaktadır. Bu özellikleri sayesinde HA yara iyileşme sürecinde önemli bir aşama olan enflamasyonun ilk evresini düzenlemektedir (119,138–140).

Geçici oluşan yara matriksi içine hücre migrasyonunu, başlangıçta oluşan granülasyon dokusundaki HA miktarı yüksek olan hücre dışı matriks kolaylaştırmaktadır. Hücre migrasyonunu kolaylaştıran hidrate bir matriks sağlarken aynı zamanda spesifik yüzey reseptörleriyle etkileşimde bulunarak hücre hareketi ile ilişkili mekanizmaları düzenlemektedir (140–143).

Artan HA seviyesinin, fibroblastların hücre dışı matriksten ayrılmasının ve çoğalmasının gerçekleşmesi için önemli olduğu gösterilmiştir (119,135,138,142–144). Hücre dışı matriksteki yüksek molekül ağırlıklı HA'nın anjiyogenezi inhibe ettiği buna karşılık düşük molekül ağırlıklı HA'nın çeşitli çalışmalarda anjiyogenezi uyardığı ve endotelial hücreler tarafından sağlanan kolajen üretimini arttırdığı gösterilmiştir (145–147).

Matriks yıkım enzimleri ve reaktif oksijen türevlerinin neden olduğu doku yıkımı nedeniyle granülasyon doku oluşumunun başlangıcında enflamasyon oldukça yüksek olmaktadır. Enflamasyonun azalması doku matriksinin stabilizasyonu için gereklidir. Yapılan çalışmalarda HA enflamasyonun azaltılmasında serbest radikallerin hücrelere hasarını engellediğinden etkili olduğu bildirilmiştir (119,121,138,148).

Hiyalüronik asit bazal keratinositlerde hücre dışı matriksin bir parçası olarak görev yapmaktadır. Serbest radikal yakalama işlevine, keratinosit proliferasyonuna ve migrasyonuna etkisinin olması HA'nın reepitelizasyon sürecinde de görev aldığını düşündürmektedir. İyileşen yaralarda HA, yara kenarındaki bağ doku matriksinden ve yaraya göç eden keratinositlerden salgılanmaktadır. Hiyalüronik asitin epidermiste temel fonksiyonu hücre dışı alanın sürdürülmesi ve besinlerin geçişi için açık ve hidrate bir ortam oluşturmaktır (149,150).

Hiyalüronik asit diş hekimliği alanında anti-enflamatuvar, bakteriyostatik ve hidroskopik özelliklerinden dolayı son yıllarda kullanım alanı bulmuştur (25,151). Temporomandibular eklem osteoartrit tedavisinde, cerrahi bölgesindeki yaraların,

periodontal dokuların ve alveoler kemiğin rejenerasyonu ve iyileşmesinde kullanılmaktadır (124).

Yara iyileşmesi, dinamik ve karmaşık bir biyolojik süreç olup hemostaz, enflamasyon, çoğalma ve yeniden şekillenme olmak üzere dört aşamadan oluşmaktadır. Bu fazlar çok sayıda hücre tipini, hücre dışı bileşenlerini, büyüme faktörlerini ve sitokinleri içerir. Diyabet, bu süreçlerin bir veya daha fazla biyolojik mekanizmasını etkileyerek yara iyileşmesinin bozulmasına neden olduğundan (152), diyabetli periodontitis hastalarında yara iyileşmesini desteklemek için subgingival HA jel mekanik debridmana ek olarak kullanılmaktadır. Literatüre bakıldığında HA'nın enflamatuvar yanıtı düzenleyerek, hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve adhezyonunu sağlayarak, büyüme faktörü üretimini, kolajen biyosentezini ve birikimini düzenleyerek yara iyileşmesini arttırdığı görülmüş olup split mouth dizaynı ile yapılan bu tez çalışmasının amacı, tip 2 diyabetli periodontitis hastalarında periodontal tedaviye ek olarak uygulanan hiyalüronik asit jelin diş eti oluğu sıvısındaki IL-6 düzeyine ve klinik parametreler üzerine olan etkisinin değerlendirilmesidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamıza periodontal tedavi amacıyla Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na muayene ve tedavi amacıyla başvuran hastalardan periodontitis teşhisi konulan tip 2 diyabetli hastalar dahil edildi. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından bu araştırma için 08.01.2021 tarih ve 2021/3 sayılı karar ile onay alındı. Çalışmaya başlamadan önce gönüllü olan tüm hastalara etik kurul tarafından onaylanmış bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldı.

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmanın örneklem büyüklüğünü hesaplamak için G x power 3.1.3 programı yardımıyla güç analizi yapılmıştır. Bu çerçevede α anlamlılık düzeyi $\alpha = 0,05$ (%95 güven aralığında), etki büyüklüğü (effect size) $d = 0,8$ olarak alınmış ve güç $(1-\beta) = 0,80$ (%81) düzeyindeki güç için minimum örneklem büyüklüğü her bir grup için 21 olarak hesaplanmıştır (153).

Çalışmamıza, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalına 2021 yılı Haziran-Aralık ayları içerisinde tedavi olmak üzere gelen 12'si kadın ve 11'i erkek toplam 23 gönüllü hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

-30 yaş ve üzeri hastalar,

-Çalışmadan en az 2 yıl öncesinde ADA kriterlerine göre tip 2 diyabet tanısı konmuş, HbA1c değeri $5,7 <$ ve < 7 olan ve aynı zamanda diyabetin sistemik komplikasyonlarına sahip olmayanlar hastalar,

-Ağzında en az 16 dişi olan, her kadranda en az 2 dişte $10\text{mm} <$ ve $\geq 5\text{mm}$ cep derinliği bulunan periodontitisli hastalar,

-Diş eti oluşu sıvısının toplanacağı dişlerde kuron, köprü, dolgu veya boşluk gibi periodontal hastalığa yatkınlık yaratan faktörleri olmayan hastalar,

-OHE talimatlarını yerine getirebilecek hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

-Son 6 ayda periodontal tedavi alan hastalar,

-Gebeler ve emzirme döneminde olan hastalar,

-Sigara kullanan hastalar,

-Periodontal hastalığın ilerlemesini veya yara iyileşmesini etkileyen sistemik hastalıkları olan hastalar (tip 2 diyabet hariç),

-Sistemik kortikosteroidler, immünosüpresif ajanlar, radyoterapi ve/veya kemoterapi ilaç kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamızda aynı hastada hem kontrol (sadece BPT) hem de test grubu (BPT + %0,8'lik HA) olacak şekilde split-mouth bir çalışma modeli oluşturuldu. Çalışmada öncelikle seçim kriterlerine uygun olan tüm hastalara BPT'yi takiben OHE verildi. Hastaların BPT'si tek seansta bitirildi. Hastaların test bölgesine BPT sonrasında ve tedaviden 1 hafta sonra subgingival %0.8'lik HA uygulandı.

Hastaların üst/alt çenelerin sağ bölgesi periodontal tedaviye ilaveten subgingival HA uygulaması, üst/alt çenelerin sol bölgesi sadece periodontal tedavi alacak şekilde planlandı.

Klinik periodontal ölçümler hastaların test ve kontrol bölgelerinden ayrı ayrı tedavi öncesi (başlangıç) ve tedavi sonrası 1, 4 ve 12. haftalarda alındı. DOS örnekleri ise test ve kontrol bölgelerinden ayrı ayrı olacak şekilde tedavi öncesi (başlangıç) ve tedavi sonrası 4 ve 12. haftalarda alındı.

3.2. Periodontitis Tanı Kriterleri

Hastalar klinik olarak periodontal indeks ölçümlerinin yapılmasından sonra periodontal hastalık açısından değerlendirildi. Periodontitis tanısı 2017 Uluslararası Dünya Çalıştay'ında belirlenen klinik ve radyografik kriterlere dayanarak konuldu (3).

3.3. Diyabet Tanı Kriterleri

Çalışmadan en az 2 yıl önce ADA kriterlerine göre tip 2 diyabet tanısı konmuş ve HbA1C değeri $5,7 <$ ve <7 olan ve aynı zamanda diyabetin sistemik komplikasyonlarına sahip olmayan diyabet hastaları çalışmaya dahil edildi.

3.4. Periodontal Değerlendirmeler

Çalışma öncesinde hastalara yapılacak olan tedaviler ayrıntılı bir şekilde anlatıldı. Çalışma boyunca standardizasyonu korumak ve tek kör protokolünü uygulamak amacıyla bütün tedaviler ve ölçümler hastalara tek bir hekim (H.S.K.) tarafından uygulandı. Klinik periodontal ölçümler her bir dişin 6 bölgesinden (mesiobukkal, distobukkal, bukkal, mesiopalatinal/lingual, distopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual) 0,5 mm çapında Williams sondu kullanılarak Pİ, Gİ, KAS, SCD ve SK miktarları ölçüldü. Pİ, Gİ, SK BPT öncesi (başlangıç) ve BPT sonrası 1,4 ve 12. haftada ölçüldü. SCD, KAS BPT öncesi (başlangıç) ve BPT sonrası 4 ve 12. haftada ölçüldü.

3.4.1. Plak İndeksi

Plak indeksinde diş yüzeyindeki mikrobiyal dental plak miktarını gösteren, periodontal sondla veya gözle muayene edilerek 0-3 arasında derecelendiren skorlar kullanılır (154). Ölçüm yapılacak bölge rulo pamuklarla izole edilip, her dişin altı bölgesinden [(mezio-bukkal, mid-bukkal, distobukkal, disto-lingual (veya disto-palatinal), mid-lingual (veya palatinal), mezio-lingual (veya mezio-palatinal)] mikrobiyal dental plak ölçümleri yapıldı. Toplanan verilerin ortalaması, ölçüm alınan her dişin Pİ değerleri toplamının, mevcut diş sayısı ile ölçülen diş yüzey sayısı çarpımına bölünmesiyle hesaplandı.

0: Bakteri plağı yok

1: Serbest diş eti kenarı ve ona komşu olan alanda film şeklinde plak bulunmaktadır ve diş yüzeyine sondu sürterek sond ucuna yapışan bakteri plağı görülebilmektedir.

2: Diş eti cebinde yumuşak plak birikimi vardır ve dişe tutunan plak gözle rahatlıkla görülebilmektedir.

3: Diş eti cebini ve/veya diş yüzeyini aşırı bir şekilde kaplayan plak birikimi bulunmaktadır.

3.4.2. Gingival İndeks

Diş etindeki enflamasyon miktarını renk değişimi, ödem ve kanama açısından değerlendirerek 0-3 arasında derecelendiren skorlar kullanılır (154). Sondun diş eti kenarında gezdirilmesi ile tedavi bölgesindeki dişlerin altı yüzeyinde [(mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, disto-lingual (veya disto-palatinal), mid-lingual (veya palatinal), mezio-lingual (veya mezio-palatinal))] ölçümler yapıldı. Toplanan verilerin ortalaması, ölçüm alınan her dişin Gİ değerleri toplamının, mevcut diş sayısı ile ölçülen diş yüzey sayısı çarpımına bölünmesiyle hesaplandı.

0: Normal diş eti

1: Hafif enflamasyon bulguları, hafif renk değişikliği, ödemli ve diş etinde kanama yok

2: Orta derecede enflamasyon bulguları, kızarıklık, ödemli ve sondalamada kanama var

3: Şiddetli enflamasyon bulguları, belirgin kızarıklık, ödemli, ülserasyon ve kendiliğinden kanamaya eğilim var.

3.4.3. Sondalanabilen Cep Derinliği

Periodontal sond dişin uzun aksına paralel bir şekilde yerleştirildi, direnç hissedilene kadar ilerletilerek periodontal cep tabanı ve serbest diş eti kenarı arasındaki mesafe mm cinsinden ölçülerek kaydedildi. Sondalama işlemi sadece sondun kendi ağırlığı kullanılarak kuvvet uygulamadan yapıldı. Bu değer tedavi bölgesindeki her dişin altı yüzeyi [(mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, disto-lingual (veya disto-palatinal), midlingual (veya palatinal), mezio-lingual (veya mezio-palatinal))] için ölçüldü (155). Toplanan verilerin ortalaması, ölçüm alınan her dişin SCD değerleri

toplamının, mevcut diş sayısı ile ölçülen diş yüzey sayısı çarpımına bölünmesiyle hesaplandı.

3.4.4. Klinik Ataşman Seviyesi

Tedavi bölgesindeki dişlerin altı bölgesinden [(mezio-bukkal, mid-bukkal, distobukkal, disto-lingual (veya disto-palatinal), mid-lingual (veya palatinal), mezio-lingual (veya mezio-palatinal)] periodontal cep tabanı ile mine-sement sınırı arasındaki mesafe mm cinsinden ölçülüp kaydedildi (156). Toplanan verilerin ortalaması, ölçüm alınan her dişin KAS değerleri toplamının, mevcut diş sayısı ile ölçülen diş yüzey sayısı çarpımına bölünmesiyle hesaplandı.

3.4.5. Sondalamada Kanama İndeksi

Tüm dişlerin altı yüzeyinde [(mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, disto-lingual (veya disto-palatinal), mid-lingual (veya palatinal), mezio-lingual (veya mezio-palatinal)] hafif bir sondalamayı takiben on saniye içinde oluşan kanama var (+) veya yok (-) olarak kaydedildi (157). Her diş için verilen skorlar toplanıp, sondalanan bölge sayısına bölünerek tüm ağız için SK yüzdesi kaydedildi.

3.5. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi

Diş eti oluşu sıvısı örnekleri, tedaviden önce test ve kontrol bölgelerindeki en derin sondalama derinliğine ve en fazla enflamasyon bulgularına sahip periodontal cepten toplandı. Aynı periodontal cepten BPT sonrası 4 ve 12. haftada tekrar DOS toplandı.

Tüm örnek alınacak alanlarda, kuron, köprü, dolgu veya boşluk gibi periodontal hastalığa yatkınlık yaratan faktörlerin olmamasına dikkat edildi. İlgili alanlar pamuk rulo tamponlar ile izole edilip tükürük kontaminasyonu engellendi. Eğer varsa supragingival plak diş eti kenarına dokunmadan steril bir küret (Hu-Friedy Manufacturing Co. Inc, Chicago, IL, USA) ile uzaklaştırıldı.

Diş eti oluşu sıvısı örnekleri standart boyutlarda hazırlanmış kağıt şeritler (PerioPaper Strips, Oraflow Inc, Amityville, New York, USA) yardımıyla toplandı. Kağıt şeritler orta derecede bir direnç hissedilinceye kadar gingival sulkus/periodontal

cep girişine yerleştirildi ve bu pozisyonda 30 sn tutularak örnekleme yapıldı. Örnek toplama sırasında kan veya tükürük bulaşan kağıt şeritler çalışmaya katılmadı.

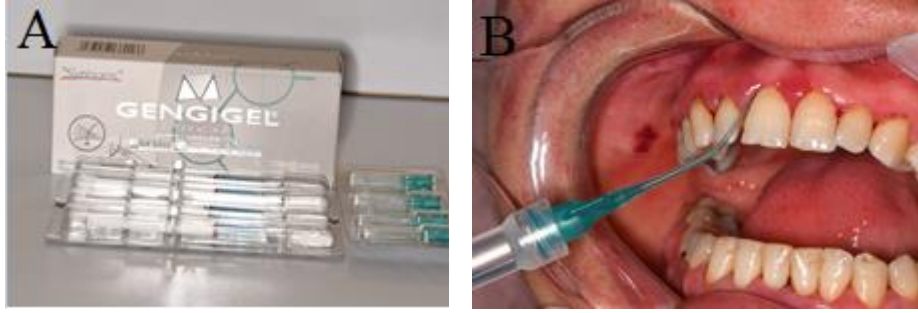
Kağıt şeritler değerlendirilene kadar eppendorf tüplerin içerisine koyularak -20 °C’de saklandı (Rauten ve ark., 2016). Daha sonra elde edilen örnekler enzime bağlı immünosorbent analizi (ELISA) kiti yardımıyla üreticinin verdiği talimatlar doğrultusunda okundu ve her tedavi bölgesi için ortalama IL-6 seviyeleri hesaplandı.

3.6. Başlangıç Periodontal Tedavi

Tüm hastalara BPT aynı hekim (HSK) tarafından uygulandı. Başlangıçta DOS örneklerinin alınmasından sonra hastalara kretuvar ve ultrasonik cihazlar kullanılarak supragingival diş taşı temizliği ve devamında lokal anestezi altında bölgeye uygun manuel küretler ile kök yüzey temizliği işlemi gerçekleştirildi. Polisaj lastiği ve pomza kullanılarak polisaj yapıldı. BPT’ye ek olarak subgingival HA jel uygulandı. Gerekli OHE verilerek ikinci seans için randevu oluşturuldu. İkinci seansta herhangi bir periodontal tedavi uygulanmadan subgingival HA uygulaması tekrarlandı (25,155,156).

3.7. Hiyalüronik Asit Uygulaması

Tedavi uygulanacak dişler %2’lik lidokain ile lokal anestezi altına alındı ve periodontal hastalıktan etkilenen yüzeylere BPT uygulandı. BPT bitiminde cerrahi pansuman ile 3 dakika basınç uygulanarak hemostaz sağladıktan sonra periodontal cebe HA jel (Gengigel, Ricerfarma, Italy) apikokoronal yönde uygulanarak hava kabarcıklarının dahil edilmesi önlendi. HA’nın uygulanmasından sonra hastalara en az 30 dakika boyunca yemek yemekten, su içmekten ve su ile durulamaktan kaçınmaları talimatı verildi.



Şekil 3.1: A) Hiyalüronik asit jel (Gengigel, Ricerfarma, Italy) B) Hiyalüronik asit jelin subgingival uygulanması

3.8. Diş Eti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Analizi

Diş eti oluğu sıvısı örneklerinin analizi Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Merkezi'nde ELISA yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Biyokimyasal analizden 1 saat önce tüm DOS örnekleri ile ELISA kitleri (Elabscience Biotechnology Inc., USA) oda sıcaklığına çıkartıldı. Üretici firmanın kullanım talimatları doğrultusunda analizde kullanılan çözeltiler, kit kullanım kılavuzunda anlatılan prosedüre uygun olarak hazırlandı. Her eppendorf tüpüne her bir kağıt şerit için 100 μ L olmak üzere fosfat tampon solüsyonu (PBS) (pH:7,2) ilave edildi. Kağıt şeritlere emdirilmiş DOS örneklerinin PBS'ye aktarılması için tüpler birer dakika süre ile vorteks cihazında çalkalandı. Sonrasında üretici firmanın aşağıdaki talimatları sırayla gerçekleştirildi.

1. Standart solüsyonun hazırlanan farklı konsantrasyonları her kuyucuk için 100 μ L olacak şekilde yan yana birer kuyucuğa iki kopya halinde eklendi. Sonrasında sırayla hazırlanan örneklerin solüsyonları her kuyucuk için 100 μ L olacak şekilde mikropipetler yardımıyla kuyucuklara boşaltıldı. Plakanın üstü yapışkan film ile kapatıldı ve 90 dakika 37 °C'de inkübe (CombiWash, GERMANY) edildi (Şekil 3.1).

2. Yapışkan film çıkarıldı. Plakadan yıkama yapılmadan sıvıların çıkarılması sağlandı. Her kuyucuğa 100 μ L biotinylated detection ab çalışma solüsyonu eklendi. Plaka tekrar kapatıldı ve yavaşça karıştırıldı. 37 °C'de 1 saat inkübe edildi.

3. Solüsyon her kuyucuktan boşaltıldı ve her kuyucuğa 350 μ L seyreltilmiş wash-buffer (720 ml distile su ve 30 ml Wash-buffer solüsyonu) eklendi. 1-2 dakika

bekletildi ve solüsyon her kuyudan tekrar boşaltılıp temiz bir emici kağıda hafifçe vurularak kurulandı. Bu yıkama adımı 3 kez tekrarlandı.

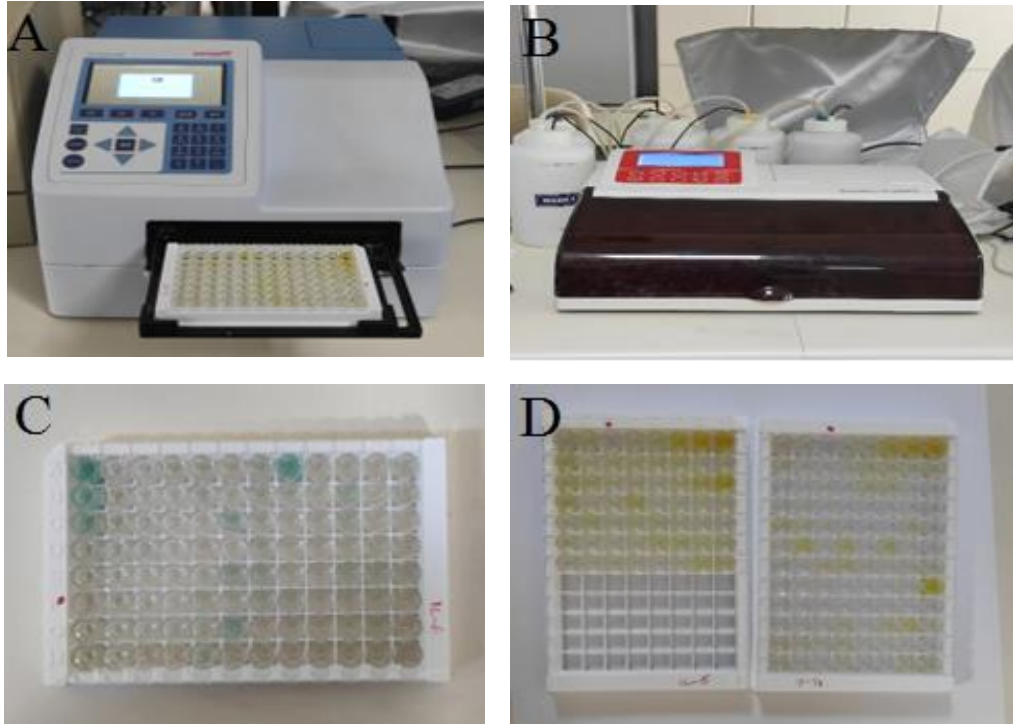
4. Her kuyuya 100 μ L “Horseradish” peroksidaz konjugat çalışma solüsyonu eklendi. Plaka tekrar yapışkan film ile kapatıldı ve 37 °C'de 30 dakika boyunca inkübe edildi.

5. Solüsyon her kuyucuktan boşaltıldı ve 3. adımda gerçekleştirildiği gibi yıkama işlemi 5 kez tekrarlandı.

6. Her kuyucuğa 90 μ L substrat reaktifi eklendi. Yeni bir plaka yapıştırıcısı ile kapatıldı. 37 °C'de renk değişimine bağlı olarak 15 ile 30 dakika arasında inkübe edildi.

7. Her kuyuya 50 μ L stop solüsyonu eklendi.

8. 450 nm'ye ayarlanmış bir mikro plaka okuyucu (BioTek Instruments, EPOCH, USA) ile her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi. Standart çözeltilerin absorbands-konsantrasyon eğrisi çizilerek her bir örnek için absorbands değerine karşılık gelen konsantrasyon pg/ml olarak belirlendi.



Şekil 3.2: A) Mikro plaka okuyucu (BioTek Instruments, EPOCH, USA) B) İnkübasyon Cihazı (CombiWash, GERMANY) C) Substrat reaktifi eklendikten sonra izlenen renk değişimi D) Stop solüsyonu eklendikten sonra izlenen renk değişimi

3.9. İstatiksel Analiz

Bu çalışmanın örneklem büyüklüğünü hesaplamak amacıyla G x power 3.1.3 programı yardımıyla güç analizi yapıldı. Tüm istatistiksel analizler, SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences 22.0) paket programı kullanılarak bilgisayar ortamında gerçekleştirildi (SPSS inc, Chicago, IL.). Klinik verilerin oluşturulmasında ve değerlendirilmesinde ortalama (ort), standart sapma (ss) gibi tanımlayıcı ifadeler kullanıldı. Değişkenlerin normallik varsayımları Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiş ve normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann–Whitney testi, üç ve üzeri gruplar arasında karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak farklılığın tespitinde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmamız her hastaya alt/üst karşılıklı arklara BPT uygulanacak şekilde tasarlandı. BPT'ye ek olarak subgingival %0.8'lik HA jel uygulanan sol alt/üst çene arkına test grubu, sadece BPT uygulanan sağ alt/üst çene arkına kontrol grubu denildi. Tedavi seansları sonrasında hastalar tarafından olumsuz bir durum bildirilmedi ve hastaların hepsi kontrol seanslarını eksiksiz bir şekilde tamamladı. Çalışma hastalarına ait demografik bulgular Tablo. 4.1'de gösterildi.

Tablo 4.1: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri

HASTA SAYISI	23
YAŞ	30-69 (49,55±10,86)
CİNSİYET	12 KADIN (%52,1) 11 ERKEK (%47,9)

Çalışmamıza 30-69 yaş aralığında yaş ortalaması (ort) ve standart sapması (ss) 49,55±10,86 olan 12'si kadın ve 11'i erkek toplamda 23 hasta dahil edildi.

4.2. Klinik Parametreler

Her dişin altı bölgesinden [(mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, disto-lingual (veya disto-palatinal), midlingual (veya palatinal), mezio-lingual (veya mezio-palatinal)] Pİ, Gİ, SCD, KAS ve SK değerleri ölçülerek ortalamaları hesaplandı ve her grup için ortalama klinik parametre değerleri oluşturuldu.

4.2.1. Plak İndeksi

Çalışma gruplarına ait BPT öncesi, sonrası Pİ ölçümlerinin grup içi ve gruplar arası zamana ve yöntemle ilgili karşılaştırmaları Tablo 4.2 ve Tablo 4.3’ te gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda tüm zaman dilimlerine bakıldığında test ve kontrol grubu Pİ değerlerinin birbirine yakın olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Pİ’nin grup içi karşılaştırmalarda test grubunda ve kontrol grubunda zamana bağlı değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

Test grubunda başlangıç-1.hafta, başlangıç-4.hafta ve başlangıç-12.hafta arasındaki Pİ değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p < 0,001$), 1-4.hafta ($p > 0,817$), 1-12.hafta ($p > 0,745$) ve 4-12.hafta ($p > 0,577$) arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kontrol grubunda başlangıç-1.hafta ($p < 0,001$), başlangıç-4.hafta ($p < 0,001$) ve başlangıç-12.hafta ($p > 0,002$) arasındaki Pİ değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, 1-4.hafta ($p > 0,784$), 1-12.hafta ($p > 0,459$) ve 4-12.hafta ($p > 0,311$) arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 4.2: Pİ ort ve ss değerlerinin yönteme göre karşılaştırılması

Ölçüm Zamanı	Test Grubu	Kontrol Grubu	<i>p</i>
BPT Öncesi (Başlangıç)	1,06±0,37	1,18±0,71	0,708
BPT Sonrası 1. Hafta	0,60±0,42	0,63±0,45	0,668
BPT Sonrası 4. Hafta	0,51±0,26	0,56±0,24	0,835
BPT Sonrası 12. Hafta	0,80±0,89	0,71±0,47	0,244
<i>p</i>	<0,001*	<0,001*	

*: $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder.

Tablo 4.3: Pİ ort ve ss değerlerinin zamana göre karşılaştırılması

Ölçüm Zamanı	Test Grubu	Kontrol Grubu
Başlangıç-1.Hafta	<0,001*	<0,001*
Başlangıç-4.Hafta	<0,001*	<0,001*
Başlangıç-12.Hafta	<0,001*	0,002*
1.Hafta-4.Hafta	0,817	0,784
1.Hafta-12.Hafta	0,745	0,459
4.Hafta-12.Hafta	0,577	0,311

*: $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder.

4.2.2. Gingival İndeks

Çalışma gruplarına ait BPT öncesi, sonrası Gİ ölçümlerinin grup içi ve gruplar arası zamana ve yöntemle bağlı karşılaştırmaları Tablo 4.4 ve Tablo 4.5'te gösterildi.

Gruplar arası karşılaştırmalarda tüm zaman dilimlerine bakıldığında test ve kontrol grubu Gİ değerlerinin birbirine yakın olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Gİ değerlerinin grup içi karşılaştırmasında test ve kontrol grubunun zamana bağlı değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

Test grubunda başlangıç-1.hafta, başlangıç-4.hafta ve başlangıç-12.hafta arasındaki Gİ değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p < 0,001$), 1-4.hafta ($p > 0,613$), 1-12.hafta ($p > 0,461$) ve 4-12.hafta ($p > 0,817$) arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kontrol grubunda başlangıç-1.hafta, başlangıç-4.hafta ve başlangıç-12.hafta arasındaki Gİ değerlerindeki azalma istatistiksel olarak

anlamli bulunurken ($p<0,001$), 1-4.hafta ($p>0,993$), 1-12.hafta ($p>0,118$) ve 4-12.hafta ($p>0,116$) arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamli bulunmadı.

Tablo 4.4: Gİ ort ve ss değeriinin yöntemine göre karşılaştırılması

Ölçüm Zamanı	Test Grubu	Kontrol Grubu	<i>p</i>
BPT Öncesi (Başlangıç)	1,56±0,51	1,63±0,47	0,755
BPT Sonrası 1. Hafta	0,91±0,52	1,01±0,60	0,676
BPT Sonrası 4. Hafta	0,81±0,47	1,01±0,50	0,187
BPT Sonrası 12. Hafta	0,81±0,69	0,75±0,41	0,921
<i>p</i>	<0,001*	<0,001*	

*: $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder.

Tablo 4.5: Gİ ort ve ss değerlerinin zamana göre karşılaştırılması

Ölçüm Zamanı	Test Grubu	Kontrol Grubu
Başlangıç-1.Hafta	<0,001*	<0,001*
Başlangıç-4.Hafta	<0,001*	<0,001*
Başlangıç-12.Hafta	<0,001*	<0,001*
1.Hafta-4.Hafta	0,613	0,993
1.Hafta-12.Hafta	0,461	0,118
4.Hafta-12.Hafta	0,817	0,116

*: $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder.

4.2.3. Sondalanabilen Cep Derinliği

Çalışma gruplarına ait BPT öncesi, sonrası SCD ölçümlerinin grup içi ve gruplar arası zamana ve yönetime bağlı karşılaştırmaları Tablo 4.6 ve Tablo 4.7’de gösterildi.

Gruplar arası karşılaştırmalarda tüm zaman dilimlerine bakıldığında test ve kontrol grubu SCD değerlerinin birbirine yakın olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. SCD değerlerinin grup içi karşılaştırmalarda test ve kontrol grubunda zamana bağlı olarak azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

Test grubunda başlangıç-4.hafta ve başlangıç-12.hafta arasındaki SCD değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p < 0,001$), 4-12.hafta ($p > 0,552$) arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kontrol grubunda başlangıç-4.hafta ($p < 0,002$) ve başlangıç-12.hafta ($p < 0,001$) arasındaki SCD

değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, 4-12.hafta ($p>0,462$) arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 4.6: SCD ort ve ss değerlerinin yönteme göre karşılaştırılması

Ölçüm Zamanı	Test Grubu	Kontrol Grubu	<i>p</i>
BPT Öncesi (Başlangıç)	2,95±0,70	3,20±0,66	0,350
BPT Sonrası 4. Hafta	2,12±0,65	2,27±0,50	0,081
BPT Sonrası 12. Hafta	1,93±0,65	1,93±0,54	0,835
<i>p</i>	<0,001*	<0,001*	

*: $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder.

Tablo 4.7: SCD ort ve ss değerlerinin zamana göre karşılaştırılması

lm Zamanı	Test Grubu	Kontrol Grubu
Başlangıç-4.Hafta	<0,001*	0,002*
Başlangıç-12.Hafta	<0,001*	<0,001*
4.Hafta-12.Hafta	0,552	0,462

*: $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder.

4.2.4. Klinik Ataşman Seviyesi

Çalışma gruplarına ait BPT ncesi, sonrası KAS lmlerinin grup içi ve gruplar arası zamana ve yönteme bağlı karşılaştırmaları Tablo 4.8 ve şekil 4.9’da gösterildi.

Gruplar arası karşılaştırmalarda tüm zaman dilimlerine bakıldığında test ve kontrol grubu KAS değerlerinin birbirine yakın olduğu gözlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. KAS değerlerinin grup içi karşılaştırmalarda test ($p > 0,028$) ve kontrol grubunda ($p > 0,018$) zamana bağlı farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Test grubunda başlangıç-4.hafta ($p > 0,060$) ve 4-12.hafta ($p > 0,476$) arasındaki KAS değerlerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken; başlangıç-12.hafta ($p > 0,009$) arasındaki KAS değerlerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kontrol grubunda başlangıç-4.hafta ($p > 0,034$) ve başlangıç-12.hafta ($p > 0,007$) arasındaki KAS değerlerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, 4-12.hafta ($p > 0,569$) arasındaki KAS değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 4.8: KAS ort ve ss değerlerinin yönteme göre karşılaştırılması

Ölçüm Zamanı	Test Grubu	Kontrol Grubu	<i>p</i>
BPT Öncesi (Başlangıç)	3,44±1,16	3,37±1,05	0,701
BPT Sonrası 4. Hafta	2,92±1,33	2,77±1,38	0,709
BPT Sonrası 12. Hafta	2,69±1,35	2,50±1,29	0,637
<i>p</i>	0,028*	0,018*	

*: $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder.

Tablo 4.9: KAS ort ve ss değerlerinin zamana göre karşılaştırılması

Ölçüm Zamanı	Test Grubu	Kontrol Grubu
Başlangıç-4.Hafta	0,060	0,034*
Başlangıç-12.Hafta	0,009*	0,007*
4.Hafta-12.Hafta	0,476	0,569

*: $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder.

4.2.5. Sondalamada Kanama

Çalışma gruplarına ait BPT öncesi, sonrası sondalamada SK ölçümlerinin grup içi ve gruplar arası zamana ve yöntemle bağlı karşılaştırmaları Tablo 4.10 ve Şekil 4.11’de gösterildi.

Gruplar arası karşılaştırmalarda tüm zaman dilimlerine bakıldığında test ve kontrol grubu SK değerlerinin birbirine yakın olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. SK değerlerinin grup içi karşılaştırmalarda test ve kontrol grubunda zamana bağlı olarak azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

Test grubu grup içi zamana göre değerlendirmeleride başlangıç-1.hafta, başlangıç-4.hafta ve başlangıç-12.hafta arasındaki SK değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p < 0,001$), 1-4.hafta ($p > 0,872$), 1-12.hafta ($p > 0,232$) ve 4-12.hafta ($p > 0,175$) arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kontrol grubu grup içi zamana göre değerlendirmeleride grubunda başlangıç-1.hafta ($p < 0,001$), başlangıç-4.hafta ($p < 0,002$) ve başlangıç-12.hafta ($p < 0,001$) arasındaki SK

değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, 1-4.hafta ($p>0,185$), 1-12.hafta ($p>0,543$) ve 4-12.hafta ($p>0,053$) arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 4.10: SK ort ve ss değerlerinin yönteme göre karşılaştırılması

Ölçüm Zamanı	Test Grubu	Kontrol Grubu	<i>p</i>
BPT Öncesi (Başlangıç)	71,08±34,28	72,26±30,17	0,991
BPT Sonrası 1. Hafta	25,82±22,31	28,21±23,15	0,692
BPT Sonrası 4. Hafta	27,08±22,59	38,82±24,77	0,101
BPT Sonrası 12. Hafta	17,68±20,58	23,26±19,16	0,160
<i>p</i>	<0,001*	<0,001*	

*: $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder.

Tablo 4.11: SK ort ve ss değerlerinin zamana göre karşılaştırılması

Ölçüm Zamanı	Test Grubu	Kontrol Grubu
Başlangıç-1.Hafta	<0,001*	<0,001*
Başlangıç-4.Hafta	<0,001*	0,002*
Başlangıç-12.Hafta	<0,001*	<0,001*
1.Hafta-4.Hafta	0,872	0,185
1.Hafta-12.Hafta	0,232	0,543
4.Hafta-12.Hafta	0,175	0,053

*: $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder.

4.3. IL-6 Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışma gruplarına ait BPT öncesi, sonrası IL-6 değeri ölçümlerinin grup içi ve gruplar arası zamana ve yönteme bağlı karşılaştırmaları Tablo 4.12 ve Şekil 4.13'te gösterildi.

Gruplar arası karşılaştırmalarda bakıldığında test ve kontrol grubundaki IL-6 değerlerinin BPT öncesinde birbirine yakın olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. IL-6 değerleri BPT sonrası 4 ($p > 0,037$) ve 12.haftalarda ($p > 0,014$) kontrol grubunda test grubuna oranla daha yüksek olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. IL-6 değerlerinin grup içi karşılaştırmalarda test grubunda zamana bağlı olarak azalması istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p < 0,020$), kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,963$).

Grup içi zamana göre karşılaştırmalarda test grubunda başlangıç-12.hafta arasındaki IL-6 değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p>0,006$), başlangıç-4.hafta ($p>0,062$) ve 4-12.hafta ($p>0,388$) arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kontrol grubunda IL-6 değerlerinin grup içi zaman göre karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi.

Tablo 4.12: IL-6 ort ve ss değerlerinin (pg/ml) yöntemine göre karşılaştırılması

Ölçüm Zamanı	Test Grubu	Kontrol Grubu	<i>p</i>
BPT Öncesi (Başlangıç)	141,97±96,79	158,58±166,75	0,974
BPT Sonrası 4. Hafta	94,19±47,29	130,72±75,82	0,037*
BPT Sonrası 12. Hafta	86,84±53,26	123,66±68,67	0,014*
<i>p</i>	0,020*	0,963	

*: $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder.

Tablo 4.13: IL-6 ort ve ss değerlerinin (pg/ml) zamana göre karşılaştırılması

Ölçüm Zamanı	Test Grubu	Kontrol Grubu
Başlangıç- 4.Hafta	0,062	>0,05
Başlangıç- 12.Hafta	0,006*	>0,05
4.Hafta-12.Hafta	>0,05	>0,05

*: $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder.

5. TARTIŞMA

Periodontitis, disbiyotik plak biyofilmleri ile ilişkili ve diş destek dokularının ilerleyici yıkımı ile karakterize kronik çok faktörlü enflamatuvar bir hastalıktır (1). Konak cevabı değiştirilemez genetik faktörler, değiştirilebilir davranışsal faktörlerin ve sistemik hastalıkların etkisi altında olup doku kaybının oluşması ve şiddetlenmesinde rol oynar (158,159). Periodontal hastalığın oluşumunu, ilerleyişini ve şiddetini etkileyen hastalıkların başında diyabet gelmekte olup iki hastalık arasında çift yönlü ilişkinin varlığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (71,160–162). Chávarry ve ark. tarafından 2009'da yayınlanan sistematik bir derlemede, diyabetin ilerlemiş periodontitis ile ilişkili olup olmadığını ve periodontal tedaviye yanıtı etkileyip etkilemediğini incelemişlerdir. Diyabetli bireyler sağlıklı bireylere kıyasla KAK'ında ortalama 1 mm'lik (%95 CI 0.15-1.84 mm) istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir (163). Başlangıç periodontal tedavi ve cerrahi periodontal tedaviler, enfeksiyonu kontrol etme, cep derinliğini azaltma ve klinik ataşman kazancı açısından öngörülebilir prosedürler olup diyabetin glisemik kontrolü üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (67,164,165). Almas ve ark. (2003) diyabetli ve sağlıklı periodontitis hastalarına verdikleri OHE'leri sayesinde kan glikoz değerlerinin anlamlı bir şekilde düzeldiğini bulmuşlardır (166). Correa ve ark. (2010), BPT uygulanan hastalarda tüm periodontal ve enflamatuvar parametrelerde iyileşme gözlemlenmiş ancak HbA1c seviyelerinde anlamlı bir iyileşme tespit edememişlerdir (167). Periodontitisin klinik özellikleri, KAK ve radyografik olarak değerlendirilen alveoler kemik kaybı ile kendini gösteren periodontal doku desteğinin kaybı, periodontal cep oluşumu ve diş eti kanamasının varlığını içerir (1). Periodontitiste bu klinik özellikleri değerlendirmek ve çalışmalarda standardizasyonu sağlayabilmek için çeşitli indeksler kullanılmaktadır. Pİ, Gİ, SCD, SK ve KAS indekslerde sık kullanılan periodontal parametrelerdir. Çalışmamızda da kullanılan bu indeksler periodontal hastalık varlığında artış gösterir ve bununla birlikte diyabetin periodontisteki yıkımı şiddetlendirmesiyle bu klinik indeks değerleri de etkilenebilmektedir. Kardeşler ve ark.'nın (2010) yaptığı bir çalışmada diyabetli ve sağlıklı bireylere uygulanan BPT sonrasında SCD, SK ve Pİ değerlerinde iyileşme olduğu gözlenmiştir (168). Aynı şekilde Chen ve ark.'nın (2012) yaptığı başka bir çalışmada diyabetli periodontitis hastalarında BPT sonrası SCD, SK, KAS ve Pİ değerlerinde azalma görüldüğü; periodontal ve sistemik enflamatuvar durumun

iyileştiği bildirilmiştir. Kontrol grubuna sadece OHE verilmiş olup bunun sonucunda Pİ ve SK değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı dūřuřlar gōzlenmiřtir (169). Kaur ve ark. (2015) diyabetli periodontitis hastalarını BPT alan grup (test) ve BPT almayan grup (kontrol) olarak çalışmaya dahil etmişlerdir. BPT almayan grupta 6. aydaki kontrol seansında Pİ değerlerinde herhangi bir farklılık gōrōlmezken, Gİ, SCD, KAS ve SK değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gōzlenmiřtir. BPT alan grupta ise 3 ve 6. ayda başlangıç değerlerine gōre tōm klinik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gōzlenmiřtir (170). BPT'nin periodontal hastalıkların tedavisindeki etkinliği literatōrdeki çalışmalar tarafından defalarca desteklenmiştir. Çalışmamızda diyabetli periodontitis hastalarına BPT uyguladıktan sonra tōm gruplardaki klinik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gōrōlmesi literatōrdeki diğer çalışma sonuçlarıyla paraleldi. Pİ, Gİ, SK, SCD ve KAS değerlerinin gruplar arası analizlerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ancak Pİ, Gİ ve SK değerleri grup içi değerlendirildiğinde hem test hem kontrol grubunda 1, 4 ve 12. haftalarda; SCD değerlerinde ise 4 ve 12. haftalarda başlangıç değerlerine gōre istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olduğu gōrōldō. Klinik ataşman seviyesi değerleri, grup içi değerlendirmelerde test grubunda başlangıç-4.hafta arasında azalma gōstermesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değilken; başlangıç-12. hafta arasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Aynı şekilde kontrol grubu KAS'ındaki grup içi değerlendirmelerde ise hem başlangıç-4.hafta arasında hem de başlangıç-12. hafta arasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Diyabetik hastalarda periodontal hastalık yōnetimi her zaman zor olup periodontal hastalıkların tedavisi BPT'yle sınırlanmıştır (171–173). Sert ve yumuşak doku greftleri (109), doğal veya sentetik membranlar (110), bōyōme faktōrleri, kōk hōcreler (111), hastanın kendi kanından elde edilen trombosit konsantresi ve HA gibi yardımcı ajanlar hem sert hem de yumuşak dokular dahil olmak ūzere periodontal rejenerasyonun ōnemli ōlōde arttırılması ve BPT'nin etkinliğinin arttırılması konusunda oldukça umut verici sonuçlara sahiptir (112–117). HA'nın bakteriyostatik (174), hidroskopik (175), anti-ōdematōz (176) ve anti-enflamatuvar (20) ōzelliklerinden dolayı HA bazlı biyomateriyallerin geliştirilmesi ve uygulanmasında ilerlemeler kaydedilmiştir (147). Hiyalōronik asidin yara iyileşmesini desteklemesinin yanısıra bakteriyostatik aktivitesi, biyoyumluluğu, immōnojenik olmayan ōzelliđi ve gōvenli

kullanılabilirliği sebebiyle yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda (174,177–181), HA'nın periodontal cerrahi ve cerrahi olmayan tedavide ideal bir destekleyici ajan olduğu öne sürülmüştür. HA jelinin 1 ay boyunca günde iki kez periodontitisli hastalarda lokal kullanımı diş eti epitelinin proliferasyon indeksini (Ki-67 antijeninin ekspresyonu), enflamatuvar süreci ve periodontal lezyonları iyileştirmiştir (182). Eick ve ark. (2013) topikal HA'nın farklı moleküler ağırlıklarının periodontal iyileşmeye etkisini değerlendirmişlerdir. Test grubuna BPT'den hemen sonra, tüm periodontal ceplere %0.8'lik HA (1800 kDa) içeren bir jel uygulanmış olup takip eden 14 gün boyunca hastalara günde iki kez diş eti kenarına %0.2'lik HA (1000 kDa) jel uygulanmıştır. Test grubu, kontrol grubu (sadece BPT) ile karşılaştırıldığında; SCD azalmada ve periodontopatojenler (*Campylobacter*, *Prevotella intermedia* ve *Porphyromonas gingivalis* gibi) tarafından yeniden kolonizasyonun önlenmesinde HA'nın olumlu etkisi gösterilmiştir (156). Yüksek moleküler ağırlıklı HA formunun, *P. gingivalis* ile indüklenen IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4 ve IL-10 sitokinlerin üretimini doza bağlı bir şekilde inhibe ettiği gözlenirken, düşük moleküler ağırlıklı HA'nın böyle bir etkisi görülmemiştir (183). Yang ve ark. (177) HA bazlı hidrojel, anti-enflamatuvar etkiler gösterdiğini ve kronik diyabetik yaralarda anjiyogenezisi desteklediğini gözlemlemişlerdir. Diyabetin, periodontal tedaviyi negatif etkilemesi ve HA'nın kronik diyabetik yaralarda iyileşmeye katkısının bulunması sebebiyle; HA'nın çalışmalar tarafından desteklenen moleküler özelliklerini göz önünde bulundurduğumuzda, diyabetli periodontitis hastalarında BPT'ye yardımcı bir ajan olarak faydalarını araştırmayı amaçladık. Johannsen ve ark. (2009), 0,2 mL %0.8'lik HA jelin (başlangıçta ve 1 hafta sonra) iki kere test grubuna subgingival uygulamasının, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında HA'nın test grubunda kanamayı önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir (184). Benzer şekilde, Polepalle ve ark. (2015), küçük azı ve köpek dişlerine BPT'yi takiben ve tedaviden 1 hafta sonra subgingival 0,2 mL %0.8'lik HA jel uygulamasının yalnızca BPT uygulanan grupla karşılaştırdıklarında SK, Pİ ve KAK değerlerinde HA'nın önemli bir azalmaya yol açtığını göstermişlerdir (185). Yukarıdaki çalışmalarla aynı tedaviyi kullanan Gontiya ve ark. (2012), periodontitis hastalarında %0.2'lik HA jelin subgingival uygulamasının, kontrol grubuna kıyasla Gİ ve kanama indeksini iyileştirdiğini göstermiştir (23). Chauhan ve ark. (2013) yaptıkları bir çalışmada periodontitis hastalarını üç gruba ayırmışlardır. Birinci gruba sadece BPT, ikinci gruba BPT+HA jel, üçüncü gruba ise BPT+klorheksidin jel uygulanmış olup; bu

gruplar arasında 1 ve 3. aydaki kontrollerde Pİ ve Gİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (186). Lobato ve ark.'nın (2019) periodontitis hastalarına BPT'ye ek olarak %0.8'lik HA jel uyguladığı benzer tasarımlı bir çalışmada; SK değerleri test grubunda anlamlı derecede daha düşük bulunurken, KAS ve SCD değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (187). Rajan ve ark. (2014), kronik periodontitisli hastalarda BPT'den hemen sonra ve tedaviden 1 hafta sonra uygulanan HA'nın periodontal sağlık üzerinde faydasının olduğunu göstermişlerdir. BPT'ye ek olarak HA uygulanan grupta, yalnızca BPT uygulanan gruba kıyasla tedaviden 4 hafta sonra SK ve SCD değerlerinde, tedaviden 12 hafta sonra SK, SCD ve KAS değerlerinde önemli bir iyileşme saptanmıştır (188).

Bizde Johannsen, Polepalle ve Eick'in yaptıkları çalışmalara benzer şekilde %0.8'lik HA jeli, BPT'den hemen sonra ve tedaviden 1 hafta sonra subgingival olarak uygulamayı tercih ettik. Çalışmamızın sonuçlarında Labota ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer şekilde test ve kontrol grubu arasında SCD ve KAS değerleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Bunlara ek olarak SK değerlerine bakıldığında test grubunda, kontrol grubuna kıyasla 4 ve 12. haftalarda daha düşük değerler gözlenmiş olup bu farklılık anlamlı bulunmadı. SK değerlerinin test grubunda daha düşük çıkması HA'nın anti-enflamatuvar ve bakteriyostatik özelliklerinin periodontal enflamasyon ve kanamanın azalmasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir (118,124). Klinik parametreler açısından tüm zaman dilimlerinde gruplar arası bir farklılık tespit edilmemesi, BPT'nin diyabetli periodontitis hastalarında temel tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

Literatürde BPT sonrası subgingival HA jel uygulanmasının yara iyileşmesi üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla hastaya özgü faktörleri ortadan kaldırmak, gruplar arasında benzer iyileşme koşulları sağlamak ve sonuçların daha standardize edilebilmesi amacıyla split-mouth çalışma tasarımı önerilmektedir (24,189–191). Çalışmaya dahil edilen hastalarda periodontal hastalıktan etkilenen bölgelerin simetrik olması nedeniyle, split-mouth çalışma modeli tedavinin sonuçlarını değerlendirmede daha başarılıdır ve daha az örneklem büyüklüğüne ihtiyaç duyulur (190). Xu, Rajan, Polepalle, Koshal, Johannsen, Engström ve Bevilacqua gibi birçok araştırmacı HA'nın BPT'ye etkisini split-mouth çalışma dizaynıyla araştırmışlardır. Literatürdeki bu bilgiler

doğrultusunda hastaların çeneleri sağ ve sol olarak ayrılacak biçimde split-mouth çalışma tasarımı oluşturularak HA'nın BPT üzerine etkisini araştırdık. Bu nedenle çalışmamızdaki split-mouth tasarımdan dolayı kontrol ve test grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından farklılık bulunmadı.

Periodontitisin patofizyolojisi, birçok enflamatuvar sitokin, doku hücreleri ve bağışıklık hücreleri arasındaki etkileşim sonucunda oluşur. İmmün yanıtlarla düzenlenen sitokin dengesi, enflamasyonun stabilitesi ve ilerlemesinde önemli bir role sahiptir (192). İnterlökin-6, bakteriyel enfeksiyona karşı konak yanıtının düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir sitokin olup (193) periodontitisli hastalarda IL-6 seviyeleri hastalığın yaygınlığı ile ilişkilidir (194,195). Yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda yüksek serum IL-6 seviyeleri tespit edilmiştir ve serum IL-6 seviyelerinin gelecekte tip 2 diyabet oluşumunu öngördüğü gösterilmiştir (196,197). Diyabette oluşan ileri glikasyon son ürünlerinin, gelişmiş glikasyon son ürünleri reseptörüne bağlanmasıyla interlökin-6 dahil olmak üzere pro-enflamatuvar sitokinlerin seviyeleri artar (198). Çalışmamız BPT'ye ek olarak subgingival HA jel uygulamasının DOS'ta IL-6 seviyesine bakılarak periodontal enflamasyonu değerlendiren ilk çalışmadır. Keles ve ark. (2020) periodontitisli ve sağlıklı hastalarda IL-6 değerlerini karşılaştırmış olup periodontitis hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır. Periodontitis hastalarına BPT uygulanması sonucunda 1 ve 3. aylardaki kontrollerde başlangıç değerlerine kıyasla IL-6 değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş olup 1 ile 3. ay arasındaki IL-6 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (106). Kharkar ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada (2021) BPT'ye ek olarak uygulanan fotodinamik tedavinin etkilerini, BPT öncesi ve sonrası 3. ayda IL-6, IL-8 ve IL-10 değerlerine bakarak değerlendirilmiştir. Test grubunda IL-6 ve IL-8 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma; IL-10 değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış bildirilmiştir (199). Aynı şekilde Mrasori ve ark.'nın (2021) yaptığı çalışmada diyabetli periodontitis hastalarında BPT, düşük dozda lazerle desteklendiğinde IL-6 seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (200). Santos ve ark. (2020), diyabetli periodontitis hastalarında BPT'ye ek olarak omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri ve düşük doz aspirin takviyesinin etkilerini değerlendirmişlerdir. Başlangıç periodontal tedaviden sonraki 2 ay süresince günde 3 gr balık yağı ve 100 mg aspirin kullanan test grubunda

IL-6 değerlerinde azalma gözlenirken kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (201). Wang ve ark. (2019) diyabetik ve periodontitisli ratları 3 tedavi grubuna ayırmış olup birinci tedavi grubunda ratlar doğal sürece bırakılmıştır, ikinci tedavi grubunda ratlar BPT almıştır, üçüncü ve son tedavi grubunda ratlar BPT'ye ek olarak %2'lik minosiklin hidroklorür ve sistemik metronidazol-amoksisilin takviyeleri almışlardır. Bu gruplar karşılaştırıldığında diyabetik ve periodontitisli ratlar için BPT kısa vadede serum IL-6 seviyelerini yükseltmiştir, ancak uzun vadede BPT'nin tüm enflamatuvar durumu azalttığı gösterilmiştir. Ek olarak birinci tedavi grubu ile üçüncü tedavi grubu karşılaştırıldığında üçüncü tedavi grubundaki ratlarda IL-6 seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir (202). Rabelo ve ark. (2021) yaptıkları çalışmada periodontitis hastalarını glisemik değerlerine göre; hiperglisemik periodontitis hastaları, prediyabetik periodontitis hastaları, normoglisemik periodontitis hastaları olacak şekilde 3 gruba ayırmışlardır. Hastalara BPT uygulandıktan 30 gün sonra DOS, serum ve tükürük örneklerinde IL-1 β , IL-8, IL-6, IL-2, IL-5, IL-4, IL-10, IFN- γ , granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör ve TNF- α değerlerini incelemişlerdir. Tedavi öncesi ve sonrası sitokin değerlerine bakıldığında, hiperglisemik periodontitis hasta grubunda IL-1 β (DOS ve tükürük) ve IL-8 (serum) değerlerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup tüm gruplarda tedavi sonrası DOS'daki IL-1 β ve IFN- γ değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma göstermiştir (203). Çalışmamızda kontrol grubundaki IL-6 değerleri başlangıca göre 4 ve 12. haftada daha düşük gözlenmesine rağmen farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı, test grubunda ise başlangıç-12. hafta arasındaki IL-6 değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunurken; başlangıç-4. hafta arasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hiyalüronik asit periodontal enflamasyon sırasında fibroblastlar tarafından pro-enflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , IL-6, IL-8) salgılanmasını inhibe eder (183). Başlangıç-12. hafta arasındaki IL-6 değerlerinin istatistiksel olarak azalmanın anlamlı çıkması periodontal enflamasyonda HA'nın IL-6 üzerindeki rolüyle uyumlu olup idame fazında hastaların periodontal iyileşme sürecinin devam ettiğinin göstergesidir.

HA'nın periodontal tedavide kullanımını bildiren çalışmalar olmasına rağmen periodontal hastalıkla ilgili biyolojik mekanizmalardaki rolü tam olarak anlaşılamamıştır (186). Yapılan çalışmalardaki farklı metodolojiler, periodontitis vaka

tanımları, dahil etme kriterleri, tedavi sıklıkları, takip süreleri, ürün konsantrasyonu ve sonuç ölçümlerinin farklılığı (23,120,155,185,188) karşılaştırmaları zorlaştırmakta olup sınırlandırmaları ortadan kaldırmak için yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Tip 2 diyabetli periodontitis hastalarında başlangıç periodontal tedaviye ek olarak uygulanan hiyalüronik asit jelin diş eti oluğu sıvısındaki IL-6 düzeyine ve klinik parametreler (Pİ, Gİ, SCD, KAS ve SK) üzerine olan etkisinin karşılaştırıldığı çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

- Test ve kontrol gruplarında grup içinde tüm zaman dilimlerine bakıldığında başlangıç, 1,4 ve 12. haftalardaki değerlendirmelerde hastaların klinik periodontal parametre değerlerinde (Pİ, Gİ, SCD, KAS ve SK) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana geldi. Çalışmaya dahil edilen hastalara tedavi başlangıcında oral hijyen eğitimi verilip ve başlangıç periodontal tedavisi yapıldığından bu sonuçların ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

- Test ve kontrol grubunu karşılaştırdığımızda klinik parametreler açısından tüm zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Bu sonuçlara göre başlangıç periodontal tedaviye ek olarak uygulanan HA jelin klinik parametreler açısından anlamlı bir üstünlüğünün bulunmadığı söylenebilir.

- Test ve kontrol grubunda IL-6 seviyelerine bakıldığında gruplar arası BPT sonrası 4 ve 12. haftalarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlendi. Grup içi değerlendirmeler yapıldığında test grubunda başlangıç-12. hafta arasındaki azalması istatistiksel olarak anlamlı bulunurken kontrol grubundaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Test grubunda IL-6 seviyelerindeki değişimin, periodontal enflamasyon sırasında HA'nın pro-enflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını inhibe etmesinden kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

Bu bilgilerin ışığında; periodontal ceplere subgingival HA uygulanması, pro-enflamatuvar sitokinlerin periodonsiyum üzerindeki etkilerini sınırlayarak BPT'nin sonuçlarını iyileştirebilir. Bununla birlikte HA'nın %0.8'lik dozajının terapötik etkileri değerlendirilmiş olup farklı dozajlarının da terapötik etkilerinin karşılaştırılması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda DOS'da pro-enflamatuvar bir sitokin olan IL-6'nın değerlerine bakıldı fakat BPT'ye ek olarak uygulanan HA jelin etkisinin desteklenmesi için anti-enflamatuvar sitokinlerinde değerlendirilmesi faydalı olacaktır.

HA'nın diyabetli periodontitis hastalarında, IL-6 üzerindeki inhibisyon etkisinin idame fazında devam etmesi nedeniyle BPT yanında terapötik bir ajan olarak kullanmını desteklemekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. PN P, M S, N B, T D, M F, DH F, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Periodontol [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Nov 4];89 Suppl 1:S173–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926951/>
2. Gursoy Kahraman Ulvi Mİ. Periodontal status and cytoplasmic enzyme activities in gingival crevicular fluid of type 2 diabetic and/or obese patients with chronic periodontitis - PubMed. J Int Acad Periodontol [Internet]. 2006 [cited 2022 Apr 2];2–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16459882/>
3. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. Newman and Carranza's clinical periodontology 13th edition. Saunders; 2018. 1–994 p.
4. Lindhe J, Lang N. P., Karring T. (2008). Clinical Periodontology and Implant Dentistry. Munksgaard. Oxford: Wiley-Blackwell - Search Results - PubMed [Internet]. [cited 2021 Oct 25]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lindhe+J%2C+Lang+N.+P.%2C+Karring+T.+%282008%29.+Clinical+Periodontology+and+Implant+Dentistry.+Munksgaard.+Oxford%3A+Wiley-Blackwell>
5. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. J Periodontol [Internet]. 2006 Aug [cited 2021 Nov 20];77(8):1289–303. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16881798/>
6. Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y. Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. J Dent Res [Internet]. 2007 Mar [cited 2022 Apr 2];86(3):271–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17314261/>
7. Manouchehr-Pour M, Spagnuolo PJ, Rodman HM, Bissada NF. Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease. J Periodontol [Internet]. 1981 Aug [cited 2021 Nov

20];52(8):410–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7021793/>

8. McMullen JA, Dyke TE Van, Horoszewicz HU, Genco RJ. Neutrophil chemotaxis in individuals with advanced periodontal disease and a genetic predisposition to diabetes mellitus. *J Periodontol* [Internet]. 1981 Apr [cited 2021 Nov 20];52(4):167–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6939837/>
9. GE S, JG C, B Y, RR A, NP L, S O. Monocytic TNF alpha secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol* [Internet]. 1997 [cited 2021 Nov 20];24(1):8–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9049792/>
10. Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti RS, Grbic JT, et al. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1beta and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol* [Internet]. 2004 Sep [cited 2022 Apr 2];75(9):1203–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15515334/>
11. Bonito AJ, Lux L, Lohr KN. Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. *J Periodontol* [Internet]. 2005 Aug [cited 2022 Apr 2];76(8):1227–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16101353/>
12. Yap KCH, Pulikkotil SJ. Systemic doxycycline as an adjunct to scaling and root planing in diabetic patients with periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health* [Internet]. 2019 Sep 5 [cited 2022 Apr 18];19(1):209. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31488125/>
13. Ambati M, Koduganti R, Reddy PN. Systemic lycopene as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Soc Prev Community Dent* [Internet]. 2015 [cited 2022 Apr 18];5(Suppl 1):25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25984464/>
14. Qureshi A, Bokhari SAH, Haque Z, Baloch AA, Zaheer S. Clinical efficacy of

- scaling and root planing with and without metronidazole on glycemic control: three-arm randomized controlled trial. BMC Oral Health [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Apr 18];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33980234/>
15. Bader Herbert. Adjunctive periodontal therapy: a review of current techniques - PubMed. Dent Today [Internet]. 2010 [cited 2022 Apr 2];94-8-98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20687432/>
 16. Bansal J, Kedige SD, Anand S. Hyaluronic acid: a promising mediator for periodontal regeneration. Indian J Dent Res [Internet]. 2010 Oct [cited 2022 Apr 2];21(4):575-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21187628/>
 17. T S, C W. Stimulation of osteoinduction in bone wound healing by high-molecular hyaluronic acid. Bone [Internet]. 1995 Jan [cited 2022 Apr 2];16(1):9-15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7742090/>
 18. Casale M, Moffa A, Vella P, Sabatino L, Capuano F, Salvinelli B, et al. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. Int J Immunopathol Pharmacol [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2021 Nov 20];29(4):572-82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27280412/>
 19. Engström P-E, Shi X-Q, Tronje G, Larsson A, Welander U, Frithiof L, et al. The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing. J Periodontol [Internet]. 2001 Sep [cited 2022 Apr 2];72(9):1192-200. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11577951/>
 20. Litwiniuk M, Krejner A, Grzela T. Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration. Wounds a Compend Clin Res Pract [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Apr 2];28(3):78-88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26978861/>
 21. Briguglio F, Briguglio E, Briguglio R, Cafiero C, Isola G. Treatment of infrabony periodontal defects using a resorbable biopolymer of hyaluronic acid: a randomized clinical trial. Quintessence Int [Internet]. 2013 [cited 2022 Apr

- 2];44(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23444204/>
22. Aydinyurt HS, Akbal D, Altindal D, Bozoglan A, Ertugrul AS, Demir H. Evaluation of biochemical and clinical effects of hyaluronic acid on non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial. *Ir J Med Sci* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Mar 29];189(4):1485–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32436173/>
 23. Gontiya G, Galgali SR. Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study. *J Indian Soc Periodontol* [Internet]. 2012 Apr [cited 2022 Mar 29];16(2):184–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23055583/>
 24. Xu Y, Höfling K, Fimmers R, Frentzen M, Jervøe-Storm PM. Clinical and microbiological effects of topical subgingival application of hyaluronic acid gel adjunctive to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol* [Internet]. 2004 Aug [cited 2022 Mar 29];75(8):1114–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15455740/>
 25. Al-Shammari NM, Shafshak SM, Ali MS. Effect of 0.8% Hyaluronic Acid in Conventional Treatment of Moderate to Severe Chronic Periodontitis. *J Contemp Dent Pract* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 Nov 20];19(5):527–34. Available from: <https://europepmc.org/article/med/29807962>
 26. DW P, RC W. Modulation of host inflammatory mediators as a treatment strategy for periodontal diseases. *Periodontol 2000* [Internet]. 2000 [cited 2021 Oct 25];24(1):239–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11276870/>
 27. BL P, KM H, OJ B, WR M, MB G, MJ D. Pain after periodontal scaling and root planing. *J Am Dent Assoc* [Internet]. 1999 [cited 2021 Oct 25];130(6):801–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10377637/>
 28. ILC C, BL M, TE VD, PM B, H D, P E, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of

- Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Periodontol [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Oct 25];89 Suppl 1:S74–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926944/>
29. NP L, PM B. Periodontal health. J Periodontol [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Oct 25];89 Suppl 1:S9–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926938/>
 30. JG C, G A, T B, ILC C, S J, KS K, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. J Periodontol [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Oct 25];89 Suppl 1(S1):S1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926946/>
 31. G L, U J, LL C, KK G, L P, V J. Periodontal Health and Systemic Conditions. Dent J [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Oct 25];8(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33227918/>
 32. Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. Periodontol 2000 [Internet]. 1997 [cited 2022 Apr 2];14(1):173–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9567971/>
 33. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. J Periodontol [Internet]. 1994 Mar [cited 2022 Apr 2];65(3):260–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8164120/>
 34. Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. Expert Rev Mol Med [Internet]. 2013 [cited 2021 Nov 15];15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23915822/>
 35. Di Benedetto A, Gigante I, Colucci S, Grano M. Periodontal disease: linking the primary inflammation to bone loss. Clin Dev Immunol [Internet]. 2013 [cited 2021 Nov 15];2013. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23762091/>
 36. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, et al.

- Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Apr 15];47 Suppl 22(Suppl 22):4–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32383274/>
37. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest* [Internet]. 1976 Mar 1 [cited 2021 Nov 15];34(3):235–49. Available from: <https://europepmc.org/article/med/765622>
 38. Lindhe J, Parodi R, Liljenberg B, Fornell J. Clinical and structural alterations characterizing healing gingiva. *J Periodontal Res* [Internet]. 1978 [cited 2021 Nov 16];13(5):410–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/151129/>
 39. Kurgan S, Kantarci A. Molecular basis for immunohistochemical and inflammatory changes during progression of gingivitis to periodontitis. *Periodontol 2000* [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 15];76(1):51–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29194785/>
 40. Lang NP, Matuliene G, Salvi GE, Tonetti MS. Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 2 Volume Set, 6th Edition [Internet]. Vol. 2, Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 2 Volume Set. 2015 [cited 2021 Nov 15]. 1345–1370 p. Available from: <https://www.wiley.com/en-gb/Clinical+Periodontology+and+Implant+Dentistry%2C+2+Volume+Set%2C+6th+Edition-p-9781118940471>
 41. Kurtiş B, Tüter G, Serdar M, Akdemir P, Uygur C, Firatli E, et al. Gingival crevicular fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor-alpha in patients with chronic and aggressive periodontitis. *J Periodontol* [Internet]. 2005 Nov [cited 2021 Nov 15];76(11):1849–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16274303/>
 42. Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ. The role of T cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity. *Periodontol 2000* [Internet]. 2007 Feb [cited 2021 Nov 15];43(1):14–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17214833/>

43. Kinane DF, Lappin DF. Clinical, pathological and immunological aspects of periodontal disease. *Acta Odontol Scand* [Internet]. 2001 Jun [cited 2021 Nov 16];59(3):154–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11501884/>
44. GC A. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* [Internet]. 1999 [cited 2021 Oct 25];4(1):1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10863370/>
45. MS T, H G, KS K. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Nov 4];89 Suppl 1:S159–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926952/>
46. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Nov 17];89 Suppl 1:S159–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926952/>
47. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Apr 3];89 Suppl 1:S159–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926952/>
48. Herrera D, Alonso B, de Arriba L, Santa Cruz I, Serrano C, Sanz M. Acute periodontal lesions. *Periodontol 2000* [Internet]. 2014 [cited 2022 Mar 26];65(1):149–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24738591/>
49. Cobb CM, Ferguson BL, Keselyak NT, Holt LA, MacNeill SR, Rapley JW. A TEM/SEM study of the microbial plaque overlying the necrotic gingival papillae of HIV-seropositive, necrotizing ulcerative periodontitis. *J Periodontal Res* [Internet]. 2003 Apr [cited 2022 Mar 26];38(2):147–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12608909/>
50. Umeizudike KA, Savage KO, Ayanbadejo PO, Akanmu SA. Severe presentation of necrotizing ulcerative periodontitis in a Nigerian HIV-positive patient: a case

- report. *Med Princ Pract* [Internet]. 2011 May [cited 2022 Mar 26];20(4):374–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21577000/>
51. Barasch A, Gordon S, Geist RY, Geist JR. Necrotizing stomatitis: report of 3 *Pseudomonas aeruginosa*-positive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2022 Mar 26];96(2):136–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12931084/>
 52. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Nov 17];45 Suppl 20:S171–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926486/>
 53. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 [cited 2021 Nov 17];37 Suppl 1:S5–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24357214/>
 54. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2002 [cited 2022 Apr 19];40(1):78–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11916276/>
 55. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ* [Internet]. 2006 Jul 18 [cited 2022 Apr 19];175(2):165–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16847277/>
 56. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2009 [cited 2022 Apr 19];373(9677):1773–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19465232/>
 57. Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* [Internet]. 2005 May [cited 2021 Nov 18];36(3):197–209. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15925010/>

58. Montonen J, Knekt P, Järvinen R, Reunanen A. Dietary antioxidant intake and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Feb [cited 2021 Nov 18];27(2):362–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14747214/>
59. Guthrie RA, Guthrie DW. Pathophysiology of diabetes mellitus. *Crit Care Nurs Q* [Internet]. 2004 [cited 2022 Apr 19];27(2):113–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15137354/>
60. Clark NG, Fox KM, Grandy S. Symptoms of diabetes and their association with the risk and presence of diabetes: findings from the Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD). *Diabetes Care* [Internet]. 2007 Nov [cited 2022 Apr 19];30(11):2868–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17712027/>
61. Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Ríos-Santos J V., Velasco-Ortega E, Cisneros-Cabello R, Poyato-Ferrera M. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *Int Endod J* [Internet]. 2005 Aug [cited 2022 Mar 28];38(8):564–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16011776/>
62. Medici F, Hawa M, Ianari A, Pyke DA, Leslie RDG. Concordance rate for type II diabetes mellitus in monozygotic twins: actuarial analysis. *Diabetologia* [Internet]. 1999 [cited 2021 Nov 18];42(2):146–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10064093/>
63. Dana T Graves HA-M. Evidence that diabetes mellitus aggravates periodontal diseases and modifies the response to an oral pathogen in animal models - PubMed. *Compend Contin Educ Dent* [Internet]. 2004 [cited 2021 Nov 18];38–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15645885/>
64. Debora C Matthews. The relationship between diabetes and periodontal disease - PubMed. *J Can Dent Assoc* [Internet]. 2002 [cited 2021 Nov 18];68-161–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11911811/>
65. Lin Y, Sun Z. Current views on type 2 diabetes. *J Endocrinol* [Internet]. 2010 Jan

[cited 2022 Apr 19];204(1):1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19770178/>

66. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* [Internet]. 1993 Nov 1 [cited 2022 Apr 19];42(11):1663–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8405710/>
67. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol* [Internet]. 1998 [cited 2021 Nov 20];3(1):51–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9722690/>
68. Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis: oral complication of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2013 Dec [cited 2021 Nov 20];42(4):849–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24286953/>
69. E W, H R, G B, P J, J L. The effect of periodontal therapy in diabetics. Results after 5 years. *J Clin Periodontol* [Internet]. 1996 [cited 2022 Mar 29];23(2):92–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8849844/>
70. Harris SB, Petrella RJ, Lambert-Lanning A, Leadbetter W, Cranston L. Lifestyle management for type 2 diabetes. Are family physicians ready and willing? *Can Fam Physician*. 2004 Sep;50(SEP.):1235–43.
71. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus - PubMed. *Diabetes Care* [Internet]. 1993 [cited 2021 Nov 20];329–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8422804/>
72. Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2006 Jan [cited 2021 Nov 20];20(1):59–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16389170/>
73. Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *J Clin Periodontol*

- [Internet]. 2008 Sep [cited 2021 Nov 20];35(8 Suppl):398–409. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18724865/>
74. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol 2000* [Internet]. 2007 Jun [cited 2021 Nov 20];44(1):127–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17474930/>
 75. Ahmed N. Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2005 Jan [cited 2021 Nov 20];67(1):3–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15620429/>
 76. Lalla E, Lamster IB, Drury S, Fu C, Schmidt AM. Hyperglycemia, glycoxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontol 2000* [Internet]. 2000 [cited 2021 Nov 20];23(1):50–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11276765/>
 77. Takeda M, Ojima M, Yoshioka H, Inaba H, Kogo M, Shizukuishi S, et al. Relationship of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetes patients. *J Periodontol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2021 Nov 20];77(1):15–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16579698/>
 78. Research, Science and Therapy Committee of The American Academy of Periodontology. Position Paper; Diabetes and Periodontal Diseases. *J Periodontol* [Internet]. 1999 Aug [cited 2021 Nov 20];70(8):935–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29539858>
 79. Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, et al. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol* [Internet]. 1997 Feb [cited 2021 Nov 20];68(2):127–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9058329/>
 80. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2016 Jan 1

- [cited 2021 Nov 20];39 Suppl 1:S13–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26696675/>
81. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2003 Aug [cited 2021 Nov 20];3(5):705–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12880371/>
 82. Tilg H, Hotamisligil GS. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology* [Internet]. 2006 [cited 2021 Nov 20];131(3):934–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16952562/>
 83. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol* [Internet]. 2005 Nov [cited 2021 Nov 20];76(11 Suppl):2075–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16277579/>
 84. Holm-Pedersen P, Löe H. Flow of gingival exudate as related to menstruation and pregnancy. *J Periodontal Res* [Internet]. 1967 [cited 2021 Nov 21];2(1):13–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4229968/>
 85. Hatipoğlu H. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) Elde Etme Sürecine Etki Eden Potansiyel Faktörler . *EÜ Dişhek Fak Derg* [Internet]. 2010 [cited 2021 Nov 21];69–81. Available from: <https://eudfd.org/jvi.aspx?pdire=eudfd&plng=tur&un=EUDFD-91885&look4=>
 86. Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. *Periodontol 2000* [Internet]. 2003 [cited 2021 Nov 21];31:43–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12656995/>
 87. Ebersole JL. Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontol 2000* [Internet]. 2003 [cited 2021 Nov 21];31:135–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12657000/>
 88. Pöllänen MT, Salonen JI, Uitto VJ. Structure and function of the tooth-epithelial interface in health and disease. *Periodontol 2000* [Internet]. 2003 [cited 2021 Nov

- 21];31:12–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12656993/>
89. CIMASONI, G. Crevicular fluid updated. Monogr oral Sci [Internet]. 1983 [cited 2021 Nov 21];12:24-28,104-123. Available from: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10021881577>
 90. Challacombe SJ, Russell MW, Hawkes J. Passage of intact IgG from plasma to the oral cavity via crevicular fluid. Clin Exp Immunol [Internet]. 1978 Dec [cited 2022 Apr 19];34(3):417–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/105828/>
 91. Uitto VJ. Gingival crevice fluid--an introduction. Periodontol 2000 [Internet]. 2003 [cited 2022 Mar 29];31:9–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12656992/>
 92. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. J Periodontol [Internet]. 1965 [cited 2021 Nov 21];36:177–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14296927/>
 93. Page RC. Host Response Tests for Diagnosing Periodontal Diseases. J Periodontol [Internet]. 1992 Apr [cited 2022 Apr 19];63 Suppl 4S(4 Suppl):356–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29539690>
 94. Mire-Sluis AR, Gaines-Das R, Thorpe R. Immunoassays for detecting cytokines: what are they really measuring? J Immunol Methods [Internet]. 1995 Oct 26 [cited 2022 Apr 19];186(2):157–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7594615/>
 95. Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods [Internet]. 2004 [cited 2022 Apr 19];289(1–2):1–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15251407/>
 96. Qadri T, Poddani P, Javed F, Tunér J, Gustafsson A. A short-term evaluation of Nd:YAG laser as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of

- periodontal inflammation. J Periodontol [Internet]. 2010 Aug [cited 2021 Nov 21];81(8):1161–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20397904/>
97. Taylor JJ, Preshaw PM, Donaldson PT. Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. Periodontol 2000 [Internet]. 2004 [cited 2021 Nov 21];35:158–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15107062/>
 98. Stoller NH, Karras DC, Johnson LR. Reliability of crevicular fluid measurements taken in the presence of supragingival plaque. J Periodontol [Internet]. 1990 Nov [cited 2021 Nov 21];61(11):670–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2254832/>
 99. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. Chest [Internet]. 2000 [cited 2021 Nov 27];118(2):503–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10936147/>
 100. Takashiba S, Naruishi K, Murayama Y. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. J Periodontol [Internet]. 2003 Jan [cited 2021 Nov 27];74(1):103–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12593604/>
 101. Yeğen Berrak Ç. Oxytocin and hypothalamo-pituitaryadrenal axis. Marmara Pharm Journa [Internet]. 2010 [cited 2021 Nov 21];61–6. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/165979>
 102. Kishimoto T. The biology of interleukin-6 . Blood [Internet]. 1989 [cited 2021 Nov 21];1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2473791/>
 103. Kishimoto T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. Blood [Internet]. 1995 [cited 2021 Nov 21];1243–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7632928/>
 104. Vieira GHA, Carolina A, Rivas A, Figueiredo K, Luis C, Ferreira F, et al. Specific inhibition of IL-6 receptor attenuates inflammatory bone loss in experimental periodontitis. J Periodontol [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 May

- 5];92(10):1460–9. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/JPER.20-0455>
105. Cole CM, Sundararaj KP, Leite RS, Nareika A, Slate EH, Sanders JJ, et al. A trend of increase in periodontal interleukin-6 expression across patients with neither diabetes nor periodontal disease, patients with periodontal disease alone, and patients with both diseases. *J Periodontal Res* [Internet]. 2008 Dec [cited 2021 Nov 21];43(6):717–22. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18627438/>
 106. Keles Yucel ZP, Keles GC, Avci B, Cetinkaya BO. Nonsurgical Periodontal Therapy Reduces Salivary and Gingival Crevicular Fluid YKL-40 and IL-6 Levels in Chronic Periodontitis. *Oral Health Prev Dent* [Internet]. 2020 Sep 4 [cited 2022 Apr 19];18(1):815–22. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32895666/>
 107. Kurtiş B, Develiöglu H, Taner IL, Baloş K, Tekin IO. IL-6 levels in gingival crevicular fluid (GCF) from patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), adult periodontitis and healthy subjects. *J Oral Sci* [Internet]. 1999 [cited 2022 Apr 19];41(4):163–7. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10693291/>
 108. Johnson RB, Serio FG. Leptin within healthy and diseased human gingiva. *J Periodontol* [Internet]. 2001 Sep [cited 2021 Nov 21];72(9):1254–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11577959/>
 109. García-Gareta E, Coathup MJ, Blunn GW. Osteoinduction of bone grafting materials for bone repair and regeneration. *Bone* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2021 Nov 27];81:112–21. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26163110/>
 110. Loh QL, Choong C. Three-dimensional scaffolds for tissue engineering applications: role of porosity and pore size. *Tissue Eng Part B Rev* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2022 Mar 16];19(6):485–502. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23672709/>

111. Zedde P, Cudoni S, Giachetti G, Manunta ML, Masala G, Brunetti A, et al. Subchondral bone remodeling: comparing nanofracture with microfracture. An ovine in vivo study. *Joints* [Internet]. 2016 [cited 2022 Mar 16];4(2):87–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27602348/>
112. Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Laurell L, et al. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2005 Oct [cited 2021 Nov 27];32(10):1096–107. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16174275/>
113. Kaner D, Bernimoulin JP, Hopfenmüller W, Kleber BM, Friedmann A. Controlled-delivery chlorhexidine chip versus amoxicillin/metronidazole as adjunctive antimicrobial therapy for generalized aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2007 Oct [cited 2021 Nov 27];34(10):880–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17850607/>
114. Yilmaz S, Kut B, Gursöy H, Eren-Kuru B, Noyan U, Kadir T. Er:YAG laser versus systemic metronidazole as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy: a clinical and microbiological study. *Photomed Laser Surg* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2022 Mar 16];30(6):325–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22509738/>
115. Purucker P, Mertes H, Goodson JM, Bernimoulin J-P. Local versus systemic adjunctive antibiotic therapy in 28 patients with generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol* [Internet]. 2001 Sep [cited 2022 Mar 16];72(9):1241–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11577957/>
116. van Winkelhoff AJ, van Steenberghe TJM, de Graaff J. The role of black-pigmented *Bacteroides* in human oral infections. *J Clin Periodontol* [Internet]. 1988 [cited 2021 Nov 27];15(3):145–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3280611/>

117. Xajigeorgiou C, Sakellari D, Slini T, Baka A, Konstantinidis A. Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2006 Apr [cited 2022 Mar 16];33(4):254–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16553634/>
118. Bertl K, Bruckmann C, Isberg PE, Klinge B, Gotfredsen K, Stavropoulos A. Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2022 Apr 16];42(3):236–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25640222/>
119. Moseley R, Waddington RJ, Embery G. Hyaluronan and its potential role in periodontal healing. *Dent Update* [Internet]. 2002 [cited 2021 Nov 21];29(3):144–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11989392/>
120. Sharma V, Gupta R, Dahiya P, Kumar M. Comparative evaluation of coenzyme Q 10-based gel and 0.8% hyaluronic acid gel in treatment of chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Apr 13];20(4):374–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28298817/>
121. Brown JA. The role of hyaluronic acid in wound healing's proliferative phase. *J Wound Care* [Internet]. 2004 [cited 2021 Nov 20];13(2):48–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14999988/>
122. Frenkel JS. The role of hyaluronan in wound healing. *Int Wound J* [Internet]. 2014 [cited 2021 Nov 20];11(2):159–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22891615/>
123. J. Necas LB. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Vet Med (Praha)* [Internet]. 2008 [cited 2022 Mar 16];397–411. Available from: [https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:ge6_R4n2pfsJ:scholar.google.com/+Necas,+J.+B.+L.+B.+P.,+et+al.+%22Hyaluronic+acid+\(hyaluronan\):+a+review.%22+Veterinari+medicina+53.8+\(2008\):+397-411.&hl=tr&as_sdt=0,5](https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:ge6_R4n2pfsJ:scholar.google.com/+Necas,+J.+B.+L.+B.+P.,+et+al.+%22Hyaluronic+acid+(hyaluronan):+a+review.%22+Veterinari+medicina+53.8+(2008):+397-411.&hl=tr&as_sdt=0,5)
124. Dahiya P, Kamal R. Hyaluronic Acid: a boon in periodontal therapy. *N Am J*

- Med Sci [Internet]. 2013 May [cited 2021 Nov 20];5(5):309–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23814761/>
125. Suzuki T, Kumamoto H, Ooya K, Motegi K. Expression of inducible nitric oxide synthase and heat shock proteins in periapical inflammatory lesions. J Oral Pathol Med [Internet]. 2002 [cited 2021 Nov 20];31(8):488–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12220357/>
126. Balazs E A. Physical chemistry of hyaluronic acid - PubMed. Fed Proc [Internet]. 1958 [cited 2021 Nov 20];1086–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13619778/>
127. Balazs EA, Bland PA, Denlinger JL, Goldman AI, Larsen NE, Leshchiner EA, et al. Matrix engineering. Blood Coagul Fibrinolysis [Internet]. 1991 [cited 2022 Mar 16];2(1):173–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1772987/>
128. Waddington RJ, Moseley R, Embery G. Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. Oral Dis [Internet]. 2000 [cited 2021 Nov 21];6(3):138–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10822357/>
129. Sutherland IW. Novel and established applications of microbial polysaccharides. Trends Biotechnol [Internet]. 1998 [cited 2021 Nov 20];16(1):41–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9470230/>
130. Rayahin JE, Buhrman JS, Zhang Y, Koh TJ, Gemeinhart RA. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially influence macrophage activation. ACS Biomater Sci Eng [Internet]. 2015 Dec 14 [cited 2021 Nov 27];1(7):481–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26280020/>
131. Eick S, Renatus A, Heinicke M, Pfister W, Stratul S-I, Jentsch H. Hyaluronic Acid as an adjunct after scaling and root planing: a prospective randomized clinical trial. J Periodontol [Internet]. 2013 Jul [cited 2022 Mar 16];84(7):941–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23088524/>
132. Pirnazar P, Wolinsky L, Nachnani S, Haake S, Pilloni A, Bernard GW.

- Bacteriostatic effects of hyaluronic acid. *J Periodontol* [Internet]. 1999 Apr [cited 2021 Nov 21];70(4):370–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10328647/>
133. Laurent TC, Laurent UBG, Fraser JR. Functions of hyaluronan. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1995 [cited 2021 Nov 21];54(5):429–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7794055/>
 134. Jentsch H, Pomowski R, Kundt G, Göcke R. Treatment of gingivitis with hyaluronan. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2003 Feb [cited 2021 Nov 21];30(2):159–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12622859/>
 135. Gerdin B, Hällgren R. Dynamic role of hyaluronan (HYA) in connective tissue activation and inflammation. *J Intern Med* [Internet]. 1997 [cited 2021 Nov 21];242(1):49–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9260566/>
 136. Voigt J, Driver VR. Hyaluronic acid derivatives and their healing effect on burns, epithelial surgical wounds, and chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Wound Repair Regen* [Internet]. 2012 May [cited 2021 Nov 21];20(3):317–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22564227/>
 137. Sun LT, Bencherif SA, Gilbert TW, Farkas AM, Lotze MT, Washburn NR. Biological activities of cytokine-neutralizing hyaluronic acid-antibody conjugates. *Wound Repair Regen* [Internet]. 2010 [cited 2021 Nov 21];18(3):302–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20412551/>
 138. Chen WYJ, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen* [Internet]. 1999 [cited 2021 Nov 21];7(2):79–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10231509/>
 139. Weigel PH, Frost SJ, McGary CT, LeBoeuf RD. The role of hyaluronic acid in inflammation and wound healing. *Int J Tissue React* [Internet]. 1988 Jan 1 [cited 2021 Nov 21];10(6):355–65. Available from: <https://europepmc.org/article/med/2855633>

140. Weigel PH, Fuller GM, LeBoeuf RD. A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healing. *J Theor Biol* [Internet]. 1986 Mar 21 [cited 2021 Nov 21];119(2):219–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3736072/>
141. Wight TN, Kinsella MG, Qwarnström EE. The role of proteoglycans in cell adhesion, migration and proliferation. *Curr Opin Cell Biol* [Internet]. 1992 [cited 2021 Nov 21];4(5):793–801. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1419056/>
142. Evanko SP, Angello JC, Wight TN. Formation of hyaluronan- and versican-rich pericellular matrix is required for proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 1999 [cited 2021 Nov 21];19(4):1004–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10195929/>
143. Brecht M, Mayer U, Schlosser E, Prehm P. Increased hyaluronate synthesis is required for fibroblast detachment and mitosis. *Biochem J* [Internet]. 1986 [cited 2021 Nov 21];239(2):445–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3101667/>
144. Prosdocimi M, Bevilacqua C. Exogenous hyaluronic acid and wound healing: an updated vision. *Panminerva Med* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2021 Nov 21];54(2):129–35. Available from: <https://europepmc.org/article/med/22525567>
145. Perng CK, Wang YJ, Tsi CH, Ma H. In vivo angiogenesis effect of porous collagen scaffold with hyaluronic acid oligosaccharides. *J Surg Res* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2021 Nov 21];168(1):9–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20080258/>
146. West DC, Hampson IN, Arnold F, Kumar S. Angiogenesis induced by degradation products of hyaluronic acid. *Science* [Internet]. 1985 [cited 2021 Nov 21];228(4705):1324–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2408340/>
147. Fraser JRE, Laurent TC, Laurent UBG. Hyaluronan: its nature, distribution,

- functions and turnover. *J Intern Med* [Internet]. 1997 [cited 2021 Nov 21];242(1):27–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9260563/>
148. Foschi D, Castoldi F, Radaelli E, Abelli P, Calderini G, Rastrelli A, et al. Hyaluronic acid prevents oxygen free-radical damage to granulation tissue: a study in rats. *Int J Tissue React* [Internet]. 1990 Jan 1 [cited 2021 Nov 21];12(6):333–9. Available from: <https://europepmc.org/article/med/1966392>
 149. Averbeck M, Gebhardt CA, Voigt S, Beilharz S, Anderegg U, Termeer CC, et al. Differential regulation of hyaluronan metabolism in the epidermal and dermal compartments of human skin by UVB irradiation. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2007 Mar [cited 2021 Nov 21];127(3):687–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17082783/>
 150. Margelin D, Medaisko C, Lombard D, Picard J, Fourtanier A. Hyaluronic acid and dermatan sulfate are selectively stimulated by retinoic acid in irradiated and nonirradiated hairless mouse skin. *J Invest Dermatol* [Internet]. 1996 [cited 2021 Nov 21];106(3):505–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8648184/>
 151. Soriano-Lerma A, Magán-Fernández A, Gijón J, Sánchez-Fernández E, Soriano M, García-Salcedo JA, et al. Short-term effects of hyaluronic acid on the subgingival microbiome in peri-implantitis: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Nov 20];91(6):734–45. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/JPER.19-0184>
 152. Baltzis D, Eleftheriadou I, Veves A. Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: new insights. *Adv Ther* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2022 May 9];31(8):817–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25069580/>
 153. Kul Seval. Klinik araştırmalarda örnek genişliği belirleme. *Ekstraplevral* [Internet]. 2011 [cited 2021 Nov 22];129–32. Available from: https://www.toraks.org.tr/site/sf/books/pre_migration/52663a5f77190e2a3b6e75948a2052322d21f70d94f6be9ed01d6f8c85290811.pdf

154. Loe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol* [Internet]. 1967 Nov [cited 2021 Nov 22];38(6):610–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5237684/>
155. Lobato JCRF, Dos Santos Vilhena MA, Izidoro C, Alves RC, Proença L. Single application of 0.8% hyaluronic acid as a coadjuvant of nonsurgical treatment in nonsmoking patients with periodontitis: A split-mouth, randomized, controlled pilot clinical trial. *J Indian Soc Periodontol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2021 Nov 22];23(6):545. Available from: [/pmc/articles/PMC6906898/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3466898/)
156. Eick S, Renatus A, Heinicke M, Pfister W, Stratul S-I, Jentsch H. Hyaluronic Acid as an adjunct after scaling and root planing: a prospective randomized clinical trial. *J Periodontol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2021 Nov 22];84(7):941–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23088524/>
157. J A, I B. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* [Internet]. 1975 Dec 1 [cited 2021 Nov 23];25(4):229–35. Available from: <https://europepmc.org/article/med/1058834>

EKLER

EK-1 ETİK KURUL ONAYI



T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Birimi : Tıbbi Etik Kurul Başkanlığı
Kodu : 2011-KAEK-2
Sayı : 2021/3
Konu : Tıbbi Etik Kurul Kararı

08.01.2021

Sayın; Dr. Öğr. Üyesi Suat Serhan ALTINTEPE DOĞAN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Diş Fakültesi
AFYONKARAHİSAR

İlgi: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 08.01.2021 tarih ve 2021/3 sayılı kararı.

Sorumluluğunuzda yürütülecek olan “**Tip 2 Diyabetli Periodontitis Hastalarında Periodontal Tedaviye Ek Olarak Uygulanan Hiyalüronik Asit Jelin Diş Eti Oluğu Sıvısındaki İnterlökin-6 Düzeyine ve Klinik Parametreler Üzerine Olan Etkisinin Değerlendirilmesi**” başlıklı çalışmanıza ilişkin Sağlık Bakanlığı'nın 13.04.2013 tarih 28617 sayılı Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmeliği ve yayımlanan klavuzlarında belirtilen hususlar dikkate alınmak üzere çalışmanın başlatılabilmesi için yerel etik kurul onayı sonrası **Bakanlık izni** gereklidir.

Bilgilerinize ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Dağıstan Tolga ARIÖZ
Etik Kurul Başkanı



EK:
1-İlgi sayılı karar (1 sayfa)

Ali Çetinkaya kampüsü, Afyon – İzmir Yolu 8.Km 03200 / AFYONKARAHİSAR
Ayrıntılı bilgi için irtibat: Bulent ÜNAL
Telefon: 0. 272.2463301-2463304 Faks: 0. 272.2462707
e-posta: klinikarastirmalar@aku.edu.tr

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Tarihi	08.01.2021	Toplantı Numarası	2021/1	Toplantı Saati	09:00	Etik Kurul Kodu
						2011-KAEK-2

- 3- Dr. Öğr. Üyesi Suat Serhat ALTINTEPE DOĞAN' ın sorumluluğunda yürütülecek olan "Tip 2 Diyabetli Periodontitis Hastalarında Periodontal Tedaviye Ek Olarak Uygulanan Hiyalüronik Asit Jelin Diş Eti Oluğu Sıvısındaki İnterlökin-6 Düzeyine ve Klinik Parametreler Üzerine Olan Etkisinin Değerlendirilmesi" konulu Klinik Araştırmalar için başvuru dosyası incelendi. Araştırma protokolüne uyularak, Sağlık Bakanlığı'nın 13.04.2013 tarih 28617 sayılı Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmeliği ve yayımlanan kılavuzlarında belirtilen hususlar dikkate alınarak, sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere araştırmanın yapılmasında etik sakınca olmadığına toplantıya katılan üyelerin **oy birliği** ile karar verildi.

Dr. Öğr. Üyesi Evrim Suna ARIKAN



EK-2 SAĞLIK BAKANLIĞI ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL
22.02.2021

Sayı : E-68869993-511.06-350476
Konu : 2021-020(ONAY)

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Suat Serhan ALTINTEPE DOĞAN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı
Güvenevler Mah. İsmet İnönü Cad. No: 4
AFYONKARAHİSAR

İlgi : 18.02.2021 tarihli ve E.722439 sayılı başvurunuz.

Sorumlu araştırmacısı olduğunuz, aşağıdaki tabloda bilgileri verilen ilgi klinik araştırma başvuru dosyası ve belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 06.09.2014 tarihli ve 29111 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği gereğince incelenmiş olup **Uzmanlık Tezleri ve/veya Akademik Amaçlı Yapılacak Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Başvuru Formunda** belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur.

Araştırmanın Adı	Tip 2 Diyabetli Periodontitis Hastalarında Periodontal Tedaviye Ek Olarak Uygulanan Hiyalüronik Asit Jelin Diş Eti Oluğu Sıvısındaki İnterlökin-6 Düzeyine Ve Klinik Parametreler Üzerine Olan Etkisinin Değerlendirilmesi
Koordinatör Merkez	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı
Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Dr. Öğretim Üyesi Suat Serhan ALTINTEPE DOĞAN
Protokol tarihi / versiyon no	29.12.2020 V:1,0,0
BGOF tarihi / versiyon no	29.12.2020 V:1,0,0
ORF tarihi / versiyon no	29.12.2020 V:1,0,0
Araştırma Broşürü tarihi / versiyon no	-
Proje Yürütücüsü	-

Bu kapsamda yukarıda ayrıntıları verilen çalışma ile ilgili olarak;

- Araştırmanın başlamaması, iptali veya sonlandırılması halinde tarafımıza bilgi verilmesi,
- Araştırma süresince ortaya çıkan advers olayların/etkilerin tarafımıza bildirilmesi,

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: YnUyZ1AxM0FyZ1Axak1UZ1AxRG83

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>

Sağsuz Mahallesi, 2176 Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA

Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60

e-Posta: halika.iliskiler@titck.gov.tr İnternet Adresi: <https://www.titck.gov.tr>

Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr





T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

- Araştırmanın Helsinki Bildirgesi'nin son metni, İyi Klinik Uygulamalar İlkeleri ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,
- Araştırmada kullanılan her türlü araştırma ürününün ve ürünlerin kullanılmasına mahsus her türlü malzeme ile muayene, tetkik, tahlil ve tedavilerin bedeli için gönüllüden herhangi bir ücret talep edilmemesi,
- Araştırmaya ait yıllık bildirim formunun düzenli olarak Kurumumuza gönderilmesi,
- Sorumlu araştırmacı olarak yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususlarında bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Asım HOCAOĞLU
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: YnUyZ1AxM0FyZ1Axak1UZ1AxRG83

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>

Söğütözü Mahallesi, 2176 Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: halkla_iliskiler@titck.gov.tr İnternet Adresi: <https://www.titck.gov.tr>
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr



EK-3 HASTA ONAM FORMU

Tarih:29.12.2020

Versiyon No:1.0.0

	T.C. AFYONKARAHISAR SAĞLIK BİLİMLERİ UNIVERSİTESİ DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU	
---	--	---

ÇALIŞMANIN ADI: Tip 2 diyabetli periodontitis hastalarında periodontal tedaviye ek olarak uygulanan hiyalüronik asit jelin diş eti oluğu sıvısındaki interlökin-6 düzeyine ve klinik parametreler üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi

ÇALIŞMANIN AMACI:

Diş hekimliği alanında görülen bilimsel gelişmeler ışığında yapacak olduğumuz tez çalışmada tip 2 diyabetli periodontitis hastalarında subgingival hiyalüronik asit kullanımının diş eti oluğu sıvısındaki pro-enflamatuvar molekül olan interlökin-6 düzeyi ve klinik periodontal parametreler üzerine olan etkisinin değerlendirilmesini amaçladık.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için 30 yaş ve üzeri olmak, çalışmadan en az 2 yıl önce ADA kriterlerine göre tip 2 diabetes mellitus (DM) tanısı almış olmak ve HbA1c değerinin 5,7< ve <7 arasında olması, diyabetin sistemik komplikasyonlarına sahip olmamak, ağızda en az 16 dişin varolması ve her kadranda en az 2 dişte 10mm< ve ≥5mm cep derinliği bulunması, dişeti oluğu sıvısının toplanacağı dişte kuron, köprü, dolgu veya boşluk gibi periodontal hastalığa risk yaratan faktörlerin olmaması gibi koşullar aranmaktadır.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Çalışma kriterlerine uyan hastalara diş taşı temizliği yapılarak oral hijyen eğitimi verilecek ve hastalar kontrol seansları ile takip edilecektir. Yeterli plak kontrolünün sağlanmasının ardından hastalara lokal anestezi altında, daha derin periodontal dokuları kapsayan diş taşı temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi işlemleri uygulanacaktır. Başlangıç periodontal tedavinin hemen bitiminde ve bir hafta sonrasında dişeti cebinin içerisine hiyalüronik asit uygulanacaktır.

Bunun yanında tedavi başlangıcında ve tedaviden sonra 1, 4 ve 12. haftalarda klinik periodontal ölçümler yapılacak, tedavi başlangıcında ve tedaviden sonra 4 ve 12. haftalarda diş eti oluğu sıvısı örnekleri alınacaktır.

KARŞILAŞILABİLECEK PROBLEMLER:

İşlem sırasında veya sonrasında karşılaşılabilecek problemler bu kadarla sınırlanmamakla birlikte şu sorunlarla karşılaşılabılır, hassasiyet, ağrı, kanama, şişlik.

TEDAVİ SEÇENEKLERİ NELERDİR?

Alternatif tedavi seçeneği olarak hiyalüronik asit kullanımı olmadan yalnızca başlangıç periodontal tedavi uygulanabilir. Hiyalüronik asit başlangıç periodontal tedaviye ek olarak uygulanan yardımcı bir ajandır, periodontitis tedavisi için kullanımı zorunlu değildir. Hiyalüronik asit kullanılmadığı takdirde başlangıç periodontal tedavisi tek başına yeterli olacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak çalışma doktorunuzun size söylemiş olduğu randevu tarihlerine/kurallara uymaya istekli olmalısınız. Araştırma süresi boyunca herhangi bir sıkıntıyla karşılaşırsanız hekiminize bildirmeniz gereklidir.

GÖNÜLLÜ SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllü sayısı 21'dir.

KATILIMIM NE KADAR SURECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre ortalama 4 aydır.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoldama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05070111780 no'lu telefondan Arş. Gör. Hamide Sevinç KANIK'a başvurabilirsiniz.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki tedaviniz garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki tedaviniz garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?

Çalışmayı destekleyen kurum Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Koordinasyon Birimi'dir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMACILARIN ADLARI, KURUMLARI VE İLETİŞİM NUMARALARI:

Dr. Öğr. Üyesi Suat Serhan ALTINTEPE DOĞAN Tel: 05548714080

Arş. Gör. Hamide Sevinç KANIK Tel: 05070111780

AFYONKARAHISAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ /
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

GONULLU OLURU

Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "gönüllü" olarak davet edildim. Hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında büyük özen ile yaklaşılacağına inanıyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (veya bu metin bana okundu). Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı olmaksızın katılmayı kabul ediyorum. Kendim hakkında verdiğim her türlü bilginin doğruluğunu teyit ediyorum.

Aşağıdaki boşluğa el yazısıyla "OKUDUM, ANLADIM VE KABUL EDİYORUM" yazınız.

Gönüllünün (ya da Vasinin):

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Açıklama Yapan Araştırmacının:

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Rıza Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kurum Görevlisinin:

Adı-Soyadı:

Görevi:

İmzası:

Tarih: