



**T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİABETİK PERİODONTİTİSLİ HASTALARIN CERRAHİSİZ
PERİODONTAL TEDAVİSİNDE MELATONİNİN KONAK
MODÜLATÖR ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dt. Yağmur SARAÇ GÜL

**Danışman
Prof. Dr. Oğuz KÖSE**

RİZE

2023

KABUL ve ONAY

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalında, Prof. Dr. Oğuz KÖSE danışmanlığında, Arş. Gör. Dt. Yağmur SARAÇ GÜL tarafından hazırlanan ‘Diabetik Periodontitisli Hastaların Cerrahisiz Periodontal Tedavisinde Melatoninin Konak Modülatör Etkinliğinin İncelenmesi’ adlı bu tez çalışması, 26.01.2023 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oy birliği/oy çokluğuyla başarılı bulunarak jürimiz tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Unvanı, Adı Soyadı

İmza

Başkan

: Prof. Dr. Esra BALTACIOĞLU
(Karadeniz Teknik Üniversitesi)

Üye

: Prof. Dr. Oğuz KÖSE
(Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Üye

: Dr. Öğr. Üyesi Hatice YEMENOĞLU
(Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

ETİK BEYAN

Periodontoloji Programından mezun olmak üzere teslim ettiğim “Diabetik Periodontitisli Hastaların Cerrahisiz Periodontal Tedavisinde Melatoninin Konak Modölatör Etkinliğinin İncelenmesi” adlı tezim, bilim ve araştırma etiği prensiplerine riayet edilerek tarafımdan yazılmıştır.

Tez çalışmamda, başka kaynaklardan aktarılan bütün bilgi ve alıntılar, Enstitünüz Tez Yazım Usul ve Esaslarına uygun olarak açıkça gösterilmiştir. Kaynağı gösterilenler dışında kalan bütün bilgiler uygun araştırma yöntemi kullanılarak tarafımdan edinilmiş ve esere bu şekilde yansıtılmıştır. Şahsıma ait olmayan hiçbir bilgi, kasıt veya kusurlar, şahsıma aitmiş gibi gösterilmemiştir. İnternet kaynakları dâhil, sahibine/kaynağına atıf yapılmaksızın hiçbir bilgi kullanılmamıştır. Aksinin ortaya çıkması halinde doğacak bütün hukuki, idari, akademik ve etik sorumluluk tarafıma ait olacaktır. Eserin tesliminden sonra herhangi bir zamanda, bilim etiğine aykırılık tespit edilmesi ve / veya eserimle ilgili intihal veya intihal şeklinde anlaşılacak bir durumun ortaya çıkması halinde; Üniversiteniz ve eğitim kadronuzun hiçbir şekilde sorumlu tutulmayacağını hür irademle kabul, beyan ve taahhüt ederim.

26/01/2023

Yağmur SARAÇ GÜL

ÖN SÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca geniş bilgi birikimi ve klinik tecrübelerinden faydalandığım, desteğini her zaman yanımda bulduğum ve mesleki hedeflerimde belirleyici etkisi olan değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Oğuz KÖSE'ye,

Klinik tecrübelerini ve bilgi birikimlerini cömertçe paylaşan, hayatımda güzel anılar bırakmış olan kıymetli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Meltem ZİHNİ KORKMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Hatice YEMENOĞLU ve Öğr. Gör. Semih Alperen BOSTAN'a,

Tez çalışmamın laboratuvar aşamalarında değerli zamanlarını harcayan Prof. Dr. Adnan YILMAZ, Öğr. Gör. Kerimali AKYILDIZ'a,

Fakülteye başladığım zamandan bu yana bir aile gibi her daim yanımda olan başta Arş. Gör. Reyhan ŞENKAL ve Arş. Gör. Mine KESKİN olmak üzere 'kemik kadro' ekibindeki melek dostlarıma, tüm özverili asistan arkadaşlarıma ve beraber uyumla çalıştığım tüm bölüm personeline,

Uzmanlık sürecimdeki rol modelim, abim Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ALTIN'a

Lisans sıralarında birlikte okuduğum ve desteklerini her zaman yüreğimde hissedeceğim Uzm. Dt. Kübra BAYAZIT KALAFAT'a ve Dt. Pınar ÇEVİK'e,

Bugünlere gelmem için elinden gelen bütün fedakarlık ve özveriyi gösteren, bir ferdi olmaktan gurur duyduğum canım aileme,

Tanıştığımız ilk günden beri canıma yoldaş olan biricik eşim Emre GÜL'e,

Sonsuz teşekkürler...

Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü birimince desteklenmiştir. Proje Numarası: TDH-2021-1236 (This work was supported by the Research Fund of Recep Tayyip Erdoğan University. Project Number: TDH-2021-1236).

Yağmur SARAÇ GÜL

2023

RİZE

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY.....	
ETİK BEYAN.....	
ÖN SÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VII
SEMBOLLER ve KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
TABLolar LİSTESİ.....	XII
ŞEKİLLER LİSTESİ	XIII
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Periodonsiyum.....	3
2.2. Periodontitis	4
2.2.1. Periodontitis Evreleme ve Derecelendirme Sistemi	5
2.2.2. Periodontitis Epidemiyolojisi	10
2.2.3. Periodontitis Etiyopatogenezi.....	11
2.2.4. Periodontitis Tedavisi	15
2.3. Periodontal ve Peri-implant Hastalık Sınıflaması	22
2.4. Periodontal Sağlık ve Hastalıklar Açısından Bir Biyobelirteç Olarak Dişeti Oluğu Sıvısı	23
2.4.1. Dişeti Oluğu Sıvısı Toplama Yöntemleri	24
2.5. Diabetes Mellitus.....	25
2.5.1. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi, Tanımı ve Sınıflaması	25

2.5.2. Diabetes Mellitus'un Tanısı.....	29
2.5.3. Diabetes Mellitus'un Patogenezi	31
2.5.4. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları.....	32
2.5.5. Diabetes Mellitus ve Periodontitis İlişkisi.....	35
2.6. Melatonin.....	38
2.6.1. Melatonin Hormonu ve Özellikleri.....	38
2.6.2. Melatonin ve Periodontitis İlişkisi.....	42
2.6.3. Melatonin ve Tip2 Diabetes Mellitus İlişkisi	44
2.6.4. Periodontitis, Tip2 Diabetes Mellitus ve Melatonin İlişkisi	51
3. MATERYAL VE METOT	54
3.1. Hasta Seçimi.....	54
3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	54
3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	54
3.2. Çalışma grupları	55
3.3. Klinik Periodontal Değerlendirme	56
3.3.1. Plak İndeksi	56
3.3.2. Gingival İndeks.....	57
3.3.3. Sondalamada Kanama İndeksi.....	57
3.3.4. Sondalanabilir Cep Derinliği ve Klinik Ataşman Seviyesi	57
3.4. Periodontal Tedavi Protokolü.....	58
3.4.1. Tüm Ağız Diş Yüzey Temizliği ve Kök Yüzey Düzeltme İşlemi	58
3.4.2. Modifiye Bass Tekniği	58
3.5. Numune Toplama	59
3.5.1. Dişeti Oluğu Sıvısı Toplanması.....	59

3.5.2. Serum Örneği Alınması	63
3.6. Biyokimyasal Analizler	65
3.6.1. Dişeti Oluğu Sıvısı Numune Analizleri	65
3.6.2. Serum Numune Analizi	67
3.7. İstatistiksel Yöntem	68
4. BULGULAR	69
4.1. Demografik Bulgular	69
4.2. Klinik Bulgular	70
4.2.1. Plak İndeksi Verilerinin Değerlendirilmesi	71
4.2.2. Gingival İndeks Verilerinin Değerlendirilmesi	72
4.2.3. Sondlamada Kanama Yüzdesi Verilerinin Değerlendirilmesi	73
4.2.4. Sonlanabilen Cep Derinliği Verilerinin Değerlendirilmesi	73
4.2.5. Klinik Ataşman Seviyesi Verilerinin Değerlendirilmesi	74
4.2.6. DOS Verilerinin Değerlendirilmesi	75
4.3. Biyokimyasal Bulgular	76
4.3.1. Dişeti Oluğu Sıvısı RANKL Verilerinin Değerlendirilmesi	77
4.3.2. Dişeti Oluğu Sıvısı OPG Verilerinin Değerlendirilmesi	77
4.3.3. Dişeti Oluğu Sıvısı RANKL/OPG Verilerinin Değerlendirilmesi	78
4.3.4. Dişeti Oluğu Sıvısı MMP-8 Verilerinin Değerlendirilmesi	79
4.3.5. Serum Sıvısı IL-1 β Verilerinin Değerlendirilmesi	79
4.4. Korelasyonlar	80
4.4.1. taCPT Grubuna Ait Korelasyon Bulguları	80
4.4.2. taCPT-mel Grubuna Ait Korelasyon Bulguları	83
5. TARTIŞMA	85

6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	97
KAYNAKÇA.....	98
EKLER.....	120
EK-1. Etik Kurul Onayı.....	120
EK-2. Aydınlatılmış Onam Formu.....	121



Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Anabilim Dalı : Periodontoloji Anabilim Dalı

Tez Türü : Randomize Kontrollü Çalışma

Danışman : Prof. Dr. Oğuz KÖSE

Hazırlayan : Arş. Gör. Dt. Yağmur SARAÇ GÜL

Yıl : 2023

Sayfa Sayısı: 127

ÖZET

DIABETİK PERİODONTİTİSLİ HASTALARIN CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİSİNDE MELATONİNİN KONAK MODÜLATÖR ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Klinik çalışmamızın amacı, diabetik periodontitisli hastalarda cerrahisiz periodontal tedavi(CPT)'ye ek olarak verilen sistemik melatoninin etkinliğini klinik ve biyokimyasal parametreler ile kapsamlı bir şekilde ortaya koymaktır.

Materyal ve Metot: Randomize kontrollü, çift-kör olarak planan çalışmaya 55 tip2 diabetli(DM) periodontitis hastası dahil edildi. Gruplar taCPT(27 kişi) ve taCPT-mel(28 kişi) olmak üzere randomize bir şekilde ikiye bölündü. Tüm hastaların CPT'si tüm ağız diş yüzey temizliği(taDYT) ve tüm ağız kök yüzey düzeltmesi(taKYD) protokolüne göre 24 saat içinde tamamlandı. CPT'ye başlamadan(T0) klinik parametrelerde gingival indeks(Gİ), plak indeksi(Pİ), sondalamada kanama indeksi(SK), sondalanan cep derinliği indeksi(SCD) ve klinik ataşman seviyesi(KAS) indeksi kaydedildi. Yanı sıra, hastalardan dişeti oluğu sıvısı(DOS) ve venöz kan örnekleri alındı. taCPT-mel grubundaki hastalara taCPT grubundan farklı olarak , taDYT ve taKYD işleminden hemen sonra 30 gün boyunca uyku vaktinde 2 tablet şeklinde alınması için 3mg'lık melatonin tablet verildi. taCPT grubuna herhangi bir takviye verilmedi. Periodontal tedavi ardından 3.(T1) ve 6 aylardaki(T2) kontrol seanslarında klinik indeksler, DOS ve venöz kan örnekleri tekrar alındı. DOS örneklerinden matriks metalloproteinaz-8(MMP-8), reseptör aktivatör nükleer faktör kappa-B ligand(RANKL), osteoprotegerin(OPG); venöz kandan elde edilen serum örneklerinden ise interlökin-1beta(IL-1β) belirteç olarak incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi ve zamana bağlı grup içi değişimlerin analizi için Friedman, Wilcoxon testleri ve Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Tüm veriler açısından ve her bir grup için korelasyon analizleri Spearman korelasyon testi ile gerçekleştirildi. $p<0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Klinik periodontal indekslerin hepsinde CPT'den sonra iki grupta da zamana bağlı anlamlı azalışlar meydana geldiği görüldü. T1 zamanında Gİ, SK ve SCD değerlerinde, T2 zamanında ise Pİ ve SK değerlerindeki azalış taCPT-mel grubunda anlamlı bir fark oluşturdu($p<0,05$). Biyokimyasal verilerden MMP-8, RANKL ve IL-1β klinik verileri destekler nitelikte her iki grupta da belirgin bir azalış gösterdi. MMP-8 ve RANKL değerlerinde T1 zamanındaki azalış ile IL-1β değerinde T2 zamanındaki azalışın taCPT-mel grubunda anlamlı bir fark oluşturduğu görüldü($p<0,05$). OPG bulguları zamana bağlı olarak azalmakla birlikte gruplar arası belirgin bir fark oluşturmadığı tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışmada, DM ile birlikte periodontal yıkım şiddeti artmış periodontitis hastalarının periodontal tedavisinde, CPT'ye ek olarak melatonin takviyesinin, sadece CPT uygulamasına göre tedavi sonuçlarını daha iyi bir noktaya taşıdığı ortaya koyuldu.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus(DM), Periodontitis, Konak Modülasyonu, Melatonin, Cerrahisiz Periodontal Tedavi(CPT)

Recep Tayyip Erdogan University Faculty of Dentistry

Department: Department of Periodontology

Thesis Type: Randomised Controlled Trial

Supervisor: Prof. Dr. Oğuz KÖSE

Author: RA. Dt. Yağmur SARAÇ GÜL

Year: 2023

Pages: 127

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE HOST MODULATORY EFFECTIVENESS OF MELATONIN IN THE NON-SURGICAL PERIODONTAL TREATMENT ON PATIENTS WITH DIABETIC PERIODONTITIS

Objective: The main purpose of this clinical study is to comprehensively demonstrate the effectiveness of systemic melatonin given in addition to non-surgical periodontal therapy (NSPT) in diabetic periodontitis patients with clinical and biochemical parameters.

Material and method: 55 type2 diabetic periodontitis patients were included of this randomised-controlled, double-blind study. Patients were randomise allocated in two groups: fmNSPT and fmNSPT-mel. NSPT for all patients was performed with full mouth scaling and root planning(fmSRP) procedure, time with 24 hour. Before the beginning of NSPT, clinic parameters[gingival index(GI), plaque index(PI), bleeding on probing(BOP), probing depth(PD) and clinical attachment level(CAL)] were recorded, plus, gingival crevicular fluid(GCF)and venous blood samples were collected from the patients. Unlike the fmNSPT group, patients in fmNSPT-mel group were given 3mg melatonin tablets to be taken by the patients as two tablets at bedtime for 30 days immediately after the fmSRP procedure. The fmNSPT group was not given any supplements. After the periodontal treatment, clinical periodontal indexes were recorded, GCF and venous blood were collected again in the control sessions at the 3rd (T1) and 6th months (T2). Matrix metalloproteinase-8(MMP-8), receptor activator of nucleer factor kappa-B ligand(RANKL) and osteoprotegrin(OPG) in GCF and interleukin-1beta(IL-1 β) in serum samples producing from the venous blood were assessed as a biochemical markers. Mann Whitney U test was used for comparing intergrouply and Friedman, Wilxocon test used for analyzing time-dependent intragroup changes and Bonferroni correction was used. Correlation analyzes for all the data and for each group were performed Spearmen's correlation test. A $p < 0.05$ level was considered istatistically significant.

Results: In all clinical periodontal indexes, significant time-dependent decreases occurred in both groups after NSPT. The decrease in GI, BOP and PD values at time T1 as well as PI and BOP values at time T2 created a significant difference in the fmNSPT-mel group($p < 0,05$). From biochemical data, MMP-8, RANKL and IL-1 β decreased in both groups, supporting the clinical data. The decrease in MMP-8 and RANKL values at T1 and the decrease in IL-1 β value at T2 created a significant difference at the fmNSPT-mel group($p < 0,05$). Although OPG findings decreased with time, there was no significant difference between the groups.

Conclusion: In this study, it was observed that using melatonin, in addition to NSPT of periodontitis patients with increased periodontal destruction with diabetes, improved the treatment results compared to NSPT alone.

Key words: Diabetes Mellitus(DM), Periodontitis, Host Modulation, Melatonin, Non-surgical Periodontal Treatment(NSPT)

SEMBOLLER ve KISALTMALAR LİSTESİ

%	: Yüzde
µL	: Mikrolitre
ADA	: Amerikan Diabet Derneği
AGE	: İleri Glikasyon Sonuç Ürünleri
ALN	: Alendronat
APG	: Açlık Plazma Glikozu
BÇ	: Bel Çevresi
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BMP	: Kemik Morfogenik Proteini
COX	: Siklooksijenaz Yolağı
CPT	: Cerrahisiz Periodontal Tedavi
CRP	: C-Reaktif Protein
dL	: Desilitre
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DOS	: Dişeti Oluğı Sıvısı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EASD	: Avrupa Diabet Araştırmaları Derneği
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
Gİ	: Gingival İndeks
HbA _{1c}	: Glikolize Hemoglobin
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

HsCRP: Yüksek Hassasiyette C- Reaktif Protein

ICAM-1: Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1

IDF : Uluslararası Diabet Federasyonu

IFCC : Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu

IFN- γ : İnterferon Gama

IL : İnterlökin

KAK : Klinik Atışman Kaybı

KAS : Klinik Atışman Seviyesi

kg : Kilogram

KVH : Kardiyovasküler Hastalıklar

LPS : Lipopolisakkarit

m² : Metrekare

MAPK: Mitojen Aktive Protein Kinaz

M-CSF: Monosit Koloni Stimülan Faktörü

MDA : Malondialdehit

mg : Miligram

mL : Mililitre

mmol : Milimol

MMP : Matriks Metalloproteinaz

MT : Melatonin Reseptörü

NADH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Hidrit

NF-kB : Nükleer Faktör kappa B

ng : Nanogram

NO : Nitrik Oksit

NSAİİ : Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar

OGTT : Oral Glikoz Tolerans Testi

OPG : Osteoprotegrin

PG : Plazma Glikozu

PGE2 : Prostaglandin E2

PI : Plak İndeksi

PİMP : Patojen İlişkili Moleküler Paternler

PNL : Polimorfo Nükleer Lökosit

PTR : Patojen Tanıma Reseptörleri

RAGE : İleri Glikasyon Sonuç Ürünü Reseptörü

RANK: Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör kappa B

RKK : Radyografik Kemik Kaybı

RNT : Reaktif Nitrojen Türleri

ROT : Reaktif Oksijen Türleri

SCD : Sondlanabilen Cep Derinliği

SK : Sondlamada Kanama İndeksi

β : Beta

taCPT : Tüm Ağız Cerrahisiz Periodontal Tedavi

taDYT ve taKYD: Tüm Ağız Diş Yüzeyi Temizliği Ve Kök Yüzeyi Düzeltimi

TGF- β : Transforme Edici Büyüme Faktörü-beta

Th : Yardımcı T lenfositleri

TLR : Toll Benzeri Reseptörler

TNF- α : Tümör Nekrotizan Faktör-alfa

TRAIL: Tümör Nekroze Faktör İlişkili Apoptoz İndükleyici Ligand

T_{reg} : Düzenleyici T lenfositleri

α : Alfa



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 2.1. Periodontitisin Evreleme Sistemi.....	8
Tablo 2.2. Periodontitisin Dereceleme Sistemi	10
Tablo 2.3. Periodontal ve Peri-İmplant Hastalık ve Durumların Sınıflandırılması.....	22
Tablo 2.4. Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri.....	31
Tablo 2.5. Melatonin Topikal Formülasyonu ile Yürütülen Çalışmalar	45
Tablo 2.6. Melatonin Sistemik Formülasyonları ile Yürütülen Çalışmalar ..	47
Tablo 4.1. Demografik Veriler	69
Tablo 4.2. Klinik Periodontal İndeks Verileri.....	71
Tablo 4.3. Biyokimyasal Parametre Verileri.....	76
Tablo 4.4. taCPT Grubuna Ait Korelasyon Tablosu	81
Tablo 4.5. taCPT-mel Grubuna Ait Korelasyon Tablosu.....	82
Tablo 4.6. Tedavi Öncesi taCPT Grubuna Ait Korelasyon Verileri	83
Tablo 4.7. T1 Zamanı taCPT Grubuna Ait Korelasyon Verileri.....	83
Tablo 4.8. T2 Zamanı taCPT Grubuna Ait Korelasyon Verileri.....	83
Tablo 4.9. Tedavi Öncesi taCPT-mel Grubuna Ait Korelasyon Verileri	84
Tablo 4.10. T1 Zamanı CPT-mel Grubuna Ait Korelasyon Verileri	84
Tablo 4.11. T2 Zamanı taCPT-mel Grubuna Ait Korelasyon Verileri	84

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Periodonsiyumun Temel Bileşenleri	3
Şekil 2.2. DOS'ta Bulunan Temel Komponentler	23
Şekil 2.3. DM ve Periodontitis İlişkisi.....	37
Şekil 2.4. Melatoninin Moleküler Konfigürasyonu	38
Şekil 2.5. Melatonin Sentezi	39
Şekil 3.1. Modifiye-Bass Tekniğiyle Diş Fırçalama.....	59
Şekil 3.2. Ağız İçinden DOS Numune Alımı	61
Şekil 3.3. Periotron Cihazı	62
Şekil 3.4. DOS Toplanan Kağıt Şeritler	62
Şekil 3.5. Ependorf Tüp İçerisinde Kağıt Şeritler	63
Şekil 3.6. Santrifüj Cihazı.....	64
Şekil 3.7. Kelebek Seti ve Sarı Kapaklı Biyokimya Tüpü.....	64
Şekil 3.8. -80° C Buzdolabı	65
Şekil 3.9. Pipetleme Aşaması	66
Şekil 3.10. Yıkama Aşaması.....	66
Şekil 3.11. Okuma ve Sonuç Alma.....	67
Şekil 3.12. Numunelerin Vortekslenerek Homojen Hale Getirilmesi	68
Şekil 4.1. Gruplardan Rastgele Seçilen İki Hastanın Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası 3.ay ve 6.aydaki Klinik Görüntüleri	70
Şekil 4.2. Plak İndeksi	72
Şekil 4.3. Gingival İndeks.....	72
Şekil 4.4. Sondlamada Kanama İndeksi	73
Şekil 4.5. Sondlanabilen Cep Derinliği İndeksi.....	74

Şekil 4.6. Klinik Ataşman Seviyesi İndeksi	75
Şekil 4.7. DOS Hacimleri	75
Şekil 4.8. DOS RANKL Bulguları	77
Şekil 4.9. DOS OPG Bulguları	78
Şekil 4.10. RANKL\OPG Oranları	78
Şekil 4.11. DOS MMP-8 Bulguları	79
Şekil 4.12. Serum IL-1 β Bulguları.....	80



1.GİRİŞ

Periodontitis, patojen bakterilerin ve virölans faktörlerinin indüklediği periodontal destek dokuları hedef alan inflamatuvar bir hastalıktır. Periodontal yıkım şiddetinin belirleyicisi etken patojen ve ürünlerinin yanında konağın verdiği inflamasyon yanıtıdır.¹ Konak cevabı vücudun genel sistemik durumuyla yakından ilişkilidir. Kan dolaşımında düşük dereceli kronik inflamasyon oluşturan hastalık ve durumlar periodontitiste konağın verdiği inflamasyon yanıtının şiddetini artırmaktadır. Bu hastalık ve durumların başında diabetes mellitus(DM), kardiovasküler hastalıklar(KVH), romatoid artrit ve hamilelik gelmektedir.^{2, 3}

DM, insülin üretiminde veya fonksiyonundaki defekt kaynaklı, hiperglisemi ile karakterize metabolik hastalıklar grubudur.⁴ DM’de meydana gelen hiperinflamatuvar cevap, bozulmuş nötrofil yanıtı, ileri glikasyon sonuç ürünleri(AGE) birikimi ve immünite disfonksiyonu gibi birçok mekanizma diabetik bireylerde meydana gelen periodontal hastalıkların şiddetini artırmaktadır.^{5, 6} Aynı şekilde vücutta periodontitis kaynaklı düşük dereceli inflamasyon da kan dolaşımı yoluyla glisemik kontrolü kötüleştirmekte ve bireyi DM’ye daha yatkın hale getirmektedir.⁷ Doğası gereği birbirini iki yönlü olarak olumsuz etkileyen bu hastalıkların tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirmek güncel bir konu haline gelmiştir.

DM ile birlikte periodontitis şiddeti artmış bireylerin periodontal tedavisinde klasik cerrahisiz periodontal tedavinin(CPT) yanında konağın immünitesini modüle etmek için sistemik destekleyici takviyeler kullanmak günümüzde tartışılan bir konu haline gelmiştir. Melatonin, başlıca epifiz bezinden karanlıkta salınımı gerçekleşen endojen bir hormondur. Sirkadiyen ritmi düzenlediği bilinen bu molekül aynı zamanda güçlü bir antioksidandır. Antioksidan etkinliğini serbest radikalleri ortamdaki uzaklaştırma, enzimatik ve non-enzimatik antioksidanların üretimini artırma yoluyla yerine getirmektedir.⁸ Bunları yaparken pro-oksidan ürün oluşturmamak en önemli özellikleri arasındadır. Yanı sıra, reseptörleri aracılığıyla inflamatuvar sitokinleri ve adezyon moleküllerini baskıladığı, sonuç olarak anti-inflamatuvar etki gösterdiği tespit edilmiştir.⁹ Periodontal hastalıkların tedavisinde melatonin takviyesi birçok hayvan¹⁰⁻¹⁶ ve insan^{8, 17-22} çalışmasının konusu olmuştur. Literatürde farklı metodolojide hazırlanmış birçok klinik çalışma bulunmasına rağmen, sistemik olarak verilen melatoninin periodontal dokulara daha spesifik bir vücut sıvısı olan dişeti oluğu

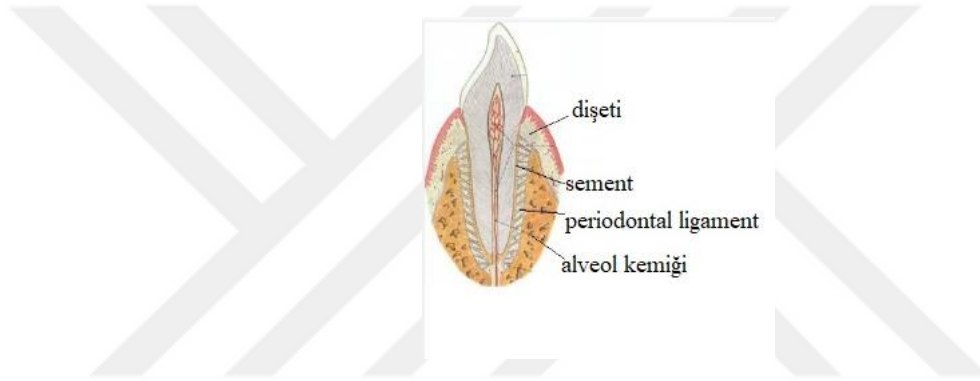
sıvısındaki (DOS) etkilerini gösteren bir çalışma mevcut değildir. Bu bağlamda sunulan klinik çalışmada sistemik olarak CPT'ye ek olarak verilen melatoninin DM'li periodontitisli hastalarda klinik periodontal parametrelere etkisinin yanında DOS ve serum örneklerindeki biyokimyasal belirteçlere olan etkisini kapsamlı olarak değerlendirmek amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodonsiyum

Periodonsiyum, dişleri destekleyen ve fonksiyon halinde ağız ortamında tutan dört temel dokudan oluşmaktadır. Bunlar, gingiva, sement, periodontal ligament ve alveol kemiğidir. Farklı lokalizasyon ve biyokimyasal kompozisyona sahip bu dört temel doku ağız ortamında bir bütün halinde fonksiyon görmektedir. Herhangi bir periodontal dokuda meydana gelen idame, tamir ve rejenerasyon faaliyeti ekstrasellüler matriks yoluyla veya hücrel iletişimle diğerlerine iletilerek periodonsiyumun bütün halinde işlev görmesini sağlamaktadır.²³



Şekil 2.1. Periodonsiyumun Temel Bileşenleri

Dişeti, alveol kemiği ve diş köklerini mine-sement sınırının koroneline kadar saran epitel ve bağ doku komponentleri bulunan dokudur.²³ Anatomik olarak marjinal, interdental ve yapışık dişeti olarak incelenir. Mekanik ve mikrobiyal hasara karşı, dişeti epiteli ve bağ dokusu ağız içinde farklı kalınlıkta ve histolojik yapıda bulunabilir.²⁴ Dişeti epiteli ve bağ dokusu, periodontal hastalıklarda konağa ait savunma yanıtı gelişiminden ve regülasyonundan sorumludur.²⁵

Periodontal ligament, periodonsiyumun yüksek oranda damar ve hücrel bağ dokusu içeren kısmıdır. Diş köklerini sarar ve alveol kemiğin iç duvarı ile bağlantısını sağlar.²⁶ Ortalama kalınlığı 0.2 mm olarak söylene de varyasyonları bulunmaktadır. Sürmemiş ve fonksiyon halinde olmayan dişlerde atrofiye bağlı periodontal ligament aralığında azalma, hiperfonksiyonda olan dişlerde ise ligament aralığında hipertrofiye bağlı artma gözlenir.²³

Sement dokusu anatomik kökü çevreleyen avasküler, mezenkimal dokudur. Hücresiz (primer) ve hücreli (sekonder) sement olmak üzere iki temel çeşidi bulunur. İki çeşiti de kalsifiye interfibriller matriks ve kollajen fibril içermektedir.²³

Alveol kemiği maksilla ve mandibulada diş boşluklarını (diş soketi) çene kemiği içerisinde destekleyen periodonsiyumun kemik bileşenidir. Dişlerin sürmesiyle birlikte oluşur ve periodontal ligamente destek olur, dişlerin kaybıyla birlikte hızlı bir şekilde rezorbe olur. Bu yüzden dişlere bağımlı kemik yapısı olarak bilinmektedir.²³ Alveol kemiğin morfolojisi dişlerin boyutu, şekli, lokalizasyonu ve fonksiyonuna bağlı olarak şekillenir. Ortodontik prosedürler, alveol kemiğinin adaptif yanıtına bağlı olarak planlanmaktadır.²⁶

2.2. Periodontitis

Periodontitis, mikrobiyal dental plak ilişkili periodontal ataşman kaybı ile karakterize ve ilerleyen süreçlerde periodonsiyumun zayıflamasıyla diş kayıplarına sebep olabilen bulaşıcı olmayan kronik, inflamatuvar ve multifaktöriyel bir hastalıktır.²⁷ Periodontitiste doku yıkımları geriye döndürülemez ve bu yıkımda konak kaynaklı proteinazlar etkilidir. Periodontal yıkım sonucu bağlantı epitelinin apikale migrasyonu gözlenmekte ve bakteriyel biyofilmin daha geniş dokulara yayılmasıyla hastalık ilerlemektedir.¹

2017 Dünya Periodontoloji Çalıştayı'na göre periodontitisin tanımı;

- Komşu olmayan 2 veya daha fazla dişte interdental ataşman kaybının olması veya,

- 2 veya daha fazla dişte 3 mm'den fazla periodontal cep gözlenmesiyle birlikte bukkal/lingual klinik ataşman kaybının(KAK) 3 mm veya daha fazla olması şeklinde yapılmıştır.¹

Fakat üçüncü büyük azı dişlerin malpozisyonuna bağlı olarak gelişen ikinci büyük azıların distalindeki KAK, marjinal periodonsiyumdan drene olan endodontik lezyonlar, vertikal kök fraktürlerine bağlı oluşan KAK, dişin servikal hattına uzanan çürükler ve travma kaynaklı dişeti çekilmeleri periodontitis teşhisi için geçerli olmamaktadır.²⁸

Periodontitisin klinik bulguları arasında supra ve subgingival plak/diştaşı birikimi, dişetinde inflamatuvar değişiklikler (eritem, ödem, sondlamada kanama vb.), sondlamada dişeti dokusunda direncin azalması, periodontal cep oluşumu, ataşman ve

kemik kaybı sayılabilir. Kaybedilmiş periodontal dokularla birlikte dişlerde mobilite, açığa çıkmış kök yüzeyleri ve süpürasyon da görülebilmektedir. Hastalık genellikle sessiz, ağrısız ilerler. Kök yüzeyleri açığa çıkmasıyla bazen sıcak veya soğuğa hassasiyet duyulabilmektedir.²⁹

2017 yılında oluşturulan yeni sınıflandırmada¹ patofizyolojiye dayanarak üç farklı periodontitis formu belirlenmiştir:

1-Nekrotizan periodontitis

2-Sistemik hastalıkların bulgusu olarak periodontitis

3-Periodontitis (kronik veya agresif form şeklinde ayrılmayıp tek çatı altında toplanmıştır)

2.2.1. Periodontitis Evreleme ve Derecelendirme Sistemi

2017 yılında toplanan çalıştayda periodontitis, agresif ve kronik olarak ayrılmayıp tek başlık altında toplanmıştır. Yeni haliyle periodontitis, evreleme ve derecelendirme sistemiyle incelenmeye başlanmıştır. Evreleme yaklaşımı uzun yıllardır onkolojide kullanılmaktadır.¹ Evrelemede periodontitisin şiddeti, yayılımı ve uzun dönemde fonksiyon ve estetik sağlayacak olan tedavinin kompleksitesi incelenir.¹ Derecelendirmede ise periodontitisin gelişimi, tedaviye verilecek yanıt ve hastanın kontrol seanslarının sıklığı belirlenmek amacıyla hastanın genel sağlığı değerlendirilir.¹ Sigara kullanımı ve DM gibi risk faktörleri de göz önünde tutulmaktadır.^{1, 30, 31} Derecelendirme hastanın risk değerlendirmesine imkan sağlamaktadır. Evreleme 4 kategoriye (evre I, II, III ve IV), derecelendirme ise 3 kategoriye (A, B ve C) ayrılmıştır.¹

Evre I Periodontitis: Gingivitisten periodontitise geçilen ilk aşamadır ve ataşman kaybının erken safhasıdır. Evre I periodontitis, uzun süre devam eden gingival inflamasyona ve bozulmuş mikrobiyotaya karşı vücudun verdiği yanıt olarak gelişir. Periodontitisin erken teşhis edildiği safhadır. Erken yaşta teşhis edilmesi hastalığın tedavisi ve takibi açısından önem taşır. Periodontitis teşhisinde altın standart olarak kabul edilen periodontal sondlama, erken KAK belirlemede yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle tükürük biyobelirteçlerinin değerlendirilmesinin veya yeni görüntüleme tekniklerinin evre I periodontitisin erken teşhisinde faydalı olacağı düşünülmektedir.¹

Evre I periodontitis hastalarında;

-İnterdental alanda KAK 1-2 mm olup sondlanabilen cep derinliği (SCD) derinliği en fazla 4mm'dir.

-Koronal üçlüde %15'i geçmeyen radyografik kemik kaybı (RKK) vardır ve genellikle horizontaldir.

-Periodontitis sebebiyle kaybedilmiş diş yoktur.¹

Evre II Periodontitis: Yerleşik periodontitisi ifade eder ve iyi bir klinik incelemeyle periodontal dokulardaki kayıp ortaya konur. Birçok vakada, standart tedavi prensiplerinin uygulanması ve hastanın düzenli profesyonel ağız bakımını gerçekleştirmesi ile hastalığın ilerlemesini durdurmak mümkündür. Tedaviye verilen yanıt dikkatle değerlendirilmelidir. Hastanın tedaviye verdiği yanıtla birlikte hastalığın derecesi daha yoğun tedavi gereksinimi ortaya koyabilmektedir.¹

Evre II periodontitis hastalarında;

-İnterdental KAK 3-4 mm olup SCD en fazla 5mm'dir.

-Koronal üçlüde %15-33 arasında RKK vardır ve genellikle horizontaldir.

-Periodontitis sebebiyle kaybedilmiş diş yoktur.¹

Evre III Periodontitis: Ciddi ataşman kayıplarının görüldüğü evredir. İyi bir periodontal tedavi yapılmazsa diş kayıpları görülebilir. Bu evre derin periodontal ceplerle karakterizedir. Tedaviyi zorlaştıran furkasyon tutulumu, derin kemik içi defektler, periodontal kaynaklı diş kaybı hikayesi ve ileride implant cerrahisini zorlaştıracak çıkıntılı kemik defektleri mevcut olabilmektedir. Bunun yanında çiğneme fonksiyonu kaybolmamıştır, kompleks bir rehabilitasyon ihtiyacı henüz yoktur.¹

Evre III periodontitis hastalarında;

-KAK 5 mm veya daha fazladır.

-Radyografik olarak kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanan kemik kayıpları görülür.

-Orta seviyede alveolar kret defektleri mevcuttur.

-Periodontal sebeplerle kaybedilen diş sayısı en fazla 4 tür.

-SCD en az 6 mm, vertikal kemik kaybı en az 3 mm dir.

-Sınıf II veya sınıf III furkasyon defektleri görülebilir.

-Diş kaybı görülebilmesine rağmen, çiğneme fonksiyonu korunur ve fonksiyonu düzeltmek için karmaşık tedavilere henüz ihtiyaç yoktur.¹

Evre IV Periodontitis: Ciddi anlamda ilerlemiş periodontal yıkımlardan bahsetmek mümkündür. Periodontitis bu evrede diş kaybına ve ilerleyen zamanda ise çiğneme fonksiyonunda kayba sebep olabilmektedir. Periodontitis kontrol altına alınmaz veya ağız düzgün rehabilite edilmezse tüm dentisyonun kaybı söz konusu olabilmektedir. Diş köklerinin apikal üçlüsüne uzanan periodontal lezyonlar, çoklu diş kaybı öyküsü, sekonder okluzal travmadan kaynaklanan hipermobilitate dişlerde migrasyon ve kapanış bozukluğu ardından çiğneme fonksiyonunda kayıplar görülebilmektedir.¹

Evre IV periodontitis hastalarında;

- KAK 5mm'den fazladır.
- Radyografik olarak kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanan kemik kayıpları görülebilmektedir.
- Periodontal sebeple diş kaybı en az 5'tir ve kalan diş sayısı 20'den azdır.
- Sekonder okluzal travma ve kemik defektlerine bağlı dişlerde hipermobilitate ve posterior kapanışın bozulması sıklıkla görülür.
- Çiğneme fonksiyonunun stabilizasyonu ve restorasyonu gereklidir.¹

Tablo 2.1. Periodontitisin Evreleme Sistemi

EVRE	PERİODONTİTİS	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3	EVRE 4
	İnterdental KAK*	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5 mm	≥5 mm
Şiddet	RKK	Koronal 1/3	Koronal 1/3	Orta veya apikal 1/3	Orta veya apikal 1/3
	Diş kaybı	Periodontal kaynaklı kaybedilen diş yok		Periodontal kaynaklı ≤4 diş kaybı	Periodontal kaynaklı ≥ 5 diş kaybı
Komplekslik	Lokal	SCD ≤ 4mm Genellikle horizontal kemik kaybı	SCD ≤ 5 mm Genellikle horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek olarak SCD ≥ 6 mm Vertikal kemik kaybı ≥ 3mm Sınıf II – III furkasyon defektleri, Orta kret düzeyde defekti	Evre III'e ek olarak Çiğneme disfonksiyonu Sekonder oklüzal travma(diş mobilitesi ≥ 2) şiddetli alveol kret kaybı Dikey boyut azalmış 20'den az diş (10 karşılıklı diştan az)
Boyut ve Dağılım		Lokalize (≤%30 diş) Generalize(≥%30 diş) Molar-insizal Bölge			

Evrelemeden bağımsız olarak periodontitisin seyri ve tedaviye verdiği yanıt bireyden bireye değişmektedir.¹ Sigara, DM, obezite, fiziksel aktivite yetersizliği ve beslenme gibi bilinen risk faktörleri periodontitisin bir evreden diğer evreye geçişini hızlandırabilmektedir.² Bu değişkenlerin sorgulanması periodontitis seyrini ve diş kaybı riskini etkilediğinden periodontal tedavi planlaması açısından önemlidir.¹

Derecelendirme, periodontitisin ilerleyişini etkileyebilecek bireye ait risk faktörleri tarafından modifiye edilen bir sistemdir.¹ Bu sistemde periodontitis seyrini etkileyen primer kriterler bulunmaktadır. Primer kriterler direkt ve indirekt olarak iki grupta incelenmektedir. Direkt kriterler longitudinal verilerin bulunduğu RKK ve klinik ataşman seviyesinin (KAS) değerlendirildiği kısımdır. İndirekt kriterler hastanın yaşı ve plak/biyofilm depozitlerinin birikimiyle RKK'nın değerlendirildiği kısımdır. Derecelendirme sisteminde incelenen diğer bir başlık ise periodontitisin sistemik inflamasyon yükünü artırdığı kısımdır. Yüksek sensitiviteli c-reaktif proteinin (hsCRP) serumdaki miktarı değerlendirilir. Periodontitis kaynaklı sistemik

inflamasyon yükünün artışı spesifik hastalıklar için komorbidite kaynağı olabilmektedir.¹ Derecelendirme A, B, C olarak üç kısımda incelenmektedir.

Derece A: Hastalık yavaş seyirli olup 5 yıldan fazla süreli takipte RKK veya KAK izlenmemektedir. RKK yüzdesinin yaşa oranı 0.25'ten daha az olduğu görülmektedir. Dental plak miktarı fazla olmasına rağmen yıkım çok düşük seviyededir. Bu bireylerde sigara ve DM hikayesi yoktur.¹

Derece B: Hastalık orta derecede ilerleme hızına sahiptir ve 5 yıldan fazla süreli takipte 2 mm'den az RKK veya KAK görülmektedir. Kemik kaybı yüzdesinin yaşa oranı 0.25 ile 1 arasında ölçülür. Dental plak birikimiyle orantılı olarak kemik yıkımı mevcuttur. Günde 10 adetten az sigara kullanımı olup DM hastalarında glikozillenmiş hemoglobin(HbA1c), %7'den düşüktür.¹

Derece C: Hastalık hızlı ilerlemektedir ve 5 yıldan fazla süreli takipte en az 2 mm'lik RKK veya KAS görülmektedir. Kemik kaybı yüzdesinin yaşa oranı 1'den fazla ölçülür. Dental plak miktarına göre periodontal yıkım beklenenden daha fazladır. Günde 10 adet veya daha fazla sigara kullanımı olup DM hastalarında HbA1c %7 veya daha fazladır.¹

Tablo 2.2. Periodontitisin Dereceleme Sistemi

DERECE			Derece A	Derece B	Derece C
Primer Kriterler	İlerlemenin Direkt Kanıtları	Longitudinal Veriler (RKKveya KAS)	5yılın üzerinde kayıp bulgusu yok	5 yılın üzerinde < 2 mm	5 yılın üzerinde ≥ 2 mm
	İlerlemenin İndirekt Kanıtları	% RKK/ Yaş Vaka Fenotipi	<0.25 Düşük seviyeli yıkıma sebep olan ağır biyofilm	0.25- 1.0 Biyofilm miktarı ile orantılı yıkım	> 1.0 Biyofilm miktarına göre dokularda yıkım fazla
Dereceyi Modifiye Eden Faktörler	Risk faktörleri	Sigara	Sigara kullanmayan	Sigara <10/gün	Sigara ≥ 10 /gün
		DM	Diabet teşhisi konmamış	HbA _{1c} < %7 Diabetli bireyler	HbA _{1c} $\geq$ %7 Diabetli bireyler
Periodontitisin Sistemik Etki Riski	İnflamatuvar Yük	hsCRP	< 1 mg/L	1-3 mg/L	>3 mg/L

2.2.2. Periodontitis Epidemiyolojisi

Periodontitis, disbiyotik mikrobiyotik etkisiyle tetiklenen kronik düşük seviyeli inflamatuvar sürecin diş destek dokuları üzerinde yıkıcı etki oluşturmaktadır.³² Etkilenen bireylerde gingivitis belirtileriyle birlikte ataşman kaybı, alveol kemiği rezorpsiyonu sonuç olarak da diş kaybı meydana gelmektedir.³³ Dünya çapındaki nüfusun %50'sinin periodontitisten etkilenmiş olabileceği öngörülmekte olup, insanlarda karşılaşılan kronik hastalıklardan periodontitisin prevalansı en yüksek altıncı hastalık olduğu ileri sürülmüştür.^{34, 35} Yetişkin popülasyonda orta şiddetteki periodontitisin prevalansı %45-50 iken, 65 yaş üstünde bu değer %60'ın üzerine çıkmaktadır.^{36, 37} Periodontitisin şiddetli formlarının tüm dünyada yetişkin popülasyonun %11.2'sini etkilediği tahmin edilmektedir.³⁴ Periodontitis artan morbidite ile ağız sağlığı harcamalarında artışa sebep olduğu için toplumsal bir sağlık sorunu haline gelmiştir.^{38, 39}

2.2.3. Periodontitis Etiyopatogenezi

Periodontitis, periodontal dokulardaki bakterilerin ve ürünlerinin, birçok hücre popülasyonu ve inflamatuvar mediatör ile kronik inflamatuvar ilişkisidir. Genel olarak periodontitisin, dental plak gibi dişlerin etrafında birikim gösteren mikrobiyal birikintiler tarafından başlatıldığı kabul görmektedir.⁴⁰ Birçok hastalığın aksine birden çok bakterinin ortak etkisi sonucu oluşmaktadır.⁴¹ Hastalığı başlatan etki bakteriler ve ürünleri olarak kabul edilir fakat hastalığın ilerlemesinde konağa ait genetik ve çevresel faktörler önem taşımaktadır.⁴² Konağa ait faktörler değiştikçe hastalığın seyri de dental plak birikim miktarından bağımsız olarak şekillenebilmektedir. Konağın immün-inflamatuvar yanıtının hastalık şiddeti için büyük ölçüde önemli olduğunu Löe ve arkadaşları 1978 yılında, çay işçileriyle yaptıkları bir çalışmada ortaya koymuşlardır.⁴³ Bu çalışmada ağız hijyen prosedürü uygulamayan işçilerde periodontal yıkımın, bireysel değişkenlik gösterdiği ve konağın immünite yanıtına da bağlı olduğu sonucu bulunmuştur.⁴³

Konağa ait periodontal yıkımı artırabilecek lokal (plak birikimi, taşkın restorasyonlar, subgingival bölgeye uzanan çürük lezyonları, diştaşı, furkasyon bölgesi açığa çıkmış dişler, maloklüzyon, kök oluk ve konkavite), çevresel (sigara, stresli yaşam), genetik ve sistemik (DM, romatoid artrit gibi) faktörlerle mikrobiyal etkileşim arasındaki denge bakterilerin lehine bozulduğunda periodontal yıkım meydana gelir. Dengenin bozulması ileride meydana gelecek periodontal yıkım için daha uygun bir ortam oluşturmaktadır.⁴² Bu nedenle hastalığı iyi tanımak ve erken müdahale etmek büyük önem taşımaktadır.

Periodontal dokularda inflamatuvar süreçleri patojen bakterilerin başlattığı yaygın bir görüştür.^{44, 45} Bu patojenlerin arasında Porphyromonas gingivalis, Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans, Tannerella forsythia (forsythensis) ve Treponema denticola gibi gram negatif türlerden bahsetmek mümkündür.⁴⁶ Bakteriler ve bakterilerin virülans faktörleri aracılığıyla periodontal doku yıkımı görülmektedir. Bakteri virülans faktörlerinin amacı bakterilerin kendi aralarında uyumlu bir ortam oluşturup çoğalmalarını sağlamak ve konak immün yanıtını tetiklemek olabileceği keşfedilmiştir.⁴⁴ Bakterilerin virülans faktörleri arasında lipopolisakkaritler(LPS), antijenik proteinler, kamçı, fimbria gibi uzantılar, lökotoxinler, kapsül yapıları gibi oluşumlar bulunmaktadır.^{44, 45} Savunma hücrelerini

uyararak enzim, sitokin, kemokin salgılatan bu yapılar konak immün yanıtını uyarır. 1990'lı yılların sonlarına doğru periodontal doku yıkımının odağında, bakteriyel ürünler ile konak immün sistemi arasındaki dengenin kaybedilmesi olduğu ortaya konmuştur.⁴⁴

Konak immün sistemi, enfeksiyona karşı verilen inflamasyon yanıtında, rezolüsyon ve iyileşme süreçlerinde özel görevleri olan hücre ve moleküllerin organizasyonudur. Doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıt immün sistemin homeostazı sağlamadaki iki önemli oyuncusudur.^{40, 47} Doğal bağışıklık yanıt inflamasyon etkenine karşı ilk verilen yanıttır ve genel olarak sitokin, kemokin ve fagositlerden(nötrofil, makrofaj ve dentritik hücreler) oluşan hücre ve moleküller içerir. Bakterilerden eksprese edilen patojen ilişkili moleküler paternler(PİMP) fagositlerdeki patojen tanıma reseptörleri(PTR) tarafından tespit edilir. İmmün hücreleri üzerindeki PTR'lerden, çoklu PİMP tespit etmesi bakımından önemli yere sahip bir alt sınıf olan Toll-like reseptörler(TLR), periodontal patojenleri tanımada anahtar role sahiptir.⁴⁷ Epitelde, TLR eksprese eden dentritik hücreler savunmanın ön safhalarında bulunur ve doğal bağışıklıkta özelleşmiş bir yanıt oluştururken, bariz bir T hücre yanıtı oluşturur.⁴⁷ Doğal bağışıklık bu yönüyle tamamen non-spesifik bir yanıt sayılmaz.⁴⁷

Fagositlerin TLR'leri tarafından tanınan bakteri veya bakteri ürünleri inflamatuvar yanıtı başlatır. Mast hücrelerinden vasküler permeabiliteyi artıran ve adezyon proteinlerini[hücreler arası adezyon molekülü-1(ICAM-1) ve P-selektin] eksprese eden vazoaktif aminler ve tümör nekrozis faktör-alfa(TNF- α) salgılanır.⁴⁰ Bu süreç dokuya daha fazla polimorfonükleer lökositlerin(PNL) geçmesi ve doku yıkımı yapacak lizozomal enzimlerin daha fazla salınmasıyla devam eder. İnflamasyonda aktif bir rezolüsyon meydana gelmezse bakteriyel antijenler, antijen sunan hücreler(dentritik hücreler, B hücreleri ve makrofajlar) ile buluşur.⁴⁸ Antijen sunan hücreler, yardımcı T lenfositleri tarafından karşılanır. Bu karşılaşmanın sonucunda T hücreleri salınımını yapacakları sitokinlere göre başlıca yardımcı T lenfositlerine(Th1, Th2, Th17) ve düzenleyici T hücrelerine(T_{reg}) diferensiye olur.⁴⁰ Artmış sitokin yanıtıyla doku yıkım süreci başlamış olur. Doğal ve kazanılmış bağışıklıkta osteoklast matürasyonu ve direkt kemik yıkımıyla ilişkilendirilen birçok sitokin çeşitinin salınımı görülebilmektedir.^{40, 47, 48}

2.2.3.1. Periodontitis Patogeneğinde İnterlökin-1β

İnterlökin-1 (IL-1) ailesi en az 11 üyeden oluşmakta ve bunların arasında IL-1α, IL-1β, IL-1Ra(reseptör antagonisti), IL-18 ve IL-33 yer almaktadır.⁴⁹ İnterlökin-1β(IL-1β) inflamasyonda ve periodontitis patogeneğinde önemli rollere sahiptir. Esas olarak monosit, makrofaj ve nötrofillerden üretilmektedir. Bunun yanı sıra fibroblast, epitel hücreleri, B lenfositleri ve osteositler de IL-1β üretiminden sorumludur.⁵⁰

IL-1β doğal bağışıklıkta inflamasyon ilişkili vasküler değişikliklerde ve bölgeye kan akımının artırılmasında etkilidir. Prostaglandin E2 (PGE2) sentezini stimüle etmektedir. Ayrıca platelet aktivatör faktörü, nitrik oksit (NO) ve diğer inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak, endotel hücrelerindeki ICAM-1 ekspresyonunu ve kemokin CXCL8(IL-8) sekresyonunu indükleyerek daha büyük bir inflamatuvar yanıt oluşmasına sebep olmaktadır. IL-1β, kazanılmış immunité ile de ilişkilendirilebilir.²³ Bu ilişkilendirmeyi antijen sunan hücrelerin (dentritik hücreler) gelişimini regüle etmesi ve makrofajlardan IL-6 salınımını artırarak B hücre aktivasyonunu stimüle etmesi ile sağlamaktadır.²³ Dişeti oluşu sıvısında IL-1β konsantrasyonu artışı gingivitis ve periodontitis göstergesi; periodontal dokuda IL-1β artışı hastalık şiddeti göstergesi olarak kabul edilmektedir.^{23, 51, 52}

2.2.3.2. Periodontitis Patogeneğinde Nükleer Faktör kappa-B Ligant ve Osteoprotegrin Oranı

Alveol kemiği vücuttaki diğer iskelet yapıları gibi dinamik ve aktif bir dokudur.^{40, 53} Kemik dokuda metabolik faaliyet süreçlerini başlatan elemanlar osteositler ve bone-lining hücreleridir. Yapım ve yıkım faaliyetleri bir denge halinde olup başlıca osteoblast ve osteoklast hücrelerinin sorumluluğunda; mekanik, besinsel ve hormonal etkilerle kontrol edilmektedir.⁵³ Periodontal dokularda patojen bakterilerin oluşturduğu immün yanıt kemik homeostazını yıkım yönünde etkilemektedir.⁴⁰

Kemik yıkımı başlıca, osteoklast farklılaşmasından sorumlu TNF ligandı ve reseptör süper ailesinin üyeleri olan reseptör aktivatör nükleer faktör kappa-B (NF-kB, RANK), RANK ligandı RANKL ve osteoprotegrin(OPG) tarafından modüle edilmektedir.⁵³ RANKL osteoblast, periodontal ligament fibroblastları, gingival fibroblastlar, T ve B lenfositlerden üretilmektedir.⁴⁰ Osteoklast prekürsörü üzerindeki RANK ile birleştiğinde olgun osteoklast kemik yıkımına hazır hale gelmektedir. Tuzak

reseptörü vazifesini gören OPG, RANKL-RANK etkileşimini bozarak kemik yıkımını inhibe etmektedir.

İnflamatuar yanıtta ortamda artan makrofaj-koloni stimülan faktör(M-CSF), IL-1 β , IL-6, TNF- α , PGE2 ve IL-17 gibi birçok sitokin osteoklast aktivasyonu sağlaması yönüyle önemlidir.^{40, 41, 53} PGE2 osteoblast hücrelerinde RANKL üretimini artırarak osteoklast farklılaşmasını artırmaktadır.⁴⁰ Ortamda M-CSF varlığında osteoklastogenez için gerekli olan TNF reseptör ilişkili faktör üyesi (TRAF6), c-Fos ve kalsiyum sinyal yolları aktive olur.⁴⁰ IL-1, TNF'nin osteoklastojenik etkinliğini çoğaltarak RANKL ekspresyonunu artırmaktadır. Sitokinlerin benzer şekilde etkileriyle birlikte, RANKL ekspresyonu artarak osteoklastlar matür hale gelmektedir.^{40, 41, 53} Aktif periodontal hastalığı olan bireylerde gösterilen DOS'ta artmış RANKL/OPG oranı periodontal kemik yıkımı için muhtemel bir gösterge olarak kabul edilmektedir.⁴⁰

2.2.3.3. Periodontitis Patogeneğinde Matriks Metalloproteinaz-8

Ekstrasellüler matriksin varlığını sürdürmesi gingival dokuların gelişim ve fonksiyonunu yerine getirmesi için önemlidir.⁴⁰ Periodontal dokularda fizyolojik ve patolojik durumlar dahil ekstrasellüler matriksin homeostazı; en az yirmi proteolitik enzim türünden oluşan matriks metalloproteinaz(MMP) ailesi ve endojen inhibitörleri (TIMP) tarafından denge halinde yürütülmektedir.^{40, 54-56} Bunun yanında MMP'ler inflammatuar durumda, sitokin ve sitokin reseptörlerinin aktivitelerini düzenlemektedir.⁵⁷

Periodontitiste, konak ve bakteri kökenli proteolitik enzimler ekstrasellüler matriksin yıkımında önemli rol oynamaktadır. Periodontal doku yıkımının büyük bölümünü bakterilere ait enzimlerden çok konağa ait enzimler gerçekleştirmektedir. Bu enzimlerin başında nötrofillerden degranüle olan MMP ailesinin bir üyesi MMP-8 gelmektedir.⁵⁸ MMP-8 aynı zamanda kollajenaz-2 olarak da bilinmektedir. MMP-8(kollajenaz 2)'in tip 1 ve tip 3 kollajen dejenerasyonundaki rolü kendine özgüdür.⁵⁸ Periodontopatojenler ve virülans faktörleri tarafından başlatılan proinflammatuar süreç, nötrofillerin uyarılmasıyla sonuçlanmaktadır. Uyarılan nötrofillerden MMP-8 salınımı gerçekleşmekte ve periodontal yumuşak doku yıkımı tetiklenmektedir.⁵⁹ İnflamatuar süreçte, IL-1 β ve TNF- α 'nın etkisiyle gingival fibroblastlar MMP-8 dahil birçok kollajenolitik enzim salınımı yapmaktadır.⁵⁹ In vitro çalışmalarda, IL-1 β , TNF- α ve

bakteriyel LPS'lerin MMP-1, -3, -8 ve -9 miktarını gingival fibroblastlarda artırdığını göstermişlerdir.⁴⁰ Son yıllarda, periodontal dokuda yıkım aktivitesinin, total veya latent MMP-8'e göre daha aktif MMP-8 formları üzerinden belirlenmesinin daha doğru olacağı savunulmaktadır.⁵⁹

Periodontal klinik bulgulardan sondlamada kanama, cep derinliği ve KAS ölçeklerinde MMP-8 ile güçlü korelasyonlar tespit edilmiştir.⁵⁹⁻⁶¹ Az sayıdaki çalışmada MMP-8 ile KAS ve sondlamada kanama yüzdesi indekslerinde ilişki kurulamamıştır.^{62, 63} Çalışmaların genelinde CPT'nin tek başına veya konak modülasyonu ile birlikte uygulanan çeşitlerinde, örneklerden elde edilen aktif MMP-8'in tedavi sonunda gerilediği sonucu bulunmuştur.⁵⁹

2.2.4. Periodontitis Tedavisi

Periodontitis tedavisi diğer periodontal hastalıkların tedavisinde olduğu gibi cerrahisiz periodontal tedavi (CPT, faz 1 periodontal tedavi, başlangıç periodontal tedavi) ile başlamaktadır. Amerikan Periodontoloji Topluluğu'nun uygulama rehberine göre hasta tarafından sağlanan günlük plak kontrolü bu tedavinin ilk basamağıdır.⁶⁴ Öncelikle hastanın sistemik durumu değerlendirilir, periodontal dokuya olan etkisi ortaya konur. Ardından çeşitli tekniklerle supragingival ve subgingival plak, diştaşı ve biyofilm uzaklaştırılır. Tedavi başarısını etkileyecek ağız içi lokal faktörler ve tedaviye ek antimikrobiyal kullanımı değerlendirilir. CPT'yi ana hatlarıyla beş temel adımda incelemek mümkündür.

1.Adım Plak-Biyofilm Kontrolü: Periodontal tedaviye başlanmadan önce hastaya, hastalığın etiolojisinden bahsedilmeli ve hastanın tedavi protokolünde aktif rol alacağı belirtilmelidir. Hastaya, hastanın ihtiyacına yönelik doğru fırçalama tekniği model üzerinde anlatılmalı, ara yüzler için uygun ürünler (ara yüz fırçası, diş ipi) önerilmelidir.

Dentogingival birleşimde hijyen sağlama işlemine hedef hijyen prosedürü denmektedir.²³ Bu amaçla daha çok önerilen teknik Bass tekniğidir. Teknikte fırça kılları sulkus içerisine, gingival marjine ve kronun 1/3 gingival kısmına 45 derece açıyla yönlendirilmekte ve titreşim hareketi yapılmaktadır. CPT'nin birden çok seansta tamamlanması hastanın oral hijyen alışkanlığının geliştirilmesi ve tedaviye katılımının değerlendirilmesi açısından fayda sağlamaktadır.²³

2. Adım Supragingival ve Subgingival Plak Biyofilmin Kaldırılması: Diştaşları ve plak biyofilminin kaldırılmasında scaler, küretler ve ultrasonik enstrümanlar kullanılmaktadır. Birçok klinisyen ultrasonik aletler ile el aletlerini kombine kullanmaktadır. Plak, diştaşı veya biyofilm ortadan kaldırıldığında cep ortamına açılan sement dokusunun ortamda bırakılması veya ortadan kaldırılması tartışma konusu olmuştur. Nekrotik sement içeriğindeki endotoksinlerin semente invaze olduğu düşüncesiyle sement dokusunu tamamen ortamdan uzaklaştırılması fikri gündeme gelmiştir. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda bakteri endotoksinlerinin her zaman semente penetre olmadığı tespit edildiği için sement dokusu üzerinden sadece plak, diştaşı ve biyofilmin ortamdan uzaklaştırılması yeterli kabul edilmiştir.²³ Ayrıca gingival küretajın tedavi başarısı açısından anlamlı değişiklikler oluşturmadığı tespit edilmiştir.²³

3. Adım Uygun Olmayan Restorasyonların Düzeltilmesi: Plak retansiyonunu engellemek için dişlerdeki düzensiz yüzeyler, konturu uygun olmayan restorasyonlar elimine edilmelidir. Periodonsiyumdaki inflamatuvar süreci etkileyecek taşkın restorasyonlar, fazla konturlu kenarlar ve pürüzlü yüzeyler düzgün yüzeyler haline getirilmelidir.²³

4. Çürük Lezyonların Uzaklaştırılması: Çürük lezyonların uzaklaştırılıp yerine daimi veya geçici restorasyon yapılması CPT sürecinde iki şekilde fayda sağlar. Birincisi, çürük lezyonun oluşturduğu plak retantif alan ortadan kaldırılmış olur. İkinci faydası ise çürük bakterilerinin enfeksiyon doğasından dolayı ortamdan uzaklaştırılması periodontal dokuların iyileşmesine katkıda bulunur.²³

5. Periodontal Dokuların Yeniden Değerlendirilmesi: Ortalama dört hafta sonra periodontal dokular yeniden incelenir. Hastanın tedaviye katılımı açısından oral hijyeni, periodontal sond kullanılarak cep derinlikleri ve ilişkili anatomik yapılar yeniden değerlendirilir. İleri cerrahi işlem bütün bu veriler ışığında gerekirse planlanır.²³

Periodontal dokularda CPT sonrası iyileşme genel olarak bir hafta içinde dentogingival üniteye uzun bağlantı epiteli şeklinde gerçekleşmektedir. Muhtemeldir ki, dişeti dokusunda bir miktar büzülme görülebilmektedir. Bu durum ağız içine 1-2 mm dişeti çekilmesi olarak yansımaktadır. Bağ dokuda yıkıma uğramış yapısal komponentlerin kendini tamir etmesi ortalama dört haftayı bulmaktadır.²³

Günümüze değin, CPT etkinliğinin artırılması için lazer desteği, fotodinamik terapi, antimikrobiyal desteği, gingival küretaj gibi yöntemler de uygulanmıştır. Bunların yanında, tüm ağız diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzeltilmesi işlemi (taDYT ve taKYD), CPT'nin kısa sürede uygulandığı diğer bir yöntemdir.

2.2.4.1. Tüm Ağız Diştaşı Temizliği ve Kök Yüzey Düzeltme İşlemi

CPT, temel olarak dişlerin ve periodontal dokuların etrafındaki plak biyofilmini ve diştaşlarını el aletleri veya ultrasonik aletlerle uzaklaştırma işlemidir.⁶⁵ ⁶⁶ Diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzeltme(DYT ve KYD) işlemi hastanın evde sağladığı supragingival plak kontrolü ile kombine edilip subgingival mikrobiyal yükü azaltmaya yönelik uygulanmaktadır.⁶⁷ Mekanik debridman ardından subgingival alanda oluşturulan periodontal dokuların tolere edebileceği bir mikrobiyal çevre oluşturulur.⁶⁷ Oluşturulan bu çevrenin etkisi geçici olabilmektedir.

Normalde CPT supragingival debridman ve oral hijyen eğitiminin ardından, ağız dört veya altı bölüme ayırarak seanslar halinde lokal anestezi altında subgingival debridman uygulaması şeklinde gerçekleştirilmektedir. Bu şekildeki uygulanan CPT 1-3 ay arası değişen bir sürede tamamlanır.⁶⁸ Seanslar arası verilen sürede hekim, hastanın plak kontrolünü ve tedaviye katılımını değerlendirme şansı bulmaktadır. Bunun yanında tedavi kısa sürede tamamlanmadığı için seanslar arası geçen sürede, subgingival debridman uygulanmış alanlarda iyileşmenin erken evrelerinde, tedavi edilmemiş bölgelerden bakterilerin tekrar kolonizasyonu görülebilmektedir.⁶⁵⁻⁶⁸ Böyle bir dezavantaj olduğu için 2000 yılında Türkçe ifadesiyle 'Tüm Ağız DYT ve KYD İşlemi(taDYT ve taKYD)' uygulanmaya başlanmıştır.^{69, 70} Bu yöntem, 24 saat içinde CPT'nin tamamlanması işlemidir. taDYT ve taKYD işlemi kısa sürede tamamlandığından klinik sonuçlarını daha kısa bir süre içinde görmek mümkündür. Birçok araştırma, bu yöntemin kronik periodontitis tedavisinde klinik sonuçları (sondlamada kanama, ataşman kazancı ve cep derinliğinde azalma) iyileştirdiğini ortaya koymuştur.⁷⁰⁻⁷²

CPT'de tüm ağız yaklaşımının klasik yönteme göre klinik ve mikrobiyolojik iyileşmeye ekstra fayda sağladığını tespit eden çalışmalar bulunmaktadır.^{67, 70} Bunun yanında, iki metodun klinik sonuçları arasında uzun vadede anlamlı bir fark olmadığını tespit eden çalışmalar da mevcuttur.^{70, 73} Ayrıca, taDYT ve taKYD işlemi uygulanan gün ve ertesi gün vücutta orta şiddette bir akut inflamatuvar yanıt oluşabileceği, serum

CRP ve IL-6 seviyesinin artabileceği tespit edilmiştir.⁷⁴ CPT'nin hangi şekilde uygulanacağına karar verirken hastanın tercihi, ihtiyaçları ve klinisyen yeterliliği göz önünde bulundurulmalıdır.⁷⁵

2.3.4.2. Cerrahisiz Periodontal Tedavide Konak Modülasyonu ve Ajanları

CPT'de asıl hedef mikrobiyal dental plağın ortamdan uzaklaştırılmasıdır. Bu hedef vazgeçilmez sayılsa bile her hasta için başarılı sonuç vermeyebilir.⁷⁶ Periodontal yıkım, bakteriler ve bakteriyel ürünler tarafından başlatılmış olsa da her hastada farklı doku yıkım şiddeti ve paternleri ile ortaya çıkmaktadır.^{76, 77} Bu farklılığın sebebi konağın kendi inflamatuvar ve immünolojik defans yanıtıdır.^{76, 78}

İnflamatuvar yanıtta hücreleri ve mediatörleri amacına göre üç temel sınıfta incelemek mümkündür: 1.Enfeksiyon veya hücre hasarı oluşturan etkinin eliminasyonu için verilen inflamatuvar yanıt, 2.Apoptotik, nekrotik hücrelerin ve debrislerin ortadan kaldırılması, 3.Doku tamirinin başlatılması.⁷⁹ Periodontal inflamasyon bakterilerin veya ürünlerinin, bağlantı epitelini uyarmasıyla başlar.^{76, 80} Bağlantı epitelinden çok sayıda sitokin ve nöropeptit salgınır, bunun sonucunda periferik damarlarda vazodilatasyon meydana gelir.⁷⁶ Vazodilatasyonu takiben PNL, makrofajlar, lenfositler, plazma ve mast hücreleri aktive olur ve bağ dokuda birikim gösterir.^{48, 76} Diğer taraftan bakteri ve ürünlerini tanıyan TLR(TLR-2 ve -4)'ler sayesinde ortamda TNF- α , IL-1 β ve IL-6 sitokin salgınımı artar.⁷⁶ TNF- α 'nın nötrofil adezyonu ve stimülasyonunu, periodontal dokuların yıkım enzimlerinden olan MMP'leri artırdığı bildirilmiştir.⁷⁶ Ayrıca TNF- α kemikte osteoklastların olgunlaşmasında görevi olan RANKL'ın üretim ve faaliyetini artırır.⁷⁶ TNF- α diğer inflamatuvar mediatörlerin ortamda artışı sağlamakta ve inflamatuvar yanıtı bu yoldan da güçlendirmektedir.⁷⁶

Bakteriyel ürünlere karşı konak modülasyon yanıtında doğal bağışıklık, makrofaj ve nötrofillerin fagositik aktiviteleri tarafından yönetilirken, adaptif bağışıklık yanıtı geçerken plazma hücreleri, T ve B lenfositleri ortamda dominant hale gelmektedir.^{76, 81} Antijen sunan hücreler ile B ve T lenfositleri arasındaki kompleks yanıt adaptif immuniteye geçişi sağlamaktadır. B ve T lenfositleri ile osteoblastlardan salgınımı gerçekleşen RANKL, osteoklast prekürsörü ile bir araya geldiğinde osteoklast aktive olur ve kemik yıkımı gerçekleşir.⁷⁹ Periodontal kemik doku yıkımı inflamatuvar

çerçevede buna benzer birçok farklı yolla gerçekleşebilmektedir. İnflamasyonun yıkım süreçlerinin ardından, inflamatuvar etkinin dokudan kaybolması için inflamasyonun çözülmesi gerekmektedir.

İnflamasyonun ortamda çözünmeden(rezolüsyon) uzun süre kalması periodontitis dahil birçok kronik hastalığın patogenezinde bulunmaktadır.⁸² Dokularda iyileşmenin gerçekleşebilmesi için inflamasyonun çözülüp doku tamir sürecinin başlaması gerekmektedir. Ortamda rezolüsyon mediatörlerinin etkisinin artmasıyla inflamasyon çözülmeye başlar.⁷⁹ Prostaglandin ve lökotrienlerin azalıp yerini araşidonik asit derivasyonu olan lipoksine, omega-3 asit derivasyonu rezolvin ve protektine bırakmasıyla rezolüsyon safhasına geçilmiş olunur.^{79, 83} Lipoksin ve rezolvinler çeşitli mekanizmalarla nötrofil transmigrasyonunu engellemektedir. Endoteldeki P-selektinleri ve nötrofillerdeki Mac-1 moleküllerini modüle ederek nötrofil adezyonunu inhibe ederler.⁷⁹ Ayrıca nötrofil akümülyasyonunu da beta2 (β 2) integrin ve ICAM-1 ekspresyonunu bozarak azaltırlar.^{79, 84} Bunun yanında lipit mediatörler, NO üretimini artırarak nötrofil infiltrasyonunu kısıtlar, apoptozunu ve nötrofillerin makrofajlar tarafından fagosite edilmesini artırır.^{79, 85}

Konak modülasyonu amacı, konağın bakteriyel uyaranlar karşısında vereceği immün inflamatuvar yanıtı değiştirmek, doku yıkımını azaltmak ve iyileşmeyi hızlandırmaktır.⁸⁶ CPT konak modülasyon ajanlarıyla birlikte uygulandığında çeşitli sebeplerle(genetik, çevresel veya sistemik) hiperinflamatuvar yanıt gösteren hastalarda özellikle daha etkili olmaktadır.^{86, 87} Çünkü bu hasta grupları klasik CPT'ye uzun dönemde iyi yanıt verememektedir.⁸⁶ Konak modülasyonunun hedefleri arasında inflamatuvar çevreyi anti-inflamatuvar hale getirmek, hastalığın yıkıcı etkisini azaltmak, iyileşmeyi indükleyecek molekülleri artırmak ve disbiyotik floranın yararlı hale getirilmesini sağlamak yer almaktadır.⁷⁹ Bu amaçla periodontal tedaviye ek birçok konak modülasyon ajanı geliştirilmiştir.

Subantimikrobiyal Doz Doksisiklin: Kollajen bağ dokunun majör komponentidir. Periodontal inflamasyonda kollajenler, MMP enzim türleri tarafından degrade edilmektedir.⁷⁹ Tetrasiklinler subantimikrobiyal dozda, inflame gingivada fazla bulunan ve kollajen yıkımına sebep olan MMP aktivitesini bloke edebilmektedir. Doksisiklin 20 mg'lık subantimikrobiyal dozu sistemik olarak günde iki kez DYT ve KYD işlemine ek uygulandığında KAS kazancı, SCD'de azalma ve DOS'ta MMP

aktivitesinin baskılanması gibi tedaviye genel olarak fayda sağladığı tespit edilmiştir.^{79, 88} Doksisiklinin bu şekilde 3 aylık kullanımının güvenli olduğu ve klinik sonuçları iyileştirdiği sonucu elde edilse de antibiyotik direncinden ötürü uzun süreli kullanımlarında kısıtlama getirilmiştir.^{76, 89} Subantimikrobiyal doz doksisiklin, FDA(Food and Drug Administration) tarafından onaylanan ve periodontal dokularda kullanımı için piyasaya ‘Periostat’ olarak sürülmüş konak modülasyon ajanıdır.^{79, 88}

Bifosfanatlar: Bifosfanatların kullanım alanları osteoklastik aktiviteyi bozdukları için, osteoporoz ve kemik rezorpsiyonu oluşturan patolojilerdir.⁸⁶ DYT ve KYD işlemine ek sistemik uygulamalarında tek başına uygulanan DYT ve KYD işlemine göre ek bir fayda göstermediği tespit edilmiştir.^{86, 90} Sistemik bifosfanatların periodontolojideki etkilerinin bilinebilmesi için daha geniş çapta araştırmaların yapılması gerekmektedir.^{86, 90} Uzun süre takipli çalışmalarda yaşlı popülasyonda oral bifosfanat kullanımının periodontal destek kemik yıkımını engellemediği tespit edilmiştir.^{86, 91} Çenelerin medikasyon ilişkili osteonekrozu gibi ciddi yan etkileri de göz önüne alındığında, bifosfanatların sistemik uygulaması CPT’de konak modülasyon ajanı olarak endike değildir.⁸⁶ Bifosfanatları sistemik uygulamanın yanında %1 alendronate(ALN) içeren topikal jel formları DYT ve KYD işlemine ek olarak kullanıldığında cep derinliğinde azalma, klinik ataşman kazancında artma ve kemik içi ceplerde kemik dolumu gibi klinik sonuçları iyileştirdiği gözlenmiştir.^{86, 92} Kemik içi ceplerin cerrahi tedavisi sırasında da uygulanan topikal %1 alendronate jel benzer faydalar göstermiştir.^{86, 93} %1 ALN topikal uygulamanın herhangi bir yan etkisi tespit edilmemiş olsa da medikal ürünün doğasından ötürü konak modülasyon ajanı olarak kullanılabilmesi için daha fazla ve çok merkezli araştırmaya ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır.⁸⁶

Non-steroid Anti-inflamatuar İlaçlar(NSAİİ): Non-steroid grubundaki ilaçlar araşidonik asit metabolizmasını siklooksigenaz(COX) ayırımından inhibe etmektedir.^{79, 94} COX enzim aktivitesi sonucu prostaglandinler üretilir ve en bilinenleri PGE2’dir. PGE2’nin fibroblastlar da dahil birçok hücreden üretimi gerçekleşmektedir. PGE2, LPS’ye karşı verilen yanıtta makrofaj ve nötrofil kümeleşmesini sağlamakta, inflamasyonda vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışını indüklemektedir.^{79, 95} Bunun yanında inflamatuvar yanıtta TNF- α ve IL-1 β salınımını artırmakta ve RANKL aktivasyonu yaparak periodontitiste kemik rezorpsiyonuna etkiye bulunmaktadır.⁹⁶

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalara göre, NSAİİ'lerin COX yolunu inhibe edip kemik rezorpsiyonunu engellediği tespit edilmiştir.^{79, 97} Klinik çalışmaların çoğunda CPT'ye ek olarak uygulanan NSAİİ'lerin kullanım esnasında klinik sonuçları iyileştirdiği fakat ilacın bırakılmasının ardından klinik sonuçlarda da gerileme görüldüğü tespit edilmiştir.⁷⁹ Non-selektif NSAİİ'lerin uzun dönemde kullanımlarında gastrointestinal mukoza hasarları ve renal toksisite gibi yan etkiler oluşabilmektedir.⁹⁸ Bunun yanında non-selektif NSAİİ'lerin yan etkilerini ortadan kaldırmak için selektif COX-2 inhibitörleri üretilmiştir. Fakat bu ilaçların da protrombotik yan tesirleri görülmüş olup kan pıhtılaşması ve miyokard enfarktüsü(MI) riski oluşturduğu keşfedilmiştir.⁹⁹ NSAİİ'ler CPT'ye ek uygulandıklarında klinik periodontal tabloyu daha iyi hale getirmelerine rağmen uzun dönem kullanımları güvenli bulunmayan konak modülasyon ajanlarıdır.

Probiyotikler: Probiyotikler, inflamatuvar hastalıkların engellenmesi ve tedavisinde stratejik olarak kullanılmaktadır.^{79, 86} Probiyotiklerin vücuttaki mikrobiyomla ve konak modülasyonu ile olan ilişkisi kesin olarak aydınlatılmış değildir fakat bu ilişkiler üzerinden inflamatuvar hastalıkların tedavisinde ve profilaksisinde kullanılmaktadır.⁸⁶ Probiyotiklerin, pro-inflamatuvar yanıtı baskıladığı, epitel bariyer hücrelerinin koruyuculuğunu ve T_{reg} hücrelerinin etkinliğini artırdığı bilinmektedir.⁷⁹ *Lactobacillus gasseri* SBT2055'in ratlarda yapılan bir çalışmada *P. gingivalis* indükte gingival inflamasyonu ve alveolar kemik yıkımını inhibe ettiği sonucu bulunmuştur.^{79, 100} *Lactobacillus brevis* CD2'nin topikal formunun deneysel ligatürle oluşturulmuş gingival inflamasyon ve kemik kaybını inhibe ettiği, gram negatif bakteri sayısını azalttığı tespit edilmiştir.¹⁰¹ Güncel sistematik bir derlemede 3 ve 12 aylık takiplerde CPT'ye ek uygulanan probiyotiklerin klinik ataşman kazancında, cep derinliğinde ve gingival indekslerde(Gİ) iyileşmede artış sağladığı bulunmuştur.^{86, 102} CPT'ye ek probiyotik uygulamanın klinik belirteçlere belirgin bir fayda sağlamadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{86, 103} Probiyotiklerin ağızda uzun bir süre kalamaması veya bazı türlerin normalde oral mikrobiyomda bulunmaması etkinliklerini azaltabilmektedir. Şimdiye kadar herhangi bir yan etkisi belirlenmemiş olsa da vücut direnci zayıf hasta gruplarında bakteriyemi ve fungemi oluşturabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.⁸⁶ Probiyotiklerin periodontolojide

konak modülasyon ajanı olarak rutin kullanımı için daha geniş çapta araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.^{79, 86}

Özellikle hiperinflamatuvar immün yanıt gösterebilecek sistemik hastalığı olan gruplarda CPT'ye ek olarak yan etki profili açısından güvenli bulunan konak modülasyon ajanları geliştirmek periodontoloji biliminde güncel bir konudur.

2.3. Periodontal ve Peri-implant Hastalık Sınıflaması

Periodontal hastalıkların sınıflaması bilim insanlarına hastalığın doğal gelişimi, etiyojisi ve patogenezi ile ilgili bilgi verirken; klinisyenlere de doğru teşhis ve tedavi planlaması açısından rehber olmaktadır. 1999 yılında Uluslararası Periodontoloji Çalıştay'ında kabul edilen sınıflama, 2017 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu'nun katkılarıyla yeniden düzenlenmiştir. Yeni sınıflamaya göre periodontal hastalık ve durumlar başlığı altında periodontal durum incelenir.³⁰ Periodontal durum üç ana alt başlık haline getirilmiştir. Periodontal sağlık, dişeti hastalık ve durumları; periodontitis ve periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar olmak üzere üç başlık altında toplanmıştır.

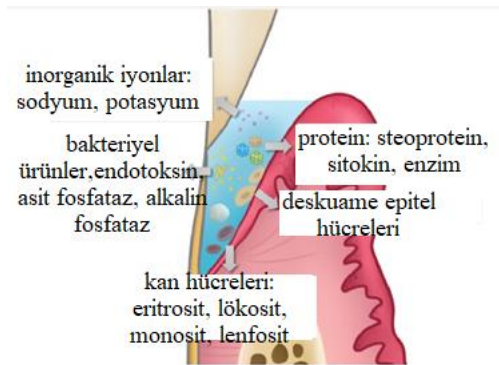
Tablo 2.3. Periodontal ve Peri-İmplant Hastalık ve Durumların Sınıflandırılması

Periodontal Hastalıklar ve Durumlar			
Periodontal sağlık, gingival hastalıklar ve durumlar	Periodontitis	Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar	
Periodontal sağlık ve gingival sağlık			
Dental biyofilmlle ilişkili gingivitis			
Dental biyofilmlle ilişkili olmayan gingival hastalıklar			
Nekrotizan periodontal hastalıklar			
Periodontitis			
Sistemik hastalığın bir belirtisi olarak periodontitis			
Sistemik hastalıkların ve durumların periodontal destek dokuları etkilemesi			
Periodontal apseler ve endodontik periodontal lezyonlar			
Mukogingival deformiteler ve durumlar			
Travmatik oklüzal kuvvetler			
Diş ve protezle ilişkili faktörler			
Peri-implant Hastalık ve Durumlar			
Peri-implant sağlık	Peri-implant mukozitis	Peri-implantitis	Peri-implant yumuşak ve sert doku eksiklikleri

2.4. Periodontal Sağlık ve Hastalıklar Açısından Bir Biyobelirteç Olarak Dişeti Oluğu Sıvısı

DOS, kaynağını gingival kan damarlarından alan içeriğinde çeşitli enzim, sitokin, hücre ve hücre kalıntısı, mikrobiyal ürün bulundurabilen gingival sulkus yoluyla ağız ortamına çıkan periodonsiyuma spesifik bir çeşit vücut sıvısıdır.¹⁰⁴ Sağlıklı ve hastalıklı periodonsiyum hakkında içerdiği non-organik iyonlar, inflamatuvar sitokinler, savunma hücreleri, mikrobiyal ürünler, proteolitik enzimler gibi birçok komponent sayesinde bilgi verir. Son yıllarda periodontal durum ile ilgili biyokimyasal veri elde etmek için kullanılan, periodontal dokulara daha spesifik ve non-invaziv olarak elde edilebilen tetkik materyali olmuştur.¹⁰⁵ Periodontal dokular için prognostik ve diagnostiktir.^{104, 106} Gingival bağ dokudaki damar pleksusundan mikrokapiller dolaşım ile gingival sulkusa, oradan da ağız ortamına ulaşır.

DOS miktarı normal zamanda minimal ölçüdedir ve gingival sulkustan yıkayıcı özelliğiyle patojenleri ve toksik metabolitleri uzaklaştırır. Hastalıklı gingival dokuda inflamasyonun erken belirtisi olarak miktarı ve akış hızı artar. Bunun yanında doğası serum transuda formundan inflamatuvar eksuda formuna geçer.^{106, 107} İnflamasyon sırasında DOS'ta proteinazlar, konak savunma hücreleri, kollajenaz, MMP, elastaz, deskuame epitel hücreleri ve bakteri metabolitleri görülmektedir.¹⁰⁶



Şekil 2.2. DOS'ta Bulunan Temel Komponentler

DOS akış hızı ve miktarı sistemik ve çevresel birçok faktöre bağlıdır. Mekanik stimülasyon, periodontal hastalık ve tedavisi, sigara, cinsiyet hormonları DOS aktivitesi ve miktarını etkiler.¹⁰⁶ DOS'un günlük ritminde miktarındaki artış sabah 6'da başlar akşam 10'a kadar devam eder. Günün geri kalan zamanında da azalış

halindedir.^{104, 108} Bu nedenle klinikte hastalardan DOS alınırken genel olarak sabah saatleri tercih edilmektedir. Dişeti stimülasyonundan mümkün ölçüde kaçınılmaktadır.

2.4.1. Dişeti Oluğu Sıvısı Toplama Yöntemleri

2.4.1.1. Kapiller Tüp ve Mikro Pipet Yöntemi

DOS toplamada toplanan sıvının saflığı açısından en ideal yöntem olabilir. DOS herhangi bir sıvı içerisinde çözünmeden toplanır. DOS toplanacak bölgenin izole edilip kurutulması ardından, çapı bilinen mikropipetler gingival sulkus girişine yerleştirilir ve sulkustan akışı gerçekleşen sıvı aspire edilmeye çalışılır. Mikropipetlerin iç çapı bilindiğinden sıvının yükseldiği mesafeye kadar hacmi hesaplanır. Dezavantaj olarak doku inflame değilse, kısa bir süre içinde mikropipetle yeterli miktarda DOS toplanamaması ve tüp içindeki sıvının analiz için tamamen boşaltılamaması sayılabilir.¹⁰⁹

2.4.1.2. Gingival Yıkama Yöntemi

Gingival yıkama yöntemi miktarı bilinen izotonik bir çözeltiyle gingival sulkusun yıkanıp, bu sıvının toplanmasıdır. Böylece sıvı içindeki hücreler ve çözünmüş diğer komponentler değerlendirilir. Gingival yıkama yöntemi iki şekilde uygulanır. Birinci yöntemde izole edilen bölge izotonik solüsyon ile yıkanır. Yıkama ardından mikro şırıngalar ile DOS ve yıkama solüsyonu aspire edilir. Bu yöntem DOS hacmini belirlemede doğru bilgi vermeyebilir. İkinci yöntemde ise DOS toplamak için hastaya uygun tüpleri olan akrilik stent üretilir. İzotonik sıvıyla yıkamanın ardından DOS ve sıvı tüplerde birikir. Uygulamanın hassas olması ve akrilik stent hazırlanması yönüyle fazla tercih edilen bir yöntem değildir. İki yöntemde de mandibulada tükürük kontaminasyonu riski söz konusudur.¹⁰⁹

2.4.1.3. Kağıt Şerit Yöntemi

Kağıt şerit yardımıyla DOS toplama yöntemi uygulama olarak basit ve belirli bir dişten DOS toplanabilmesi yönüyle diğer tekniklerden ayrılır. Teknik intrasulkular ve ekstrasulkular olmak üzere iki gruba ayrılır. İntrasulkular teknikte kağıt şeritler sulkus veya periodontal cep içerisine yerleştirilir. Teknik, kağıt şeridin sulkus veya cep tabanına kadar ilerletildiği ve minimum bir direnç hissedilene kadar ilerletildiği iki alt grup şeklinde uygulanabilir. Ekstrasulkular teknikte kağıt şerit sulkus veya cep girişine yerleştirilir. Kontaminasyon riski bu yöntemde fazladır. DOS miktarı kalitatif olarak kağıt şerit üzerinde yapılan basit doğrusal ölçümlerle belirlenebilir. Ninhidrin

boyama veya 2g floresin sistemik uygulamasından 2 saat sonra toplanan DOS kağıt şerit üzerinde toplandığında, bölge daha net görülür. Kağıt şerit üzerinde yapılan bu ölçümler kalitatif sonuçlar vermektedir. Kağıt şeritlerde biriken sıvı hacminin ölçülmesinde kullanılan başka bir metot ise biriken sıvının periotron cihazı yardımıyla elektriksel kapasitansının ölçümüdür.¹⁰⁹ Teknik olarak daha basit, hızlı ve kağıt şeritte toplanan örnekte gözle görünür bir etki oluşturmadığı için çokça tercih edilir. Periotron, kağıt şeritteki sıvıda elektriksel yükün akışı ilkesi prensibiyle çalışır. İki metal elektriksel kondansör arasına kağıt şerit konur. Kuru olarak konmuş kağıt şeritler için dijital değer olarak sıfır okunur. Islanmış kağıt şeritler içeriğindeki sıvı hacmi kadar elektriksel kapasitansı artırır ve dijital olarak bir değer gösterir.¹⁰⁹

DOS, konak ve bakteri kaynaklı birçok molekülü içeriğinde barındırması yönüyle periodontal hastalıkların patogenezi algılamada yeni bakış açıları geliştirmemizi sağlamıştır.¹⁰⁴ İçeriğindeki biyobelirteçler periodonsiyuma spesifik olduğu için periodontal hastalıkların seyrinde, tedaviden sonra iyileşme süreçlerini takip etmede daha somut sonuçlar elde edilmesine imkan tanımıştır.^{104, 106} Hastalık ve sağlık durumunda artan ve azalan biyobelirteçler üzerinden periodontal tedavilerin hedef moleküllerinin belirlenmesinde non-invaziv bir teknik olarak gelecek vadetmektedir.

2.5. Diabetes Mellitus

2.5.1. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi, Tanımı ve Sınıflaması

DM, insülin üretiminde veya fonksiyonundaki defekt kaynaklı, hiperglisemi ile karakterize metabolik hastalıklar grubudur.^{4, 7} Glikozun doku ve organlarda yeterli miktarda kullanılamaması sonucu protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmalarında bozukluklara yol açmaktadır.

Dünya çapında bulaşıcı nitelikte olmayan en yaygın hastalıktır.¹¹⁰ Gelişmiş ülkelerde ölüm sebebi olarak dördüncü veya beşinci sırada yer almaktadır. Gelişmiş veya gelişmekte olan birçok ülkede epidemik olduğunu gösteren azımsanmayacak miktarda veri bulunmaktadır ve 21.yüzyılın en zorlu sağlık problemi haline gelmiştir.¹¹⁰ Dünya çapında 425 milyon yetişkin bireyin DM hastası olabileceği ve bunların %50'sine teşhis konmadığı tahmin edilmektedir.^{110, 111}

Klasik semptomları poliüri(çok sık idrara çıkma), polidipsi(çok su içme), polifaji(çok yemek yeme) veya iştahsızlık, halsizlik, ağız kuruluğu ve nokturi iken

daha az görülen semptomları arasında bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar, tekrarlayan mantar enfeksiyonları ve kaşıntı yer almaktadır.¹¹² M.Ö. 1500'lü yıllarda Ebers papirüslerinde DM'nin semptomları olan polidipsi ve poliüriden bahsedilir. DM, ilk çağ döneminde içlerinde Galen ve Aretaeus'un da bulunduğu Romalı ve Bizanslı birçok hekim düşünür tarafından 'çok iştahlı bireylerde görülen tatlı idrar hastalığı' olarak tanımlanmıştır.¹¹³

Geçmiş yıllardan bu yana DM türlerini tasnif eden birçok sınıflama mevcuttur. Sınıflamalarda genel olarak tip1 DM, tip2 DM yanında diğer türler seneler içinde değişken kategorilerle belirlenmiştir. 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) tarafından glisemik bozukluk hastalıkları, tip1 DM, tip2 DM, diğer spesifik türler ve gestasyonel DM olmak üzere sınıflara ayrılmıştır.¹¹⁴

2019 yılında DSÖ tarafından yeni bir DM sınıflaması oluşturulmuştur. Bu sınıflamaya göre;

- Tip1 DM
- Tip2 DM
- DM'nin hibrit formları
- Diğer spesifik türler
- Sınıflandırılmayan DM
- Hamilelik sırasında ilk tespit edilen hiperglisemi, şeklinde sınıflara ayrılmıştır.

Daha önce de bahsedildiği gibi DM tipleri arasında en fazla bahsi geçenler tip1 DM, tip2 DM ve gestasyonel DM'dir. Tip1 DM önceki isimleriyle 'juvenil tip DM' veya 'insulin-bağımlı DM' DM türlerinin %5-10'unu oluşturur.¹¹⁵ Tip1 DM'de, lenfositler ve diğer otoimmün savunma hücrelerinin insülin üreten pankreas β hücrelerine saldırması sonucu insülin salınımında eksiklik meydana gelmektedir. Bu yönüyle DM'nin organa spesifik otoimmün tipi sayılabilir.^{111, 116} Genom çalışmalarında 50'den fazla genin tip1 DM'den sorumlu olabileceği bulunmuştur.¹¹⁷ Virüsler ve çevresel faktörler Langerhans adacıklarında inflamatuvar infiltrat oluşturarak ya da immün sistem aktivasyonu ile otoantijenleri taklit ederek insülitisi indükte edebilir.¹¹⁷ Tip1 DM, hastalık gelişiminde antibiyotik kullanımı da yer alır fakat tartışmalıdır.¹¹¹

Tip1 DM’de görülen otoimmün yıkım genellikle pankreas β hücrelerinin %70-90’ı tahrip oluncaya kadar semptomatik değildir.¹¹⁶ Hiperglisemik semptomlar(açız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) çoğu zaman çocukluk ve gençlik yıllarında aniden ve şiddetli bir biçimde ortaya çıkmaktadır. Ketoasidoz, insülinin tamamen veya göreceli olarak eksikliği sonucu meydana gelir ve tip1 DM’de karşımıza sıklıkla çıkan bir tablodur. Genelde bu duruma kan glikozunu düzenleyen karşıt hormonlar olan glukagon, kortizol ve epinefrin de katılmaktadır. Hormonal dengesizlik, karaciğerde glukoneogenesis ve glukogenoliz gibi kan glikoz seviyesini artırıcı tepkimeler meydana getirebilir. Kan glikozunu kullanamayan dokularda artmış lipoliz sonucu keton cisimleri oluşmaktadır. Sonuç olarak vücutta metabolik asidoz meydana gelmektedir.¹¹⁸ Diabetik ketoasidoz tip1 DM hastalarında çocukluk veya gençlik yıllarında hastalığın ilk semptomu olarak karşımıza çıkmaktadır. Çocukluk çağında ketoasidozla karşılaşmayan tip1 DM hastalarında, ketoasidoza karşı koruyan insülin üreten β hücreler henüz yitirilmemiştir.¹¹⁹ Tip1 DM’li bireylerin Graves hastalığı, Hashimoto tiroidi, Addison hastalığı, vitiligo gibi diğer otoimmün hastalıklara da yatkın bünyeleri olduğu düşünülmektedir.¹¹⁹

Tip2 DM tüm DM türleri içinde ortalama %90-95 oranında görülmektedir.¹¹⁴,¹²⁰ Bu oranın büyük çoğunluğu orta veya düşük gelir seviyesi ülkelerinde görülmektedir.¹¹⁴,¹²⁰ Geçmişte ‘insülin bağımlı olmayan DM’ veya ‘Adult-onset DM’ isimleri de kullanılmıştır.¹²⁰ Yetişkinlerde sıklıkla görülmesine rağmen çocuk ve ergenlerde de hastalık prevalansı giderek artmaktadır.¹¹⁴

Tip2 DM’de, β hücrelerinin otoimmün yıkımı söz konusu değildir fakat spesifik bir etiyolojiden de bahsedilmemektedir.¹²⁰ Tip2 DM’de insülin seviyesi normal veya yükselmiş olarak bulunmaktadır. Kan şekeri yükseldikçe β hücrelerinden fazla miktarda insülin salınımı meydana gelmektedir. Bu durumda β hücrelerinde aşırı aktivasyon sonucu zamanla insülin salınımında defektler oluşmaya başlar. Sonuçta vücuttaki insülin direncini karşılayabilecek miktarda insülin salgılanamaz hale gelir.¹¹¹,¹²⁰ Hastaların çoğu fazla kilolu veya obezdir. Fazla kilo insülin direncine sebep olmaktadır.¹¹⁴ Geleneksel kriterlere göre obez veya aşırı kilolu olmayan bireylerde de vücut yağ dağılımı karın bölgesinde toplanan bireylerin tip2 DM’ye yatkın olduğu tespit edilmiştir.¹¹⁴,¹²⁰ Bunun yanında ilerleyen yaş, sedanter yaşam tarzı, sigara, ırk/etnisite, genetik yatkınlık ve aile hikayesi tip2 DM gelişiminde yer

alan etmenlerdendir.¹¹¹ Amerika yerlileri, Afrikan Amerikalılar, Ortadoğu ve Güney Asya popülasyonunda tip2 DM yatkınlık tespit edilmiştir.^{114, 120} Bu coğrafyalarda yaşayan kadınlarda gebelikte gestasyonel DM öyküsü, ileriki dönemde vücutta dislipidemi veya hipertansiyon varlığı tip2 DM'ye yatkınlığı artırmaktadır.¹²⁰ Genetik faktörlerin veya aile hikayesinin tip2 DM'nin gelişme riskini tip1 DM'ye göre daha fazla artırdığı sonucu bulunmuştur fakat genetik aktarım hakkında farklı görüşler mevcuttur.¹¹⁴

Tip2 DM çoğu zaman erken dönemde teşhis edilemez. Erken safhalarda hastanın fark edebileceği semptomları verebilecek kadar şiddetli hiperglisemi genellikle gözlenmez. Fakat teşhis almamış tip2 DM hastalarında da mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişebilir.^{114, 120} Diğer taraftan genç yaşta teşhis almış tip2 DM hastalarında aynı seyirdeki tip1 DM hastalarıyla kıyaslandığında, beklenmeyen KVH ve yüksek mortalite oranı gözlenmektedir. Genç yaşta teşhis almış tip2 DM hastalarında kan glikoz seviyesini düzenleyen ilaçların kullanımı glisemik kontrolde daha zayıf kalmaktadır.¹¹⁴ Diabetik ketoasidoz tip2 DM'de nadiren gözlenmektedir. Stres ve ilaç(kortikosteroid, antipsikotik ve Na-glikoz kotransporter gibi) kullanımı tip2 DM'de ketoasidoz gelişiminde etkili olmaktadır.^{114, 120} Tedavisinde sıvı replazmanı ve kademeli olarak kan glikoz seviyesinin düşürülmesi yer alır. Hiperosmolar koma daha çok yaşlı bireylerde gözlenmektedir.¹¹⁴

Gestasyonel DM, yıllardır hiperglisemik durumdan bağımsız olarak gebelikte ortaya çıkan veya farkedilen glikoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır.¹¹⁵ Gebeliğin 24.-48. haftaları arasında gestasyonel DM teşhisi için tarama ve tanı testi yapılır.¹¹² Aslında doğurganlık çağında çoğu bireyde hiperglisemi görülse de, tanı için gebelikte rutin tarama yapılmaktadır.¹¹⁵ Mevcut diabetik durum gebelik döneminde ortaya çıkmış olur. Gestasyonel DM'nin anneye ve fetüse, kısa ve uzun dönemde zararlı etkileri olduğu için erken teşhisi ve kontrol altına alınması anne ve fetus sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır.¹¹⁵

DM pankreası etkileyen hastalıkların sonucu sekonder olarak da gelişebilmekte, β hücrelerinden insülin salınımını etkileyen genetik geçişli diğer hastalıkların etkisiyle de meydana gelebilmektedir.

Amerikan Diabet Derneği(ADA) asemptomatik erişkinler için diabet ve prediabet test kriterleri belirlemiştir:

1. Fazla kilolu veya obez bireylerin [Asyalı Amerika populasyonu için (Beden Kitle İndeksi(BMI)>25 kg/m² veya >23kg/m²) aşağıda belirtilen risk faktörlerinden bir veya daha fazlasını taşımaları halinde asemptomatik durumda dahi DM için tetkik edilmeleri önerilmiştir.
 - Birinci derece akrabaları arasında hastalık geçmişi olan
 - Yüksek risk taşıyan ırk/etnisiteye ait olmak (Afrikan Amerikan, Latin, Yerli Amerikan, Asya kökenli Amerikan, Pasifik Adalar)
 - Hipertansiyon (>140/90 mmHg veya hipertansiyon tedavisi altında olma)
 - HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) <35mg/dL
 - Polikistik over sendromu öykülü kadın hastalar
 - Fiziksel inaktivite
 - İnsülin direnci oluşturacak diğer klinik durumlar (şiddetli obezite, akondrosiz nigricans gibi)
2. Prediabet olan bireylerin (A1c>5.7% [39 mmol/mol]) yıllık test olmaları gerekmektedir.
3. Gestasyonel DM teşhisi almış bireylerin en az üç yılda bir test olmaları gerekmektedir.
4. Bu kriterleri taşımayan 45 yaşından büyük bireylerin test olmaları önerilir.
5. Diabetik tetkiklerin normal çıkması halinde ilk ölçüm sonuçlarına ve risk durumuna göre en az her üç yılda bir yeniden DM testlerinin yapılması önerilir.
6. HIV(human immunodeficiency virus) varlığında diabetik tetkiklerin yapılması da önerilmektedir.¹¹⁵

2.5.2. Diabetes Mellitus'un Tanısı

DM tanısı venöz kan glikoz seviyesi esas alınarak konmaktadır. Venöz kanda glikoz oksidaz ve heksokinaz yöntemi ile yapılan ölçümler baz alınmaktadır. Kapiller kanda glikoz miktarı açlıkta venöz plazma ile aynı iken, toklukta venöz plazma glikoz miktarından %11 daha düşük kabul edilmektedir.^{112, 114} Diabetik semptom varlığında açlık plazma glikozu(APG), rastgele plazma glikozu(PG) ve/veya HbA1c tetkikleri yapılarak tanı konulabilir. Bu tetkiklerin çok ağır semptom varlığı dışında, sonraki günlerde aynı veya farklı yöntemler kullanılarak tekrarlanması tanıyı doğrulamak açısından önemlidir.¹¹⁴ Birbiri ile tutarlı olmayan sonuç vermiş iki farklı yöntem kullanıldığından diabetik sınırı aşmış tetkik tekrarlanmalıdır.^{112, 115} Oral glikoz

tolerans testi(OGTT), 9-16 saatlik açlık sonrası 75 g glikozun 300mL suda çözünmüş halinin 5 dakikada hastaya içirilmesi ve 2 saat boyunca her 30 dakikada bir kan örneği alınmasıyla uygulanmaktadır.¹²¹ En az 8 saatlik açlık sonrası yapılan APG testi OGTT'ne göre daha pratik ve günlük hayatta kullanımı daha yaygın olsa da OGTT'nin DM ve prediabet taramalarında hassasiyeti daha yüksektir.¹¹²

Hastalık tanısı koymak veya kısa dönemdeki DM kontrol durumunu tespit etmek için HbA'nın ölçümü plazmada yapılır. HbA1 glikozla geri dönüşümsüz bağlanır ve 30-90 günlük kan glikozunun metabolik durumu hakkında bilgi verir. HbA1'in %80-90'ını HbA1_c oluşturur.¹²¹ HbA1_c ölçümü belli standardizasyon kriterlerine uygun olarak yapılmaktadır. 'Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı' (NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından sertifikalandırılan ve sonuçların DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen HPLC (yüksek performanslı likid kromatografi) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır.^{112, 115} Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonunun(IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine), ADA, Avrupa Diabet Çalışmaları Derneğinin(European Association for the Study of Diabetes: EASD) ve Uluslararası Diabet Federasyonunun(IDF) oluşturduğu Uluslararası Diabet Uzmanlar Komitesi, DM tanısı için A1_c kesim noktasını %6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir.^{112, 115} Orak hücreli anemi, hamilelik(özellikle 2. ve 3.trimester), glikoz 6-P dehidrogenaz eksikliği, HIV, hemodiyaliz, yakın zamanda kan kaybı veya kan transfüzyonu, eritropoetin tedavisi gibi hemoglinopati durumlarında PG ile HbA1_c ölçümü arasında uyumsuzluk görülmektedir.^{112, 115} Böyle durumlarda tanı ve takip için PG kullanılmaktadır. Diabetik tetkikler ve eşik değerleri tabloda gösterilmiştir.^{112, 115}

Tablo 2.4. Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	YRG
APG(≥8st açlıkta)	≥126 mg/dL	100-125 mg/dL	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
Rastgele PG	≥200 mg/dL+ DM semptomları	-	-	-	-
A1c**	≥%6.5(≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)
*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya hekzokinaz yöntemi ile 'mg/dL' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. **Standardize metodlarla ölçülmelidir. DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2.saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1c:Glikozillenmiş hemoglobin A1c, YRG: Yüksek risk grubu, BAG :Bozulmuş açlık glikozu, BGT: Bozulmuş glikoz toleransı					

2.5.3. Diabetes Mellitus'un Patogenezi

Pankreasta insülin salınımı sağlayan β hücrelerinin süreç içindeki kaybı veya disfonksiyonu sonucu hiperglisemi oluşmakta ve DM gelişmektedir.¹²² Başlangıçta diabetik hastalarda β hücrelerden yaklaşık iki kat fazla salınan insülin kan glukoz seviyesini dengelemeye çalışır.¹²³ β hücreleri süreç içinde fazla çalışmaya devam ederse zamanla β hücrelerinde fonksiyon kayıpları görülmeye başlar. β hücrelerinde zamanla gözlenen bu disfonksiyona bağlı oluşan hiperglisemi başlıca karaciğer, kas ve yağ dokuyu etkiler.¹²⁴ Kas ve yağ dokuya glukoz geçişinin azalması ve karaciğerde non-glukoz substratlardan glukoz üretiminin(glikoneogenez) artması gibi majör olaylar insülin direncini oluşturmaktadır.^{125, 126} İnsülin direnci ve β hücre disfonksiyonu ikisi birden tip2 DM'nin erken dönemlerinde karşımıza çıkabilmektedir.^{125, 126} Pankreas tarafından bakılırsa, β hücre disfonksiyonu amiloid fibrili içeren proinsülin adı verilen spesifik proteinin salgılanmasını indüklemektedir.^{123, 127} Amiloid fibrilleri pankreas adacık hücrelerine toksiktir ve adacık hücrelerini apoptoza uğratar. Yerine amiloid fibrilleri geçer.^{123, 127} Pima yerlilerinde yapılan pankreas otopsilerinde tip2 DM'lu bireylerin pankreasında amiloid infiltrasyonu mevcuttur, şaşırtıcı bir şekilde DM tanısı

konmamış az sayıda bireyin pankreasında da amiloid infiltrasyona rastlanmıştır.^{123, 127} β hücrelerinin işlevlerine hasar verebilecek birçok genetik ve çevresel faktör mevcuttur.^{128, 129} Bu faktörlerin belirlenmesi tedavi süreçlerinde önemli rol oynamaktadır.

Tip1 DM, insülin üreten pankreas β hücrelerinin otoimmün hastalığıdır. Birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi başlama yaşı, immün yanıtın şiddeti ve tedaviden alınacak sonuç heterojen dağılım göstermektedir.¹³⁰ Pankreas β hücrelerinin virüs, bakteri, toksik madde veya stres karşısında humoral ve hücrel immün aktivite ile inflamasyonu, tip1 DM sürecini başlatmış olur. Tip1 DM’da görülen genetik varyasyonlar, immün savunma hücrelerinin insülin üreten hücrelere saldırmasını sağlayan genlerle kodlanmıştır. Bu genlerden, antijenleri yabancı olarak algılayan proteinlerin sentezini yapan İnsan lökosit antijenini(HLA) kodlayan genlerden bahsetmek mümkündür.^{128, 130} HLA’daki genetik bir kusur, aminoasit dizilimindeki değişiklik vücut hücrelerine immün yanıt gelişimine neden olur.^{128, 130} Tip1 DM’deki otoimmün yanıt sonucu oluşan inflamasyon sadece pankreas β hücrelerinde görülürken, glukagon sentezleyen alfa(α) hücrelerine, somatostatin ve pankreatik polipeptit hücrelerinde patolojik bir değişme görülmemektedir.^{130, 131} Genom çalışmalarına göre tip2 DM, kan glikoz seviyesi ve insülin ile ilişkili olabilecek 130’dan fazla genetik varyasyon tanımlanmıştır.¹³⁰ Bunların en fazla %15’inin kalıtsal olarak geçiş gösterebildiği düşünülmektedir.^{130, 132, 133} Tip2 DM ile ilgili güçlü genetik kanıtlar olmasına rağmen hastalığın yaşam stili ve alışkanlıkların modifikasyonu ile önlenilebileceği ortaya konmuştur.¹²⁵

Hiperglisemi, uzun dönemde doku ve organ hasarına sebep olan bir dizi olayın patogeneğinde rol oynamaktadır.¹³⁴ Glikozu hücre içine alırken insüline ihtiyaç duymayan organlar olan sinir sistemi, küçük kan damarları, kalp ve böbrekte hiperglisemi durumunda hücre içinde yüksek konsantrasyonda glikoz birikimi gözlenmektedir.¹³⁵ Bu organlarda uzun dönemde protein glikasyonu yoluyla komplikasyonlar gelişebilmektedir.¹³⁵

2.5.4. Diabetes Mellitus’un Komplikasyonları

Geçtiğimiz otuz yılda DM komplikasyonları gelişmiş ülkeler de dahil birçok ülkede hastalık, malullük ve ölüm sebebi olduğundan büyük bir sağlık ve ekonomi problemi haline gelmiştir.^{110, 136} Vücutta kronik seyreden hiperglisemi, bazen hiçbir

semptom vermeden devam etmesine rağmen, sonuçta doku hasarına ve ciddi hastalıklara yol açmaktadır.¹¹⁰ DM'nin yol açtığı komplikasyonlar kompleks yolaklarla işlerken, kesin mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmış değildir. Genel olarak yüksek kan glikozunun direkt toksik etkisi, beraberinde artmış kan basıncı ve anormal lipit seviyeleri sonucunda küçük kan damarlarının fonksiyonel ve yapısal olarak etkilenmesi şeklinde açıklanabilir.¹¹⁰ Doku hasarından böbrek, göz, periferik sinirler ve vasküler ağlar belirgin olarak etkilenmektedir.^{110, 136}

Diabetik komplikasyonlar geleneksel olarak mikrovasküler(retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler(kardiyovasküler, serebrovasküler) komplikasyonlar olarak iki grupta incelenmektedir.¹²⁵ KVH, koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalıklar ve serebrovasküler hastalıklar Amerika'da hastalık ve ölüm oranlarının primer sebebi olarak görülmektedir.¹²⁵ Tip2 DM'li hastalarda, hastalık taşımayanlara göre KVH görülme durumu 14.6 yıl daha erken başladığı tespit edilmiştir.¹³⁷ Sigara, yaş, beden/kitle indeksi ve sistolik kan basıncından bağımsız olarak Tip2 DM'li bireylerde, olmayan bireylere göre KVH görülme riski iki kat daha fazla bulunmuştur.¹³⁸ Kardiyovasküler komplikasyonlar genel olarak vasküler komplikasyonlar ve damar daralmaları şeklinde görülmektedir. Proinflamatuvar sitokin artışı, AGE ile reseptörü (RAGE) aktivasyonu ve hücre içi oksidatif stres artışı diabette vasküler yatakta hidroksiapatit birikimi ve kalsifikasyon ile damar lümenlerinin daralmasına sebep olan birkaç mekanizmadır.^{139, 140}

DM hastalarının ortalama %10'unun ölüm sebebi böbrek komplikasyonu olarak bulunmuştur.^{125, 141} Hiperglisemi ve inflamasyonun birikimli etkisi sonucu gramerüler endotelyumun yapısındaki değişiklikler gramerüllerdeki seçici geçirgenliği bozmaktadır. Ardından gramerüler hücre apoptozisi meydana gelir ve anjiogenezde anormallik görülür.^{142, 143} İleride albüminürinin meydana geleceğinin göstergelerinden olan mezengial ekspansiyon, gramerüler yatakta membran kalınlaşması ve podosit kaybı gözlenir.^{142, 144}

Diabetik retinopati (DR) tüm dünyada körlüğün yaygın sebebidir.¹⁴⁵ DR gelişiminde bilinen risk faktörleri arasında glisemik kontrol, kan basıncı kontrolü ve dislipidemi yer almaktadır.¹⁴⁵ Özellikle tip2 DM tanısı almış hastaların düzenli aralıklarla oftalmolog kontrolü olması gerekmektedir. Asemptomatik DR erken döneminde ancak bu şekilde teşhis edilebilir. Glisemik kontrolün sağlanmadığı kronik

durumlarda diabetik maküler ödem gelişebilir.¹⁴² Retina merkezine sıvı birikimi ile oluşan durum kan-retina bariyerine hasar verir ve sonuçta görme merkezi zarar görür.^{142, 145} Başka bir DR çeşidi olan proliferatif DR’de, retinada yeni damarlar ve fibrotik doku oluşur. Bütün bu durumların sonucunda kademeli olarak retinal ayrılma meydana gelmektedir.¹⁴⁵ DR’nin, vaskülopati sonucu olduğu bir gerçek olarak kabul edilse de son yıllarda diabetik retinal nörodejenerasyon ile ilişkili olabileceği ortaya konmuştur.^{145, 146}

Diabetik nöropati(DN), klinik olarak farklı klinik semptomlar gösteren heterojen bir hastalık grubudur.^{145, 147} Tip2 DM hastalarında en yaygın gözlenen mikrovasküler komplikasyondur. Diabetik periferik nöropati bulunan hastaların %50’sinin asemptomatik olduğu tahmin edilmektedir.^{147, 148} Tedavi edilmeyen DN ayak ülserasyonu ve ileride ayak amputasyonuna kadar ilerleyen yaşamı ciddi ölçüde etkileyen durumlar ile sonuçlanabilir.¹⁴⁵ DN, periferik ve otonom nöropati olarak incelenmektedir.¹²¹ Diabetik periferik nöropati küçük sinir liflerini etkileme durumuna göre ağrı ve dizestezi(hoş olmayan yanma ve karıncalanma hissi); büyük lifleri etkileme durumuna göre uyuşma ve koruyucu duyarların kaybı şeklinde belirti vermektedir.¹⁴⁷ Diabetik otonom nöropatide dinlenme durumunda taşikardi, ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, diyare, fekal inkontinans, erektil disfonksiyon, nörojenik mesane ve terlemede artış şeklinde belirtiler gözlenmektedir.¹⁴⁷ İyi bir glisemik kontrol sağlamak, tip1 ve 2 DM’de diabetik periferik nöropati ve kardiyak otonomik nöropatiyi büyük ölçüde engellebilmekte veya ilerleyişini azaltmaktadır fakat nöronal kaybı geri döndürememektedir.¹⁴⁷

Toplumda daha çok DM hastalarında görülen ayak ülseri ve amputasyonu DN ve periferik arteriyel hastalıkların sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.¹⁴⁷ Amerika, Avrupa ve Avusturalya’daki non-travmatik alt ekstremité amputasyonlarının sebepleri arasında DM ilk sıralarda yer almaktadır.^{125, 149, 150} Bunun yanında DM, direk veya indirek yollarla iskelet kas sistemini, karaciğer ve sindirim sistemini, bilişsel ve mental sağlığı etkileyen birçok hastalığın, pankreas ve endometrium kanseri gibi kanser tiplerinin ortaya çıkma riskini artırmaktadır.¹²⁵ DM’un patogenezindeki yıkım mekanizmalarının periodontal dokular üzerinde de etkisi kanıtlanmıştır ve Amerika’daki Pima yerlileriyle yapılan geniş kapsamlı prospektif olarak yürütülen bir

çalışma sonucu periodontal hastalıkların DM'nin bir komplikasyonu olarak sayılabileceği ileri sürülmüştür.¹⁵¹

2.5.5. Diabetes Mellitus ve Periodontitis İlişkisi

DM ve periodontitis, doğası gereği benzer süreçlerle ilerleyen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Bu iki hastalığın birbirini çift yönlü olarak etkilemesi, iki hastalığın tedavisinde ortak yaklaşımlar ortaya çıkarmaktadır.

DM'deki inflamatuvar sitokin artışı periodontal dokularda da görülmektedir. Tip1 ve tip2 DM'de artmış IL-1 β ve PGE₂ miktarı DOS'ta gösterilmiştir.¹¹¹ DM'li insan ve hayvan modellerinde TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17 ve IL-23 gibi sitokinlerin gingivada artmış olduğu tespit edilmiştir.¹¹¹ DM ile birlikte inflamatuvar sitokinlerin artışı vasküler permeabiliteyi ve inflamatuvar hücrelerin bölgede birikimini artırmaktadır. Bunun sonucunda, bir yandan kemik ve bağ doku yıkımı indüklenirken diğer yandan da fibroblast ve osteoblastların apoptotik kapasitesi artırılarak doku tamir yanıtı baskılanır.^{111, 152} Diabetik inflamasyonda IL-4, IL-10, TGF- β ve anti-inflamatuvar lipid mediatörlerinin azalması, doku yıkımını daha da güçlendirmektedir.^{111, 153, 154} Doğal bağışıklıkta erken yanıtta bölgede en fazla birikim gösteren nötrofillerin DM'de hiperaktif veya disregüle yanıt oluşturduğu ve bol miktarda doku degrade enzim ile toksik madde salgılayarak kontrolsüz bir şekilde bağ dokuda yıkım oluşturduğu tespit edilmiştir.¹¹¹ DM'de artan bu nötrofil cevabı ROT artışına da sebep olacağından dokuda birikimli olarak katabolik bir süreç başlamasına sebep olmaktadır. Diabetik durumda modüle olan kazanılmış bağışıklığı aktive eden dentritik hücreler, yardımcı T lenfositlerden Th-1 ve Th-17'yi aktive ederek bağışıklık yanıtını artırmaktadır.⁵

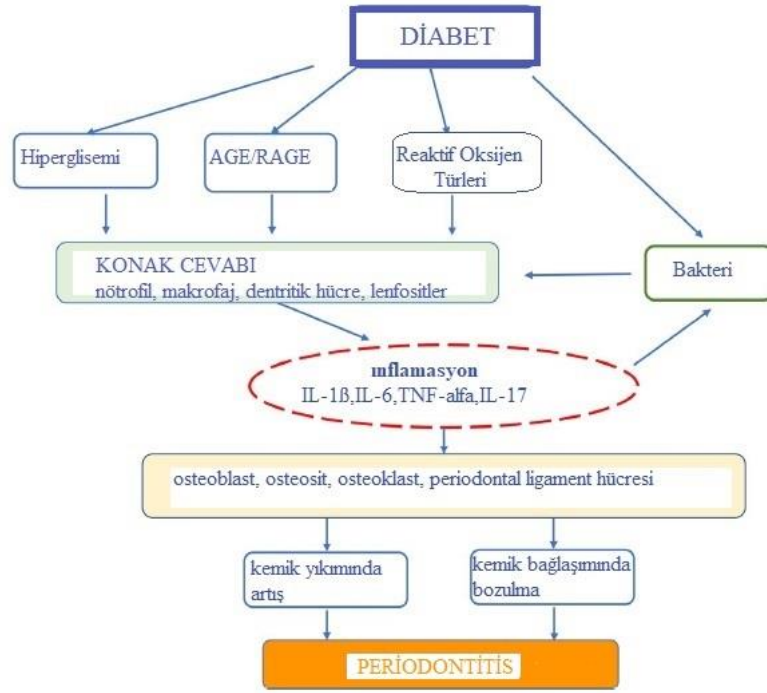
DM'de meydana gelen hücre içi glikoz düzeyindeki artış mitokondriyal elektron transportu ve reaktif oksijen türlerinin (ROT) formasyonunu artırmaktadır. Bu şekilde indüklenen mitojen protein kinaz, RANK ve birçok inflamatuvar mediatörün sentezini artırır. ROT, hücrelerde apoptoza, DNA'da ve yapısal proteinlerde hasara yol açmaktadır.¹⁵⁵

Yüksek seyreden kan glikoz seviyesi bağ dokuda matris proteinlerinde anormal çapraz bağlanma ve AGE formasyonu göstermektedir. AGE formasyonu böbrek, retina, gingiva ve kemik gibi birçok dokuda birikim göstermekte, RAGE ile bir araya geldiğinde RANKL, ROS ve inflamatuvar sitokin aktivasyonunu artırarak dokularda

yıkım faaliyetlerini indüklemektedir. Gingival dokularda AGE-RAGE ikilisi IL-6, TNF- α ve RANKL stimülasyonunun yanında osteoblast apoptozunu da indükte etmektedir. Kemik rezorpsiyonu oluşturma ve tamir mekanizmalarını kısıtlamasının yanında diabetik etki sonucu tip1 DM'li bireylerde kemik mineralizasyonu azaldığında kemik kırığı riski 6.7 kat, tip2 DM'li bireylerde ise kemik kalitesindeki bozulmalardan dolayı kemik kırığı riski 1.5 kat artmaktadır.¹⁵⁶

DM'nin periodontitise oral mikrobiyom açısından etkisi her zaman merak konusu olmuştur. Bazı çalışmalarda diabetik bireylerde periodontal dokularda *Capnocytophaga*, *P. gingivalis* ve *T. forsythensis* gibi türlerin daha baskın olduğu sonucuna varılmıştır.¹⁵⁷ Herhangi bir değişikliğin bulunmadığı çalışmalar da mevcuttur.¹⁵⁸ Çalışmalarda hipergliseminin süreci, kullanılan ilaç ve çevresel faktörler açısından standardizasyon sağlanamadığından belirgin sonuçlar elde edilememiştir. Amerikan Periodontoloji Derneği ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu tarafından kabul edilen görüş 'DM'nin oral mikrobiyotaya belirgin bir etkisi olmadığı' yönündedir.¹¹¹

DM'nin periodontal hastalıklar için bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur.⁴ Tip1 DM hastalarında ortalama ataşman kaybı 4.3mm iken, sağlıklı grupta 2.3 bulunmuş ve tip1 DM hastalarında periodontitis riskinin sağlıklı gruba göre 4 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.^{111, 159} Yine tip 1 DM hastalarında iyi kontrollü DM grubunda ortalama ataşman kaybı 3.3 iken kötü kontrollü DM grubunda ataşman kaybı 6.2 olarak tespit edilmiştir.^{111, 160} Tip2 DM ve periodontitis arasında da benzer bir ilişki söz konusudur. Birçok epidemiyolojik çalışmada tip2 DM'li bireylerde periodontitis görülme riskinin sağlıklı gruplara göre 3-4 kat fazla olduğu tespit edilmiştir.¹⁶¹⁻¹⁶³ Tip2 DM hastalarında sağlıklı gruba göre, 5mm'yi geçen KAK görülme yatkınlığı 2.8 kat, %25'den fazla radyografik olarak şiddetli kemik kaybı görülme olasılığı 3.4 kat fazla bulunmuştur.¹⁶⁴



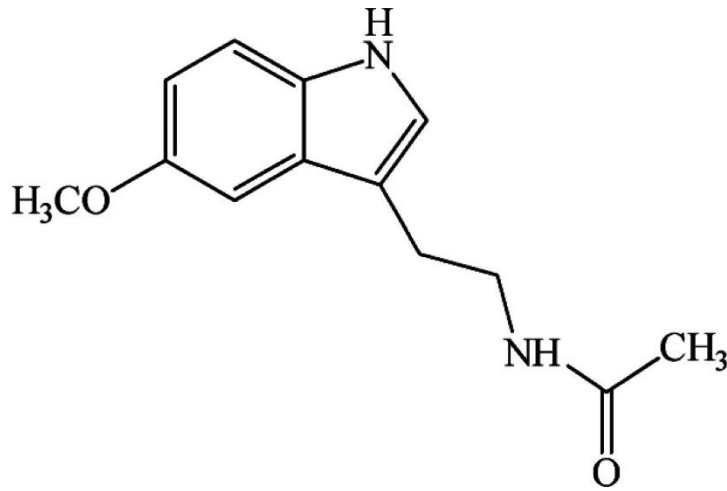
Şekil 2.3. DM ve Periodontitis İlişkisi

Diğer taraftan periodontitisin DM'ye olan etkisi birçok araştırmanın konusu olmuştur. Periodontitisin glisemik kontrol, DM komplikasyonları ve mortalite üzerine olan olumsuz etkisi çalışmalarda gösterilmiştir.^{7, 165} Sistemik olarak sağlıklı bireylerde periodontitisin glisemik kontrolü azaltabileceği ve hiperglisemi oluşturabileceği gösterilmiştir.^{7, 165, 166} Periodontitiste inflamatuvar sitokinlerin(IL-1β, IL-6, TNF-α) sistemik dolaşımdaki artışının glisemik kontrolü kötüleştirmede ve diabetik komplikasyonların oluşmasında veya şiddetinin artmasında büyük payı olabileceği düşünülmektedir.⁷ Bunların yanında periodontal tedavinin de DM'de glisemik kontrolü artırdığını HbA_{1c} üzerinden gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur.⁷ Periodontitiste karaciğerden salınımı artan akut faz C-RP, MMP, IL-6 ve TNF-α miktarı periodontal tedavi ile azalmaktadır.⁷ Bu azalma glisemik kontrolde önemli paya sahiptir. Periodontal tedavinin DM üzerine etkisini inceleyen çalışmaların sonucunda periodontal tedavinin HbA_{1c} değerinde ortalama %0.40 azalma oluşturarak glisemik kontrolü güçlendirdiği sonucu bulunmuştur.^{7, 167} HbA_{1c}'nin %1 oranında düşmesi DM komplikasyon riskinin %25 azalmasına katkısı olduğu bilindiğinden periodontitis tedavisinin DM'nin semptomatik tedavisinde önemli bir yeri olabileceği belirtilmektedir.^{7, 167}

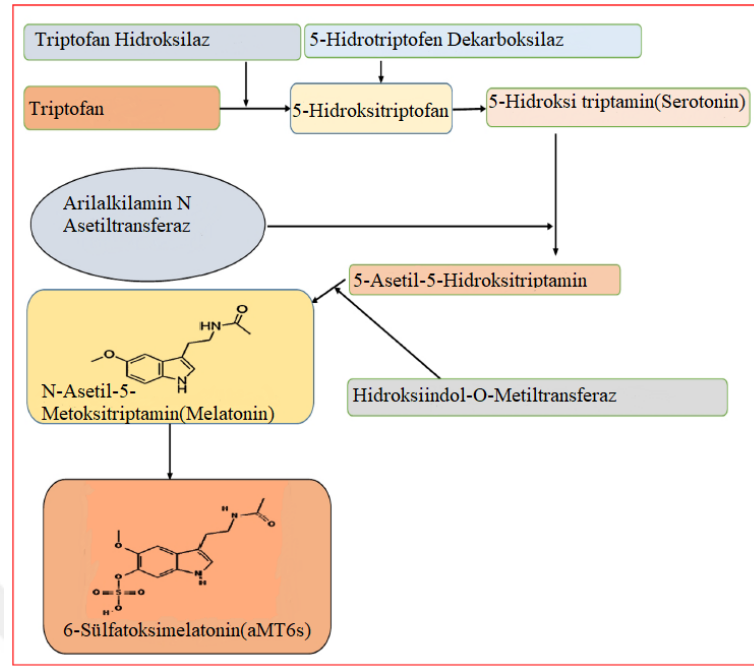
2.6. Melatonin

2.6.1. Melatonin Hormonu ve Özellikleri

Melatonin(*N*-acetyl-methoxy-tryptamin), vücutta endojen biyosentezi gerçekleşen triptofan metabolizması ürünü indolamin bir moleküldür. Melatonin düşük molekül ağırlığı ve amfifilik kimyasal yapısından ötürü, hücre içi ve dışı ortamlarda geniş dağılım göstermektedir.¹⁶⁸ Başlıca beynin üçüncü ventrikülünde bulunan epifiz bezinde sentezi ve salınımı gerçekleşirken birçok periferik doku ve organda da biyosentezinin gerçekleştiği keşfedilmiştir.^{9, 168} Kemik iliği, lenfositler, göz, sindirim kanalı, dişeti ve tükürük bezleri gibi doku ve hücrelerde de melatonin sentezi gerçekleştiği bilinmektedir.^{168, 169} Plazma, DOS, tükürük, dişeti dokusu ve idrardaki miktarı tayin edilerek vücutta melatonin aktivitesi hakkında bilgi edinilmektedir.¹⁶⁹ Ekzojen yolla verilen melatoninin plazma yarı ömrü kısadır(10-60 dakika).¹⁷⁰ Büyük bir kısmı karaciğere ilk geçişle metabolize olmaktadır. Karaciğerde başlıca 6-hidroksimelatonin metabolitine dönüşmektedir.¹⁶⁸ Bu metabolit sülfat ve glukronik asitle konjuge olup idrarla 6-sülfotoksimelatonin olarak atılır ki bu bileşik serum melatonin düzeyi hakkında bilgi vermektedir.¹⁷⁰ Melatonin epifiz bezinden karanlıkta salınan bir moleküldür ve geceleri yapay ışığa maruziyet plazma melatonin seviyesini düşürmektedir. Gündüz azalan melatonin seviyesi 01.00-05.00 saatleri arasında pik noktaya ulaşmaktadır. Günde %50-80'i gece olmak üzere yaklaşık 0.3-1mg kadar melatonin üretilmektedir.¹⁷¹



Şekil 2.4.Melatoninin Moleküler Konfigürasyonu¹⁷⁰



Şekil 2.5. Melatonin Sentezi

Melatonin yapılan araştırmalar sonucu ilk olarak 1958 yılında Lerner ve ark. tarafından sığır epifiz bezinden izole edilmiştir.¹⁷² Beyinde hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdekte regüle edilmektedir.¹⁶⁸ Karanlıkta daha fazla salınarak, uyku durumundaki zayıf kan basıncını kontrol eder, günlük biyoritmi düzenler ayrıca anti-inflamasyon, anti-oksidan, anti-kanser, anti-diabetik özellikleriyle birçok doku ve organda immun düzenleyici etkisi bulunmaktadır.

2.6.1.1. Melatonin Anti-inflamatuar Etkisi

Melatonin reseptör etkileşimi yoluyla anti-inflamatuar etkinlik göstermektedir. Melatonine spesifik farklı dokularda membran ve nükleus reseptörleri tanımlanmıştır. Melatonin membran reseptörleri G-protein reseptör süper ailesine bağlı fonksiyonel olarak iki aktif kısmı olan MT1(melatonin 1a) ve MT2(melatonin 1b)'dir.^{173, 174} Araşidonik asitten üretilen inflamatuvar ürünlerin melatonin tarafından fosfolipaz A₂, lipooksijenaz ve COX üzerinden MT1 ve MT2 reseptörleri yoluyla, oluşumunun azaltıldığı, canlı kültürde ve canlı organizmada gösterilmiştir.¹⁷³ Ayrıca, inflamasyonda inflamatuvar hücrelerin damar duvarına yaklaşmasında etkili olan adezyon moleküllerinden ICAM-1 ve p-selektinin serumdaki seviyesinin melatonin tarafından azaltıldığı tespit edilmiştir.^{173, 175} Bunlara ek olarak, melatoninin, reseptör

bağımlı veya bağımsız yollar aracılığıyla, atipik hücrelerin apoptozunu artırdığı rapor edilmiştir.¹⁷⁶ Yanı sıra, melatoninin RANK gibi inflamasyon, doğal bağışıklık, hücrel aktivasyon ve lenfosit aktivitesi artırma gibi birçok inflamatuvar olayda yer alan proteinlerin transkripsiyon faktörlerini regüle ettiği keşfedilmiştir.^{173, 177} Deneysel septik şokta lokal enjeksiyonla uygulandığında melatoninin lipopolisakkarit indükte proinflamatuvar sitokin(IL-2, TNF- α ve INF- γ) seviyelerini düşürdüğü tespit edilmiştir.^{173, 178} Aynı şekildeki uygulamada anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10'un lokal ve sistemik olarak üretiminin arttığı gösterilmiştir.^{173, 179} Yanı sıra, hayvan çalışmalarında eksojen melatoninin, IL-1 β ve TNF- α 'yı azaltıp IL-4'ü artırarak akut inflamatuvar yanıtı baskıladığı rapor edilmiştir.¹⁸⁰ Rat karaciğerine etanol uygulamasıyla oluşturulmuş proinflamatuvar sitokin artışına bağlı gelişen akut karaciğer hasarında doza bağımlı olarak verilmiş melatoninin proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azalttığı tespit edilmiştir.^{173, 181} Deneysel periodontitis oluşturulmuş rat modellerde melatonin uygulamasının IL-1 β , TNF- α ve RANKL/OPG seviyelerini düşürerek periodontal doku yıkımını sınırlandırdığı gösterilmiştir.^{182, 183}

2.6.1.2. Melatonin Kemik Metabolizması İlişkisi

Kemik metabolizması, osteoblast/osteoklast/osteosit hücreleri, mineral döngüsü, hormonal ve çevresel etmenlerle modüle edilmektedir. Melatonin başlıca epifiz bezinden karanlıkta salınan bir molekül olmasına rağmen kemik iliğinde de yüksek oranda bulunması, kemik metabolizma hücreleriyle yakın ilişkisi ve antioksidan özelliği ile kemik dokunun yeniden şekillenme sürecinde kemik aposizyonunda etkisi olabileceğini düşündürmektedir.^{184, 185} Özellikle post-menopozal dönemde artan osteoporoza karşı kullanılan ilaçlara göre yan etki profili düşük, güvenli bir alternatif arayışı, melatoninin bu alanda kullanılabileceğini düşündürmektedir.^{184, 186}

Melatoninin kemik iliğinden de salınımı gerçekleşmektedir ve bu durum kemik doku üzerinde lokal bir etki yaratmaktadır.^{184, 187} Canlı hücre kültüründe ve preklinik yapılan çalışmalarda melatoninin osteoblastlar üzerine direkt etkisi gösterilmiştir.^{184, 188-190} Osteoblast farklılaşması ve proliferasyonunu artırmaktadır. Bir melatonin reseptörü olan MT₂'nin osteoblastogenesizde önemli rolü olan BMP2(bone morphogenic protein 2), osterix ve osteokalsini stimüle eden mitojen aktive protein

kinaz yolağı(MAPK) aktivitesini artırdığı keşfedilmiştir.¹⁸⁴ Ayrıca melatonin osteoblastlarda bulunan ve osteogenesizde rol alan Wnt/ β -catenin sinyal yolunu da aktive etmektedir.^{184, 191} Bunun yanında melatoninin kemik mineralizasyonunda ve dayanıklılığında majör eleman olan Tip 1 kollajen sentezini ve kemik kitlesini artırdığı keşfedilmiştir.¹⁹² Osteoklastlar başlıca monosit koloni stimulan faktör(M-CSF), RANKL ve OPG tarafından modüle edilmektedir. Melatoninin osteoklastlar üzerine direkt etkisi kanıtlanmış olmamakla birlikte, OPG molekülünü indükte ederek osteoklast aktivitesini kısıtladığı bilinmektedir.¹⁹³ Bunun yanında osteoklastlar kemik yıkım süreçlerinde yüksek oranda süperoksit anyonu oluşturmaktadır. Melatoninin serbest radikal süpürücü etkisi osteoklastların kemik yıkım etkisini azaltmakta ve kemik hücrelerini oksidatif saldırıya karşı korumaktadır. Periodontal kemik yıkım mekanizmalarının arasında oksidatif stresin olduğu da düşünüldüğünde melatoninin periodontal kemik formasyonu üzerinde koruyucu etkisi olduğu keşfedilmiştir.¹⁹⁴

2.6.1.3. Melatonin ve Antioksidan Etkisi

Günümüzde melatonin molekülünün serbest radikal süpürücü bir antioksidan olduğu geniş çevrelerce kabul edilmektedir.¹⁹⁵ Diğer antioksidan moleküllerden farkı, melatonin metabolitlerinin de oksijen radikallerini nötralize etme özelliğine sahip olmasıdır. Bu yönüyle melatonin, A ve E vitamini, glutatyon ve NADH moleküllerinden daha güçlü bir antioksidan haline gelmiştir.¹⁹⁵

Melatonin direkt ve indirekt mekanizmalarla, oldukça aktif olan ROT ve reaktif nitrojen türlerinden(RNT) vücudu korumaktadır.¹⁸⁰ Serbest radikal süpürücü etkisi, endojen antioksidanların ve antioksidan enzimlerin stimülasyonu yollarıyla antioksidan etki göstermektedir.¹⁸⁰ Bunların yanında melatonin molekülü hücre mitokondrilerine yüksek oranda geçebilmekte ve mitokondrial redoks tepkimelerinde önemli rol oynamaktadır.¹⁹⁶ Elektron transport zincirinde süperoksit anyonunu azaltarak direkt antioksidan etki göstermektedir.¹⁹⁶ Ayrıca molekülün metabolitleri de aynı şekilde serbest radikal süpürücü etkiye sahiptir.⁹

ROT'un, periodontal doku yıkımındaki etkisi düşünüldüğünde ROT oluşumunu baskılamak periodontal hastalık tedavisindeki hedeflerden biri haline gelmiştir. Periodontitis oluşturulmuş ratlarda melatoninin periodontitisin indüklediği oksidatif stresi azalttığı, inflamatuvar sitokin miktarını azalttığı ve antioksidan durumu

artırdığı keşfedilmiştir.¹⁸³ Yanı sıra, randomize kontrollü bir çalışmada melatoninin DOS'taki total antioksidan kapasiteyi artırıp, MMP-9 miktarını belirgin bir şekilde düşürdüğünü gösterilmiştir.¹⁹⁷ P.gingivalisin insan aort endotelinde oluşturduğu inflamatuvar cevap ve oksidatif stresin, metronidazol ile kombine melatonin uygulaması ardından belirgin ölçüde gerilediği tespit edilmiştir.¹⁹⁸ Tüm bu sonuçlar melatoninin antioksidan özelliği ile birçok hastalığın yıkım sürecini baskılayabileceğini göstermektedir.¹⁹⁵

2.6.1.4. Melatonin ve Antimikrobiyal Etkisi

Melatonin, endojen bir hormon olarak etkisini anti-infektif yollarla da göstermektedir.¹⁹⁵ In vitro çalışmaların sonucuna göre melatonin *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve metisillin dirençli *Staphylococcus aureus* türlerinin büyümelerini inhibe edebilmektedir.¹⁹⁹ In vivo antibakteriyel etkisini inflamatuvar sitokin üretimini baskılayarak ve bakterinin dokuya verdiği hasarın iyileşmesini hızlandırarak göstermektedir. Periodontopatojenler ile yürütülmüş az sayıda çalışma mevcuttur.²⁰⁰⁻²⁰² Srinath ve ark. melatoninin periodontal patojen türlerden *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus mutans* ve *Prevotella intermedia*'ya karşı antimikrobiyal etkisini göstermişlerdir.²⁰¹ Melatonin ve reseptör agonisti ramelteonun *P.gingivalis* üzerinde, biyofilmi bozma ve inhibe etme gibi etkileri, edinilen bilgiler arasındadır.²⁰³ *P. gingivalis* gibi inatçı türler üzerine etkisi düşünüldüğünde melatoninin anti-persister etkinliğinin ileride yeni araştırmaların konusu olması beklenmektedir.¹⁹⁵

2.6.2. Melatonin ve Periodontitis İlişkisi

Periodontitis, diş dokusunun etrafında birikim gösteren plak biyofilmi içerisindeki patojenlerin konak immun yanıtını harekete geçirmesi sonucu oluşan bir dizi inflamatuvar doku yıkım sürecidir. Tedavisinde biyofilmin debridman yöntemleriyle uzaklaştırıldığı cerrahisiz ve cerrahi periodontal tedavi ilk basamağı oluştururken, konak immun yanıtını düzenlemek için periodontal tedavilere ek olarak verilen anti-inflamatuvar, antioksidan ve antimikrobiyal özellik taşıyan ürünler günümüzde araştırma konusu olmuştur. Günümüze ulaşana kadar bifosfanatlar, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar ve antibiyotikler bu amaçla geliştirilmiştir. Fakat bu preparatların ciddi yan tesir profilleri mevcuttur. Bu kapsamda melatonin yan etki

profili açısından güvenli, endojen bir hormon olması sebebiyle periodontitis tedavisinde konak modölatör etkinliği araştırma konusu olmuştur.

Melatoninin epifiz bezi dışında gingival dokularda ve tükürük bezlerinde de salınımı gerçekleştiği bilinmektedir.¹⁶⁹ Melatonin antioksidan, anti-inflamatuar, kansere karşı koruma, immün düzenleyici ve kemik metabolizmasında yapım faaliyetlerini artırması yönüyle vücudun günlük döngüsünü düzenlemektedir.¹⁶⁹ Melatonin, periodontitisin yıkım süreçlerinde gerçekleşen konak kaynaklı hücre ve sitokinlerin etkisiyle oluşan inflamasyonun ve oksidatif stresin etkisini azaltması yönüyle önemli bir molekül haline gelmiştir.⁸ Yapılan araştırmalarda periodontitis gruplarında tükürükteki, DOS'taki ve gingival dokulardaki melatonin miktarının sağlıklı kontrol gruplarından düşük olduğu tespit edilmiştir.²⁰⁴ Anti-inflamatuar etkinliğini reseptörleri aracılığıyla, pro-inflamatuar sitokin salınımını kısıtlayarak, bu protein yapıların transkripsiyonlarını engelleyerek ve adezyon moleküllerine etki ederek göstermektedir.¹⁷³ Antioksidan özelliğini, hidroksil, peroksil radikali, NO ve oksijen radikali moleküllerini uzaklaştırarak göstermektedir. Bunun yanında antioksidan enzimlerin transkripsiyon ve translasyonunda görev almaktadır. Metabolitleri de (N1-asetil-5-metoksiknuramin ve Asetil-N-formil-5-metoksiknuramin) serbest radikal süpürücü etkiye sahiptir.⁹ Mitokondrilerde birikim göstererek mitokondriyal metabolizmayı desteklemektedir.

Günümüzde periodontitis tedavisine ek olarak uygulanan topikal ve sistemik melatonin formlarıyla gerçekleştirilen pek çok çalışma mevcuttur.¹⁶⁹ Çalışmaların yöntemlerine ait veriler Tablo 2.5. ve Tablo 2.6.'daki gibi özetlenmiştir. Melatoninin topikal formülasyonu kullanılan çalışmalarda klinik periodontal parametrelerden SCD ve Gİ'de belirgin bir iyileşme görülmektedir.¹⁶⁹ Bu çalışmaların sonuçları birbirini destekler nitelik taşımaktadır.²⁰⁵⁻²⁰⁸ Çalışmalardan elde edilen diğer önemli bulgu ise plak ve diştaşı uzaklaştırma işlemi yapılmaksızın uygulanan topikal uygulamalarda da pozitif sonuçların elde edilmesidir.^{205-207, 209} Bu durum melatoninin lipofilik özelliğinden dolayı doku penetrasyonunun oldukça iyi olmasının bir kanıtı sayılmaktadır.¹⁶⁹ Yanı sıra biyokimyasal incelemelerde DOS'ta IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve CRP gibi pro-inflamatuar sitokinlerin topikal melatonin uygulanan gruplarda belirgin ölçüde düşüş gösterdiği tespit edilmiştir.¹⁶⁹ Tükürükte ise melatonin uygulanan gruplarda osteokalsin, osteopontin, asit fosfataz, alkalin fosfataz ve RANKL

seviyelerinde belirgin bir düşüş olurken OPG seviyesinde belirgin bir artış olduğu gözlenmiştir. Bu yönüyle kemik dokuyu koruyucu etkisi ortaya konmuştur.¹⁶⁹

Periodontitis tedavisine ek olarak sistemik melatonin oral yolla uygulandığı dokuz çalışma mevcuttur.^{169, 210} Bu çalışmalarda melatonin uygulanan gruplarda klinik periodontal parametrelerden SCD, Gİ, periodontal hastalık indeksi ve gingival kanama indeksinde belirgin olarak iyileştiği sonucu gözlenmiştir.¹⁶⁹ Özellikle 5mm'nin üzerindeki periodontal ceplerde belirgin bir fark görülmektedir.¹⁶⁹ Sistemik melatonin uygulamasının tükürükteki TNF- α seviyesini ve sistemik dolaşımdaki IL-6, CRP, IL-1 β , malondialdehit(MDA) seviyelerini ciddi miktarda azalttığı gözlenmiştir.¹⁶⁹ Serumda antioksidan kapasiteyi artıran süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz enzimlerinin yine sistemik melatonin uygulanan gruplarda daha fazla olduğu tespit edilmiştir.^{169, 211} Melatoninin periodontal dokuları da içine alan genel etkileri periodontal homeostazı koruyucu nitelik taşımaktadır.

2.6.3. Melatonin ve Tip2 Diabetes Mellitus İlişkisi

Tip2 DM, çeşitli sebeplerle süreç içinde oluşan kronik hiperglisemi durumudur. Bu durum pankreastan insülin üretiminin yeterli olmaması veya üretilen insülinin vücut hücreleri tarafından yeterince kullanılamaması sonucu oluşabilmektedir. Etiyolojisi multifaktöriyel ve karmaşıktır. Genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır.¹²³

Melatonin, başlıca epifiz bezinden salınımı gerçekleşen ışığın etkisiyle yönetilen, indolamin bir moleküldür.²¹² Günlük miktarının büyük çoğunluğu gece vakti salınmaktadır. Gün içinde salınımı minimal orandadır.¹⁷⁶ Melatonin amfifilik bir yapı göstermesine rağmen lipofilik özelliği ağır basmaktadır.¹⁷⁶ Bu nedenle doku ve hücrelere dağılımı oldukça iyidir.¹⁶⁹

Tablo 2.5. Melatonin Topikal Formülasyonu ile Yürütülen Çalışmalar

Araştırmacı	Gruplar	Melatonin formülasyonu	Melatonin uygulama şekli	Örnek temini	Örneklerde incelenen veriler	Sonuçlar
Antonio Cutando/2013	PG:30 sağlıklı birey TG:30 DM'li periodontal hastalıklı birey	PG'nin kullanması için orabase krem, TG'nin kullanması için %1 melatonin içeren orabase formülasyonu	CPT uygulamaksızın çalışmadaki herkese diş fırçası ile dişetine 20 günlük orabase uygulaması	Başlangıçta ve 20 gün sonra tükürük ve serum örneği	Tükürük ve serum örneğinde melatonin düzeyi başlangıçta ölçüldü. Serum C-RP, TNF- α , IL-6 seviyeleri başlangıç ve 20 günün sonunda ölçüldü	Melatonin topikal uygulaması Gİ, SCD ve tükürük asit ve alkalin fosfataz, osteokalsin, osteopontin seviyelerinde belirgin düşüş sağlamıştır
Antonio Cutando/2014	PG:30 sağlıklı birey TG:30 DM'li periodontal hastalıklı birey	PG'nin kullanması için orabase krem, TG'nin kullanması için %1 melatonin içeren orabase formülasyonu	CPT uygulamaksızın çalışmadaki herkese diş fırçası ile dişetine 20 günlük orabase uygulaması	Başlangıçta ve 20 gün sonra tükürük örneği	Tükürük ve serum örneğinde melatonin düzeyi başlangıçta ölçüldü. Tükürük RANKL ve OPG ölçümü başlangıçta ve 20 günün sonunda ölçüldü	Melatonin topikal uygulaması Gİ, SCD ve tükürük RANKL'da belirgin düşüş, OPG'de belirgin artış sağlamıştır
Antonio Cutando/2015	PG:30 sağlıklı birey TG:30 DM'li periodontal hastalıklı birey	PG'nin kullanması için orabase krem, TG'nin kullanması için %1 melatonin içeren orabase formülasyonu	CPT uygulamaksızın çalışmadaki herkese diş fırçası ile dişetine 20 günlük orabase uygulaması	Başlangıçta ve 20 gün sonra tükürük ve serum örneği	Tükürük ve serum örneğinde melatonin düzeyi başlangıçta ölçüldü. Serum C-RP, TNF- α , IL-6 seviyeleri başlangıç ve 20 günün sonunda ölçüldü	Melatonin topikal uygulaması Gİ, SCD ve serum IL-6 , C-RP'de belirgin düşüş sağlamıştır. TNF- α değerlerinde belirgin değişim görülmemiştir
Javier Montero/2017	NoDM:30 sistemik ve periodontal sağlıklı birey, placebo verilecek grup DMPaMT:30 DM'li periodontal hastalıklı birey, melatonin verilecek grup DMP-Placebo: DM'li periodontal hastalıklı birey, placebo verilecek grup	DMPaMT grubu için %1 melatonin içeren orabase formülasyonu, placebo grupları için melatoninsiz orabase formülasyonu	CPT uygulamaksızın çalışmadaki herkese diş fırçası ile dişetine 20 günlük orabase uygulaması	Başlangıçta ve 20 gün sonra iki cep sahasından DOS örneği alınması	DOS IL-1 β , IL-6 ve PGE ₂ seviyeleri başlangıçta ve 20 günün sonunda ölçüldü	Melatonin topikal uygulaması Gİ, SCD ve DOS IL-1 β , IL-6 ve PGE ₂ 'de belirgin düşüş sağlamıştır

Tablo 2.5. Melatonin Topikal Formülasyonu ile Yürütülen Çalışmalar (devam)

Enji Ahmed/2021	24 grade II periodontitisli birey, split-mouth yöntemli klinik çalışma	Hastaların ağız içi ikiye bölünüp bir tarafa CPT ve %5 melatonin jel, bir tarafa CPT ve placebo jel uygulaması	CPT ile 4 hafta boyunca haftada bir kere intrasulkular teknikle jel uygulaması	Başlangıç ve 3 ayın ardından DOS örneği alınması	DOS örneğinden total antioksidan durum (TAC) ve MMP-9 ölçümü yapıldı	Melatonin topikal uygulaması KAS, SCD ve DOS MMP-9'da belirgin düşüş sağlamıştır. Melatonin uygulanan tarafta DOS TAC değerinde belirgin artış tespit edilmiştir
PG: Plasebo grubu, TG: Tedavi grubu, DM: Diabetes Mellitus, CPT: Cerrahisiz Periodontal Tedavi,, IL-1β: Interlökin 1β, IL-6: Interlökin-6, TNF-α: Tümör Nekrotizan Faktör alfa, RANKL: Nükleer faktör kappa-B ligand, OPG: Osteoprotegrin, PGE ₂ : Prostaglandin E ₂ , MMP-9: Matriks metalloproteinaz-9, C-RP: C-reaktif protein, SCD:sondlanabilir cep derinliği; KAS: klinik ataşman seviyesi; Gİ: gingival indeks						

Tablo 2.6. Melatonin Sistemik Formülasyonları ile Yürütülen Çalışmalar

Araştırmacı	Gruplar	Melatonin formülasyonu	Melatonin uygulama şekli	Örnek temini	Örneklerde incelenen veriler	Sonuçlar
A.P. Marawar./2014	Grup A: CPT +plasebo uygulanan 80 periodontitis hastası Grup B: CPT+ melatonin uygulanan 80 periodontitis hastası	Grup B için 3mg melatonin tablet, Grup A için plasebo tablet	CPT'den sonra 4 hafta boyunca gece uykusu vaktinde(3mg/gün) tabletlerin alınması	Örnek temini yapılmadı(Başlangıçta, CPT'den sonra 30., 60. ve 90.günlerde klinik periodontal indeks kayıtları alındı)	Biyokimyasal veya moleküler inceleme yapılmadı	Melatonin uygulaması Gİ, periodontal hastalık indeksi(PHI) ve toplum periodontal hastalık indeksi(TPHI)'nde iyileştirici etki göstermiştir
M Chitsazi/2017	Grup1: CPT uygulanan 20 KP hastası Grup 2: CPT+melatonin uygulanan 20 KP hastası Grup3: CPT+ Melatonin+C vitamini uygulanan 20 KP hastası	Grup 2 için 2 mg melatonin tablet Grup 3 için 2 mg melatonin tablet ve C vitamini	CPT'den sonra 4 hafta boyunca grup 2 için gece uykusu vaktinde(2mg/gün) tabletlerin alınması CPT'den sonra 4 hafta boyunca grup 3 için gece uykusu vaktinde(2mg/gün)+C vitamini tabletlerin alınması	Örnek temini yapılmadı(Başlangıçta, CPT'den sonra 3.ay, ve 6.ay klinik periodontal indeks kayıtları alındı)	Biyokimyasal veya moleküler inceleme yapılmadı	Melatoninin C vitamini ile birlikte uygulamasında 6.ayda 3.aya göre SCD ve KAS'ta, tek başına uygulamasında göre belirgin düşüşler tespit edilmiştir
Hadi Bazayr/2019	KG: CPT+plasebo uygulanan 22 tip2DM ve periodontitis hastası TG: CPT+melatonin uygulanan 22 tip2DM ve periodontitis hastası	KG grubu için plasebo tablet, TG için 3mg melatonin içeren tablet	CPT'den sonra 8 hafta boyunca gece uykusundan 1 saat önce tabletlerden 2 (6mg/gün) tane alınması	Başlangıçta ve 8 hafta sonra serum örnekleri alınması ve klinik periodontal indeks kayıtları alınması	Serum melatonin, IL-6, TNF- α , hc-CRP belirteçleri incelendi	Melatonin uygulaması SCD, KAS ve serum IL-6, hc-RP'de belirgin düşüş sağlamıştır fakat serum TNF- α 'da bir etki tespit edilmemiştir

Tablo 2.6. Melatonin Sistemik Formülasyonları ile Yürütülen Çalışmalar (devam)

Hesham-ElSharkawy/2019	Grup 1 :CPT+melatonin uygulanan 38 KP ve insomnia hastası Grup 2: CPT+plasebo uygulanan 36 KP ve insomnia hastası	Grup 1 için 10 mg melatonin kapsül Grup 2 için plasebo tablet	CPT'den sonra 2hafta %0.12 CHX ağız gargarası uygulaması, CPT'den sonra 2 ay boyunca gece uykusundan 1 saat önce tabletlerden (10mg/gün) alınması	Başlangıçta, 3 ay ve 6 ay sonra tükürük örneklerinin alınması ve klinik periodontal indeks kayıtları alınması	Tükürük örneklerinden TNF- α belirteci incelendi.	Melatonin SCD, KAS ve tükürük TNF- α değerlerinde belirgin bir düşüş sağlamıştır
A.P Marawar/2019	Grup A: CPT +plasebo uygulanan 80 periodontitis hastası Grup B: CPT+ melatonin uygulanan 80 periodontitis hastası	Grup B için 3mg melatonin tablet, diğer gruba herhangi bir ilaç verilmemiş	Grup B için CPT'den sonra 4 hafta boyunca gece uykusu vaktinde(3mg/gün) melatonin tabletlerin alınması	Başlangıçta, CPT'den sonra 30., 60. ve 90.günlerde venöz kan örneklerinin alınması	Alınan venöz kandan total lökosit, değişken lökosit ve eritrosit sedimentasyon belirteçleri incelendi	Periodontolojide hematolojik bulgu içeren nadir çalışmalardandır. Melatonin uygulaması 90 günün ardından eritrosit sedimentasyonuna etki göstermezken nötrofil ve lenfosit miktarında düşüş sağlamıştır

Tablo 2.6. Melatonin Sistemik Formülasyonları ile Yürütülen Çalışmalar (devam)

Manuel Tinto/2020	Grup1: taCPT+melatonin uygulanan 10 periodontitis hastası Grup2: taCPT+plasebo uygulanan 10 periodontitis hastası	Grup 1 için 1mg melatonin tablet Grup 2 için plasebo tablet	taCPT'den sonra manuel oral hijyene prosedürüne ek %0.12 CHX ağız gargarası uygulaması, taCPT'den sonra 30 gün boyunca gece uyku vaktinden önce tabletlerden (1mg/gün) alınması	Örnek temini yapılmadı(Başlangıçta ve taCPT'den 6 ay sonra klinik periodontal indeks kayıtları alındı)	Biyokimyasal veya moleküler inceleme yapılmadı	Melatonin SCD'de belirgin bir düşüş sağlamıştır
A.P Marawar/2020	GrupA: Sadece CPT uygulanan 80 KP hastası GrupB: CPT+E vitamini uygulanan 80 KP hastası GrupC: CPT+melatonin uygulanan 80 KP hastası	Grup B için 3mg melatonin tablet Grup C için E vitamini(içeriği hakkında bilgi verilmemiş) Grup A için plasebo tablet kullanılmamıştır	CPT'den sonra 4 hafta boyunca grup B ve C'deki hastalara uyku vaktinde melatonin tablet(3mg/gün) ve E vitamini takviyesi uygulaması	Hastalardan başlangıç, 30.gün, 60.gün ve 90.günde venöz kan örnekleri alınması	Alınan venöz kan örneklerinden C vitamini seviyesi incelendi	Melatoninin kontrol ve E vitamini verilen gruba göre C vitamini değerlerinde belirgin artış sağladığı tespit eilmiştir
Zare Javid/2020	KG: CPT+plasebo uygulanan 22 tip2DM ve periodontitis hastası TG: CPT+melatonin uygulanan 22 tip2DM ve periodontitis hastası	KG grubu için plasebo tablet, TG için 3mg melatonin içeren tablet	CPT'den sonra 8 hafta boyunca gece uykusundan 1 saat önce tabletlerden 2 (6mg/gün) tane alınması	Başlangıçta ve 8 hafta sonra serum örneklerinin alınması	IL-1β, malondialdehit(MDA), TAC, Superoksit Dismutaz(SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz(GPx),TAC seviyeleri alınan serum örneklerinde incelendi	Melatoninin serum IL- 1β,MDA seviyelerinde düşüş, SOD, GPx, katalaz, TAC seviyelerinde artış sağlamıştır

Tablo 2.6. Melatonin Sistemik Formülasyonları ile Yürütülen Çalışmalar (devam)

IL-1βDiana-Maria Anton/2021	KG: CPT+plasebo uygulanan 27 tip2DM ve periodontitis hastası TG: CPT+melatonin uygulanan 27 tip2DM ve periodontitis hastası	KG grubu için plasebo tablet, TG için 3mg melatonin içeren tablet	CPT'den sonra 8 hafta boyunca gece uykusundan 1 saat önce tabletlerden 2 (6mg/gün) tane alınması	Başlangıçta ve 8 hafta sonra venöz kan örneklerinin alınması ve klinik periodontal indeks kayıtları alınması	Venöz kan örneklerinden HbA1c tayini yapıldı	Melatonin uygulanan grupta SCD, KAS, SK ve HbA1c değerlerinde belirgin azalış gözlenmiştir
-----------------------------	--	---	--	--	--	--

PG: Plasebo grubu, TG: Tedavi grubu, DM: Diabetes Mellitus, CPT: Cerrahisiz Periodontal Tedavi, KP: Kronik Periodontitis, CHX: Klorheksidin glukonat, HbA1c: Glikolize Hemoglobin, IL-1β: Interlökin 1β, IL-6: Interlökin-6, TNF-α: Tümör Nekrotizan Faktör alfa, hc-CRP: Yüksek duyarlı C-reaktif protein, TAC: Total Antioksidan Durum; PHİ: Periodontal hastalık indeksi; TPHİ: Toplum periodontal hastalık indeksi; Gİ:gingival indeks, SCD: Sondlanabilir cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi, MDA:malondialdehit, GPx: glutatyon peroksidaz, SOD: Süperoksit dismutaz

Melatonin reseptörleri insülin üreten pankreas β -hücrelerinde de tespit edilmiştir ve bu reseptörlerin insülin salınımını direk etkilediği ortaya konmuştur.²¹² Güncel genetik çalışmaların sonucunda, MT2 reseptörüne ait tekli nükleotid polimorfizminin (MTNR1B), Tip2 DM için prognostik bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur.²¹² Bu bağlamda, melatonin aktivitesinin inhibisyonundan sorumlu MTNR1B geni ile tip2 DM oluşum riski arasında bir bağlantı olabileceği tespit edilmiştir.^{213, 214} Almanya’da yürütülen bir çalışmada MT2 reseptörünün aynı gene ait polimorfizmi için, yüksek açlık kan şekeri ve azalmış insülin seviyesiyle ilişkisi olabileceği tespit edilmiştir.^{212, 215} Başka bir çalışmada melatoninin temel metabolitlerinden 6-sülfotoksimelatonin idrardaki düşük tespiti, tip2 DM’ye yatkınlık olarak yorumlanmıştır.²¹⁶

Tip2 DM, kronik hiperglisemiyle beraber doku ve organlarda zamanla komplikasyonlar meydana getirmektedir. Çeşitli doku ve organlarda biriken fazla glikoz okside olur ve ROT(süper oksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali) ortamda birikmeye başlar.²¹² Antioksidan sistemin kompanse edebileceği miktarın üzerinde birikim görüldüğünde oksidatif stres meydana gelmektedir. Oldukça aktif olan bu türler hücresel yapılardan protein, membran, lipit ve DNA’ya zarar vermeye başlarlar. Melatonin, farklı mekanizmalar aracılığıyla vücuda antioksidan hizmeti vermektedir.²¹² Serbest radikal süpürme, antioksidan enzimleri stümüle etme, mitokondrial elektron transfer zinciri aktivasyonunu artırma, elektron sızıntısını engelleme ve diğer antioksidan moleküllerinin etkinliğini artırma gibi birçok yöntemle doku ve hücrelerde hiperglisemi sebepli oksidatif stresi ve diabetik komplikasyon gelişim riskini azaltmaktadır.^{194 212}

Melatonin reseptör bağımlı veya bağımsız birçok mekanizma ve antioksidan etkinliğiyle tip2 DM oluşumunda ve komplikasyon gelişiminde engelleyici, güvenli bir molekül olarak görülmektedir.²¹²

2.6.4. Periodontitis, Tip2 Diabetes Mellitus ve Melatonin İlişkisi

Periodontitis, çoğunlukla gram negatif mikroorganizmalar veya bunların endodoksinleri tarafından başlatılan, destekleyici periodontal dokuların zamanla kaybı ile sonuçlanan inflamatuvar bir hastalıktır. Tip 2 DM, karmaşık etiyolojiye sahip, kronik hiperglisemi ile karakterize yaş, genetik, çevresel faktörler, diyet, fiziksel aktivite

alışkanlığı, sigara kullanımı gibi birçok faktör tarafından etkilenen kronik süreç içinde gelişen bir hastalıktır. Bugün DM, periodontal hastalığa yakalanmada bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.¹⁶ Bazı araştırmacılar tarafından periodontitis, DM'nin altıncı komplikasyonu olarak tanımlanmıştır.¹⁵¹

Kötü seyreden periodontal durum var olan DM'nin komplikasyon geliştirme riskini artırmakta veya DM teşhisi almamış bireyde glisemik kontrolü azaltmaktadır.²¹⁷ Diğer açıdan bakıldığında kötü glisemik kontrollü diabetik bireyde ağız florasında birikim gösteren gram negatif bakterilere karşı verilen konak yanıtında meydana gelen periodontal doku yıkımı, sağlıklı bireylere göre daha şiddetli olmaktadır.²¹⁸ Periodontitis ve DM'nin bu karşılıklı durumu artmış pro-inflamatuar yanıt, AGE üretimi ve ROT üretimindeki artış etkisiyle meydana gelmektedir.¹⁶ İki hastalığın da patogeneğinde meydana gelebilen bu olaylar tedavi edilmediği takdirde birbirinin etkisini artırmaktadır.

Melatonin, esas olarak pinealositlerden salınımı gerçekleşen indolamin bir moleküldür. Başlıca etkileri antioksidan ve anti-inflamatuar özellik taşımaktadır.¹⁷⁶ Lipofilik özelliğinden dolayı vücutta tüm doku ve hücrelere ulaşabilmektedir.¹⁶⁹ Kendisi ve metabolitlerinin antioksidan etkisi, antioksidan diğer enzimlerin aktivitesini artırması ve metabolize olduktan sonra da oksidan ürün bırakmaması melatoninin diğer antioksidan moleküllerin üzerine çıkarmaktadır.¹⁶ Periodontitiste meydana gelen doku yıkımında ve DM'nin komplikasyon gelişim aşamalarında artmış immun hücre yanıtı ile birlikte oluşan oksidatif stres iki hastalığın tedavisinde de güvenli bir antioksidan molekül arayışı ortaya çıkarmıştır. Bu açıdan bakıldığında melatonin birbirinin şiddetini artıran bu iki hastalığın tedavisinde akla gelmektedir. Ayrıca melatoninin pankreas β -hücrelerine reseptöre bağımlı veya bağımsız etkileri de insülin regülasyonunda direkt ve önemli yeri olduğunu göstermektedir.²¹²

Tip2 DM'li ve periodontitisli hastaların periodontal tedavilerinde melatoninin sistemik ve topikal formunun kullanıldığı birçok klinik çalışma literatürde mevcuttur.²¹⁹ Topikal formlarının uygulandığı üç çalışmada sistemik ve periodontal sağlıklı bireyler ile DM'li ve periodontal hastalıklı bireylerden oluşturulan grupların periodontal dokuları incelenmiştir.¹⁶⁹ Üç çalışmada da benzer şekilde melatonin uygulanan diabetik hasta gruplarında klinik olarak Gİ ve SCD'de belirgin düşüşler

tespit edilmiştir.¹⁶⁹ Tükürük ve serumdan elde edilen numunelerde ise melatonin uygulanan gruplarda asit fosfataz, alkalın fosfataz, osteokalsin, osteopontin, RANKL, C-RP, IL-6 seviyelerinde belirgin bir düşüş tespit edilmiştir.^{206, 207, 209} Melatoninin topikal formasyonda uygulandığı bir başka çalışmada ise DM’li periodontal hastalıklı iki grup oluşturulup, gruplardan birine melatoninli, diğerine melatonin içermeyen topikal ilaç uygulaması yapılmıştır.¹⁶⁹ Melatonin uygulaması yapılan grupta DOS’ta IL- β , IL-6, PGE2 seviyelerinde belirgin düşüş tespit edilmiştir.¹⁹⁷ Melatoninin 6mg’lık formunun sistemik tablet olarak uygulandığı şiddetli periodontitisli ve DM’li hastalardan oluşan çalışmada ise hastalar iki gruba ayrılıp bir gruba CPT’ye ek melatonin tablet diğer gruba ise placebo verilmiştir.¹⁶⁹ Sekiz haftanın sonunda periodontal KASve SCD’de melatonin verilen grupta diğer gruba göre daha belirgin bir iyileşme tespit edilmiştir.²⁰⁸ Alınan serum örneklerinde ise IL-6, C-RP seviyelerinde belirgin düşüş olduğu, TNF- α seviyesinde anlamlı bir düşüş olmadığı dikkati çekmektedir.²⁰⁸ Benzer metodolojiyle yapılan bir diğer çalışmada ise serum antioksidan parametrelerin melatonin kullanan grupta belirgin olarak yükseldiği sonucu bulunmuştur.¹⁶⁹ Melatoninin periodontal dokularda etkilerini ve periodontal tedaviye olan katkılarını gösteren bu çalışmalar, ileride bu molekülün periodontal hastalıkların tedavisinde bir konak modülasyon ajanı olarak geliştirilmesi için zemin hazırlamıştır.

Bu tez çalışmasında, DM ile birlikte periodontal yıkım şiddeti artmış periodontitis hastalarının periodontal tedavisinde CPT’ye ek sistemik melatonin takviyesinin klinik ve biyokimyasal olarak etkinliğini değerlendirmek amaçlandı.

3. MATERİYAL VE METOT

Bu prospektif klinik çalışmanın etik kurul onayı Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi(RTEÜ) Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı(karar no: 2022/03). Çalışmanın klinik aşamaları ve örnek temin işlemleri RTEÜ Diş Hekimliği fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniğinde, biyokimyasal değerlendirme işlemleri ise RTEÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Çalışmanın katılımcıları, dahil edilme ve dahil edilmeme kriterleri doğrultusunda Periodontoloji Anabilim Dalı kliniğine Şubat 2021- Ocak 2022 tarihleri arasında tedavi amaçlı başvuran bireyler arasından seçildi. Çalışmaya dahil edilen gönüllülere araştırmanın amacı, içeriği ve yöntemi detaylı bir şekilde anlatılarak gönüllü olduklarına dair aydınlatılmış onam formları imzalatıldı. Hastalar rastgele yöntemle çalışma ve kontrol gruplarından bir tanesine dahil edildi.

3.1. Hasta Seçimi

3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün son yayınladığı rapora (2015)göre genç kategorisi yaş grubundaki (18-65 yaş) kadın ve erkek bireyler²²⁰,
- ADA'nın aşağıda belirtilen APG ve HbA1c kriterlerine göre diabetik bireyler¹¹⁵,
 - APG 126 mg\dl((7.0 mmol/L)'den büyük olmalıdır. Açlık, en az sekiz saat kalori almamış olmak olarak tanımlanır;
 - HbA1c değeri 6.5% (48 mmol\mol) veya daha büyük olmalıdır;
- Dünya Periodontal ve Peri-implant Hastalık ve Durum Sınıflaması Çalıştayı'na(2017) göre evre(stage) 3/4 periodontitisli bireyler .³¹

3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Sigara kullanan bireyler
- İmmüsupresif, oral kontraseptif, bifosfanat ilaç kullanan bireyler
- Hamilelik veya laktasyon döneminde olan bireyler

- Son altı ay içerisinde, periodontal tedavi görmüş ve antibiyotik anti-inflamatuar ilaç kullanan bireyler
- Herhangi bir otoimmün, osteoporotik veya kanser hastalığı olan bireyler
- Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan bireyler
- Tiroid fonksiyon bozukluğu olan bireyler
- Aktif enfeksiyöz hastalık varlığı (akut hepatit, tüberküloz, AIDS)
- Periodontal dokuları etkileyen kronik ilaç kullanımı (siklosporin A, Fenitoin)
- Son altı ay içinde antioksidan takviyesi alımı
- Avrupa Obezite Dergisinde yayınlanan obezite kriterlerine göre obez sayılan bireyler [BKİ > 30 kg/m² veya daha fazla olması ve bel çevresi(BÇ) uzunluğunun kadınlarda > 88cm, erkeklerde > 102cm'nin üzerinde olması]²²¹

Alınan detaylı anamnezin ardından bireylerin yaş ve cinsiyet bilgileri kaydedildi. Obezite durum değerlendirmeleri için BKİ ve BÇ belirlendi. Kliniğe gelirken hafif kıyafetler giymeleri tembihlenen bireylerde boy ve ağırlık ölçümü bir baskül (Tess, Türkiye) ile gerçekleştirilip kaydedildi. BKİ, vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m²) bölünmesi ile hesaplandı. BÇ ise hastalar normal ekspirasyon pozisyonundayken iliak kemiğin en üst kısmı ile son kosta kemiğin en alt marjini arasındaki alanın ortasının horizontal planda bir mezura ile ölçülmesi yoluyla belirlendi.²²¹

3.2. Çalışma grupları

Grup içi birey sayıları power analizi ile belirlendi²²².

1.grup Cerrahisiz periodontal tedavi(CPT) + Melatonin (taCPT-Mel) : Rutin CPT'si (taDYT ve taKYD) yaklaşımı ile uygulanan, oral hijyen eğitimi verilen ve seansı takiben 30 gün(1 ay) süre ile gece uykusu vaktinden bir saat önce 3'er mg'lık melatonin tabletlerinden(Zakrocym, Polonya) ikişer tane (6mg) kullandırılan 28 Tip2 DM'li ve periodontitisli hastadan oluşturuldu.

2.grup Cerrahisiz periodontal tedavi(taCPT): Rutin CPT'si taDYT ve taKYD yaklaşımı ile uygulanan, oral hijyen eğitimi verilen ve seansı takiben herhangi bir ilaç kullandırılmayan 27 Tip2 DM'li ve periodontitisli hastadan oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilme kriterini sağlayan, sözlü ve yazılı onamı takiben gönüllü olmayı kabul eden hastalarımızdan çalışma(taCPT-mel) ve kontrol(taCPT) gruplarının oluşturulmasında randomizasyon çalışmadan bağımsız bir diş hekimi(SAB) tarafından bilgisayar programı aracılığıyla yapıldı. Çalışmanın güvenilirliği açısından tedavi ve sonuç değerlendirme sürecindeki araştırmacıların çalışma gruplarından haberi olmadı. taDYT ve taKYD yaklaşımı, supragingival ve subgingival debridman işleminin 24 saat içinde, 2 seans şeklinde tamamlanmasıdır³¹. Mekanik enstrümantasyonda gracey küretler(Hu-Friedy, Chicago, ABD) ve ultrasonik el aletleri(EMS, Nyon, İsviçre) kullanıldı. Hastalara her ziyarette oral hijyen eğitimi(modifiye bass tekniği ile diş fırçalama ve uygun arayüz temizliği) anlatıldı ve motive edildi.

3.3. Klinik Periodontal Değerlendirme

Detaylı anamnezin ardından, katılımcıların dijital panoromik radyografileri incelendi. Klinik periodontal durum değerlendirmesi için Plak İndeksi(Löe-Sillness)²²³, Gİ(Löe-Sillness)²²³, Sondalamada Kanama İndeksi(Ainamo ve Bay)²²⁴, SCD²²⁵ ve KAS ölçümleri Williams periodontal sondu(Hu-Friedy, Chicago, ABD) ile yapıldı. Tedavinin klinik değerlendirmesi için bu ölçümler çalışmanın 3. ve 6. ayında tekrarlandı.

3.3.1. Plak İndeksi

Gingival inflamasyona sebep olan plak miktarı ve kalınlığı tespit edilmek amacıyla dişler hafif hava sıkılarak kurutuldu ve izole edildi. Dişlerin, bukkal(mezial, orta ve distal) ve lingual/palatinal kısımlarının dişetine komşu diş yüzeylerinden sond ile ölçüm yapılarak skorlandı. Bulunan değerler toplanıp yüzey sayısına bölünerek plak indeksi(Pİ) skoru belirlendi ve hastanın oral hijyeni değerlendirildi²²³.

0 Plak yok

1 Serbest dişeti kenarında veya dişe komşu bölgeye yapışmış film halinde plak varlığı

2 Dişeti cebi ve gingival marjinde ve/veya komşu diş yüzeyinde çıplak göz ile izlenebilen orta düzeyde yumuşak plak varlığı

3 Dişeti cebi ve/veya gingival marjin ve komşu diş yüzeyinde bol miktarda yumuşak plak varlığı

3.3.2. Gingival İndeks

Dişetin kıvamı ve yüzey yapısı skorlanarak dişeti inflamasyonu hakkında veri elde etmek amacıyla periodontal sond dişeti kenarından dişlerin uzun eksenine paralel olacak şekilde gingival sulkus girişine yerleştirildi. Dişlerin, bukkal(mezial, orta ve distal) ve lingual/palatinal yüzeylerinden olacak şekilde Gİ skorlandı. Bulunan değerler toplanıp yüzey sayısına bölünerek tüm ağız için Gİ skoru belirlendi²²³.

0 Sağlıklı dişeti

1 Dişetinde hafif enflamasyon, renk değişikliği ve hafif ödem mevcuttur fakat sondlamada kanama görülmez

2 Dişetinde orta derecede enflamasyon, kızarıklık ve ödem vardır, sondlamada kanama mevcuttur

3 Dişetinde ileri derecede enflamasyon, belirgin kızarıklık ve ödem görülür, spontan kanama vardır.

3.3.3. Sondalamada Kanama İndeksi

Sondalamada Kanama(SK) İndeksinde(Ainamo ve Bay) her dişin dört yüzeyinden hafifçe sondlama yapılarak 10-15 saniye sonrası kanama olan bölgeler pozitif (+), olmayan bölgeler ise negatif (-) olarak kaydedildi. Kanama olan bölgelerin tüm diş yüzeylerine oranı yüzde olarak hesaplanarak SK skorları belirlendi²²⁴.

3.3.4. Sondalanabilir Cep Derinliği ve Klinik Ataşman Seviyesi

SCD ve KAS belirlenirken Williams sondu yardımı ile marjinal dişeti kenarı ve sondalanabilen cep tabanı arasındaki mesafe bukkal(mezial, orta ve distal) ve lingual/palatinal yüzeylerden milimetrik olarak ölçüldü ve ortalama hesaplandı²²⁵.

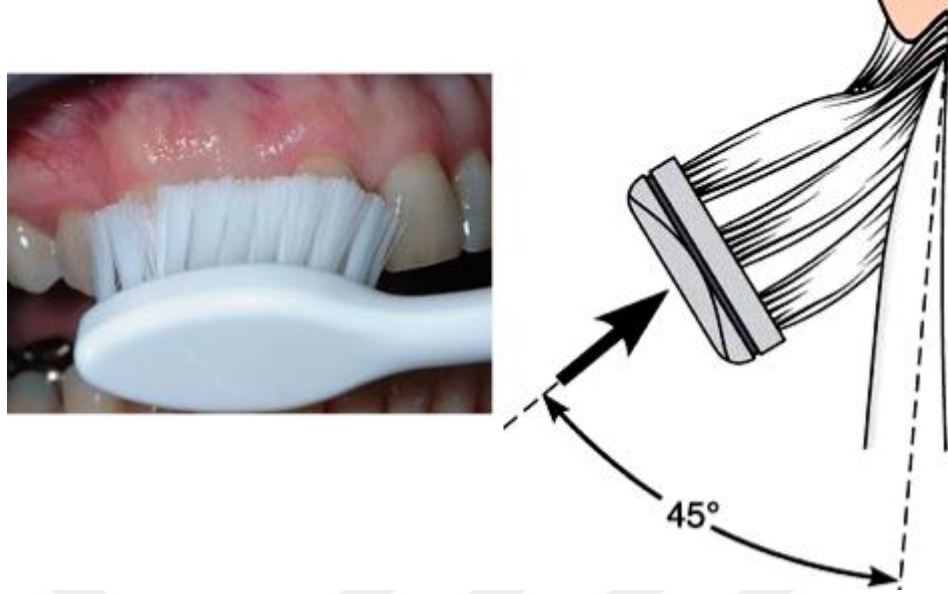
3.4. Periodontal Tedavi Protokolü

3.4.1. Tüm Ağız Diş Yüzey Temizliği ve Kök Yüzey Düzeltme İşlemi

CPT'nin seanslara bölünerek uzun sürede tamamlanmasının oluşturduğu dezavantajları ortadan kaldırmak için 'taDYT ve taKYD' 24 saat içinde uygulanan supragingival ve subgingival debridmanlarla tamamlandı^{69, 70}. Gracey küretler(Hu-Friedy, Chicago, ABD) ve ultrasonik enstrümanlar(EMS, Nyon, İsviçre) kullanıldı. CPT başlamadan ve her seansın sonunda hastalara modifiye bass tekniğiyle dişlerini düzenli olarak fırçalamaları gerektiği anlatıldı.

3.4.2. Modifiye Bass Tekniği

Modifiye bass tekniğiyle diş fırçalama, tüm dişlerin fasiyal yüzeylerinde ve sadece posterior dişlerin lingual yüzeylerinde fırça başının uzun kenarı dişlerin oklüzal planına paralel tutulmalıdır. Bu pozisyonda fırça başı dişin uzun eksenine 45°lik açı yapacak şekilde açlandırılır, açlandırmayı yaparken fırçanın kıl uçları dişeti oluğu yönüne bakmalıdır. Fırça başı açlandırdıktan sonra, fırça başının dişe yakın olan uzun kenarı diş-dişeti birleşimine temas ettirilmelidir. Daha sonra fırçanın konumu bozulmadan, fırça kılları diş üzerine hafifçe bastırılır ve fırça kıllarına küçük vibrasyon hareketi yaptırılmalıdır^{23, 226}. Vibrasyon hareketinde fırça kılları dişten dişe hareket etmemeli, aşırı kuvvet vererek fırçalama yapılmamalıdır. Böylece diş ve dişeti hasarları önlenabilir. Dişeti oluğundaki vibrasyon hareketi tamamlandıktan sonra, fırça kılları diş yüzeyinde oklüzal/insizal yüzeye doğru süpürülmelidir. Vibrasyon ve süpürme hareketinden oluşan fırçalama hareketi aynı bölgede 5-6 kez tekrarlanmalıdır.



Şekil 3.1. Modifiye-Bass Tekniğiyle Diş Fırçalama

Hastalardan tedaviye başlamadan önce(T0), tedaviden sonra üçüncü ayın(T1) ve altıncı ayın(T2) sonunda rutin periodontal indeksler, serum ve DOS örneği alındı.

3.5. Numune Toplama

3.5.1. Dişeti Oluğu Sıvısı Toplanması

Hastaların mevcut periodontal durumlarını etkilememek amacıyla, DOS örneklerinin alımı herhangi bir periodontal işlem yapılmadan, tüm klinik periodontal parametreler kaydedilmeden 24-48 saat önce yapıldı ve örneklerin toplanması için 09.00 - 12.00 saatleri tercih edildi. Örnekler tüm ağızı yansıtmaları açısından her biri ayrı kadranda ve o kadranda en fazla SCD olan bölgeden olmak üzere toplamda 4 dişten yapıldı. Örnekleme yapılacak dişlerin seçiminde üzerinde ve/veya komşu dişlerinde çürük, protetik veya konservatif restorasyon bulunmamasına dikkat edildi.

Örnekleme işlemi her bölgeden iki kere tekrarlandı. Dişlerin mesial veya distal yüzeyleri tercih edildi. Örneklemeler aşağıdaki işlemler takip edilerek elde edildi:

- Örnekleme öncesinde bölgede bulunan supragingival plak steril küret ile uzaklaştırıldı.

- Örnekleme alınacak bölge steril pamuk rulo tamponlar ile tükürükten izole edildikten sonra 10 sn. boyunca mekanik travma oluşturulmadan hava spreyi ile kurutuldu.

- Standart boyutlarda hazırlanmış kağıt şeritler (Periopaper, Proflow, Inc., Amityville, NY) sulkus içerisine 1mm yerleştirilerek (orifice tekniği ile) 30 sn boyunca DOS toplandı. Kan ve tükürük ile kontamine olan şeritler çalışmaya dahil edilmedi.

- Kağıt şeritteki DOS hacmi elektriksel kapasitans yöntemi ile ölçülerek (Periotron 8010 Harco Electronics, Winnipeg, Canada) değerler μl olarak kaydedildi. Her ölçümden önce cihaz sıfırlanarak kalibre edildi.

- Bir hastadan elde edilmiş olan 8 kağıt şerit 250 μl fosfat tampon (Phosphate Buffer Saline; PBS, pH = 7.4) bulunan tek ependorf tüpe koyuldu. Tüpler ELISA deneyleri gerçekleşene kadar RTEÜ Diş Hekimliği Fakültesi'nde bulunan -80°C 'de (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) muhafaza edildi.



Şekil 3.2. Ağız İçinden DOS Numune Alımı



Şekil 3.3. Periotron Cihazı



Şekil 3.4. DOS Toplanan Kağıt Şeritler



Şekil 3.5. Ependorf Tüp İçerisinde Kağıt Şeritler

3.5.2. Serum Örneği Alınması

Her hastanın sol kol antekubital fossa bölgesinden kelebek seti ve 20cc'lik enjektör yardımıyla yaklaşık 16cc miktarda alınan venöz kan, antikoagülansız tüplere alındı. Kan örnekleri fibrin oluşumunun gerçekleşmesi için yaklaşık 15-20 dk oda sıcaklığında bekletildi ve ardından 2-8°C'de 3000×g 15 dk santrifüj(Elektro-mag, İstanbul, TÜRKİYE) edildi. Elde edilen kan serumları (süpernatantlar) ependorf tüplere koyularak RTEÜ Diş Hekimliği Fakültesinde bulunan -80° C derin dondurucuda (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) numunelerin çalışılacağı güne kadar muhafaza edildi.



Şekil 3.6. Santrifüj Cihazı



Şekil 3.7. Kelebek Seti ve Sarı Kapaklı Biyokimya Tüpü



Şekil 3.8. -80° C Buzdolabı

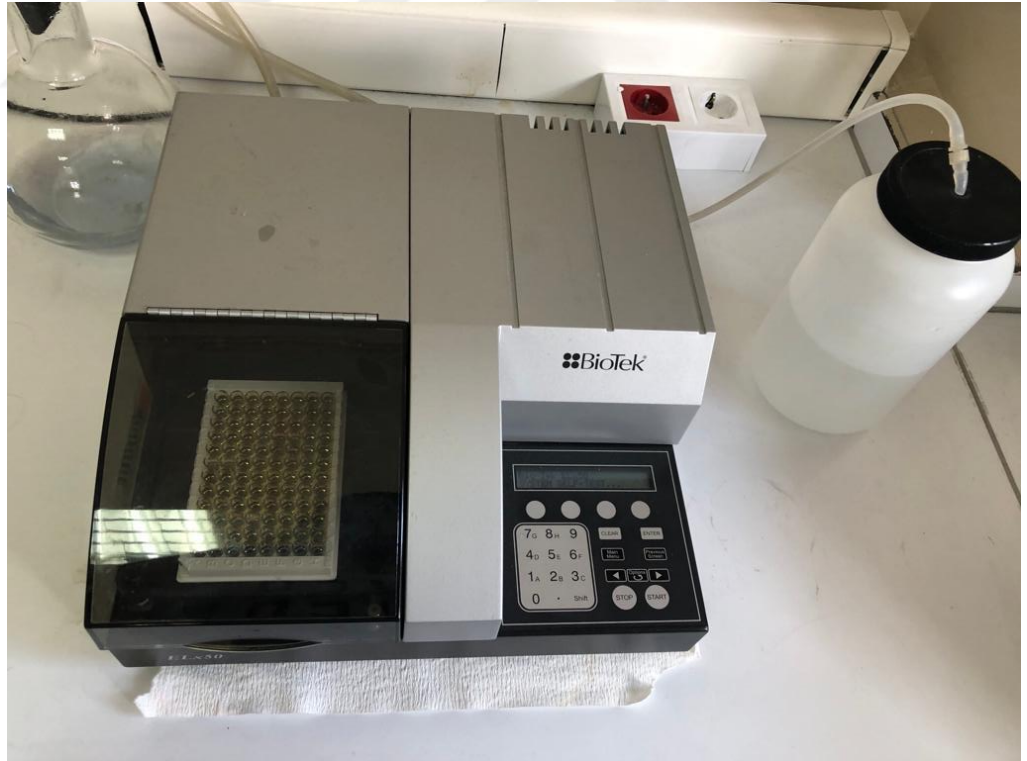
3.6. Biyokimyasal Analizler

3.6.1. Dişeti Oluğu Sıvısı Numune Analizleri

DOS numunelerinin analizi, analiz gününe kadar RTEÜ Diş Hekimliği Fakültesinde -80° C buzdolabında (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) saklandı. DOS numune analizi RTEÜ Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında RANKL, OPG, MMP-8 düzeylerinin ölçümüyle gerçekleştirildi. Elabscience (RANKL, OPG, MMP-8) (Elabscience® Houston, Teksas 77079) ticari isimli ELİSA kitleriyle analizler yapıldı. Analiz tekniği olarak üç belirteç için de aynı ELİSA yöntemi uygulandı. Analizler yapılmadan önce numuneler ve reaktifler oda sıcaklığına getirildi (18-25°C). ELİZA plak kuyucuklarına standart ve numuneler eklendikten sonra 37°C’de 90 dakika inkübe edildi. Daha sonra sıvı çıkarıldı ardından 100 µl biyotinlenmiş belirleme antikoru çalışma solüsyonu her kuyuya eklendi. 37°C’de 60 dakika inkübe edildi. Plaka 3 kere aspire edildi ve yıkandı. 100 µl HPR (*Streptavidin-Horseradish Peroxidase*) konjuge çalışma solüsyonu eklendi. 37°C’de 30 dakika inkübe edildi. Plaka 5 kere aspire edildi ve yıkandı. 90 µl substrat belirleyici eklendi. 37°C’de 15 dakika inkübe edildi. 50 µl durdurucu solüsyonu eklendi. Hemen ardından plaka 450 nm’de okundu. Sonuçlar hesaplandı.



Şekil 3.9. Pipetleme Aşaması



Şekil 3.10. Yıkama Aşaması

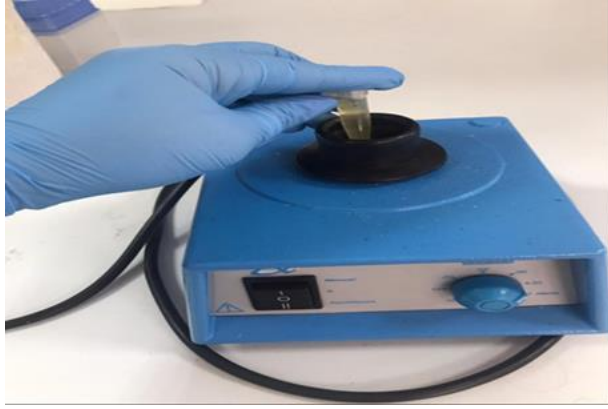


Şekil 3.11. Okuma ve Sonuç Alma

3.6.2. Serum Numune Analizi

Serum numuneleri, analiz gününe kadar RTEÜ Diş Hekimliği Fakültesinde -80°C buzdolabında saklandı. Serum numune analizi RTEÜ Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında pro-inflamatuvar belirteçlerden olan IL-1 β düzeyinin ölçümüyle gerçekleştirildi. Numunelerin çalışılacağı günden 24 saat önce ependorflar -80 °C derin dondurucudan çıkartıldı ve kademeli olarak sırasıyla -20 ve ardından +4 °C’de çözünmeye bırakıldı, serumlar çalışılacağı gün oda sıcaklığına çıkarılarak vortekslendi ve homojen hale gelmeleri sağlandı. Elabscience(IL-1 β)(Elabscience® Houston, Teksas 77079) ticari isimli ELİSA kitleriyle analizler yapıldı. Analizler yapılmadan önce numuneler ve reaktifler oda sıcaklığına getirildi(18-25°C). Kuyucuklara 100 μ l standart ve örnekler eklendi. ELİZA plak kuyucuklarına standart ve numuneler eklendikten sonra 37°C’de 90 dakika inkübe edildi. Daha sonra sıvı çıkarıldı ardından 100 μ l biyotinlenmiş belirleme antikoru çalışma solüsyonu her kuyuya eklendi. 37°C’de 60 dakika inkübe edildi. Plaka 3 kere aspire edildi ve yıkandı. 100 μ l HPR(Streptavidin- Horseradish Peroxidase) konjuge çalışma solüyonu eklendi. 37°C’de 30 dakika inkübe edildi. Plaka 5 kere aspire edildi ve yıkandı. 90 μ l substrat

belirleyici eklendi. 37°C’de 15 dakika inkübe edildi. 50 µl durdurucu solüsyonu eklendi. Hemen ardından plaka 450 nm’de okundu. Sonuçlar hesaplandı.



Şekil 3.12. Numunelerin Vortekslenerek Homojen Hale Getirilmesi

3.7. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizlerde ‘SPSS için Windows 17.0 programı’ kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (medyan) ve minimum-maksimum değerler olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi ve zamana bağlı grup içi değişimlerin analizi için Friedman, Wilcoxon testleri ve Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Gruplar arasında cinsiyetler açısından karşılaştırma için ki-kare testi uygulandı. Tüm veriler açısından ve her bir grup için korelasyon analizleri Spearman korelasyon testi ile gerçekleştirildi. $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamız, eksiksiz katılım gösteren 26(%47,3)'sı kadın, 29(%52,7)'u erkek olmak üzere toplamda 55 DM'li periodontitis hastası ile yürütüldü. Yaşları 31 ile 65 arasında değişmekte olup yaş ortalamaları $52,94 \pm 7,53$ 'tür. Gruplara ait demografik verilerin dağılımı Tablo 4.1.'deki gibidir. Çalışmamızda başlangıçta kaydedilen demografik verilerden yaş, diş sayısı, APG, HbA_{1c}, BÇ ve BKİ bakımında gruplar arasında anlamlı düzeyde bir farklılık tespit edilmedi($p > 0,05$).

Tablo 4.1. Demografik Veriler

Parametreler	taCPT	taCPT-mel
N	27	28
Yaş	$54,07 \pm 6,22$	$51,85 \pm 8,58$
Cinsiyet (K/E)	17/10	9/19
Diş Sayısı	$20,18 \pm 2,80$	$21,28 \pm 4,57$
APG (mg/dL)	$186,85 \pm 54,11$	$181,17 \pm 45,13$
HbA _{1c} (%)	$7,12 \pm 0,53$	$7,23 \pm 0,59$
BÇ(K/E) (cm)	$84,05 \pm 2,30$ / $98 \pm 3,92$	$84,33 \pm 4,35$ / $95,89 \pm 5,62$
BKİ (kg/m ²)	$28,69 \pm 1,07$	$27,92 \pm 1,27$
Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir. taCPT; sadece cerrahisiz periodontal tedavi uygulanan grup, taCPT-mel; cerrahisiz periodontal tedavi ve melatonin uygulanan grup, N; kişi sayısı, K; kadın, E; erkek, APG; Açlık plazma glikozu HbA _{1c} ; glikozile hemoglobin-A _{1c} , BÇ; Bel çevresi, BKİ; Beden-Kitle İndeksi		



Şekil 4.1. Gruplardan Rastgele Seçilen İki Hastanın Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası 3.ay ve 6.aydaki Klinik Görüntüleri

4.2. Klinik Bulgular

Çalışmamızda incelediğimiz taCPT ve taCPT-mel gruplarının T0, T1 ve T2’de klinik periodontal indeks ve DOS hacimlerinin grup içi zamana bağlı değişimi ve gruplar arası ilişkisi Tablo 4.2’deki gibidir.

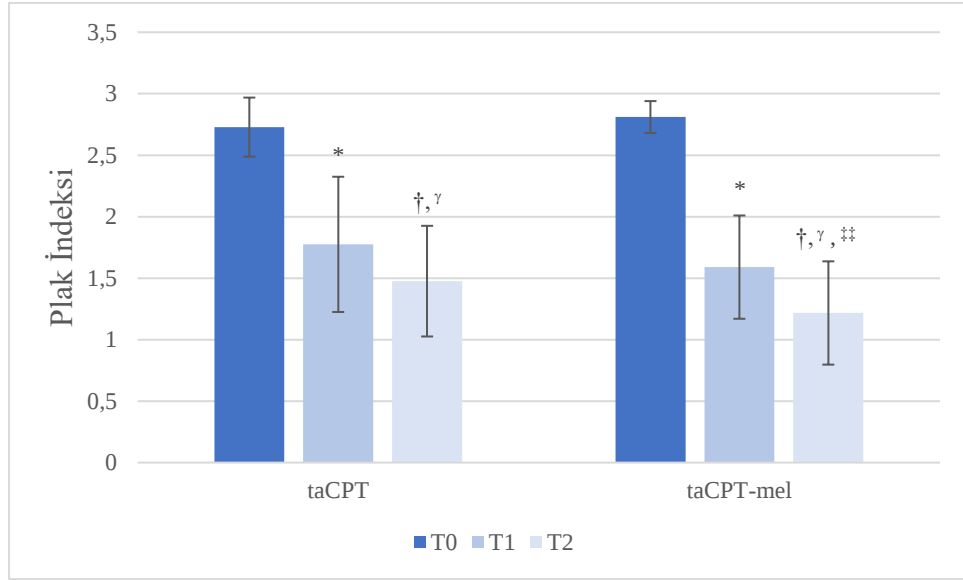
Tablo 4.2. Klinik Periodontal İndeks Verileri

Parametreler	taCPT			taCPT-mel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Pİ	2,72 ±0,24	1,77±0,55*	1,47 ±0,45 ^{†‡}	2,81 ±0,13	1,58±0,42*	1,21±0,33 ^{†‡}
Gİ	2,48 ±0,35	1,49±0,46*	1,33±0,34 [†]	2,62±0,25	1,29±0,41* [‡]	1,12±0,24 [†]
SK(%)	86,48± 5,34	34,62±7,65*	29,92±7,67 ^{†‡}	8,8,50±6,55	26,75±6,90* [‡]	24,10±9,03 ^{†‡}
SCD(mm)	3,69 ±0,57	2,58±0,42*	2,30±0,47 ^{†‡}	3,86±0,63	2,33±0,34* [‡]	2,25±0,45 ^{†‡}
KAS(mm)	2,41±0,70	1,66±0,63*	1,49±0,61 ^{†‡}	2,44±0,76	1,65±0,54*	1,26±0,53 ^{†‡}
DOS miktarı(µl)	0,93±0,52	0,60±0,39*	0,67±0,46	0,77±0,34	0,42±0,23* [‡]	0,65±0,37

Veriler ortalama ± SS şeklinde belirlendi. * Grup içi T0-T1 arası istatistiksel anlamlı değişimi, † Grup içi T0-T2 arası istatistiksel anlamlı değişimi, ‡ Grup içi T1-T2 arası istatistiksel anlamlı değişimi, § taCPT-mel grubunun taCPT grubuna göre T1’de istatistiksel anlamlı farklılığını gösterir, †† taCPT-mel grubunun taCPT grubuna göre T2’de istatistiksel anlamlı farklılığını gösterir. taCPT; sadece cerrahisiz periodontal tedavi uygulanan grup, taCPT-mel; cerrahisiz periodontal tedavi ve melatonin uygulanan grup, Pİ; plak indeksi, Gİ; gingival indeksi, SK; sondlamada kanama indeksi, SCD; sondlanabilir cep derinliği, KAS; klinik ataşman seviyesi, DOS(µl) miktarı; dişeti oluğu sıvısı miktarı

4.2.1. Plak İndeksi Verilerinin Değerlendirilmesi

Pİ verilerindeki düşüş her iki grup için de grup içi kıyaslamalarda T0-T1, T0-T2 ve T1-T2 arasında anlamlı olarak azalma gösterdi. Gruplar arası değerlendirmede melatonin takviye edilen grupta Pİ verileri, altıncı ayda anlamlı farklılık gösterdi(p<0,05).

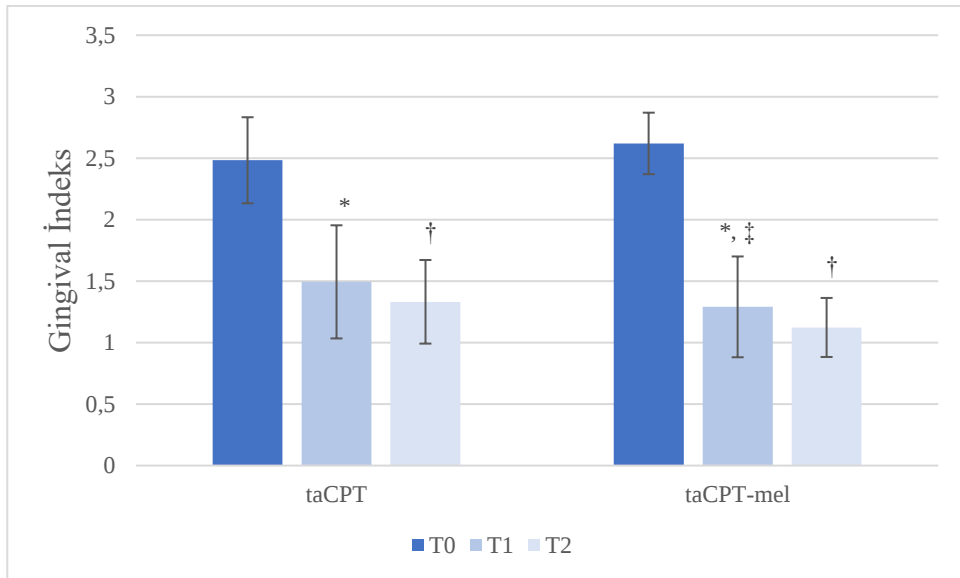


Şekil 4.2. Plak İndeksi

. * Grup içi T0-T1 arası istatistiksel anlamlı değişimi, † Grup içi T0-T2 arası istatistiksel anlamlı değişimi, γ Grup içi T1-T2 arası istatistiksel anlamlı değişimi, ** taCPT-mel grubunun taCPT grubuna göre T2’de istatistiksel anlamlı farklılığını gösterir.

4.2.2. Gingival İndeks Verilerinin Değerlendirilmesi

Gİ verileri grup içi değerlendirmede T0-T1 ve T0-T2 arasında her iki grup için de anlamlı bir azalma gösterdi. Gruplar arası değerlendirmede Gİ, melatonin verilen grupta üçüncü ayda anlamlı değişiklik gösterdi($p<0,05$).

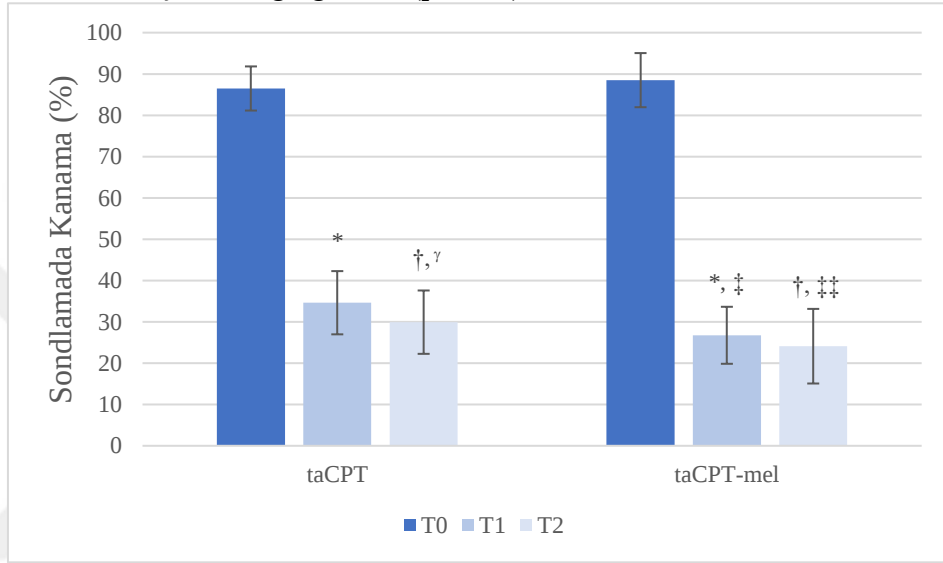


Şekil 4.3. Gingival İndeks

. * Grup içi T0-T1 arası istatistiksel anlamlı değişimi, † Grup içi T0-T2 arası istatistiksel anlamlı değişimi, ‡ taCPT-mel grubunun taCPT grubuna göre T1’de istatistiksel anlamlı farklılığını gösterir.

4.2.3. Sondlamada Kanama Yüzdesi Verilerinin Değerlendirilmesi

SK, grup içi değerlendirmelerde T0-T1 ve T0-T2 dönemleri arasında her iki grup için de anlamlı olarak daha düşük idi. Ayrıca, yine grup içi değerlendirmelerde, taCPT grubunda T1-T2 dönemleri arasında da istatistiksel olarak belirgin bir azalma görüldü. Gruplar arası değerlendirmede ise melatonin takviye edilen gruptaki azalmanın hem üçüncü ve hem de altıncı aylarda sadece CPT uygulanan gruba kıyasla belirgin olarak daha düşük olduğu görüldü ($p<0,05$).

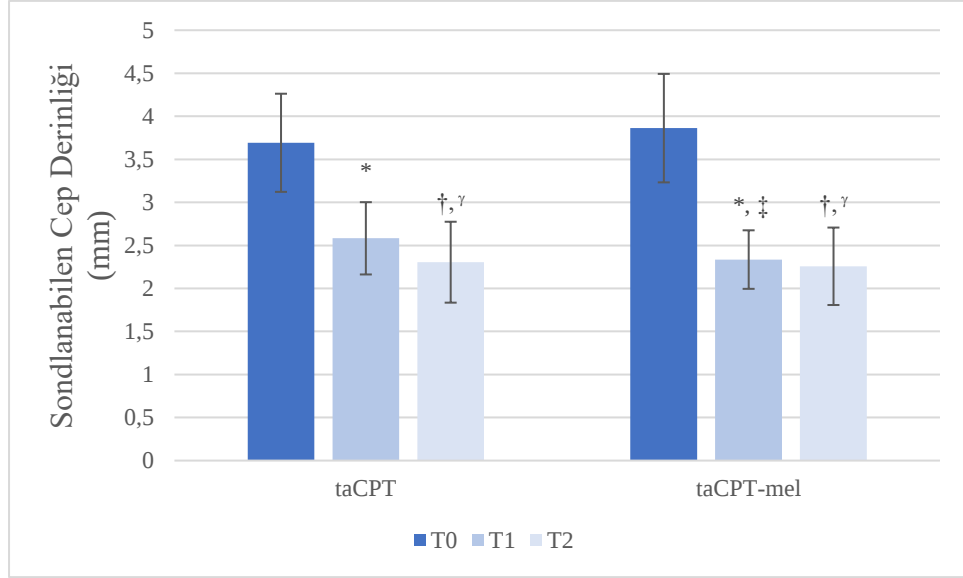


Şekil 4.4. Sondlamada Kanama İndeksi

* Grup içi T0-T1 arası istatistiksel anlamlı değişimi, † Grup içi T0-T2 arası istatistiksel anlamlı değişimi, ‡ Grup içi T1-T2 arası istatistiksel anlamlı değişimi, ‡ taCPT-mel grubunun taCPT grubuna göre T1’de istatistiksel anlamlı farklılığı gösterir, ‡‡ taCPT-mel grubunun taCPT grubuna göre T2’de istatistiksel anlamlı farklılığı gösterir.

4.2.4. Sonlanabilen Cep Derinliği Verilerinin Değerlendirilmesi

SCD, grup içi değerlendirmelerde her iki grup için de T0-T1, T0-T2 ve T1-T2 dönemleri arasında belirgin bir düşüş gösterdi. Gruplar arası değerlendirmede ise özellikle üçüncü aydaki azalmanın melatonin verilen grupta kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$).

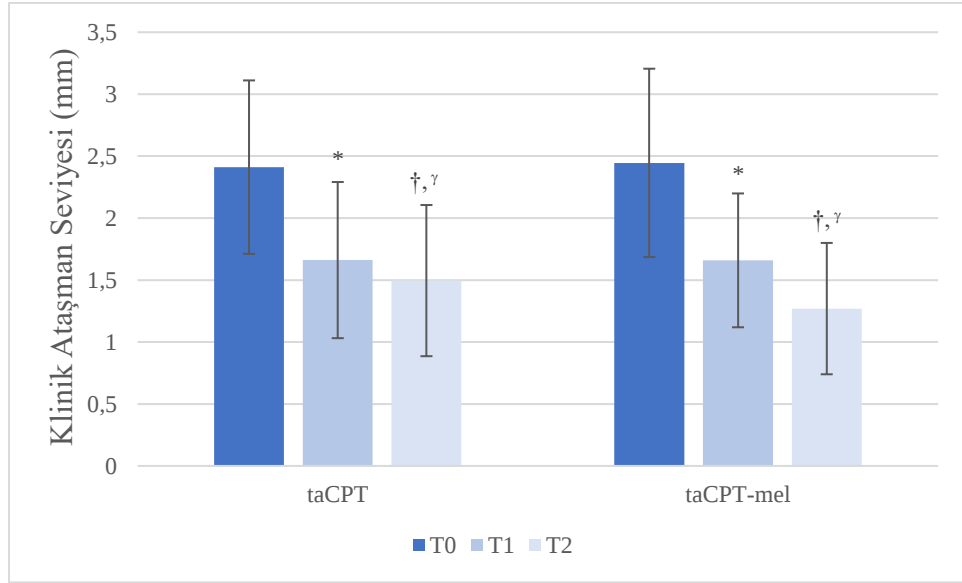


Şekil 4.5. Sondlanabilen Cep Derinliği İndeksi

* Grup içi T0-T1 arası istatistiksel anlamlı değişimi, † Grup içi T0-T2 arası istatistiksel anlamlı değişimi, # Grup içi T1-T2 arası istatistiksel anlamlı değişimi, ‡ taCPT-mel grubunun taCPT grubuna göre T1’de istatistiksel anlamlı farklılığı gösterir.

4.2.5. Klinik Ataşman Seviyesi Verilerinin Değerlendirilmesi

KAS grup içi değerlendirmede her iki grup için de T0-T1, T0-T2 ve T1-T2 dönemleri arasında belirgin bir düşüş gözlemlendi. Gruplar arası değerlendirmelerde ise KAS’taki düşüşün iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edildi($p>0,05$).

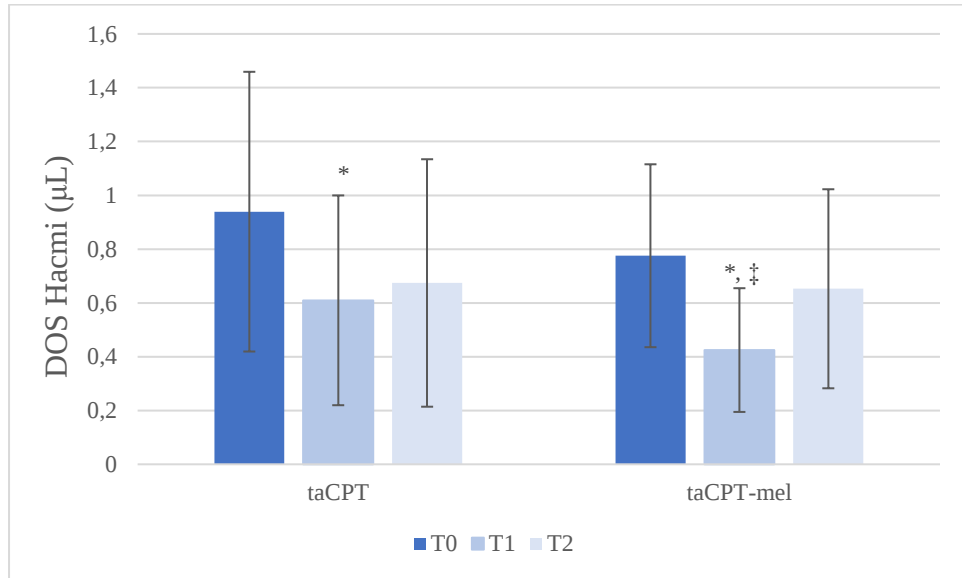


Şekil 4.6. Klinik Ataşman Seviyesi İndeksi

* Grup içi T0-T1 arası istatistiksel anlamlı değişimi, † Grup içi T0-T2 arası istatistiksel anlamlı değişimi, γ Grup içi T1-T2 arası istatistiksel anlamlı değişimi gösterir.

4.2.6. DOS Hacmi Verilerinin Değerlendirilmesi

DOS hacmi, grup içi değerlendirmede iki grup için de T0-T1 arasında anlamlı bir azalma gösterdi. Gruplar arası değerlendirmede DOS hacmi melatonin verilen grupta üçüncü ayda anlamlı bir fark ortaya koydu($p<0,05$).



Şekil 4.7. DOS Hacimleri

* Grup içi T0-T1 arası istatistiksel anlamlı değişimi, † taCPT-mel grubunun taCPT grubuna göre T1'de istatistiksel anlamlı farklılığını gösterir.

4.3. Biyokimyasal Bulgular

Çalışmamızda incelenen inflamatuvar sitokin ve mediatörlerin DOS ve serum düzeylerinin grup içi ve gruplar arası zamana bağlı değişimleri Tablo 4.3’de sunuldu.

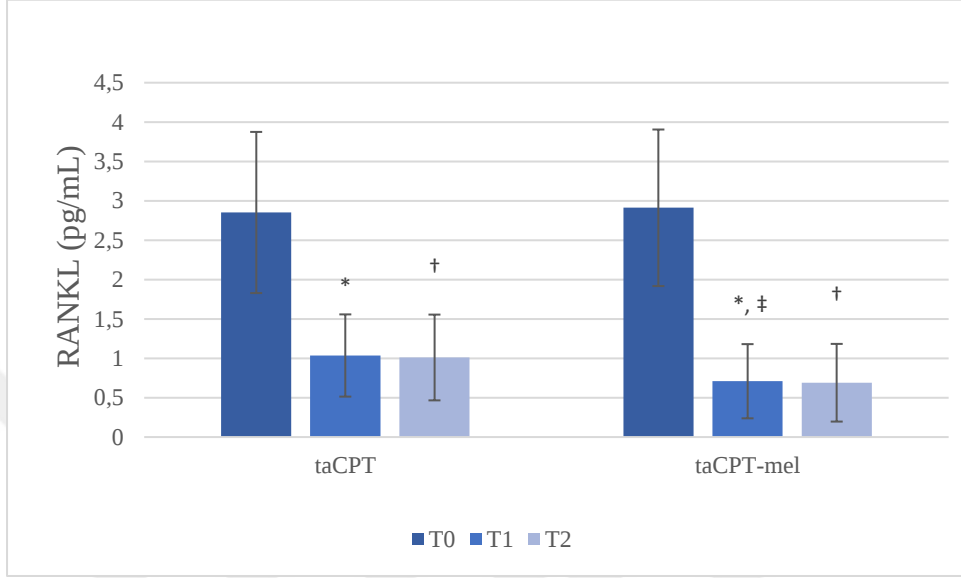
Tablo 4.3. Biyokimyasal Parametre Verileri

Parametreler	taCPT			taCPT-mel		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
RANKL (DOS, pg/mL)	2,85±1,02	1,04±0,52*	1,01±0,54 [†]	2,93± 0,99	0,71±0,47* [‡]	0,69± 0,49 [†]
OPG (DOS, pg/mL)	21,49±3,57	19,90±2,35	19,04±1,54 [†]	21,23± 3,12	19,87±1,86	19,51±1,58
RANKL/OPG (DOS)	0,13±0,05	0,05±0,02*	0,04±0,02 [†]	0,14±0,05	0,04±0,02* [‡]	0,03±0,02 [†]
MMP-8 (DOS, ng/mL)	2,42±0,71	1,34±0,52*	1,28±0,61 [†]	2,53±0,72	1,18±0,53* [‡]	1,14±0,55 [†]
IL-1β (Serum, pg/mL)	49,25±14,41	33,58±8,08*	35,46±5,01 [†]	52,32±15,44	31,53±8,58*	30,81±7,18 ^{†‡‡}

Veriler ortalama ± SS şeklinde belirlendi. * Grup içi T0-T1 arasında istatistiksel anlamlı değişimi, [†] Grup içi T0-T2 arasında istatistiksel anlamlı değişimi, [‡] taCPT-mel grubunun taCPT grubuna göre T1’deki istatistiksel anlamlı farklılığını gösterir, ^{‡‡} taCPT-mel grubunun taCPT grubuna göre T2’deki istatistiksel anlamlı farklılığını gösterir. DOS; dişeti oluğu sıvısı, taCPT; sadece cerrahisiz periodontal tedavi uygulanan grup, taCPT-mel; cerrahisiz periodontal tedavi ve melatonin uygulanan grup. RANKL; nükleer faktör kappa-B ligandı, OPG; osteoprotegrin, MMP-8; matriksmetalloproteinaz-8; IL-1β; interlökin-1 beta.

4.3.1. Dişeti Oluğu Sıvısı RANKL Verilerinin Değerlendirilmesi

Her iki grupta da DOS RANKL seviyelerinde T1 ve T2’de T0’a göre grup içi anlamlı farklılık saptandı. Gruplar arası incelemede ise melatonin verilen grupta üçüncü aydaki düşüş anlamlı bir fark oluşturdu($p<0,05$).

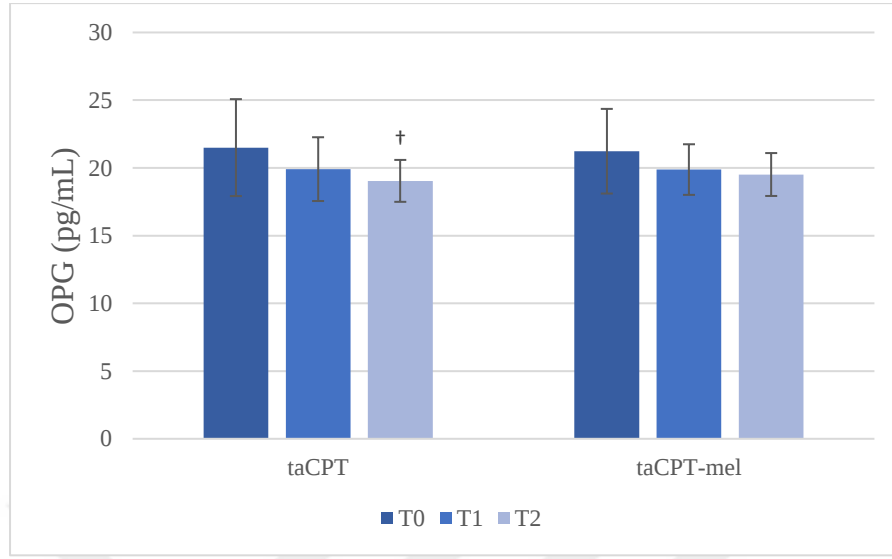


Şekil 4.8. DOS RANKL Bulguları

* Grup içi T0-T1 arasında istatistiksel anlamlı değişimi, † Grup içi T0-T2 arasında istatistiksel anlamlı değişimi, ‡ taCPT-mel grubunun taCPT grubuna göre T1’deki istatistiksel anlamlı farklılığını gösterir.

4.3.2. Dişeti Oluğu Sıvısı OPG Verilerinin Değerlendirilmesi

DOS OPG seviyelerinde taCPT grubunda T0-T2 arasında grup içi anlamlı bir düşüş saptandı. taCPT-mel grubunda ise DOS OPG değerlerinde grup içi kıyaslamalarda anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Gruplar arası karşılaştırmada ise OPG düzeyindeki zamana bağlı değişimin anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edildi($p>0,05$).

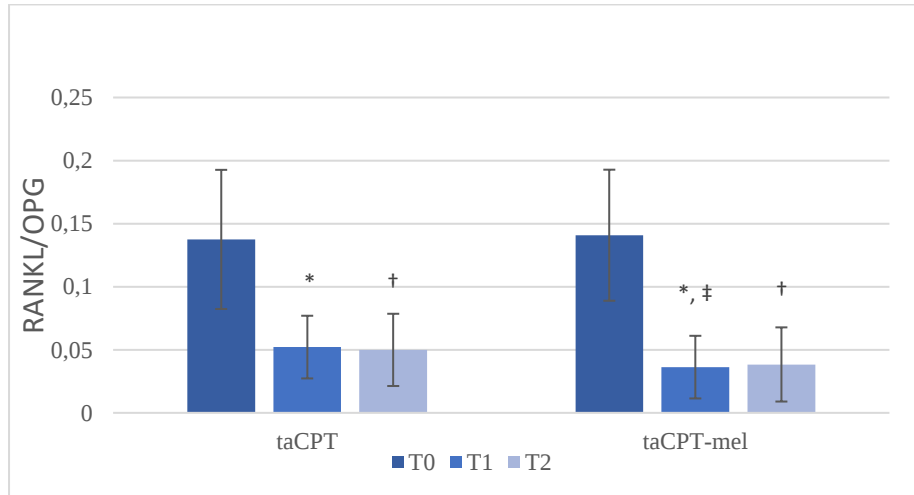


Şekil 4.9. DOS OPG Bulguları

[†] Grup içi T0-T2 arasında istatistiksel anlamlı değişimini gösterir.

4.3.3. Dişeti Oluğu Sıvısı RANKL/OPG Verilerinin Değerlendirilmesi

RANKL/OPG oranı zamana bağlı grup içi değerlendirmede her iki grup için de T0-T1 ve T0-T2 zamanları arasında anlamlı bir düşüş gösterdi. Gruplar arası kıyaslamada ise melatonin verilen grupta üçüncü ayda RANKL/OPG'deki düşüş anlamlı bir farklılık oluşturdu ($p < 0,05$).

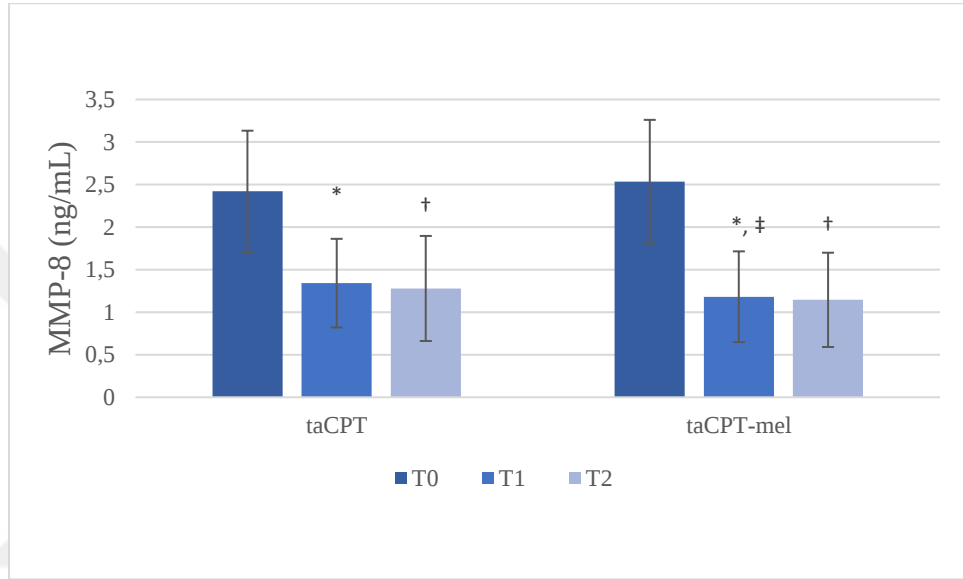


Şekil 4.10. RANKL\OPG Oranları

* Grup içi T0-T1 arasında istatistiksel anlamlı değişimi, [†] Grup içi T0-T2 arasında istatistiksel anlamlı değişimi, [‡] taCPT-mel grubunun taCPT grubuna göre T1'deki istatistiksel anlamlı farklılığını gösterir.

4.3.4. Dişeti Oluğu Sıvısı MMP-8 Verilerinin Değerlendirilmesi

MMP-8 değerleri grup içi zamana bağlı değerlendirmelerde T0-T1 ve T0-T2 arası her iki grup için de anlamlı bir düşüş gösterdi. Gruplar arası kıyaslamalarda MMP-8 seviyesindeki düşüş, üçüncü ayda melatonin verilen grupta kontrol grubuna göre belirgin bir fark oluşturdu($p<0,05$).

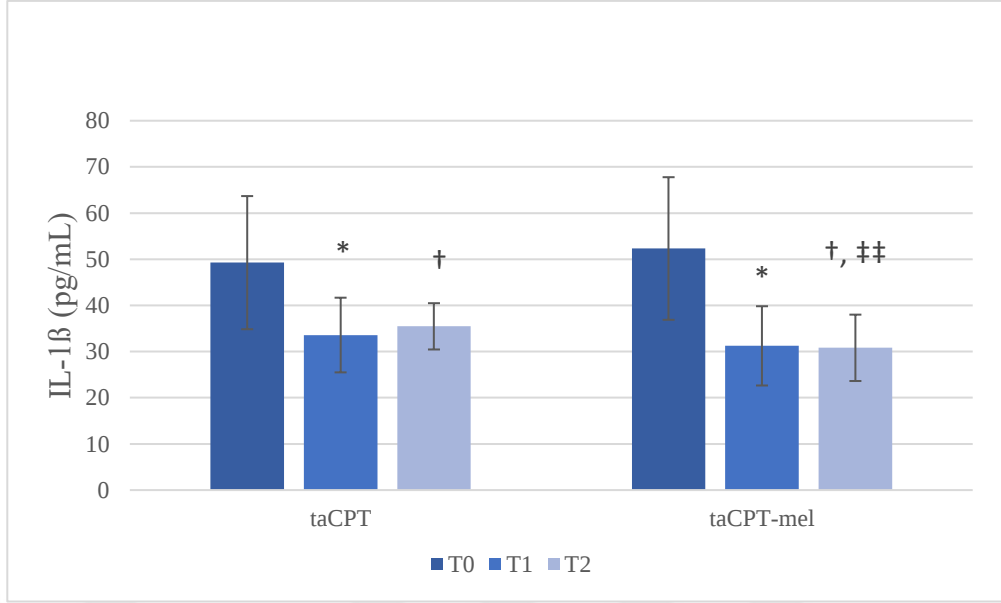


Şekil 4.11. DOS MMP-8 Bulguları

* Grup içi T0-T1 arasında istatistiksel anlamlı değişimi, † Grup içi T0-T2 arasında istatistiksel anlamlı değişimi, ‡ taCPT-mel grubunun taCPT grubuna göre T1'deki istatistiksel anlamlı farklılığını gösterir.

4.3.5. Serum Sıvısı IL-1 β Verilerinin Değerlendirilmesi

IL-1 β seviyeleri, grup içi zamana bağlı değerlendirmelerde T0-T1 ve T0-T2 arasında her iki grup için de anlamlı bir düşüş gösterdi. Gruplar arası değerlendirmelerde IL-1 β seviyelerindeki düşüş altıncı ayda melatonin takviyesi yapılan grupta anlamlı bir değişiklik oluşturdu($p<0,05$).



Şekil 4.12. Serum IL-1 β Bulguları

* Grup içi T0-T1 arasında istatistiksel anlamlı değişimi, † Grup içi T0-T2 arasında istatistiksel anlamlı değişimi, †† taCPT-mel grubunun taCPT grubuna göre T2'deki istatistiksel anlamlı farklılığı gösterir

4.4. Korelasyonlar

Tüm veriler açısından ve her bir grup için korelasyon analizleri Spearman korelasyon testi ile gerçekleştirildi. $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.4.1. taCPT Grubuna Ait Korelasyon Bulguları

T0'daki korelasyon analizine göre; biyokimyasal belirteçlerden OPG ile IL-1 β arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde bir korelasyon tespit edildi.

T1'deki klinik ve biyokimya verilerine ait korelasyon analizine göre; Pİ ile SK, Gİ ile IL-1 β ve RANKL ile IL-1 β arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde bir korelasyon ilişkisi mevcutken, KAS ile SCD arasında pozitif yönlü orta düzeyli bir korelasyon tespit edildi.

T2 zaman dilimine ait korelasyon analizine göre; Pİ ile SK ve SCD ile KAS arasında pozitif yönlü zayıf düzeyli bir korelasyon görüldü. Pİ ile Gİ ve SCD ile RANKL arasında ise pozitif yönlü orta düzeyli bir korelasyon tespit edildi.

Tablo 4.4. taCPT Grubuna Ait Korelasyon Tablosu

Klinik Peridontal Veriler														DOS						SERUM										
			PI T0	PI T1	PI T2	GI T0	GI T1	GI T2	SK T0	SK T1	SK T2	SCD T0	SCD T1	SCD T2	KAS T0	KAS T1	KAS T2	RANKL			MMP8			IL1β T0	IL1β T1	IL1β T2	R/O T0	R/O T1	R/O T2	
																		T0	T1	T2	OPG T0	OPG T1	OPG T2							T0
Klinik Peridontal Veriler	PI T0	r																												
	PI T1	r	0,283																											
	PI T2	r	0,938	0,037																										
	GI T0	r	0,481	0,235	0,659																									
	GI T1	r	0,581	0,051	0,367	0,106																								
	GI T2	r	0,379	0,156	0,001	0,500	0,124																							
	SK T0	r	0,623	0,867	0,180	0,572	0,861	0,363																						
	SK T1	r	0,208	0,037	0,012	0,332	0,419	0,020	0,064																					
	SK T2	r	0,450	0,089	0,012	0,403	0,002	0,051	0,446	0,159																				
	SCD T0	r	0,098	0,966	0,596	0,143	0,455	0,687	0,807	0,593	0,518																			
	SCD T1	r	0,015	0,885	0,444	0,568	0,729	0,246	0,441	0,321	0,605	0,000																		
	SCD T2	r	0,037	0,230	0,221	0,955	0,958	0,337	0,195	0,911	0,373	0,001	0,000																	
	KAS T0	r	0,233	0,806	0,642	0,509	0,483	0,467	0,708	0,317	0,432	0,004	0,011	0,011																
	KAS T1	r	0,363	0,210	0,110	0,876	0,337	0,472	0,614	0,509	0,445	0,001	0,001	0,000	0,000															
	KAS T2	r	0,390	0,501	0,031	0,712	0,681	0,813	0,479	0,540	0,831	0,003	0,010	0,010	0,003	0,000														
DOS	RANKL T0	r	0,030	0,736	0,312	0,731	0,174	0,831	0,508	0,055	0,737	0,930	0,549	0,972	0,904	0,628	0,351													
	RANKL T1	r	0,505	0,885	0,993	0,672	0,134	0,551	0,240	0,335	0,330	0,286	0,256	0,267	0,314	0,249	0,142	0,318												
	RANKL T2	r	0,070	0,831	0,865	0,043	0,687	0,779	0,585	0,524	0,475	0,001	0,019	0,008	0,047	0,191	0,403	0,383	0,336											
	OPG T0	r	0,995	0,322	0,746	0,886	0,048	0,818	0,942	0,711	0,412	0,976	0,984	0,597	0,600	0,476	0,781	0,226	0,233	0,717										
	OPG T1	r	0,439	0,212	0,359	0,592	0,508	0,622	0,782	0,323	0,541	0,758	0,672	0,486	0,964	0,288	0,195	0,887	0,507	0,338	0,604									
	OPG T2	r	0,132	0,294	0,393	0,693	0,481	0,751	0,890	0,068	0,585	0,136	0,618	0,353	0,211	0,249	0,232	0,018	0,651	0,761	0,203	0,849								
	MMP8 T0	r	0,156	0,475	0,906	0,886	0,165	0,348	0,204	0,874	0,216	0,689	0,994	0,462	0,841	0,333	0,936	0,566	0,734	0,555	0,168	0,196	0,751							
	MMP8 T1	r	0,664	0,529	0,965	0,992	0,734	0,531	0,305	0,474	0,666	0,471	0,795	0,620	0,632	0,908	0,825	0,747	0,248	0,785	0,452	0,481	0,888	0,792						
	MMP8 T2	r	0,984	0,465	0,105	0,355	0,180	0,440	0,230	0,133	0,824	0,005	0,042	0,099	0,048	0,082	0,137	0,062	0,013	0,274	0,672	0,788	0,121	0,700	0,078					
SERUM	IL1β T0	r	0,820	0,788	0,289	0,488	0,452	0,015	0,571	0,845	0,606	0,226	0,191	0,861	0,095	0,868	0,795	0,528	0,957	0,053	0,022	0,841	0,875	0,847	0,987	0,112				
	IL1β T1	r	0,982	0,709	0,105	0,767	0,020	0,016	0,608	0,856	0,001	0,753	0,984	0,953	0,768	0,489	0,506	0,183	0,039	0,344	0,703	0,301	0,369	0,402	0,826	0,829	0,039			
	IL1β T2	r	0,686	0,098	0,108	0,896	0,838	0,364	0,428	0,019	0,803	0,890	0,735	0,563	0,040	0,025	0,194	0,225	0,489	0,696	0,785	0,631	0,102	0,951	0,201	0,500	0,998	0,439		
	R/O T0	r	0,091	0,473	0,274	0,899	0,567	0,934	0,642	0,183	0,385	0,866	0,923	0,731	0,679	0,819	0,427	0,000	0,615	0,299	0,003	0,856	0,048	0,780	0,516	0,118	0,226	0,374	0,395	
	R/O T1	r	0,696	0,828	0,843	0,706	0,072	0,554	0,239	0,388	0,311	0,343	0,246	0,242	0,378	0,347	0,265	0,246	0,000	0,405	0,282	0,797	0,458	0,536	0,174	0,008	0,866	0,059	0,409	0,468
R/O T2	r	0,074	0,981	0,953	0,030	0,609	0,736	0,587	0,584	0,422	0,000	0,024	0,008	0,022	0,126	0,254	0,520	0,409	0,000	0,716	0,340	0,483	0,659	0,813	0,232	0,053	0,365	0,882	0,357	0,498

Tablo 4.5. taCPT-mel Grubuna Ait Korelasyon Tablosu

		Klinik Periodontal Veriler															DOS			SERUM												
		PI T0	PI T1	PI T2	GI T0	GI T1	GI T2	SK T0	SK T1	SK T2	SCD T0	SCD T1	SCD T2	KAS T0	KAS T1	KAS T2	RANK L T0	RANK L T1	RANK L T2	OPG T0	OPG T1	OPG T2	MMP8 T0	MMP8 T1	MMP8 T2	IL18 T0	IL1B T1	IL1B T2	R/O T0	R/O T1	R/O T2	
Klinik Periodontal Veriler	PI T0	0,52																														
	PI T1	0,15																														
	PI T2	0,15	0,990																													
	GI T0	0,53	0,043	0,582																												
	GI T1	0,23	0,024	0,525	0,809																											
	GI T2	0,80	0,942	0,000	0,262	0,451																										
	SK T0	0,34	0,987	0,743	0,296	0,175	0,755																									
	SK T1	0,94	0,567	0,108	0,764	0,613	0,168	0,375																								
	SK T2	0,28	0,030	0,003	0,157	0,340	0,012	0,200	0,354																							
	SCD T0	0,96	0,314	0,672	0,249	0,167	0,706	0,285	0,992	0,124																						
	SCD T1	0,22	0,333	0,121	0,863	0,019	0,769	0,638	0,534	0,534	0,286																					
	SCD T2	0,53	0,821	0,490	0,012	0,883	0,917	0,038	0,560	0,146	0,028	0,545																				
	KAS T0	0,46	0,130	0,610	0,552	0,167	0,836	0,374	0,574	0,409	0,446	0,371	0,502																			
	KAS T1	0,45	0,960	0,949	0,730	0,388	0,168	0,500	0,591	0,850	0,825	0,217	0,988	0,001																		
	KAS T2	0,89	0,2	0,651	0,391	0,398	0,781	0,071	0,532	0,309	0,097	0,648	0,631	0,926	0,005	0,000																
DOS	RANK L T0	0,90	0,931	0,141	0,463	0,810	0,517	0,190	0,837	0,431	0,890	0,020	0,982	0,119	0,024	0,293																
	RANK L T1	0,88	0,340	0,965	0,221	0,508	0,747	0,184	0,974	0,559	0,661	0,342	0,735	0,845	0,567	0,853	0,386															
	RANK L T2	0,69	0,456	0,395	0,924	0,397	0,050	0,037	0,069	0,427	0,673	0,709	0,870	0,793	0,549	0,322	0,763	0,743														
	OPG T0	0,42	0,229	0,777	0,959	0,092	0,970	0,243	0,581	0,264	0,290	0,051	0,874	0,146	0,233	0,323	0,531	0,575	0,704													
	OPG T1	0,19	0,749	0,920	0,756	0,625	0,875	1,000	0,635	0,981	0,705	0,067	0,298	0,149	0,366	0,654	0,757	0,527	0,804	0,060												
	OPG T2	0,90	0,255	0,211	0,872	0,151	0,357	0,077	0,460	0,594	0,603	0,774	0,412	0,718	0,467	0,366	0,982	0,801	0,048	0,760	0,203											
	MMP8 T0	0,71	0,480	0,630	0,298	0,723	0,601	0,699	0,542	0,655	0,976	0,189	0,831	0,917	0,447	0,449	0,220	0,402	0,976	0,882	0,665	0,958										
	MMP8 T1	0,51	0,246	0,150	0,705	0,740	0,959	0,058	0,429	0,950	0,016	0,278	0,693	0,197	0,198	0,329	0,943	0,130	0,643	0,380	0,423	0,773	0,939									
	MMP8 T2	0,06	0,959	0,131	0,067	0,628	0,218	0,747	0,100	0,062	0,651	0,131	0,246	0,806	0,406	0,332	0,156	0,926	0,443	0,406	0,094	0,572	0,024	0,262								
	IL18 T0	0,90	0,789	0,786	0,950	0,701	0,370	0,854	0,529	0,777	0,948	0,721	0,248	0,035	0,711	0,069	0,845	0,237	0,324	0,963	0,818	0,210	0,150	0,231	0,723							
	IL18 T1	0,03	0,051	0,244	0,072	0,042	0,600	0,567	0,613	0,326	0,886	0,050	0,636	0,057	0,105	0,353	0,556	0,459	0,773	0,062	0,757	0,442	0,483	0,655	0,987	0,429						
	IL18 T2	0,66	0,853	0,870	0,298	0,293	0,132	0,876	0,742	0,556	0,222	0,865	0,515	0,676	0,950	0,704	0,423	0,231	0,018	0,692	0,353	0,524	0,909	0,790	0,836	0,079	0,685					
	SERUM	R/O T0	0,61	0,799	0,198	0,645	0,449	0,476	0,062	0,874	0,282	0,873	0,223	0,882	0,549	0,109	0,450	0,000	0,568	0,517	0,113	0,615	0,672	0,435	0,670	0,086	0,600	0,636	0,451			
		R/O T1	0,838	0,404	0,998	0,355	0,429	0,826	0,213	0,879	0,510	0,750	0,234	0,612	0,959	0,478	0,717	0,412	0,000	0,753	0,387	0,168	0,640	0,459	0,121	0,739	0,200	0,452	0,149	0,684		
		R/O T2	0,601	0,391	0,399	0,962	0,259	0,063	0,042	0,063	0,633	0,961	0,714	0,926	0,748	0,656	0,416	0,806	0,949	0,000	0,971	0,919	0,004	0,910	0,929	0,372	0,511	0,909	0,016	0,646	0,967	

TaCPT grubuna ait korelasyon verileri Tablo 4.4.- 4.6- 4.7- 4.8.'de gösterildi.

Tablo 4.6. Tedavi Öncesi taCPT Grubuna Ait Korelasyon Verileri

	r	p
OPG-IL-1β	0,022 ^b	P<0,05
OPG-RANKL/OPG	0,003 ^a	P<0,01

^a negatif yönlü orta düzeyli korelasyonu , ^b pozitif yönlü zayıf düzeyli korelasyonu ifade eder.

Tablo 4.7. T1 Zamanı taCPT Grubuna Ait Korelasyon Verileri

	r	p
Pİ-SK	0,037 ^a	P<0,05
KAS-SCD	0,001 ^b	P<0,01
Gİ-IL-1β	0,020 ^a	P<0,05
RANKL-IL-1β	0,039 ^a	P<0,05
RANKL/OPG-RANKL	0,00001 ^b	P<0,01

^a pozitif yönlü zayıf düzeyli korelasyonu , ^b pozitif yönlü orta düzeyli korelasyonu ifade eder.

Tablo 4.8. T2 Zamanı taCPT Grubuna Ait Korelasyon Verileri

	r	p
Pİ-SK	0,012 ^c	P<0,05
Pİ-KAS	0,031 ^a	P<0,05
Pİ-Gİ	0,001 ^b	P<0,01
SCD-KAS	0,01 ^c	P<0,05
SCD-RANKL	0,008 ^b	P<0,01
SCD-RANKL/OPG	0,008 ^b	P<0,01
RANKL-RANKL/OPG	0,0001 ^b	P<0,01

^a negatif yönlü zayıf düzeyli korelasyonu, ^b pozitif yönlü orta düzeyli korelasyonu, ^c pozitif yönlü zayıf düzeyli korelasyonu ifade eder.

4.4.2. taCPT-mel Grubuna Ait Korelasyon Bulguları

T0'daki korelasyon analizine göre; klinik ve biyokimyasal verilerden KAS ile IL-1β arasında negatif yönlü zayıf düzeyli bir korelasyon tespit edildi.

T1 zaman dilimine ait korelasyon analizine göre; Pİ ile Gİ ve Gİ ile SCD arasında pozitif yönlü zayıf düzeyli bir korelasyon görüldü.

T2'deki klinik ve biyokimya verilerine ait korelasyon analizine göre; Pİ ile Gİ ve Pİ ile SK arasında pozitif yönlü orta düzeyli bir korelasyon görüldü. Gİ ile SK, IL-1β ile RANKL ve IL-1β ile RANKL/OPG arasında pozitif yönlü zayıf düzeyli bir korelasyon ilişkisi mevcutken, RANKL ile OPG arasında negatif yönlü zayıf düzeyli bir korelasyon tespit edildi.

taCPT-mel grubuna ait diğer korelasyon ilişkileri Tablo 4.5 ve Tablo 4.9.- 4.10-4.11.'deki gibidir.

Tablo 4.9. Tedavi Öncesi taCPT-mel Grubuna Ait Korelasyon Verileri

	r	p
KAS-IL-1β	0,035 ^a	P<0,05
RANKL-RANKL/OPG	0,000001 ^b	P<0,01
^a negatif yönlü zayıf düzeyli korelasyonu, ^b pozitif yönlü orta düzeyli korelasyonu ifade eder.		

Tablo 4.10. T1 Zamanı CPT-mel Grubuna Ait Korelasyon Verileri

	r	p
Pİ-Gİ	0,024 ^a	P<0,05
Gİ-SCD	0,019 ^a	P<0,05
Gİ-IL-1β	0,042 ^b	P<0,05
RANKL-RANKL/OPG	0,000001 ^c	P<0,01
^a pozitif yönlü zayıf düzeyli korelasyonu, ^b negatif yönlü zayıf düzeyli korelasyonu, ^c pozitif yönlü orta düzeyli korelasyonu ifade eder.		

Tablo 4.11. T2 Zamanı taCPT-mel Grubuna Ait Korelasyon Verileri

	r	p
Pİ-Gİ	0,000001 ^a	P<0,01
Pİ-SK	0,003 ^a	P<0,01
Gİ-SK	0,012 ^b	P<0,05
RANKL-OPG	0,048 ^c	P<0,05
RANKL-IL-1β	0,018 ^b	P<0,05
RANKL-RANKL/OPG	0,000001 ^a	P<0,01
IL-1β- RANKL/OPG	0,016 ^b	P<0,05
OPG- RANKL/OPG	0,004 ^d	P<0,01
^a pozitif yönlü orta düzeyli korelasyonu, ^b pozitif yönlü zayıf düzeyli korelasyonu, ^c negatif yönlü zayıf düzeyli korelasyonu, ^d negatif yönlü orta düzeyli korelasyonu ifade eder.		

5. TARTIŞMA

Sunulan klinik çalışmada diabetik periodontitisli hastaların periodontal tedavilerinde, CPT'ye ek olarak verilen sistemik melatoninin iyileştirici etkisi, hem klinik hem de biyokimyasal parametrelerle ortaya konmuştur. Melatoninin periodontal tedavilerde tedaviyi destekleyici olarak kullanılması, özellikle son yıllarda periodontoloji biliminde ilgi duyulan bir alan olmuştur. Çalışmanın tasarım aşamasında literatürde benzer metodolojide tek klinik çalışma²⁰⁸ olmasına rağmen, kısa bir süre içinde, çok sayıda kıymetli klinik çalışma^{8, 18, 19, 21, 22, 208, 210} literatürde yerini almıştır. Bilgilerimize göre, bir konak modülasyon ajanı olarak melatoninin CPT 'nin klinik etkinliği üzerine katkılarını inceleyen sınırlı sayıda çok güncel çalışmalar^{8, 17-19, 21, 22, 208, 210} literatürde mevcuttur. Söz konusu çalışmalarda melatoninin katkısına yönelik kanıtlar klinik periodontal bulgular^{197, 205-207, 209}, serum^{8, 19, 21, 207-210} ve tükürük^{18, 206, 207, 209} örneklerinde gerçekleştirilen biyokimyasal araştırma bulgularından ibarettir. Bu tez çalışması, sistemik melatoninin konak modülatör etkinliğini periodontal durumu gösteren en ideal materyallerden bir tanesi olan DOS'ta incelemesi yönüyle özgündür.

Periodontitis, bakteriyel orijin tarafından indüklenen, periodontal dokuların yıkımıyla karakterize, çok yaygın kronik sistemik subklinik infeksiyöz-inflamatuar bir ağız hastalığıdır.^{34, 227} Hastalığın ortaya çıkması bakteriyel etkenlere bağlı olsa da, kronik seyrini ve yıkım şiddetini etkileyen çeşitli sistemik hastalıklar mevcuttur.²²⁸ Bu sistemik hastalıkların başında uzun bir süredir periodontal hastalıklar için risk faktörü olarak kabul edilen DM gelmektedir²²⁹. Periodontitis ile DM benzer patogenetik süreçleri barındırdığından, birbirini çift yönlü olarak etkilemektedir.²¹⁷ Güncel bir meta-analiz raporuna göre zayıf glisemik kontrollü tip2 DM'li bireylerde periodontitis görülme oranı iyi kontrollü bireylere nazaran daha yüksek bulunmuştur.²¹⁷ Bu meta-analiz raporunu destekler şekilde boylamsal yürütülmüş diğer çalışmaların^{218, 230-232} sonucunda tip2 DM'de zayıf glisemik kontrol, yeni periodontal hastalık görülme riskini artırmakta ve klinik periodontal bulguların daha kötüye gitmesine sebep olmaktadır. Bununla birlikte, periodontitisin DM üzerine etkisine yönelik de önemli kanıtlar mevcuttur. Loe tarafından periodontitis DM'nin altıncı komplikasyonu olarak önerilmiştir.¹⁵¹ Yanı sıra, birçok epidemiyolojik çalışmada periodontitisin DM'li bireylerde glisemik kontrol üzerine negatif yönde etkisi¹⁶⁵ ve periodontal tedavinin

glisemik kontroldeki iyileştirici etkisi^{4, 167} periodontitisin DM'nin altıncı komplikasyonu olabileceğini destekler nitelikte^{233, 234} gösterilmiştir.

DM'nin periodontal dokular üzerine etkisi birçok mekanizma ile açıklanmaktadır. DM'de, meydana gelen inflamatuvar sitokinlerin sistemik dolaşımdaki yüksek seyri, periodontal dokularda da vasküler permeabiliteyi ve bölgeye toplanan inflamatuvar hücreleri artırdığından patojen bakteriye karşı verilecek inflamasyon yanıtı DM'li bireylerde daha şiddetli periodontal yıkıma sebep olmaktadır.²²⁹ DM'li bireylerde gingival dokularda artmış IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-23 seviyesi²³⁵ ve DOS'ta artmış IL-1 β , PGE₂, TNF- α ve IL-6 düzeyi^{235, 236} DM ilişkili artmış sistemik inflamatuvar yanıtın periodontal dokuları da etkilediğini göstermektedir.¹¹¹ İnflamatuvar sitokinlerin artışıyla birlikte, kemik yıkımını indükleyen NF-kB gen ekspresyonunun artışı, periodontal dokularda inflamatuvar yıkımın daha şiddetli seyretmesine sebep olmaktadır.^{237, 238} Bunun yanında diabetik durumda, glikoz ve fruktoz gibi monosakkaritlerin enzimatik aktiviteleri sonucu AGE'ler oluşmaktadır. Kronik hiperglisemi durumunda hücreler, AGE'yi vücuttan uzaklaştırmada yetersiz kalabilmektedir. Hayat boyu vücutta gerek bağ doku gerekse plazmada birikim gösteren AGE'den, uzun ömürlü proteinler olan kollajenler en fazla etkilenebilir.²³⁷ Ayrıca hiperglisemi durumunda artan kaspaz-3 aktivitesiyle hücrelerde apoptozis(programlı hücre ölümleri) olduğu gösterilmiştir.²³⁹ Periodontal dokularda da birikim gösteren AGE, artan MMP aktivitesi ve apoptozis birleşince periodontal bağ dokunun anabolik kapasitesi daha da azalmaktadır.^{111, 239}

Çalışmamıza dahil edilen bireyler, tip2 DM kriteri olarak APG ve HbA_{1c} tetkikleri ile tanı konan hastalardan seçilmiştir. IFCC, ADA, EASD ve IDF oluşturduğu Uluslararası Diabet Uzmanlar Komitesi, DM tanısı için A_{1c} kesim noktasını %6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir.^{112, 115} Çalışmamıza dahil edilen bireylerin DM kriteri, benzer çalışmalarda olduğu gibi^{8, 208}, ADA'nın klavuzuna göre HbA_{1c} değerinin %6.5 (48 mmol/mol) üzerinde olması ve açlık plazma glikoz seviyesinin 126 mg/dL((7.0 mmol/L)'den büyük olması olarak belirlendi.^{8, 208, 210, 219, 240} Çalışmamıza, Dünya Periodontal ve Peri-implant Hastalık ve Durum Sınıflamasına (2017) göre evre(stage) 3/4 periodontitis teşhisi konulan tip2 DM hastalar dahil edildi.³¹

Periodontitis tedavisinin ilk ve en önemli basamağı periodontal dokulardaki mikrobiyal birikintileri ortamdan uzaklaştırmayı ve hastanın günlük plak kontrolü etkinliğini optimal düzeye çıkarmayı hedefleyen CPT'dir. Çalışmamızda CPT taDYT ve taKYD yaklaşımı ile uygulandı. Bu yöntem, 24 saat içinde CPT'nin tamamlanması işlemidir.^{70, 241} Araştırmacıların bir kısmı bu yöntemi daha başarılı bulurken^{70, 72} daha büyük bir kısmı ise klasik aşamalı yöntemle uygulanan CPT'ye kıyasla tedavi başarısı açısından uzun vadede belirgin bir fark olmadığını^{70, 73} savunmaktadırlar. Bu yöntemi tercih etme sebebimiz, literatürdeki benzer dizaynli çalışmalarda olduğu gibi, DYT ve KYD işlemlerinin tüm ağızda benzer yaklaşımla ve benzer etkinlikte gerçekleştirilmesini sağlamak idi. Ayrıca tedavi, bu yöntem ile 24 saat içinde tamamlandığı için tedavi edilen bölgelerde tekrar kontaminasyon oluşma riski azalmış olur. Hastalara uygun ara yüz temizliği yöntemi ve fırçalama tekniği olarak hedef hijyen prosedürüne göre modifiye bass tekniği önerilmiştir. Bu yöntem ile diş fırçalama, dentogingival birleşimi hedef aldığından sıklıkla tercih edilmektedir.²⁴² Periodontitis tedavisinde CPT uygulama şekli ve hastanın günlük oral hijyen sağlaması her ne kadar öncelikli olsa da, DM'li bireylerdeki immünite disfonksiyonu düşünüldüğünde tedavi daha komplike hale gelmektedir.^{86, 243} Bu sebeple tedavinin konak modülasyonu ile desteklenmesi çok güncel bir çalışma alanıdır.⁸⁷

CPT'de hedef non-spesifik plak hipotezi temelinde periodontal hastalıkların primer etiyolojik etkeni olan bakterilerin total yükünü azaltmaktır.²⁴⁴ Bununla birlikte, bugünkü bilgilerimiz periodontal dokulardaki yıkımın asıl sorumlusunun söz konusu bakterilerin indüklediği konak yanıtı olduğunu açıkça göstermektedir.⁸⁶ Yaklaşık 30 yıl önce ilk defa Golub ve ark.²⁴⁵ tarafından periodontal hastalık tedavisinde konak modülasyonu gündeme getirilmiştir. DM'de görülen hiperinflamatuvar yanıt göz önünde bulundurulduğunda periodontal tedavinin lokal veya sistemik bir konak modülasyon ajanı ile desteklenmesinin klinik periodontal sonuçları iyileştireceği öngörülmektedir.²⁴⁶ Günümüze değin, bu alanda antioksidan, antimikrobiyal, anti-inflamatuvar veya antirezorptif özellik gösteren birçok ajanın etkinliği çalışılmıştır.⁷⁹ Bunlar doksisisklin, bifosfanatlar, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar, probiyotikler ve çeşitli yağ asitleridir. Periodontolojide, yan tesir profili düşük ve yüksek etkinlik gösteren bir konak modülasyon ajanı geliştirmek güncelliğini koruyan bir konu olmuştur. Son yıllarda periodontal tedavide konak modülasyonu açısından

incelenen bir molekül olan melatonin, vücutta endojen biyosentezi gerçekleşen triptofan metabolizması sonucu oluşan indolamin bir üründür. Geride pro-oksidan ürün bırakmadan antioksidan etkinlik göstermesi, serbest radikal süpürücü etkisi ve anti-inflamatuar etkisi moleküle immun düzenleyici özellik katmaktadır.⁸

Melatoninin oksidatif ve inflammatuar hasardan hücreleri koruyucu etkisinin yanında, DM ve hiperglisemiyle de aralarında bir ilişki olduğu son yıllarda keşfedilmiştir.²⁴⁷ Melatonin aktivitesinin inhibisyonundan sorumlu MTNR1B geni ile tip2 DM oluşum riski arasında bir bağlantı olabileceği tespit edilmiştir.^{213, 214} Melatoninin primer metaboliti olan 6-sülfometoksi melatoninin idararda düşük tespiti insülin direnci ve tip2 DM için risk faktörü olarak görülmektedir.^{213, 216} Diğer taraftan bakıldığında, kronik hiperglisemi durumu da epifiz bezindeki melatonin salınımını kademeli olarak azaltmaktadır.²⁴⁸ Gün içinde takviye edilen melatoninin insülin direncini²⁴⁹ ve glikoz-bağımlı insülinotropik polipeptit(GIP) salınımını azaltarak²⁵⁰ glikoz intoleransını düşürdüğü tespit edilmiştir.^{247, 251} İnsomnia hastalarına takviye verilen melatoninin HbA1c değerlerinde düşüş sağlaması, molekülün antidiabetik etkilerini ortaya koymaktadır.^{213, 247} Ayrıca melatoninin oksidatif stres ve inflamasyon ilişkili DM komplikasyonlarını azaltabileceği ve ileride melatoninin DM tedavisinde bir yeri olabileceğini göstermektedir.²⁴⁸ Melatoninin DM modellerinde oksidatif belirteç ve osteoklast inhibisyonu üzerinden alveolar kemik yıkımını kısıtlayıcı etkisini gösteren hayvan çalışmaları literatürde mevcuttur.^{11, 16} Çalışmamız da dahil olmak üzere Bazzyar ve ark.²⁰⁸ ile Javid ve ark.⁸ sistemik melatoninin oksidatif ve inflammatuar parametreler üzerinden DM'ye katkısını gösterirken, Anton ve ark.²¹⁰ melatoninin direkt HbA1c 'ye olan etkisini ortaya koymuşlardır.

Melatoninin farmasötik formlarının, bireyden bireye değişmekle birlikte sindirim sisteminden düşük absorpsiyon ile geçtiği ve karaciğere birinci geçişle (presistemik eliminasyon) ulaşip metabolize edildiği bilinmektedir.²⁵² Kanda yarılanma ömrü kısadır (~45-60 dakika), toksik profili düşüktür.^{253, 254} Vücutta günlük yaklaşık 0.3-1 mg endojen melatonin sentezi olmaktadır.^{171, 254} Uyku bozukluğu gösteren hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda herhangi bir klinik yan etki tespit edilmemiştir.²⁵⁴ Klinik olarak 3mg, 6mg ve 10 mg melatonin takviyesi güvenlik açısından tatmin edici bulunmuştur.²⁵⁵ Birkaç gün içinde kaybolan gündüz uykululuk hali, hafif derecede baş dönmesi ve baş ağrısı periodontoloji alanında yürütülen klinik

çalışmalarda^{18, 22} sunulan yan etkilerdir. Günümüze değin, melatoninin periodontal dokular üzerindeki iyileştirici etkisini konu alan birçok hayvan çalışması¹⁰⁻¹⁶ ve klinik çalışma^{8, 17-22, 197, 205-210} yürütülmüştür.

Periodontitisin ligatür yöntemiyle oluşturulduğu deneysel çalışmalarda melatoninin periodontal dokular üzerine koruyucu etkinliği gösterilmiştir.¹⁰⁻¹⁶ Arabacı ve ark. melatoninin RANKL, osteoklast aktivitesi ve alveolar kemik yıkımı kısıtlayıcı etkisini ortaya koymuşlardır.¹⁰ Kalp dokusundan örnek alınarak yürütülen iki deneysel çalışmada da melatoninin oksidatif parametreler ve periodontal doku yıkımı üzerinde sınırlayıcı etkisi ortaya konulmuştur; Özdem ve ark.¹⁵ antioksidan parametrelerde yükseliş tespit ederken, Köse ve ark.¹³ antioksidanlar üzerine bir etki tespit etmemişlerdir. Yanı sıra DM ve periodontitis modellemesinde melatoninin antioksidan ve antidiabetik karakteriyle alveol kemik yıkımını sınırlayıcı etkisini gösteren önemli çalışmalar literatürde mevcuttur.^{11, 16} Diğer çalışmalardan farklı olarak periodontitisin yanında radyasyon ile birlikte oksidatif stres oluşturulmuş modellemede, melatoninin alveol kemik yıkımını kısıtladığı ve oksidatif belirteçleri azalttığı gösterilmiştir.¹² Bunun yanında Köse ve ark. melatoninin oksidatif, inflamatuvar sitokin ve proteaz inhibisyonu yoluyla hem periodontal hem böbrek dokuda yıkım faaliyetlerini sınırlandırdığını ortaya koymuşlardır.¹⁴ Tüm bu hayvan çalışmalarının sonuçları melatoninle ilgili literatüre çok değerli bilgiler katmaktadır. Deneysel çalışmalarda ortaya konan belirgin etkiler ve etki mekanizmaları melatoninin insanlardaki muhtemel konak modülatör etkilerini araştırmaya yönelik pek çok güncel çalışmaya önemli bir mesnet oluşturmuştur.

Klinik çalışmaların bir kısmında melatoninin topikal formları uygulanmış^{197, 205-207}, bir kısmında ise sistemik olarak tablet veya oral kapsül formunda hastalara verilmiştir.^{8, 17-22, 208} Melatoninin lipofilik etkisinden ötürü topikal olarak uygulandığı klinik çalışmaların yöntemleri ana hatlarıyla Tablo 2.5.'te belirtilmiştir. Sistemik melatoninin periodontal dokular üzerinde terapötik etkinliğini inceleyen çalışmaların hepsinde melatonin farklı rejimlerle CPT'ye ek olarak uygulanmıştır.¹⁶⁹ Melatoninin sistemik etkinliğini DM'li ve periodontitisli hastalarda CPT'ye ek olarak inceleyen çalışmalardan Bazzyar ve ark.²⁰⁸, Anton ve ark.²¹⁰ ile Javid ve ark.⁸ hastalara sekiz hafta boyunca çalışmamıza benzer şekilde günlük 6 mg melatonin içeren tablet vermişlerdir. Marawar ve ark., melatoninin sistemik etkinliğiyle ilgili çalışmalarında günlük 3

mg'lık melatonin tablet formülasyonu kullanmışlardır.¹⁹⁻²¹ Araştırmacılar bir başka çalışmalarında E vitamini ve melatoninin(3mg/gün, tablet) CPT'ye katkılarını karşılaştırmalı olarak incelemişlerdir.²¹ Chitsazi ve ark.¹⁷ 2mg/gün, Tinto ve ark.²² ise 1 mg/gün oral tablet formülasyonuna çalışmalarında yer verirken, Sharkawy ve ark.¹⁸ 10 mg/gün, melatonin içeren oral kapsül formülasyonu kullanmışlardır. Sistemik melatonin ile yürütülen klinik çalışmaların yöntemleri temel hatlarıyla Tablo 2.6.'da yer almaktadır. Çalışmamızda önceki klinik çalışmalarda^{8, 208, 210} etkinliği rapor edilen 6mg'lık tablet formunda melatonin uygulamalarını tercih ettik.

Çalışmamızda melatoninin CPT'ye ek konak modülatör etkinliğini T0, T1 ve T2 dönemlerinde toplanan klinik veriler yanı sıra DOS ve serum örneklerinde gerçekleştirilen biyokimyasal analiz sonuçlarına göre değerlendirdik. CPT'nin klinik terapötik etkinliğinin zamanla değişimini inceleyen çalışmalardan Pudgar ve ark.²⁵⁶ CPT'yi takiben 3.ayda, Özberk ve ark.²⁵⁷ ise 3. ve 6.aylarda değerlendirmişlerdir. Söz konusu çalışmalara benzer şekilde, melatonin tedavisinin CPT'nin klinik sonuçları üzerine muhtemel etkilerini 3 ve 6.aylardaki klinik ve biyokimyasal değerlendirmeler yoluyla araştırdık.

Çalışma bulgularına göre grup içi incelemelerde Pİ, Gİ, SK, SCD ve KAS indekslerinin hepsi her iki grup için de T0-T1 ve T0-T2 arasında, benzer çalışmaları destekler nitelikte, anlamlı bir düşüş gösterdi.^{17, 18, 20, 22, 208} Gruplar arası kıyaslamalarda T1 zamanında Gİ, SK ve SCD değerlerinde; T2 zamanında Pİ ve SK değerlerinde melatoninin takviye olarak verildiği grupta diğerine göre anlamlı bir düşüş tespit edildi. Pİ değerinde T2'de CPT'ye ek melatonin verilen grup lehinde tespit edilen anlamlı azalmanın muhtemel nedeni olarak çalışma boyunca titizlikle gerçekleştirilen motivasyon ve ağız bakımı eğitimi çabaları gösterilebilir.

Melatoninin topikal formlarıyla uygulanan çalışmalardan Cutando ve ark. ile Javier ve ark. melatoninin %1'lik orabase formunun CPT yapılmaksızın dişeti yüzeyine uygulamasında SCD ve Gİ'de belirgin düşüş gözlemlemişlerdir.^{206, 207, 209} Ahmed ve ark., CPT'ye ek olarak melatoninin %5'lik jel halinin intrasulkular uygulamasında SCD ve KAS'ta belirgin düşüş tespit etmişlerdir.¹⁹⁷ Melatoninin topikal uygulandığı çalışmalarda CPT uygulanmamasına rağmen klinik periodontal indekslerde belirgin iyileşmeler görülmesi, molekülün dişeti bağ dokusuna lipofilik

yapısından ötürü iyi penetre olup antioksidan ve anti-inflamatuar etkinlik sağlaması olarak gösterilebilir.²⁵⁸

Bazyar ve ark.²⁰⁸ ile Anton ve ark.²¹⁰ sistemik melatoninin periodontal indeksler üzerine etkisini SK, SCD ve KAS'ta, Sharkawy ve ark.¹⁸ SCD ve KAS'ta, Marawar ve ark.²⁰ GI'de, Tinto ve ark.²² ise SCD'de kontrol grubuna göre belirgin düşüşler olarak tespit etmişlerdir. Diğer çalışmalardan farklı olarak, Chitzasi ve ark. ise periodontitis hastalarıyla oluşturduğu üç gruplu klinik çalışmada tek başına melatonin uygulamasının periodontal indekslerde gruplar arası anlamlı bir fark oluşturmadığını, C vitamini ile birlikte uygulamasında SCD verilerinde diğer gruplara kıyasla anlamlı bir fark oluşturduğunu tespit etmişlerdir.¹⁷ Bahsi geçen çalışmalarda melatoninin sistemik dolaşımdan periodontal dokulara dişeti bağ dokusundaki zengin damar pleksusu yoluyla ulaştığı gösterilmiştir.¹⁶⁹ Molekülün deneysel modellerde^{10, 13, 14, 16} gösterilen oksidatif ve inflammatuar parametrelerdeki baskılayıcı etkisi ile bunun sonucunda kemik yıkımını kısıtlaması^{10-12, 16} klinik periodontal indekslerde görülen iyileşmenin muhtemel mekanizmaları olarak düşünülmektedir. Bunun yanında, Srinath ve ark. melatoninin patojen türlerden *P. gingivalis*, *Streptococcus mutans* ve *Prevotella intermedia*'ya karşı antimikrobiyal etkisini göstermişlerdir.²⁰¹ Bu bağlamda klinik parametrelerde tespit ettiğimiz melatonin ilişkili klinik etkilerin muhtemel nedenlerinden birisi de bu molekülün önceki sınırlı sayıdaki çalışmada^{201, 202, 255} rapor edilen antibakteriyel etkileri olabilir.

Çalışmamızın biyokimya ayağını DOS ve serum örneklerinde incelenen MMP-8, RANKL, OPG ve IL-1 β oluşturmaktadır. DOS, son yıllarda periodontal durum ile ilgili biyokimyasal veri elde etmek için kullanılan, periodontal dokulara spesifik ve non-invaziv olarak elde edilebilen tetkik materyali olmuştur.¹⁰⁵ Örnek alımı esnasında bağlantı epitelinin yapısal bütünlüğünün korunması önemli bir avantajdır.¹⁰⁴ Bölgeye spesifik oluşu DOS'u periodontal hastalıklar için diagnostik hale getirmektedir.^{104, 106} Periodontal kemik ve bağ doku metabolizma faaliyetlerini gösteren RANKL ve OPG²⁵⁹, MMP-8²⁶⁰, IL-1 β ^{260, 261}, IL-6²⁶¹ ve osteokalsin²⁶², DOS'ta çalışılan ve periodontal hastalık durumuyla ilgili bilgi veren güvenilir belirteçler arasında gösterilmiştir.^{104, 263} DOS toplama yöntemleri arasında mikropipet yöntemi, gingival yıkama yöntemi ve kağıt şerit yöntemi yer almaktadır. Çalışmamızda gözle görünür kontaminasyon riskinin daha az ve uygulamanın daha basit olduğu kağıt şerit ile

elektriksel hacim ölçüm yöntemi tercih edildi.¹⁰⁹ Bu uygulamada daha fazla hacimde DOS elde edilebilmesi için oluk içi yöntem uygulandı.¹⁰⁹ Çalışmamızın biyokimya analizleri için, günümüzde yaygın olarak kullanılan, yüksek sensivite ve spesifiteye sahip enzim ilişkili immün test(ELİSA) kitleri tercih edildi.^{264, 265} Bu kitler ile DOS gibi az miktarda toplanabilen sıvı örneklerinde de çalışılabilmektedir.²⁶⁴ Çalışmamızda, DOS örneklerinde MMP-8, RANKL, OPG ve serum örneklerinde IL-1 β seviyelerinin ölçümü ELİSA kitleri kullanılarak gerçekleştirildi.

MMP-8, ekstrasellüler matriks dejenerasyonu ve doku remodelasyonu süreçlerinde önemli rolleri olan büyük MMP enzim ailesinin bir üyesidir.⁴⁰ Aynı zamanda kollajenaz grubunda da bulunan MMP-8'in tip1 ve tip3 kollajen dejenerasyonundaki rolü kendine özgüdür.⁵⁸ Periodontal dokuda birikim gösteren patojen bakteriler konak hücrelerini MMP salınımını artıracak şekilde uyarmaktadır.⁵⁸ MMP ve inhibitörleri arasında bir dengesizlik, periodontal dokuda ekstrasellüler matriks dejenerasyonuna ve alveol kemik kaybına sebep olmaktadır.⁵⁹ Periodontal doku örneklerindeki MMP-8 seviyesiyle, klinik periodontal bulgulardan SK, SCD ve KAS arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir.^{60, 61} Tüm bu özelliklerinden ötürü, MMP-8 enzimi periodontal hastalık için önemli bir diagnostik materyal haline gelmiştir.²⁶⁶ Fatemi ve ark., klinik periodontal sağlık/hastalık gösteren parametrelerden SCD, KAS, Gİ, Pİ ile tükürük ve DOS MMP-8 düzeyleri arasında belirgin bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır.⁵⁸ Nardi ve ark., uyguladıkları periodontal tedavi sonucu iyileşme gösteren dokuda, Gİ ve SCD indekslerini destekler nitelikte tükürük MMP-8 seviyesinin düştüğünü göstermişlerdir.²⁶⁷ Çalışmamızda DOS MMP-8 seviyelerinin CPT'den sonra T1'de her iki grupta da anlamlı düşüş gösterdiği, bu düşüşte melatonin uygulamasının anlamlı bir fark yarattığı tespit edildi. Bu biyokimyasal sonucun klinik periodontal bulgulardan Gİ, SK ve SCD'deki iyileşmeyi de destekler nitelikte kliniğe yansıdığı gözlemlendi. MMP-8'in fibroblast, nötrofil ve makrofajlardan degranülasyonu IL-1 β , IL-8, TNF- α ve M-CSF gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin stimülasyonu ile gerçekleştiği bilindiğinden²⁶⁸, çalışmamızda melatoninin bu sitokinleri baskılayarak MMP-8 seviyesini düşürdüğü düşünülmektedir. Destekler şekilde, Sharkawy ve ark. ile Javid ve ark. sistemik melatonin uyguladıkları klinik çalışmalarında tükürük TNF- α ¹⁸ ve serum IL-1 β ⁸ seviyelerinin melatonin etkisiyle birlikte belirgin düşüş gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Javier ve ark.²⁰⁵ da topikal uygulanan melatoninin DOS IL-1 β seviyesinde anlamlı bir düşüşe sebep olduğunu göstermişlerdir. Aksine Cutando ve ark.²⁰⁹ topikal formuyla, Sharkawy ve ark.¹⁸ ise sistemik formuyla melatonin etkinliğinin serum TNF- α düzeylerinde belirgin bir değişim oluşturmadığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda klinik bulguları destekler nitelikte MMP-8 seviyelerindeki düşüşün taCPT-mel grubunda belirgin fark oluşturması melatoninin inflamatuvar sitokinler üzerine baskılayıcı etkisi sonucu MMP-8 degranülasyonunu azaltması olabileceğini düşünmekteyiz.

RANKL, TNF ailesinden bir proteindir, üretimi esas olarak osteoblastlarda gerçekleşirken, hastalıklı dokuda daha çok T ve B lenfositlerde gerçekleşmektedir.²⁶⁹ Reseptörü olduğu pre-osteoklast üzerindeki RANK ile, RANK-RANKL etkileşimi osteoklastojenik transkripsiyon faktörlerini aktive etmektedir.²⁶⁹ OPG, anti-osteoklastojenik glikoprotein yapıda RANKL'ın çözünebilir tuzak reseptörüdür.²⁶⁹ OPG üretimi, osteoblastlarda, vasküler düz kas hücrelerinde ve endotel hücrelerinde gerçekleşmektedir.²⁷⁰ OPG, RANKL için tuzak reseptör vazifesi görerek RANK-RANKL etkileşimini ve osteoklastik aktiviteyi inhibe etmektedir.²⁶⁹ İnflamatuvar dokuda başlıca IL-1 β , IL-6, IL-17 ve TNF- α ²⁷¹ sitokinleri RANKL salınımını artırıp OPG salınımını baskılayarak RANKL/OPG oranını artırmaktadır.^{269, 271, 272} Bu durum osteoklastik aktivite artışına bağlı kemik yıkımını indüklemektedir. Yakar ve ark.²⁶⁹, Bostancı ve ark.²⁷³ ve diğer pek çok çalışmada araştırmacılar^{269, 274-278} hastalıklı periodontal dokuda, sağlıklıya göre RANKL/OPG oranının daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bunun yanında, Balli ve ark.²⁷⁷ sağlıklılara kıyasla periodontitislielerde RANKL/OPG oranının belirgin olarak daha yüksek olduğunu, buna karşın periodontal tedavi sonrasında ise bu oranda bariz bir değişim olmadığını tespit etmişlerdir. Destekler nitelikte Belibasakis ve ark.²⁷⁹'nın yayınladıkları sistematik derlemede RANKL/OPG oranının hastalıklı periodontal dokuları sağlıklıdan ayırt etmek için iyi bir belirteç olabileceğini fakat hastalığın şiddetini ve CPT ardından tedavi başarısını göstermede hassas sonuçlar veremeyeceğini ortaya koymuşlardır. Cavalla ve ark.²⁷⁶ ise RANKL/OPG'nin periodontal ve periapikal osteolitik aktivite için önemli bir belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamızda literatürün büyük bir kısmını destekler nitelikte, DOS RANKL/OPG oranı T0-T1 ve T0-T2'de iki grupta da düşüş gösterirken, CPT'ye ek

melatonin uygulanan grupta T1'deki düşüşün miktarı anlamlı bir fark oluşturdu. Bu anlamlı değişiklik klinik bulgulardan SK, SCD ve Gİ'yi desteklemektedir. RANKL/OPG'nin melatonin uygulanan gruptaki belirgin düşüşünün sebebi daha çok RANKL'ın T1 zamanında belirgin olarak azalmasıdır. RANKL salınımını inflamatuvar sitokinlerden başlıca IL-1 β , IL-6, IL-17 ve TNF- α 'nın²⁷¹ artırdığı bilindiğinden, melatoninin bu sitokinleri baskılayıcı etkisinin periodontal iyileşme sırasında RANKL aktivasyonunu azalttığı düşünülmektedir. Literatürde bu bilgiyi destekler nitelikte melatoninin serum ve DOS IL- β ile IL-6^{8, 205, 208, 209}; serum ve tükürük TNF- α ^{18, 208} düzeyleri üzerinde azaltıcı etkileri klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Melatoninin RANKL ve OPG'ye direk etkilerini gösteren çalışmalardan, Cutando ve ark.²⁰⁷, periodontal tedavi uygulamaksızın topikal melatoninin tükürük RANKL seviyesini SCD ve Gİ'deki düşüşü destekler nitelikte azalttığını ve OPG seviyesini ise artırdığını göstermişlerdir. Çalışmamızda RANKL/OPG oranının zamana bağlı azalışında T1'de melatonin takviye edilen grupta belirgin fark oluşturma sebebi olarak, melatoninin RANKL aktivasyonunu artıran temel inflamatuvar sitokinleri baskılayıcı özelliği gösterilebilir. Ayrıca grup içi değerlendirmelerde serum IL-1 β düzeyinde tespit ettiğimiz belirgin azalma RANKL'daki azalmayı açıklar niteliktedir.

Çalışmamızda ilginç bir şekilde DOS OPG miktarı CPT'den sonra hafifçe bir azalma gösterdi. Benzer şekilde Balli ve ark.²⁷⁷, klinik çalışmalarında periodontitis hastalarında CPT öncesi ve sonrası DOS OPG miktarında belirgin değişiklik olmadığını ortaya koymuşlardır. Behfarnia ve ark.²⁷⁵, hastalıklı periodontal dokuda DOS OPG seviyesinin sağlıklı periodontal dokuya kıyasla bir fark göstermediğini; Yakar ve ark.²⁶⁹ ise DOS OPG miktarının hastalıklı periodontal dokuda, sağlıklı dokuya göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde inflame periodontal dokuda yüksek OPG seviyesi, OPG'nin inflamasyonda farklı görevler alabileceğini düşündürmektedir. İnflamatuvar dokuda RANKL ve MMP'ler tarafından doku yıkımı indüklenirken, IL-10 etkisiyle OPG üretiminin artışı doku yıkımını sınırlayıcı bir etki yaratmaktadır.²⁸⁰ Kobayashi-Sakamoto ve ark., in vitro çalışmalarında insan mikrovasküler endotel hücrelerinde *Porphyromonas gingivalis*'in indüklediği NF-kB aktivasyonu yoluyla indüklenen OPG salınımının arttığını keşfetmişlerdir.²⁸¹ Bu da periodontal patojenin RANK aktivasyonu yoluyla ortamda OPG artışı sağlayabileceğini göstermektedir. OPG'nin

bir diğer özelliği ise tümör nekroze faktör ilişkili apoptoz indükleyici ligand(TRAİL) reseptörü olarak görev almasıdır. TRAİL ve reseptörlerinin endotel hücre apoptozu ve inflamatuvar gen ekspresyonunu artırdığı bilinmektedir.²⁸² İnflame dokuda OPG miktarının artışı bu ve benzeri mekanizmalar ile açıklanmaktadır.

IL-1 β , kemik ve yumuşak doku yıkımı ile ilişkilendirilen inflamatuvar bir sitokindir.²⁸³ İnflamasyonu tetiklerken aynı zamanda osteoklast aktivasyonu ile kemik yıkımına sebep olmaktadır.²⁸³ Bunun yanında MMP, serin proteinaz ve PNL aktivasyonu yoluyla fagositik yolları uyararak bağ dokuda yıkım süreçlerini tetiklemektedir.²⁸³ Bu özellikleri, IL-1 β 'yı periodontal doku yıkımının tespitinde önemli bir belirteç haline getirmiştir. Doğan ve ark.'nın yürüttükleri klinik çalışmanın sonucuna göre, klinik olarak SCD, KAS ve inflame periodontal yüzey parametrelerindeki artış ile serum ve tükürükte yüksek IL-1 β seviyesi ilişkilendirilmiştir.²⁸⁴ Çalışmamızda serum IL-1 β seviyesinin CPT'den sonra her iki grupta da belirgin düşüş gösterdiği, T2'deki düşüş miktarının melatonin verilen grupta belirgin fark yarattığı tespit edildi. Melatoninin iyi bir antioksidan olmasının yanı sıra inflamasyon yollarından COX yolunu bloke etmesi moleküle güçlü bir anti-inflamatuvar özellik katmaktadır.^{176, 180} Melatoninin anti-inflamatuvar doğasından ötürü altıncı ayda IL-1 β seviyelerinde belirgin düşüş oluşturduğu düşüncesindeyiz. Destekler şekilde Javier ve ark.²⁰⁵ ile Javid ve ark.⁸ melatoninin DOS ve serum IL-1 β seviyelerindeki baskılayıcı etkilerini ortaya koymuşlardır. Ayrıca periodontal hastalıklar için primer etiyolojik faktörün bakteriyel plak biyofilmi olduğu düşünüldüğünde, T2'de melatonin verilen grupta Pİ değerindeki belirgin azalışın da IL-1 β seviyesindeki düşüşte payı olabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamız kapsamlı olarak tasarlanmasına rağmen bazı limitasyonları mevcuttur. İlk olarak, melatoninin vücutta endojen salınımı aydınlık ve karanlık döngü, beslenme şekli ve sindirim kanalı aktivitesinden etkilenmektedir. Bu nedenle günlük melatonin üretiminde bireysel farklılıklar oluşmaktadır. Çalışmamızda, melatonin sentezi azalmış olan DM'li hasta grubu tercih edilmiş olsa da yaş, günlük yaşam, sindirim kanalı aktivitesi gibi sebeplerle melatonin sentezi her hastada belli bir standartta maalesef tutulamamıştır. Yanı sıra, melatonin sistemik uygulanan tablet formunun yarı ömrünün kısa oluşu ve itrahinin hızlı gerçekleşmesi çalışmamızı kısıtlayan diğer sebeptir. Daha uzun soluklu ilaç kullanımı ve takip süreçleri daha

kesin klinik sonuçlar elde etmemizi sağlayacaktır. Çalışmamızda melatoninin diabet üzerine direkt etkisinin sistemik dolaşımdaki HbA_{1c} üzerinden gösterilememiş oluşu çalışmamızın bir eksikliği olarak değerlendirilebilir. Daha önceki çalışma bulgularından edinilen bilgiler^{8, 208, 210, 247, 250} ile melatoninin antidiabetik etkisi çalışmamızda dolaylı olarak gösterilmiştir. Bunların yanında önceki pek çok çalışmalarda melatoninin periodontal koruyucu etkinliğinde antioksidan^{8, 21} ve antibakteriyel²⁰⁰⁻²⁰² özelliklerinin rolü de gösterilmiştir. Çalışmamızda melatoninin bu etkilerinin incelenmemiş olması çalışmamızın bir diğer eksikliği olarak gösterilebilir. Son olarak, ne yazık ki melatonin sistemik uygulamasında immün düzenleyici etkinin görülebilmesi için uygulama rejimiyle ilgili (günlük doz, uygulama şekli) henüz ortak bir karar mevcut değildir. Benzer klinik çalışmalar esas alınmıştır. Bu bağlamda melatoninin periodontolojide konak modülasyon ajanı olarak geliştirilebilmesi için daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu klinik çalışmada;

1. Grup içi değerlendirmede her iki grupta da T0-T1 ve T0-T2 zamanında klinik periodontal indekslerin hepsinde (Pİ, Gİ, SK, SCD ve KAS) anlamlı bir azalma, T1-T2 arasında sadece CPT uygulanan grupta Pİ, SK, SCD ve KAS'ta, CPT'ye ek olarak melatonin verilen grupta ise Gİ, SCD ve KAS'ta belirgin bir düşüş görüldüğü,
2. Gruplar arası değerlendirmelerde klinik periodontal indekslerden Gİ, SK ve SCD'nin T1 zamanındaki, Pİ ve SK'nın T2 zamanındaki azalışı melatonin takviyesi yapılan grupta anlamlı bir fark oluşturduğu,
3. Grup içi biyokimyasal değerlendirmelerde, T0-T1 ve T0-T2 arası RANKL, RANKL/OPG, MMP-8 ve IL-1 β seviyelerinin her iki grupta da anlamlı azalış gösterdiği, T0-T2 arası OPG seviyesinin sadece CPT uygulanan grupta belirgin azalış gösterdiği,
4. Gruplar arası biyokimyasal değerlendirmede T1 zamanında RANKL, RANKL/OPG ve MMP-8 seviyesinde, T2 zamanında IL-1 β seviyesindeki azalışın melatonin takviyesi yapılan grupta sadece CPT uygulanan gruba göre anlamlı bir fark gösterdiği sonuçları elde edilmiştir.

Diabetik periodontitisli bireylerde CPT'nin melatonin ile desteklenmesinin periodontal doku yıkımını daha belirgin bir şekilde tedavi edebildiği görüldü. Söz konusu klinik iyileşmenin muhtemel nedenleri olarak melatoninin RANKL ilişkili osteoklastik aktivite artışını ve MMP-8 salınımını baskılaması gösterilebilir. Melatonin güçlü anti-inflamatuar, immün düzenleyici ve antidiabetik etkileri sayesinde diabetiklerdeki tedaviye verilen azalmış iyileşme cevabını desteklemektedir. Tüm bu bulgular, önceki pek çok hayvan çalışması ve klinik çalışmayı destekler şekilde, melatoninin diabet ilişkili periodontal doku yıkımının tedavisinde önemli bir potansiyele sahip olduğunu düşündürmektedir. Yeni ve daha kapsamlı klinik çalışmalar sonucunda melatoninin periodontal tedavide bir konak modülatör ajan olarak kullanımının yolu açılabilir.

KAYNAKÇA

1. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S159-s172.
2. Billings M, Holtfreter B, Papapanou PN, Mitnik GL, Kocher T, Dye BA. Age-dependent distribution of periodontitis in two countries: Findings from NHANES 2009 to 2014 and SHIP-TREND 2008 to 2012. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S130-s148.
3. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017;11(2):72-80.
4. Genco RJ, Borgnakke WS. Diabetes as a potential risk for periodontitis: association studies. *Periodontol 2000*. 2020;83(1):40-45.
5. Song L, Dong G, Guo L, Graves DT. The function of dendritic cells in modulating the host response. *Mol Oral Microbiol*. 2018;33(1):13-21.
6. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz AV, Ferrari SL. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13(4):208-219.
7. Genco RJ, Graziani F, Hasturk H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. *Periodontol 2000*. 2020;83(1):59-65.
8. Zare Javid A, Hosseini SA, Gholinezhad H, Moradi L, Haghighi-Zadeh MH, Bazyar H. Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of Melatonin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Periodontal Disease Under Non-Surgical Periodontal Therapy: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:753-761.
9. Mauriz JL, Collado PS, Veneroso C, Reiter RJ, González-Gallego J. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *J Pineal Res*. 2013;54(1):1-14.
10. Arabacı T, Kermen E, Özkanlar S, Köse O, Kara A, Kızıldağ A, Duman Ş B, Ibişoğlu E. Therapeutic Effects of Melatonin on Alveolar Bone Resorption After Experimental Periodontitis in Rats: A Biochemical and Immunohistochemical Study. *J Periodontol*. 2015;86(7):874-881.
11. Balci Yuce H, Karatas O, Aydemir Turkal H, Pirim Gorgun E, Ocakli S, Benli I, Cayli S. The Effect of Melatonin on Bone Loss, Diabetic Control, and Apoptosis in Rats With Diabetes With Ligature-Induced Periodontitis. *J Periodontol*. 2016;87(4):e35-43.
12. Köse O, Arabacı T, Kizildag A, Erdemci B, Özkal Eminoğlu D, Gedikli S, Özkanlar S, Zihni M, Albayrak M, Kara A, Kermen E. Melatonin prevents radiation-induced oxidative stress and periodontal tissue breakdown in irradiated rats with experimental periodontitis. *J Periodontal Res*. 2017;52(3):438-446.

13. Köse O, Kurt Bayrakdar S, Akyıldız K, Altın A, Arabacı T, Yemenoglu H, Zihni Korkmaz M, Köse TE, Türker Sener L, Mercantepe T, Tümkaya L, Yılmaz A. Melatonin ameliorates periodontitis-related inflammatory stress at cardiac left ventricular tissues in rats. *J Periodontol*. 2020;91(11):1486-1494.
14. Kose O, Kurt Bayrakdar S, Unver B, Altin A, Akyildiz K, Mercantepe T, Bostan SA, Arabaci T, Turker Sener L, Emre Kose T, Tumkaya L, Yilmaz A, Kuluslu G. Melatonin improves periodontitis-induced kidney damages by decreasing inflammatory stress and apoptosis in rats. *J Periodontol*. 2020.
15. Özdem M, Kırzioğlu FY, Yılmaz HR, Vural H, Fentoğlu Ö, Uz E, Koçak A, Yiğit A. Antioxidant effects of melatonin in heart tissue after induction of experimental periodontitis in rats. *J Oral Sci*. 2017;59(1):23-29.
16. Kose O, Arabaci T, Kara A, Yemenoglu H, Kermen E, Kizildag A, Gedikli S, Ozkanlar S. Effects of Melatonin on Oxidative Stress Index and Alveolar Bone Loss in Diabetic Rats With Periodontitis. *J Periodontol*. 2016;87(5):e82-90.
17. Chitsazi M, Faramarzie M, Sadighi M, Shirmohammadi A, Hashemzadeh A. Effects of adjective use of melatonin and vitamin C in the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinical trial. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2017;11(4):236-240.
18. El-Sharkawy H, Elmeadawy S, Elshinnawi U, Anees M. Is dietary melatonin supplementation a viable adjunctive therapy for chronic periodontitis?-A randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Res*. 2019;54(2):190-197.
19. Marawar A, Marawar P, Nandal D, Kunkulol R, Narwane S. Evaluation of Effect of Melatonin on Hematological Parameters in Patients of Periodontitis. *International Journal of Clinical and Biomedical Research*. 2019:46-49.
20. Marawar A, Marawar PP, Nandal DH, Tilak AV, Rb B, Aa B. Therapeutic Potential of Melatonin in Periodontitis: A Randomised, Placebo Controlled, Double Blind Study, 2014.
21. Marawar AP, Marawar PP, Nandal D, Kunkulol RR. Evaluation of antioxidant potential of melatonin in periodontitis with a focus on vitamin C. 2020.
22. Tinto M, Sartori M, Pizzi I, Verga A, Longoni S. Melatonin as host modulating agent supporting nonsurgical periodontal therapy in patients affected by untreated severe periodontitis: A preliminary randomized, triple-blind, placebo-controlled study. *J Periodontal Res*. 2020;55(1):61-67.
23. Carranza FA. Carranza F. A., Klokkevold P. R., Newman M. G., Takei H.-Newman and Carranza's Clinical Periodontology-Saunders (2018).
24. Ainamo J, Talari A. The increase with age of the width of attached gingiva. *J Periodontal Res*. 1976;11(4):182-188.
25. Bartold PM, Walsh LJ, Narayanan AS. Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontol 2000*. 2000;24:28-55.
26. McKee MD, Zalzal S, Nanci A. Extracellular matrix in tooth cementum and mantle dentin: localization of osteopontin and other noncollagenous proteins, plasma proteins, and glycoconjugates by electron microscopy. *Anat Rec*. 1996;245(2):293-312.

27. Tonetti MS, Chapple IL, Jepsen S, Sanz M. Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases: Introduction to, and objectives of the 11th European Workshop on Periodontology consensus conference. *Journal of clinical periodontology*. 2015;42:S1-S4.
28. Holtfreter B, Albandar JM, Dietrich T, Dye BA, Eaton KA, Eke PI, Papapanou PN, Kocher T. Standards for reporting chronic periodontitis prevalence and severity in epidemiologic studies: Proposed standards from the Joint EU/USA Periodontal Epidemiology Working Group. *J Clin Periodontol*. 2015;42(5):407-412.
29. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Carranza's clinical periodontology*: Elsevier health sciences; 2011.
30. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S1-s8.
31. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S162-s170.
32. Jepsen S, Blanco J, Buchalla W, Carvalho JC, Dietrich T, Dörfer C, Eaton KA, Figuero E, Frencken JE, Graziani F, Higham SM, Kocher T, Maltz M, Ortiz-Vigon A, Schmoekel J, Sculean A, Tenuta LM, van der Veen MH, Machiulskiene V. Prevention and control of dental caries and periodontal diseases at individual and population level: consensus report of group 3 of joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 2017;44 Suppl 18:S85-s93.
33. Grover HS, Luthra S. Molecular mechanisms involved in the bidirectional relationship between diabetes mellitus and periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol*. 2013;17(3):292-301.
34. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014;93(11):1045-1053.
35. Sanz M, D'Aiuto F, Deanfield J, Fernandez-Avilés F. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease—scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: a review of the literature. *European Heart Journal Supplements*. 2010;12(suppl_B):B3-B12.
36. Eke PI, Wei L, Thornton-Evans GO, Borrell LN, Borgnakke WS, Dye B, Genco RJ. Risk Indicators for Periodontitis in US Adults: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol*. 2016;87(10):1174-1185.

37. White DA, Tsakos G, Pitts NB, Fuller E, Douglas GV, Murray JJ, Steele JG. Adult Dental Health Survey 2009: common oral health conditions and their impact on the population. *Br Dent J.* 2012;213(11):567-572.
38. Baehni P, Tonetti MS. Conclusions and consensus statements on periodontal health, policy and education in Europe: a call for action--consensus view 1. Consensus report of the 1st European Workshop on Periodontal Education. *Eur J Dent Educ.* 2010;14 Suppl 1:2-3.
39. Tonetti MS, Van Dyke TE. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol.* 2013;84(4 Suppl):S24-29.
40. Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med.* 2013;15:e7.
41. Di Benedetto A, Gigante I, Colucci S, Grano M. Periodontal disease: linking the primary inflammation to bone loss. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:503754.
42. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000.* 1997;14:216-248.
43. Loe H, Anerud A, Boysen H, Smith M. The natural history of periodontal disease in man. Study design and baseline data. *J Periodontal Res.* 1978;13(6):550-562.
44. Amano A. Host-parasite interactions in periodontitis: microbial pathogenicity and innate immunity. *Periodontol 2000.* 2010;54(1):9-14.
45. Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am.* 2005;49(3):491-516, v.
46. Feng Z, Weinberg A. Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. *Periodontol 2000.* 2006;40:50-76.
47. Azuma M. Fundamental mechanisms of host immune responses to infection. *J Periodontal Res.* 2006;41(5):361-373.
48. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2014;64(1):57-80.
49. Preshaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol.* 2011;38 Suppl 11:60-84.
50. Delaleu N, Bickel M. Interleukin-1 beta and interleukin-18: regulation and activity in local inflammation. *Periodontol 2000.* 2004;35:42-52.
51. Heasman PA, Collins JG, Offenbacher S. Changes in crevicular fluid levels of interleukin-1 beta, leukotriene B4, prostaglandin E2, thromboxane B2 and tumour necrosis factor alpha in experimental gingivitis in humans. *J Periodontal Res.* 1993;28(4):241-247.

52. Lee HJ, Kang IK, Chung CP, Choi SM. The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1995;22(11):885-890.
53. Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. *J Immunol Res.* 2015;2015:615486.
54. Domeij H, Mod  r T, Quezada HC, Yucel-Lindberg T. Cell expression of MMP-1 and TIMP-1 in co-cultures of human gingival fibroblasts and monocytes: the involvement of ICAM-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;338(4):1825-1833.
55. Sorsa T, Tj  derh  ne L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Dis.* 2004;10(6):311-318.
56. Sorsa T, Tj  derh  ne L, Kontinen YT, Lauhio A, Salo T, Lee HM, Golub LM, Brown DL, M  ntyl   P. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med.* 2006;38(5):306-321.
57. Domeij H, Yucel-Lindberg T, Mod  r T. Signal pathways involved in the production of MMP-1 and MMP-3 in human gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci.* 2002;110(4):302-306.
58. Fatemi K, Rezaee SA, Banihashem SA, Keyvanfar S, Eslami M. Importance of MMP-8 in Salivary and Gingival Crevicular Fluids of Periodontitis Patients. *Iran J Immunol.* 2020;17(3):236-243.
59. Al-Majid A, Alassiri S, Rathnayake N, Tervahartiala T, Gieselmann DR, Sorsa T. Matrix Metalloproteinase-8 as an Inflammatory and Prevention Biomarker in Periodontal and Peri-Implant Diseases. *Int J Dent.* 2018;2018:7891323.
60. Kraft-Neum  rker M, Lorenz K, Koch R, Hoffmann T, M  ntyl   P, Sorsa T, Netuschil L. Full-mouth profile of active MMP-8 in periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 2012;47(1):121-128.
61. Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. *Periodontol 2000.* 2009;50:52-64.
62. Konopka L, Pietrzak A, Brzezi  nska-B  laszczyk E. Effect of scaling and root planing on interleukin-1  , interleukin-8 and MMP-8 levels in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 2012;47(6):681-688.
63. Izadi Borujeni S, Mayer M, Eickholz P. Activated matrix metalloproteinase-8 in saliva as diagnostic test for periodontal disease? A case-control study. *Med Microbiol Immunol.* 2015;204(6):665-672.
64. Parameters of Care. American Academy of Periodontology. *J Periodontol.* 2000;71(5 Suppl):i-ii, 847-883.
65. Zhang W, Wang W, Chu C, Jing J, Yao NA, Sun Q, Li S. Clinical, inflammatory and microbiological outcomes of full-mouth scaling with adjunctive glycine powder air-polishing: A randomized trial. *J Clin Periodontol.* 2021;48(3):389-399.

66. Stein JM, Yekta-Michael SS, Schittenhelm F, Reichert S, Kupietz D, Dommisch H, Kasaj A, Wied S, Vela OC, Stratul SI. Comparison of three full-mouth concepts for the non-surgical treatment of stage III and IV periodontitis: A randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2021;48(12):1516-1527.
67. Afacan B, Çınarcık S, Gürkan A, Özdemir G, İlhan HA, Vural C, Köse T, Emingil G. Full-mouth disinfection effects on gingival fluid calprotectin, osteocalcin, and N-telopeptide of Type I collagen in severe periodontitis. *J Periodontol*. 2020;91(5):638-650.
68. Yashima A, Gomi K, Maeda N, Arai T. One-stage full-mouth versus partial-mouth scaling and root planing during the effective half-life of systemically administered azithromycin. *J Periodontol*. 2009;80(9):1406-1413.
69. Swierkot K, Nonnenmacher CI, Mutters R, Flores-de-Jacoby L, Mengel R. One-stage full-mouth disinfection versus quadrant and full-mouth root planing. *J Clin Periodontol*. 2009;36(3):240-249.
70. Fang H, Han M, Li QL, Cao CY, Xia R, Zhang ZH. Comparison of full-mouth disinfection and quadrant-wise scaling in the treatment of adult chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res*. 2016;51(4):417-430.
71. Quirynen M, Mongardini C, de Soete M, Pauwels M, Coucke W, van Eldere J, van Steenberghe D. The rôle of chlorhexidine in the one-stage full-mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis. Long-term clinical and microbiological observations. *J Clin Periodontol*. 2000;27(8):578-589.
72. Mongardini C, van Steenberghe D, Dekeyser C, Quirynen M. One stage full-versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. I. Long-term clinical observations. *J Periodontol*. 1999;70(6):632-645.
73. Eberhard J, Jervøe-Storm PM, Needleman I, Worthington H, Jepsen S. Full-mouth treatment concepts for chronic periodontitis: a systematic review. *J Clin Periodontol*. 2008;35(7):591-604.
74. Yashima A, Morozumi T, Yoshie H, Hokari T, Izumi Y, Akizuki T, Mizutani K, Takamatsu H, Minabe M, Miyauchi S, Yoshino T, Tanaka M, Tanaka Y, Gomi K. Biological responses following one-stage full-mouth scaling and root planing with and without azithromycin: Multicenter randomized trial. *J Periodontal Res*. 2019;54(6):709-719.
75. Zijlstra V, Meijer HF, Lie MA, Tromp JA, Degener JE, Harmsen HJ, Abbas F. The recolonization hypothesis in a full-mouth or multiple-session treatment protocol: a blinded, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2010;37(6):518-525.
76. Sulijaya B, Takahashi N, Yamazaki K. Host modulation therapy using anti-inflammatory and antioxidant agents in periodontitis: A review to a clinical translation. *Arch Oral Biol*. 2019;105:72-80.

77. Van Dyke TE. The management of inflammation in periodontal disease. *J Periodontol*. 2008;79(8 Suppl):1601-1608.
78. Bartold PM, Van Dyke TE. Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontol 2000*. 2017;75(1):317-329.
79. Hajishengallis G, Chavakis T, Lambris JD. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontol 2000*. 2020;84(1):14-34.
80. Gaffen SL, Hajishengallis G. A new inflammatory cytokine on the block: rethinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *J Dent Res*. 2008;87(9):817-828.
81. Janeway CA, Jr., Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:197-216.
82. Halade GV, Lee DH. Inflammation and resolution signaling in cardiac repair and heart failure. *EBioMedicine*. 2022;79:103992.
83. Spite M, Clària J, Serhan CN. Resolvins, specialized proresolving lipid mediators, and their potential roles in metabolic diseases. *Cell Metab*. 2014;19(1):21-36.
84. Fiore S, Serhan CN. Lipoxin A4 receptor activation is distinct from that of the formyl peptide receptor in myeloid cells: inhibition of CD11/18 expression by lipoxin A4-lipoxin A4 receptor interaction. *Biochemistry*. 1995;34(51):16678-16686.
85. Kourtzelis I, Mitroulis I, von Renesse J, Hajishengallis G, Chavakis T. From leukocyte recruitment to resolution of inflammation: the cardinal role of integrins. *J Leukoc Biol*. 2017;102(3):677-683.
86. Balta MG, Papathanasiou E, Blix IJ, Van Dyke TE. Host Modulation and Treatment of Periodontal Disease. *J Dent Res*. 2021;100(8):798-809.
87. Van Dyke TE. Shifting the paradigm from inhibitors of inflammation to resolvers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol*. 2020;91 Suppl 1(Suppl 1):S19-s25.
88. Caton J, Ryan ME. Clinical studies on the management of periodontal diseases utilizing subantimicrobial dose doxycycline (SDD). *Pharmacol Res*. 2011;63(2):114-120.
89. Jepsen K, Jepsen S. Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. *Periodontol 2000*. 2016;71(1):82-112.
90. Preshaw PM. Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. *Periodontol 2000*. 2018;76(1):131-149.
91. Helmi M, AlOsaimy S, Goodson JM, Hasturk H, Natto ZS. Annual alveolar bone loss in older adults taking oral bisphosphonate: a retrospective cohort study. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):260.

92. Sharma A, Pradeep AR. Clinical efficacy of 1% alendronate gel as a local drug delivery system in the treatment of chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2012;83(1):11-18.
93. Carvalho Dutra B, Oliveira A, Oliveira PAD, Miranda Cota LO, Silveira JO, Costa FO. Effects of topical application of 1% sodium alendronate gel in the surgical treatment of periodontal intrabony defects: A 6-month randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2019;90(10):1079-1087.
94. Salvi GE, Lang NP. The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (selective and non-selective) on the treatment of periodontal diseases. *Curr Pharm Des*. 2005;11(14):1757-1769.
95. Roberts FA, Houston LS, Lukehart SA, Mancl LA, Persson GR, Page RC. Periodontitis vaccine decreases local prostaglandin E2 levels in a primate model. *Infect Immun*. 2004;72(2):1166-1168.
96. Udagawa N, Koide M, Nakamura M, Nakamichi Y, Yamashita T, Uehara S, Kobayashi Y, Furuya Y, Yasuda H, Fukuda C, Tsuda E. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *J Bone Miner Metab*. 2021;39(1):19-26.
97. Chee B, Park B, Fitzsimmons T, Coates AM, Bartold PM. Omega-3 fatty acids as an adjunct for periodontal therapy-a review. *Clin Oral Investig*. 2016;20(5):879-894.
98. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *Faseb j*. 2004;18(7):790-804.
99. Ghosh M, Wang H, Ai Y, Romeo E, Luyendyk JP, Peters JM, Mackman N, Dey SK, Hla T. COX-2 suppresses tissue factor expression via endocannabinoid-directed PPARdelta activation. *J Exp Med*. 2007;204(9):2053-2061.
100. Kobayashi R, Kobayashi T, Sakai F, Hosoya T, Yamamoto M, Kurita-Ochiai T. Oral administration of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 is effective in preventing *Porphyromonas gingivalis*-accelerated periodontal disease. *Sci Rep*. 2017;7(1):545.
101. Maekawa T, Hajishengallis G. Topical treatment with probiotic *Lactobacillus brevis* CD2 inhibits experimental periodontal inflammation and bone loss. *J Periodontal Res*. 2014;49(6):785-791.
102. Ho SN, Acharya A, Sidharthan S, Li KY, Leung WK, McGrath C, Pelekos G. A Systematic Review and Meta-analysis of Clinical, Immunological, and Microbiological Shift in Periodontitis After Nonsurgical Periodontal Therapy With Adjunctive Use of Probiotics. *J Evid Based Dent Pract*. 2020;20(1):101397.
103. Donos N, Calciolari E, Brusselaers N, Goldoni M, Bostanci N, Belibasakis GN. The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy. A systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies. *J Clin Periodontol*. 2020;47 Suppl 22:199-238.

104. Fatima T, Khurshid Z, Rehman A, Imran E, Srivastava KC, Shrivastava D. Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases. *Molecules*. 2021;26(5).
105. Baima G, Corana M, Iaderosa G, Romano F, Citterio F, Meoni G, Tenori L, Aimetti M. Metabolomics of gingival crevicular fluid to identify biomarkers for periodontitis: A systematic review with meta-analysis. *J Periodontol Res*. 2021;56(4):633-645.
106. Zhang F, Liu E, Radaic A, Yu X, Yang S, Yu C, Xiao S, Ye C. Diagnostic potential and future directions of matrix metalloproteinases as biomarkers in gingival crevicular fluid of oral and systemic diseases. *Int J Biol Macromol*. 2021;188:180-196.
107. Khurshid Z, Mali M, Naseem M, Najeeb S, Zafar MS. Human Gingival Crevicular Fluids (GCF) Proteomics: An Overview. *Dent J (Basel)*. 2017;5(1).
108. Günday S, Topcu AO, Ercan E, Yamalik N. Analysis of daytime variations in gingival crevicular fluid: a circadian periodicity? *J Periodontol*. 2014;85(3):e47-56.
109. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*. 2003;31:32-42.
110. Atlas ID. Brussels, Belgium: international diabetes federation; 2013. *International Diabetes Federation (IDF)*. 2017:147.
111. Graves DT, Ding Z, Yang Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2020;82(1):214-224.
112. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2020.
113. Christopoulou-Aletra H, Papavramidou N. 'Diabetes' as described by Byzantine writers from the fourth to the ninth century AD: the Graeco-Roman influence. *Diabetologia*. 2008;51(5):892-896.
114. World Health Organization, Classification of Diabetes Mellitus, 2019.
115. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S15-s33.
116. Boldison J, Wong FS. Immune and Pancreatic β Cell Interactions in Type 1 Diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(12):856-867.
117. Zheng P, Li Z, Zhou Z. Gut microbiome in type 1 diabetes: A comprehensive review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(7):e3043.
118. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, Rayman G, Rees JA, Courtney CH, Hilton L, Dyer PH, Hamersley MS. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med*. 2011;28(5):508-515.
119. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S5-20.

120. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S13-s28.
121. Özcengiz M., TİP 2 DIABETES MELLITUS'LU HASTALARDA PERİODONTAL TEDAVİ VE ANTİOKSİDAN KULLANIMININ METABOLİK KONTROL ÜZERİNE ETKİSİ, 2006.
122. Quan W, Jo EK, Lee MS. Role of pancreatic β -cell death and inflammation in diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15 Suppl 3:141-151.
123. Pandey A, Chawla S, Guchhait P. Type-2 diabetes: Current understanding and future perspectives. *IUBMB Life*. 2015;67(7):506-513.
124. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005;365(9467):1333-1346.
125. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88-98.
126. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999;104(6):787-794.
127. Clark A, Saad MF, Nezzet T, Uren C, Knowler WC, Bennett PH, Turner RC. Islet amyloid polypeptide in diabetic and non-diabetic Pima Indians. *Diabetologia*. 1990;33(5):285-289.
128. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, Groop PH, Handelsman Y, Insel RA, Mathieu C, McElvaine AT, Palmer JP, Pugliese A, Schatz DA, Sosenko JM, Wilding JP, Ratner RE. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. 2017;66(2):241-255.
129. Campbell-Thompson M, Fu A, Kaddis JS, Wasserfall C, Schatz DA, Pugliese A, Atkinson MA. Insulinitis and β -Cell Mass in the Natural History of Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(3):719-731.
130. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgrad Med J*. 2016;92(1084):63-69.
131. Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2009;155(2):173-181.
132. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, Ferreira T, Segrè AV, Steinthorsdottir V, Strawbridge RJ, Khan H, Grallert H, Mahajan A, Prokopenko I, Kang HM, Dina C, Esko T, Fraser RM, Kanoni S, Kumar A, Lagou V, Langenberg C, Luan J, Lindgren CM, Müller-Nurasyid M, Pechlivanis S, Rayner NW. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2012;44(9):981-990.
133. Gaulton KJ, Ferreira T, Lee Y, Raimondo A, Mägi R, Reschen ME, Mahajan A, Locke A, Rayner NW, Robertson N, Scott RA, Prokopenko I, Scott LJ, Green T, Sparso T, Thuillier D, Yengo L, Grallert H, Wahl S, Frånberg M.

Genetic fine mapping and genomic annotation defines causal mechanisms at type 2 diabetes susceptibility loci. *Nat Genet.* 2015;47(12):1415-1425.

134. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837-853.
135. Ahmed N. Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;67(1):3-21.
136. Papatheodorou K, Papanas N, Banach M, Papazoglou D, Edmonds M. Complications of Diabetes 2016. *J Diabetes Res.* 2016;2016:6989453.
137. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2006;368(9529):29-36.
138. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215-2222.
139. Kay AM, Simpson CL, Stewart JA, Jr. The Role of AGE/RAGE Signaling in Diabetes-Mediated Vascular Calcification. *J Diabetes Res.* 2016;2016:6809703.
140. Zhang J, Lv Z, Zhao D, Liu L, Wan Y, Fan T, Li H, Guan Y, Liu B, Yang Q. Coronary Plaque Characteristics Assessed by 256-Slice Coronary CT Angiography and Association with High-Sensitivity C-Reactive Protein in Symptomatic Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2016;2016:4365156.
141. van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17 Suppl 1:S3-8.
142. Avogaro A, Fadini GP. Microvascular complications in diabetes: A growing concern for cardiologists. *Int J Cardiol.* 2019;291:29-35.
143. Jeansson M, Gawlik A, Anderson G, Li C, Kerjaschki D, Henkelman M, Quaggin SE. Angiopoietin-1 is essential in mouse vasculature during development and in response to injury. *J Clin Invest.* 2011;121(6):2278-2289.
144. Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE, Sanden SK, Hussain S, Filipiak WE, Saunders TL, Dysko RC, Kohno K, Holzman LB, Wiggins RC. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(10):2941-2952.

145. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):117-124.
146. Lynch SK, Abràmoff MD. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vision Res*. 2017;139:101-107.
147. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S135-s151.
148. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-154.
149. Schofield CJ, Libby G, Brennan GM, MacAlpine RR, Morris AD, Leese GP. Mortality and hospitalization in patients after amputation: a comparison between patients with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(10):2252-2256.
150. Lim TS, Finlayson A, Thorpe JM, Sieunarine K, Mwipatayi BP, Brady A, Abbas M, Angel D. Outcomes of a contemporary amputation series. *ANZ J Surg*. 2006;76(5):300-305.
151. Løe H. Periodontal Disease: The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993;16(1):329-334.
152. Pacios S, Andriankaja O, Kang J, Alnammary M, Bae J, de Brito Bezerra B, Schreiner H, Fine DH, Graves DT. Bacterial infection increases periodontal bone loss in diabetic rats through enhanced apoptosis. *Am J Pathol*. 2013;183(6):1928-1935.
153. Van Dyke TE. Pro-resolving mediators in the regulation of periodontal disease. *Mol Aspects Med*. 2017;58:21-36.
154. Zheng J, Chen S, Albiero ML, Vieira GHA, Wang J, Feng JQ, Graves DT. Diabetes Activates Periodontal Ligament Fibroblasts via NF- κ B In Vivo. *J Dent Res*. 2018;97(5):580-588.
155. Yang X, Gandhi C, Rahman MM, Appleford M, Sun LW, Wang X. Age-Related Effects of Advanced Glycation End Products (Ages) in Bone Matrix on Osteoclastic Resorption. *Calcif Tissue Int*. 2015;97(6):592-601.
156. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz AV, Ferrari SL. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(4):208-219.
157. Casarin RC, Barbagallo A, Meulman T, Santos VR, Sallum EA, Nociti FH, Duarte PM, Casati MZ, Gonçalves RB. Subgingival biodiversity in subjects with uncontrolled type-2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontal Res*. 2013;48(1):30-36.
158. da Cruz GA, de Toledo S, Sallum EA, Sallum AW, Ambrosano GM, de Cássia Orlandi Sardi J, da Cruz SE, Gonçalves RB. Clinical and laboratory evaluations of non-surgical periodontal treatment in subjects with diabetes mellitus. *J Periodontol*. 2008;79(7):1150-1157.

159. Popławska-Kita A, Siewko K, Szpak P, Król B, Telejko B, Klimiuk PA, Stokowska W, Górska M, Szelachowska M. Association between type 1 diabetes and periodontal health. *Adv Med Sci.* 2014;59(1):126-131.
160. Jindal A, Parihar AS, Sood M, Singh P, Singh N. Relationship between Severity of Periodontal Disease and Control of Diabetes (Glycated Hemoglobin) in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Int Oral Health.* 2015;7(Suppl 2):17-20.
161. Watanabe K. Periodontitis in diabetics: is collaboration between physicians and dentists needed? *Dis Mon.* 2011;57(4):206-213.
162. Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol.* 2013;84(4 Suppl):S135-152.
163. Artese HP, Foz AM, Rabelo Mde S, Gomes GH, Orlandi M, Suvan J, D'Aiuto F, Romito GA. Periodontal therapy and systemic inflammation in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(5):e0128344.
164. Mesia R, Gholami F, Huang H, Clare-Salzler M, Aukhil I, Wallet SM, Shaddox LM. Systemic inflammatory responses in patients with type 2 diabetes with chronic periodontitis. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016;4(1):e000260.
165. Graziani F, Gennai S, Solini A, Petrini M. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review. *J Clin Periodontol.* 2018;45(2):167-187.
166. Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Clin Periodontol.* 2013;40 Suppl 14:S135-152.
167. Madianos PN, Koromantzos PA. An update of the evidence on the potential impact of periodontal therapy on diabetes outcomes. *J Clin Periodontol.* 2018;45(2):188-195.
168. Bhattacharya S, Patel KK, Dehari D, Agrawal AK, Singh S. Melatonin and its ubiquitous anticancer effects. *Mol Cell Biochem.* 2019;462(1-2):133-155.
169. Balaji TM, Varadarajan S, Jagannathan R, Mahendra J, Fageeh HI, Fageeh HN, Mushtaq S, Baeshen HA, Bhandi S, Gupta AA, Raj AT, Reda R, Patil S, Testarelli L. Melatonin as a Topical/Systemic Formulation for the Management of Periodontitis: A Systematic Review. *Materials (Basel).* 2021;14(9).
170. Nabavi SM, Nabavi SF, Sureda A, Xiao J, Dehpour AR, Shirooie S, Silva AS, Baldi A, Khan H, Daglia M. Anti-inflammatory effects of Melatonin: A mechanistic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(sup1):S4-s16.
171. Cardinali DP, Srinivasan V, Brzezinski A, Brown GM. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *J Pineal Res.* 2012;52(4):365-375.
172. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. ISOLATION OF MELATONIN, THE PINEAL GLAND FACTOR THAT LIGHTENS

MELANOCYTES1. *Journal of the American Chemical Society*. 1958;80(10):2587-2587.

173. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives.
174. Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*. 2005;27(2):101-110.
175. Crisafulli C, Mazzon E, Muià C, Bella P, Esposito E, Meli R, Cuzzocrea S. Effects of combination of melatonin and dexamethasone on acute lung injury in a mice model of carrageenan-induced pleurisy. *J Pineal Res*. 2006;41(3):228-237.
176. Minich DM, Henning M, Darley C, Fahoum M, Schuler CB, Frame J. Is Melatonin the "Next Vitamin D"? A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients*. 2022;14(19).
177. Cuesta S, Kireev R, Forman K, García C, Escames G, Ariznavarreta C, Vara E, Tresguerres JA. Melatonin improves inflammation processes in liver of senescence-accelerated prone male mice (SAMP8). *Exp Gerontol*. 2010;45(12):950-956.
178. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Naji L, Fernández-Santos JM, Martín-Lacave I, Guerrero JM, Calvo JR. Beneficial pleiotropic actions of melatonin in an experimental model of septic shock in mice: regulation of pro-/anti-inflammatory cytokine network, protection against oxidative damage and anti-apoptotic effects. *J Pineal Res*. 2005;39(4):400-408.
179. Cuesta S, Kireev R, García C, Forman K, Escames G, Vara E, Tresguerres JA. Beneficial effect of melatonin treatment on inflammation, apoptosis and oxidative stress on pancreas of a senescence accelerated mice model. *Mech Ageing Dev*. 2011;132(11-12):573-582.
180. Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE, Panaitescu AM, Pavel B, Zagrean L, Zagrean AM. Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease. *Biomolecules*. 2020;10(9).
181. Mishra A, Paul S, Swarnakar S. Downregulation of matrix metalloproteinase-9 by melatonin during prevention of alcohol-induced liver injury in mice. *Biochimie*. 2011;93(5):854-866.
182. Renn TY, Huang YK, Feng SW, Wang HW, Lee WF, Lin CT, Burnouf T, Chen LY, Kao PF, Chang HM. Prophylactic supplement with melatonin successfully suppresses the pathogenesis of periodontitis through normalizing RANKL/OPG ratio and depressing the TLR4/MyD88 signaling pathway. *J Pineal Res*. 2018;64(3).
183. Kara A, Akman S, Ozkanlar S, Tozoglu U, Kalkan Y, Canakci CF, Tozoglu S. Immune modulatory and antioxidant effects of melatonin in experimental periodontitis in rats. *Free Radic Biol Med*. 2013;55:21-26.
184. Maria S, Witt-Enderby PA. Melatonin effects on bone: potential use for the prevention and treatment for osteopenia, osteoporosis, and periodontal disease and for use in bone-grafting procedures. *J Pineal Res*. 2014;56(2):115-125.

185. Kotlarczyk MP, Lassila HC, O'Neil CK, D'Amico F, Enderby LT, Witt-Enderby PA, Balk JL. Melatonin osteoporosis prevention study (MOPS): a randomized, double-blind, placebo-controlled study examining the effects of melatonin on bone health and quality of life in perimenopausal women. *J Pineal Res.* 2012;52(4):414-426.
186. Uslu S, Uysal A, Oktem G, Yurtseven M, Tanyalçin T, Başdemir G. Constructive effect of exogenous melatonin against osteoporosis after ovariectomy in rats. *Anal Quant Cytol Histol.* 2007;29(5):317-325.
187. Amstrup AK, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Melatonin and the skeleton. *Osteoporos Int.* 2013;24(12):2919-2927.
188. Witt-Enderby PA, Slater JP, Johnson NA, Bondi CD, Dodda BR, Kotlarczyk MP, Clafshenkel WP, Sethi S, Higginbotham S, Rutkowski JL, Gallagher KM, Davis VL. Effects on bone by the light/dark cycle and chronic treatment with melatonin and/or hormone replacement therapy in intact female mice. *J Pineal Res.* 2012;53(4):374-384.
189. Zhang L, Su P, Xu C, Chen C, Liang A, Du K, Peng Y, Huang D. Melatonin inhibits adipogenesis and enhances osteogenesis of human mesenchymal stem cells by suppressing PPAR γ expression and enhancing Runx2 expression. *J Pineal Res.* 2010;49(4):364-372.
190. Satomura K, Tobiume S, Tokuyama R, Yamasaki Y, Kudoh K, Maeda E, Nagayama M. Melatonin at pharmacological doses enhances human osteoblastic differentiation in vitro and promotes mouse cortical bone formation in vivo. *J Pineal Res.* 2007;42(3):231-239.
191. Park KH, Kang JW, Lee EM, Kim JS, Rhee YH, Kim M, Jeong SJ, Park YG, Kim SH. Melatonin promotes osteoblastic differentiation through the BMP/ERK/Wnt signaling pathways. *J Pineal Res.* 2011;51(2):187-194.
192. Koyama H, Nakade O, Takada Y, Kaku T, Lau KH. Melatonin at pharmacologic doses increases bone mass by suppressing resorption through down-regulation of the RANKL-mediated osteoclast formation and activation. *J Bone Miner Res.* 2002;17(7):1219-1229.
193. Rogers A, Eastell R. Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor kappaB ligand: clinical utility in metabolic bone disease assessment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6323-6331.
194. Liu J, Huang F, He HW. Melatonin effects on hard tissues: bone and tooth. *Int J Mol Sci.* 2013;14(5):10063-10074.
195. Wang C, Wang L, Wang X, Cao Z. Beneficial Effects of Melatonin on Periodontitis Management: Far More Than Oral Cavity. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(23):14541.
196. Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, Galano A, Zhou XJ, Xu B. Mitochondria: Central Organelles for Melatonin's Antioxidant and Anti-Aging Actions. *Molecules.* 2018;23(2).
197. Ahmed E, Shaker OG, Yussif N, Ghalwash DM. Effect of Locally Delivered Melatonin as an Adjunct to Nonsurgical Therapy on GCF Antioxidant

- Capacity and MMP-9 in Stage II Periodontitis Patients: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Dent*. 2021;2021:8840167.
198. Xie M, Tang Q, Nie J, Zhang C, Zhou X, Yu S, Sun J, Cheng X, Dong N, Hu Y, Chen L. BMAL1-Downregulation Aggravates Porphyromonas Gingivalis-Induced Atherosclerosis by Encouraging Oxidative Stress. *Circ Res*. 2020;126(6):e15-e29.
 199. Tekbas OF, Ogur R, Korkmaz A, Kilic A, Reiter RJ. Melatonin as an antibiotic: new insights into the actions of this ubiquitous molecule. *J Pineal Res*. 2008;44(2):222-226.
 200. Srinivasan V, Mohamed M, Kato H. Melatonin in bacterial and viral infections with focus on sepsis: a review. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2012;6(1):30-39.
 201. Srinath R, Acharya AB, Thakur SL. Salivary and gingival crevicular fluid melatonin in periodontal health and disease. *J Periodontol*. 2010;81(2):277-283.
 202. Zhang D, Xu S, Wang Y, Zhu G. The Potentials of Melatonin in the Prevention and Treatment of Bacterial Meningitis Disease. *Molecules*. 2021;26(5).
 203. Zhou W, Zhang X, Zhu CL, He ZY, Liang JP, Song ZC. Melatonin Receptor Agonists as the "Perioceutics" Agents for Periodontal Disease through Modulation of Porphyromonas gingivalis Virulence and Inflammatory Response. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166442.
 204. Balaji TM, Varadarajan S, Jagannathan R, Gupta AA, Raj AT, Patil S, Fageeh HI, Fageeh HN. Melatonin levels in periodontitis vs. the healthy state: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2022;28(2):284-306.
 205. Montero J, López-Valverde N, Ferrera MJ, López-Valverde A. Changes in crevicular cytokines after application of melatonin in patients with periodontal disease. *J Clin Exp Dent*. 2017;9(9):e1081-e1087.
 206. Cutando A, López-Valverde A, Gómez-de-Diego R, Arias-Santiago S, de Vicente-Jiménez J. Effect of gingival application of melatonin on alkaline and acid phosphatase, osteopontin and osteocalcin in patients with diabetes and periodontal disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(4):e657-663.
 207. Cutando A, López-Valverde A, de Diego RG, de Vicente J, Reiter R, Fernández MH, Ferrera MJ. Effect of topical application of melatonin to the gingiva on salivary osteoprotegerin, RANKL and melatonin levels in patients with diabetes and periodontal disease. *Odontology*. 2014;102(2):290-296.
 208. Bazyar H, Gholinezhad H, Moradi L, Salehi P, Abadi F, Ravanbakhsh M, Zare Javid A. The effects of melatonin supplementation in adjunct with non-surgical periodontal therapy on periodontal status, serum melatonin and inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology*. 2019;27(1):67-76.
 209. Cutando A, Montero J, Gómez-de Diego R, Ferrera MJ, Lopez-Valverde A. Effect of topical application of melatonin on serum levels of C-reactive protein

- (CRP), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in patients with type 1 or type 2 diabetes and periodontal disease. *J Clin Exp Dent*. 2015;7(5):e628-633.
210. Anton DM, Martu MA, Maris M, Maftai GA, Sufaru IG, Tatarciuc D, Luchian I, Ioanid N, Martu S. Study on the Effects of Melatonin on Glycemic Control and Periodontal Parameters in Patients with Type II Diabetes Mellitus and Periodontal Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(2).
 211. de Oliveira PHC, Lemos CAA, Cantiga-Silva C, Faria FD, Cintra LTA, Pellizzer EP. Melatonin as an adjunctive treatment on dental procedures: A systematic review. *Oral Dis*. 2022;28(7):1770-1782.
 212. Zephy D, Ahmad J. Type 2 diabetes mellitus: Role of melatonin and oxidative stress. *Diabetes Metab Syndr*. 2015;9(2):127-131.
 213. Garaulet M, Qian J, Florez JC, Arendt J, Saxena R, Scheer F. Melatonin Effects on Glucose Metabolism: Time To Unlock the Controversy. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(3):192-204.
 214. Karamitri A, Plouffe B, Bonnefond A, Chen M, Gallion J, Guillaume JL, Hegron A, Boissel M, Canouil M, Langenberg C, Wareham NJ, Le Gouill C, Lukasheva V, Lichtarge O, Froguel P, Bouvier M, Jockers R. Type 2 diabetes-associated variants of the MT(2) melatonin receptor affect distinct modes of signaling. *Sci Signal*. 2018;11(545).
 215. Staiger H, Machicao F, Schäfer SA, Kirchhoff K, Kantartzis K, Guthoff M, Silbernagel G, Stefan N, Häring HU, Fritsche A. Polymorphisms within the novel type 2 diabetes risk locus MTNR1B determine beta-cell function. *PLoS One*. 2008;3(12):e3962.
 216. McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, Hu FB, Forman JP. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *Jama*. 2013;309(13):1388-1396.
 217. Wu CZ, Yuan YH, Liu HH, Li SS, Zhang BW, Chen W, An ZJ, Chen SY, Wu YZ, Han B, Li CJ, Li LJ. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):204.
 218. Demmer RT, Holtfreter B, Desvarieux M, Jacobs DR, Jr., Kerner W, Nauck M, Völzke H, Kocher T. The influence of type 1 and type 2 diabetes on periodontal disease progression: prospective results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care*. 2012;35(10):2036-2042.
 219. Araújo EG, Oliveira D, Martins CC, Stefani CM. Efficacy of Antioxidant Supplementation to Non-Surgical Periodontal Therapy on Metabolic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Network Meta-Analysis. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(4).
 220. Organization WH. *World report on ageing and health*: World Health Organization; 2015.
 221. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, Widmer D, Yumuk V, Schutz Y. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts*. 2019;12(1):40-66.

222. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175-191.
223. Löe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *The Journal of Periodontology*. 1967;38(6):610-616.
224. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*. 1975;25(4):229-235.
225. Poulsen S. Epidemiology and indices of gingival and periodontal disease. *Pediatr Dent*. 1981;3:82-88.
226. Poyato-Ferrera M, Segura-Egea JJ, Bullón-Fernández P. Comparison of modified Bass technique with normal toothbrushing practices for efficacy in supragingival plaque removal. *Int J Dent Hyg*. 2003;1(2):110-114.
227. Nascimento GG, Leite FRM, Vestergaard P, Scheutz F, López R. Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta Diabetol*. 2018;55(7):653-667.
228. Genco RJ, Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontol 2000*. 2020;83(1):7-13.
229. Kocher T, König J, Borgnakke WS, Pink C, Meisel P. Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontol 2000*. 2018;78(1):59-97.
230. Costa FO, Miranda Cota LO, Pereira Lages EJ, Soares Dutra Oliveira AM, Dutra Oliveira PA, Cyrino RM, Medeiros Lorentz TC, Cortelli SC, Cortelli JR. Progression of periodontitis and tooth loss associated with glycemic control in individuals undergoing periodontal maintenance therapy: a 5-year follow-up study. *J Periodontol*. 2013;84(5):595-605.
231. Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ, Knowler WC. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care*. 1990;13(8):836-840.
232. Skrepcinski FB, Niendorff WJ. Periodontal disease in American Indians and Alaska Natives. *J Public Health Dent*. 2000;60 Suppl 1:261-266.
233. Pizzo G, Guiglia R, Lo Russo L, Campisi G. Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *Eur J Intern Med*. 2010;21(6):496-502.
234. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2007;44:127-153.
235. Salvi GE, Beck JD, Offenbacher S. PGE2, IL-1 beta, and TNF-alpha responses in diabetics as modifiers of periodontal disease expression. *Ann Periodontol*. 1998;3(1):40-50.
236. Duarte PM, Bezerra JP, Miranda TS, Feres M, Chambrone L, Shaddox LM. Local levels of inflammatory mediators in uncontrolled type 2 diabetic subjects with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2014;41(1):11-18.

237. Luong A, Tawfik AN, Islamoglu H, Gobriel HS, Ali N, Ansari P, Shah R, Hung T, Patel T, Henson B, Thankam F, Lewis J, Mintline M, Boehm T, Tumur Z, Seleem D. Periodontitis and diabetes mellitus co-morbidity: A molecular dialogue. *J Oral Biosci.* 2021;63(4):360-369.
238. Xu J, Xiong M, Huang B, Chen H. Advanced glycation end products upregulate the endoplasmic reticulum stress in human periodontal ligament cells. *J Periodontol.* 2015;86(3):440-447.
239. Liu J, Wu Y, Wang B, Yuan X, Fang B. High levels of glucose induced the caspase-3/PARP signaling pathway, leading to apoptosis in human periodontal ligament fibroblasts. *Cell Biochem Biophys.* 2013;66(2):229-237.
240. Bazyar H, Zare Javid A, Zakerkish M, Yousefimanesh HA, Haghighi-Zadeh MH. Effects of melatonin supplementation in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis under nonsurgical periodontal therapy: A double-blind randomized controlled trial. *J Res Med Sci.* 2022;27:52.
241. Eberhard J, Jepsen S, Jervøe-Storm PM, Needleman I, Worthington HV. Full-mouth treatment modalities (within 24 hours) for chronic periodontitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(4):Cd004622.
242. Janakiram C, Varghese N, Venkitachalam R, Joseph J, Vineetha K. Comparison of modified Bass, Fones and normal tooth brushing technique for the efficacy of plaque control in young adults- A randomized clinical trial. *J Clin Exp Dent.* 2020;12(2):e123-e129.
243. Cruz DFD, Duarte PM, Figueiredo LC, da Silva HDP, Retamal-Valdes B, Feres M, Miranda TS. Metronidazole and amoxicillin for patients with periodontitis and diabetes mellitus: 5-year secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Periodontol.* 2021;92(4):479-487.
244. Feres M, Cortelli SC, Figueiredo LC, Haffajee AD, Socransky SS. Microbiological basis for periodontal therapy. *J Appl Oral Sci.* 2004;12(4):256-266.
245. Golub LM, Wolff M, Roberts S, Lee HM, Leung M, Payonk GS. Treating periodontal diseases by blocking tissue-destructive enzymes. *J Am Dent Assoc.* 1994;125(2):163-169; discussion 169-171.
246. Castro Dos Santos NC, Andere N, Araujo CF, de Marco AC, Kantarci A, Van Dyke TE, Santamaria MP. Omega-3 PUFA and aspirin as adjuncts to periodontal debridement in patients with periodontitis and type 2 diabetes mellitus: Randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2020;91(10):1318-1327.
247. Lauritzen ES, Kampmann U, Smedegaard SB, Støy J. Effects of daily administration of melatonin before bedtime on fasting insulin, glucose and insulin sensitivity in healthy adults and patients with metabolic diseases. A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;95(5):691-701.
248. Amaral FG, Turati AO, Barone M, Scialfa JH, do Carmo Buonfiglio D, Peres R, Peliciari-Garcia RA, Afeche SC, Lima L, Scavone C, Bordin S, Reiter RJ, Menna-Barreto L, Cipolla-Neto J. Melatonin synthesis impairment as a new

- deleterious outcome of diabetes-derived hyperglycemia. *J Pineal Res.* 2014;57(1):67-79.
249. Kampmann U, Lauritzen ES, Grarup N, Jessen N, Hansen T, Møller N, Støy J. Acute metabolic effects of melatonin-A randomized crossover study in healthy young men. *J Pineal Res.* 2021;70(2):e12706.
 250. Lauritzen ES, Støy J, Bæch-Laursen C, Grarup N, Jessen N, Hansen T, Møller N, Hartmann B, Holst JJ, Kampmann U. The Effect of Melatonin on Incretin Hormones: Results From Experimental and Randomized Clinical Studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(12):e5109-e5123.
 251. Rubio-Sastre P, Scheer FA, Gómez-Abellán P, Madrid JA, Garaulet M. Acute melatonin administration in humans impairs glucose tolerance in both the morning and evening. *Sleep.* 2014;37(10):1715-1719.
 252. Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Tan DX, Acuna-Castroviejo D, Qin L, Yang SF, Xu K. Melatonin, a Full Service Anti-Cancer Agent: Inhibition of Initiation, Progression and Metastasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4).
 253. Rivara S, Pala D, Bedini A, Spadoni G. Therapeutic uses of melatonin and melatonin derivatives: a patent review (2012 - 2014). *Expert Opin Ther Pat.* 2015;25(4):425-441.
 254. Harpsøe NG, Andersen LP, Gögenur I, Rosenberg J. Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(8):901-909.
 255. He F, Wu X, Zhang Q, Li Y, Ye Y, Li P, Chen S, Peng Y, Hardeland R, Xia Y. Bacteriostatic Potential of Melatonin: Therapeutic Standing and Mechanistic Insights. *Front Immunol.* 2021;12:683879.
 256. Pudgar P, Povšič K, Čuk K, Seme K, Petelin M, Gašperšič R. Probiotic strains of *Lactobacillus brevis* and *Lactobacillus plantarum* as adjunct to non-surgical periodontal therapy: 3-month results of a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2021;25(3):1411-1422.
 257. Özberk SS, Gündoğar H, Özkaya M, Taner İ L, Erciyas K. The effect of photobiomodulation therapy on nonsurgical periodontal treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled, single-blind, split-mouth clinical trial. *Lasers Med Sci.* 2020;35(2):497-504.
 258. Yu H, Dickson EJ, Jung SR, Koh DS, Hille B. High membrane permeability for melatonin. *J Gen Physiol.* 2016;147(1):63-76.
 259. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol.* 2008;79(8 Suppl):1569-1576.
 260. Nazar Majeed Z, Philip K, Alabsi AM, Pushparajan S, Swaminathan D. Identification of Gingival Crevicular Fluid Sampling, Analytical Methods, and Oral Biomarkers for the Diagnosis and Monitoring of Periodontal Diseases: A Systematic Review. *Dis Markers.* 2016;2016:1804727.
 261. Offenbacher S, Barros SP, Singer RE, Moss K, Williams RC, Beck JD. Periodontal disease at the biofilm-gingival interface. *J Periodontol.* 2007;78(10):1911-1925.

262. Khiste SV, Ranganath V, Nichani AS, Rajani V. Critical analysis of biomarkers in the current periodontal practice. *J Indian Soc Periodontol*. 2011;15(2):104-110.
263. Duvina M, Barbato L, Brancato L, Rose GD, Amunni F, Tonelli P. Biochemical markers as predictors of bone remodelling in dental disorders: a narrative description of literature. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2012;9(2):100-106.
264. Leng SX, McElhaney JE, Walston JD, Xie D, Fedarko NS, Kuchel GA. ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(8):879-884.
265. Lequin RM. Enzyme immunoassay (EIA)/enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Clin Chem*. 2005;51(12):2415-2418.
266. Sapna G, Gokul S, Bagri-Manjrekar K. Matrix metalloproteinases and periodontal diseases. *Oral Dis*. 2014;20(6):538-550.
267. Nardi GM, Cesarano F, Papa G, Chiavistelli L, Ardan R, Jedlinski M, Mazur M, Grassi R, Grassi FR. Evaluation of Salivary Matrix Metalloproteinase (MMP-8) in Periodontal Patients Undergoing Non-Surgical Periodontal Therapy and Mouthwash Based on Ozonated Olive Oil: A Randomized Clinical Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(18).
268. Luchian I, Goriuc A, Sandu D, Covasa M. The Role of Matrix Metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) in Periodontal and Peri-Implant Pathological Processes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3).
269. Yakar N, Guncu GN, Akman AC, Pınar A, Karabulut E, Nohutcu RM. Evaluation of gingival crevicular fluid and peri-implant crevicular fluid levels of sclerostin, TWEAK, RANKL and OPG. *Cytokine*. 2019;113:433-439.
270. Caldeira FID, Hidalgo MAR, De Carli Dias ML, Scarel-Caminaga RM, Pigossi SC. Systematic review of ratios between disease /health periodontitis modulators and meta-analysis of their levels in gingival tissue and biological fluids. *Arch Oral Biol*. 2021;127:105147.
271. Tsukasaki M. RANKL and osteoimmunology in periodontitis. *J Bone Miner Metab*. 2021;39(1):82-90.
272. Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest*. 2000;106(12):1481-1488.
273. Bostanci N, İlgenli T, Emingil G, Afacan B, Han B, Töz H, Atilla G, Hughes FJ, Belibasakis GN. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio. *Journal of clinical periodontology*. 2007;34(5):370-376.
274. Bostanci N, İlgenli T, Emingil G, Afacan B, Han B, Töz H, Atilla G, Hughes FJ, Belibasakis GN. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio. *J Clin Periodontol*. 2007;34(5):370-376.

275. Behfarnia P, Saied-Moallemi Z, Javanmard SH, Naseri R. Serum, saliva, and GCF concentration of RANKL and osteoprotegerin in smokers versus nonsmokers with chronic periodontitis. *Adv Biomed Res.* 2016;5:80.
276. Cavalla F, Letra A, Silva RM, Garlet GP. Determinants of Periodontal/Periapical Lesion Stability and Progression. *J Dent Res.* 2021;100(1):29-36.
277. Balli U, Aydogdu A, Dede FO, Turer CC, Guven B. Gingival Crevicular Fluid Levels of Sclerostin, Osteoprotegerin, and Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand in Periodontitis. *J Periodontol.* 2015;86(12):1396-1404.
278. Mogi M, Otogoto J, Ota N, Togari A. Differential expression of RANKL and osteoprotegerin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Dent Res.* 2004;83(2):166-169.
279. Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol.* 2012;39(3):239-248.
280. Garlet GP, Martins W, Jr., Fonseca BA, Ferreira BR, Silva JS. Matrix metalloproteinases, their physiological inhibitors and osteoclast factors are differentially regulated by the cytokine profile in human periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2004;31(8):671-679.
281. Kobayashi-Sakamoto M, Hirose K, Isogai E, Chiba I. NF-kappaB-dependent induction of osteoprotegerin by *Porphyromonas gingivalis* in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;315(1):107-112.
282. Li JH, Kirkiles-Smith NC, McNiff JM, Pober JS. TRAIL induces apoptosis and inflammatory gene expression in human endothelial cells. *J Immunol.* 2003;171(3):1526-1533.
283. Satpathy A, Ravindra S, Thakur S, Kulkarni S, Porwal A, Panda S. Serum interleukin-1 β in subjects with abdominal obesity and periodontitis. *Obes Res Clin Pract.* 2015;9(5):513-521.
284. Kemer Doğan ES, Duran N. Is periodontal inflamed surface area associated with serum and salivary levels of IL-1 β , visfatin, and omentin-1 in overweight/obese patients? *Clin Oral Investig.* 2022;26(8):5351-5358.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Diabetik Periodontitisli Hastaların Cerrahisiz Periodontal Tedavisinde Bir Konak Modülasyon Ajanı Olarak Melatonin						
ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI		Melatonin as a Host Modulation Agent in Non-Surgical Periodontal Treatment in Diabetic Patients with Periodontitis						
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		22						
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili				
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	04.04.2022	22	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	04.04.2022	22	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐		
	OLGU RAPOR FORMU	04.04.2022	22	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐		
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	04.04.2022	22	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama						
	SİGORTA	☐						
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	Araştırma Bütçe İmza Tarihi: 15.11.2021					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐						
	ILAN	☐						
	YILLIK BİLDİRİM	☐						
	SONUÇ RAPORU	☐						
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐						
	DİĞER:	☐						
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2022/03	Tarih: 05.04.2022					
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekliliği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen enrisklerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının "salt çoğunluğu" ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.								
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Fatih Mehmet GÖKÇE						
Ünvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlgili		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Fatih Mehmet GÖKÇE (Başkan)	Fizyoloji	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Tahsin Gökhan TELATAR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒
Dr. Öğr. Üyesi Nazife Begüm KARAN (Üye)	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Dr. Aykut ÖZTÜRK (Üye)	Tıbbi Farmakoloji	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Uğur KOSTAKOĞLU (Üye)	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mik.	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Yasın YILDIZ (Üye)	Çocuk Sağlığı ve Hast.	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Gökhan ASLAN (Üye)	Göz Hastalıkları	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Hemşire Aynur YILMAZ (Üye)	Hemşirelik	RTEÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Av. Adem KUVEL (Üye)	Hukuk	Rize Barosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Yılmaz TOPCAN (Sivil Üye)	İktisat	Rize Müftülüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Ünvanı /Adı /Soyadı: Prof. Dr. Fatih Mehmet GÖKÇE

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-2. Aydınlatılmış Onam Formu



**RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK
KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU**

Araştırmanın Adı: Diabetik Periodontitisli Hastaların Cerrahisiz Periodontal Tedavisinde Melatoninin Konak Modülatör Etkinliğinin İncelenmesi

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUN!

Araştırmamıza katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. **Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz** biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen **formlardaki** soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

ÇALIŞMANINAMACI:

Dişleri destekleyen dokuların iltihabi hastalığı olan periodontitisin diabetle birlikte yıkım şiddeti artmış formunda cerrahisiz periodontal tedaviyi(dişlerin etrafındaki bakteriyel eklentilerin mekanik yollarla ortadan kaldırılması) anti-inflamatuvar, anti-oksidan ve aynı zamanda vücutta üretimi gerçekleşen bir hormon olan melatonin ile karşılaştırmalı olarak desteklemek çalışmamızın amacıdır.

• KATILIM KOŞULLARI NELERDİR?

- 18-65 yaş arasında olmak
- Amerikan Diabet Derneği'ne göre diabet tanı kriterlerini sağlıyor olmak(Araştırmacı tarafından sorgulanacak ve belirlenecektir)
- Araştırmacı tarafından Periodontitis evre(3-4) teşhisi konmuş olmak
- Sigara, immunsupresif, oral kontraseptif, bifosfanat ilaç kullananmamak

- Hamilelik veya laktasyon döneminde olmamak
- Son altı ay içerisinde periodontal tedavi görmüş olmamak, son altı ay içerisinde antibiyotik anti-inflamatuvar ilaç kullanmış olmamak
- Herhangi bir otoimmün hastalık, osteoporotik hastalık veya kanser hastalığı olmamak
- Böbrek ve karaciğer yetmezliği olmayan hastalar
- Avrupa verilerine göre obez sayılmayan bireyler
- Sabit veya hareketli ortodontik aparat kullanmıyor olmak
- İntraoral yumuşak doku patolojisi olmamak
- Günlük plak kontrolü yapamayacak fiziksel ve mental engeli bulunmamak
- Gönüllüler araştırma gruplarına rastgele atanacaktır. (Çalışmanın güvenilir sonuçlar vermesi açısından, araştırmacılar ve gönüllüler hangi gönüllünün hangi grupta olduğunu bilmeyeceklerdir.)

• **TAHMİNİ KATILIMCI SAYISI KAÇTIR?**

Toplam gönüllü sayısı 60 kişi olarak planlanmıştır.

• **NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?**

- Klinik periodontal değerlendirme ve indeks kayıtlarının alınması
- Hastaya dişlerini kendisine tavsiye edilen diş macununu kullanarak Modifiye Bass tekniği ile fırçalamasının ve uygun ara yüz temizliğinin modeller üzerinde ve ayna karşısında öğretilmesi
- 2 gün sonra standart boyutlarda hazırlanmış kağıt şeritler ile dişeti oluğu sıvısının alınması (Bu işlem girişimsel olmayan, anestezi gerektirmeyen bir işlemdir), aynı gün sol ön kol bölgesinden serum örneklerinin alınması
- Dişeti oluğu sıvısı ve serum örneklerinin alındığı gün rutin cerrahisiz periodontal tedaviye başlanması. 24 saatte 2 seans şeklinde uygulanması (Seanslar ortalama 45 dakika sürecektir. Cerrahisiz periodontal tedavi halk arasında diştaşı temizliği olarak da bilinen el aletleri ve ultrasonik aletler kullanılarak dişlerin etrafındaki plak, diş taşı ve tüm bakteriyel ürünlerin ortamdan uzaklaştırılmasıdır. Etkin bir uygulama için ağız sağ ve sol taraf olarak ikiye bölünüp anestezi eşliğinde gerçekleştirilecektir.)
- Cerrahisiz periodontal tedavinin bitimini takiben melatonin 3 mg'lık tabletler 2 tablet şeklinde uyku vaktinden bir iki saat önce bol su ile 30 gün boyunca alınması
- Çalışma sonu 3. ve 6. ayların sonunda klinik ve periodontal değerlendirmenin yapılması ve dişeti oluğu sıvısı ve serum örneklerinin alınması işleminin tekrarlanması.

- **ELDE EDİLECEK BİYOLOJİK MATERYALLERE NEREDE, NASIL İŞLEMLER UYGULANACAKTIR?**

Gönüllülerden elde edilecek olan dişeti oluğu sıvısı periotron(periotron8010) adlı cihazda hacmi ölçüldükten sonra fakültemizdeki -80°C buzdolabında analiz gününe kadar bekletilecektir. Aynı gün gönüllülerden alınacak venöz kandan elde edilecek serum fakültemizdeki -80°C buzdolabında analiz gününe kadar bekletilecektir. Analiz edilecek örnekler üniversitemiz tıp fakültesi biyokimya anabilim dalı laboratuvarında incelenecektir. İyileşme süreci ile ilgili verilere ulaşılabilecektir.

Bu analizler yurt içinde, tercihen kurumumuzda yapılacaktır.

- **ALTERNATİF YÖNTEMLER NELERDİR?**

Periodontitis tedavisinde altın standart cerrahisiz periodontal tedavidir. Bu tedavinin alternatifi yoktur. Fakat tedaviyi desteklemek için anti-inflamatuvar, kemik yıkımını azaltıcı ve bakterilere karşı antibiyotik özellik gösteren birtakım yardımcı ilaç grupları kullanılabilir. Bunlar antibiyotikler, bifosfanat ilaç grupları ve ağrı kesicilerdir. Yan etki profilleri olduğu için rutinde kullanımları kısıtlıdır.

- **ÇALIŞMA SÜRESİNCE YENİ BİR BİLGİ EDİNİLİR İSE?**

Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya yasal temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir.

- **SORUMLULUKLARIM NELERDİR?**

- 1- Araştırma planına ve araştırmacının önerilerine uymak.
- 2- Diş hekiminin sorularına hiçbir tesir altında kalmadan doğru yanıt vermek
- 3- Araştırma sırasında sizi rahatsız eden herhangi bir durumu, sorumlu araştırmacıya bildirmelisiniz.

- **KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?**

Öngörülen toplam katılım süresi 6 aylık bir süreci kapsamaktadır.

- **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**

Bu çalışma sonucunda melatoninin diabetli periodontitis hastalarında periodontitis tedavisinde anlamlı üstünlüğü tespit edilebilir ise:

1. Hasta tedavisinde yan etkileri daha az olan alternatif preparatlar (melatonin tabletler) geliştirilebilir.

2. Yıkım şiddeti artmış diabetli hastaların periodontal tedavisinde harcanan maliyetten ve zamandan tasarruf edilip, tedavi yıpratıcı hale gelmekten kurtarılabilir.

- **HEDEFLLENEN KLİNİK YARAR SAĞLANAMAZ İSE?**

Hedeflenen klinik fayda sağlanamaması durumunda herhangi bir zarar beklenmemekle birlikte son durum ile ilgili tarafınıza bilgi verilecektir.

- **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Hekim önerilerine uyularak kullanılması halinde (belirlenen süre ve sıklıkta melatonin tablet kullanımı ve oral hijyen kontrolü), ve hasta tarafından verilen tıbbi hikayenin eksiksiz ve doğru olması halinde geri dönüşümsüz herhangi bir olumsuzluk ya da yan etki öngörülmemektedir. Birçok insan çalışmasında melatonin tablet kullanılmış ve hastaların yüzde ikisinde baş ağrısı, baş dönmesi, gündüz uykulu olma hali, mide bulantısı dışında ciddi bir yan etki rapor edilmemiştir.

- **ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCA OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/ BESİNLER NELERDİR?**

Katılım koşullarına uyum halinde (son 6 ay içerisinde non steroid analjezik ve antibiyotik kullanmamış olmak) herhangi bir ilaç etkileşimi beklenmemektedir.

- **HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞINDA BIRAKILABİLİRİM?**

Uygulanan araştırma şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir.

Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

- **HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?**

- Klinik kayıtların alınması ve muayenede, örneklerin elde edilmesinde bir zararlanma beklenmemektedir. Rutin cerrahisiz periodontal tedavi uygulama esnasında hekimin direktiflerine uyulduğu takdirde bir zararlanma meydana gelmemektedir. Melatonin tabletler hekimin önerdiği şekilde alınmalıdır.

Yukarıdaki yan etkiler dışında ciddi bir yan etki hissedilirse aşağıda iletişim bilgileri verilen araştırmacı aranacak ve gereken tıbbi yardım sağlanacaktır.

- **ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekimlere ulaşabilirsiniz.

- **ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?**

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

Muayene ve melatonin tablet giderleri araştırma ekibi ve kurumu tarafından karşılanacaktır.

- **ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?**

BAP Koordinatörlüğü

- **ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**

Hayır, size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

- **ARAŞTIRMAYI KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**

Araştırmaya katılımanız isteğe bağlıdır. İstedığınız zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz. Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

- **KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?**

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar

tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu Formun İmzalı Ve Tarihli Bir Kopyası Bana Verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		
ADI & SOYADI		İMZASI
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		
ADI & S OYADI		İMZASI
TARİH		

SORUMLU ARAşTIRMACININ		
ADI & SOYADI		İMZASI
ADRESİ		
TARİH		