

T.C.

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN PERİODONTİTİS
HASTALARINDA CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİYE
EK OMEGA-3 KULLANILMASININ KLİNİK
PARAMETRELERE OLAN ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Levent Savran

DOKTORA TEZİ

ORC ID: 0000-0001-8824-3207

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mehmet Sağlam

2023 – İZMİR

T.C.

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN PERİODONTİTİS
HASTALARINDA CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİYE
EK OMEGA-3 KULLANILMASININ KLİNİK
PARAMETRELERE OLAN ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Levent Savran

DOKTORA TEZİ

ORC ID: 0000-0001-8824-3207

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mehmet Sağlam

2023 – İZMİR

KABUL VE ONAY

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Doktora Programında Levent Savran tarafından yürütülmüş olan “Sigara İçen Ve İçmeyen Periodontitis Hastalarında Cerrahisiz Periodontal Tedaviye Ek Omega-3 Kullanılmasının Klinik Parametrelere Olan Etkilerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi” başlıklı bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 16 / 08 / 2023

Tez Danışmanı :Prof. Dr. Mehmet SAĞLAM, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi / Periodontoloji Anabilim Dalı

Üye: Prof. Dr. Şükrü ENHOŞ, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi / Periodontoloji Anabilim Dalı

Üye: Doç. Dr. Emrah KARATAŞOĞLU, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi / Endodonti Anabilim Dalı

Üye :Dr. Öğr. Üyesi İsmail TAŞDEMİR, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Ahmet Keleşoğlu Dişhekimliği Fakültesi / Periodontoloji Anabilim Dalı

Üye :Dr. Öğr. Üyesi Ahu DİKİLİTAŞ, Uşak Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi / Periodontoloji Anabilim Dalı

ONAY : Bu Doktora tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Hatice YILDIRIM SARI

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini İzmir Katip Çelebi Üniversitesi'ne verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- **Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.**

(Bu seçenekte teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etmeniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir.)

- **Tezimin/Raporumun 16/02/2024 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını istemiyorum (İç kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç)**

(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.)

- Tezimin/Raporunun 16/02/2024 tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.
- Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi

16/08/2023

Levent Savran

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, tez danışmanım **Prof. Dr. Mehmet SAĞLAM** danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve İzmir Ktip elebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığımı beyan ederim.

16/08/2023

Levent Savran

TEŞEKKÜR

Periodontoloji doktora eğitimim sırasında bilgisi, tecrübesi ve desteğiyle üzerimde büyük emekleri olan, mesleki vizyonumun gelişmesinde her zaman destek olan ve meslek hayatımdaki başarılarımda katkısı olan danışman hocam Prof. Dr. Mehmet SAĞLAM'a,

Mesleki tecrübelerini ve bilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen hocalarım, Prof. Dr. A. Seçkin ERTUĞRUL, Prof. Dr. Şükrü ENHOŞ, Prof. Dr. Serhat KÖSEOĞLU'na,

Her zaman destekleriyle, yardımlarıyla birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum periodontoloji kliniğindeki tüm arkadaşlarım ve personelimize,

Sonsuz ve tarifsiz teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN PERİODONTİTİS HASTALARINDA CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİYE EK OMEGA-3 KULLANILMASININ KLİNİK PARAMETRELERE OLAN ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Periodontoloji Anabilim Dalı/ Doktora Tezi, İzmir, Türkiye, 2023

Giriş ve Amaç: Bu klinik çalışmanın amacı sigara içen ve içmeyen periodontitis hastalarında cerrahisiz tedaviye ek olarak uygulanan omega-3 kullanılımasının klinik parametreler üzerine etkinliğinin retrospektif olarak araştırılmasıdır.

Materyal-Metot: Toplam 4 farklı çalışma grubu tasarlanarak çalışma için Katip Çelebi Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'nde tedavisi tamamlanmış ve Prof. Dr. Mehmet Sağlam tarafından takip edilmiş olan 80 hastanın klinik verileri incelendi. Sistemik olarak sağlıklı, günlük 10'dan fazla sigara içen veya hiç sigara kullanmamakta olan hastaların verileri tarandı. Test gruplarına; cerrahisiz tedavi sırasında omega-3 kullanımı uygulanan sigara içmeyen (T1) ve içen (T2) 20 şer hasta dahil edildi. Kontrol gruplarına ; cerrahisiz periodontal tedavisi sırasında herhangi bir konak modülasyonu uygulanmayan sigara içmeyen (K1) ve içen (K2) 20 şer hasta dahil edildi. Hastaların plak indeksi (PI), gingival indeksi (Gİ), sondlamada kanama indeksi (SK), sondlama cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS) kayıtlarını içeren klinik periodontal verileri tedaviden önce ve tedavi sonrası 1. Ve 3. ayda olmak üzere farklı zaman dilimlerinde incelendi.

Bulgular: Tüm klinik parametreler tedaviden sonra başlangıca göre tüm gruplar için GI,SK,PI,SCD ve KAS parametrelerinde 3. ayda başlangıca göre anlamlı derecede iyileşme görülmüştür. ($p<0,001$). Sigara içen kontrol grubunda

GI,SK,PI, SCD ve KAS miktarları K2 grubunda diğer tüm gruplara göre anlamlı derecede kötü bir iyileşme göstermiştir ($p<0.001$). Sigara içmeyen T1 grubunda orta derin ve derin cep iyileşme miktarları anlamlı derecede diğer gruplara göre daha fazla olduğu görülmektedir ($p<0.001$). Sigara içen T2 test grubunda derin ceplerin iyileşme miktarları 3. ay sonunda sigara içmeyen K1 kontrol grubuna benzer sonuçlar göstermiştir ($p>0.05$).

Sonuç: Özellikle hastalık ilerleme hızının yüksek olduğu ve sigara kullanımını gibi risk faktörlerinin bulunduğu hastalarda, periodontal tedaviye olan kötü yanıtı azaltabildiği için anti-enflamatuvar, anti-oksidan ve anti bakteriyel faydalar gösterebilen omega-3 takviyesi cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak önerilebilir.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECTS OF ADJUNCT OMEGA-3 USAGE TO NON-SURGICAL PERIODONTAL TREATMENT ON CLINICAL PARAMETERS IN PERIODONTITIS PATIENTS WHO SMOKE AND THOSE WHO DO NOT SMOKE: A RETROSPECTIVE STUDY

İzmir Katip Çelebi University, Institute of Health Sciences, Department of Periodontology/ Doctoral Thesis, İzmir, Turkey, 2023

Introduction : The aim of this clinical study is to retrospectively investigate the effectiveness of using omega-3 as an adjunct to non-surgical treatment in periodontitis patients who smoke and those who do not smoke, on clinical parameters.

Material and Methods: A total of 80 patients whose treatment was completed at the Katip Çelebi University Department of Periodontology Clinic and who were followed by Prof. Dr. Mehmet Sağlam were examined for clinical data. Data of systemically healthy patients who smoke more than 10 cigarettes a day or have never smoked were screened. For the test groups, 20 non-smokers (T1) and 20 smokers (T2) who used omega-3 during non-surgical treatment were included. For the control groups, 20 non-smokers (K1) and 20 smokers (K2) who did not receive any host modulation during non-surgical periodontal treatment were included. Clinical periodontal data including plaque index (PI), gingival index (GI), bleeding on probing index (BOP), probing pocket depth (PPD), and clinical attachment level (CAL) records of the patients were examined at different time intervals, before treatment, and at 1st and 3rd months after treatment.

Results: Significant improvements in GI, BOP, PI, PPD, and CAL parameters at 3 months compared to baseline were observed for all groups after treatment ($p < 0.001$). In the smoking control group, GI, BOP, PI, PPD, and CAL

values showed significantly worse improvement compared to all other groups ($p < 0.001$). In the non-smoking T1 group, the amounts of improvement in moderate and deep pockets were significantly higher compared to other groups ($p < 0.001$). In the smoking T2 test group, the amounts of improvement in deep pockets at the 3rd month were similar to the non-smoking K1 control group ($p > 0.05$).

Conclusion: Especially in patients with high disease progression rates and risk factors such as smoking, omega-3 supplementation, which can reduce the poor response to periodontal treatment and demonstrate anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial benefits, can be recommended as an adjunct to non-surgical periodontal treatment.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iii
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
İÇİNDEKİLER	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
TABLolar DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.2. Amaç	3
1.3. Hipotez	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. <i>Periodontal Hastalık Tanımı</i>	4
2.1.1. Periodontal ve Gingival Sağlık	5
2.1.2. Dental biyofilme bağlı gelişen gingivitis	6
2.1.3. Periodontitis	8
2.2. <i>Periodontal Hastalık Etiyolojisi</i>	15
2.2.1. Mikrobiyal dental plağın rolü	16
2.2.2. Periodontal hastalığın mikrobiyolojisi	17
2.2.3. Bakteri- konak etkileşiminde bakterilerin rolü	20

2.2.4. Bakteri- konak etkileşiminde konak cevabının rolü	23
2.3. <i>Sigara</i>	29
2.3.1. Sigaranın Periodontal Tedaviye Etkisi	30
2.3.2. Sigaranın Mikrofloraya Etkisi.....	30
2.3.3. Sigaranın Konak Yanıtına Etkileri	31
2.4. <i>Faz I (Cerrahi Olmayan) Periodontal Tedavi</i>	32
2.4.1 Cerrahisiz Periodontal tedaviye ek uygulamalar.....	35
2.5. <i>Konak Modülasyonu</i>	36
2.5.1. Tedaviye Ek Yöntem Olarak Konak Modülasyonu	36
2.5.2. Konak Modülasyon Ajanları	37
2.6. <i>Omega-3 Yağ Asitleri</i>	42
2.6.1. Anti enflamatuvar özellikleri.	43
2.6.2 Anti bakteriyel özellikleri.	44
2.6.3. Anti oksidan özellikleri.....	45
2.7. <i>Periodontal Hastalıklar ve Omega-3 İlişkisi</i>	45
2.7.1 Periodontolojide Omega-3 Klinik Çalışmaları.	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM	53
3.1 <i>Çalışmaya dahil edilen hasta veri kriterleri</i> :.....	56
3.2 <i>Veri toplamada Kullanılan Form</i>	57
3.3 <i>Tedavi Protokolü</i>	58
3.4 <i>İstatistiksel Analizler</i>	59
3.5. <i>Etik izinler</i>	60
4. BULGULAR	61
4.1 <i>Klinik periodontal bulgular</i>	62

4.1.1 Orta Derin Cepler (4-6 mm)	67
4.1.2 Derin Cepler (>7mm)	71
5. TARTIŞMA	75
5.1 Klinik Bulgular	77
5.2 Limitasyonlar	83
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	85
7. KAYNAKÇA	86
8. EKLER	112
EK 1	112
EK 2	113
9. ÖZGEÇMİŞ	114

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Oral Bakteri Kolonizasyonu (29).....	18
Şekil 2. Periodontal verilerin toplandığı hasta formu,.....	58

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Evreleme Sistemine Dayanan Periodontitis Sınıflandırması Sınıflandırması (28)	11
Tablo 2 Periodontitis derece sınıflandırması (28)	15
Tablo 3. Çalışma gruplarının demografik verileri	61
Tablo 4. Tüm ağız gingival indeks ortalamalarının istatistiksel sonuçları.....	62
Tablo 5. SK görülen bölgelerin tüm ağız ortalamalarının istatistiksel verileri.	63
Tablo 6 Plak indeksi verilerinin tüm ağız ortalamalarının istatistiksel karşılaştırılması.	64
Tablo 7. SCD tüm ağız ortalamalarının istatistiksel karşılaştırılması.	65
Tablo 8. KAS değerlerinin tüm ağız ortalamalarının istatistiksel karşılaştırılması.	66
Tablo 9. Orta derin ceplerin SCD ölçümlerinin istatistiksel analizlerinin değerlendirilmesi.	67
Tablo 10. Orta derin ceplerin KAS ölçümlerinin istatistiksel analizlerinin değerlendirilmesi.	68
Tablo 11. Orta derin ceplerin SCD ölçümleri değişimlerinin gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkların analizleri.	69
Tablo 12. Orta derin ceplerin KAS ölçümleri değişimlerinin gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkların analizleri.	70

Tablo 13. Derin ceplerin SCD ölçümlerinin istatistiksel analizlerinin değerlendirilmesi.....71

Tablo 14. Derin ceplerin KAS ölçümlerinin istatistiksel analizlerinin değerlendirilmesi.....72

Tablo 15. Derin ceplerin SCD ölçümleri değişimlerinin gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkların analizleri.....73

Tablo 16. Derin ceplerin KAS ölçümleri değişimlerinin gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkların analizleri.....74

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontitis, dünya çapında nüfusun yaklaşık %50'sini etkileyen, insanlarda oldukça yaygın görülen bir oral hastalıktır. Periodontitis, farklı faktörlerin ayrı ayrı alevlendirdiği veya hafiflettiği enflamatuvar bir hastalıktır (1). Bu faktörlerden biri olan bakteriyel biyofilm periodonsiyumda disbiyoz ve gram-negatif bakterilerin sayısında artışa yol açmaktadır. Bu durum immün yanıtı aktive ederek periodontal dokulardaki enflamasyonun klinik belirtilerini ortaya çıkarır. Bakteriyel yük lipopolisakkarit miktarında bir artışa neden olarak interlökin (IL)-1 β , IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF)- α gibi pro-enflamatuvar mediatörlerde bir artışa neden olur (2). Periodontal inflamasyon sonucunda bağ dokusu ataşmanı ve alveol kemik dahil olmak üzere dişi destekleyen yapılarda kayıplar görülür. Doku yıkımı, dental plak bakterileri ile immün enflamatuvar yanıt arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak ortaya çıkar; bununla birlikte, doku hasarının çoğu, doğrudan enfeksiyöz ajanlardan değil, konağın enfeksiyona verdiği yanıtta kaynaklanır (3).

Sigara içmek genel sağlık üzerindeki tüm olumsuzlukları ile birlikte, periodontitis hastalığı için en ciddi çevresel risk faktörlerinden kabul edilmektedir. Sigara içmenin periodontitis hastalığı için bir sebep ve önlenemez risk faktörü olduğu söylenmektedir (4). Farklı popülasyonlarda yapılan, periodontal hastalığın şiddetinin değerlendirildiği bir çok çalışmada, sigara içen bireylerde sigara içmeyenlere göre ataşman ve kemik kaybında 2 ila 8 kat arasında artmış risk ile bulunduğu gösterilmiştir (5). Sigara, nötrofil fonksiyonundaki değişiklikler, antikor üretimi, fibroblast aktiviteleri, vasküler faktörleri ve enflamatuvar mediatör üretimini etkiler. Periodontal hastalıklarda sigara içmenin zararlı etkilerinin, bakteri tehdidine karşı immün-enflamatuvar yanıtta sebep olduğu değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Birçok klinik araştırma, cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra sondalama derinliği azalmalarının sigara içmeyenlerde sigara içenlere göre genellikle daha fazla olduğunu göstermektedir (6). Cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ortalama 7 mm veya daha fazla olan ceplerde, sigara içmeyenlerde 2,5 mm ve sigara içenlerde 1,9 mm'lik ortalama sondalama derinliği azalmaları gözlenmiştir (7).

Günümüzde periodontal enflamasyon mekanizmaları hakkındaki bilgiler ışığında konak modülasyonu tedavileri (KMT) periodontal hastalıkların tedavisi için önemli bir yöntem olarak görülmektedir (8). Bu tedavinin ana amacı, doku tahribatını azaltmak, enflamasyonun hızlı bir şekilde çözülmesini sağlamak, koruyucu veya rejeneratif tepkileri arttırarak konak tepkisinin yıkıcı yönlerini değiştirmek veya azaltarak periodontal dokuların yenilenmesini teşvik etmektir.

Son zamanlarda takviye edici gıda olarak Omega-3' de bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin (ÇDYA) periodontitisin cerrahisiz tedavisinde ek olarak kullanılmasına ilgi ile bakılmaktadır. Dokosaheksaenoik asit (DHA) ve eikosapentaenoik asit (EPA) olmak üzere Omega-3 ÇDYA'nin anti-enflamatuar, immün düzenleyici, antioksidan ve antibakteriyel gibi çok çeşitli etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (9).

Omega-3 ÇDYA'nin romatoid artrit, ülseratif kolit, astım, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar ve periodontitis gibi çeşitli enflamatuar hastalıkların tedavisinde terapötik ve koruyucu niteliklere sahip olduğu yapılan araştırmalar sonucu ortaya çıkmıştır (10).

Bakteriyel biofilm kaynaklı oluşan periodontal hastalıkların sebep olduğu enflamatuar yanıt ve sonrasında gerçekleşen diş destek dokularında görülen yıkımın tedavisi için enflamasyonun çözülmesi ve dokularda homeostazi sağlanması amaçlanmaktadır. Cerrahisiz peirodental tedavi sayesinde bakteriyel biofilm uzaklaştırılarak bakteriyel yük azaltılarak dokulardaki iltihabi yanıt azaltılabilmektedir. Fakat bu tedaviye **ek olarak uygulanan konak modülatör tedaviler** sayesinde iyileşme süreci ve sonuçları olumlu yönde etkilenmektedir.

Omega-3'de bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin konak modülatör etkileri ve periodontal tedavi sonrasında klinik parametrelere olan olumlu etkileri bilinmektedir. Fakat bu etkileri **sigara kullanımı** gibi immun-enflamatuar yanıtta değişikliklere yok açan bir risk faktörüne karşı incelenmemiştir. Ayrıca düşük dozda kullanılan Omega-3 preparatları klinik başarıda yetersiz kalabilmektedir, bu sebeple

periodontal tedaviye ek olarak Omega-3 kullanımı için gerekli dozun tespiti için farklı dozlarda klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

1.2. Amaç

Retrospektif verilerin incelenmesi ile yuruteden bu çalışmamızın amacı sigara kullanan ve kullanmayan periodontitisli bireylerde kullanılan omega-3 konak modulasyonu tedavisinin cerrahisiz periodontal tedaviye olan etkisinin klinik parametreler yardımı ile incelenmesidir.

1.3. Hipotez

Bu çalışmanın hipotezi: uygulanan konak modulasyonu tedavisinin klinik parametreler açısından değerlendirildiğinde sondlama cep derinliği ve klinik ataman seviyesi açısından istatistiksel olarak cerrahisiz periodontal tedaviye anlamlı bir olumlu etki göstermesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalık Tanımı

Periodontitis, disbiyotik biyofilm ile ilişkili olarak dişi destekleyen yapıların yıkıma uğradığı kronik multifaktöriyel enflamatuvar bir hastalıktır. Periodontitis hastalığının en belirgin özellikleri, klinik ataşman kaybı (KAK), radyografik olarak değerlendirilen alveolar kemik kaybı, periodontal cep oluşumu ve diş eti kanamasıdır. (1). Periodontitis, patojenler ve konak arasındaki karmaşık ilişkilerin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Çevresel, edinilmiş ve genetik risk faktörleri hastalığı başlangıcında veya ilerleyişinde etkili olabilir (11). Patojenler, kök yüzeyine bağlı biyofilm içinde organize olurlar, bu da konağın immün yanıtının ve aynı zamanda antimikrobiyal ajanların erişimini engellemektedir. Bu nedenle subgingival biyofilmin mekanik olarak bozulmasını sağlayan tedavilerin etkili olduğu gösterilmiştir. Periodontal sağlık ancak hasta tarafından yeterli plak kontrolü ve kişiselleştirilmiş profesyonel bir subgingival enstrümantasyon ile oluşturulup korunabilir (12). Periodontitis çoğu vakada, konakçı periodontal dokuların uzun süredir dental plak olarak adlandırılan biyofilm şeklinde dişlere yapışan mikrofloraya maruz kalmasından kaynaklandığına düşünülmektedir. Bakteriler (ve muhtemelen virüsler, mantarlar ve parazitler dahil diğer mikroplar) birbirleriyle ve konakçıyla etkileşime girer (12). Enflamatuvar yanıt; savunma hücrelerinin infiltrasyonu, bakterilerin invazyonları ve kan damarları ile derin dokulara yayılabilir ve bunun sonucunda bağ dokusunda kolajen yıkımı meydana gelir. Birleşim epiteli sağlam epitel bariyerini koruyabilmek için apikale migrasyona uğrar, sonuçta sulkusun derinleşmesi ve periodontal cep oluşmasına yol açar (13).

Yapılan kısa dönemli çalışmalarda oral hijyenin ve bakımın bırakıldığı durumda saatler içerisinde temiz diş yüzeylerinde bakteri kolonilerinin oluştuğu gösterilmiştir. 24-48 saat gibi kısa süre içerisinde gingivitisin mikroskobik ve klinik semptomları görülmeye başlamaktadır. Fakat bu durum kalıcı olmayıp tekrar oral hijyenin sağlandığı durumlarda semptomlar geri dönmekte ve hastalık iyileşmektedir (14). Oral hijyenin sağlanamadığı ve hastalığın tedavi edilmediği durumlarda

gingivitis periodontitise dönüşebilmektedir (15). Ancak, her gingivitis periodontitise dönüşmez. Bu durum konağın immün yanıtı ve sistemik enflamatuvar durumuna göre kişiden kişiye farklılık gösterebilmektedir (15). Ayrıca, aynı hastada farklı dişlerde ve aynı dişin değişik bölgelerinde farklı hızda gelişebilmektedir. Dişlerin ağız içerisindeki konumları da hastalıktan etkilenme sıklığını etkileyebilir. Mesela üst molarlar alt molarlara göre daha fazla etkilenirken, alt keserlerde üst keserlerden fazla etkilenir. Bu özellikleri ile periodontitis alan spesifik bir hastalık olduğu belirtilmektedir (16).

Ayrıca enflamatuvar yanıtı etkileyen nötrofil fonksiyon bozuklukları ve nötropeni gibi durumlardada bireylerde gingivitisten periodontitise geçiş daha hızlı olmakta ve periodontal dokunun yıkımı daha şiddetli olabilmektedir (17).

2.1.1. Periodontal ve Gingival Sağlık

“Sağlık, hastalık ya da bir sakatlıktan olmayan ortamda tam bir fiziksel, zihinsel ve sosyal refah durumudur (18).” Dünya Sağlık Örgütü'nün bu tanımına dayanarak periodontal sağlık, “bir bireyin normal olarak işlev görmesini sağlayan ve mevcut hastalığı olmayan ya da geçmişte herhangi bir hastalığa sahip olmamış ve bu hastalıklara bağlı sonuç göstermeyen enflamatuvar periodontal hastalıktan uzak bir durum” olarak belirtilir (19). Bu tanım bütüncül ve hasta-sonuç temeline dayanmakla birlikte, periodontal hastalıkların klinik seyri göz önünde bulundurulduğunda sınırlayıcı bir tanım olarak görünmektedir. Bu nedenle periodontal sağlığın daha pratik bir tanımı, “ateşli periodontal hastalıktan uzak olma durumu” olacaktır. Daha önce hastalık süreçlerinden kaynaklanmış değişen morfolojik koşulların, klinik işaretlerin ve hastalık belirtilerinin yokluğunda yeni sağlıklı koşullar olarak kabul edilip edilemeyeceği tartışmalıdır. Saf olan klinik sağlık terimi, nadir fakat gerçekçi bir varlığı temsil etmekte, yani ataşman kaybı, sondlamada kanama, kızarıklık, klinik şişme/ödem veya püden yoksun olma durumudur (20).

Periodontal ve gingival sağlık; sondlamada kanama, dişetinde pü, ödem, renk değişikliğinin olmadığı ve sondlama cep derinliğinin 3mm ya da daha az olduğu

durumlardır. Periodontal sağlık; periodonsiyumun etkilenmediği gingival sağlık ve periodonsiyumun etkilendiği/azaldığı gingival sağlık olarak iki grupta incelenir. Periodonsiyumun etkilendiği/ azaldığı gingival sağlık; stabil periodontitis ve periodontitis olmayan hastalar olarak ikiye ayrılmıştır. Stabil periodontitis; periodontitisin tedavi edildiği, sondlamada kanama, eritem, ödem ve derin periodontal ceplerin görölmediği, fakat ataçman kaybıyla birlikte kemik kaybının olduğu durumu ifade etmektedir. Periodontitis olmayan bireyler ise dişeti çekilmesi olan ve kron boyu yükseltmesi yapılan kişileri kapsamaktadır (21).

2.1.2. Dental biyofilme bağlı gelişen gingivitis

Dental biyofilme bağlı gelişen gingivitis; dişlerin üzerinde dental biyofilm birikimiyle başlayan, dişetinde ödem ve kızarıklık, sondlamada veya spontan kanama, dişeti oluğu sıvısında artış bulgularının eşlik ettiği, radyografik olarak kemik kaybı görölmeyen periodontal bir hastalıktır (22). Dişeti oluğuunda veya yakın bölgelerinde biriken dental plak bakterilerine karşı konak savunma sistemi arasındaki dengenin konak aleyhine bozulmasıyla oluşan lokal enflamatuvar yanıt olarak tanımlanabilir (23).

Gingivitiste oluşan enflamasyon dişetiyle sınırlı kalmaktadır (24). Enflamatuvar yanıtı bağlı ortaya çıkan vazodilatasyon sonucu dişetin rengi pembeden kırmızıya, ödeme bağlı olarakta dişeti kenarı bıçak sırtı şeklinden künt şekle döner. Bağ dokusunda kolajen yıkımına bağlı olarak dişeti, tıkız kıvamını kaybeder, mat ve stiplingli yüzey yapısı parlak ve düzgün bir yüzey yapısına dönüşür (25).

Sondlamada kanama ve dişeti oluğu sıvısında artış, hastalığın en erken iki bulgusu olarak gösterilmiştir (26).

Dental plak birikiminde artış ve plağın mikrobiyal yapısındaki değişimler gingivitisin ana nedenleri olarak belirtilmekte, bu sebeple plak birikiminin kontrolünü sağlamak ve dişeti iltihabını önlemek amacıyla ağız hijyen prosedürlerini yerine getirmek oldukça önemlidir (27). Oral hijyen prosedürleri uygulandığında

gingivitis geri dönüşebilen bir süreçtir ancak dişeti iltihabı kronikleşirse geri dönüşümsüz periodontitis aşamasına geçerek diş kaybına yol açabilir (28).

Gingivitisin klinik belirtileri, bireyler arasında hatta aynı bireyin farklı bölgelerinde farklı şiddetlerde gözlenebilmektedir (29). Bireylerde gingivitis gelişme olasılığının farklı olması çeşitli lokal ve sistemik faktörlere bağlanabilmektedir. Lokal faktörler arasında; diştaşı varlığı, uygunsuz restorasyon varlığı, ortodontik tedavi ile ilgili komplikasyonlar, dişin anatomik yapısı, kök çürüğü gibi plak tutulumunu arttıran durumlar yer almaktadır (28, 29). 2017 yılında yapılan yeni periodontoloji kurultayında gingival hastalık sistemik durumlardan etkilenebileceğinden bahsedilmektedir (21). Sistemik risk veya değiştirici faktörler, bireyin kendisinde bulunan özelliklerdir ve bir diş plağı biyofilm yüküne karşı bağışıklık-enflamatuvar yanıtı olumsuz etkileyerek aşırı veya "hiper" enflamasyona neden olur. Örnekler şunları içerir:

Sigara içme: periodontitis için büyük bir yaşam tarzı/davranışsal risk faktörlerinden biri olmasının yanı sıra, diş eti dokuları üzerinde derin etkilere sahiptir. Sigara dumanının bileşenlerinin sistemik dolaşıma ve lokal alıma maruz kalması, mikrovasküler vazokonstriksiyon ve fibrozisi indüklemeye ile sonuçlanabilir. Bu, kanama gibi gingivitis belirtilerini maskeleyebilir ve bunun altında önemli bir patolojik enflamatuvar hücre infiltrasyonuna sebep olabilir (22).

Metabolik faktörler: diyabeti olan veya olmayan kişilerde yüksek kolesterol ve fazla glukoz toksiktir, doğrudan mitokondrial stresi indükler ve inflamatuvar hücrelerde artmış bir aktiviteye neden olabilir. Bu da çeşitli proinflamatuvar mediatör kaskadlarını aktive edebilir. Gelişmiş glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) oluşumu da AGE'nin hücre yüzey reseptörüne (RAGE) bağlanmasına neden olabilir, bu da proinflamatuvar sinyal kaskadlarını ve proinflamatuvar olayları aktive eder (23).

Beslenme faktörleri: Ciddi C vitamini eksikliği veya skorbut, oksidatif stres için antioksidan savunmasının zayıflamasına ve ayrıca kolajen sentezini olumsuz etkileyerek zayıf kapiller kan damarı duvarlarına ve dolayısıyla artan diş eti kanamasına neden olur (24).

Farmakolojik ajanlar (reçete, reçetesiz ve rekreasyonel ajanlar): çeşitli mekanizmalar aracılığıyla gingivitise yatkınlığı artırabilir. Bu, tükürük akışını azaltan ilaçları, endokrin fonksiyonu etkileyen ilaçları ve gingival büyümeyi ve sahte cepleri indükleyebilecek ilaçları (kalsiyum kanal blokerleri gibi) içerebilir (25).

Cinsiyet ve büyüme hormonlarında yükselmeler: ergenlikte, hamilelik sırasında veya birinci nesil oral kontraseptif ilaçlarla tedavi sonrası, diş eti enflamasyon yanıtı değişebilir. Bu yükselmiş cinsiyet hormon seviyeleri içindeki karmaşık biyolojik reaksiyonlar, görece küçük seviyelerde plağa yanıt olarak beklenenden daha fazla enflamasyon üretir. Bununla birlikte, modern oral kontraseptif dozları azaltılmıştır ve böyle ilaçlarla plak kaynaklı aşırı enflamatuvar yanıtlara dair kanıt az bulunmaktadır (26).

Hematolojik durumlar: lösemi gibi belirli kan kanserleri veya miyelodisplazi gibi pre malign durumlar, aşırı plak biyofilm birikimi olmadan aşırı diş eti enflamasyonu belirtileri ile ilişkilidir. Belirtiler, lösemik hücre infiltrasyonuna bağlı olarak şişmiş, mor veya solgun diş etlerini içerebilir, dental plak biyofilm birikimi seviyeleri ile uyumsuz olan gingival kanama, trombositopeni ve/veya pıhtılaşma faktörü eksiklikleri nedeniyle gerçekleşebilir (27).

2.1.3. Periodontitis

Periodontitis diş çevresi dokuların mevcut bir patojen sonucunda yıkılmaya başlamasıyla; hastanın dişeti biyotipiyle de alakalı olarak cep oluşumu, dişeti çekilmesi veya her ikisinin de gözleendiği, diş destek dokularında kayıplara neden olarak; diş kaybı, çiğneme fonksiyonları ve estetik problemlere yol açan enflamatuvar bir hastalıktır (5).

Tedavi edilmemiş periodontitiste klinik olarak;

- Supragingival- subgingival plak ve diştaşı
- Dişetinde şişlik, kızarıklık, stipling yapısında bozulma
- Dişeti marjinde bozulmalar

- Cep formasyonu
- Ataşman kaybı (horizontal ve vertikal)
- Kemik kaybı
- Furkasyon defektleri
- Dişlerde mobilite ve patolojik migrasyon
- Diş kayıpları görülebilir (5).

Periodontitis kronik bir hastalıktır ve genellikle asemptomatik izlenmektedir. Bu nedenle hastaların durumlarını farketmezi uzun yıllar alabilmektedir. Genel şikayetler dişlerde mobilite, kanama, hassasiyet, çiğneme zorluk dişeti çekilmesine bağlı estetik kaygılar gibi sayılabilir. Nadir olarakta lokalize veya çeneye yayılan ağrılar mevcut olabilmektedir (5, 24, 25). Akut ağrı periodontal cebin tıkanarak periodontal apse oluşturduğu durumlarda izlenir. Bu klinik bulgulara ilave olarakta radyografide çeşitli derecelerde kemik kayıpları tespit edilebilmektedir (5, 24, 25).

MDP, periodontitisin temel etkenidir ve hastalık, öncesinde mutlaka bir gingivitis tablosuyla başlamıştır (26). Sonuçta her periodontitisin öncesinde gingivitisin varlığı zorunludur fakat, her gingivitis vakası uzun yıllar tedavi edilmemiş olsa bile periodontitis geçişiyle sonuçlanmayabilir (27). Periodontitis, yavaş seyirli bir hastalık olmasına rağmen plağa karşı konak cevabı çeşitli lokal, sistemik veya çevresel faktörler tarafından etkilenebilmekte ve yıkım hızı artabilmektedir. Lokal faktörler arasında uygunsuz restorasyonlar, dişeti altına uzanan çürükler, dişin anatomik yapısında farklılıklar (kök oluk ve konkavite), maloklüzyonlar, kök rezorpsiyonları ve kemik kaybı sebebiyle furkasyon bölgesinin açığa çıkması gibi plak birikimini kolaylaştıran faktörler yer almaktadır (5). Sistemik faktörler arasında ise, diyabet (26, 27, 28), osteoporoz (28) gibi sistemik hastalıklar, hamilelik sırasındaki hormonal değişimler (28), Down sendromu (29) gibi genetik hastalıklar, AIDS (26, 27) gibi immün sistem hastalıkları ve lökosit disfonksiyonları gibi hematolojik bozukluklar (26, 27) sayılabilmektedir. Bununla birlikte, çevresel faktörler olarak da sigara kullanımı (26-28) ve stres (24, 25) kötü beslenme alışkanlığı (21) ve ileri yaşın (23) periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde risk faktörü olarak karşımıza çıktığı belirtilmektedir.

Periodontitisin başlıca özellikleri, klinik ataşman kaybı ile meydana gelen periodontal doku desteği kaybı, alveoler kemik kaybı, periodontal cep varlığı ve gingival kanamadır (98). Klinik olarak subgingival ve supragingival plak ve diş taşı varlığı, dişetinde şişlik, kızarıklık ve keskin olmayan yuvarlak hatlı dişeti konturları izlenir (99). Çeşitli derinliklerde gözlenebilen ceplere, hem yatay hem de dikey yönde kemik kayıpları eşlik eder. Furkasyon tutulumu, kemik kaybının ilerlediği alandaki dişlerde mobilite ve diş kaybı görülebilir (5, 28). Periodontitiste doku yıkımının esas sebebi plak bakterilerine karşı, konak savunma sisteminin verdiği immünoenflamatuvar yanıttır (29). Doku kaybı nötrofil, monosit, lenfosit, fibroblast ve diğer konak hücrelerinin aktivasyonu ile gelişen konak cevabıyla gerçekleşir (26).

2017 yılında Avrupa Periodontoloji Federasyonu tarafından yapılan Dünya Periodontoloji Çalıştayında yeni sunulan sınıflamada, daha önceden ‘‘agresif’’ ve ‘‘kronik’’ olarak tanımlanmış periodontitis formları tek bir ‘‘periodontitis’’ başlığı altında toplanmıştır (28).

Klinik olarak bir hastanın ‘periodontitis vakası’ olabilmesi şunlara bağlıdır:

İnterdental klinik ataşman kaybı (KAK) ≥ 2 komşu olmayan dişte veya Bukkal veya oral KAK ≥ 3 mm ile birlikte cep derinliği >3 mm; ≥ 2 dişte tespit edilmeli ve var olan KAK, periodontal olmayan; 1) travma kaynaklı gingival çekilme, 2) dişin servikal bölgesine uzanan diş çürükleri, 3) 2.moların distalinde görülen ve 3.moların malpozisyonu veya çekimine bağlı oluşan KAK varlığı, 4) marjinal periodonsiyumdan drene olan endodontik lezyon, ve 5) vertikal kök kırığı varlığı sebeplerinden kaynaklanmamalıdır. Bunun yanısıra çok boyutlu bir periodontitis evreleme (staging) ve derecelendirme (grading) sistemi sunulmuştur.

Evreleme, hastalığın şiddetine ve hastalık yönetimindeki karmaşıklığa bağlıdır (Tablo 1).

Tablo 1. Evreleme Sistemine Dayanan Periodontitis Sınıflandırması Sınıflandırması (28)

Periodontitis Evreleri		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Şiddet	İnterdental Klinik Ataçman Kaybı	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radyografik kemik kaybı	Koronal 1/3	Koronal 1/3	Orta veya apikal 1/3lüye uzanan	Orta veya apikal 1/3lüye uzanan
	Diş kaybı	Periodontal kaynaklı kaybedilen diş yok		Periodontal kaynaklı ≤4 diş kaybı	Periodontal kaynaklı ≥5 diş kaybı
Periodontitis Evreleri		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Kompleksliklik	Lokal	Sondalama derinliği ≤4 mm Genellikle horizontal kemik kaybı	Sondalama derinliği ≤ 5 mm Genellikle horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek olarak Sondalama derinliği ≥6mm Vertikal kemik kaybı ≥3 mm Sınıf II - III furkasyon defektleri Orta kret defekti	Evre III'e ek olarak Çiğneme disfonksiyonu Sekonder oklüzal travma(diş mobilitesi ≥2) Şiddetli alveol kret kaybı Dikey boyut azalmış 20den az diş(10 karşılıklı dişten az)
Boyut ve dağılımı	Tanımlayıcı Bölge	Lokalize (≤%30 diş) , Generalize, Molar-İnsizal Bölge			

Evre I periodontitis, başlangıç periodontitis; gingivitis ve periodontitis arasındaki sınır olarak belirtilmiştir ve ataşman kaybının ilk görüldüğü evredir. Kaybın en çok olduğu bölgede interdental KAK 1-2mm'dir. Koronal üçlüde %15'i geçmeyen radyografik kemik kaybı mevcuttur. Periodontitis sebebiyle kaybedilmiş

diş yoktur. Maksimum sondlama cep derinliği 4 mm veya daha azdır. Çoğunlukla kemik kaybı horizontaldir. Evre I periodontitisli hastalarda kalıcı gingival inflamasyona ve biyofilm disbiyozisine yanıt olarak periodontitis gelişmiştir. Erken tanıya ilaveten, nispeten erken yaşlarda bir dereceye kadar ataşman kaybı görülmesi kişinin hastalık başlangıcına karşı artmış duyarlılığa sahip olduğunun göstergesi olabilmektedir (28).

Bunun yanında periodontitis teşhisinde altın standart olarak kabul edilen periodontal sondlama, erken klinik ataşman kaybını belirlemede yetersiz kalabilmektedir. Tükürük biobelirteçlerinin incelenmesinin ve/veya yeni görüntüleme tekniklerinin kullanılmasının evre I periodontitisin erken teşhisinde faydalı olabileceği vurgulanmıştır (28).

Evre II periodontitis, orta şiddette periodontitis, dikkatli bir klinik periodontal muayene ile belirlenen periodontitisin diş destek dokularında neden olduğu karakteristik hasarların görüldüğü yerleşmiş periodontiti temsil etmektedir. Kaybın en çok olduğu bölgede interdental KAK 3-4 mm'dir. Koronal üçlüde % 15-33 arasında radyografik kemik kaybı mevcuttur. Periodontitis sebebiyle kaybedilmiş diş yoktur. Maksimum sondlama cep derinliği 5 mm veya daha azdır. Çoğunlukla kemik kaybı horizontaldir. Bu evrede, tedavi pek çok vakaya göre basit olsa da, evre II hastanın standart tedaviye verdiği yanıt dikkatli değerlendirilmelidir. Hastalığın derecesi ve hastanın tedaviye verdiği yanıtı göre hastaya özgü daha kapsamlı tedavilere yönlenebilir (28).

Evre III periodontitis, şiddetli periodontitis, ataşmanda anlamlı bir hasar söz konusudur ve tedavi edilmezse diş kaybı görülebilmektedir. Bu evre, kökün orta üçlüsüne ilerlemiş derin periodontal lezyonlarla karakterizedir ve derin kemikiçi defektlerin varlığı sebebiyle tedavisi karmaşıktır. Kaybın en çok olduğu bölgede interdental KAK 5mm veya daha fazladır. Kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanan radyografik kemik kaybı mevcuttur. Periodontitis sebebiyle en çok 4 diş kaybedilmiştir. Sondlama cep derinliği 6 mm veya daha fazladır. 3 mm veya daha fazla vertikal kemik kaybı görülür. II. veya III. derece furkasyon tutulumu ve orta derece kret defekti mevcuttur (28).

Evre IV periodontitis, periodontal destek dokuda ciddi hasar oluşmuştur. Anlamlı derecede diş kaybı ve sonucunda çiğneme fonksiyonunun kayıp ortaya çıkar. Kaybın en çok olduğu bölgede interdental KAK 5 mm veya daha fazladır. Kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanan radyografik kemik kaybı mevcuttur. Periodontitis sebebiyle en az 5 diş kaybedilmiştir. Periodontitis kontrol altına alınmaz ve rehabilite edilmez ise dentisyonun kaybedilme riski vardır. Bu evre kökün apikal üçlüsüne ilerlemiş derin periodontal lezyonlarla veya çoklu diş kayıplarıyla karakterizedir (28).

Sekonder okluzal travmaya bağlı diş hipermobilitesi ve diş kaybına bağlı çiğneme fonksiyonu bozuklukları ile sıklıkla komplike bir durumdur. Tedavi yaklaşımı çiğneme fonksiyonunun stabilizasyonu/restorasyonu şeklinde olmalıdır.

Tanıdaki evrelemeden bağımsız olarak, periodontitis ilerlemesi bireylerde farklılık gösterebilir ve bazı hastalarda tedaviye yanıt daha az olabilir. Genel sağlık veya sistemik hastalık varlığı bu durumu etkileyebilir veya etkilemeyebilir. Son yıllarda doğrulanmış risk değerlendirme araçları ve bireysel risk faktörlerinin varlığı, dişlerin kaybı ile ilişkilendirilerek periodontitis ilerleyişi ve diş kaybetme riskini tahmin edebilmenin mümkün olduğu gösterilmiştir (28).

Geçmişte, periodontitis ilerleme derecesi özel periodontitis formları tanımlanarak sınıflandırma sistemine dahil edilmiş ve bu tanımlamada yüksek ilerleme hızı veya erken yaşlarda görülen şiddetli doku yıkımı referans alınmıştır (29). Son çalışmada bu tür periodontitis formlarının kendine özgü bir patofizyolojiye sahip olduğunu gösteren bir kanıt bulunmadığı, daha ziyade çok faktörlü bir hastalık modelindeki risk faktörlerinin karmaşık etkileşimleri bu hastalarda periodontitis fenotipini açıklayabileceği belirtilmiştir. Bu bağlamda periodontitisin biyolojik derecesinin (risk veya gerçek progresyon) belirlenmesi için bir çerçeve sağlamak yararlı görünmektedir (29).

Periodontitis için belirlenmiş risk faktörlerinden olan sigara ve kontrol altında olmayan diyabetin, hastalığın ilerleme oranını etkilemektedir ve hastalığın bir sonraki evreye geçişine sebep olabilir. Obezite, spesifik genetik faktörler, fiziksel

aktivite veya beslenme gibi yeni ortaya çıkan risk faktörleri değerlendirmeye katkıda bulunabilir. Bu nedenle vaka tanımlanırken esnek bir yaklaşım gereklidir. Hastalık şiddetini değerlendirirken hasta yaşı da bireysel duyarlılığın seviyesini gösteren indirek bir parametredir. İdeal olmasa da - erken yaşta ileri seviye hastalık ve geç yaşta minimal hastalık – konsepti klinik uygulamada ve risk değerlendirme araçlarında yüksek duyarlılığa sahip veya nispeten dirençli bireyleri tanımlamak için kullanılmıştır. Hasta yaşının kök çevresindeki alveolar kemik kaybına oranlandığı bir model de mevcuttur. Bu model uzun dönemde hastalık progresyonunun değerlendirmesinde intraoral radyografilerde kullanılarak uygulanmış (26, 27) ve daha sonra periodontal risk değerlendirme sistemin konseptine dahil edilmiştir (28, 29). Daha yakın bir zamanda bir bireyin KAK şiddetiyle yaşı da karşılaştırılmış (28). Geniş bir popülasyondan elde edilen bu bilgiler KAK için bir yaş standardı belirlemek için değerlendirilebilir ve yaş grubu ortalamasına göre daha fazla doku kaybı gösteren bireylerin hastalık ilerleyişi açısından artmış risk altında olduğu belirtilebilmektedir (29).

Ayrıca biobelirteçlerin periodontitisin erken saptanmasında katkıda bulunabileceği ve periodontitisin derecelendirilmesinde önemli yardım sağlayabileceği belirtilmiş, önerilen çerçevede periodontitisin vaka tanımlama sisteminde onaylanmış biobelirteçlerin kullanılmasına izin verilmiştir.

Derecelendirme sistemi, yeni bildirilen risk faktörlerine, biobelirteçlere vb. kanıtlara adapte edilebilen esnek bir sistemdir. Bu sistem, hastalığın ilerleme hızının dikkate alınmasını sağlar. Tablo 2’ de periodontitisin ilerlemesinde doğrudan ve dolaylı kanıtların primer kriter olarak varlığına dayanan periodontitis derecelendirme sistemi gösterilmiştir. Doğrudan kanıt, hastanın eski radyografilerinin gözlemlerine dayanmaktadır. Dolaylı kanıtlar, dentisyondaki en kötü etkilenmiş dişin kemik kaybının yaşa göre değerlendirilmesine dayanır. Bu değer, ölçülen kemik kaybının kök uzunluğuna yüzdesinin yaşa bölünmesiyle elde edilir. Periodontitis derecesi risk faktörlerinin ortaya çıkmasına göre modifiye edilebilir (28).

Tablo 2 Periodontitis derece sınıflandırması (28)

Periodontitis Derecesi		Grade A: Yavaş ilerleme	Grade B: Orta hızla ilerleme	Grade C: Hızlı ilerleme	
Birincil Kriterler	İlerlemenin doğrudan kanıtları	Veri analizi (Radyografik kemik kaybı veya Klinik ataçman kaybı)	5 yıl sonunda bir kayıp yok	5 yıl sonunda <2 mm kayıp	5 yıl sonunda ≥2 mm kayıp
	İlerlemenin dolaylı kanıtları	Kemik kaybı% / yaş	<0.25	0.25 – 1.0	> 1.0
		Vaka fenotipi	Düşük seviyeli yıkıma sebep olan ağır biyofilm	Biyofilm miktarı ile orantılı yıkım	Biyofilm miktarına göre abartılı yıkım. Hızlı ilerleyen ve erken başlangıçlı spesifik hastalık dönemlerini düşündüren modeller(örn. molar-insizal bölge)

Periodontal derecelendirme A,B ve C olarak üç ayrı seviyeye ayrılmıştır. Klinisyenler, orta dereceli bir ilerleme oranını (derece B) varsayarak derecelendirmeye yaklaşabilir, ardından prognozu ve buna göre de dereceyi değiştirebilecek doğrudan ve dolaylı olan kanıt veya risk faktörlerini değerlendirebilirler (29).

2.2. Periodontal Hastalık Etiyolojisi

Periodontal hastalıklar, patojen bakterilerin diş ve etrafındaki dokulara adezyonu ve kolonizasyonu yoluyla oluşan enflamatuvar hastalıklardır (21). Patojenik yapıda bir biyofilm mevcudiyedi periodontitisin oluşması için şarttır; fakat tek başına hastalık yapmak için yeterli olmamaktadır. Periodontal hastalık, biyofilm ve enflamasyona karşı konak savunma sistemi arasındaki kompleks bir çok

etkileşimden kaynaklanmakta ve bu etkileşimlerin periodontal doku yıkımının % 80'ini oluşturduğu düşünülmektedir (22).

2.2.1. Mikrobiyal dental plağın rolü

MDP çeşitli bakterilerin ekstraselüler yapışkan madde içine girerek organize olması sonucu oluşan bir biyofilmdir. Birçok biyofilmin belli başlı ortak yapısal özellikleri olmasıyla birlikte biyofilmler bireyden bireye ve biyofilmin türleri arasında bile farklılık gösteren heterojen yapılardır. Genel olarak bir biyofilm topluluğu; bakteri mikrokolonileri, ekstraselüler matriks, su kanalcıkları ve basit bir iletişim ağından oluşmaktadır (23). Su kanalcıkları aracılığıyla atık ürünler uzaklaştırılırken, besinlerin biyofilmin derin katmanlarına ulaşması sağlanır (24).

MDP, mineralize olmayan, diş yüzeyi, sabit restorasyonlar ve hareketli protezler gibi ağız içindeki sert yüzeylere yapışan, filamenter formların baskın olduğu yapısal bir organizasyon gösteren, tükürük glikoproteinlerinden ve ekstraselüler mikrobiyal ürünlerden türetilen organik bir matriksle kaplı bir kompleks yapı olarak tanımlanmıştır (25). MDP'nin yüzeylerini kaplayan ekstraselüler matriks (ESM), dental plağın hava-su spreyiyle uzaklaştırılmasına imkan sağlamayan oldukça dayanıklı bir yapıdır (26). Diş taşı ise dental plağın mineralize olup sertleşmiş şeklidir ve genellikle üzeri mineralize olmamış dental plak ile kaplıdır (27).

Dental plak, diş yüzeyinde dişeti sınırına olan konumuna göre supragingival ve subgingival olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (28).

1. Supragingival plak, dişeti sınırında veya üst tarafında bulunur. Dişeti marjinine doğrudan temas ediyorsa marjinal plak olarak adlandırılmaktadır. 2. Subgingival plak ise dişeti sınırının alt tarafında, diş ile dişeti cep epiteli arasında bulunmaktadır.

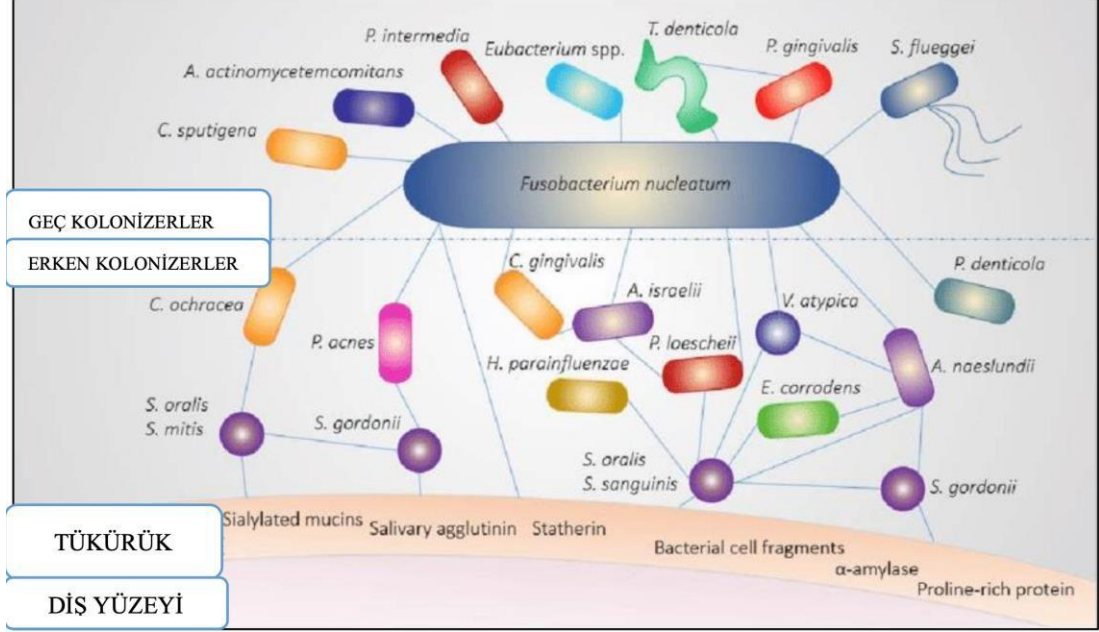
Subgingival plak içeriği, kan ürünlerinin lokal olarak varlığı ve anaerobik ortamın düşük redüksiyon-oksidasyon (redoks) potansiyeli sebebiyle supragingival plak içeriğinden farklı olmaktadır. Subgingival plağın apikal kısmında spiroketler, koklar ve çubuklar hakim hücre grubuyken, koronal kısımda daha çok filamentler

grup yer almaktadır ve plak içeriği cep derinliğine bağı olarak değişmektedir. Plak içeriğinin alana özgü olması periodontal hastalıklarla oldukça ilişkilidir ki, marjinal plak varlığı gingivitis oluşumu için en önemli faktörken; supragingival ve dişle ilişkili subgingival plak varlığı diştaşı ve kök çürüğü oluşumunda, yumuşak dokuya yakın subgingival plak varlığı ise doku yıkımıyla karakterize periodontitis oluşumunda etkin rol oynamaktadır (27).

Yapılan çalışmalarda oral hijyen prosedürlerinin uygulanmasını takiben kısa süre içerisinde bakterilerin diş yüzeylerinde kolonize olabildiğı gösterilmiştir. Günler içerisinde ise gingivitisin mikroskopik ve klinik belirtileri ortaya çıkmaktadır. Fakat oral hijyen prosedürlerinin yeterli şekilde sağlanması sonucunda enflamasyon geriler ve sağlıklı duruma dönüş sağlanmaktadır. Bakteri plağı gingivitise neden olmakla birlikte, periodontitis gelişimi konak yanıtına bağı değişmektedir. Konak yanıtını ise hastanın sistemik durumları, hormonlar, genetik faktörler, kullandığı ilaçlar ve beslenme gibi birçok faktörden etkilenmektedir (27).

2.2.2. Periodontal hastalığın mikrobiyolojisi

Oral kavitede 700'den fazla bakteri türü tespit edilmiştir (29). Bunların büyük kısmı mukoza ve diş yüzeylerinde kolonize olup biyofilm denilen içinde çok çeşitli türleri barındıran üç boyutlu bir kompleks yapı içinde yer almaktadır (29, 30). Bakterilerin % 99'undan fazlasının canlılığını biyofilm içinde sürdürdüğü görüşü kabul edilmektedir (30). Serbest şekilde canlılığını sürdürebilen bakterilere ise planktonik bakteriler adı verilmektedir (28). Biyofilm içinde bulunan bakteriler arasında fiziksel temas, metabolik değişim, genetik bilgi alışverişi veya çoğunluğu algılama (quorum sensing) gibi yollarla çeşitli ilişkiler kurulabilmektedir (28). Bu durum, duyarlı bakterilerin bir biyofilm içinde bulunduğu takdirde çeşitli inhibitörlerden farklı metabolik stratejiler oluşturarak kaçabilmesini sağlamaktadır (29). Biyofilm içinde yaşayan bakterilerin, planktonik bakterilere göre antimikrobiyal ajanlara 1000 kat daha dirençli olduğu ortaya konulmuştur (27).



Şekil 1 Oral Bakteri Kolonizasyonu (29)

Bir biyofilm olan MDP oluşumu, tükürük ve DOS kaynaklı glikoproteinlerin, fosfoproteinlerin, prolin ve histidinden zengin proteinlerin ve amilaz gibi enzimlerin temiz diş yüzeylerine yapışarak pelikül olarak adlandırılan yapıyı oluşturmasıyla başlamaktadır. Pelikül, bakterilerin dişin dış yüzeylerine tutunmasını sağlamaktadır. Pelikül kaplı diş yüzeyine ilk olarak adhezinleri yoluyla actinomiçes ve streptokok türleri gibi gram pozitif fakültatif bakteriler tutunur ve bu bakteri türlerine erken kolonizerler adı verilmektedir (21). Daha sonra *Fusobacterium nucleatum* (*F.nucleatum*), *P. gingivalis*, *T. forsythensis*, *T. denticola* ve *A.actinomycetemcomitans* gibi yüksek patojenik özellikleri bulunan bakteriler erken kolonizelere tutunarak ikincil kolonizasyonu oluşturmaktadırlar (22). *F.nucleatum* erken kolonize olan bakterilerle geç kolonize olanlar arasında bir köprü görevi oluşturmaktadır (21). Bakterilerin bu şekilde birbirine tutunmasına “koagregasyon” adı verilmektedir (23). Dental plak

oluşumunun başlangıcında gram-pozitif aerob bakteriler baskın türü oluştururken ilerleyen dönemde gram-negatif anaeroblar baskın tür haline gelmektedir (124).

Periodontal olarak sağlıklı bölgelerde ağırlıklı olarak fakültatif anaerob

bakteriler; *Actinomyces*'ler, *A. viscosus* ve *Actinomyces naeslundii* (*A. naeslundii*) ve

Streptococcus'lar *Streptococcus sangius* (*S. sangius*) ve *Streptococcus mitis* (*S. mitis*) gözlenmektedir. Az sayıda gram negatif türler, hareketli bakteriler ve spiroketler de yer aldığı gösterilmiştir (25, 26).

Yalnız dental plağa bağlı gelişen gingivite %56 gram pozitif ve %44 gram negatif türler bulunmakta ve bunların %59 fakültatif, %41'i anaerobiktir. Gram pozitif türler içinde *S. mitis*, *S. sangius*, *S. oralis*, *S. intermedius*, *A. naeslundii*, *A. viscosus* ve *Peptostreptococcus micros* (*P. micros*) yüksek yoğunlukta, gram negatif türler içerisinde ise; *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *Veillonella parvula* (*V. parvula*), *Capnocytophaga*, *Haemophilus* ve *Campylobacter* türleri yüksek yoğunlukta bulunmaktadır (26, 27).

Periodontal hastalık yapıcı bakterilerin birçoğu gram-negatif anaerobik türler olmaktadır. Periodontal doku hasarından esas olarak sorumlu olan bakteriler *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *T. forsythensis*, *A. actinomycetemcomitans* ve *T. denticola* olduğu gösterilmiştir (27).

Periodontitiste yoğun olarak *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythensis*, *E. corrodens*, *C. rectus*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans*, *Treponema* ve *Eubacterium* türleri bulunabilmektedir. Aktif periodontal hasarın görüldüğü bölgelerde *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *C. rectus*, *T. forsythensis* ve *F. nucleatum* türleri daha fazla gözlenmektedir (26, 27).

Periodontitis patogeneğinde çok çeşitli mikroorganizmaların birlikte rolü olduğu gösterilmiştir. Bu çeşitlilik sebebiyle periodontitisin teşhisi ve tedavisinde ciddi zorluklarla karşılaşmaktadır. Tanı için değerlendirilen yaklaşık 40 mikroorganizmanın hangisinin patojenesinin diğlerinden daha yüksek olduğu kesin olarak kanıtlanamamıştır. Tedavide ise olası periodontopatojenlerin ortadan kaldırılması veya azaltılması için çeşitli uygulamalar denenmiştir. Fakat hastalığa sebep olan birkaç farklı tür bulunacağından ve bunların aynı antimikrobiyal tedaviye eşit derecede duyarlı olamayabileceğinden uygun antimikrobiyal tedavinin de belirlenmesinde zorluklar gözlenir (21).

2.2.3. Bakteri- konak etkileşiminde bakterilerin rolü

Periodontal hastalık oluşum sürecinde enflamasyon kaynaklı doku yıkımı, çeşitli sinyal molekülleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bunlar subgingival mikrobiyaya ve konak immün yanıtı kaynaklı moleküller olarak ikiye ayrılmaktadır. Bakteri kaynaklı moleküller, enflamasyonun başlaması ve devam etmesinde önemli roldeyken, esas doku yıkımından sorumlu olanın konak yanıtı olduğu gösterilmiştir (30).

Mikrobiyal virulans faktörleri

Gram negatif kırmızı kompleks bakterileri, konakçı defansını nötralize etmeyi amaçlayan ve periodontal dokuları yıkıma uğratan çok sayıda güçlü virulans faktörlerine sahiptir (27). Konağın bu bakteri ve ürünlerine verdiği yanıt sonucu periodontal hastalık olarak bilinen lokal doku yıkımı gerçekleşmektedir (26).

Hajishengallis ve ark.'nın yaptığı bir in vivo çalışmada, patojenlerden arındırılmış farelere *P. gingivalis* oral yolla aşılansmış ve bu patojenin toplam mikrobiyotanın % 0,1'den küçük bir bileşeni olmasına rağmen kommensal bakterilerin sayı ve organizasyonunu değiştirerek periodontal kemik kaybına neden olduğu ortaya konmuştur (22). Bu şekilde konak bağışıklık sistemini baskılayıp dental plağın mikrobiyal içeriğini değiştirerek periodontal kemik kaybı oluşturan *P. gingivalis*, anahtar patojen olarak kabul edilmektedir (23). Bu patojenin konak savunmasını engelleyebilecek mekanizmaları şu şekilde belirtilebilir (24):

- Toll-benzeri reseptör (TLR) cevabını etkileme
- Interlökin 8 (IL-8) yıkımı
- Kompleman sisteminin bozulması
- Lipopolisakkaritler

Lipopolisakkaritler (LPS'ler) gram negatif bakterilerin dış membranında bulunan, bir lipit (lipit A) ve bir polisakkarit bileşiminden oluşan büyük moleküllerdir. LPS'ler, bakterilerin yapısal bütünlüğünün korunmasında önemli bir göreve sahip olup aynı zamanda memelilerde kuvvetli immün yanıt oluşturmaktadırlar. Memelilerin immün sistemleri, TLR'ler aracılığıyla LPS'yi tanımaktadırlar (21).

TLR-4, gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan LPS'leri tanır. CD14, LPS'nin bakteri membranından ayrılarak MID-2 ye bağlanmasını sağlar. MID2, TLR4 ile kompleks oluşmasını sağlayan proteindir (22). TLR, sinyal mekanizmasının aktivasyonu proenflamatuvar sitokinler ve nitrik oksitin üretimini uyarır ve böylece doğal immün sistemin elemanları olan makrofajları aktive ederler. İlerleyen dönemde TLR'nin uyarılmasıyla dendritik hücre aktivasyonu gerçekleşmekte ve bir dizi olay sonucu edinilmiş immün sistemin anahtar parçası olan T hücreleri aktive olmaktadır (23, 24). LPS'ler periodontal dokulardaki enflamatuvar yanıtın başlatılması ve devam ettirilmesinde kilit rol oynayan bileşenlerdir (140).

Gram pozitif bakterilerin hücre membranlarında ise lipoteikoik asit bulunmaktadır. Lipoteikok asit de CD-14 aracılığıyla TLR-2 tarafından tanınır ancak buna karşı oluşan immün yanıt LPS'lere oranla oldukça azdır (25). Periodontal hastalıklarda önemli yere sahip olan *P.gingivalis*'in ise, hem TLR-2 hem de TLR-4 tarafından tanınan atipik bir LPS yapısı bulunmaktadır (25).

Başta *P.gingivalis* olmak üzere bazı bakteri türlerinin yüzeylerinde bulunan 'fimbria' ların da insan dişeti epitel hücrelerindeki TLR-2 tarafından

tanındığı ve IL- 8 üretimini uyararak periodontal hastalık seyrinde rol oynadığı gösterilmiştir (26).

Bakteriyel enzimler ve zararlı bileşikler

Periodontal hastalık yapıcı bakterilerin virulans faktörleri arasında, doku hasarına doğrudan etki eden çeşitli metabolik ürünler salgılamaları da yer almaktadır. Bunların içinde amonyak (NH₃) ve hidrojen sülfür (H₂S) gibi zararlı bileşikler (26) ve bütirik asit ve propionik asit gibi kısa zincirli yağ asitleri de bulunur. Kısa zincirli yağ asitleri gram-negatif anaerob bakterilerin sık görülen metabolitleridir (27). Bu bileşikler DOS içeriğinde periodontal hastalığın şiddetiyle orantılı miktarlarda tespit edilebilirler (29). Konak hücreleri üzerinde yıkıcı etkilere sahip olan bütirik asit, T ve B hücrelerinde ve gingival fibroblastlarda apoptozisi indükler (27). Aynı zamanda bütirik ve propionik asitler insan endotel hücrelerinin ve gingival fibroblastların büyüme ve proliferasyonunu engellemektedirler (27). Yapılan çalışmalarda kısa zincirli yağ asitlerinin lenfosit proliferasyonunu, sitokin üretimini (29) ve PMNL'lerin kemotaksisini engellediği ortaya konmuştur (30).

Bir başka çalışmada ise kısa zincirli yağ asitlerinin sağlıklı bireylerin dişetlerine uygulandığında DOS akışını, PMN göçünü, subgingival sıcaklık derecesini ve DOS'taki IL-8 üretimini arttırarak enflamatuvar cevabı uyardığı bildirilmiştir (30).

Plak bakterileri aynı zamanda kollajen, elastin ve fibronektin gibi periodonsiyumun yapısal proteinlerini parçalayan proteazlar ürettiği gösterilmiştir (152). Bakteri proteazları, proteinleri parçalar ve böylece bakterilerin beslenmesi için gereken peptitleri, aminoasitleri ve demiri oluşturmuş olurlar. Bakteriyel proteazlar aynı zamanda konak yanıtını engelleyip doku bütünlüğünü bozarak dokulara mikrobiyal invazyonu kolaylaştırmaktadırlar (26).

P.gingivalis gingipain olarak bilinen periodontal patogeneizde rol oynayan iki tip sistein proteaz üretmektedir . Gingipainler immün–enflamatuvar cevabı bozup immün sistemi modüle ederek doku yıkımını arttırmaktadırlar (27).

Bazı bakterilerin konak savunma sistemini etkisiz hale getirebilen virülans faktörleri de bulunmaktadır. Bunlar arasında belli türlerin konağın fagositik hücrelerinin aktivitelerini engellemek için ürettikleri immünglobulinleri parçalayan proteazlar, *A.actinomycescomitans*'ların ürettiği konak savunma hücrelerini öldüren lökotoxinler gösterilebilmektedir (21).

Mikrobiyal invazyon

Bakterilerin periodontal dokulara invazyonu uzun süre tartışılrsa da çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Mikroskopik incelemelerde sağlıklı bireylerin bukkal epitel hücrelerinin periodontal hastalık yapıcı bakterileri içeren bir hücre içi mikrobiyotaya sahip olduğu gösterilmiştir (22). Periodontitisli hastalarda yapılan histolojik incelemelerde de cep epitelinde ve hücrelerarası boşluklara çeşitli bakterilerin penetrasyonu gözlenmiştir (23). *P.gingivalis* ve *A.actinomycescomitans*'ın bağ dokusuna kadar invaze olduğu (24, 25) ve hatta *A.actinomycescomitans*'ın epitel hücreleri içine yerleşerek burada kalabildiği (26) belirtilmiştir. *F. Nucleatum*'un da konak epitel hücrelerine invaze olarak invazyon yeteneği olmayan bakterilerin dokulara girişini sağladığı rapor edilmiştir (26).

Bakterilerin bu şekilde dokuya invazyon özellikleri sebebiyle yalnızca mekanik debridmanın yeterli olamayacağı, ek olarak ilaç veya lazer uygulamaları gibi terapötik yöntemlerin kullanılmasının faydalı olabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (26, 27).

2.2.4. Bakteri- konak etkileşiminde konak cevabının rolü

Periodontal hastalıkların başlaması ve ilerlemesiyle birlikte periodontal doku hasarının gerçekleşmesinde en önemli etkenin dental plak içeriğindeki bakteriyel yüke karşı oluşan konak yanıtının neden olduğu belirtilmiştir (5). Belirli

mikroorganizmaların periodontal hastalığın ilerleyici tiplerinde etkin olduğu kanıtlanmışken, bunun yanı sıra hastalığın ilerlemediği kişilerde de bu mikroorganizmaların saptanabilmesi, periodontitis gelişiminin bakterilerin varlığından ziyade, konağın bağışıklık ve enflamatuvar yanıt sürecinin bir sonucu olduğunu göstermektedir (30).

Periodontal hastalığın başlamasında, belirli periodontopatojen mikroorganizmaların varlığı gereklidir fakat doku hasarının miktarı ve şiddeti, büyük oranda mikrobiyal yüküle konak arasındaki etkileşimlere bağlıdır. Bu etkileşimler, dental biyofilmin mikrobiyal içeriği ve konağın immün cevabına göre bireyden bireye değişkenlik gösterebilir ve bu da periodontal doku yıkımının şiddetinin bireyler arasında gösterdiği farklılığı açıklayabilmektedir (5).

İmmünoenflamatuvar yanıt

Konak, dişeti oluşuna yerleşen biyofilmlerden gelen bakteriyel atağı kontrol altına alabilmek için kronik immünoenflamatuvar bir yanıt geliştirmektedir (23). Bakteriyel ataklara karşı periodontal dokuların oluşturduğu ilk enflamatuvar yanıt, patolojiden ziyade, bir fizyolojik savunma mekanizması olarak düşünülmektedir (166). Oluşan bu konak yanıtı, periodonsiyumu bir taraftan bakteri ataklarına karşı koruyup patojenlerin derin dokulara yayılmasını engellerken, bir taraftan da çevresindeki hücrelere ve ekstraselüler matrikse zarar vererek dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinde yıkıma sebep olmaktadır(24).

Periodontal hastalıkta, mikroskobik olarak birleşim epitelinin altındaki bağ dokuda izlenen akut enflamatuvar olaylar zinciri şu şekilde sıralanabilir:

- Kan damarlarında vazodilatasyon meydana gelir.
- Takip eden bir hafta içerisinde veya plak birikiminden sonra en erken 2 gün içerisinde nötrofiller kan damarlarının duvarlarına yapışır (marjinasyon).
- Nötrofiller başta olmak üzere lökositler damar duvarından migrasyon yaparak damarı terk ederler (diapedez, emigrasyon).

- Damar dışına çıkan lökositlerin bağ dokusunda, birleşim epitelinde ve dişeti oluğundaki miktarlarında artış gözlenir. Bununla birlikte dişeti oluğunda eksüdasyon varlığı ve ekstrasvasküler proteinler ortaya çıkar (5).

Bakteriyel biyofilme karşı oluşan immün yanıt, doğal immün sistemin veya adaptif immün sistemin bir parçası olarak kabul edilen hücresel, moleküler ve organ düzeylerindeki etkileşimlerden meydana gelmektedir. İmmün yanıtın komplike biyolojik ağlar içerdiği, bu ağlarda patojen tanıma, doğal immünite ve adaptif immünitenin birbirleriyle ilişki içinde olduğu ve karşılıklı olarak birbirlerine bağımlı olduğu düşünülmektedir (26). İnsan vücudu eğer enfeksiyonu durdurmak için doğal ve adaptif immün cevabı uygun biçimde oluşturamazsa hemostaz sağlanamamakta ve enflamasyon kronikleşmektedir (27).

Doğal immünite

Doğal immünite, enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattı olan, patojenlerin konak doku ve hücrelerinin içine girişini önlemeye yönelik çeşitli mekanik, kimyasal ve mikrobiyolojik bariyerler içermektedir. Tükürük, DOS ve oral mukozanın epitelyal keratinositleri, oral kavitenin altta yatan dokularını ve özellikle de periodonsiyumu koruyan bariyerler olarak sayılabilirler. Doğal immün yanıt, sınırlı özgünlüğe sahip olan kalıtsal faktörler tarafından belirlenmektedir. Bir patojene önceden maruz kalmanın sonucu olarak değişmez veya gelişmemektedirler (5).

Bakteriyel ürünler dokulara geçtiğinde, doğal immün yanıtın hücresel ve moleküler elemanları aktifleşmektedir. Patojenin tanınması, efektör hücre olan nötrofillerin ve kompleman sistem moleküllerinin toplanması doğal immün yanıt etkinliğinin temelini oluşturmaktadır. Doğal immün yanıt çok çeşitli sitokinler, kemokinler ve hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla düzenlenmekte ve doğal immünitenin uyarılması sonucu enflamasyon gelişimine sebep olmaktadır (5).

Doğal immün sistem, hemen harekete geçer (birkaç dakika içinde) ve

enfeksiyonun ilk başlangıcında (ilk saatleri veya günlerinde) gerekli olan savunmadan sorumlu olmaktadır. Erken dönemde gerçekleşen bu immün yanıtının oluşmasından sorumlu hücreler şu şekilde sayılabilir (5):

- Makrofajlar ve polimorfonükleer hücreler: Fagositik hücreler olarak temel görevleri mikroorganizmaları yutup yok etmektir.

- Dentritik hücreler: Antijen sunan hücrelerdir ve kazanılmış bağışıklığı aktive ederek doğal ve kazanılmış bağışıklık arasında köprü oluştururlar.

- Doğal katil hücreler: Farklılaşmış (örneğin tümör hücreleri) veya virüs bulaşmış konak hücrelerini tanıyan ve öldüren doğal sitotoksik lenfositlerdir.

Doğal immünite daha çok enfeksiyonun akut döneminde etkiliyken ilerleyen dönemlerinde kazanılmış immünite daha etkin rol oynamaktadır. Bununla birlikte doğal immünite, kazanılmış immünitenin aktifleşerek daha etkin bir şekilde fonksiyon göstermesini sağlamaktadır. Adaptif ve doğal immün yanıtlar, enfeksiyonlara karşı konak savunma sisteminin birlikte işlev gören parçalarıdır. Yani adaptif immünite etkinleştikten sonra doğal immünitenin işlevsiz hale gelmesi söz konusu olmamaktadır (29).

Adaptif immünite

Doku yaralanması ve enflamasyon durumunda, dokularda spesifik olmayan doğal immün cevabın yanı sıra daha spesifik olan adaptif immün cevap da meydana gelmektedir (21). Adaptif immün sistem, belirli mikroorganizma ve toksinlere özgü antikorları ve lenfositleri sunan sistemdir (27). Adaptif immün sistem hücreleri patojenleri tanımakta ve ilerde patojene yeniden maruz kalma durumunda daha kuvvetli bir immün yanıtın meydana gelmesini sağlamaktadırlar. Adaptif immün sistemin başlıca görevleri; antijenleri tanımak, spesifik patojenlere karşı bir enflamatuvar yanıt oluşturmak ve enfeksiyona yeniden maruz kalınması durumunda patojenin antijenik yapısını hatırlamak olarak sayılabilir (22).

Bu sistemde görevli esas hücreler, antijene özgü T ve B lenfositlerdir. Antijen sunan hücreler (ASH) ile T ve B lenfositlerin etkileşimleri sonucunda gerçekleşen adaptif immün yanıt, daha yavaş seyirlidir (5). T lenfositler farklılaşarak antijen sunan, yardımcı ve sitotoksik T lenfositlerine dönüşmektedirler. B lenfositler ise hücre dışı mikroorganizmaları öldürebilmek için immünglobulin salgılamaktadırlar (170).

Gingivitis ve stabil periodontal lezyonlarda, periodontal doku içindeki lökositlerin büyük kısmını T hücreleri oluşturmakta ve bu hücreler biyofilmin mikrobiyal atağına karşı doku hemostazını korumaktadırlar (23). Aktif periodontitiste B hücreleri ve plazma hücreleri baskın hale gelir ve hastalığın ilerlemesi ve cep oluşumundan sorumlu tutulabilirler (21).

Kompleman sistemi

Kompleman sistemi, vücudun esas savunma sistemlerinden biri olup, enflamasyon gelişiminde önemli role sahiptir. Kompleman sistem, 16 serum proteininden meydana gelmektedir (24). Kompleman proteinlerinin büyük kısmı proteolitik enzimlerdir ve bunlar birbiri ardına etkin hale gelerek 'enzimatik şelale' olarak tanımlanan bir mekanizmayla kompleman sistemini aktif hale getirmektedir (169).

Kompleman sisteminin aktivasyonunda, sistemin en kritik proteolitik aktivasyon basamağı olan C3'ün aktivasyonunda birleşen 3 farklı yol bulunmaktadır. Bunlar; klasik, alternatif ve lektin yoludur (25). Klasik yol, hümmoral edinsel immünitenin bir parçası olarak kabul edilen antikorların mikroorganizmalara veya başka antijenlere bağlanmalarıyla uyarılır. Alternatif yol, doğal immünitenin bir parçasıdır ve patojen yüzeyinde komplemanın aktivasyonu için antikordan bağımsız bir mekanizma seyredir. Lektin yolu ise mikroorganizmaların yüzeylerinde yer alan glikoproteinlerin, mannoz bağlayıcı lektin olarak adlandırılan bir plazma proteinine bağlanmasıyla aktive olmaktadır. C3'ün ana proteolitik parçası olan C3b'ye ayrışması kompleman sisteminde esas olaydır (25). C3b mikroorganizma yüzeyini sararak fagositik hücrelerin yüzeyinde bulunan C3b reseptörleriyle tanınmasını ve

böylece bu hücreler tarafından fagosite edilmesini sağlar. Mikroorganizmaların, fagositik hücre yüzeyindeki reseptörler aracılığıyla tanınan moleküllerle sarılmasına 'opsonizasyon' adı verilir (21).

Kompleman sisteminin anaflotoksin olan C3a ve C5a proteolitik ara ürünleri, lökositlerin ve mast hücrelerinin toplanmasını sağlayarak vasküler değişiklikleri dolaylı yoldan uyarırlar (24). Kompleman sistemi, T ve B hücrelerini aktive ederek doğrudan veya antijen sunan hücreleri etkileyerek doğal ve adaptif immünite arasında köprü kurmada önemli göreve sahiptir (25).

Kompleman sisteminin üç aktivasyon yolu farklı başlangıç şekilleri gösterse de son evrede C3'ün C3b'ye dönüşümü ortaktır. Bu dönüşüm terminal litik membran saldırı kompleksi (MAC) olarak adlandırılan C5-C9 aktivasyonunu sağlar (26). Bu sistem enzimatik olmayan, mikroorganizmaların membran yapısının bozulmasına ve litik ölümlerine neden olan bir sistemdir (26). MAC patojenlerin hücre membranına girerek, membranın geçirgenliğini bozar ve böylece mikroorganizma osmotik olarak erir veya apoptoza uğrar (27).

Özet olarak kompleman sisteminin görevleri şu şekilde sayılabilir:

1. Opsonizasyon ve hücre uyarımı
2. Kemotaksis ile fagositlerin çekimi
3. Adaptif immün yanıtın yönlendirilmesi
4. MAC ile doğrudan mikrobiyal lizis

Periodontitisli hastaların dişeti oluşu sıvısında, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında aktif kompleman elemanları sayıca anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. C5a'nın vazodilatasyon, vasküler geçirgenliği artırma, enflamatuvar eksüdanın akışı ve nötrofillerin kemotaksis yoluyla toplanması olaylarını indüklemesiyle lokal kompleman aktivasyonunun periodontal enflamasyonun organizasyonunda etkin rol oynadığı düşünülmektedir (26).

2.3. Sigara

Sigara içmek vücuttaki hemen hemen her organ için zararlıdır ve yaşam kalitesini azaltan birçok hastalıkla ilişkilidir. Kırk yıllık takibi yapılan prospektif longitudinal bir çalışmada; sigara içenlerin %50'sinin, sigara kullanımı ile ilişkili hastalıklardan öldüğü gösterilmektedir (31). Sigara içenler, tütün tüketiminin bir sonucu olarak erken ölme riski altındadır (sigara içmeyenlere göre ortalama 10 yıl daha erken). Tütün dumanı binlerce zararlı kimyasal içerir ve gaz halindeki bir faz ile katı (partikül) bir fazdan oluşmuştur. u nedenle, önemli yasal değişiklikler ve halk sağlığı programları ile alışkanlığın kazanılmasını önlemeye ve sanayileşmiş ülkelerin çoğunda sigarayı bırakma çabalarını desteklemeye çalışılmaktadır. Tüm sigara bırakma kampanyalarından tekrarlanan mesajlara rağmen nüfuzun önemli bir kısmı sigara içmeye devam etmektedir (32).

Tütün içmenin kardiyovasküler sistem üzerindeki zararlı (akut ve kronik) etkileri iyi bilinmektedir (33). Bu nedenle, sigara içimi kardiyovasküler olaylara zemin hazırlar ve kardiyovasküler ilişkili mortalite ve morbiditeye önemli ölçüde katkıda bulunur ve ABD'de her yıl kalp hastalığına bağlı ölümlerin %30'undan sorumludur (34). Sigaranın solunum sistemi üzerindeki etki mekanizmaları şu şekilde özetlenebilir; akciğerlerde silya kaybı, mukus bezlerinde hiperplazi, akciğerlerin anormal çalışmasına ve yaralanmaya neden olan genel enflamasyon. Bu mekanizmaların temelinde, kronik hava yolu enflamasyonu, bozulmuş mikrosilyer temizleme, artmış bronşiyal aşırı duyarlılık, artmış Th2 hücreleri yolağı gelişimi, yüksek immünglobulin E üretimi ve daha fazla alerjik duyarlılık yer alır (35).

Johannsen ve ark. tarafından yapılan bir derlemede, sigara içmek periodontitis hastalığı için bir nedensellik ve önlenabilir risk faktörü olduğunu önerilmektedir (36). Farklı popülasyonlarda yapılan, periodontal hastalığın şiddetinin değerlendirildiği bir çok çalışmada, sigara içen bireylerde sigara içmeyenlere göre ataşman ve kemik kaybında 2 ila 8 kat arasında artmış risk ile bulunduğu gösterilmiştir (37,38). Sigara içen ve içmeyenlerin karşılaştırıldığı bir başka epidemiyolojik çalışmada sigara içenlerin, içmeyenlere göre periodontitis açısından 4

kat daha riskli oldukları ve günlük içilen sigara sayısı ile periodontitis arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir (39).

2.3.1. Sigaranın Periodontal Tedaviye Etkisi

Sigara içenlerde periodontal hastalığın prevalansı ve şiddetinin daha yüksek olması nedeniyle, periodontal uygulamalarda genel diş hekimliği uygulamalarına göre daha yüksek bir hasta yüzdesi vardır (40). Bir meta-analizde, sigara kullanımının cerrahi olmayan periodontal tedavi üzerindeki etkisini değerlendirilmiştir ve başlangıçta 5 mm olan bölgelerde sondlama cep derinliği azalması açısından, sigara içmeyenlerde sigara içenlere göre anlamlı derecede daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir (41).

Jin ve ark, 4-5 saatlik diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesinden oluşan ve 3 ayda bir diş yüzeyi temizliği seanslarını içeren bir çalışma yapmışlardır (42). Çalışma sonucunda sigara içmeyenlerin periodontal cep bölgelerinde 6.ayda sigara içenlere göre 0,9 mm daha fazla sondlama derinliği azalması ve 0,6 mm daha fazla klinik ataşman kazancı gösterilmiştir. Altı aylık bir başka çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası başlangıçta 5 mm olan cep derinliklerinde sigara içenlerde 0.7 mm, içmeyenlerde 0.8 mm'lik ortalama cep derinliği azalması elde edildiği bildirilmiştir (43). Sigara içen agresif periodontitisli hastalarla yapılan çalışmalar incelendiğinde generalize agresif periodontitisli hastalardaki sonuçlar ile yukarıda bahsedilen kronik periodontitisli hastaların sonuçları birbirine paraleldir. Darby ve ark, generalize agresif periodontitisli hastalarda, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi sonrası 6-8 haftalık yeniden değerlendirmede, sigara içenlerde içmeyenlere göre sondlama derinliğinde 0.7 mm daha az iyileşme ve 0.4 mm daha az klinik ataşman kazancı bildirmişlerdir (44).

2.3.2. Sigaranın Mikrofloraya Etkisi

Sigaranın subgingival mikrobiyataya etkilerini inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar görülmüştür (45). Bazı çalışmalarda, sigara içenler ve sigara içmeyenler arasında periodontitis ile ilişkili olduğu düşünülen bakterilerin subgingivaldeki sayılarında bir fark olmadığını bildirilmiştir. Bu durumun verilerin

korunması, örneklem edilmesi ve ölçülmesindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür (46).

Bir başka çalışmada ise, sigara içmeyenlere göre sigara içenlerdeki *A.actinomycescomitans*, *P.gingivalis* ve *T.forsythensis* bakteri yüzdelерinin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (47). Haffajee ve ark., DNA-DNA hibridizasyonunu tekniğı kullanarak periodontopatojen olduğu düşünülen belirli bakterilerin (*P. gingivalis*, *T. forsythensis* ve *T. denticola*) kolonize olduğu bölgelerin yüzdesinin sigara içenlerde önemli ölçüde daha yüksek olduğunu tespit edilmiştir. Özellikle floradaki bu farklılık 4 mm'den daha küçük ceplerde belirgin olduğu görülmüştür (48).

Güncel çalışmalar, periodontal olarak sağlıklı sigara içenlerin, periodontal olarak sağlıklı sigara içmeyen hastalara göre daha fazla periodontitisli hastalarda gözlenene benzer bir mikroflora olduğunu belirtmektedir. Sigara, biyofilmde değişimine sebep olarak periodontitis gelişimine ortam hazırlamaktadır (49).

2.3.3. Sigaranın Konak Yanıtına Etkileri

Sigaranın periodontal hastalıkla olan konak yanıtına yaptığı etkilerle ilgilidir. Sigaranın bağışıklık sisteminin yanıtlarını baskılayıcı; ancak patolojik tepkilerini ise arttırıcı özellikleri olabileceği gösterilmektedir (50). Sigara içeriğindeki zararlı bileşenlerin, konak cevabında rol alan tüm ajanlara etkileri ayrı ayrı incelenmiştir. Savunma sisteminin ilk yanıt veren öğeleri olan nötrofiller üzerine sigaranın etkileri değerlendirildiğinde, sigara içmenin sonucunda dolaşımda artmış polimorfonükleer lökosit (PMNL) gözlenmektedir; buna rağmen nötrofil kemotaksis ve fagositoz fonksiyonlarında azalma olduğu da bildirilmektedir (51). Ayrıca periodontal hastalık göstergesi olarak kullanılabilen myeloperoksidaz üretiminin sigara kullanan bireylerde PMNL aracılığıyla arttığı bilgisi de literatürde yer almaktadır (52). Bağışıklık sistemi için önemli olan makrofajlar üzerine sigaranın etkileri ise makrofaj sayılarında artış; ancak bu artmış makrofajlarda fonksiyon (sitokin ve lipid mediatör üretimi, mikroorganizmaları fagosite etme ve T lenfositlere antijen sunma özellikleri) kaybı olarak özetlenebilir. Bu fonksiyon bozukluklarının sigara ile ilişkili immün baskılanmaların çoğunda rol oynadığı düşünülmektedir (53).

Sigaranın adaptif savunma yanıtına etkileri de incelenmiştir. Buna göre B hücre fonksiyonları sigara sebebiyle baskılanmış; B hücrelerinde, tütün kullanımı sonucunda, spesifik ve spesifik olmayan uyarılara karşı düşük proliferatif kapasite ve düşük İg üretimi saptanmıştır. Ancak tütün glikoproteininin, B hücrelerin mitoz bölünmesini uyarıcı bir ajan olduğu görülmektedir (54). Sigara kullanımının T hücreler üzerindeki etkileri de B hücreler üzerindeki etkisine benzerdir. Buna göre sigara dumanına maruz kalmış T hücrelerde bağışıklık sistemini bastırıcı ve hareketlerini yavaşlatıcı tepkiler gözlenir (55). Bununla birlikte, hayvan çalışmaları, T-hücre sinyalleşmesini de engelleyebileceğini söylemektedir (56). Tüm bu durumlar fırsatçı enfeksiyon riskini arttırmırlar. Bozulmuş fonksiyonel özelliklere ek olarak sigara kullanımı ile birlikte, T hücrelerden salınan pro-enflamatuar sitokinlerin artışı ortaya konmuştur (57).

2.4. Faz I (Cerrahi Olmayan) Periodontal Tedavi

Periodontal tedavi planlaması, faz I cerrahi olmayan periodontal tedavi , faz II cerrahi tedavi, faz III restoratif tedavi ve faz IV idame olmak üzere 4 ana başlık altında toplanabilir.

PERİODONTAL TEDAVİNİN FAZLARI

Başlangıç Fazı

Acil tedavi

- Dental veya periapikal
- Periodontal
- Diğer

Umutsuz dişlerin çekimi ve gerekliyse geçici restorasyonlar (sonrasına ertelenebilir)

Faz I Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi

- Diyet kontrolü (aşırı çürükleri olan hastalarda)
- Diş taşlarının temizliği ve polisaj
- Restoratif ve protetik irritanların düzeltilmesi
- Çürüklerin temizlenip duruma göre geçici ve kalıcı dolgularının yapılması
- Antimikrobiyal tedavi (lokal veya sistemik)
- Okluzal uyumlama ve tedavi
- Minor ortodontik uygulamalar
- Geçici splintleme ve protezler

Cerrahi olmayan tedavinin kontrolü ve yeniden değerlendirme

- Cep derinlikleri ve gingival inflamasyon
- Plak, diş taşı ve çürükler

Faz II Cerrahi Tedavi

Periodontal tedavi ve implant yerleştirilmesi Endodontik tedavi

Faz III Restoratif Tedavi

Final restorasyonlar

Sabit ve hareketli protezler

Restoratif işlemlere karşı alınan yanıtın değerlendirilmesi Periodontal muayene

Faz IV İdame

Periyodik kontroller:

- Plak ve diş taşı
- Diş etinin durumu (cepler, inflamasyon)
- Okluzyon, mobilite
- Diğer patolojik değişiklikler

Cerrahi olmayan periodontal tedavi yani faz 1 tedavi, iki temel işleme dayanır. Bunlar diş yüzeyi temizliği (scaling) ve kök yüzey düzleştirilmesi (root planing) işlemleridir. Diştaşı temizliği (diş yüzeyi temizliği); supra ve subgingival diştaşları ve/veya kalsifiye olmamış eklentilerin kretuarlar ve küretler gibi el aletleri ile ya da sonik/ultrasonik kazıyıcılarla diş yüzeyinden uzaklaştırılmasıdır. Kök yüzeyi debridmanı (KYD) ise subgingival bölgedeki eklenti ve diştaşlarının, cep içerisindeki dental plak ile beraber enfekte sementin uzaklaştırılması için yapılan kazıma işlemidir. KYD nekroze sement ve dentini uzaklaştırırken aynı zamanda kök yüzeyinde pürüzsüzlük sağlayarak yeniden bakterilerin tutunmasını engelleyecek bir alan yaratmayı da sağlamaktadır (58).

Cerrahi olmayan periodontal tedavi yani faz 1 tedavi, iki temel işleme dayanır. Bunlar diş yüzeyi temizliği (scaling) (DYT) ve kök yüzey düzleştirilmesi (root planing) (KYD) işlemleridir. Scaling; supra ve subgingival diştaşları ve/veya kalsifiye olmamış eklentilerin kretuarlar ve küretler gibi el aletleri ile ya da sonik/ultrasonik kazıyıcılarla diş yüzeyinden uzaklaştırılmasıdır. KYD ise subgingival bölgedeki eklenti ve diştaşlarının, cep içerisindeki dental plak ile beraber enfekte sementin uzaklaştırılması için yapılan kazıma işlemidir. KYD nekroze sement ve dentini uzaklaştırırken aynı zamanda kök yüzeyinde pürüzsüzlük sağlayarak yeniden bakterilerin tutunmasını engelleyecek bir alan yaratmayı da sağlamaktadır (59).

DYT ve KYD ile subgingival mikroflora gram negatiflerden daha az patojen mikroorganizmalara doğru baskın türlerini değiştirir. Enflamasyonun klinik belirtileri gerileme gösterir. DYT ve KYD, periodontal sağlığın kazanılması ve idame ettirilmesi açısından temel tedavi basamağıdır ve periodontal tedavinin uzun

dönemde başarısı bu basamağın tam ve yeterli bir şekilde yapılıp yapılmamasına bağlıdır (60).

Yapılan çalışmalar DYT ve KYD sonrası *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia* ve *P. intermedia* gibi patojenlerin cep içerisindeki yoğunluğunda azalma olduğunu ortaya koymaktadır (61). Ancak hasta tedavi sonrası iyi bir oral hijyen sağlayamazsa mikrobiyal dental plağın 4 hafta içerisinde eski patojenitesini geri kazanabildiği bilinmektedir (62). Ayrıca DYT ve KYD, periodontal aletlerin tam olarak uzanamadığı bölgelerde temizliğin yetersiz kalması, mikroorganizmaların dentine ve gingival dokulara iyice ilerlemiş olması gibi nedenlerle de yetersiz kalabilmektedir (63).

2.4.1 Cerrahisiz Periodontal tedaviye ek uygulamalar.

DYT ve KYD sonrası, ataşman kazancı ve diş eti çekilmesinin meydana gelmesi ile cep derinliğinde azalma oluşur. Klinik olarak iyileşme; dişetin kırımlı renginin soluklaşması, kıvamın sıkılaşması, ödemin azalması, sondlamada daha az kanama görülmesi ile takip edilebilir. Ancak dişlerin pozisyonu, kökün morfolojisi, köklerdeki yiv ve oluklar, furkasyona ulaşılabilirliğin zor olması, cep derinliğinin fazla olması , yumuşak dokuya invaze olan patojenler ve kemik defektleri işlemin başarısını sınırlandıran faktörlerdendir (64). Yapılan çalışmalar, SRP ile subgingival bölgedeki tüm mikroorganizma ve eklentilerin uzaklaştırılmadığını, işlem sonrası kalan miktarın cep derinliğiyle ilişkili olduğunu kanıtlamıştır. Cep derinliği 3 mm'e kadar olduğunda ceplerde plak ve diştaşı kalma oranı % 4-43 arasında iken, 4-6 mm arası ceplerde % 15-38, 6 mm ve üzeri ceplerde bu oran % 66' ya çıkmaktadır (65).

Tek başına mekanik tedavi çoğu hasta için uzun süreli başarı ile sonuçlanabilir. Bununla birlikte nispeten daha az sayıdaki hasta veya periodontal hastalığa sahip bölge tedaviye yeterli yanıt vermeyebilir (66). Bu, derin ve spiral periodontal cepler, furkasyon etkileniminin varlığı, vertikal defektler gibi mekanik debridman için erişimin zorlaşması sonucu olabilir (67). Ayrıca, mekanik tedavinin bazı önemli patojenler üzerinde sınırlı etkileri olabilir (68). Ayrıca mekanik debridman dişeti çekilmesi, dişte madde kaybı ve dentin hipersensivitesi gibi istenmeyen yan etkilere neden olabilir (69,70). Bu sınırlamaları aşmak için

antimikrobiyallere (antiseptikler ve lokal veya sistemik antibiyotikler dahil), probiyotikler, lazer uygulamaları, biyomühendislik ve konak modülasyonuna dayalı farmakolojik tedaviler üzerine çalışmalar yapılmıştır(71,72).

2.5. Konak Modülasyonu

Konak modülasyonu, bir hastalığı tedavi etmek için konak olan insan vücudunun durumunu veya işlevini değiştirmeyi amaçlayan terapötik bir kavramı içermektedir. Hastalıkta konağın inflamatuvar yanıtının modülasyonu, anti-inflamatuvar, anti-oksidan, modülatör maddelerin yardımıyla yıkımı önleyen veya iyileştiren bağışıklık yanıtını değiştirmeyi önermektedir (30). Temelde modülasyon tedavisi, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar faktörler arasındaki dengeyi yeniden kurmayı, hastalığın gelişimini durdurmayı ve iyileşmeye elverişli bir ortam yaratmayı amaçlamaktadır (8).

2.5.1. Tedaviye Ek Yöntem Olarak Konak Modülasyonu

İstenmeyen reaksiyonları bastırmak için bağışıklık tepkisinin manipülasyonu, otoimmünite, alerji veya greft reddi gibi durumlarda arzu edilir. Koruyucu süreçleri uyarmak için bulaşıcı hastalık durumunda da gereklidir. Bu hedeflere ulaşmak için stratejiler topluca konak yanıtının modülasyonu olarak adlandırılır ve tedavide yeni bir kavram sağlar (73,74). Bu yaklaşımın arkasındaki mantık, konağa doğal savunma mekanizmalarını destekleyerek bulaşıcı ajanlara karşı mücadelesinde yardımcı olmak veya enflamatuvar sistemlerin seyrini değiştirerek yanıtını değiştirmektir. Enfeksiyona karşı diğer silahlarla karşılaştırıldığında, konak yanıt modülasyonu potansiyel olarak daha az yan etkiye sahiptir, invaziv değildir ve karmaşık uygulama yöntemleri gerektirmez (75).

Hastalık durumunda konak sistemin kendisi, hasar almadan dengeye gelmek için belki de en iyi sistemdir; ilaç veya benzeri şeyler alarak değil, konakçı bağışıklık tepkisini doğal yollarla güçlendirerek, yani sağlıklı bir yaşam tarzı ile (ör. sigara içmemek, yeterli diyet öncülleri, antioksidan vitaminler, uygun vücut ağırlığını korumak vb.) bağışıklık sistemini geliştirerek mümkün olabileceği düşünülmektedir(76) .

2.5.2. Konak Modülasyon Ajanları

Araşidonik Asit Metabolitlerini İnhibe Eden Ajanlar

Lokal doku hasarında fosfolipaz aktivitesiyle arşidonik asit açığa çıkar ve metabolitleri doku hasarına yol açar. Araşidonik asit metabolitlerinin inhibisyonunda: Steroidler, non-steroid anti enflamatuar ilaçlar (NSAI) ilaçlar ve Omega-3 yağ asitleri kullanılabilir. Steroidler, lipokortin üretimini arttırarak fosfolipazı baskılar. Aynı zamanda pro-enflamatuar sitokinleri de baskılayarak anti-enflamatuar etki gösterir. İmmün yanıtı düzenler ancak rutin kullanıma uygun değildir. Omega-3 yağ asitleri (α -linoleik asit, eikosapentanoik asit, doksa-heksanoik asit) bitkisel ve hayvansal kaynaklı olabilir. Diyetle ağırlık verilmesi periodontitis tedavisinde faydalıdır. NSAI ilaçlar, esas olarak anti-enflamatuar, analjezik ve anti-piretiklerdir. Araşidonik asitten siklooksijenaz yoluyla açığa çıkan önemli enflamasyon ürünü prostoglandini (PGE) baskılar. Aynı zamanda, ağrıyı azaltmak için de kullanılır. Dental amaçla kullanılan NSAI ilaçlar; salisilatlar (aspirin), endometasin, propiyonik asit deriveleridir (ibuprofen, naproksen..vb). PGE üretimini bloke ederek enflamasyonu baskılar ve böylelikle osteoklast aktivasyonunu inhibe ederler. Ancak yan etkileri nedeniyle (gastro intestinal sistem problemleri, azalmış trombosit agregasyonuna bağlı kanama eğilimi, renal ve hepatik problemler) uzun dönem kullanıma uygun değildir bu nedenle periodontitis tedavisinde tercih edilmezler. Aynı zamanda aspirin dışındaki NSAI ilaçların rebound etkisi bilinmektedir. Bu nedenle ilgi lokal uygulama üzerine yoğunlaşmıştır.

Bifosfonatlar

Sağlıklı bir erişkinde osteoblast/osteoklast - yapım/yıkım denge halindedir. Bu dengeyi bozan faktörler kemikte miktar ve kalite olarak patolojik değişikliklere yol açar. Bifosfonatlar, osteoklast fonksiyonunu modüle ederek kemik rezorpsiyonunu engelleyen, pirofosfat analogu ajanlardır. Genelde kırık riski olan osteoporöz hastaları, paget ve kanser hastalarının tedavisinde tercih edilir. Osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek, kemiğin yeniden yapılanmasını yavaşlatırlar. Kemiğe uzun süre bağlı kalırlar bu nedenle remodelasyon hızının geri dönüşü

oldukça geçtir. Bifosfonat kullanan hastalarda dental tedaviye başlamadan önce riskler bilinmelidir. Bifosfonat kullanımıyla kemikte avasküler nekroz alanları oluşumu dental açıdan en önemli komplikasyondur. İntravenöz kullanımda risk oral kullanıma oranla fazladır.

Sub-Antimikrobiyal Doz Doksisisiklin (SDD)

Semi-sentetik türler tetrasikline göre daha yüksek anti-kollajenaz etkinliğe sahiptir. Doksisisiklinin tercih edilme sebebi; etkinliği, güvenilirliği, hızlı sistemik absorpsiyon gücüdür. SDD, 20mg'lık doksisisiklin içeren sub-antimikrobiyal doz preparattır (Periostat) ve oral floraya etki etmeksizin işlev gösterir. Azalmış doz sonucu antimikrobiyal etkinliği bloke edilmiştir, anti kollajenaz özelliğinden faydalanmak üzere uzun dönem kullanılır (3-9 ay, 2x1). Etkinlik gösterebilmesi için minimum 3 ay kullanılmalıdır. Antimikrobiyal etkinliği olmadığı için, direnç gelişimi söz konusu değildir. Primer etki mekanizması; periodontal hastalıkta bağ doku hasarına neden olan matriks metallo proteinaz (MMP) inhibisyonudur. Fizyolojik bağ doku turn-overında işlev gören MMP'lerden (MMP-1); periodontal hastalıkla açığa çıkan nötrofil kaynaklı MMP'lere (MMP8) duyarlıdır. Böylelikle fizyolojik turn-overı bozmaz. Aynı zamanda, kemik rezorpsiyonundan sorumlu osteoklastları da inhibe eder. Kronik periodontitis tedavisinde ScRp'e destek olarak kullanılmasının fayda sağladığı bilinmektedir. Bu şekilde uygulanan kombine tedavi; cerrahi olmayan periodontal tedavi için altın standarttır. Kronik periodontitis tedavisinde sistemik KMT uygulaması için FDA tarafından onaylanmış tek üründür.

Bitkisel Yağ.

Bitkisel yağlar, çeşitli doymuş ve doymamış yağ asitleri, fosfatidler, pigmentler, steroller ve tokoferollerin karmaşık bir karışımıdır. Doymuş ile doymamış yağ asitlerinin oranı insan beslenmesi için zorunludur. Katı ve sıvı yağlar normal günlük tüketimin bir parçasıdır. Bitkisel yağlar önemli bir enerji kaynağıdır ve insan beslenmesinde önemli yere sahiptirler. Geleneksel tıpta; bronşit, ödem, soğuk algınlığı, öksürük ve yanıkların tedavisinde kullanılan yenilebilir yağlar, vücutta sentezlenmeyen esansiyel yağ asitlerinin taşıyıcısı olarak önemli bir rol

oyun ancak hücre zarlarının bütünlüğünü koruyabilmek amacıyla sentez için gereklidirler (77).

Ayçiçeği (*Helianthus annuus* L.) yağı, dünyanın en önemli beş bitkisel yağ ürünü arasındadır. Ω (omega) -3'ün Ω -6 yağ asidine oranı, kardiyovasküler, kalp ve diğer sağlık avantajları için kritik öneme sahiptir (77). Ayçiçek yağı, tohumlardan fiziksel veya kimyasal ekstraksiyon ile elde edilir. Ayçiçek yağı PUFA (Çokludoymamış yağ asitleri), linoleik asit (C18:2) (%48,3–74,0) bakımından ve MUFA (tekli doymamış yağ asitleri), oleik asit (C18:1) (%14,0–39,4) bakımından yüksektir. Ayçiçek yağı, yüksek konsantrasyonda PUFA'ların yanı sıra nispeten yüksek E vitamini ve fitosterol seviyelerinin varlığı nedeniyle çok değerlidir. Biyoaktif seskiterpen laktonlar (en büyük bitki sekonder metabolit sınıflarından birisidir) bunların varlığı ayçiçek yağında da gösterilmektedir ve antiinflamatuvar, antikanser, antimikrobiyal özelliklerine ek olarak, antiprotozoal etkisi ile özel ilgi çekmişlerdir (78). Ayçiçeği, olumlu sağlık etkilerinden dolayı fonksiyonel bir gıda veya nutrasötik olarak kabul edilmiştir, ancak tam potansiyeli henüz bilinmemektedir. Ayçiçeğinin farmakolojik çalışmalarda çeşitli hastalıklar için iyileştirici özelliklere sahip olduğu bulunmuştur .

Probiyotikler

Probiyotik terimi, "yaşam için" anlamına gelen Latince'den türetilmiştir. Probiyotikler patojenik olmayan, faydalı, canlı bakteri ve mayalardır. En yaygın kullanılan probiyotikler *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Saccharomyces boulardii*'dir. *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* zorunlu fakültatif anaeroblar olan Gram pozitif çubuklardır ve *S. boulardii* bir mayadır (79).

Probiyotikler, yeterli miktarda uygulandığında konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanır ve tarihi, insanların sağlıkları için fermente süt içtikleri yüzyıllar öncesine dayanmaktadır. 1899'da Paris'teki Pauster Enstitüsü'nden Henry Tessler tarafından, emzirilen bebeklerin bağırsaklarında bebeklerin daha az ishal atakları geçirmesine sebep olan probiyotiklerden birisi olan bifidobakterileri keşfetmiştir. 1907'de probiyotiklerin

sağlık yararı için kullanılması fikrini ilk öneren Eli Metchnikoff çalışmalarında ağız yoluyla alınan laktobasil'lerin, patojen bakterilerin yerini aldığını ve insan sağlığı üzerinde olumlu etkiler gösterip, yaşam süresini uzattığını belirtmiştir (80).

Probiyotikler, uygun dozlarda uygulandığında konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizma kültürleri olarak tanımlanır ve periodontal tedaviye ek olarak kullanımları da araştırılmıştır; henüz tam olarak aydınlatılmayan mekanizmalar yoluyla hem antimikrobiyal hem de immünomodülatör etkileri kanıtlandığı bildirilmiştir (81).

Farklı probiyotik kültürlerin, oral mikrobiyomun sağlıklı bir durumla uyumlu, ancak yalnızca tedavi sırasında etkili olacak şekilde homeostazını geri kazandırdığı gösterilmiştir (82). Probiyotiklerin antimikrobiyal aktivitesi, değiştirilmiş mikrobiyal sinyalleşmeyi ve konağın müteakip bağışıklık tepkisini içerir. Laktobasillerin periodontopatojenlere karşı enflamatuvar yanıtı modüle ettiği gösterilmiştir (83). Bir dizi çalışmada, *Lactobacillus* türlerinin *P. gingivalis*'e karşı inflamatuvar yanıtı aracılık ederek IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerini düşürdüğünü göstermiştir (84).

Propolis .

Propolis genel olarak “arı tutkalı” olarak bilinir ve arıların farklı bitki türlerinden biriktirdiği reçineli maddeye verilen genel bir isimdir. “Propolis” kelimesi Yunanca “pro” savunma ve “polis” şehir veya topluluk anlamına gelir (85). Propolis hücre duvarını sertleştirir ve aseptik bir iç ortama katkıda bulunur (86). Propolis ve özleri, antiseptik, antiinflamatuvar, antioksidan, antibakteriyel, antimikotik, antifungal, antiülser, antikanser ve immünomodülatör özellikleri nedeniyle çeşitli hastalıkların tedavisinde çok sayıda uygulamaya sahiptir. Esas olarak reçine (%50), mum (%30), uçucu yağlar (%10), polen (%5) ve diğer organik bileşiklerden (%5) oluşur (87). Fenolik bileşikler, esterler, flavonoidler, terpenler, beta-steroidler, aromatik aldehytlar ve alkoller propoliste bulunan önemli organik bileşiklerdir (88). İçerisinde on iki farklı flavonoid (pinocembrin, acacetin, chrysin, rutin, luteolin, kaempferol, apigenin, mirisetin, kateşin, naringenin, galangin ve

kersetin), iki fenolik asit (kafeik asit ve sinnamik asit) ve stilben türevi (resveratrol) bulunmaktadır (89).

Çalışmalar, propolisin antibakteriyel özelliklerinden dolayı bakteriyel plak gelişimini ve periodontitise neden olan patojenleri kısıtlayabileceğini göstermiştir (90). Propolis solüsyonları, klorheksidine kıyasla insan dişeti fibroblastları üzerinde seçici olarak daha düşük sitotoksik etki gösterir. Bunun yanı sıra propolis içeren gargaraların cerrahi yaraların iyileşmesinde etkili olduğu görülmüştür. Bu, gargara olarak kullanılan solüsyonlarda propolis kullanımını teşvik etmektedir (91).

Propolis, ratlarda periodontitis ile ilişkili alveolar kemik kaybını önemli ölçüde azaltmıştır (92). Ek olarak, propolis ve propolis türevli bileşiklerin, travmatik diş yaralanmaları ile ilişkili kemik rezorpsiyonunun tedavisinde potansiyel olarak yararlı olan RANKL ile ilgili sinyal yollarının reseptör aktivatörünü düzenleyerek osteoklastogenezi ve kemik rezorpsiyonunu engellediği gösterilmiştir (93). Propolis ve ilişkili fenolikleri, çeşitli mekanizmalar yoluyla kemik emilimini azaltmıştır (94).

E Vitamini (dl- α -tokoferol).

Vitaminler vücutta üretimi sağlanamayan dışarıdan takviye olarak aldığımız ve organizmanın canlılığını sürdürmesi için gerekli olan besinler aracılığı ile vücuda alınır. 1925 yılında Bishop ve Evans adlı çalışmacılar farelerin üremelerine destek olan farklı bir maddeden bahsetmişlerdir. Bahsedilen bu madde vitamin D'den sonra bulunduğu için alfabetik sıraya göre vitamin E olarak adlandırılmıştır(95) .

E vitamininin iki ana türdeşi vardır, her biri dört farklı analoğa (alfa, beta, gama ve delta) sahip tokoferoller ve tokotrienollerdir (96). E vitamini türdeşlerinden α - tokoferol, memeli dokusunda ve serumunda en yaygın türdeştir ve en yüksek biyoaktiviteye sahiptir. E vitamini (esas olarak α -tokoferol), hastalıkların önlenmesi için bir takviye olarak yaygın kullanılmaktadır ve çeşitli çalışmalar, insan sağlığını iyileştirmede E vitamini takviyesinin faydalı etkisini göstermiştir (97). E vitamini, lipid peroksidasyonunu ve inflamasyonu inhibe eder, iskemik ve hipoksik dokuları korur ve immüno-uyarıcı olan bir serbest radikal temizleyici olarak işlev görür (94).

Ratlarda yapılan bir çalışmada E vitamininin gingivektomi yapılan dişlerdeki yara alanının iyileşmesi üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada E vitamininin yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir. Yara iyileşmesi özellikle 2 ila 7 gün arasında kayda değer bulunmuştur ve klinik olarak olduğu kadar mikroskopik olarak da gözlemlenmiştir (98). E vitamininin gingival fibroblastlar ve periodontal ligament fibroblastları üzerine proliferasyon faktörleri salınımı açısından etkilerinin incelendiği bir çalışmada α -tokoferol'ün iyileşme hızına olumlu etki sağladığı belirtilmiştir (99).

2.6. Omega-3 Yağ Asitleri

Yağ tüketiminin yaşamın devamı için gerekli olduğu ilk kez 1929 yılında yağsız diyet verilen farelerde büyüme geriliği, hastalık ve ölümün meydana geldiği bir çalışmada bildirilmiştir. Organizmada sentezlenemeyen, dışarıdan besinlerle alınması gereken, alınmadığı zaman yetersizlik sonucu kendine özgü semptomlara neden olan yağ asitlerine esansiyel yağ asidi (EYA) denir. EYA, insan ve diğer memeliler için gerekli olan çoklu doymamış yağ asitleridir (ÇDYA). Vücutta ω -3 ve ω -6 olmak üzere iki çeşit EYA bulunmaktadır. ω -3 serisi 18 karbon ve üç çift bağ içeren α -linolenik asitten (ALA, 18:3), ω -6 serisi ise 18 karbon ve iki çift bağ içeren linoleik asitten (LA, 18:2) köken alır. Linoleik yağ asidi kanola, soya fasulyesi, mısır ve ayçiçek yağı gibi birçok bitki tohumu ve bitkisel yağlarda; ALA yağ asidi ise keten, chia gibi bitkilerin tohumlarında ve deniz ürünlerinde bulunmaktadır. LA ve ALA' nın yiyeceklerle alınması durumunda memelilerde sentezlenemeyen LA' dan elongasyon ve desatürasyon sonucu ω -6 yağ serisi olan araşidonik yağ asidi (AA, 20:4), ALA' dan ise eikosapentaenoik asit (EPA, 20:5), dokozaheksaenoik asit (DPA, 22:5) ve dokozaheksaenoik asit (DHA, 22:6) gibi ω -3 serisi yağ asitleri sentezlenmektedir. (100).

Diyetteki LA ve ALA' nın doku ω -3 ve ω -6 ÇDYA düzeylerini korumada önemli roller oynadığı tespit edilmiştir. Antiinflamatuvar ve proinflamatuvar eikosanoidlerin üretiminde ω -6 ve ω -3 ÇDYA' ların rekabet eden rolleri nedeniyle, sağlığı korumak için bu yağ asitlerinin dengeli alınması gerekmektedir. Sağlık

yararları için önerilen ω -6/ ω -3 yağ asidi oranı 1:1–2:1'dir (182). Mevcut batı diyeti (185), ω -3 yağ asitleri bakımından nispeten yetersiz olup; ω -6 yağ asitleri bakımından (10-20: 1) çok yüksektir (100).

2.6.1. Anti enflamatuvar özellikleri.

Lipit kaynaklı EYA türevlerinden oluşan eikozanoidler inflamatuvar yanıtta rol oynamaktadır. ÇDYA' dan biri olan ve hücre membran fosfolipidlerinin bir komponenti olarak bulunan AA, PG' leri, tromboksanları ve lökotrienleri (LT) içeren eikozanoidlerin öncüsüdür. Eikozanoidler, ÇDYA' nın oksijenli metabolitleri olup vücuttaki tüm ana yollarda tanımlanır ve birçok temel fizyolojik reaksiyona katılırlar. Aynı zamanda eikozanoidler memelilerin tüm doku ve vücut sıvılarında bulunup fizyolojik süreçte, hastalıklarla savaşmada önemli rollere sahiptir. Memelilerdeki eikozanoidlerin sentezi AA' dan siklooksijenaz (COX), LOX ve sitokrom p-450 yolları ile gerçekleşir. Prostaglandinler, membran ÇDYA metabolizmasından türetilen biyoaktif lipidlerdir ve hücre bölünmesi, immün yanıtlar ve yara iyileşmesi dahil olmak üzere bir dizi biyolojik süreçte önemli rol oynarlar. Sentezlandıkları yerlere yakın etki gösterirler ve kısa ömürlüdürler. PG' ler COX yolu ile oluşurlar ve 10 alt sınıfa sahiptirler; bunlardan D, E, F, G, H ve I inflamasyonda en önemli olanlardır (100). Her bir grup çok sayıda alt gruplar içerir ve PGE1, PGE2, PGF1 vb. şekilde isimlendirilirler. İnsan vücudunda en fazla bulunan primer PG ise PGE2' dir. PG' ler vazodilatasyon, vasküler geçirgenlik, ödem, ağrı, ateş gibi birçok biyolojik olayda görev alırlarken, nötrofil ve monosit kemotaksisinde de immün düzenleyici olarak rol oynarlar . PGE2, proinflamatuvar özelliklere sahip olmanın yanı sıra COX enzimini inhibe ederek akut inflamasyonu tersine çevirebilir(101).

Araşidonik asit metabolizmasından LOX yolu ile sentezlenen LT' ler; inflamasyon ve alerjik reaksiyonlarda, konak savunma mekanizmasında ve bazı kronik inflamatuvar hastalıkların gelişiminde rol oynayan biyolojik aktif lipid medyatörlerdir. İlk olarak lökositlerde tespit edilmiş olup özellikle granülositler, monositler/makrofajlar ve mast hücrelerince üretilip parakrin etki gösterirler (102).

Akut inflamasyonun rezolüsyon fazında başlangıçta, klasik PG ve LT' ler gibi, inflamasyonun kardinal belirtilerini aktive eden ve güçlendiren medyatörler üretilirken, daha sonra ω -3 ve ω -6 esansiyel yağ asitlerinin metabolize olmasıyla oluşan lipoksinler (LX), resolvinler (Rv), protektinler (PD) ve son olarak keşfedilen maresinler (MaR) gibi endojen lipid medyatörleri biyosentezlenir . Lipid profilindeki bu değişime “Lipid Mediator Class Switching” denilmektedir. Bu değişim, LX biyosentezinde yer alan enzimlerin transkripsiyonel düzenlemesini sağlayan COX türevi PGE2 ve PGD2 tarafından yönetilmektedir (103).

Griel ve ark. yaptıkları çalışmada omega-3'ün osteoklast aktivitesini azalttığını bunun altında yatan mekanizmanın da kemik dokusundaki lokal yağ asidi ve prostaglandin değişiklikleriyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Omega-6 yağ asitleri araşidonik asit EPA oranını ve PGE2 üretimini artırırken omega-3 yağ asitleri ise araşidonik asit EPA oranını ve PGE2 üretimini azaltır. PGE2'deki bu azalma kemik rezorpsiyonunun azalmasıyla sonuçlanır (104).

Osteoblast hücre kültürü üzerinde araşidonik asit (AA) uygulamasının IL-1 α , IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu arttırdığı, EPA uygulamasının ise bu sitokinlerin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (105).

2.6.2 Anti bakteriyel özellikleri.

ÇDYA ninanti enflamatuvar özelliklerinden literatürde sıklıkla bahsedilmesine ramen bakterilerin çoğalmasına üzerine olan etkileri hakkında bilgiler kısıtlıdır. Fakat ÇDYA içerisinde EPA, DHA ve ALA ve esterleri ilgili yapılan bir çalışmada, omega-3 yağ asitlerinin ağız içerisinde bulunan *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum*, *P. gingivalis* gibi patojenlere karşı yüksek antimikrobiyal etki gösterdiği belirtilmiştir (106). Subgingival biofilm modeli oluşturularak EPA ve DHA nın antimikrobiyal etkinlerinin incelendiği başka bir çalışmada yine oral patojenler incelenmiştir. *Streptococcus oralis*, *Actinomyces naeslundii*, *Veillonella parvula*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gibi oral patojenlere karşı antibakteriyel etkilerinin biofilm içerisinde de olduğu belirtilmiştir(107). Yapılan klinik bir çalışmada ise Stando ve ark. yüksek doz uygulanan Omega-3 takviyesi sonrasında periodontitis hastalarının

cep içerisindeki *Phorphyromonas gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* ve *A. actinomycetemcomitans* gibi periodontal patojenlerin miktarlarının anlamlı derecede azaldığını da belirtmiştir. (108)

2.6.3. Anti oksidan özellikleri.

Omega-3 takviyesinin reaktif oksijen türleri (ROS) ve antioksidanlar üzerindeki etkisi, önemli bir etki mekanizması olarak kabul edilir (109). Hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil radikal gibi reaktif oksijen türleri, yüksek reaktiviteye sahip moleküllerdir. Düşük ROS seviyeleri birçok hücre sinyal yolunun gereksinimlerini karşılamak için gereklidir, ancak sürekli veya kontrolsüz üretimleri oksidatif stres olarak bilinen hücre hasara neden olabilir (110). Nötrofil ROS üretimi, mikrobiyal savunma için temel bir yöntem olmakla birlikte, konak dokularına ikincil hasar verebilecek potansiyele sahiptir (111). ROS ayrıca redoks-duyarlı pro-enflamatuar gen transkripsiyon faktörlerini, NF-κB ve aktivatör protein-1'i aktive edebilir ve bu nedenle osteoklastların oluşumu, hayatta kalması ve rezorpsiyon aktivitesinde önemli bir rol oynar (112,113). Oksidatif stresten kaynaklanan doku hasarı bu nedenle periodontitis patogenezinde önemli bir faktör olarak gösterilmiş ve dolayısıyla konak modülasyon terapisinin potansiyel bir hedefi olarak kabul edilmiştir.

Balık yağı takviyesi yüksek dozlarda (5.4 g EPA ve 3.2 g DHA'ya eşdeğer) insan nötrofillerinde süperoksit ve hidrojen peroksit üretimini COX yoluna veya lizozomal enzimlerin salınımına bağımsız olarak azalttığı gösterilmiştir (114,115).

2.7. Periodontal Hastalıklar ve Omega-3 İlişkisi

Periodontal hastalık, periodontopatojen bakterilerin ve yüksek seviyelerde proinflamatuar sitokinlerin varlığı gibi faktörlerin kombinasyonu ile oluşur (116). İnflamatuar sitokinlerin, AA kaynaklı eikosanoitlerin ve diğer inflamatuvar ajanların varlığı konak dokuda onarılamaz hasar oluşumu adına çok önemlidir. Son zamanlarda, yağ asitlerinin kronik inflamasyon patogenezindeki etkisi ve özellikle periodontal hastalıklara olan etkisine ilgi artmıştır (117).

Yağ asitleri ile periodontitis arasındaki ilişki az sayıda çalışmada gösterilmiştir. Bunlardan bazıları ω -6 yağ asitlerini periodontitis grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulurken; bazılarında ise kronik periodontitisli hastalarda gingivitisli hastalara göre EPA ve DHA düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Kemiğin yeniden şekillenmesinin sayısız faktörü arasında, AA metabolitlerinin sitokinlerle birlikte lokal etkisi çok önemli unsurlardandır. Yapılan çalışmalarda ω -3 kaynaklı AA' in periodontal destrüksiyonu olan hastalarla ilişkili olduğu gösterilirken, ω -6 türevlerinin sonuçları tartışmalıdır (118,119).

Lipoksinlerin ana işlevlerinden biri, antiinflamatuvar sürecin ayırt edici özelliği olan PMN' lerin toplanmasını, kemotaksiyi ve endotelden geçişi engellemektir. Lipoksin' lerin (LX) periodontal inflamasyon ve alveolar kemik rezorpsiyonu üzerinde koruyucu bir role sahip olduğunun öne sürülmesiyle, periodontal hastalık patogenezi ve konak modülasyonunda da bir çığır açılmıştır (120). Diğer sistemik hastalıklarda LX' lerin rolü kapsamlı bir şekilde araştırılmışsa da, bunların periodontal hastalığın patogenezindeki rolü henüz netlik kazanmamıştır (121).

Resolvinler (Rv), akut inflamatuvar cevabın aktif çözülmesini indükleyen negatif feedback döngüsünü sağlarlar (122). Ayrıca lökosit infiltrasyonunun kesilmesini ve monositlerin toplanmasını başlatırlar (123). İnflamasyonun çözülmesinin bu doğal araçları, doku onarımını ve bakteriyel klirensi aktif olarak destekler ve konak savunmasını engellemek yerine geliştirir (122). DHA kaynaklı D serisi Rv' lerin hücre farklılaşmasında çok önemli bir rol oynadığı, aktive edilmiş Th1 ve Th17 hücrelerinin oluşumunu önleyerek ve düzenleyici T hücrelerinin farklılaşmasını artırarak çözülmeyi teşvik ettiği gösterilmiştir (124). RvD1 proliferasyonu, periodontal ligament göçü ve yara kapanma oranını artırır, ayrıca fibroblast büyüme faktörü (FGF) üretimi ile yara iyileşmesi ve doku yenilenmesinin aktif koordinasyonunda potansiyel bir bağlantı sağlar (125).

EPA kaynaklı RvE1' in ise nötrofil infiltrasyonunu inhibe ettiği, nötrofil apoptozisini indüklediği, apoptotik nötrofilleri ve bakterileri fagositize eden makrofajları çektiği ve eferositoz yoluyla kronik inflamatuvar lezyonları temizlediği

iyi bilinmektedir (126). Yapılan hayvan çalışmalarında RvE1' in periodontitis tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir . RvE1, periodonsiyumda homeostaza dönüşü kolaylaştıran inflamatuvar doku hasarını ve osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu önlemektedir .

Endojen Rv seviyelerinin değerlendirildiği az sayıda çalışma mevcut olmakla birlikte, agresif periodontitisli ve gingivitisli bireylerde yapılan bir çalışmada serum, salya ve DOS Rv seviyelerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (127).

Maresin 1 ilk olarak makrofajlarda güçlü bir proresolving lipid medyatörü olarak tanımlanmıştır (128). Prorezolüsyon etkilerine ek olarak, MaR' ın ayrıca doku rejenerasyonunu desteklediği ve inflamatuvar nöropatik ağrıyı hafiflettiği bildirilmiştir (129). Lokalize agresif periodontitis hastalarından alınan hücrelerde, MaR1 biyosentezinin düzensiz olduğu ve fagositlerinin (nötrofiller ve makrofajlar), *P. gingivalis* ve *A.actinomycescomitans*' ı fagositize etme ve öldürme kabiliyetinin bozulmuş olduğu tespit edilmiş, eksojen MaR1 uygulaması, nötrofillerde ve makrofajlarda bu bozukluğu kısmen onarmış, hücre içi ROS üretimini, fagosit alımını ve periodontal patojenlerin temizlenmesini artırmıştır (130). *P. gingivalis* lipopolisakkariti ile indüklenen periodontal ligament ile MaR1' in etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada ise MaR1 ile tedavinin periodontal ligament hücrelerinde sağ kalımı artırdığı ve periodontal ligament hücrelerinde apoptozisi doza bağlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (131). Kardiyovasküler hastalıklı (KVH) ve periodontal hastalıklı bireylerde yapılan çalışmada ise salya MaR1 düzeyinin KVH-periodontitis grubunda en yüksek seviyede bulunduğu tespit edilmiştir (132).

Protektinler, DHA' dan D serisi Rv' lere ek olarak, LOX aracılı bir yolak ile sentezlenirler (133). Bu yolakta PD1 biyosentetik bir ara madde olan 17-hidroksi-DHA (17-HDHA)' dan oluşturulur ve sonrasında hızlı bir şekilde lökositlerce PD1 veya nöroprotektin olarak bilinen 10R, 17S-Dihidroksidokosaheksanoik (17S-HDHA) asit olarak sabitlenir (134). PD1, Th-2 fenotipine sahip periferik kan lenfositleri tarafından üretilmektedir. PD' nin görevleri arasında, TNF- α ve

interferon- γ (IFN) salgılanmasını azaltmak, T hücresi göçünü bloke etmek ve T hücresi apoptozisini teşvik etmek bulunur (135). Ayrıca özellikle beyin ve retinada reaktif oksijen türleri (ROS) ile indüklenen hasarlarda oksidatif stresle ilişkili inflamasyonu çözme kabiliyeti yüksektir (136).

2.7.1 Periodontolojide Omega-3 Klinik Çalışmaları.

Omega-3 takviyesinin periodontal hastalığın tedavisi olarak incelendiği ilk klinik çalışmalardan biri, omega-3 monoterapinin deneysel gingivitis tedavisi için değerlendirildiği bir randomize kontrollü çalışmadır (137). Oral hijyen prosedürlerinin 3 hafta süreyle incelenmesi deneysel gingivitis uygulamasını takiben, 37 sağlıklı gönüllüye 21 gün boyunca ya 1.8 g Omega-3 ya da plasebo (zeytinyağı) rastgele verilmiştir. Omega-3 seviyesi test grubunun gingival dokularında belirgin şekilde daha yüksek görülmüştür; ancak AA, PGE2 veya LTB4 seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Omega-3 grubunda gingival enflamasyonda bir azalma görülmesine rağmen, tedavi grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Anlamlı bir fayda gösterilememesi, katılımcı sayısının azlığı veya takviyenin kısa süreli olması nedeniyle olabileceği belirtilmiştir.

Periodontitisi olan 30 katılımcıda EPA'nın (günlük 3000 mg) veya gamma-linolenik asitin (GLA; bir omega-6) takviyesinin (günlük 1500 mg) etkisini plaseboya (mısır yağı) kıyasla değerlendiren 12 haftalık bir randomize klinik çalışma literatürde mevcuttur (138). Mekanik debridmanın ardından oral hijyen eğitimi uygulanan bireylerde durumlar değerlendirilmiştir. GLA takviyesi alan katılımcılarda gingival iltihap ve sondlanan cep derinliğinde anlamlı bir iyileşme görülmüştür, ancak sadece EPA veya GLA takviyesi alan gruplarda istatistiksel olmayan bir iyileşme eğilimi görülmüştür. EPA takviyesinin istatistiksel olarak anlamlı bir faydasının olmamasının nedeni, sınırlı örneklem sayısı veya takviye uyumunun azlığının olabileceği bildirilmiştir.

Başka bir klinik çalışmada, kronik periodontitis hastalarını ya 3 g omega-3 veya plasebo almaları için rastgele atanmıştır (139). Tüm hastalar sadece oral hijyen eğitimi almış ve 28 hafta boyunca takip edilmiştir. Omega-3 alan grupta, serum ve kırmızı kan hücresi membranlarında DHA, EPA ve toplam ÇDYA miktarında 8 ve

16 haftada anlamlı bir artış olmuştur. Ancak, bu lipid değişiklikleri ile ilişkilendirilen klinik sonuçlarda anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuçlar, omega-3 ün monoterapi olarak periodontitis durumunu iyileştirmediğini düşündürmüştür.

Düşük doz EPA ve DHA takviyesinin (900 mg), düşük doz (81 mg) aspirinle birleştirilerek cerrahisiz periodontal tedaviye ek uygulandığı çalışmada, 3 ve 6 ay sonraki cep derinliğinde önemli azalmalara ve önemli ataşman kazançlarına etkisi olduğu bildirilmiştir (140). Bu klinik çalışma, ≥ 6 mm'lik cep derinlikleri olan ≥ 6 dişi bulunan, ataşman kaybı ≥ 4 mm ve üçte bir radyografik kemik kaybına sahip ileri kronik periodontitis tanımına uyan 80 hastayı içermektedir. Klinik parametrelerdeki iyileşme, 4 mm'den büyük cep sayısında anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Klinik parametrelerdeki iyileşme kadar, tükürük RANKL ve MMP-8 seviyelerinde de anlamlı azalmalar görülmüştür. Bununla birlikte, çalışma yalnızca balık yağı içeren bir çalışma grubuna sahipken hasta uyumundan bahsedilmemiştir .

Diğer bir randomize klinik çalışma, orta derecede kronik periodontitisi olan 55 katılımcıya DHA 'ya (günlük 2000 mg DHA'ya eşdeğer) ek olarak düşük doz aspirin (81 mg) veya plasebo ya ek olarak düşük doz aspirin uygulanmıştır (141). Tüm katılımcılar ağız hijyen eğitimi almış, ancak mekanik debridman uygulanmamıştır. 3 aylık takip süresince, cep derinliğinde 2 mm veya daha fazla iyileşme, DHA grubunda plasebo alan gruba kıyasla iki kat daha çok görülmüştür (OR = 2.05; %95 CI 2.26 ila 3.63; P = 0.01). DHA ve aspirin takviyesi, ortalama cep derinliğini ve rezidüel cep derinliği ≥ 5 mm olan bölgelerin sayısını da anlamlı şekilde azaltmıştır. (OR = 0.62; %95 CI 0.43 ila 0.90; P = 0.01). DHA ve kontrol grubu arasında ayrıca C-reaktif protein ve IL-1 β gibi dişeti oluğu sıvı enflamatuar belirteçler açısından anlamlı fark bulunmuştur.

Omega-3'ların düşük doz aspirinle birleştirilmiş etkinliği, sınıf II furkasyon defektlerinin rejeneratif/rekonstrüktif tedavisine yardımcı olarak incelenmiştir (142). 6 aylık takip süresince test grubunda (Omega-3 artı düşük doz aspirin), cep derinliğinde anlamlı bir azalma ve klinik ataşman kazancında anlamlı bir artış görülmüştür. Kontrol grubuna kıyasla çalışmanın sonunda, ortalama GI skorlarında ve SK da anlamlı bir azalma gözlemlendi, bu da klinik olarak anlamlı bir gingival

enflamasyon azalmasını işaret etmektedir. Klinik parametrelerdeki ek faydalar, IL-1 β 'nin dişeti oluğu sıvısı seviyelerinde daha büyük azalmalarla da ilişkilendirilmiştir.

Elgendy ve Kazem alışmalarında DYT ve KYD'nin omega-3 (200mg EPA, 300 mgDHA) takviyesi sonrasında periodontal parametrelerin ve süperoksit dismutazın (SOD) değişimlerini incelemişlerdir. Bu alışma, kronik periodontitis hastası olan 50 menopoz dönemindeki kadını içermektedir. Sonuç olarak, test grubunun kontrol grubuna kıyasla daha iyi ortalama SCD azalması ve ortalama KAS azalması elde ettiği, ayrıca DYT ve KYD 'ye tek başına kıyasla daha çok süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi artışı olduğu bulunmuştur (143).

Başka bir randomize klinik çalışma nın amacı , periodontitis üzerinde omega-3'ün etkisini test edilmektedir (144). Düşük doz ÇDYA'larla (6,25 EPA, 19,19 DHA) 15 alışma hastası ve 15 plasebo hastası test edilmiştir. Tükürük örnekleri tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve SOD seviyeleri için analiz edilmiş ve sonuçlarda her iki grupta da klinik parametrelerde anlamlı değişiklikler görülmüştür (GI, SK, SCD, PI) ancak test ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark görülmedi. Düşük doz omega-3 takviyesinin kronik periodontitis hastalarında klinik parametreler üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını gösterilmiştir.

Deore ve ark. gerçekleştirdikleri randomize klinik çalışmada omega-3'ün klinik enflamasyon parametrelerini azaltıp azaltamayacağını incelemiştir (145). DYT ve KYD ile geleneksel olarak tedavi edilen iki gruptan, her biri 30 hasta içermekteydi; test grubu omega 3 (180 mg EPA, 120 mg DHA) ile tedavi edilirken diğeri plasebo ile tedavi edilmiştir. PI, GI, SK, SCD, KAS ve serum CRP seviyeleri değerlendirildi. Test grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında, test grubu için anlamlı bir şekilde daha fazla SCD, KAS, GI ve SK değişimi edildi. PI ve serum CRP seviyelerinde ise değişiklik görülmedi

Kronik periodontitis hastası olan 11 kontrol ve 10 test hastasını içeren Martinez ve ark. yürüttüğü çalışmada (146). Test hastaları, 4 ay boyunca günde üç kez omega-3 kapsül (180 mg EPA, 120 mg DHA) aldılar (900 mg/gün). Başlangıç ve 4. ayda SCD, PI, KAS ve SK gibi periodontal parametreler ölçüldü. Aynı zamanda

DHA ve EPA serum seviyeleri de değerlendirildi. Sonuç olarak, omega-3'ün DYT ve KYD ile birleştirilmesinin, omega-3 olmadan yapılan tedaviyle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark sunmadığı bulundu.

Farhad ve ark. gerçekleştirdikleri çalışmada (147), periodontitis tedavisinde omega-3 (300mg) ve düşük doz aspirinin (80mg) etkinliğini doksisisiklin ve plasebo ile karşılaştırmıştır. Çalışma, DYT ve KYD tedavisi aldıktan sonra üç gruptan birine rastgele atanmış 45 hastayı içeriyordu. Klinik parametreler başlangıçta ve 6. haftada değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, test gruplarındaki klinik parametrelerin (SCD, KAS, SK) plaseboya göre anlamlı şekilde azaldığı ve bu azalmanın omega-3 grubu için daha belirgin olduğu bulunmuştur.

Stando ve ark. omega-3 takviyesinin (2,6g EPA, 1,8mg DHA) III. ve IV. evre periodontitis hastalarında etkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır (148). Bu çalışma, DYT ve KYD ile tedavi edilen 30 hastayı içermektedir. SCD, KAS ve SK gibi klinik parametreler başlangıçta ve başlangıç tedavisinden 3 ay sonra değerlendirilmiştir. Tükürük örnekleri ayrıca interleukin 8 (IL-8), IL-10 ve IL-17 seviyelerini değerlendirmek için alınmıştır. Çalışmanın sonunda, test grubunda SCD, KAS ve SK'da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Ek olarak, proinflamatuvar sitokin IL-8 ve IL-17 düzeyleri omega-3 grubunda belirgin şekilde daha düşük izlenmiştir.

Periodontal hastalığın seyrini ve iyileşmesini etkileyebilecek sistemik durumlarla birlikte omega-3 kullanımının incelendiği çalışmalar da mevcuttur. Elgendy ve Kazem yaptıkları çalışmada kronik periodontitisli post menopozal dönemdeki kadınların cerrahisiz periodontal tedavilerini incelemişlerdir. Yaptıkları 6 aylık gözlemlerde 1g omega-3 alan test grubunda 25 hastayı dahil ederken 25 kişilik kontrol grubuna plasebo ilaç uygulamışlardır. Çalışma sonucunda ortalama SCD değişimi ve derin ceplerde KAS değişimi test grubunda daha yüksek çıkmıştır. Kronik periodontitisli tip II diabet hastalarının değerlendirildiği bir klinik çalışmada Surapaneni ve ark. 3 ay takip ettikleri çalışmada 20 şer kişinin dahil edildiği test ve kontrol grupları arasında klinik parametrelerin yanında HbA1C ve serum resistin seviyeleri ölçülmüştür. 600mg ALA alan test grubunun kontrol grubuna göre klinik

parametreler ve biyokimyasal belirteçler açısından anlamlı derecede daha iyi yanıtlar sergilediği belirtilmiştir. Tip II diabet hastalarının takip edildiği başka bir klinik çalışmada ise 40 hasta 4 farklı gruba ayrılarak omega-3 (1g) takviyesinin kızılçık suyu ile kombine kullanımını incelenmiş, omega-3 kullanan test gruplarından birinde ve kontrol gruplarından birinde kızılçık suyu ek olarak uygulanmıştır. Çalışmanın başlangıç ve 2. ay takipleri sonucunda HbA1C ve HDL miktarları klinik parametrelerle birlikte ölçülmüştür. Omega-3 içeren kızılçık suyu kombinasyonunun HbA1C miktarını diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede azaltırken HDL miktarını da aynı şekilde arttırmıştır. Elwakeel ve Hazaa yaptıkları klinik çalışmada tip II diabetli kronik periodontitis hastalarını 6 ay takip etmişler ve 1g omega-3 ile birlikte 75 mg aspirin kullandıkları test grubuna karşı kontrol grubunda sadece plasebo ilacı kullanılmıştır. Toplamda 40 hastanın takip edildiği çalışmanın sonucunda test grubu SCD ve KAS değişimlerinde kontrol grubuna anlamlı derecede farklı bir iyileşme gösterirken IL-1 β ve monosit kemoatraktan protein-3 serum seviyelerinde de anlamlı azalma göstermiştir.

Omega-3'de bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin konak modülatör etkileri ve periodontal tedavi sonrasında klinik parametrelere olan olumlu etkileri bilinmektedir. Fakat bu etkileri kimi sistemik durumlarda incelenmiş olsa da immun-enflamatuvar yanıtta değişikliklere yol açan sigara kullanımına karşı incelenmemiştir. Ayrıca düşük dozda kullanılan Omega-3 preparatları klinik başarıda yetersiz kalabilmektedir, bu sebeple periodontal tedaviye ek olarak Omega-3 kullanımı için gerekli dozun tespiti için farklı dozlarda klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu araştırmada amacımız; cerrahisiz periodontal tedavi gören sigara kullanan ve kullanmayan hastalarda Omega-3 kullanımının klinik parametrelere olan etkileri hakkında, geriye dönük tedavileri inceleyerek bir sonuca varabilmektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda tedavisi yapılan hastalardan alınan klinik periodontal kayıtlarındaki veriler dahil edilmiştir. Kliniğimizde tedavi olan bütün hastalardan tedavi öncesinde ve takip eden kontrol seanslarında rutin periodontal kayıtları alınmaktadır. Bu değerlendirmede kullanılan klinik parametreler şunlardır:

Sondalama cep derinliği (SCD) :

Williams periodontal sondu yardımıyla diş eti kenarı ile sulkus/cep tabanı arası mesafe, vestibül/bukkal ve lingual/palatinal, mezyal, orta ve distal olmak üzere, dişin altı noktasından ölçüldü. Ölçüm esnasında sondun, dişin uzun aksına paralel olmasına ve aşırı kuvvet uygulanmamasına dikkat edildi. Her bir dişin SCD değerleri toplanıp ölçüm yapılan tüm yüzey sayısına bölünerek tüm ağız ortalama SCD miktarı hesaplandı.

Klinik ataşman seviyesi (KAS):

Williams periodontal sondu yardımıyla mine sement sınırı ile SCD arasındaki mesafe vestibül/bukkal ve lingual/palatinal, mezyal, orta ve distal olmak üzere, dişin altı noktasından ölçüldü. Her bir dişin KAS değerleri toplanıp ölçüm yapılan tüm yüzey sayısına bölünerek tüm ağız ortalama KAS miktarı hesaplandı.

Plak indeksi (PI):

Çalışmamızda Silness ve Løe (1964) plak indeksi kullanıldı. PII ölçümü için değerler her dişin meziobukkal/vestibül, midbukkal/ vestibül, distobukkal/ vestibül, midpalatinal/lingual olmak üzere dört yüzeyinden elde edildi. Her bir dişin PI değerleri toplanıp ölçüm yapılan tüm yüzey sayısına bölünerek tüm ağız ortalama PI miktarı hesaplandı.

Skorlama Şu Şekilde yapılmıştır:

0: DiŐ yūzeyinin diŐ eti bōlgesinde hiŐ bakteri plaĐı yok.

1: Gōz ile diŐin yūzeyinde bakteri plaĐı gōrūlmemekte fakat sondalama iŐleminden sonra sondun ucunda bakteri plaĐı izlenmektedir.

2: DiŐ eti bōlgesi ince ve orta dūzeyde bakteri plaĐı ile kaplıdır ve bu birikinti gōz ile seŐilebilmektedir.

3: Fazla miktarda yumuşak birikinti vardır. Bunun kalınlığı diş eti oluğunu tamamen doldurmuŐtur ve interdental bōlge yumuşak birikinti ile doludur.

Gingival indeks (GI):

ŐalıŐmamızda Lōe ve Silness (1963) gingival indeksi kullanıldı. GI ŐlŐūmū iŐin deĐerler her diŐin meziobukkal/veŧibūl, midbukkal/ veŧibūl, distobukkal/ veŧibūl, midpalatinal/lingual olmak ũzere dōrt yūzeyinden elde edildi. Her bir diŐin GI deĐerleri toplanıp ŐlŐūm yapılan tūm yūzey sayısına bōlūnerek tūm aĐız ortalama GI miktarı hesaplandı.

Skorlama Şu Şekilde yapılmıştır:

0: Sağlıklı diş eti.

1: Hafif enflamasyon, hafif renk deĐiŐikliĐi ve Ödem var ama sondalama iŐleminden sonra kanama yok.

2: Orta dereceli enflamasyon, Ödem, kırmızılık ve parlaklık, sondalamada kanama var.

3: Şiddetli enflamasyon ve kızarıklık, Ödem, ũlserasyon ve spontan kanamaya eğilim var.

Sondlamada kanama indeksi (SKI):

Bütün dişlerin vestibül, lingual, mezyal ve distal yüzeyleri çevre yumuşak dokusundaki enflamasyon derecesini belirlemek amacıyla Ainamo'nun diş eti kanama indeksi kullanıldı. SKI'de diş eti oluğunun hafifçe sondalanmasından sonra 10 s içerisinde kanama olan bölgeler pozitif (+), kanama olmayan yerler negatif (-) olarak skorlandı. SKI ölçümü için değerler her dişin meziobukkal/vestibül, midbukkal/ vestibül, distobukkal/ vestibül, midpalatinal/lingual olmak üzere dört yüzeyinden elde edildi. Kanama olan bölge sayısı, ölçüm yapılan tüm bölgelerin sayısına bölünerek 100 ile çarpıldı, bu sayede tüm ağız SKI yüzdesi her hasta için belirlendi.

Alınan periodontal kayıtların ardından hastaların periodontal durumlarına göre hastalık teşhisleri belirlenmektedir. Bu çalışmamızda 'Periodontitis' tanısı olan hastaların verileri dahil edilmiştir.

Periodontitis : Komşu olmayan en az 2 dişte interdental klinik ataşman kaybı (KAS) belirlenen ve/veya bukkal veya oral yüzeyde cep derinliği >3 mm ile birlikte, $KAS \geq 3$ mm olan. Arkların her iki tarafında da en az 1 tane 4 mm'den derin periodontal cepleri olan.

Ayrıca tedavi başlangıcında ve devam edilen seanslarda alınan kayıtlarda ek olarak hastanın medikal geçmişi, kullandığı ve kullanmakta olduğu ilaçlar ayrıca not edilmektedir.

Belirtilen periodontal klinik değerlendirme kayıtları eksiksiz olarak alınmış olan hastaların tedavilerinin başlangıç kayıtları, 1. ay takip sonrasında alınan kayıtlar ve 3. ay takip seansında alınan kayıtlar yapılacak olan istatistiksel değerlendirmeler için veri olarak toplanmıştır.

3.1 Çalışmaya dahil edilen hasta veri kriterleri:

- Ağızda toplam en az yirmi daimi dişi bulunan,
- Her bir yarım çenede en az 2 dişte ≥ 5 mm sondalama cep derinliği olan ve ≥ 4 mm ataşman kaybı bulunan, radyografik kemik kaybı görülen,
- Arkların her iki tarafında da en az 1 tane 4 mm'den derin periodontal cepleri olan,
- Günlük 10 sigaradan fazla sigara kullanan veya hiç sigara kullanmayan,
- Sürekli kullandığı bir medikasyonu olmayan hastalar.
- Yapılan cerrahisiz tedavi süresince Omega-3 takviyesi (1320 mg Omega-3 yağ asidi, 640 mg EPA, 480 mg DHA) kullanması tavsiye edilen veya hiçbir sistemik ilaç kullanmayan bireyler,
- Son 6 ay içerisinde antibiyotik, antiinflamatuvar ve sistemik kortikosteroid ilaç kullanmamış olan,
- Son 6 ay içerisinde herhangi bir periodontal tedavi görmeyen,
- Hamilelik, laktasyon, mensturasyon ya da menapoz döneminde olmayan hastalar,

Çalışmada değerlendirilmiş olan 4 kohort mevcuttur:

Grup 1 (K1):

Sigara hiç kullanmayan periodontitis hastaları (20 birey).

Grup 2 (K2):

En az günde 10 sigara içen periodontitis hastaları (20 birey).

Grup 3 (T1):

Sigara hiç kullanmayan, tedavi süresince Omega-3 takviyesi (1320 mg Omega-3 yağ asidi, 640 mg EPA, 480 mg DHA) kullanmış olan periodontitis hastaları (20 birey).

Grup 4 (T2):

En az günde 10 sigara içen ve tedavi süresince Omega-3 takviyesi (1320 mg Omega-3 yağ asidi, 640 mg EPA, 480 mg DHA) kullanmış olan periodontitis hastaları (20 birey).

Bu kriterlere uygun belirlenen örneklem boyutu sayısında hasta verileri incelenerek istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Bu sayede tedavi sonucunda olan iyileşme durumlarının sigara kullanma varlığında ve Omega-3 takviyesi ile nasıl etkilendiği belirlenmiştir.

3.2 Veri toplamada Kullanılan Form

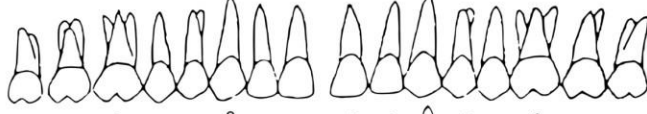
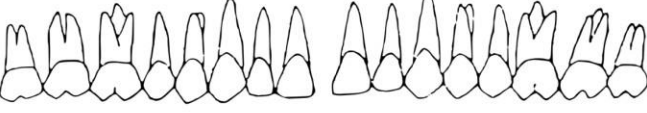


Periodontal durum ile ilgili klinik verilerin toplandığı '**hasta formu**' rutin hasta tedavileri öncesinde ve sonrasında tecrübeli periodontoloji asistanları tarafından doldurulmaktadır. Verileri toplayan hekimler ile tedaviyi uygulayan hekimler farklı araştırmacıdır ve klinik veriler tedavi uygulanan hekimlerden tedavi süresince körlenmektedir.

Toplanmış olan hasta formu verileri Microsoft Office Excel uygulamasına geçirilerek hasta verileri dijital halde analiz edilebilir şekilde düzenlenmiştir.

Şekil 2. Periodontal verilerin toplandığı hasta formu,

HASTA FORMU	
Çalışmanın Adı: Kronik Periodontitis Hastaları ve Sağlıklı Bireylerin Dişeti Oluğu Sıvısı İçeriği Açısından Karşılaştırmalı İncelenmesi.	
Hasta T.C. Kimlik No:	HASTA KODU:
Hasta Adı/Soyadı:	Sistemik Hastalık:
Cinsiyet:	Sürekli Medikasyon:
Yaş:	Sigara: <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> >10 <input type="checkbox"/> <10
Telefon/Adres:	Grup:

DOS SKOR/HACİM(µl)	Diş No																																	
	Değer	Değer																																
	18 17 16 15	14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28																																
GİNGİVAL İNDEKS	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>18</td><td>17</td><td>16</td><td>15</td><td>14</td><td>13</td><td>12</td><td>11</td><td>21</td><td>22</td><td>23</td><td>24</td><td>25</td><td>26</td><td>27</td><td>28</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>		18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28																
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28																			
	48 47 46 45 44 43 42 41	31 32 33 34 35 36 37 38																																
SONDLAMADA KANAMA	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>18</td><td>17</td><td>16</td><td>15</td><td>14</td><td>13</td><td>12</td><td>11</td><td>21</td><td>22</td><td>23</td><td>24</td><td>25</td><td>26</td><td>27</td><td>28</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>		18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28																
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28																			
	48 47 46 45 44 43 42 41	31 32 33 34 35 36 37 38																																
PLAK İNDEKSİ	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>18</td><td>17</td><td>16</td><td>15</td><td>14</td><td>13</td><td>12</td><td>11</td><td>21</td><td>22</td><td>23</td><td>24</td><td>25</td><td>26</td><td>27</td><td>28</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>		18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28																
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28																			
	48 47 46 45 44 43 42 41	31 32 33 34 35 36 37 38																																

ALINAN ÖRNEKLER	
DOS	
TÜKRÜK	
SERUM	
PLAZMA	

3.3 Tedavi Protokolü

Daha önceden tedavileri bitmiş olan hastaların hepsinde belirlenen tedavi protokolü aynı şekilde uygulanmıştır. Tedaviler Prof. Dr. Mehmet SAĞLAM

kontrolü altında periodontoloji kliniğinde çalışmakta olan tecrübeli klinisyenler tarafından gerçekleştirilmiştir.

Başlangıç seansında hastalardan anamnezi ve periodontal muayene sonuçları değerlendirilerek dâhil edilme kriterlerine uygun hastalara çalışma hakkında bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldıktan sonra tüm ağız başlangıç periodontal klinik ölçümler (SCD, KAS, Gİ, SKİ, Pİ) alındı. Oral hijyen eğitimleri yapıldıktan sonra tüm hastalara tam ağız diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirme işlemi için 1 hafta sonrasına randevu verildi. Oral hijyen eğitiminde hastalara yumuşak bir fırça kullanarak en az 3 dk. boyunca Roll tekniği (149) ile diş yüzeylerini en az günde 2 kere fırçalaması gerektiği tavsiye edildi. Gerekli bölgelerde ara yüz fırçasının kullanılması anlatılırken kontrol seanslarında oral hijyen uygulamasının kontrol edilerek tekrar edileceği belirtildi.

İkinci seansta gerekli olduğu durumda yeterli lokal anestezi (Maxicaine forte, VEM ILAC, Türkiye) sağlandıktan sonra tam ağız diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirme işlemi ve serum fizyolojik irrigasyonu yapıldı. KYD işlemi 1- 2/3-4/5-6/7-8/11-12/13-14 numaralı gracey küretler (Hu-Friedy-Chicago IL, ABD) yardımıyla, her diş için pürüzsüz bir yüzey hissedilene kadar yapıldı. Hastaların 2. Seanta uygulanan tedavileri takiben 1. hafta, 1. ve 3. aylarda kontrollere çağırıldı. Test gruplarında tedaviye ek olarak uygulanan Omega-3 takviyesi KYD uygulamasının uygulandığı seans sonunda hastalara verilerek 3 ay boyunca düzenli kullanması gerektiği belirtildi. Hastalara takip seanslarda oral hijyen hatırlatmaları tekrarlandı. 1. ve 3. aydaki kontrol seanslarında klinik ölçümler tekrarlandı.

3.4 İstatistiksel Analizler

Çalışma verilerinin analizinde SPSS for Windows 20.0 istatistik paket programı kullanıldı (275). Sürekli verilerin normal dağılım varsayımlarını sağlaması durumu Kolmogorov Simirnov testi ile kontrol edildi. Normalite varsayımını sağlayan parametrelerin analizinde parametrik, sağlamayan parametrelerin analizinde ise non-parametrik testler kullanıldı. Parametrik verilerin analizlerinde Repeated ANOVA, parametrik olmayan verilerin analizinde ise Friedman testlerinden

yararlanıldı. Tanımlayıcı parametreler ve sınıflandırılmış değişkenler ki-kare bağımsızlık testi ile incelendi. Anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak belirlendi.

Çalışmamızın örneklem büyüklüğünü belirlemek için ; omega-3 ün cerrahisiz periodontal tedaviye olan etkilerinin incelendiği benzer bir klinik çalışmanın (145)KAS değişimlerinin sonuçlarından elde ettiğimiz etki büyüklüğü ile G-Power programında %80 güçte istenilen güç seviyesinde 0.05 anlamlılık seviyesinde hesaplanan örneklem sayısı 4 grup için toplam 76 çıkmıştır. Bu sebeple çalışmamıza dahil edilen toplam 80 hastanın verileri çalışmamız için yeterli görülmüştür.

3.5. Etik izinler

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'nde 2016-2023 yılları arasında tedavi görmüş ve aşağıdaki kriterlere uygun hastaların verileri dahil edilmiştir. Verilerin geriye dönük toplanması İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 'ndan 26.01.2023 tarihli 0028 Karar No 'lu izinin alınması sonrasında gerçekleştirilmiştir (Ek 1) . Bu veriler kliniğimizde gerçekleştirilmiş olan Prof. Dr. Mehmet SAĞLAM 'ın yürütücüsü olduğu diğer klinik çalışmalar ile tedavilerini takip ettiği hastaların kayıtlarından elde edilmiştir.

4. BULGULAR

Sistemik olarak sağlıklı sigara kullanan ve kullanmayan Evre III-IV, Derece B-C periodontitise sahip 80 hastanın 3 ay süre boyunca takip edilmiş klinik verileri çalışmamızda taranmıştır. Çalışmamızda yer alan gruplara ait sayı, yaş, cinsiyet ve diş sayısı dağılımı Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Çalışma gruplarının demografik verileri

Çalışma Grupları	Gönüllü Sayısı	Diş Sayısı Ortalama \pm Ss	Yaş Ortalaması Ortalama \pm Ss	Cinsiyet	
				Erkek	Kadın
K1 (Sigara içmeyen kontrol grubu)	20	25.60 \pm 1.66	44.9 \pm 8.09	10	10
K2 (Sigara içen kontrol grubu)	20	24.75 \pm 2.17	44.7 \pm 9.24	11	9
T1 (Sigara içmeyen test grubu)	20	26.20 \pm 1.88	39.2 \pm 9.01	11	9
T2 (Sigara içen test grubu)	20	25.35 \pm 2.99	39.8 \pm 10.32	9	11
p Değeri		p=0.237	p=0.092	p=0.908	

Çalışmamız yaş ortalamaları $44,9 \pm 8,09$ olan 10 kadın, 10 erkekten oluşan grup 1, yaş ortalamaları $44,7 \pm 9,24$ olan 9 kadın, 11 erkekten oluşan grup 2, yaş ortalamaları $39,2 \pm 9,01$ olan 9 kadın, 11 erkekten oluşan grup 3 ve yaş ortalamaları $39,80 \pm 10,95$ olan 11 kadın, 9 erkekten oluşan grup 4 üzerinden yürütüldü. Gönüllülere ait diş sayısı ortalamaları grup 1 için $25,6 \pm 1,66$, grup 2 için $24,75 \pm 2,17$, grup 3 için $26,20 \pm 1,88$, grup 4 için $25,35 \pm 2,99$ idi. Ortalama diş sayısı hesaplamasına yirmi yaş dişleri dahil edilmedi.

Dahil edilen kontrol grubunda incelenen bireylerin periodontal hastalık durumları K2 grubunda 20 hasta Evre 3 Derece C, K1 grubunda ise 2 hasta Evre 3 Derece B ve 18 hasta Evre 3 Derece C olarak izlendi. İncelenen test grubu hastalarında ise T2 grubu 17 hasta Evre 3 Derece C ve 3 hasta Evre 4 Derece C

olarak gözlenirken T1 grubundaki hastaların 15 tanesi Evre 3 Derece B, 5 hasta da Evre 3 Derece C olarak izlendi.

Çalışmaya dahil edilen bireyler yaş, cinsiyet, diş sayısı açısından retrospektif doğası sayesinde benzer seçilmeye çalışmıştır ve bu sebeple gruplar arasında bu parametreler açısından fark görülmemektedir ($p>0.05$).

4.1 Klinik periodontal bulgular.

Çalışma gruplarına ait tüm ağız SCD, KAS, Gİ, Pİ ve SKİ değerleri ve bu değerlerin gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmaları aşağıdaki tablolarda ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4. Tüm ağız gingival indeks ortalamalarının istatistiksel sonuçları.

Gingival İndeks

Çalışma Grupları	Başlangıç	1. Ay	3. Ay	p Değeri Grup içi karşılaştırma
K1	1.63 ±0.53	0.72 ±0.36a #	0.65 ±0.39a #	p<0.001
K2	1.66 ±0.14	1.05 ±0.30b #	1.08 ±0.46b #	p<0.001
T1	1.82 ±0.37	0.62 ±0.19a #	0.64 ±0.14a #	p<0.001
T2	1.61 ±0.21	0.80 ±0.09a #	0.60 ±0.08a #,*	p<0.001
p Değeri Gruplar arası karşılaştırma	0.344	p<0.001	p<0.001	

Farklı harfler gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık gösteren grupları belirtmektedir. # işareti grup içi başlangıç ölçümüne göre istatistiksel farklılığı belirtmektedir. * işareti grup içi ölçümün 1. Ay ölçümüne göre istatistiksel farklılığını ifade eder.

Gingival İndeks başlangıç değerleri tüm gruplar arasında istatistiksel olarak benzerdir ($p=0,344$). 1. Ay gruplar arası yapılan istatistiksel incelemede sadece K2 grubunun GI ölçümlerinin diğer tüm gruplardan istatistiksel anlamlı olarak yüksek

olduğu görülmektedir ($p<0,001$). 3. Ay verilerine bakıldığında aynı anlamlı farklılık devam etmektedir($p<0,001$). Grup içi yapılan analizlerde tüm gruplar başlangıç GI ölçümlerine göre istatistiksel anlamlı olarak iyileşme gösterirken ($p<0,001$). Sadece sigara içen test grubunda 1. Ve 3. Ay ölçümleri arasında istatistiksel farklılık vardır ($p<0,05$).

Tablo 5. SK görülen bölgelerin tüm ağız ortalamalarının istatistiksel verileri.

Sondlamada Kanama Görülen Bölgelerin Yüzdesi

Çalışma Grupları	Başlangıç	1. Ay	3. Ay	p Değeri Grup içi karşılaştırma
K1	51.98 ±25.57	19.37 ±8.32a #	16.22 ±9.89a #	$p<0.001$
K2	65.81 ±22.50	31.07 ±18.74b #	28.68 ±14.64b #	$p<0.001$
T1	65.53 ±21.08	17.76 ±4.68a #	15.48 ±2.55a #	$p<0.001$
T2	58.63 ±19.18	22.23 ±2.79a #	16.64 ±7.20a #,*	$p<0.001$
p Değeri Gruplar arası karşılaştırma	0.164	$p<0.001$	$p<0.001$	

Farklı harfler gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık gösteren grupları belirtmektedir. # işareti grup içi başlangıç ölçümüne göre istatistiksel farklılığı belirtmektedir. * işareti grup içi ölçümün 1. Ay ölçümüne göre istatistiksel farklılığı ifade eder.

Sondlamada kanama ölçümleri başlangıç değerleri tüm gruplar arasında istatistiksel olarak benzerdir ($p=0,164$). 1. Ay gruplar arası yapılan istatistiksel incelemede sadece K2 grubunun GI ölçümlerinin diğer tüm gruplardan istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu görülmektedir ($p<0,001$). 3. Ay verilerine bakıldığında aynı anlamlı farklılık devam etmektedir ($p<0,001$). Grup içi yapılan analizlerde tüm gruplar başlangıç GI ölçümlerine göre istatistiksel anlamlı olarak iyileşme gösterirken ($p<0,001$). Sadece sigara içen test grubunda 1. Ve 3. Ay ölçümleri arasında istatistiksel farklılık vardır ($p<0,05$).

Tablo 6. Plak indeksi verilerinin tüm ağız ortalamalarının istatistiksel karşılaştırılması.

Plak İndeksi

Çalışma Grupları	Başlangıç	1. Ay	3. Ay	p Değeri Grup içi karşılaştırma
K1	1.57 ±0.44	0.74 ±0.29a #	0.76 ±0.31a #	p<0.001
K2	1.79 ±0.61	0.94 ±0.40b #	0.97 ±0.32b #	p<0.001
T1	1.82 ±0.51	0.82 ±0.09a,b #	0.79 ±0.13a #	p<0.001
T2	1.60 ±0.26	0.86 ±0.07a,b #	0.86 ±0.09a #	p<0.001
p Değeri Gruplar arası karşılaştırma	0.249	0.108	0.06	

Farklı harfler gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık gösteren grupları belirtmektedir. # işareti grup içi başlangıç ölçümüne göre istatistiksel farklılığı belirtmektedir. * işareti grup içi ölçümün 1. Ay ölçümüne göre istatistiksel farklılığını ifade eder.

Plak İndeksi başlangıç değerleri tüm gruplar arasında istatistiksel olarak benzerdir (p=0,249). 1. Ay ölçümlerde K1 ve K2 kontrol grupları istatistiksel olarak birbirlerinden farklılık gösterirken (p=0,0021) T1 ve T2 test grupları arasında PI ölçümleri açısından fark görülmemektedir (p>0.05). K1 , T1 ve T2 grupları PI ölçümleri istatistiksel olarak benzerlik gösterirken (p>0.05) K2, T1 ve T2 grupları da kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir (p>0.05). 3. Ay ölçümlerinin istatistiksel analizlerinde sadece K2 grubunun PI ölçümleri diğer tüm gruplardan istatistiksel anlamlı olarak yüksek ölçülmüştür (p<0,001). K1, T1 ve T2 gruplarının PI ölçümleri istatistiksel olarak fark göstermemektedir (p>0.05).

Grup içi karşılaştırmalara bakıldığında tüm gruplar 1. Ay ve 3. Ay 'da başlangıç ölçümlerine göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiştir (p<0.001). 1. Ay ve 3. Ay ölçümleri arasında PI ölçümleri açısından istatistiksel bir fark izlenmemektedir (p>0.05).

Tablo 7. SCD tüm ağız ortalamalarının istatistiksel karşılaştırılması.

Sondlamada Cep Derinliği

Çalışma Grupları	Başlangıç	1. Ay	3. Ay	p Değeri Grup içi karşılaştırm
K1	3.15 ±0.49	2.28 ±0.38a #	2.26 ±0.39a #,*	p<0.001
K2	3.51 ±0.61	2.76 ±0.48b #	2.73 ±0.49b #,*	p<0.001
T1	3.43 ±0.71	2.28 ±0.56a #	2.25 ±0.54a #,*	p<0.001
T2	3.18 ±0.52	2.58 ±0.50a,b #	2.54 ±0.50a,b #,*	p<0.001
p Değeri Gruplar arası karşılaştırma	0.144	0.005	0.005	

Farklı harfler gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık gösteren grupları belirtmektedir. # işareti grup içi başlangıç ölçümüne göre istatistiksel farklılığı belirtmektedir. * işareti grup içi ölçümün 1. Ay ölçümüne göre istatistiksel farklılığını ifade eder.

Sondlamada cep derinliği (ortalama) başlangıç değerleri tüm gruplar arasında benzersonuçlar göstermektedir (p=0,144). 1. Ay sonuçlarına baktığımızda K1 ve K2 kontrol grupları arasında istatistiksel farklılık görülmektedir (p<0,05) Aynı şekilde T1 ve T2 grupları kendi aralarında anlamlı fark gösterirken (p<0.05), sigara içmeyen K1, T1 grupları ile sigara içen K2,T2 grupları da kendi aralarında istatistiksel benzerlik göstermektedir (p>0.05). 3. Ay sonuçlarında istatistiksel farklılık, gruplar arasında 1. Ay da görülen farklılıklar ile aynı şekilde seyretmiştir (p<0.05).

Grup içi iyileşmelere bakıldığında SCD değerleri tüm gruplarda 1. Ve 3. Aylarda başlangıca göre anlamlı derece azalmıştır (p<0.001). Aynı şekilde tüm gruplarda 3. Ay ölçümlerinde 1. Ay a kıyasla anlamlı derecede azalma görülmektedir (p<0.05) .

Tablo 8. KAS değerlerinin tüm ağız ortalamalarının istatistiksel karşılaştırılması.

Klinik Ataşman Seviyesi

Çalışma Grupları	Başlangıç	1. Ay	3. Ay	p Değeri Grup içi karşılaştırma
K1	3.62 ±1.10	2.51 ±1.06a #	2.54 ±1.08a #	p<0.001
K2	4.33 ±1.33	3.45 ±1.06b #	3.41 ±1.04b #	p<0.001
T1	3.60 ±0.78	2.30 ±0.60a #	2.29 ±0.59a #	p<0.001
T2	3.57 ±0.49	2.55 ±0.47a #	2.53 ±0.47a #,*	p<0.001
p Değeri Gruplar arası karşılaştırma	0.05	p<0.001	p<0.001	

Farklı harfler gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık gösteren grupları belirtmektedir. # işareti grup içi başlangıç ölçümüne göre istatistiksel farklılığı belirtmektedir. * işareti grup içi ölçümün 1. Ay ölçümüne göre istatistiksel farklılığını ifade eder.

Klinik ataşman seviyesi (ortalama) başlangıç değerleri tüm gruplar arasında istatistiksel olarak benzerdir ($p=0,05$). 1. Ay sonuçlarına baktığımızda K2 kontrol grubu diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak fazla KAS değeri göstermektedir ($p<0,001$). K1, T1 ve T2 grupları istatistiksel farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). 3. Ay sonuçlarında istatistiksel farklılık, gruplar arasında 1. Ay da görülen farklılıklar ile aynı şekilde seyretmiştir ($p<0,001$).

Grup içi iyileşmelere bakıldığında SCD değerleri tüm gruplarda 1. Ve 3. Aylarda başlangıca göre anlamlı derece azalmıştır ($p<0,001$). 1. ve 3. Ay ölçümleri arasında sadece sigara içen T2 test grubunda anlamlı farklılık izlenmektedir ($p<0,05$).

4.1.1 Orta Derin Cepler (4-6 mm)

SCD:

Tablo 9. Orta derin ceplerin SCD ölçümlerinin istatistiksel analizlerinin değerlendirilmesi.

Orta Derin Cepler SCD Ölçümleri Ortalama Verileri

Çalışma Grupları		Başlangıç	1. Ay	3. Ay	p değeri Grup içi analiz, Bon Ferroni
K1 (Sigara içmeyen Kontrol Grubu)	Ortalama ±SS	5.03 ±0.50	3.40 ±0.90	3.13 ±0.87	p<0.001
	Median(Min - Maks)	5.00 (4.00-6.00)a,	3.00 (1.00-6.00)a, #	3.00 (1.00-6.00)a, #, *	
K2 (Sigara içen Kontrol Grubu)	Ortalama ±SS	4.77 ±0.61	3.67 ±1.01	3.56 ±1.05	p<0.001
	Median(Min - Maks)	5.00 (4.00-6.00)b	3.00 (2.00-7.00)b, #	3.00 (1.00-9.00)b, #	
T1 (Sigara içmeyen Test Grubu)	Ortalama ±SS	4.96 ±0.65	3.03 ±0.85	2.80 ±0.71	p<0.001
	Median(Min - Maks)	5.00 (4.00-6.00)a	3.00 (1.00-5.00)c, #	3.00 (1.00-5.00)c, #, *	
T2 (Sigara içen Test Grubu)	Ortalama ±SS	4.76 ±0.64	3.38 ±1.01	3.26 ±1.04	p<0.001
	Median(Min - Maks)	5.00 (4.00-6.00)b	3.00 (1.00-6.00)a, #	3.00 (1.00-9.00)a, #	
p Değeri Gruplar arası analiz Kruskal wallis		p<0.001	p<0.001	p<0.001	
Gruplar arası analizler farklı harfler istatistiksel anlamlı fark ifade eder. Grup içi analizlerde # = başlangıca göre anlamlı fark için * = 1. aya göre anlamlı farklılığı ifade eder					

Orta derin ceplerin ölçümleri karşılaştırıldığında, başlangıç SCD değerleri K1 ve T1 gruplarında T2 ve K2 gruplarına göre istatistiksel olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$). 1. Ay ölçümleri K1 ve T2 grupları arasında istatistiksel olarak benzer olmasının yanında ($p>0.05$) K2 grubu diğer tüm gruplardan yüksek SCD ölçümü bulundurmaktadır ($p<0.05$). Sigara içmeyen test grubu ise diğer gruplardan istatistiksel anlamlı derecede daha düşük SCD değerleri göstermektedir ($p<0.05$). 3. Ay SCD ölçümleri arasındaki istatistiksel farklılık 1. Ay ölçümlerindeki farklılıklar ile uyumlu seyretmektedir ($p<0.001$).

Grup içi değişimlere baktığımızda Tüm gruplar başlangıç seviyesine göre anlamlı derecede iyileşme gösterirken ($p<0.001$) sadece sigara içmeyen K1 ve T1 grupları 3. Ay da 1. Ay a göre anlamlı bir değişim sergilemiştir ($p<0.05$).

KAS:

Tablo 10. Orta derin ceplerin KAS ölçümlerinin istatistiksel analizlerinin değerlendirilmesi.

Orta Derin Cepler KAS Ölçümleri Ortalama Verileri

Çalışma Grupları		Başlangıç	1. Ay Kontrol	3. Ay Kontrol	p değeri Grup içi analiz
K1 (Sigara içmeyen Kontrol Grubu)	Ortalama ±SS	5.82 ±1.16	4.31 ±1.41	4.07 ±1.39	p<0.001
	Median(Min - Maks)	5.00 (4.00-10.00)a, b	4.00 (2.00-9.00)a, #	4.00 (1.00-8.00)a, #, *	
K2 (Sigara içen Kontrol Grubu)	Ortalama ±SS	5.88 ±1.32	4.94 ±1.60	4.83 ±1.63	p<0.001
	Median(Min - Maks)	6.00 (4.00-10.00)a	5.00 (2.00-10.00)b, #	5.00 (1.00-11)b, #	
T1 (Sigara içmeyen Test Grubu)	Ortalama ±SS	5.69 ±1.33	3.88 ±1.51	3.65 ±1.42	p<0.001
	Median(Min - Maks)	5.00 (4.00-11.00)a, b	3.50 (1.00-9.00)c, #	3.00 (1.00-8.00)c, #, *	
T2 (Sigara içen Test Grubu)	Ortalama ±SS	5.72 ±1.59	4.41 ±1.91	4.30 ±1.90	p<0.001
	Median(Min - Maks)	5.00 (4.00-12.00)b	4.00 (1.00-12.00)a, #	4.00 (1.00-11)a, #	
p Değeri Gruplar arası analiz Kruskal wallis		p=0.002	p<0.001	p<0.001	
Grup arası analizlerde farklı harfleri bulunduran gruplar istatistiksel olarak anlamlı, grup içi analizlerde # = başlangıca göre istatistiksel anlamlı, * = 1. Ay değerine göre anlamlı fark içermekte					

Orta derin ceplerin KAS ölçümleri incelendiğinde başlangıç ölçümleri K1 ve K2 grupları arasında benzerlik göstermektedir ($p>0.05$). Aynı şekilde T1 ve T2 grupları da kendi içlerinde istatistiksel farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Fakat K2 ve T2 grupları arasında istatistiksel bir anlamlı fark izlenmektedir ($p=0.002$). 1. Ay ve 3. Ay KAS ölçümlerine baktığımızda K1 ve T2 gruplarının benzer sonuçlar gösterdikleri ortaya çıkmaktadır ($p>0.05$). Bunun dışındaki tüm gruplar arasında anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0.05$). En yüksek KAS seviyeleri K2 grubunda görülürken en düşük KAS seviyeleri ise T1 grubunda görülmektedir.

Grup içi yapılan analizler sonucunda tüm gruplarda 1. Ve 3. Aylar da başlangıç ölçümlerine göre anlamlı seviyede iyileşme gözlenmektedir ($p<0.001$). 3. Ay KAS ölçümlerinin 1. Ay ölçümlerine göre anlamlı olarak azalması sadece K1 ve T1 gruplarında izlenmektedir ($p<0.05$).

Orta derin cepler SCD değişimlerinin analizi:

SCD:

Tablo 11. Orta derin ceplerin SCD ölçümleri değişimlerinin gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkların analizleri.

Orta Derin Cepler SCD Başlangıca Göre Değişim

Çalışma Grupları		1. Ay değişim	3. Ay değişim
K1 (Sigara içmeyen Kontrol Grubu)	Ortalama ±SS	1.63 ±0.85	1.90 ±0.95
	Median(Min - Maks)	2.00 (0.00-4.00)a	2.00 (-1.00-4.00)a
K2 (Sigara içen Kontrol Grubu)	Ortalama ±SS	1.10 ±0.88	1.22 ±1.03
	Median(Min - Maks)	1.00 (-2.00-4.00)b	1.00 (-3.00-4.00)b
T1 (Sigara içmeyen Test Grubu)	Ortalama ±SS	1.93 ±0.92	2.15 ±0.87
	Median(Min - Maks)	2.00 (0.00-4.00)c	2.00 (0.00-4.00)c
T2 (Sigara içen Test Grubu)	Ortalama ±SS	1.4 ±0.95	1.51 ±1.02
	Median(Min - Maks)	1.00 (-1.00-4.00)d	2.00 (-3.00-4.00)d
p Değeri Gruplar Arası Kruskal Wallis		p<0.001	p<0.001

Farklı harfler gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık gösteren grupları belirtmektedir.

Orta derin cepleri SCD ölçümlerinin başlangıca göre olan değişimleri incelendiği zaman bütün gruplar birbirlerinden istatistiksel olarak farklılık göstermişlerdir (p<0.001). Sigara içmeyen T1 test grubu en fazla değişimi göstermiştir ve sırasıyla K1,T2 ve K2 grupları arkasından gelmektedir. 3. Ay değişimlere baktığımızda 1. Ay değişimler aynı şekilde seyretmektedir (p<0.001).

Orta derin cepler KAS değişimlerinin analizleri:

Tablo 12. Orta derin ceplerin KAS ölçümleri değişimlerinin gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkların analizleri.

Orta Derin Cepler KAS Başlangıca Göre Değişim

Çalışma Grupları		1. Ay değişim	3. Ay değişim
K1 (Sigara içmeyen Kontrol Grubu)	Ortalama ±SS	1.51 ±0.91	1.76 ±0.99
	Median(Min - Maks)	2.00 (0.00-4.00)a	2.00 (-1.00-5.00)a
K2 (Sigara için Kontrol Grubu)	Ortalama ±SS	0.95 ±1.04	1.05 ±1.16
	Median(Min - Maks)	1.00 (-3.00-5.00)b	1.00 (-3.00-5.00)b
T1 (Sigara içmeyen Test Grubu)	Ortalama ±SS	1.82 ±1.02	2.04 ±0.97
	Median(Min - Maks)	2.00 (-1.00-5.00)c	2.00 (-1.00-5.00)c
T2 (Sigara için Test Grubu)	Ortalama ±SS	1.3 ±0.99	1.42 ±1.03
	Median(Min - Maks)	1.00 (-1.00 - 4.00)d	1.00 (-3.00-4.00)d
p Değeri Gruplar Arası		p<0.001	p<0.001

Farklı harfler gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık gösteren grupları belirtmektedir.

Orta derin cepleri KAS ölçümlerinin başlangıca göre olan değişimleri incelendiği zaman bütün gruplar birbirlerinden istatistiksel olarak farklılık göstermişlerdir (p<0.001). Sigara içmeyen T1 test grubu en fazla değişimi göstermiştir ve sırasıyla K1,T2 ve K2 grupları arkasından gelmektedir. 3. Ay değişimlere baktığımızda 1. Ay değişimler aynı şekilde seyretmektedir (p<0.001).

4.1.2 Derin Cepler (>7mm)

SCD:

Tablo 13. Derin ceplerin SCD ölçümlerinin istatistiksel analizlerinin değerlendirilmesi.

Derin Cepler SCD Ölçümleri Ortalama Verileri

Çalışma Grupları		Başlangıç	1. Ay Kontrol	3. Ay Kontrol	p değeri Grup içi analiz, Bon Ferroni
K1 (Sigara içmeyen Kontrol Grubu)	Ortalama ±SS	7.44 0.80	5.14 1.59	4.59 1.65	p<0.001
	Median(Min - Maks)	7.00 (7.00-10.00)a	5.00 (3.00-10.00)a,c, #	4.00 (2.00-10.00)a, #,*	
K2 (Sigara içen Kontrol Grubu)	Ortalama ±SS	7.30 0.70	5.89 1.05	5.85 1.25	p<0.001
	Median(Min - Maks)	7.00 (7.00-10.00)a	6.00 (5.00-9.900)b, #	5.00 (4.00-10.00)b, #	
T1 (Sigara içmeyen Test Grubu)	Ortalama ±SS	7.54 0.70	4.64 1.03	4.14 0.73	p<0.001
	Median(Min - Maks)	7.00 (7.00-10.00)a,b	5.00 (3.00-8.00)a, #	4.00 (3.00-6.00)a, #	
T2 (Sigara içen Test Grubu)	Ortalama ±SS	7.68 0.74	5.33 1.46	5.14 1.41	p<0.001
	Median(Min - Maks)	8.00 (7.00-10.00)b	5.00 (3.00-8.00)b,c, #	5.00 (3.00-8.00)b, #	
p Değeri Gruplar arası analiz Kruskal wallis		p<0.001	p<0.001	p<0.001	
		Gruplar arası analizler farklı harfler istatistiksel anlamlı fark ifade eder. Grup içi analizlerde # = başlangıca göre anlamlı fark için * = 1. aya göre anlamlı farklılığı ifade eder			

Derin ceplerin ölçümleri karşılaştırıldığında, başlangıç SCD değerleri K1,K2, T1 grupları arasında ve ayrıca T1, T2 grupları arasında benzerdir ($p>0.05$). Fakat diğer grup karşılaştırmalarında istatistiksel anlamlı farklar görülmektedir ($p<0.05$). Enyüksek ölçümler T2 grubunda görülmüştür. 1. Ay ölçümlerinde K1 ve T1 grupları arasında istatistiksel olarak benzerlik olmasının yanında ($p>0.05$) K2 ve T2 grupları da benzer sonuçlar sergilemiştir ($p>0.05$). Aynı zamanda K1 ve T2 grupları da yapılan 1. Ay ölçümlerinde benzer sonuçlar vermektedir. Fakat K2 grubu K1 ve T1 gruplarından anlamlı olarak daha fazla SCD ölçümü göstermiştir ($p<0.05$). 3. Ay SCD ölçümleri arasındaki istatistiksel farklılık K1 ile K2 grupları arasında ve ayrıca T1 ile T2 grupları arasında görülmektedir. ($p<0.05$).

Grup içi değişimlere baktığımızda Tüm gruplar başlangıç seviyesine göre anlamlı derecede iyileşme gösterirken ($p<0.001$) sadece sigara içmeyen K1 grubu 3. Ay da 1. Ay a göre anlamlı bir değişim sergilemiştir ($p<0.05$).

KAS:

Tablo 14. Derin ceplerin KAS ölçümlerinin istatistiksel analizlerinin değerlendirilmesi.

Derin Cepler KAS Ölçümleri Ortalama Verileri

Çalışma Grupları		Başlangıç	1. Ay Kontrol	3. Ay Kontrol	
K1 (Sigara içmeyen Kontrol Grubu)	Ortalama ±SS	8.02 1.34	6.05 1.88	5.53 1.98	p<0.001
	Median(Min - Maks)	7.00 (7.00-13.00)a	6.00 (3.00-11.00)#	5.00 (2.00-12.00)a, #	
K2 (Sigara içen Kontrol Grubu)	Ortalama ±SS	8.08 1.43	6.75 1.83	6.74 1.76	p<0.001
	Median(Min - Maks)	7.00 (7.00-14.00)a	6.00 (5.00-13.00)#	7.00 (4.00-14.00)b,c,#	
T1 (Sigara içmeyen Test Grubu)	Ortalama ±SS	9.12 1.73	6.26 1.82	5.88 1.87	p<0.001
	Median(Min - Maks)	9.00 (7.00-15.00)b	6.00 (3.00-12.00)#	6.00 (3.00-12.00)a,c,#	
T2 (Sigara içen Test Grubu)	Ortalama ±SS	8.89 1.64	6.60 2.09869	6.43 1.98	
	Median(Min - Maks)	9.00 (7.00-14.00)b	6.00 (3.00-13.00)#	6.00 (3.00-12.00)b,c,#	
p Değeri Gruplar arası analiz Kruskal wallis		p<0.001	p=0.07	p<0.001	
Gruplar arası analizler farklı harfler istatistiksel anlamlı fark ifade eder. Grup içi analizlerde # = başlangıca göre anlamlı fark için * = 1. aya göre anlamlı farklılığı ifade eder					

Derin ceplerin KAS ölçümlerinin istatistiksel analizlerine bakıldığında başlangıç ölçümlerinde T1 ve T2 grupları diğer gruplardan istatistiksel olarak daha fazla ataşman seviyesi göstermektedir ($p<0.001$). 1. Ay ölçümlerine bakıldığında gruplar arası herhangi bir fark görülmezken ($p>0.05$) 3. Ay kontroldeki ölçümlerde K1 grubu diğer tüm gruplardan daha az KAS değeri göstermektedir ($p<0.05$). Ayrıca 3. Ay kontrolde K2, T1 ve T2 grupları benzer ataşman seviyeleri gösterirken ($p>0.05$) K1, T1 ve K2, T2 grupları da birbirleri arasında benzer sonuçlar göstermektedir ($p>0.05$).

Grup içi karşılaştırmalarda tüm grupların 1. Ay ve 3. Ay sonuçları başlangıç seviyesine göre anlamlı derecede iyileşme göstermiştir ($p<0.001$).

Derin cepler SCD değişim:

Tablo 15. Derin ceplerin SCD ölçümleri değişimlerinin gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkların analizleri.

Derin Cepler SCD Başlangıca Göre Değişim

Çalışma Grupları		1. Ay değişim	3. Ay değişim
K1 (Sigara içmeyen Kontrol Grubu)	Ortalama \pm SS	2.30 1.30	2.85 1.52
	Median(Min - Maks)	2.00 (-1.00-4.00)a	3.00 (0.00-7.00)a
K2 (Sigara içen Kontrol Grubu)	Ortalama \pm SS	1.42 0.77	1.45 0.99
	Median(Min - Maks)	2.00 (-1.00-2.00)b	2.00 (-1.00-3.00)b
T1 (Sigara içmeyen Test Grubu)	Ortalama \pm SS	2.90 0.87691	3.39 0.88
	Median(Min - Maks)	3.00 (1.00-6.00)c	3.00 (2.00-6.00)c
T2 (Sigara içen Test Grubu)	Ortalama \pm SS	2.35 1.23	2.54 1.38
	Median(Min - Maks)	2.00 (0.00-4.00)a	3.00 (0.00-5.00)a
p Değeri Gruplar Arası Kruskal Wallis		p<0.001	p<0.001

Farklı harfler gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık gösteren grupları belirtmektedir.

Derin ceplerin SCD ölçümlerine bakıldığında 1. Ay değişimleri K1 ve T2 gruplar arasında benzer izlenmektedir ($p>0.05$). Fakat K2 ve T1 grupları birbirlerinden ve diğer gruplardan istatistiksel olarak farklı değişim göstermektedirler ($p<0.05$). 3. Ay SCD değişimlerine bakıldığında 1. Ay değişimleri ile uyumlu bir tablo izlenmektedir ($p<0.05$).

Derin cepler KAS değişim:

Tablo 16. Derin ceplerin KAS ölçümleri değişimlerinin gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkların analizleri.

Derin Cepler KAS Başlangıca Göre Değişim

Çalışma Grupları		1. Ay değişim	3. Ay değişim
K1 (Sigara içmeyen Kontrol Grubu)	Ortalama ±SS	1.97 1.24	2.49 1.51
	Median(Min - Maks)	2.00 (-1.00-5.00)a	2.00 (-1.00-6.00)a
K2 (Sigara içen Kontrol Grubu)	Ortalama ±SS	1.32 0.92	1.34 1.09
	Median(Min - Maks)	1.00 (-1.00-3.00)b	1.00 (-2.00-3.00)b
T1 (Sigara içmeyen Test Grubu)	Ortalama ±SS	2.86 0.88	3.23 0.93
	Median(Min - Maks)	3.00 (1.00-6.00)c	3.00 (1.00-6.00)c
T2 (Sigara içen Test Grubu)	Ortalama ±SS	2.29 1.30	2.46 1.45
	Median(Min - Maks)	2.00 (0.00-4.00)a	3.00 (0.00-5.00)a
Gruplar arası p değerleri		p<0.001	p<0.001

Farklı harfler gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık gösteren grupları belirtmektedir.

Derin ceplerdeki KAS değişimlerine bakıldığında SCD ölçümleri ile uyumlu değişimler izlenmektedir. Başlangıç değerleri ile 1. Ay ve 3. Ay daki KAS değerlerindeki değişimlerde en fazla iyileşmeyi T1 grubu gösterirken ardından K1 ve T2 grupları gelmektedir. K1 ve T2 grupları aralarında istatistiksel bir fark görülmemiştir ($p>0.05$). K2 ve T1 grupları ise birbirlerinden ve diğer gruplardan anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.05$).

5. TARTIŞMA

Cerrahisiz periodontal tedavi; periodontitisin primer etiyolojik etkeni olan mikrobiyal dental plağın mekanik olarak uzaklaştırılmasını amaçlar. Ancak KYD sonrasında özellikle derin periodontal ceplerde ve kök yüzeyinde bakteriyel depozit ve toksinler kalabilmektedir (150,151). Son zamanlarda periodontal hastalıkların başarılı bir şekilde tedavi edilmesi, hastalığın rekürrensini azaltılması ve sonuçların stabilizasyonu için yeni yaklaşımlar ve yeni tedavi modelleri tercih edilmektedir (152). Bu yöntemlerin içerisinde bulunan konak modülasyonu tedavileri tedavi sonrasında gerçekleşen konak yanıtını düzenleyerek iyileşmeye olumlu etkilerde bulunmaktadır (30). Bunların içerisinde önemli bir yeri olan Omega-3 yağ asitleri literatürde sıklıkla incelenmiştir ve sistematik analizler ile etkileri değerlendirilmiştir. (133,153–155). Yapılan çalışmalarda Omega-3 takviyesi periodontal tedaviye ek olarak DYT ve KYD işlemlerinden sonra çeşitli dozlarda hastalara tavsiye edilmiştir. Keskiner ve ark. EPA/DHA miktarlarını 6,25mg/19,19 mg olarak kullanmış. Deore ve ark. ile Martinez ve ark. 180 mg/120 mg dozları uygun görmüştür. Elwakeel ve Hazaa yaptıkları çalışmada 1g omega-3 dozunu kullanırken Elkhoulî çalışmasında 150 mg/ 300 mg EPA/DHA dozlarını uygulamıştır. Amerikan Kalp Derneği' nin tavsiye ettiği güvenli Omega-3 dozu 0,5 g -1,8 g değerleri arasındadır (156). Bahsedilen bu çalışmalarda herhangi bir yan etki izlenmediği rapor edilmiştir. Sadece yapılan bir klinik çalışmada yüksek doz omega-3 yağ asidi kullanılmıştır (2.6 g EPA, 1.8 g DHA) ve sınırlı sayıda hastada mide bulantısı ve kötü ağız kokusu şikayetleri belirtilmiştir (108). Ayrıca gerçekleştirilen çeşitli rat çalışmalarında omega-3 toksik dozu incelenmiş ve uygulanan kilogram başına 2000mg gibi aşırı dozlarda bile herhangi bir toksisite ile karşılaşılmamıştır (157–159). Yaptığımız bu retrospektif çalışmadaki hastalarımızda kliniğimizde kullandığımız doz 1320 mg olup güvenli tedavi dozu aralığındadır ve herhangi bir yan etki / rahatsızlık rapor edilmemiştir.

Literatürde mevcut olan omega-3 desteğini değerlendiren klinik çalışmalarda yapılan cerrahisiz tedavi sonrasında hastalar çeşitli sürelerde takip edilmektedir. El-Sharkawy ve ark 3 ay takip ettikleri çalışmalarında tedaviye ek olarak kullanılan

omega-3 yağ asitini düşük bütçeli bir fayda sağlayan ajan olarak belirtmiştir (160). Yapılan başka bir çalışmada 3. ay incelemelerinin sonunda gingival enflamasyonda ve cep derinliğinin azalmasında fayda görülmüştür (161). Deore ve ark. 3. Ay takiplerinde omega-3 ün fayda sağlayan bir konak modülasyon aracı olduğunu gördüklerini belirtmişlerdir (145). Diğer bir randomize klinik çalışmada Salman ve ark. 3 aylık takiplerinin periodontal tedaviye ek olarak uygulanan omega-3 takviyesinin faydalarını görmek için yeterli bir süre olduğundan bahsetmişlerdir (162). Umrانيا ve ark. ise 3 aylık takip ettikleri periodontal tedaviye ek olarak uyguladıkları omega-3 ün klinik parametreler dışında sitokin seviyelerini de 3 Ay içerisinde değiştirdiğini belirtmişlerdir (163). Periodontal tedavinin köşe taşı olarak kabul edilen(164) en önemli kısmı DYT ve KYD'yi takiben SCD'de azalma ve klinik ataşman kazancı açısından belirgin olan iyileşmeler 1-3 aylık dönemde gerçekleşmektedir (165). Bu nedenle tedavi bitiminden en erken 3-4 hafta sonra tedaviye verilen cevabın değerlendirilebileceği ve iyileşmenin önemli kısmının 3 ayda tamamlandığı belirtilmiştir (165,166). Biz de çalışmamızda tedavi sonrasında 1. Ay ve 3. Ay kontrollerinin bulunduğu hastaları dahil ederek klinik parametrelerini istatistiksel olarak karşılaştırdık.

Sigara ve bütün tütün ürünlerinin tüketilmesi periodontal hastalıkla ilişkisini araştıran çalışmalarda sigaranın, periodontitis için majör bir risk faktörü olduğu gösterilmektedir (36,38,40,48). Sigara içen bireylerde immün ve enflamatuvar konak yanıtları azalarak cerrahisiz periodontal tedaviye yanıtı etkilediği ve sigara içen bireylerde periodontal hastalığın daha sık izlendiği görülmektedir (43,47,54). Sigara içen bireylerde periodontal hastalığa yatkınlığın arttığı ve periodontal yıkımın şiddetlendiği ortaya konmuştur (167,168). Çalışmamıza dahil edilen sigara içen bireylerin hepsi günde 10 taneden fazla içmekte olan ağır sigara içici statüsüne giren hastalardır. Sigara içen hastalardaki periodontal tedaviye karşı oluşan olumsuz yanıtın omega-3 sayesinde olumlu yönde etkilenebileceğini düşündüğümüz için çalışmamızda özellikle sigara için hastaların da geriye dönük verileri kullanılmıştır.

Cerrahi olmayan periodontal tedavide uygulanan tedavi protokolleri çeşitlilik göstermektedir. Geleneksel tedavi yöntemi aşamalı olarak gerçekleştirilen diş yüzey

temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerini içerirken, seans sayısının azaltılması ve meydana gelebilecek çapraz kontaminasyon riskini azaltmak amacıyla tüm ağız tedavi protokolü de uygulanabilmektedir . Tüm ağız tedavi protoknn rekolonizasyonu önlemede daha başarılı olduğu bildirilmiştir (169) . Rekolonizasyon fikrinden yola çıkılarak 24 saat içinde tüm ağız diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi dzleştirmesinin klorheksidin ile dezenfeksiyonla kombine edildiği tüm ağız dezenfeksiyon başlangıç periodontal tedavi konsepti önerilmiştir (63). Burdan yola çıkılarak tüm ağız tedavi protokolleri arasında farklılık bulunmadığı, geleneksel tedaviye olan üstünlüğün klorheksidin kullanımına bağlı değil mekanik temizliğe bağlı olduğu bildirilmiştir (169). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda seanslar arası meydana gelebilecek bir çapraz enfeksiyon ihtimalinden kaçınmak, hastaların tedavi seanslarını azaltmak açısından “tüm ağız kök yüzeyi düzleştirilmesi” (tek seans) protokolü uygulanan hastaların klinik verileri geriye dönük analiz edilmiştir.

5.1 Klinik Bulgular

Literatürde kronik periodontitisin şiddetinin ve tedavi yöntemlerinin etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılan en önemli klinik parametreler SCD, KAS, SK, Gİ ve Pİ'dir. Çalışmamızda bu indeksler kullanılarak klinik bulgular değerlendirildi. Birçok alışmada, KP hastalarında uygulanan cerrahisiz periodontal tedaviden sonra SCD, KAS, SK, Gİ ve Pİ'de belirgin azalma elde edilmiştir (48,108,118,143–145,161,163). Bizim alışmamızda periodontal tedavi sonrası sigara içen ve içmeyen test ve kontrol tüm hasta gruplarında, SCD, KAS, SK, Gİ ve Pİ'de istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu. Bu bakımdan çalışmamızın sonuçları, diğer çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Bu retrospektif tedavinin sonuçlarına bakıldığında periodontitisin tedavisinde cerrahisiz periodontal tedavinin ne kadar önemli olduğu bir kez daha teyit edilmiştir.

Son zamanlarda, omega-3 ÇDYA periodontitisin standart cerrahisiz tedavisine ek olarak kullanılmasına artan bir ilgi gözlenmektedir ve bu durum sistematik derlemeler ile meta analizlerde de incelenmiştir (9,153,155,170). El-Sharkawy ve ark. yaptıkları randomize kontrollü çift kör çalışmalarında 80 hastayı tedavi ederken DYT/KYD sonrasında test grubuna verdikleri 1000 mg omega-3 ile

birlikte 81 mg aspirin kullanmışlardır, çalışmada SCD ve KAS klinik parametrelerinde test grubunun lehinde anlamlı fark bulmuşlardır. Başka bir randomize kontrollü çalışmada tedavi edilen 40 hastaya çift kör şekilde 1000 mg omega-3 ve plasebo ilaçları verilmiş ve omega-3 test grubunda gingival indeks ve SCD'de istatistiksel anlamlı fayda görülmüştür (161). Deore ve ark. çalışmalarında 3 ay takip ettikleri 60 periodontitis hastalarında uygulanan cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 180mg EPA/ 120mg DHA verdikleri test grubunda gingival enflamasyon, SCD ve klinik ataşman kazancı (KAK) açısından anlamlı fark görmüşlerdir (145). Ayrıca 50 sağlıklı erkek kronik periodontitis hastanın dahil edildiği bir randomize klinik çalışmada test grubuna 1000 mg omega-3 takviyesi verilmiş ve test grubunda SCD ve GI değerlerinde anlamlı bir olumlu iyileşme görülmüştür (162). Martinez ve ark. ile Keskiner ve ark. yaptıkları randomize klinik çalışmalarında test gruplarına düşük doz omega-3 preparatları vermiştir (sırası ile 120EPA/180DHA, 6,25EPA/19,19DHA) ve klinik bulgular açısından gruplar arası anlamlı bir fark bulamamışlardır. Yaptığımız çalışmada gruplar arasındaki ilişkilere baktığımızda sigara içmeyen K1 ve T1 grupları arasındaki ilişkiler tüm ağız GI, SK, PI, SCD ve KAS ortalamaları değerlendirildiğinde istatistiksel bir fark göstermemektedir. Fakat Orta derin ve derin patolojik ceplerin değerlendirildiği istatistiksel analizlerde, başlangıç değerlerinde herhangi bir istatistiksel fark görünmez iken, tedavi sonrasında 1. ve 3. ay kontrollerinde omega-3 kullanılan T1 grubu kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha az SCD ve KAS ölçümleri göstermiştir. Ayrıca orta derin ve derin ceplerin iyileşme miktarlarına baktığımızda sigara içmeyen K1 ve T1 grupları arasında anlamlı derecede fark olduğu ve test grubundaki SCD ve KAS azalmalarının daha fazla olduğu görülmektedir. Retrospektif çalışmamızın SCD ve KAS parametrelerindeki iyileşmeler açısından sonuçları yukarıda bahsettiğimiz literatür çalışmaların sonuçları ile uyum göstermektedir. Test ve kontrol grupları açısından benzer farkların görülmediği Keskiner ve ark. ile Martinez ve ark. yaptıkları çalışmalarında düşük doz omega-3 kullanılması dikkat çekicidir (146). Bu durum klinik parametrelerdeki iyileşmenin uygulanan omega-3 dozu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Retrospektif olarak incelediğimiz hastalarımıza pratik olarak kolay ulaşılabilmeye hasta uyumu rahat olacak omega-3 kapsülleri kullanılmıştır ve kullanılan omega-3 dozu literatürde anlamlı fark yaratan doz

uygulamalarına yakın değerdedir, bu sebeple çalışmamızın bu parametreler açısından fark gösterebildiğini dşnmekteyiz.

Literatür taraması yaptığımızda sigara içen hastaları bilinçli olarak dahil eden ve sigara içmeyen hastalarla karşılıklı olarak inceleyen bir omega-3 takviyesi ile desteklenmiş periodontal tedavi çalışmasına rastlanılmamıştır. Sadece Martinez ve ark. (171) yaptıkları çalışmada placebo grubunda 1 adet sigara içen hastayı dahil ettiklerini rapor etmiştir ve ayrıca Elkhoulı (161) ve ark. alışmalarında günde 10 dan az sigara içen hastaları dahil ettiklerini belirtse de kaç birey olduğunu ve tedaviden nasıl etkilendiklerini raporlamamıştır. Çalışmamızda 20 şer adet ağır sigara içicisi olan hastaların dahil edildiği K2 ve T2 grupları da istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Tüm ağız ortalamalarının alındığı verilere baktığımızda test grubunun GI, SK, PI ve KAS lmleri açısından kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha iyi sonuçlar gösterdiği hesaplanmıştır. Orta derin ceplerin değerlendirildiği istatistiksel analizde test grubu kontrol grubuna kıyasla 1. ve 3. aylarda SCD ve KAS lmleri açısından daha olumlu bir şekilde iyileşirken, SCD ve KAS ölümlerinin başlangıca göre olan değişimlerinin incelendiği analizde ise istatistiksel olarak daha fazla azalma olduğu görülmüştür. Çalışmamızda ayrıca derin ceplerin de incelendiği istatistiksel analizde aynı şekilde SCD ve KAS lmleri 1. ve 3. aylarda test grubu açısından olumlu bir fark göstermektedir. Derin ceplerin başlangıca göre iyileşmeleri de incelendiğinde test grubu SCD ve KAS ölümlerinde daha fazla azalma göstererek omega-3 takviyesinin olumlu etkilerini yansıtmıştır. Bu bilgiler ışığında literatürde henüz araştırılmamış bir konuyu ele aldığımız ve omega-3 n sigara içen bireylerdeki periodontal iyileşmeye etkisine dikkat çekebilecek sonuçlar bulmuş olduğumuz için araştırmamız özgün bir şekilde literatürdeki eksikliği dolduracağını dşnmekteyiz.

Sigara içmeyen test ve kontrol grupları arasında anlamlı fark çıkmayan tüm ağız GI, PI ve SK verileri dşnldğnde, uygulanan cerrahisiz periodontal tedavinin bu parametreler üzerinde önemli bir etkisi olduğunu ve tek başına anlamlı derecede iyileşmede ciddi bir rol oynadığını literatürde görmekteyiz (172). Periodontal sağlık açısından köşe taşı niteliği taşıyan bu tedavi sebebiyle omega-3 n

muhtemel olumlu etkilerinin bu gruplarda maskelendiğini düşünmekteyiz. Öte yandan sigara içen gruplar karşılaştırıldığında test ve kontrol grupları arasında GI,SK ve PI tüm ağız verileri anlamlı derecede farklı çıkarken, test gruplarındaki iyileşmenin istatistiksel olarak da daha iyi olduğu gözlenmiştir. Bu durumun omega-3 takviyesinin sigaranın periodontal tedaviye olan olumsuz etkilerini azaltarak iyileşmeye bu hasta grubunda olumlu bir etki yarattığını düşünmekteyiz.

Sigara içen ve içmeyen test gruplarının kontrol gruplarına göre klinik parametrelerde daha iyi iyileşme göstermesi omega-3 ün periodontal iyileşme üzerine anti enflamatuvar, anti oksidatif ve anti bakteriyel etkileri ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

EPA ve DHA'nın in vitro uyarılmış makrofajlar, monositler ve endotelial hücreler tarafından TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 gibi proinflatuar sitokinlerin salgılanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (173). Başka bir in-vitro çalışmada balık yağı takviyesinin TNF- α ve IL-1 β üretimini azalttığı rapor edilmiştir (174). Hücre kültürleri üzerinde yapılan çok sayıda çalışma, hem EPA hem de DHA'nın çeşitli hücre tiplerinde IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi klasik proinflatuar sitokinlerin sentezini inhibe edebildiğini doğrulamıştır (175). MMP aktivitesi açısından incelendiğinde, EPA ve DHA'nın in vitro çalışmalarda tip II kollajen yıkımında önemli rol oynayan MMP-3, MMP-13 ve MMP-9 gibi sitokinlerin kondrosit ve fibroblast hücrelerinde gen ekspresyonlarını azalttığı rapor edilmiştir (176,177). DHA ve EPA gibi majör omega-3 içeriklerinin polimorfonükleer lökositlerin hücre fonksiyonlarını değiştirdiği, lenfosit proliferasyonunu modüle ettiği ve endojen konakçı antioksidan kapasitesini arttırdığı çeşitli in-vitro çalışmalarda gösterilmiştir (178–182). Ayrıca, siklooksijenaz ve lipoksijenaz yolları ile araşidonik asit metabolitlerinin üretimini rekabetçi bir şekilde inhibe ettikleri, böylece güçlü enflamasyon çözme özelliklerinden sorumlu olan proinflatuar araşidonik asit metabolitlerinin sentezini azalttığı gösterilmiştir (3). Ek olarak, omega-3 ÇDYA 'nin metabolizması, enflamatuvar hücrelerin enflamasyon bölgelerine taşınmasını düzenleyip, proenflamatuvar hücreleri bloke ederek anti-enflamatuvar ve immün düzenleyici etkilere sahip enflamasyon çözücü resolvinlerin ve protektinlerin

üretilmesine neden olmaktadır. IL-10 gibi anti-enflamatuvar sitokin üretimini, böylece doku rejenerasyonunu desteklemek için lezyon içindeki enflamasyonun dağılmasını arttırır (125,183).

Deneysel kanıtlar, resolvin ve protektinlerin, aşırı nötrofil infiltrasyonunu durdurarak ve apoptotik polimorfonükleer lökositleri enflamasyon bölgelerinden uzaklaştırarak hücrel enflamasyonu azalttığını göstermektedir (182). Resolvinlerin ve protektinlerin anti-enflamatuvar etkileri, çeşitli sepsis, peritonit, kolit ve periodontitis hayvan modellerinde gösterilmiştir (184–187). DHA metabolizmasının bir ürünü olan Resolvin D2'nin (RvD2), Th1/Th17 polarizasyonunu inhibe ederek *Porphyromonas gingivalis* kaynaklı deneysel periodontitiste alveoler kemik kaybını önlediği gözlenmiştir (188). Balık yağının enflamatuvar mediyatörler üzerindeki etkisini klinik çalışmalar açısından incelediğimizde tükürük ve dos örneklerinde proinflamatuvar IL-8 ve IL-17 düzeylerinin belirgin şekilde düşük, antiinflamatuvar IL-10 düzeyinin ise anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (108). Bu durumun klinik verilere yansımaları, periodontitisin fare modelinde, IL-10'un, büyük ölçüde doğal bağışıklık hücreleri yoluyla IL-17 salgılanmasını azaltarak enflamatuvar yanıtı karşı koruyucu bir rol oynadığı gösterilen çalışmayla da desteklenmiştir(189) .

Richard ve ark. omega-3 yağ asidi içeriğinin, eikosapentaenoik aside etki ederek süperoksit oluşumunu azalttığını göstermiştir (190). Yaptıkları çalışmada insan aort endotel hücrelerinin omega-3 ÇDYA ile desteklenmesi ile daha düşük miktarda reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşmasına yol açtığını belirtmişlerdir. Ayrıca Casos ve ark. çalışmalarında omega-3 ün vasküler anti-oksidan etkilerinin endotel hücrelerine olan etkileri sayesinde gerçekleşebileceğini belirtmiştir (191). Yapılan klinik çalışmalarda EPA ve DHA takviyesinin demans hastalarında plazma lipoperoxid konsantrasyonlarını düşürdüğü belirtilmiştir (192). Ayrıca Yavin ve ark. beyin üzerine olan etkilerini incelediğinde DHA nın antioksidan etki gösterdiğini belirtmiştir (193). Orak hücreli anemi hastalarında yapılan bir çalışmada ise Daak ve ark. damar içi hemolizi etkileyerek insanlarda oksidatif etkenleri azalttığını belirtmişlerdir (194). Hepatik lipogenezi inhibe eden EPA ve DHA takviyesinin aynı zamanda karaciğer sağlığı için de faydalı olabileceği raporlanmıştır (195).

Omega-3 yağ asitlerinin bakterilere olan direk yanıtları incelendiğinde ise, 100 µmol/L konsantrasyonda bakteri hücre duvarlarına etki ederek *P. gingivalis*, ve *F. nucleatum* gibi periodontopatojenlerde hücresel bozulmalara, virulans faktörlerini sağlayan gen ekspresyonlarında azalmalara ve dolayısıyla patojenik etkilerinin düşmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (196). Yapılan güncel bir çalışmada EPA ve DHA'nın geniş bir antimikrobiyal etki gösterdiği anlatılmaktadır, *P. gingivalis*, *F. nucleatum* ve *P. intermedia* gibi putatif periodontal patojenlerin çoğalmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (197). Birçok türün incelendiği subgingival biofilm model çalışmasında EPA ve DHA'nın *P. gingivalis* ve *A. actinomycetemcomitans* gibi periodontopatojenleri anlamlı derecede azalttığı rapor edilmiştir (107). Yakın zamanda yapılan bir klinik çalışmada ise Stando ve ark. cerrahiz periodontal tedavi sonrasında 6 ay takip ettikleri hastaların mikrobiyolojik incelemelerinde *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* ve *A. actinomycetemcomitans* değerlerinin omega-3 takviyesi alan test grubunda anlamlı derecede azaldığını rapor etmişlerdir (108). Bunun yanında, birçok anti-oksidan aktiviteye sahip bileşenlerin aynı zamanda anti-mikrobiyal aktiviteye de sahip olduğu belirtilmektedir (198–200). Bu sebeple omega-3 ÇDYA'nın antioksidan doğasının antimikrobiyal aktivitelerine de etki etmesi olası bir durumdur (201–203). Omega-3 yağ asitlerinin antimikrobiyal etkilerini (1) hücreler arası iletişimi bozarak, (2) ATP yapımını engelleyerek, (3) membran hidrofobik yapısını değiştirerek, (4) FabI enzimlerini bloke ederek bakterilerin yağ asidi sentezini bozarak, (5) membranda delikler açıp geçirgenliğini bozarak, (6) elektron transport sistemini bozarak gerçekleştirdiği söylenebilir (202–204). Omega-3 yağ asitlerinin yukarıda bahsedilen özelliklerinin göze alındığı zaman yaptığımız retrospektif çalışmamızdaki klinik parametrelerdeki anlamlı iyileşmeleri açıklayabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte cerrahisiz periodontal tedavi sonrası iyileşme genellikle uzun bağlantı epiteli ile birlikte olmaktadır. Çalışmamızda özellikle omega-3 takviyesi alan test gruplarındaki SCD ve KAS parametrelerinin kontrol grubuna göre anlamlı iyileşme göstermesinin, resolvin E1'in epitel iyileşmesine (epitelyal proliferasyon ve migrasyon) olumlu etkileri sayesinde olabileceğini düşünmekteyiz (205).

Sigara içen ve içmeyen tüm grupları ele aldığımızda sigara içen K2 grubundaki hastalar GI,SK,PI ve KAS ölçümlerinde 3. Ay takiplerde diğer tüm gruplara göre anlamlı derecede kötü iyileşme göstermiştir. Ayrıca K2 grubu derin ve orta derin ceplerin iyileşme miktarlarına bakıldığında diğer bütün gruplardan istatistiksel anlamlı olarak daha az iyileşme göstermiştir. Bu durum literatürde açıklanan sigaranın periodontal tedaviye olan olumsuz etkileri ile uyumluluk göstermektedir (41,206–208). Yakın zamanda yapılan bir meta analizde bu çalışmalar ışığında sigara içen hastalarda SCD ve KAS değişimlerinin sigara içmeyenlere göre daha olumsuz olduğu belirtilmiştir (7). Sigara içen test grubunu sigara içmeyen diğer gruplarla karşılaştırdığımızda tüm ağız GI, SK, PI ve KAS ölçümlerinde 3. ay alınan klinik verilerde sigara içmeyen diğer gruplara benzer bir iyileşme gösterdiği ayrıca derin ceplerin 3. ay da başlangıca göre farklarının değerlendirildiği klinik verilerde ise sigara içmeyen K1 grubu ile istatistiksel olarak benzer iyileşme miktarı gösterdiği izlenmiştir. Bu durum omega-3 takviyesinin, sigara içenlerde periodontal tedaviye karşı olan azalmış iyileşme cevabını anlamlı şekilde arttırdığını göstermektedir.

5.2 Limitasyonlar.

Çalışmamızın en temel limitasyonu, geriye dönük olarak topladığımız verilerin farklı araştırmalardan alınmış olması ve hastaların tedavilerinin farklı araştırmacılar tarafından gerçekleştirilmiş olmasıdır. Tedavi sonuçlarının elde edilmesi sırasında farklılıkların oluşması sonuçların etkilenme olasılığı açısından önemlidir. Çalışmamızda incelenen tüm veriler, tedavileri araştırmacı Mehmet Sağlam tarafından takip edilen ve kendisinin yürütmüş olduğu çalışmalardan alınan hastalardan toplanmıştır. Tedavileri uygulayan hekimler benzer tecrübe ve becerilere sahip aynı klinikte çalışmakta olan klinisyenlerdir.

Retrospektif doğası gereği çalışmamızda kontrol grubuna uyguladığımız bir plasebo preparatı bulunmamaktadır. Bu sebeple test grubundaki bireylerin Hawthorne efektine maruz kalma ihtimali dolayısıyla, tedaviden daha olumlu etkilenme olasılıkları bulunmaktadır. Hawthorne efekti; bireylerin takip edilme ve

değerlendirme sebebi ile gerçekleşen olumlu bir motivasyon sonucuyla davranışsal değişiklikler göstermesidir. Hastalara uygulanan oral hijyen eğitiminin standart olduğu için ve takip edilen süreçlerde test ve kontrol grupları arasında belirgin bir plak indeksi farkı olmadığı için bu etkinin minimal düzeyde olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda geriye dönük incelediğimiz hastaların tamamında tedaviden sonra 1. ve 3. ay takiplerinin klinik verileri bulunmaktadır. Bu sebeple daha uzun takip süresinin olduğu bir çalışma düzenlememiz retrospektif olarak mümkün olmamıştır. Elde ettiğimiz özgün sonuçların ışığında uzun süreli takiplerin incelenebileceği randomize kontrollü prospektif çalışmalar ile desteklenmesinin de önemli arz ettiğini düşünmekteyiz.

Kontrol ve test grupları 20 şer hasta dahil edilerek toplam 80 hastanın verilerini içermektedir. Geriye dönük verilerin seçilmesinde yaş, cinsiyet, diş sayısı gibi verilerinin farklı çıkmaması için olabildiğince benzer hastaların gruplara dağıtılmasına özen gösterilmiştir. Bu sebeple çalışmamızda sınırlı sayıda hastayı inceleyebildik, istatistiksel güç analizi sonucunda 20 hastanın yeterli olmasının yanında daha fazla örneklem sayısının dahil edilmiş olması çalışmanın sonuçlarını desteklemek açısından önemli olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak kullanılan Omega-3 takviyesinin tedavi sonrası yapılan takiplerinde herhangi bir yan etki veya olumsuz bir geribildimi ile karşılaşılmadı. Omega-3 kullanımı hastalar tarafından kolaylıkla tolere edilebilecek bir yöntem olarak düşünülmelidir.

Cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında tüm hasta gruplarında klinik parametrelerin hepsinde başlangıç seviyesine göre anlamlı derecede iyileşme olduğu gözlenmiştir. Bu açıdan bakıldığında cerrahisiz periodontal tedavinin faydası tüm gruplarda net olarak izlenebildiği açıkça belirtilebilir.

Omega -3 kullanan test gruplarında orta derin ve derin çep ölçümlerinin aylar içerisindeki değişimleri istatistiksel olarak incelendiğinde test gruplarındaki çep iyileşmelerinin daha fazla olduğu görülmektedir. Sigara içen test grubundaki bireylerin iyileşme şekilleri sigara içmeyen hastalarınkine yaklaşmıştır. Bu da bize sigara içmekte olan hastaların, sigaranın periodontal tedaviye olacak olumsuz etkilerinin azaltılması için Omega-3 kullanımının avantajlı olabileceğini göstermektedir.

Özellikle hastalık ilerleme hızının yüksek olduğu ve risk faktörlerinin de bulunduğu hastalarda konak modülasyonu ve birçok ekstra faydası sebebi ile Omega-3 takviyesi önerilmelidir.

7. KAYNAKÇA

1. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. Vol. 89, *Journal of periodontology*. Wiley Online Library; 2018. p. S1–8.
2. Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontol 2000* [Internet]. 2016 Feb 1;70(1):164–83. Available from: <https://doi.org/10.1111/prd.12117>
3. Van Dyke TE, Sima C. Understanding resolution of inflammation in periodontal diseases: Is chronic inflammatory periodontitis a failure to resolve? *Periodontol 2000* [Internet]. 2020 Feb 1;82(1):205–13. Available from: <https://doi.org/10.1111/prd.12317>
4. Chaffee BW, Couch ET, Vora M V, Holliday RS. Oral and periodontal implications of tobacco and nicotine products. *Periodontol 2000* [Internet]. 2021 Oct 1;87(1):241–53. Available from: <https://doi.org/10.1111/prd.12395>
5. Machtei EE, Hausmann E, Dunford R, Grossi S, Ho A, Davis G, et al. Longitudinal study of predictive factors for periodontal disease and tooth loss. *J Clin Periodontol*. 1999;26(6):374–80.
6. Ramseier CA. Potential impact of subject-based risk factor control on periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2005;32:283–90.
7. Chang J, Meng HW, Lalla E, Lee CT. The impact of smoking on non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2021 Jan 1;48(1):61–76. Available from: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13384>
8. Golub LM, Lee H. Periodontal therapeutics: Current host-modulation agents and future directions. *Periodontol 2000*. 2020;82(1):186–204.

9. Heo H, Bae J, Amano A, Park T, Choi Y. Supplemental or dietary intake of omega-3 fatty acids for the treatment of periodontitis: a meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2022;49(4):362–77.
10. Shetty S, Alattas AH, Ergesoos ZM, Alsulaimani RH, Alyamani SA, Aljuhani JM. Host Modulation Therapy with Short Term Use of Oral Omega-3 Fatty Acids as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Therapy—A Pilot Project. *Journal of Coastal Life Medicine*. 2023;11:3229–40.
11. Di Stefano M, Polizzi A, Santonocito S, Romano A, Lombardi T, Isola G. Impact of oral microbiome in periodontal health and periodontitis: a critical review on prevention and treatment. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):5142.
12. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol*. 2014;35(1):3–11.
13. Buduneli N. Environmental factors and periodontal microbiome. *Periodontol 2000* [Internet]. 2021 Feb 1;85(1):112–25. Available from: <https://doi.org/10.1111/prd.12355>
14. Lang NP, Schätzle MA, Loe H. Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2009;36:3–8.
15. Kurgan S, Kantarci A. Molecular basis for immunohistochemical and inflammatory changes during progression of gingivitis to periodontitis. *Periodontol 2000*. 2018;76(1):51–67.
16. Tomás I, Regueira-Iglesias A, López M, Arias-Bujanda N, Novoa L, Balsa-Castro C, et al. Quantification by qPCR of pathobionts in chronic periodontitis: development of predictive models of disease severity at site-specific level. *Front Microbiol*. 2017;8:1443.
17. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000*. 2017;75(1):7–23.

18. Organisation WH. Constitution of the world health organisation. *Am J Public Health*. 1946;36(11):1315–23.
19. Mariotti A, Hefti AF. Defining periodontal health. *BMC Oral Health* [Internet]. 2015;15(1):S6. Available from: <https://doi.org/10.1186/1472-6831-15-S1-S6>
20. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol*. 2018;89:S9–16.
21. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol* [Internet]. 2018 Jun 1;89(S1):S74–84. Available from: <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0719>
22. Warnakulasuriya S, Dietrich T, Bornstein MM, Peidr o EC, Preshaw PM, Walter C, et al. Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. *Int Dent J*. 2010;60(1):7–30.
23. Chapple ILC, Genco R, Workshop* WG 2 of the JE. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013;84:S106–12.
24. Van der Velden U, Kuzmanova D, Chapple ILC. Micronutritional approaches to periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 2011;38:142–58.
25. Seymour RA, Heasman PA. Drugs and the periodontium. *J Clin Periodontol* [Internet]. 1988 Jan 1;15(1):1–16. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1988.tb01549.x>
26. Trombelli L, Farina R. A review of factors influencing the incidence and severity of plaque-induced gingivitis. *Minerva Stomatol*. 2013;62(6):207–34.

27. Lynch MA, Ship II. Initial oral manifestations of leukemia. *The Journal of the American Dental Association*. 1967;75(4):932–40.
28. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol* [Internet]. 2018 Jun 1;89(S1):S173–82. Available from: <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721>
29. Madalina Mihai M, Maria Holban A, Giurcaneanu C, Gabriela Popa L, Mihaela Oanea R, Lazar V, et al. Microbial biofilms: impact on the pathogenesis of periodontitis, cystic fibrosis, chronic wounds and medical device-related infections. *Curr Top Med Chem*. 2015;15(16):1552–76.
30. 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.
31. Onor IO, Stirling DL, Williams SR, Bediako D, Borghol A, Harris MB, et al. Clinical effects of cigarette smoking: epidemiologic impact and review of pharmacotherapy options. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(10):1147.
32. Johnson GK, Guthmiller JM. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontol 2000*. 2007;44(1):178–94.
33. on Smoking O, Prevention C for DC and. How tobacco smoke causes disease: The biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: A report of the surgeon general. 2010;
34. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *European Respiratory Journal*. 2019;53(5).

35. Services USD of H and H. The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease ...; 2014.
36. Haber J. Smoking is a major risk factor for periodontitis. *Curr Opin Periodontol.* 1994;12–8.
37. Torrungruang K, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Sutdhibhisal S, Nisapakultorn K, Vanichjakvong O, et al. Risk indicators of periodontal disease in older Thai adults. *J Periodontol.* 2005;76(4):558–65.
38. Calsina G, Ramón J, Echeverría J. Effects of smoking on periodontal tissues. *J Clin Periodontol.* 2002;29(8):771–6.
39. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. *J Periodontol.* 2000;71(5):743–51.
40. Haber J, Kent RL. Cigarette smoking in a periodontal practice. *J Periodontol.* 1992;63(2):100–6.
41. Heasman L, Stacey F, Preshaw PM, McCracken GI, Hepburn S, Heasman PA. The effect of smoking on periodontal treatment response: a review of clinical evidence. *J Clin Periodontol.* 2006;33(4):241–53.
42. Jin L, Wong KY, Leung WK, Corbet EF. Comparison of treatment response patterns following scaling and root planing in smokers and non-smokers with untreated adult periodontitis. *J Clin Dent.* 2000;11(2):35–41.
43. Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF. Impact of smoking on the clinical, microbiological and immunological parameters of adult patients with periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005;32(9):973–83.
44. Darby IB, Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. Clinical and microbiological effect of scaling and root planing in smoker and non-smoker chronic and aggressive periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 2005;32(2):200–6.

45. Papapanou PN. Population studies of microbial ecology in periodontal health and disease. *Ann Periodontol.* 2002;7(1):54–61.
46. Stoltenberg JL, Osborn JB, Pihlstrom BL, Herzberg MC, Aeppli DM, Wolff LF, et al. Association between cigarette smoking, bacterial pathogens, and periodontal status. *J Periodontol.* 1993;64(12):1225–30.
47. Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *J Periodontol.* 1996;67:1050–4.
48. Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol.* 2001;28(5):377–88.
49. Mason MR, Preshaw PM, Nagaraja HN, Dabdoub SM, Rahman A, Kumar PS. The subgingival microbiome of clinically healthy current and never smokers. *ISME J.* 2015;9(1):268–72.
50. Qiu F, Liang CL, Liu H, Zeng YQ, Hou S, Huang S, et al. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? *Oncotarget.* 2017;8(1):268.
51. Aoshiba K, Nagai A, Konno K. Nicotine prevents a reduction in neutrophil filterability induced by cigarette smoke exposure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(4):1101–7.
52. Van Eeden SF, Hogg JC. The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking. *European Respiratory Journal.* 2000;15(5):915–21.
53. Sauty A, Muel J, Philippeaux MM, Leuenberger P. Cytostatic activity of alveolar macrophages from smokers and nonsmokers: role of interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994;11(5):631–7.

54. Fredriksson MI, Figueredo CMS, Gustafsson A, Bergström KG, Åsman BE. Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins. *J Periodontol.* 1999;70(11):1355–60.
55. Barbour SE, Nakashima K, Zhang JB, Tangada S, Hahn CL, Schenkein HA, et al. Tobacco and smoking: environmental factors that modify the host response (immune system) and have an impact on periodontal health. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine.* 1997;8(4):437–60.
56. Knight ET, Liu J, Seymour GJ, Faggion Jr CM, Cullinan MP. Risk factors that may modify the innate and adaptive immune responses in periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 2016;71(1):22–51.
57. Leite FRM, López R, Møller HJ, Nascimento GG. Salivary cytokine expression after non-surgical periodontal therapy in smokers: 12-month follow-up. *J Periodontol.* 2023;
58. Tunkel J, Heinecke A, Flemmig TF. A systematic review of efficacy of machine-driven and manual subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2002;29:72–81.
59. Ioannou I, Dimitriadis N, Papadimitriou K, Sakellari D, Vouros I, Konstantinidis A. Hand instrumentation versus ultrasonic debridement in the treatment of chronic periodontitis: a randomized clinical and microbiological trial. *J Clin Periodontol.* 2009;36(2):132–41.
60. Delatola C, Adonogianaki E, Ioannidou E. Non-surgical and supportive periodontal therapy: predictors of compliance. *J Clin Periodontol.* 2014;41(8):791–6.
61. Shiloah J, Patters MR. DNA probe analyses of the survival of selected periodontal pathogens following scaling, root planing, and intra-pocket irrigation. *J Periodontol.* 1994;65(6):568–75.

62. Doungudomdacha S, Rawlinson A, Walsh TF, Douglas CWI. Effect of non-surgical periodontal treatment on clinical parameters and the numbers of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* at adult periodontitis sites. *J Clin Periodontol.* 2001;28(5):437–45.
63. Quirynen M, De Soete M, Boschmans G, Pauwels M, Coucke W, Teughels W, et al. Benefit of “one-stage full-mouth disinfection” is explained by disinfection and root planing within 24 hours: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2006;33(9):639–47.
64. Sanz M, Teughels W, Periodontology GA of the EW on. Innovations in non-surgical periodontal therapy: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2008;35:3–7.
65. Aimetti M. Nonsurgical periodontal treatment. *International Journal of Esthetic Dentistry.* 2014;9(2).
66. Drisko CH. Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000.* 2001;25:77–88.
67. Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol 2000.* 2017;75(1):152–88.
68. Renvert S, Wikström M, Dahlén G, Slots J, Egelberg J. Effect of root debridement on the elimination of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Bacteroides gingivalis* from periodontal pockets. *J Clin Periodontol.* 1990;17(6):345–50.
69. Von Troil B, Needleman I, Sanz M. A systematic review of the prevalence of root sensitivity following periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 2002;29:173–7.

70. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent Jr RL, Socransky SS. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 1997;24(5):324–34.
71. 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;47:199–238.
72. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic Anti-Infective Periodontal Therapy. A Systematic Review. *Ann Periodontol* [Internet]. 2003 Dec 1;8(1):115–81. Available from: <https://doi.org/10.1902/annals.2003.8.1.115>
73. Gilroy DW, Lawrence T, Perretti M, Rossi AG. Inflammatory resolution: new opportunities for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(5):401–16.
74. Serhan CN, Chiang N. Novel endogenous small molecules as the checkpoint controllers in inflammation and resolution: entree for resoleomics. *Rheumatic Disease Clinics*. 2004;30(1):69–95.
75. Serhan CN. A search for endogenous mechanisms of anti-inflammation uncovers novel chemical mediators: missing links to resolution. *Histochem Cell Biol*. 2004;122:305–21.
76. Preshaw PM. Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. *Periodontol 2000* [Internet]. 2018 Feb 1;76(1):131–49. Available from: <https://doi.org/10.1111/prd.12148>
77. Aly AA, Zaky EA, Elhabeby BS, Alessa H, Hameed AM, Aljohani M, et al. Effect of thyme addition on some chemical and biological properties of sunflower oil. *Arabian Journal of Chemistry*. 2021;14(11):103411.
78. Spring O. Sesquiterpene lactones in sunflower oil. *LWT*. 2021;142:111047.

79. Gatej S, Gully N, Gibson R, Bartold PM. Probiotics and periodontitis—a literature review. *J Int Acad Periodontol*. 2017;19(2):42–50.
80. Hotel ACP, Cordoba A. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. *Prevention*. 2001;5(1):1–10.
81. Nguyen T, Brody H, Radaic A, Kapila Y. Probiotics for periodontal health—Current molecular findings. *Periodontol 2000*. 2021;87(1):254–67.
82. Allaker RP, Stephen AS. Use of probiotics and oral health. *Curr Oral Health Rep*. 2017;4:309–18.
83. Albuquerque-Souza E, Balzarini D, Ando-Suguimoto ES, Ishikawa KH, Simionato MRL, Holzhausen M, et al. Probiotics alter the immune response of gingival epithelial cells challenged by *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontal Res*. 2019;54(2):115–27.
84. Kojima Y, Ohshima T, Seneviratne CJ, Maeda N. Combining prebiotics and probiotics to develop novel synbiotics that suppress oral pathogens. *J Oral Biosci* [Internet]. 2016;58(1):27–32. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1349007915001097>
85. Castaldo S, Capasso F. Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia*. 2002;73:S1–6.
86. Shehu A, Ismail S, Rohin MAK, Harun A, Abd Aziz A, Haque M. Antifungal properties of Malaysian Tualang honey and stingless bee propolis against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. *J Appl Pharm Sci*. 2016;6(2):44–50.
87. Gómez-Caravaca AM, Gómez-Romero M, Arráez-Román D, Segura-Carretero A, Fernández-Gutiérrez A. Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. *J Pharm Biomed Anal*. 2006;41(4):1220–34.

88. Huang S, Zhang CP, Wang K, Li GQ, Hu FL. Recent advances in the chemical composition of propolis. *Molecules*. 2014;19(12):19610–32.
89. Volpi N. Separation of flavonoids and phenolic acids from propolis by capillary zone electrophoresis. *Electrophoresis*. 2004;25(12):1872–8.
90. Pereira EMR, da Silva JLDC, Silva FF, De Luca MP, Lorentz TCM, Santos VR. Clinical evidence of the efficacy of a mouthwash containing propolis for the control of plaque and gingivitis: a phase II study. *Evidence-based complementary and alternative medicine*. 2011;2011.
91. Jain S, Rai R, Sharma V, Batra M. Propolis in oral health: a natural remedy. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014;90–4.
92. Duan W, Wang Q, Li F, Xiang C, Zhou L, Xu J, et al. Anti-catabolic effect of caffeic acid phenethyl ester, an active component of honeybee propolis on bone loss in ovariectomized mice: a micro-computed tomography study and histological analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(22):3932–6.
93. An J, Hao D, Zhang Q, Chen B, Zhang R, Wang Y, et al. Natural products for treatment of bone erosive diseases: The effects and mechanisms on inhibiting osteoclastogenesis and bone resorption. *Int Immunopharmacol*. 2016;36:118–31.
94. Freires IA, Santaella GM, Sardi J de CO, Rosalen PL. The alveolar bone protective effects of natural products: A systematic review. *Arch Oral Biol*. 2018;87:196–203.
95. Zempleni J, Suttie JW, Gregory III JF, Stover PJ. *Handbook of vitamins*. CRC Press; 2013.
96. Mocchegiani E, Costarelli L, Giacconi R, Malavolta M, Basso A, Piacenza F, et al. Vitamin E–gene interactions in aging and inflammatory age-related diseases: Implications for treatment. A systematic review. *Ageing Res Rev*. 2014;14:81–101.

97. Ochi H, Takeda S. The two sides of vitamin E supplementation. *Gerontology*. 2015;61(4):319–26.
98. Kim JE, Shklar G. The effect of vitamin E on the healing of gingival wounds in rats. *J Periodontol*. 1983;54(5):305–8.
99. Nizam N, Discioglu F, Saygun I, Bal V, Avcu F, Ozkan CK, et al. The Effect of α -Tocopherol and Selenium on Human Gingival Fibroblasts and Periodontal Ligament Fibroblasts In Vitro. *J Periodontol* [Internet]. 2014 Apr 1;85(4):636–44. Available from: <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130184>
100. Russo GL. Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: From biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2009;77(6):937–46. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295208007776>
101. Layé S, Nadjjar A, Joffre C, Bazinet RP. Anti-Inflammatory Effects of Omega-3 Fatty Acids in the Brain: Physiological Mechanisms and Relevance to Pharmacology. Dantzer R, editor. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2018 Jan 1;70(1):12 LP – 38. Available from: <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/70/1/12.abstract>
102. Sun D, Krishnan A, Zaman K, Lawrence R, Bhattacharya A, Fernandes G. Dietary n-3 fatty acids decrease osteoclastogenesis and loss of bone mass in ovariectomized mice. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003;18(7):1206–16.
103. Kragballe K, Fogh K. A low-fat diet supplemented with dietary fish oil (Max-EPA) results in improvement of psoriasis and in formation of leukotriene B5. *Acta Derm Venereol*. 1989;69(1):23–8.
104. Griel AE, Kris-Etherton PM, Hilpert KF, Zhao G, West SG, Corwin RL. An increase in dietary n-3 fatty acids decreases a marker of bone resorption in humans. *Nutr J*. 2007;6(1):1–8.

105. Priante G, Bordin L, Musacchio E, Clari G, Baggio B. Fatty acids and cytokine mRNA expression in human osteoblastic cells: a specific effect of arachidonic acid. *Clin Sci*. 2002;102(4):403–9.
106. Huang CB, Ebersole JL. A novel bioactivity of omega-3 polyunsaturated fatty acids and their ester derivatives. *Mol Oral Microbiol*. 2010;25(1):75–80.
107. Ribeiro-Vidal H, Sánchez MC, Alonso-Español A, Figuero E, Ciudad MJ, Collado L, et al. Antimicrobial Activity of EPA and DHA against Oral Pathogenic Bacteria Using an In Vitro Multi-Species Subgingival Biofilm Model. Vol. 12, *Nutrients*. 2020.
108. Stańdo-Retecka M, Piatek P, Namiecinska M, Bonikowski R, Lewkowicz P, Lewkowicz N. Clinical and microbiological outcomes of subgingival instrumentation supplemented with high-dose omega-3 polyunsaturated fatty acids in periodontal treatment – a randomized clinical trial. *BMC Oral Health* [Internet]. 2023;23(1):290. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03018-7>
109. Dawson III DR, Branch-Mays G, Gonzalez OA, Ebersole JL. Dietary modulation of the inflammatory cascade. *Periodontol 2000*. 2014;64(1):161–97.
110. Silva V, Barazzoni R, Singer P. Biomarkers of fish oil omega-3 polyunsaturated fatty acids intake in humans. *Nutrition in Clinical Practice*. 2014;29(1):63–72.
111. Nussbaum G, Shapira L. How has neutrophil research improved our understanding of periodontal pathogenesis? *J Clin Periodontol*. 2011;38:49–59.
112. Chapple ILC, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000*. 2007;43(1):160–232.

113. Galli C, Passeri G, Macaluso GM. FoxOs, Wnts and oxidative stress-induced bone loss: new players in the periodontitis arena? *J Periodontal Res.* 2011;46(4):397–406.
114. Fisher M, Levine PH, Weiner BH, Johnson MH, Doyle EM, Ellis PA, et al. Dietary n-3 fatty acid supplementation reduces superoxide production and chemiluminescence in a monocyte-enriched preparation of leukocytes. *Am J Clin Nutr.* 1990;51(5):804–8.
115. Luostarinen R, Saldeen T. Dietary fish oil decreases superoxide generation by human neutrophils: relation to cyclooxygenase pathway and lysosomal enzyme release. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1996;55(3):167–72.
116. Page RC, Beck JD. Risk assessment for periodontal diseases. *Int Dent J.* 1997;47(2):61–87.
117. Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Battino M, Granados S, Morillo JM, Bompadre S, et al. Periodontitis is associated with altered plasma fatty acids and cardiovascular risk markers. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2010;20(2):133–9.
118. Figueredo CM, Martinez GL, Koury JC, Fischer RG, Gustafsson A. Serum Levels of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Patients With Periodontal Disease. *J Periodontol.* 2013;84(5):675–82.
119. Requirand P, Gibert P, Tramini P, Cristol JP, Descomps B. Serum fatty acid imbalance in bone loss: example with periodontal disease. *Clinical Nutrition.* 2000;19(4):271–6.
120. Serhan CN, Jain A, Marleau S, Clish C, Kantarci A, Behbehani B, et al. Reduced inflammation and tissue damage in transgenic rabbits overexpressing 15-lipoxygenase and endogenous anti-inflammatory lipid mediators. *The Journal of Immunology.* 2003;171(12):6856–65.

121. Tarannum F, Faizuddin M. Effect of Alox-15 polymorphism on GCF levels of Lipoxin-A4 in chronic periodontitis: A preliminary study. *Braz Dent J.* 2017;28:140–7.
122. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. *Immunity.* 2014;40(3):315–27.
123. Chiurchiù V, Leuti A, Maccarrone M. Bioactive lipids and chronic inflammation: managing the fire within. *Front Immunol.* 2018;9:38.
124. Chiurchiù V, Leuti A, Dalli J, Jacobsson A, Battistini L, Maccarrone M, et al. Proresolving lipid mediators resolvin D1, resolvin D2, and maresin 1 are critical in modulating T cell responses. *Sci Transl Med.* 2016;8(353):353ra111-353ra111.
125. Mustafa M, Zarrouh A, Bolstad AI, Lygre H, Mustafa K, Hasturk H, et al. Resolvin D1 protects periodontal ligament. *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* 2013;305(6):C673–9.
126. Keinan D, Leigh NJ, Nelson JW, De Oleo L, Baker OJ. Understanding resolvin signaling pathways to improve oral health. *Int J Mol Sci.* 2013;14(3):5501–18.
127. Zein Elabdeen HR, Mustafa M, Szklenar M, Rühl R, Ali R, Bolstad AI. Ratio of pro-resolving and pro-inflammatory lipid mediator precursors as potential markers for aggressive periodontitis. *PLoS One.* 2013;8(8):e70838.
128. Serhan CN, Yang R, Martinod K, Kasuga K, Pillai PS, Porter TF, et al. Maresins: novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions. *Journal of Experimental Medicine.* 2009;206(1):15–23.
129. Serhan CN, Dalli J, Karamnov S, Choi A, Park CK, Xu ZZ, et al. Macrophage proresolving mediator maresin 1 stimulates tissue regeneration and controls pain. *The FASEB Journal.* 2012;26(4):1755.

130. Wang CW, Colas RA, Dalli J, Arnardottir HH, Nguyen D, Hasturk H, et al. Maresin 1 biosynthesis and proresolving anti-infective functions with human-localized aggressive periodontitis leukocytes. *Infect Immun*. 2016;84(3):658–65.
131. Tobón-Arroyave SI, Isaza-Guzmán DM, Gómez-Ortega J, Flórez-Alzate AA. Salivary levels of specialized pro-resolving lipid mediators as indicators of periodontal health/disease status. *J Clin Periodontol*. 2019;46(10):978–90.
132. Önal MA, Fentoğlu Ö, Aksoy F, Calapoğlu M, Varol E, Orhan H. Salivary levels of last generation specific pro-resolving lipid mediators (SPMs)(protectin and maresin) in patients with cardiovascular and periodontal disease: A case-control study. *J Periodontal Res*. 2021;56(3):606–15.
133. 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;20:879–94.
134. Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Lu Y, Siegelman J, Baer T, et al. Anti-inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes. *The Journal of Immunology*. 2006;176(3):1848–59.
135. Anderson P, Delgado M. Endogenous anti-inflammatory neuropeptides and pro-resolving lipid mediators: a new therapeutic approach for immune disorders. *J Cell Mol Med*. 2008;12(5b):1830–47.
136. Belayev L, Mukherjee PK, Balaszczuk V, Calandria JM, Obenaus A, Khoutorova L, et al. Neuroprotectin D1 upregulates Iduna expression and provides protection in cellular uncompensated oxidative stress and in experimental ischemic stroke. *Cell Death Differ*. 2017;24(6):1091–9.

137. Campan P, Planchand P, Duran D. Pilot study on n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of human experimental gingivitis. *J Clin Periodontol*. 1997;24(12):907–13.
138. Rosenstein ED, Kushner LJ, Kramer N, Kazandjian G. Pilot study of dietary fatty acid supplementation in the treatment of adult periodontitis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2003;68(3):213–8.
139. Parulkar M, Dawson III DR, Kryscio R, Novak MJ, Ebersole JL, Boissonneault GA. Lack of effect of omega-3 fatty acid (PUFA) dietary supplement on clinical measures of periodontitis in humans. *The FASEB Journal*. 2009;23:LB454–LB454.
140. El-Sharkawy H, Aboelsaad N, Eliwa M, Darweesh M, Alshahat M, Kantarci A, et al. Adjunctive Treatment of Chronic Periodontitis With Daily Dietary Supplementation With Omega-3 Fatty Acids and Low-Dose Aspirin. *J Periodontol*. 2010;81(11):1635–43.
141. Naqvi AZ, Hasturk H, Mu L, Phillips RS, Davis RB, Halem S, et al. Docosahexaenoic acid and periodontitis in adults: a randomized controlled trial. *J Dent Res*. 2014;93(8):767–73.
142. Elkhoul AM. The efficacy of host response modulation therapy (omega-3 plus low-dose aspirin) as an adjunctive treatment of chronic periodontitis (clinical and biochemical study). *J Periodontal Res*. 2011;46(2):261–8.
143. Elgendy EA, Kazem HH. Effect of Omega-3 Fatty Acids on Chronic Periodontitis Patients in Postmenopausal Women: A Randomised Controlled Clinical Study. *Oral Health Prev Dent*. 2018;16(4).
144. Keskiner I, Saygun I, Bal V, Serdar M, Kantarci A. Dietary supplementation with low-dose omega-3 fatty acids reduces salivary tumor necrosis factor- α levels in patients with chronic periodontitis: a randomized controlled clinical study. *J Periodontal Res*. 2017;52(4):695–703.

145. Deore GD, Gurav AN, Patil R, Shete AR, NaikTari RS, Inamdar SP. Omega 3 fatty acids as a host modulator in chronic periodontitis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *J Periodontal Implant Sci.* 2014;44(1):25–32.
146. Martinez GL, Koury JC, Brito F, Fischer RG, Gustafsson A, Figueredo CM. The impact of non-surgical periodontal treatment on serum levels of long chain–polyunsaturated fatty acids: a pilot randomized clinical trial. *J Periodontal Res.* 2014;49(2):268–74.
147. Farhad SZ, Amini S, Mahdian A, Barkatain M, Mafi M. Adjunctive low-dose aspirin plus omega-3 fatty acid versus low-dose doxycycline on chronic periodontitis. *Journal of Iranian Dental Association.* 2014;26(4):226–32.
148. Stańdo-Retecka M, Piatek P, Namiecinska M, Bonikowski R, Lewkowicz P, Lewkowicz N. Clinical and microbiological outcomes of subgingival instrumentation supplemented with high-dose omega-3 polyunsaturated fatty acids in periodontal treatment – a randomized clinical trial. *BMC Oral Health* [Internet]. 2023;23(1):1–16. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03018-7>
149. Gibson JA, Wade AB. Plaque removal by the Bass and Roll brushing techniques. *J Periodontol.* 1977;48(8):456–9.
150. Sumra N, Kulshrestha R, Umale V, Chandurkar K. Lasers in non-surgical periodontal treatment—a review. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy.* 2019;21(5):255–61.
151. Rateitschak-Plüss EM, Schwarz J, Guggenheim R, Duggelin M, Rateitschak KH. Non-surgical periodontal treatment: Where are the limits? An SEM study. *J Clin Periodontol.* 1992;19(4):240–4.
152. Corbella S, Calciolari E, Alberti A, Donos N, Francetti L. Systematic review and meta-analysis on the adjunctive use of host immune modulators in non-

surgical periodontal treatment in healthy and systemically compromised patients. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):12125. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91506-7>

153. Kruse AB, Kowalski CD, Leuthold S, Vach K, Ratka-Krüger P, Woelber JP. What is the impact of the adjunctive use of omega-3 fatty acids in the treatment of periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2020;19(1):100. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01267-x>
154. Stańdo M, Lewkowicz N. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as an adjunct to non-surgical treatment of periodontitis. *European Journal of Lipid Science and Technology*. 2019;121(4):1800345.
155. Van Ravensteijn MM, Timmerman MF, Brouwer EAG, Slot DE. The effect of omega-3 fatty acids on active periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2022;49(10):1024–37.
156. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(2):151–2.
157. Calviello G, Palozza P, Franceschelli P, Bartoli GM. Low-dose eicosapentaenoic or docosahexaenoic acid administration modifies fatty acid composition and does not affect susceptibility to oxidative stress in rat erythrocytes and tissues. *Lipids*. 1997;32(10):1075–83.
158. Collins ML, Lynch B, Barfield W, Bull A, Ryan AS, Astwood JD. Genetic and acute toxicological evaluation of an algal oil containing eicosapentaenoic acid (EPA) and palmitoleic acid. *Food and chemical toxicology*. 2014;72:162–8.

159. Correia M, Michel V, Matos AA, Carvalho P, Oliveira MJ, Ferreira RM, et al. Docosaehaenoic acid inhibits *Helicobacter pylori* growth in vitro and mice gastric mucosa colonization. *PLoS One*. 2012;7(4):e35072.
160. El-Sharkawy H, Aboelsaad N, Eliwa M, Darweesh M, Alshahat M, Kantarci A, et al. Adjunctive treatment of chronic periodontitis with daily dietary supplementation with omega-3 fatty acids and low-dose aspirin. *J Periodontol*. 2010;81(11):1635–43.
161. Elkhoul AM. The efficacy of host response modulation therapy (omega-3 plus low-dose aspirin) as an adjunctive treatment of chronic periodontitis (clinical and biochemical study). *J Periodontal Res*. 2011;46(2):261–8.
162. Salman SA, Akram HM, Ali OH. Omega-3 as an adjunctive to non surgical treatment of chronic periodontitis patients. *IOSR J Dent Med Sci*. 2014;13(06):8–11.
163. Umrana VV, Deepika PCR, Kulkarni M. Evaluation of dietary supplementation of omega-3 polyunsaturated fatty acids as an adjunct to scaling and root planing on salivary interleukin-1 β levels in patients with chronic periodontitis: A clinico-immunological study. *J Indian Soc Periodontol*. 2017;21(5):386.
164. Tjakkes GE, Belder MC. Calculus removal as the cornerstone of periodontal treatment. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2021;128(12):605–10.
165. Lowenguth RA, Greenstein G. Clinical and microbiological response to nonsurgical mechanical periodontal therapy. *Periodontol 2000*. 1995;9(1):14–22.
166. Perry DA, Schmid MO. Phase I periodontal therapy. In Newman MG, Takei HH, Carranza FA. *Carranza's Clinical Periodontology*. WB. 2002;
167. Noh J won, Jang JH, Yoon HS, Kim KB, Heo MH, Jang H eun, et al. Evaluation of Salivary Biomarkers of Periodontal Disease Based on Smoking

- Status: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(21):14619.
168. Bergström J. Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. *Odontology*. 2004;92:1–8.
169. Apatzidou DA, Kinane DF. Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing: I. Clinical findings. *J Clin Periodontol*. 2004;31(2):132–40.
170. Stańdo M, Piatek P, Namiecinska M, Lewkowicz P, Lewkowicz N. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids EPA and DHA as an Adjunct to Non-Surgical Treatment of Periodontitis: A Randomized Clinical Trial. Vol. 12, *Nutrients*. 2020.
171. Martinez GL, Koury JC, Martins MA, Nogueira F, Fischer RG, Gustafsson A, et al. Serum level changes of long chain-polyunsaturated fatty acids in patients undergoing periodontal therapy combined with one year of omega-3 supplementation: a pilot randomized clinical trial. *J Periodontal Implant Sci*. 2014;44(4):169–77.
172. Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2002 May 1;29(s2):22–32. Available from: <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.29.s2.4.x>
173. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale. *Biochimie*. 2009;91(6):791–5.
174. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr*. 1996;63(1):116–22.

175. Miles EA, Calder PC. Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *British Journal of Nutrition*. 2012;107(S2):S171–84.
176. Taguchi A, Kawana K, Tomio K, Yamashita A, Isobe Y, Nagasaka K, et al. Matrix metalloproteinase (MMP)-9 in cancer-associated fibroblasts (CAFs) is suppressed by omega-3 polyunsaturated fatty acids in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2014;9(2):e89605.
177. Zainal Z, Longman AJ, Hurst S, Duggan K, Caterson B, Hughes CE, et al. Relative efficacies of omega-3 polyunsaturated fatty acids in reducing expression of key proteins in a model system for studying osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(7):896–905.
178. Hong S, Lu Y, Yang R, Gotlinger KH, Petasis NA, Serhan CN. Resolvin D1, protectin D1, and related docosahexaenoic acid-derived products: analysis via electrospray/low energy tandem mass spectrometry based on spectra and fragmentation mechanisms. *J Am Soc Mass Spectrom*. 2007;18:128–44.
179. Raatz SK, Golovko MY, Brose SA, Rosenberger TA, Burr GS, Wolters WR, et al. Baking reduces prostaglandin, resolvin, and hydroxy-fatty acid content of farm-raised Atlantic salmon (*Salmo salar*). *J Agric Food Chem*. 2011;59(20):11278–86.
180. Lukiw WJ, Cui JG, Marcheselli VL, Bodker M, Botkjaer A, Gotlinger K, et al. A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease. *J Clin Invest*. 2005;115(10):2774–83.
181. Gomolka B, Siegert E, Blossey K, Schunck WH, Rothe M, Weylandt KH. Analysis of omega-3 and omega-6 fatty acid-derived lipid metabolite formation in human and mouse blood samples. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2011;94(3–4):81–7.

182. Oh SF, Pillai PS, Recchiuti A, Yang R, Serhan CN. Pro-resolving actions and stereoselective biosynthesis of 18S E-series resolvins in human leukocytes and murine inflammation. *J Clin Invest*. 2011;121(2):569–81.
183. Serhan CN, Gupta SK, Perretti M, Godson C, Brennan E, Li Y, et al. The atlas of inflammation resolution (AIR). *Mol Aspects Med*. 2020;74:100894.
184. Hasturk H, Kantarci A, Ohira T, Arita M, Ebrahimi N, Chiang N, et al. RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. *The FASEB journal*. 2006;20(2):401–3.
185. Schwab JM, Chiang N, Arita M, Serhan CN. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature*. 2007;447(7146):869–74.
186. Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgan SP, Chiang N, Gronert K. Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2–nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *J Exp Med*. 2000;192(8):1197–204.
187. Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, Mirick G, et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med*. 2002;196(8):1025–37.
188. Mizraji G, Heyman O, Van Dyke TE, Wilensky A. Resolvin D2 restrains Th1 immunity and prevents alveolar bone loss in murine periodontitis. *Front Immunol*. 2018;9:785.
189. Sun L, Girnary M, Wang L, Jiao Y, Zeng E, Mercer K, et al. Il-10 dampens an IL-17–mediated periodontitis-associated inflammatory network. *The Journal of Immunology*. 2020;204(8):2177–91.

190. Richard D, Kefi K, Barbe U, Bausero P, Visioli F. Polyunsaturated fatty acids as antioxidants. *Pharmacol Res.* 2008;57(6):451–5.
191. Casos K, Zaragoza MC, Zarkovic N, Zarkovic K, Andrisic L, Portero-Otin M, et al. A fish oil-rich diet reduces vascular oxidative stress in apoE^{-/-} mice. *Free Radic Res.* 2010;44(7):821–9.
192. Lee LK, Shahar S, Rajab N, Yusoff NAM, Jamal RA, Then SM. The role of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids in reducing lipid peroxidation among elderly patients with mild cognitive impairment: a case-control study. *J Nutr Biochem.* 2013;24(5):803–8.
193. Yavin E, Brand A, Green P. Docosahexaenoic acid abundance in the brain: a biodevice to combat oxidative stress. *Nutr Neurosci.* 2002;5(3):149–57.
194. Daak AA, Ghebremeskel K, Mariniello K, Attallah B, Clough P, Elbashir MI. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid supplementation does not exacerbate oxidative stress or intravascular haemolysis in homozygous sickle cell patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2013;89(5):305–11.
195. Lamaziere A, Wolf C, Barbe U, Bausero P, Visioli F. Lipidomics of hepatic lipogenesis inhibition by omega 3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2013;88(2):149–54.
196. Sun M, Zhou Z, Dong J, Zhang J, Xia Y, Shu R. Antibacterial and antibiofilm activities of docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) against periodontopathic bacteria. *Microb Pathog.* 2016;99:196–203.
197. Choi JS, Park NH, Hwang SY, Sohn JH, Kwak I, Cho KK, et al. The antibacterial activity of various saturated and unsaturated fatty acids against several oral pathogens. *J Environ Biol.* 2013;34(4):673.
198. Mattos GN, Tonon R V, Furtado AAL, Cabral LMC. Grape by-product extracts against microbial proliferation and lipid oxidation: a review. *J Sci Food Agric.* 2017;97(4):1055–64.

199. Mileski KS, Ćirić AD, Trifunović SS, Ristić MS, Soković MD, Matevski VS, et al. Heracleum orphanidis: chemical characterisation, and comparative evaluation of antioxidant and antimicrobial activities with specific interest in the influence on *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Food Funct.* 2016;7(9):4061–74.
200. Albonetti S, Minardi P, Trombetti F, Savigni F, Mordenti AL, Baranzoni GM, et al. In vivo and in vitro effects of selected antioxidants on rabbit meat microbiota. *Meat Sci.* 2017;123:88–96.
201. Hilmarsson H, Traustason BS, Kristmundsdóttir T, Thormar H. Virucidal activities of medium-and long-chain fatty alcohols and lipids against respiratory syncytial virus and parainfluenza virus type 2: comparison at different pH levels. *Arch Virol.* 2007;152:2225–36.
202. Desbois AP, Smith VJ. Antibacterial free fatty acids: activities, mechanisms of action and biotechnological potential. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2010;85:1629–42.
203. Carballeira NM. New advances in fatty acids as antimalarial, antimycobacterial and antifungal agents. *Prog Lipid Res.* 2008;47(1):50–61.
204. Zheng CJ, Yoo JS, Lee TG, Cho HY, Kim YH, Kim WG. Fatty acid synthesis is a target for antibacterial activity of unsaturated fatty acids. *FEBS Lett.* 2005;579(23):5157–62.
205. Quiros M, Feier D, Birkl D, Agarwal R, Zhou DW, García AJ, et al. Resolvin E1 is a pro-repair molecule that promotes intestinal epithelial wound healing. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2020;117(17):9477–82.
206. 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:S159–72.

207. Boström L, Linder LE, Bergström J. Influence of smoking on the outcome of periodontal surgery: A 5-year follow-up. *J Clin Periodontol.* 1998;25(3):194–201.
208. Preber H, Bergström J. The effect of non-surgical treatment on periodontal pockets in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol.* 1986;13(4):319–23.

8. EKLER

EK 1

EK 2

9. ÖZGEÇMİŞ