

PERİODONTİTİS VE DİABETES MELLİTUS: ÇİFT YÖNLÜ İLİŞKİ

Periodontitis and Diabetes Mellitus: Directional Relationship

Şükran ACIPINAR¹, Meltem KARŞIYAKA HENDEK¹, Ebru OLGUN ERDEMİR¹

¹Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D., KIRIKKALE

ÖZ

ABSTRACT

Periodontitis ve diabetes mellitus (DM) toplumda yaygın görülen kronik hastalıklardır. Periodontitis bakteriyel plak ve konak immün yanıtı arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanan dişlerin destek dokularının (periodontal ligament ve kemik) yıkımıyla karakterize diş kaybıyla sonuçlanabilen kronik inflamatuvar bir durumdur. Diabetes mellitus insülin hormon sekresyonunun yokluğu / yetersizliği veya insülin direnci ile karakterize çeşitli komplikasyonlarla kendini gösteren karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozukluğu hastalığıdır. Periodontitis son dönemlerde diyabetin klasik komplikasyonlarından biri halini almıştır. Epidemiyolojik veriler diyabetin periodontitis için majör risk faktörü olduğunu ve diyabetiklerin diyabetik olmayanlara göre periodontitise daha yatkın olduğunu göstermektedir. Bu iki kronik hastalık arasında karşılıklı ilişki olduğu bilinmektedir. Çeşitli hücrel, immünolojik yolların ve sitokinlerin rolü olduğu belirlenmiş olsa da mekanizma halen tam olarak anlaşılammıştır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, inflamasyon, periodontitis

Periodontitis and diabetes mellitus (DM) are common chronic diseases in the society. Periodontitis is a chronic inflammatory condition that can result in tooth loss due to destruction of the supporting tissues (periodontal ligament and bone) of the teeth resulting from impaired balance between bacterial plaque and host immune response. Diabetes mellitus is an impairment of carbohydrate, fat and protein metabolism, manifested by the absence of insulin hormone secretion / insufficiency or by various complications of insulin resistance. Periodontitis has recently become one of the classic complications of diabetes. Epidemiological data suggest that diabetes is a major risk factor for periodontitis and that diabetics are more likely to be periodontitis than non-diabetics. It is known that there is a mutual relationship between these two chronic diseases. Although the role of various cellular, immunological pathways and cytokines has been determined, the mechanism is still not fully understood.

Keywords: Diabetes Mellitus, inflammation, periodontitis



Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Şükran ACIPINAR

Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

Phone: 0 318 224 49 27

E-mail: dtsukranacipinar@gmail.com

Received / Geliş Tarihi: 15.06.2017

Accepted / Kabul Tarihi: 25.08.2017

GİRİŞ

Periodontitis dişi destekleyen, periodonsiyum adı verilen periodontal ligament, sement, dişeti ve kemikten oluşan dokuların bakteriyel tahribatıyla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Periodontitisin temel etkeninin mikrobiyal dental plak olduğu bilinse de konak yanıtını etkileyen çeşitli sistemik, metabolik ve çevresel faktörlerin de hastalık riskini artırdığı bilinmektedir. Periodontitis riskini artıran önemli bir sistemik hastalık diabetes mellitus (DM)'tur. Diabetes mellitus yaşam kalitesini olumsuz etkileyen insülin hormon eksikliği/yetersizliği veya vücudun kullanamamasından kaynaklanan kronik hiperglisemi ile karakterize toplumda yaygın görülen bir hastalıktır. Diyabet 1998 yılında Amerikan Diyabet Birliği tarafından 4 sınıfa ayrılmıştır. Bunlar: Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet, diğer tipler, gestasyonel (gebelik) diyabettir. Periodontitis-diyabet ilişkisinde bahsedilen diyabet toplumda en sık görülen Tip 2 diyabettir. Tip 2 diyabet insülden bağımsız diyabet veya erişkin diyabet olarak adlandırılır. Genellikle 40 yaş üstü bireylerde obeziteye ve fiziksel aktivite yetersizliğine bağlı oluşmaktadır. Yaşam tarzıyla tetiklenen insülin direnci ve zamanla azalan kompensatuar insülin hormon sekresyonundan kaynaklanır. Hastalar genellikle kronik hiperglisemiyle ilişkilendirilen retinopati, nefropati, nöropati ve mikro/makro vasküler hastalık, kardiyovasküler hastalık komplikasyonları ile hekime başvurmaktadır. Periodontitisin etkisi bu klasik komplikasyonların patofizyolojisine benzer olduğundan son dönemlerde periodontitis 6. komplikasyon olarak düşünülmektedir (1). Yani diyabet-periodontitis arası mekanizma diyabet komplikasyonları ile ilişkili karakteristiklere sahiptir. Periodontitiste oral bakteriler ülsere periodontal cep yoluyla kana giriş yapabilirler ve direkt organları enfekte edebilir veya diyabet gibi sistemik hastalık progresyonunu etkileyerek inflamatuvar reaksiyonları uyarabilirler (2). Her iki hastalığın birer kronik subklinik enfeksiyon olması düşüncesine

dayanarak, periodontitis ve diyabetin lokal ve sistemik seviyede artmış inflamatuvar yanıtı içeren ortak bir patogenezini paylaştığı düşünülmekte ve çift yönlü ilişki olduğu bilinmektedir (3). İnflamatuvar durumun başlangıcının diyabetten mi periodontitisten mi kaynaklandığını ayırt etmek zordur. Bu çift yönlü ilişkide diyabetin periodontitise olan etkisi üzerine yeterli bilgi bulunmaktadır ancak periodontitisin diyabet üzerine etkisi üzerine bilgiler sınırlıdır. Periodontitis ile diyabet arasındaki muhtemel bağlantılar şu şekilde özetlenebilir: İkisinin de inflamatuvar birer hastalık olması, periodontal hastalığın neden olduğu geçici ve düşük dereceli bakteriyemi, periodontal hastalığın tetiklediği sistemik immün yanıt ve inflamasyon, periodontopatojenlerin virülans faktör ekspresyonları, ağız dışı dokularda periodontopatojen varlığı.

Periodontitis Etiyopatogenezi

İnsan oral mikrobiyomu dental plak olarak bilinen diş yüzeylerinde ve çeşitli yüzeylerde kolonize olan yüzlerce mikroorganizmadan oluşmaktadır. Periodontitis dişetinde plağa karşı oluşan inflamatuvar yanıtla diş ve kemik arasındaki kollajen ataşmanın ve kemiğin yıkımıyla sonuçlanan bir hastalıktır (4). Periodontitisten yaygın olarak gram negatif bakteriler sorumludur. Bu bakteriler lipopolisakkarit gibi endotoksinler ile interlökin-1 beta (IL-1 β), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), prostaglandin E₂ (PGE₂) gibi periodontal doku yıkımında merkezi rol oynayan sitokin üreten makrofajları uyarırlar (5). Dolayısıyla periodontitiste plağa karşı oluşan konak cevabı konağın kendi yıkımını da tetiklemektedir. Bu proinflamatuvar immün mediyatörlerin ülsere periodontal cep yoluyla sistemik dolaşıma geçmeleri mümkündür. Sonuç olarak periodontitis lokal periodontal çevrede sınırlı kalmayıp sistemik etkilere sebep olabilen bir hastalıktır.

Diyabetin Periodontitise Etkisi

Periodontal hastalığı olanlar obezite, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi hastalıklara daha duyarlıdır.

Diyabetin periodontitis riskini artırdığı bilinmektedir (6). Hiperglisemi durumunda kan damarları hasara uğrar, anjiyopati meydana gelir. Glisemik kontrolün seviyesi periodontitis için artmış riskin belirlenmesinde anahtar rol oynamaktadır. Glisemik kontrolün seviyesi kanda glikolize hemoglobin ile değerlendirilir. Bu değer diyabetik olmayanlarda %5.5 civarındadır. Son 3 aylık kan glikoz durumu hakkında bilgi verir. Ayrıca diyabet ilaçlarından metforminin oral dokularda likenoid reaksiyon oluşturabildiği ve zayıf kontrollü/kontrolsüz diyabetiklerde ağız kuruluğu, çürük, tekrarlayan periodontal apse, halitozis, kandida enfeksiyonları, kronik ağız ülserleri ve periodontitis gibi oral etkileri diş hekimleri tarafından bilinmektedir. Diyabetiklerde periodontal hastalığa yatkınlığın birkaç faktöre bağlı olduğu bilinmektedir. Bunlar; ilerlemiş glikasyon son ürünleri (AGE) birikimi ve AGE reseptörü (RAGE) ile etkileşimi, mikro ve makro anjiyopati, değişmiş immün hücre fonksiyonları, subgingival flora değişikliği, artmış oksidatif stres, hiperlipidemi ve sitokinlerin etkisidir.

AGE-RAGE Etkileşimi

Hipergliseminin önemli bir kronik etkisi AGE oluşumudur. Diyabette hiperglisemi hücrelerde prooksidan ve proinflamatuvar direkt etkiye sahip, kollajen gibi proteinler, lipitler ve nükleik asitler aldoz şekerleri ile non enzimatik glikasyona ve oksidasyona uğramaları sonrası ilerlemiş glikasyon son ürünlerinin irreversible oluşumuna neden olur. Protein, lipit ve nükleik asitlerin yapı, fonksiyonları değişir ve organlarda birikmelerini etkileyerek çeşitli spesifik komplikasyonlara neden olur (7). Diyabetik hastalarda hiperglisemi durumunda plazma ve dokularda AGE oluşumu ve birikiminin arttığı bilinmektedir. AGE'lerin oluşumu kollajen stabilitesini ve vasküler bütünlüğü etkiler, makrofaj ve monosit reseptörleri üzerinden IL-1 ve TNF- α stimülasyonu ile duyarlılığı artırır. AGE nötrofile bağlandığında normal fonksiyonunu bozar. Nötrofil fonksiyonunun bozulması ve makrofajların dekstrüktif fenotipe değişimiyle

kontrolsüz proinflamatuvar sitokin üretilir ve artan vasküler permeabiliteye, kollajen lif yıkımına, bağ doku ve kemik yıkımına, artmış lipit peroksidasyonuna, artmış IgA, IgG seviyelerine yol açar, böylece diyabetik hastalar periodontitise yatkın hale gelir (8). Diyabetiklerde gingival dokularda artmış AGE seviyeleri hızlandırılmış doku hasarı için potansiyel bir mekanizma olan artmış oksidatif stres durumu ile ilişkilendirilebilir. AGE'ler hücre yüzey moleküllerinin immünglobülin süper ailesinin bir multi ligand üyesi olan RAGE ile bağlanır. RAGE'ler diyabetiklerde AGE ile benzer şekilde yüksek oranda ekspresedir ve diyabet komplikasyonlarından sorumlu tutulmaktadır (9). Diyabetik gingivada endotel, fibroblast ve infiltrat monositleri de içeren çeşitli hücre tiplerinde AGE ve RAGE'ler tanımlanmıştır (10). Bu permeabilite ve adezyonu artırır, matris metalloproteinaz (MMP) artar, kollajen azalır, sitokin artar. AGE, RAGE'ye bağlandığında hücre fenotipi, fonksiyonu etkilenir, artan inflamasyon, oksidatif stres ve bozulmuş doku onarımı oluşur (11). Periodontal enfeksiyon duyarlı diyabetiklerde bu kısır döngü güçlendirir ve daha hızlı, şiddetli yıkıma yol açar. RAGE'ler makrofajları dekstrüktif fenotipe değiştirebilir (8). RAGE blokajının faydası gingival dokularda ligand ve reseptörlerinin süpre ekspresyonları ile paraleldir ve glisemik seviyeden bağımsızdır. Tüm bunlar AGE-RAGE etkileşiminin diyabetteki aşırı inflamatuvar yanıtı ve periodontal doku yıkımını desteklediğini düşündürmektedir. Hiperglisemi toll like reseptör (TLR) yoluyla proinflamatuvar sitokin üretim kaskadını başlatarak proinflamatuvar sitokinleri artırır, onlar da nükleer faktör kapp B (NF-kB) ile kemik yıkımını tetikler, osteoblast inhibisyonu ve osteoklast aktivasyonu yapar (8).

Mikro ve Makroanjiyopati

Diyabette artan anjiyopati sebebiyle oluşan vasküler değişikliği; besin taşınmasını, oksijen difüzyonunu, lökosit göçünü, metabolik atıkların ortadan

kaldırılmasını etkileyerek periodontitisi şiddetlendirdiği ve yara iyileşme kapasitesini azalttığı düşünülmektedir (12). Diyabette yara iyileşmesinin bozulması modifiye hücresel aktivite, azalan kollajen sentezi, artan kollajenaz ile ilişkilendirilmektedir. Diyabette kollajen sentezi, matürasyonu ve homeostasisinin etkilendiği düşünülmektedir. Diyabetik hastalarda kollajenin azaldığı kollajenaz arttığı bildirilmiştir (13). Yara bölgesinde AGE sentezi çözümlülüğün azalmasına ve yara iyileşmesinin etkilenmesine neden olabilir. Diyabette artan kollajenaz varlığında da yara bölgesindeki daha az çapraz bağa sahip yeni oluşan kollajenler daha kolay yıkıma uğramaktadır ve yara iyileşmesi olumsuz etkilenmektedir (14).

Değişmiş İmmün Hücre Fonksiyonları

Hiperglisemi immün hücre fonksiyonuna direkt etki ederek immün yanıtın etkilenmesine neden olabilir. Diyabette nötrofillerin adezyon, kemotaksis ve fagositik aktiviteleri azalır (15). Hücrenin savunma mekanizmalarından intrasellüler ölüm bozulur. Böylece savunma mekanizmasının etkisi azalır ve bakteriyel proliferasyon artarak kişiyi periodontitise duyarlı hale getirir. Diyabette periodontal hastalığa karşı duyarlılığın artması öncelikle bakteriyel değişime karşı değişen konak yanıtıyla oluşmaktadır. Nötrofil adezyon, kemotaksisi ve fagositozundaki bozulmalar bakteriyel rezistansı kolaylaştırabilir ve periodontal yıkımı artırabilir. Tip 2 DM'lu kronik periodontitis (KP) hastalarında nötrofil kaynaklı enzim beta-glukuronidaz ve nötrofil kemotaktik faktör IL-8 sistemik olarak sağlıklı KP hastalarına göre baskılanmıştır. Bu da diyabette gingival nötrofil aracılı immün yanıtın bozulabileceğini düşündürmektedir (16). Son dönemdeki kayıtlar insüline duyarlı dokularda T hücre birikiminin, makrofaj fonksiyonunu düzenleme yetenekleriyle ilgili olarak obezite ve diyabetle ilişkili metabolik bozukluklarda önemli olduğunu göstermektedir (17). Periodontitis patogeneğinde ve progresyonunda Th1/Th2 hücrelerin

değişen dengelerinin rolü olduğu düşünülmektedir. Th17 ve Th1 kemik rezorpsiyonunun düzenlenmesinde role sahiptir ve diyabetik periodontitislilerde artmış reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL) ve IL-17'lerin kaynağını oluşturmaktadır. Ancak diyabetle ilgili spesifik T hücre bilgisi yoktur. Periodonsiyumdaki hiperaktif nötrofillerin proinflamatuvar yolların aktivasyonuna yol açan ve periodontitise sahip diyabetiklerde insülin direncini artıran önemli bir reaktif oksijen kaynağı olabileceği önerilmiştir (18).

Subgingival Flora Değişikliği

Diyabetin periodontal mikrobiyatayı değiştirmedeği düşünülmektedir ancak diyabetin dişeti oluşu sırasında (DOS) glikoz seviyelerini artırabileceği, subgingival ortamdaki bazı bakteri türlerinin gelişimini olumlu etkileyebileceği böylece periodontitis duyarlılığını artırabileceği ve hastalık progresyonunun hızlanabileceği düşünülmektedir. Daha sonraki çalışmalarda ise glisemik kontrolün subgingival biyofilm kompozisyonunu önemli şekilde etkilemediği bulunmuştur. Bir çalışmada *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia* ve *A. actinomycetemcomitans* zayıf glisemik kontrollü hastalarda fazla bulunmuştur (19).

Artmış Oksidatif Stres

Hiperglisemi bir takım yolaklarla oksidatif strese neden olabilir ancak periodontal patogeneşte proinflamatuvar yolları aktifleştirdiği düşünülse de rolü net değildir. Oksidatif stres de kronik inflamasyon ile ayrılmaz ilişkidir (20). Diyabet ve periodontitis arasındaki ilişkinin temelinde oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon gibi hücre temelli olayların olabileceği düşünülmektedir (21). Periodontitise sahip hastalarda antioksidan kapasitenin azalması insülin rezistansının gelişimini tetikler (22). Diyabette glikoz ve yağ asidi kullanımı artar, bu mitokondride fazla oksijen kullanımı yüksek redoks potansiyeli ve fazla reaktif oksijen ürünü demektir. AGE'ye bağlı oksidatif stres beta hücresine zararlıdır ve mitokondri

depolarizasyonuna, şişmesine ve hücre ölümüne yol açabilir (21). Diyabette artmış komplikasyonların patolojisinde reaktif oksijen ürünleri majör rol oynamaktadır (23). Reaktif oksijen ürünü birikimi, oksidatif stres ve AGE-RAGE etkileşimi periodonsiyumda inflamasyonun artışına katkı sağlamaktadır. Reaktif oksijen ürünü NF-κB ve mitojen aktive protein (MAP) kinaz gibi hücre içi sinyal yollarını aktive ederek proinflamatuvar sitokin üretimini artırmaktadır (20). Reaktif oksijen türlerinin kemik formasyonu, osteoblast aktivite regülasyonu üzerine geniş etkileri olduğu bilinmektedir.

Lipit Metabolizması (Hiperlipidemi)

Diyabet komplikasyonlarının oluşumunda hiperglisemi ile birlikte lipit metabolizmasındaki dengesizliğin de etkisi bulunmaktadır. Endotoksinlerin uyarımıyla serum lipitleri ile etkileşen makrofajların koruyucu özellikleri yerini inflamasyon uyarıcı hale bırakır. Trigliseritlerle etkileşimdeki nötrofiller fazla IL-1β üretir, kemotaksis, fagositoz özellikleri değişir. Bu değişim hiperlipidemili diyabetiklerde serumda ve DOS'ta izlenir. İnflamatuvar mediyatörlerin glikoz ve lipit metabolizmasını etkilediği de gösterilmiştir (24). Bu sitokinlerin artışı ve koruyucu faktörlerin azalmasıyla bir dengesizlik oluşur ve doku onarımı azalır. Bu nedenle hiperglisemiyle ilişkili hiperlipidemi hücre tiplerinde bozulma ve diyabet komplikasyonlarına yol açabilir. Beyaz kan hücrelerinin hiperaktivitesiyle oksijen radikali oluşumu artar bu periodontitis gelişiminde rol alır ve periodontitiste hiperlipidemi için risk faktörüdür. Artmış oksidatif stres proinflamatuvar etkiye sahip lipit peroksidasyonunu da uyarır (22).

Sitokinler

Periferik sitokin dengesinin kronik disregülasyonu prediyabetin bir özelliğidir (25). Bu nedenle periodontal hastalığın diyabeti etkilemesi muhtemeldir ve kronik periodontitis ile diyabetin kontrolünün sitokinler üzerindeki etkisi önemlidir. Çeşitli hayvan

çalışmaları diyabetteki periodontitise IL-1β, TNF-α, IL-6, osteoprotegerin (OPG) ve RANKL'ın aracılık edebileceğini ortaya koymuşlardır. Bu sitokin değerleri kronik düşük dereceli inflamasyonu tetikler ve diyabette insülin direncini ve adacık hücre apoptozunu destekleyerek insülin yokluğuna ve diyabetin ilerlemesine neden olur. Bu nedenle sitokinlerin modülasyonu potansiyel terapötik yaklaşım olabilir. Sitokinlerden özellikle TNF-α, IL-1β ve IL-6 bu ilişkide rol oynamaktadır (26). TNF-α, insülin etkisini insülin reseptör substratı-1 üzerinden baskılamaktadır. TNF-α matriks degrade edici enzim sentezi için fibroblastı uyarır ve aktif kemik rezorpsiyonu için osteoklastı uyarır (10). Artmış periodontal inflamasyon dolaşımında TNF-α'yı artırarak, adipositlerden serbest yağ asidini artırarak monositleri etkileyerek hedef organları direkt etkiler, insülin direncini tetikler. Periodontal tedavi ile TNF-α azalır ve bu azalma muhtemelen insülin direncinde bir iyileşme ile diyabetin metabolizma kontrolü ile ilişkilendirilmektedir. Kronik periodontitiste Tip 2 DM'un RANKL/OPG'nin reseptör aktivatörünün oral seviyelerini modüle etmede olası bir rolü olduğu düşünülmektedir (27). Hayvan çalışmalarında diyabetin IFN-γ, IL-1β gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve makrofaj inflamatuvar protein-2 (MIP-2), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi kemokinlerin seviyelerini artırdığı gösterilmiştir ve bunun TNF-α'nın etkilerine sekonder olabileceği düşünülmektedir. Diyabetiklerde monosit ve makrofaj yanıtı artmıştır bunu periodonsiyumdaki immün hücrelerde fazla olan AGE-RAGE etkileşimlerine bağlamaktadır. Diyabette DOS'nda PGE₂, IL-1β gibi inflamatuvar mediyatörlerin seviyeleri artmıştır. Diyabette artan periodontal yıkım yüksek enflamasyona duyarlılık, konak savunması ve immün yanıtındaki değişim ile açıklanabilir. Diyabette monosit/makrofaj gibi inflamatuvar hücrelerde AGE-RAGE etkileşiminin artmasına bağlı olarak periodontopatojenlere karşı proinflamatuvar cevabın yoğunlaştığı düşünülmektedir. Hiperinflamatuvar

immün hücreler diyabette artmış proinflamatuvar sitokin üretimine ve artmış insülin rezistansına neden olur ve diyabet kontrolünü zorlaştırır (8).

Periodontitisin Diyabete Etkisi

Bazı bireyler genetik veya mikrobiyal risk faktörlerinden dolayı periodontitise daha duyarlıdır. Periodontal hastalığın sistemik hastalık için potansiyel risk faktörü olabileceği düşünülmektedir ancak mekanizma net değildir (8). Diyabetiklerde zayıf immün fonksiyon sebebiyle enfeksiyonun sistemik yayılım riski ve oral inflamasyonun yayılması daha yüksektir. İnflame periodonsiyum yüksek vasküleriteden dolayı inflamatuvar mediyatörlerin kaynağı olarak görev görür ve ülsere cep epitelinde lamina propriaya mikroorganizmaların veya ürünlerinin geçisi ile bakteriyemi/sitokinemi, inflamatuvar/immünojenik yanıt tetiklenip konakta bir hiperinflamasyon durumu oluşur ve organ sistemleri veya uzak dokuları hasara uğratabilir (2). Bu periodontitisin lokal periodontal çevreyi aşan sistemik etkileri olduğunu göstermektedir (28). Bu hiperinflamasyonda immünoinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu etkilenir böylece insülin rezistansına lipid ve glikoz metabolizma değişimine katkıda bulunur (29). Miyosit, endotel, hepatosit, adiposit gibi çeşitli hücre ve dokuların fonksiyonları değişir ve diyabete, obeziteye ve çeşitli sistemik hastalıklara yatkınlık artar (8). Son bulgular kronik düşük dereceli inflamasyonun yalnızca obezite, diyabet gibi hastalıkların ve komplikasyonlarının patogeneğinde olmadığını, biyofilme verilen yanıtta sitokinlerde, periodontal hastalık patogeneğinde de rol oynadığını göstermiştir (8). Diyabet ve periodontitis ortak olarak fazla inflamatuvar mediyatörler üretmektedir. Periodontal enfeksiyonlar insülin direncinin artmasına ve glisemik kontrolün kötüleşmesine neden olabilmektedir (30). Ayrıca periodontisteki proinflamatuvar sitokinler beta hücre hasarı yapıp direk diyabet gelişiminde rol oynayabilir (31). Periodontitiste TNF- α artışı insülin direncini desteklemektedir. Sistemik inflamasyon,

obezite, insülin direnci, hiperglisemi ve diyabet gibi durumlarda önemli derecede artar. Akut faz reaktanları olarak C reaktif protein (CRP) ve fibrinojenin yüksek serum seviyeleri, insülin direnci ve obezitesi olan bireylerde görülmüştür (32). Ana mediyatörler CRP gibi akut faz proteinlerinin indükleyicileri olan IL-6 ve TNF- α olabilir ve ikisi de hücre içi insülin sinyalini bozmaktadır (33).

Periodontitis ve Diyabet İlişkisi Üzerine Yapılan Çalışmalar

Değişmiş immün hücre fonksiyonu üzerine yapılan bir çalışmada diyabetik olmayan şiddetli veya orta periodontitise sahip hastalara kıyasla şiddetli periodontitisi olan diyabetiklerde polimorfonükleer lökosit kemotaksisi deprese bulunmuştur (14). Periodontitis şiddeti defektif kemotaksis ile koreledir. Diyabetli ve periodontitisli hastaların DOS'larındaki IL-4 (Th1'den kaynaklı), IL-17 ile glisemik kontrol arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Sistemik olarak sağlıklı bireylere kıyasla zayıf kontrollü diyabetik ve periodontitisli bireylerde Treg hücre ve Th17'nin artmış olduğu bir immünohistokimyasal çalışmada gösterilmiştir (34).

Diyabetle ilişkili olarak yara iyileşmesi sürecinde kollajen üretiminin azaldığı ve gingival dokuda kollajenaz aktivitesinin arttığı bilinmektedir (10). Diyabetik farelerdeki bir çalışmada *P. gingivalis* hasarını takiben artmış fibroblast apoptozu gösterilmiştir (35).

AGE-RAGE üzerine yapılan bir çalışmada AGE'lerin oluşumu ve oksidatif stres belirteçleri periodontitisli diyabetiklerin gingival dokularında gösterilmiştir (36). Sonra diyabetiklerin tükürüklerinde AGE bulunmuş ve dental plak seviyeleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (37). Ayrıca serum AGE seviyelerinin diyabetiklerde periodontitis şiddeti ile anlamlı ilişkide olduğu da gösterilmiştir (38). Lalla 1998'deki hayvan çalışmasında diyabet olmayanlara göre diyabetiklerde *P.gingivalis* ile indüklenen kemik kaybındaki artışı ve

gingival dokularda AGE-RAGE ve MMP'lerin artmış ekspresyonunu göstermiştir (39).

Navarro-Sanchez ve ark. (2007) yaptıkları bir çalışmada sistemik olarak sağlıklı KP'li bireylere göre KP ve diyabetli bireylerde DOS'nda TNF- α , IL-1 β ve IL-6 seviyelerinin fazla bulunduğunu göstermişlerdir (40). Periodontitisin diyabet üzerine etkisiyle ilgili yapılan çalışmalarda periodontitis olmayan hastalara kıyasla Gr (-) kolonizasyonlu periodontitis hastalarında CRP, IL-6, fibrinojen gibi serum inflamatuvar belirteçlerinin anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur (41). Kronik periodontitisli hastalarda yapılan bir çalışmada IL-6 ve IL-1 β 'nin artmış seviyeleri ve diyabet arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (42). Sakallıoğlu ve ark. (2008) yaptıkları çalışmalarında diyabetik ratlarda MCP-1 ekspresyonunun gingival dokularda artmış olduğunu bulmuşlardır (43).

Kronik periodontitisli diyabetiklerde DOS'nda OPG ve RANKL zayıf glisemik kontrolle ilişkili bulunmuştur. Ribeiro ve ark. yaptıkları çalışmada iyi kontrollü veya diyabet olmayan periodontal durumu benzer hastalara kıyasla periodontitis olan zayıf kontrollü diyabetiklerde RANKL, RANKL/OPG oranını DOS'nda yüksek bulmuşlardır (27). Bu, diyabette artan alveolar kemik yıkımını açıklayabilir.

Diyabette DOS'nda lipit peroksidasyon belirteçlerinin daha fazla olduğunu gösteren çalışmada periodontitisin klinik parametreleri ile inflamatuvar mediyatör seviyelerinin korele olduğu bulunmuştur (44). Oksidatif stresin biyokimyasal belirteçleri diyabetik periodontitislilerde artmıştır (22) ve sağlıklılara kıyasla periodontitislilerde CRP ile pozitif koreledir (45). Periodontitisli hastalarda HbA1c düzeylerinin 5 yıllık dönemde artışı yüksek CRP seviyesine sahip olanlarda en fazla olup, bu periodontitis ve sistemik inflamasyon arasında etkileşim olduğunu düşündürmektedir (46).

Periodontal tedavi etkenin uzaklaştırılmasını takiben periodontal inflamasyonun rezolüsyonuna, mediyatörlerin lokal olarak uzaklaştırılmasına,

dolayısıyla dolaşımında seviyelerinin azalmasına neden olur, böylece metabolik kontrolü ve insülin duyarlılığını düzenler. Bir çalışmada başlangıç değerlerine göre cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası kontrolsüz ve kontrollü diyabeti olan yaşlılarda HbA1c ve kan glikoz seviyeleri azalmıştır (47). Periodontitisli diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak lokal minosiklin uygulamasının TNF- α serum seviyelerini azalttığı bulunmuştur (48). Serum TNF- α düzeyinde azalma ile HbA1c değerini %8'den %7.1'e düşüşü arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (48). Diyabetli ve periodontitisli 160 hastada yapılan bir çalışmada periodontal inflamasyonun rezolüsyonu için mekanik debridmana kombine antibiyotik kullanımı glisemik kontrolü iyileştirmiştir (49). Longitudinal bir çalışmada başlangıçta periodontitis olmayanlara kıyasla periodontitis olanlarda HbA1c değerleri 5 yılda 5 kat artış göstermiştir (46). Başka bir çalışmada yine kronik periodontitisli ve diyabetik bireylerde kök yüzey düzleştirme sonrası HbA1c ve açlık plazma glikozu seviyesinde azalma gözlenmiştir (50). Demmer ve ark. (2010) artan HbA1c ile klinik ataşman kaybı artışını ilişkilendirmiştir (46). 5 yıllık periodontal idame sürecinde diş kaybı ve periodontal hastalık progresyonunda glisemik kontrolün etkisinin araştırıldığı bir çalışmada zayıf glisemik kontrollü sigara içen bireylerde hastalık progresyonu ve diş kaybı fazla bulunmuştur (51). Bir meta analizde mekanik periodontal tedaviye ek antibiyotik kullanımının HbA1c düzeylerinde %0.71'lik azalma sağladığı gösterilmiştir (52). Bu değer antidiyabetiklerin %0.5-1'lik azalma sağladığı düşünüldüğünde anlamlıdır (53). HbA1c'deki %1'lik azalma diyabet komplikasyonu riskinin ölçülebilir derecede azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (54). Periodontal tedaviden 6 ay sonra HbA1c'nin ortalama seviyelerinde anlamlı değişiklik olmadığını gösteren sonuçlar literatürde bulunmaktadır ancak bu çalışmaların örneklem büyüklüğünün küçük olması gibi eleştirilen yönleri

vardır (55,56). Daha fazla çalışma periodontal tedavinin HbA1c değerlerini iyileştirdiğini desteklemektedir (47,52).

SONUÇ

Periodontitis ve diyabet arasındaki çift yönlü ilişki kısır döngü oluşturmakta ve birbirlerini tetiklemektedir. Periodontitis tedavisi diyabet tedavisinin bir parçası olmalıdır. Diyabetten kaynaklanan morbiditenin azaltılmasında periodontal hastalığın; periodontitisten kaynaklanan morbiditenin azaltılmasında ise diyabetin doğru yönetimi önemlidir. Periodontal tedavinin glisemik kontrole katkı sağladığı bilindiğinden diyabetik bireylerde konvansiyonel tedavi ek olarak periodontal tedavi ile desteklenebilir. Periodontitisi bulunan diyabet hastaları periodontitisin diyabete ve diyabetin periodontitise etkisi konusunda eğitilmelidir. Diyabetin ve oral sağlıkla ilgili sonuçlarının etkili bir şekilde yönetilmesi için oral sağlık geliştirilmeli, kanıta dayalı tedavi stratejileri uygulanmalı, diyabetik bireylerde rutin oral taramalar yapılmalı, dental cerrahi için yüksek risk grubundaki hastalara diyabetik tarama yapılmalı, farkındalık artırılmalıdır. Diyabetli ve periodontitisli hastalarda bu çift yönlü ilişkinin yönetiminde dişhekimleri ve tıp doktorlarının koordineli çalışması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Loe H. Periodontal disease: The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993; 16(1): 329-34.
2. Scannapieco FA, Cantos A. Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: implications for the elderly. *Periodontol*. 2000; 2016; 72(1): 153-75.
3. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in

- Communities study): A cohort study. *Lancet*. 1999; 353(9165): 1649-52.
4. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol*. 2008; 79(8 Suppl): 1560-8.
5. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. 2008; 79(8 Suppl): 1585-91.
6. Chavarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent*. 2009; 7(2): 107-27.
7. Mealey BL. Diabetes and periodontal disease: two sides of a coin. *Compend Contin Educ Dent*. 2000; 21(11) 943-6, 948, 950.
8. Nagpal R, Yamashiro Y, Izumi Y. The Two-Way Association of Periodontal Infection with Systemic Disorders: An Overview. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015:793898.
9. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Receptor for AGE (RAGE) and its ligands-cast into leading roles in diabetes and the inflammatory response. *J Mol Med. (Berl)*. 2009; 87: 235-47.
10. Kumar M, Mishra L, Mohanty R, Nayak R. Diabetes and gum disease: the diabolic duo. *Diabetes& Metab Syndr*. 2014; 8(4): 255-8.
11. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010; 107(9): 1058-70.
12. Ryan ME, Carnu O, Kamer A. The influence of diabetes on the periodontal tissues. *J Am Dent Assoc*. 2003; 134: 34-40.
13. Ryan ME, Ramamurthy S, Golub LM. Matrix metalloproteinases and their inhibition in periodontal treatment. *Curr Opin Periodontol*. 1996; 3: 85-96.

14. Mealey BI, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol.* 2006; 77(8): 1289-303.
15. Gurav A, Jadhav V. Periodontitis and risk of diabetes mellitus. *J Diabetes.* 2011; 3(1): 21-8.
16. Engebretson SP, Vossughi F, Hey-Hadavi J, Emingil G, Grbic JT. The influence of diabetes on gingival crevicular fluid beta-glucuronidase and interleukin-8. *J Clin Periodontol.* 2006; 33(11): 784-90.
17. Ilan Y, Maron R, Tukupah AM, et al. Induction of regulatory T cells decreases adipose inflammation and alleviates insulin resistance in ob/ob mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107(21): 9765-70.
18. Allen EM, Matthews JB, O'Halloran DJ, Griffiths HR, Chapple IL. Oxidative and inflammatory status in Type 2 diabetes patients with periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2011; 38(10): 894-901.
19. Aemaimanan P, Amimanan P, Taweechaisupamong S. Quantification of key periodontal pathogens in insulin-dependent type 2 diabetic and non-diabetic patients with generalized chronic periodontitis. *Anaerobe.* 2013; 22: 64-8.
20. Graves DT, Kayal RA. Diabetic complications and dysregulated innate immunity. *Front Biosci.* 2008; 13: 1227-39.
21. Bullon P, Newman HN, Battino M. Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction? *Periodontol.* 2014; 64(1): 139-53.
22. Bullon P, Morillo JM, Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Newman HN, Battino M. "Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link?" *J Dent Res.* 2009; 88(6): 503-18.
23. Rosen P, Nawroth PP, King G, Moller W, Tritsnochler HJ, Packer L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCOMCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001; 17(3): 189-212.
24. Taylor WG. The effects of periodontal treatment on diabetes. *J Am Dent Assoc.* 2003; 134: 41-8.
25. Kolb H, Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia.* 2010; 53(1): 10-20.
26. Atieh MA, Faggion CM Jr, Seymour GJ. Cytokines in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis: A systemic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 104(2): 38-45.
27. Ribeiro FV, de Mendonca AC, Santos VR, Bastos MF, Figueiredo LC, Duarte PM. Cytokines and bone-related factors in systemically healthy patients with chronic periodontitis and patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2011; 82(8): 1187-96.
28. Renvert S, Pettersson T, Ohlsson O, Persson GR. Bacterial profile and burden of periodontal infection in subjects with a diagnosis of acute coronary syndrome. *J Periodontol.* 2006; 77(7) : 1110-9.
29. Pizzo G, Guiglia R, Lo Russo L, Campisi G. Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *Eur J Intern Med.* 2010; 21(6): 496-502.
30. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia.* 2012; 55(1): 21-31.
31. Brownlee M. A radical explanation for glucose-induced beta cell dysfunction. *J Clin Invest.* 2003; 112(12): 1788-90.
32. Haffner S, Temprosa M, Crandall J, et al. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes.* 2005; 54(5): 1566-72.

33. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem.* 2003; 278(46): 45777-84.
34. Duarte PM, Santos VR, Dos Santos FA, de Lima Pereira SA, Rodrigues DB, Napimoga MH. Role of smoking and type 2 diabetes in the immunobalance of advanced chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2011; 82(3): 429-38.
35. Liu R, Desta T, He H, Graves DT. Diabetes alters the response to bacteria by enhancing fibroblast apoptosis. *Endocrinology.* 2004; 145(6): 2997-3003.
36. Schmidt AM, Weidman E, Lalla, E et al. Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *J Periodontal Res.* 1996; 31(7): 508-15.
37. Yoon MS, Jankowski V, Montag S, et al. Characterisation of advanced glycation endproducts in saliva from patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 323(2): 377-81.
38. Takeda M, Ojima M, Yoshioka H, et al. Relationship of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetes patients. *J Periodontol.* 2006; 77(1): 15-20.
39. Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L, Schmidt AM. A murine model of accelerated periodontal disease in diabetes. *J Periodontal Res.* 1998; 33(7): 387-99.
40. Navarro-Sanchez AB, Faria-Almeida R, Bascones-Martinez A. Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007; 34(10): 835-43.
41. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim van Dillen PME, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol.* 2000; 71(10): 1528-34.
42. Andriankaja OM, Barros S P, Moss K, et al. Levels of serum interleukin IL-6 and gingival crevicular fluid of IL-1beta and prostaglandin E-2 among non-smoking subjects with gingivitis and type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2009; 80(2): 307-16.
43. Sakallıoğlu EE, Ayas B, Lütflüoğlu M, Keleş GC, Açıkgöz G, Fıratlı E. Gingival levels of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in diabetes mellitus and periodontitis: an experimental study in rats. *Clin Oral Investig.* 2008; 12(1): 83-9.
44. Bastos AS, Graves DT, Loureiro AP, et al. Lipid peroxidation is associated with the severity of periodontal disease and local inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(8): 1353-62.
45. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *J Dent Res.* 2010; 89(11): 1241-6.
46. Demmer RT, Desvarieux M, Holtfreter B, et al. Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care.* 2010; 33(5): 1037-43.
47. Ou L, Li RF. Effect of periodontal treatment on glycosylated hemoglobin levels in elderly patients with periodontal disease and type 2 diabetes. *Chin Med J (Engl).* 2011; 124(19): 3070-3.
48. Y. Iwamoto, F. Nishimura, M. Nakagawa, et al. The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2001; 72(6): 774-8.

49. Munenaga Y, Hiroshima Study Group, Yamashina T, Tanaka J, Nishimura F. Improvement of glycosylated hemoglobin in Japanese subjects with type 2 diabetes by resolution of periodontal inflammation using adjunct topical antibiotics: results from the Hiroshima Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013; 100(1): 53-60.
50. Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Periodontol.* 2013; 84(7): 958-73.
51. Costa FO, Miranda Cota LO, Pereira Lages EJ, et al. Progression of periodontitis and tooth loss associated with glycemic control in individuals undergoing periodontal maintenance therapy: a 5-year follow-up study. *J Periodontol.* 2013; 84(5): 595-605.
52. Janket SJ, Wightman A, Baird AE, Van Dyke TE, Jones JA. Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A metaanalysis of intervention studies. *J Dent Res.* 2005; 84(12): 1154-9.
53. Santos Tunes R, Foss-Freitas MC, Nogueira-Filho Gda R. Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. *J Can Dent Assoc.* 2010; 76: 35.
54. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000; 321(7258): 405-12.
55. Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, et al. Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol.* 2007; 34(1): 46-52.
56. Llambes F, Silvestre FJ, Hernandez-Mijares A, Guiha R, Caffesse R. The effect of periodontal treatment on metabolic control of type 1 diabetes mellitus. *Clin Oral Investig.* 2008; 12(4): 337-43.