



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**KARDİYOVASKÜLER VE PERİODONTAL HASTALIKLI
BİREYLERDE OMEGA-3 SEVİYELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Mehmet Artuğ ÖNAL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Özlem FENTOĞLU

**Bu Tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi tarafından TDH-2018-6783 proje numarası ile
desteklenmiştir.**

ISPARTA-2019

KABUL VE ONAY

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığına;

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanlığı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Adı Soyadı: Mehmet Artuğ ÖNAL

Savunma tarihi: 08.04.2019

Tez adı: Kardiyovasküler ve Periodontal Hastalıklı Bireylerde Omega-3 Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özlem FENTOĞLU

Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD.

Üye: Prof. Dr. Zuhale YETKİN AY

Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD.

Üye: Prof. Dr. Özlem FENTOĞLU

Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD.

Üye: Doç. Dr. Kemal ÜSTÜN

Akdeniz Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD.

ONAY: Bu uzmanlık tezi, fakülte yönetim kurulunca belirlenen yukardaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve fakülte yönetim kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Timuçin BAYKUL

Dekan

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

BEYAN

“Kardiyovasküler ve Periodontal Hastalıklı Bireylerde Omega-3 Seviyelerinin Değerlendirilmesi” adlı bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tezi Hazırlayan

Arş. Gör. Dt. Mehmet Artuğ ÖNAL

İmza

Danışman

Prof. Dr. Özlem FENTOĞLU

İmza

ÖNSÖZ

Uzmanlık öğrenimim süresince ve tez çalışmamın hazırlanmasında bilgi, tecrübe ve birikimlerini benimle paylaşarak, gece-gündüz demeden bana yardım elini uzatan, evladımışıçasına her konuda desteğini hissettiğim, akademik vizyonu ile de öğrencisi olmaktan büyük gurur duyduğum sayın hocam Prof. Dr. Özlem FENTOĞLU'na,

Eğitim sürecimde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan sayın hocalarım Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU, Prof. Dr. Zuhâl YETKİN AY ve Prof. Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ'a,

Türk bilim dünyasının uluslararası temsilcisi olan, "Periodontal İnflamasyonun Çözülmesi ve Sistemik Etkileri" konusu ile Periodontoloji ve Tıp literatüründe çığır açan çalışmalarıyla hipotezimize ilham veren, tez hazırlık sürecimdeki değerli katkılarından büyük onur duyduğum sayın Prof. Dr. Alpdoğan KANTARCI'ya

Tez sürecindeki değerli katkılarından dolayı mutluluk duyduğum sayın Doç. Dr. Kemal ÜSTÜN'e

Tezimin planlanması ve hasta alımı konusunda yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Ercan VAROL ve Dr. Öğr. Üyesi Fatih AKSOY'a,

Biyokimyasal analizlerdeki yardımları için sayın Prof. Dr. Mustafa CALAPOĞLU'na,

İstatistiksel analizlerdeki yardımları için sayın Prof. Dr. Hikmet ORHAN'a

Tezimin hazırlanması için maddi destek sağlayan Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'ne,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dt. Ayşe Rabia IŞIK, Dt. Çağla VAROL, Dt. İlkay YAMAN, Özge ORHAN ve diğer Süleyman Demirel Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı çalışanlarına,

Eğitimim boyunca bana büyük katkıları olan, çok güzel anılar paylaştığım arkadaşlarım Uzm. Dt. Gözde DİNÇ ve Uzm. Dt. Ceren KAHRAMAN'a,

Bu süreçte her türlü derdimde, mutluluğumda, iyi ve kötü günlerimde yanımda olan, ileriki yaşamımda da her zaman grşebilmeyi umduğum sevgili dostlarım Dt. Mustafa KAHRAMAN ve Dt. Gökhan CENGİZ'e,

Desteğini hep arkamda hissettiğim, iyi bir diş hekimi olma yolunda bana, kardeşime ve kuzenime çok iyi bir örnek olan amcam Dt. şafak NAL'a

Yol arkadaşım, varlığı ile her konuda bana sabır, sevgi ve saygı gösteren, bu zorlu süreci başarıyla geebilmemi sağlayan, güler yüzüyle ve neşesiyle iyi ki hayatımda var dediğim Pınar KAPTANLAR'a,

Hem arkadaşım, hem kardeşim, hem de meslektaşım olan biricik kardeşim Dt. Orhun NAL'a

Hiçbir zaman borcumu ödeyemeyeceğim, beni bu günlere getiren, diş hekimi olmamda da eşsiz fedakarlıklar göstermiş, oğulları olmaktan büyük gurur duyduğum hayatımın en büyük destekçileri Zehra ve Ufuk NAL'a,

sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Mehmet Artuğ NAL

Isparta, 2019

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
BEYAN	iii
ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kardiyovasküler Hastalıklar	3
2.1.1. Ateroskleroz.....	3
2.1.2. Ateroskleroz Patogenezi	4
2.1.3. Kardiyovasküler Hastalıklarda Risk Faktörleri	5
2.1.3.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri	6
2.1.3.1.1. Yaş	6
2.1.3.1.2. Cinsiyet.....	6
2.1.3.1.3. Birinci Derece Akrabalarda Koroner Arter Hastalığı Öyküsünün Bulunması.....	7
2.1.3.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri	7
2.1.3.2.1. Sigara.....	7
2.1.3.2.2. Diyabetes Mellitus (DM) ve Kötü Kan Şekeri Regülasyonu	8
2.1.3.2.3. Hipertansiyon	8
2.1.3.2.4. Dislipidemi	9
2.1.3.2.5. Obezite ve Sedanter Yaşam.....	10
2.2. Periodontal Hastalıklar	11
2.2.1. Periodontal Hastalıkların Etiyolojisi.....	11
2.2.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması	12
2.2.3. Gingivitis	15
2.2.4. Periodontitis	15
2.2.5. Periodontal Hastalıklarda Risk Faktörleri	17
2.3. KVH ve Periodontal Hastalık İlişkisi	17
2.4. Omega-3 Yağ Asitleri	19

2.4.1. İnflamasyonda Araşidonik Asit Metabolizması	21
2.4.2. İnflamasyonun Çözülmesinde Araşidonik Asit Metabolizması	22
2.4.2.1. Lipoksinler	23
2.4.2.2. Resolvinler	24
2.4.2.3. Protektinler	24
2.4.2.4. Maresinler	25
2.5. İnflamasyonun Çözülmesinde Neden Omega 3'ler?.....	26
2.6. Kardiyovasküler Hastalık ve Omega-3 İlişkisi.....	26
2.7. Periodontal Hastalıklar ve Omega-3 İlişkisi.....	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	33
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	33
3.2. Çalışma Dışı Kalma Kriterleri.....	33
3.3. Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	34
3.4. Salya Örneklerinin Toplanması.....	34
3.5. Serum Parametrelerinin Elde Edilmesi	34
3.6. Klinik Periodontal Değerlendirme	35
3.6.1. Plak İndeksi (Pİ)	35
3.6.2. Gingival İndeks (Gİ).....	36
3.6.3. Sondlamada Kanama Yüzdesi (SK%)	36
3.6.4. Periodontal Cep Derinliği (CD).....	36
3.6.5. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS).....	37
3.6.7. Florozis İndeksi (Fİ)	37
3.7. Biyokimyasal Analizler	37
3.7.1. Salya Protektin Seviyelerinin ELISA Yöntemi ile Belirlenmesi.....	38
3.7.2. Salya Maresin 1 Seviyelerinin ELISA Yöntemi ile Belirlenmesi	39
3.7.3. Sonuçların Hesaplanması.....	41
3.8. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR.....	44
4.1. Çalışma Gruplarının Sosyodemografik ve Antropometrik Özellikleri	44
4.2. KVH ve Kontrol Gruplarında Klinik Periodontal Parametreler ile Protektin ve Maresin Seviyeleri.....	46
4.3. KVH ve Kontrol Gruplarında Periodontal Tanıya Göre Oluşturulan Alt Gruplarda Klinik Periodontal Parametreler ile Protektin ve Maresin Seviyeleri ...	47
4.4. KVH Grubunun Periodontal Tanıya Göre Oluşturulan Alt Gruplarında Sistemik KVH Parametreleri.....	48

4.5. Univariante Genelleştirilmiş Linear Model Analizi	49
4.6. Korelasyonlar	51
4.6.1. Çalışma Popülasyonunda Klinik Periodontal Parametreler ile Protektin ve Maresin Seviyeleri Arasındaki Önemli Korelasyonlar	51
4.6.2. Kardiyovasküler Hastalık Grubunda Klinik Periodontal Parametreler ile Maresin, Protektin ve Sistemik Belirteçler Arasındaki Önemli Korelasyonlar ..	52
4.6.3. Kontrol Grubunda Protektin ve Maresin Seviyeleri ile Sosyodemografik ve Klinik Periodontal Parametreler Arasındaki Önemli Korelasyonlar	52
4.7. Regresyon Analizleri	53
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	70
7. ÖZET.....	72
SUMMARY	73
8. KAYNAKLAR	74
EKLER.....	98
Ek 1. Çalışma Anket Formu	98
Ek 2. Etik Kurul Kararı	101
Ek 3. Özgeçmiş.....	104

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

A.a.	: Aggregatibacter actinomycetemcomitans
AA	: Araşidonik asit
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACC	: Amerikan Kardiyoloji Koleji
AHA	: Amerikan Kalp Birliği
AP	: Agresif periodontitis
BA	: Bazofil
CCL	: C-C motif kemokin ligand
CD	: Cep derinliği
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C-reaktif protein
CXCL	: Kemokin ligand
DHA	: Dokosaheksaenoik asit
DM	: Diyabetes Mellitus
DOS	: Dişeti oluğu sıvısı
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EO	: Eozinofil
EPA	: Eikosapentaenoik asit
F. Nucleatum	: Fusobacterium nucleatum
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
Fİ	: Florozis indeksi
GAP	: Generalize agresif periodontitis
Gİ	: Gingival indeks
HbA1c	: Glikolize hemoglobin
HCT	: Hematokrit
HDL	: Yüksek densiteli lipoprotein
HGB	: Hemoglobin
hs-CRP	: Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein
ICAM-1	: Hücre içi adezyon molekülü 1
IFN	: İnterferon

IL	: İnterlökin
KAH	: Koroner arter hastalığı
KAS	: Klinik ataşman seviyesi
KP	: Kronik periodontitis
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
KVHg	: Kardiyovasküler hastalığa sahip gingivitisli grup
KVHp	: Kardiyovasküler hastalığa sahip Periodontitisli grup
LAP	: Lokalize agresif periodontitis
LDL	: Düşük densiteli lipoprotein
LOX	: Lipooksijenaz
LT	: Lökotrien
LXA4	: Lipoksin A4
LXB4	: Lipoksin B4
LY	: Lenfosit
Mab-1	: Birinci monoklonal antikor
Mab-2	: İkinci monoklonal antikor
MO	: Monosit
MO/HDL	: Monosit yüksek yoğunluklu lipoprotein oranı
NE	: Nötrofil
NF-Kb	: Nükleer faktör kappa b
NLR	: Nötrofil lenfosit oranı
Ox- LDL	: Oksitlenmiş düşük densiteli lipoprotein
P. Gingivalis	: Porphyromonas gingivalis
PD1	: Protektin D1
PDGF	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PDL	: Periodontal Ligament
PDW	: Trombosit Dağılım Genişliği
PG	: Prostoglandin
Pİ	: Plak indeksi
PLR	: Trombosit Lenfosit oranı
PLT	: Trombosit
PMNL	: Polimorfonükleer Lökosit

RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
ROS	: Reaktif oksijen türleri
RvD	: Resolvin D
RvE	: Resolvin E
S	: Sistemik olarak sağlıklı grup
SDÜ	: Süleyman Demirel Üniversitesi
Sg	: Sistemik olarak sağlıklı gingivitisli grup
SK%	: Sondlamadan kanama yüzdesi
Sp	: Sistemik olarak sağlıklı periodontitisli grup
T. Denticola	: Treponema denticola
T. Forsythia	: Tannarella forsythia
TEKHARF	: Türk erişkinlerinde kalp hastalıkları ve risk faktörleri
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü beta
TK	: Total kolesterol
TNF	: Tümör Nekrotizan Faktör
TRG	: Trigliserid
TX	: Tromboksan
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon proteini 1
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Çok küçük densiteli lipoprotein
WBC	: Beyaz kan hücresi sayısı
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri	5
Tablo 2. 1999 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından önerilen ve kabul edilen periodontal hastalıkların ve durumların sınıflandırılması	13
Tablo 4. Sosyodemografik ve Antropometrik Özellikler	44
Tablo 4. Sosyodemografik ve Antropometrik Özellikler (devamı)	45
Tablo 5. KVH Grubunda Hastalıkların ve Kullanılan İlaçların Dağılımı	46
Tablo 6. KVH ve Kontrol Gruplarında Klinik Periodontal Parametreler ile Protektin ve Maresin Seviyeleri.....	46
Tablo 7. Sistemik ve Periodontal Hastalık Durumuna Göre Klinik Periodontal Parametreler ile Protektin ve Maresin Seviyeleri.....	47
Tablo 8. KVH Grubunun Periodontal Tanıya Göre Oluşturulan Alt Gruplarında Sistemik KVH Parametreleri	48
Tablo 9. Yaş Kovaryant Alındığında ve Alınmadığında Sistemik ve Periodontal Durumun Maresin ve Protektin Üzerine Etkisi	49
Tablo 10. Yaş Kovaryant Alındığında ve Alınmadığında Sistemik ve Periodontal Durumun Pİ, CD ve KAS Üzerine Etkisi	50
Tablo 11. Yaş Kovaryant Alındığında ve Alınmadığında Sistemik ve Periodontal Durumun Gİ ve SK% Üzerine Etkisi	50
Tablo 12. Tüm Çalışma Popülasyonunda Protektin ve Maresin Seviyeleri ile Sosyodemografik ve Klinik Periodontal Parametreler Arasındaki Önemli Korelasyonlar	51
Tablo 13. KVH Grubunda Klinik Periodontal Parametreler ile Maresin, Protektin ve Sistemik Belirteçler Arasındaki Önemli Korelasyonlar.....	52
Tablo 14. Kontrol Grubunda Protektin ve Maresin Seviyeleri ile Sosyodemografik ve Klinik Periodontal Parametreler Arasındaki Önemli Korelasyonlar.....	53
Tablo 15. KVH Grubunda Protektin ve Maresinin Anlamlı Regresyon Modelleri ..	53
Tablo 16. Kontrol Grubunda Maresinin Anlamlı Regresyon Modelleri	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Aterosklerotik lezyonların başlaması ve ilerlemesi	5
Şekil 2. Omega-3 ve Omega-6'nın kimyasal yapısı	20
Şekil 3. İnflamasyonda lipid medyatörleri arası geçiş	23
Şekil 4. Çoklu doymamış yağ asitleri olan omega-6 ve omega-3'lerden köken alan lipid mediatörleri	25
Şekil 5. Analizde kullanılan protektin kiti	39
Şekil 6. Analizde kullanılan maresin kiti	40
Şekil 7. Salya örneklerinin biyokimyasal analizi.....	41
Şekil 8. Protektin standart grafiği.	42
Şekil 9. Maresin 1 standart grafiği.....	42

1. GİRİŞ

Kardiyovasküler ve periodontal hastalıklar dünyada yaygın olarak gözlenen “inflamasyon fenomeni” ile ortak bir patogenezi paylaşan önemli halk sağlığı patolojileridir (1).

2000’li yılların başlangıcından itibaren kardiyovasküler-periodontal hastalık ilişkisinin çift yönlü mekanizmalarına; dolayısıyla ekolojik plak hipotezine dayanan güçlü kanıtlar (2-4), tıp literatüründeki gelişmelere paralel olarak periodontal konak modülasyonu stratejilerini gündeme getirmiştir. Konak modülasyonu ile hedeflenen, bireyin immün cevabının modifiye edilerek hastalık varlığında tam bir iyilik hali ya da rejenerasyonun sağlanması, hastalık yokluğunda ise patolojilerin ortaya çıkmasının önlenmesidir (5, 6).

Günümüzde altın standart olarak kabul gören periodontal konak modülasyonu stratejisi omega-3’ler olarak gösterilirken (7, 8), inflamasyon patogenezinde antagonistik bir mekanizmadan ziyade agonistik bir mekanizmayı hedefleyen omega-3’lerin kardiyovasküler hastalık (KVH) patogenezindeki önemleri de dikkat çekicidir (9).

Omega-3’ler, endojen lipid analogları olup, inflamasyon çözücü lipid medyatörleri olarak bilinirler. İnflamasyonun ileri aşamalarında ortaya çıkarak inflamatuvar hastalıklarda koruyucu rol oynayan bu medyatörler doğal immün cevabın oluşmasına olanak sağlarken (10), nötrofil apoptozisindeki önemli etkileri akut inflamasyonun kronik hale dönüşünü engellemektedir (11).

Literatürde KVH ve periodontal hastalık ilişkisini değerlendiren çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte (12-17), kardiyovasküler ve periodontal hastalıklı bireylerde omega-3 seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Üstelik KVH’li ve periodontal hastalıklı bireylerde sınırlı örneklem büyüklükleri ya da serum ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) gibi invaziv yöntemlerle elde edilen sonuçlar KVH ve periodontal hastalık ilişkisindeki inflamasyon temelli mekanizmaya yönelik ortaya atılan hipotezlerin yorumlanmasını da güçleştirmektedir.

Bu nedenle bu çalışma ile amacımız; geniş kapsamlı bir popülasyonda kardiyovasküler ve periodontal hastalık ilişkisinde salya omega-3 seviyelerinin değerlendirilmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Dünyada ölüm nedenlerinin başında yer alan KVH'ler (18) ülkemizde de artmış bir prevalansa sahiptir (19). Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının 1990-2014 yılları arasına ilişkin 2017 raporuna göre, 45-74 yaş aralığında koroner arter hastalığına (KAH) bağlı yıllık ölümler erkeklerde binde 7,3, kadınlarda ise 3,8 oranındadır (19). 2002 yılından beri 70 milyon Amerikalı hipertansiyon, ateroskleroz, KAH, periferik arter hastalığı nedeniyle tedavi altındadır (20) Bu oranlar Avrupa ülkelerinde de yüksek seviyelerde olup (19), gelecek dekada ise, KAH'lı birey sayısının iki kat artış göstereceği beklenmektedir (21).

Kardiyovasküler hastalıklar KAH, inme, periferik damar hastalıkları, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, hiperlipidemi, diyabeti de içine alan farklı hastalık gruplarını kapsamakla birlikte, bütün bu hastalıkların tümünün altında yatan patoloji aterosklerozdur (22).

2.1.1. Ateroskleroz

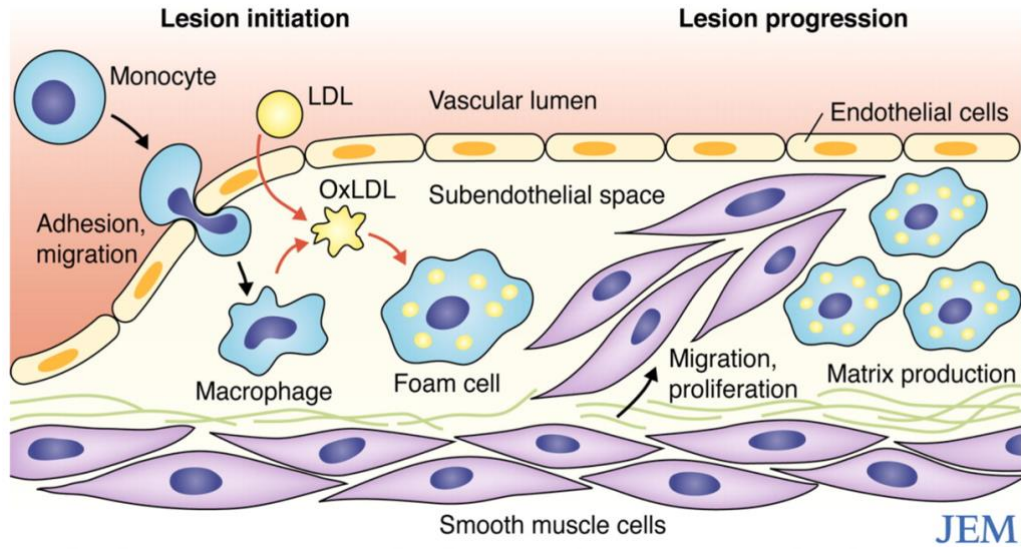
Genelde çocukluk çağında başlayan ve klinik semptomlarını orta yaşlarda gösteren progresif bir hastalık olan ateroskleroz, her ne kadar dejeneratif bir olay olarak bilinmekte ise de günümüzde multifaktöriyel inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir (23).

Ateroskleroz; kronik, ilerleyici, lipitten zengin santral bölüm içeren, intimada yer alan yağlı fibröz plaklarla karakterizedir (24). Aterosklerotik lezyonlar arter duvarındaki endotelyum ve düz kas hücrelerinde meydana gelen değişikliklere karşı inflamatuvar-fibroproliferatif cevabın artışından ileri gelmektedir (25). Bu oluşuma çok sayıda büyüme faktörü, sitokinler ve vazoregülatör moleküller katılmaktadır (26). Aterosklerozdaki temel lezyon lümeneye doğru genişleyen, altındaki mediayı zayıflatan, tromboza zemin hazırlayan ve aterom adı verilen intimal yerleşimli plaklardır. Koroner arterlerde ateroskleroz sonucu daralma, bu olayın sonucunda da azalan kan akımına bağlı olarak dokularda iskemik değişiklikler olmakta ve KAH

meydana gelmektedir. Aterosklerozun en sık görüldüğü yerler koroner ve serebral arterler ile aortadır (27).

2.1.2. Ateroskleroz Patogenezi

Ateroskleroz patogenezi için farklı görüşler mevcuttur. Bunlar arasında en kabul göreni “zedelenmeye yanıt” hipotezidir (28). Bu hipotezin temel noktası endotel hücre hasarına dayanmaktadır. Endotel hasarına bağlı olarak endotel fonksiyonları (geçirgenlik, nontrombojenite vb.) bozulur ve endotel turn-overı artar. Kronik hiperlipidemide plazma lipoproteinleri ve özellikle oksitlenmiş düşük densiteli lipoprotein (ox-LDL) ve kolesterol endotelde toksik hasara yol açmaktadır. Endotel yüzeyi ile birlikte lökositler özellikle trombositler ve monositlerin yüzey özellikleri değişir. Monositlerin endotel yüzeyine yapışkanlıkları artar. Monositler endotel yüzeyine yapıştıktan sonra subendotelyal olarak birikirler ve makrofajlara dönüşürler. Makrofaj halini alan bu hücreler çöpçü (scavenger) reseptörleri vasıtasıyla özellikle modifiye veya ox-LDL şeklindeki lipidleri hücre içine alırlar. Lipidler subendotelyal bölgeye bu şekilde girip köpük hücrelerini oluşturarak yağ çizgilerini (fatty streak) oluştururlar (şekil 1). Makrofajların salgıladıkları süperoksit anyonu ve ox-LDL endotel hücrelerinde daha ileri derecede hasar oluşturur. Ayrıca, makrofajlar tarafından salgılanan büyümeyi düzenleyici moleküller; platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) vb. ayrı ayrı veya birlikte fibroblast, düz kas hücreleri ve konnektif dokuların proliferasyonuna ve yeni konnektif dokuların oluşumuna yol açar (29). TGF- β konnektif doku sentezini stimüle ederken aynı zamanda düz kas proliferasyonunu güçlü bir şekilde inhibe eder. Sonuç olarak, aterosklerozun gelişiminde düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyaran etmenlerle, inhibe eden etmenler arasındaki denge önemlidir (24).



Şekil 1. Aterosklerotik lezyonların başlaması ve ilerlemesi (30).

2.1.3. Kardiyovasküler Hastalıklarda Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri; değiştirilebilir ve değiştirilemez faktörler (31) olarak iki başlıkta değerlendirilmektedir (Tablo 1). Hastalıktan korunma açısından; bu risk faktörlerinin bireyler bazında değerlendirilip gerekli önlemlerin alınması önemlidir (32).

Tablo 1. Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri (31)

Değiştirilemez risk faktörleri	Değiştirilebilir risk faktörleri
Yaş	Sigara kullanımı
Cinsiyet	Diabetes mellitus ve kötü kan şekeri regülasyonu
Birinci derece akrabalarda koroner arter hastalığı öyküsünün bulunması	Hipertansiyon
	Dislipidemi
	Obezite veya viseral yağlanma
	Psikososyal faktörler
	Sedanter yaşam, fiziksel aktivitenin az olması
	Meyve ve sebze tüketiminin az olması
	Düzenli alkol kullanımı

2.1.3.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri

2.1.3.1.1. Yaş

Yaş, KVH için bilinen en temel değiştirilemez risk faktörlerinden biridir (33). Bir kişinin KVH riskini değerlendirmek için kullanılan risk tahmin modellerinin hepsinde bir belirteç olarak “yaş” bulunmaktadır. Bu risk modellerinde, daha büyük yaşlarda, KVH riski daha yüksek olarak kabul edilmektedir (34). Bununla birlikte, bireyin gelecekteki KVH riskini incelemek için yaş ve diğer risk faktörleri birlikte kullanıldığında, yaşın çok değişkenli modellere katkısının, diğer KVH risk faktörlerine maruz kalma süresinin bir yansıması olabileceği tahmin edilmektedir (35). Yaşlanma ile beraber aterojenik lipidlerin yüksekliği ve yaşlanma ile koroner kalp hastalıkları insidansı arasında pozitif ilişkinin varlığı gösterilmiştir (36). Ancak yaşlılarda çeşitli serum lipoprotein-kolesterol fraksiyonlarının dağılımı hakkında çok az bilgi mevcuttur. Yaşlanma ile total kolesterol (TK) ve düşük densiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerinde artış 55 yaşa kadar artarak devam etmekte, 65 yaş üzerinde ise giderek azalmaktadır (21).

2.1.3.1.2. Cinsiyet

Kardiyovasküler hastalıkların erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görüldüğü bildirmektedir (34). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) erkeklerin %37,4'ünde, kadınların %35'inde KVH görüldüğü, erkeklerin %0,3'ünün kadınların %0,2'sinin KVH sebebiyle öldüğü bildirilmektedir (37). Kadın ve erkek arasındaki koroner ateroskleroz farkı menapozdan sonra azalmaktadır. Menapoza giren 40-50 yaşları arasındaki kadınlarda koroner kalp hastalığı insidansı aynı yaşlarda menapoza girmeyen kadınlara oranla 3 kat daha fazla bulunmuştur (38). Kadınlarla erkekler arasındaki farkın nedeni olarak östrojenin koruyucu etkisi, kan lipidleri ve hematokrit farkı, kadınlarda sigara içiminin azlığı, streslere daha az maruz kalması gibi faktörler kabul edilmektedir (39-41). Östrojen; yüksek densiteli lipoprotein (HDL) kolesterolü arttırır, LDL kolesterol ve lipoprotein(a) seviyeleri ile küçük yoğun LDL partiküllerini azaltmakta aynı zamanda koroner vazodilatasyona sebep olmakta, anjiyogenezi tetiklemektedir. Antioksidan özelliği, intimal hiperplaziyi ve düz kas

hücre göçünü önlemesi ve fibrinolitik sistem üzerine olumlu etkileri östrojenin koruyucu rolünü açıklayan özellikleridir (42).

2.1.3.1.3. Birinci Derece Akrabalarda Koroner Arter Hastalığı Öyküsünün Bulunması

Aile öyküsünde KVH öyküsünün bulunması, risk faktörleri açısından önemli bir bulgudur. Yapılan bir çalışmada; çalışmaya dahil edilen hastaların ebeveynlerinden birinde prematür KVH öyküsü olmasının, kardiyovasküler riski 2.3-2.6 kat artırdığı gözlenmiştir (43).

Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA), asemptomatik hastalarda risk değerlendirmesi için aile hikayesinin öğrenilmesini önermektedir (Sınıf I, Kanıt Düzeyi B) (44). Ancak ateroskleroza genetik yatkınlık için günlük klinik pratikte kullanımı kabul edilen herhangi bir tarama testi bulunmamaktadır (45).

2.1.3.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

2.1.3.2.1. Sigara

Sigara, KVH için en önde gelen risk faktörlerinden birisidir (46). Sigara ile KVH'lerin ilişkisi uzun yıllardan beri bilinmektedir. Bu ilişki sigara kullanım süresine ve dozuna bağlı olarak artmaktadır. Sigara bırakıldıktan sonra risk giderek azalmakta ve birinci yılın sonunda %50'ye düşmektedir, onuncu yılın sonunda ise risk ortadan kalkmaktadır (47). Bir çalışmada, sigaranın KVH riskini 2-3 kat artırdığı saptanmıştır (48).

Sigara içenlerde KAH'nın sık görülmesinin yanı sıra, KAH olanlar sigara içmeye devam ettiğinde hastalık mortalitesi de yüksek seyretmektedir (42).

Sigara, lipidlerin özellikle LDL-kolesterolün oksidasyonununa neden olarak arter duvarını kalınlaştırmaktadır. Sigara içimiyle oluşan karbonmonoksit ve nikotin, endotel disfonksiyon ile aterosklerotik plak oluşumunu arttırmaktadır (49).

2.1.3.2.2. Diyabetes Mellitus (DM) ve Kötü Kan Şekeri Regülasyonu

Tip 2 DM prevalansı dünyanın çoğu bölgesinde hızla artmakta ve hastalık dünya çapında önemli bir halk sağlığı problemi olarak ortaya çıkmaktadır (50). Tip 2 DM, miyokard infarktüsü, inme, nöropati, körlük ve ölüm gelişme riskinin 2 ila 4 kat daha yüksek olması ile ilişkilendirilmektedir (51).

DM, koroner kalp hastalığı için en önemli risk faktörlerinden biridir. DM, akut miyokard infarktüs riskini artırmakta ve hastalığın kötü prognozu ile de ilişkilendirilmektedir. Diyabetik hastalarda hiperlipidemi, HDL azalması ve kan viskozitesinin artması, trombositlerin adezyon ve agregasyon eğilimlerinin fazlaşması ateroskleroza zemin hazırlayan faktörler arasındadır (42).

Hiperglisemi, hiperlipidemi ve/veya hipertansiyon ile ilişkili trombosit agregasyonu artışı, insülin benzeri büyüme faktörlerinin eksikliği DM hastalarında KVH'ye yatkınlığı açıklayan faktörler olarak gösterilmektedir (52).

Pek çok çalışma, pre-diyabetik veya diyabetik hastaların, karotis intimal kalınlığının veya koroner arter kalsifikasyonunun kontrol grubuna göre artış gösterdiğini bildirmektedir (53-55). Chow ve arkadaşları (56); hipogliseminin, tip 2 diyabetli ve KVH öyküsü olan; ya da yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda, artan kardiyak aritmi riski ile ilişkili olduğu göstermişlerdir.

Erişkin DM hastalarında görülen KAH insidansı; diyabetin süresi, hiperglisemi derecesi, hastanın yaşı, kilosu, sigara içimi ve kan şekeri düzeyi ile ilişkilendirilmektedir.

2.1.3.2.3. Hipertansiyon

Hipertansiyon kan akımını değiştirerek endotelial yüzeyleri etkilemekte ve ateroskleroza yatkınlığı arttırmaktadır. Birçok hipertansif hastada kardiyovasküler risk, hipertrigliseridemi, glikoz intoleransı ve obezite gibi önceden mevcut olan risk faktörleriyle şiddetlenir. Aynı zamanda hipertansif hastaların çoğu riski arttıran davranışlara (stresli yaşam tarzı, fiziksel aktivite yokluğu, sigara içimi, kötü beslenme vb.) sahiptir. Bu yüzden tek başına hipertansiyonun koroner kalp

hastalıklarına bağlı mortalite ve morbidite üzerine etkisini değerlendirmek zordur (57).

Optimal kan basıncına kıyasla yüksek-normal kan basıncı değerleri (130-139 mmHg aralığındaki sistolik kan basıncı, 85-89 mmHg aralığındaki diyastolik kan basıncı veya her ikisi) KVH riskini kadınlarda 2,5 kat, erkeklerde 1,6 kat arttırmaktadır (58). Sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki fark olarak tanımlanan nabız basıncı da bağımsız olarak kardiyovasküler olaylarda öngörücüdür. Nabız basıncındaki her 16 mmHg artış, konjestif kalp yetmezliği riskinde %55 artışa sebep olmaktadır (59).

Hipertansiyonun aterosklerotik risk faktörü olarak 4 şekilde etki edebileceği düşünülmektedir;

1. Vasküler permeabiliteyi hızlandırır,
2. Arter duvarı çizgisiz kas hücrelerinin DNA, kollajen ve elastin mukopolisakkarit sentezlerini artırır,
3. Renin, anjiyotensin, katekolaminler gibi hipertansinojenlerin etkisiyle oluşan trombosit agregasyonuna bağlı proteolitik enzim aktivasyonu meydana gelir,
4. Hiperlipidemi varlığında arter duvar değişiklikleri ile lipoproteinler arasındaki ilişkiler bozularak fibröz plaklar, ateromlar, trombüsler, sklerozlar gelişir. Damar duvarını zedeleyen aynı faktörler, trombositleri de zedeleyerek, onları agregate ederler ve aterojenik mediatörlerin açığa çıkmasına neden olurlar (60).

2.1.3.2.4. Dislipidemi

Dislipidemi, plazma lipoprotein seviyelerinin normal aralıklar dışına çıkması veya lipoproteinlerin fonksiyonel bozukluğunu ifade etmektedir (61). Dislipidemi, aterosklerotik kalp hastalığı gelişiminde rol oynayan tedavi edilebilir risk faktörlerinin başında gelmektedir.

Hiperlipidemi, kandaki lipid ve kolesterol seviyelerinin artmasıyla açıklanan metabolik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (62, 63). Genetik kökenli olabileceği

gibi aşırı yağlı, kolesterol ve karbonhidrattan zengin beslenme gibi çevresel faktörlerle de ortaya çıkabilmektedir. Lipidler plazmada lipoproteinlere bağlı olarak taşındıkları için bu metabolik hastalık, diyet trigliseridlerinden (TRG) zengin şilomikronlar, çok küçük densiteli lipoprotein (VLDL), LDL ve HDL ile ilişkili lipoprotein fraksiyonlarındaki bozulmalar sonucu ortaya çıkmaktadır (62). KAH için birincil risk faktörü olarak düşünülen hiperlipidemi, “metabolik hipotez” ile beraber ateroskleroz patogenezinde inflamasyonun etkisinin kanıtlanmasıyla artık inflamatuvar bir hastalık olarak görülmektedir (63).

Trigliseridlerin yüksek olması da ateroskleroza zemin hazırlayabilmekle birlikte, asıl olarak hiperkolesterolemi risk faktörü olarak rol oynamaktadır. Bir kişinin koroner kalp hastalığı açısından düşük risk grubunda sayılabilmesi için, serumda LDL ve VLDL'nin düşük; HDL kolesterol subfraksiyonlarının (HDL2, HDL3) ise yüksek düzeylerde olması gerekmektedir (64). Framingham kalp çalışması, KVH riskinin belirlenmesinde en iyi yolun, TK'nın, HDL kolesterole oranının ve/veya LDL kolesterolün, HDL kolesterole oranının olduğunu belirtmektedir. Koroner kalp hastalığı riski, TK/HDL kolesterol oranı erkeklerde 4.97'nin, kadınlarda 4.44'ün üzerinde ve/veya LDL/HDL kolesterol oranı erkeklerde 3.55'in, kadınlarda 3.22'nin üzerinde olduğunda artmaktadır (57).

Doğal ve kazanılmış immün cevapların, hücre zarlarını oluşturan fosfolipid tabaka yüzeyindeki reseptörler aracılığıyla olduğu ve ateriyel intimaya lipit akümüasyonu ile makrofajın LDL'yi ox-LDL formunda sindirerek köpük hücreye dönüşümüyle başlayan aterom plak oluşumu dikkate alındığında, dislipideminin ateroskleroz patogenezindeki bağımsız rolü kaçınılmazdır.

2.1.3.2.5. Obezite ve Sedanter Yaşam

Vücut kitle indeksindeki artış olarak tanımlanan obezite, KVH ile ilişkili mortalite ve morbidite oranlarında önemli artışa yol açmaktadır (65, 66).

Obezite - KVH ilişkisi hipertansiyon, hiperlipidemi ve glikoz intoleransı gibi risk faktörleri ile ilişkili görünse de son yıllarda obezitenin KVH için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (57).

Yağ dağılımı ve bel kalça çevresi oranı, diğer obezite parametrelerine oranla KVH için daha fazla korelasyon göstermektedir (57).

Fiziksel inaktivite ve sedanter bir yaşam tarzı, KVH riskini iki kat arttırırken (67), düzenli fiziksel aktivitenin obezite ile ilişkili mortalite oranlarında %30-40 azalmaya neden olduğu bildirilmektedir (68). Fiziksel aktivite glikoz tüketimini arttırarak insüline olan gereksinimi azaltmakta, HDL kolesterol düzeyini arttırmakta, TRG ve VLDL kolesterol düzeylerini ise düşürmektedir (69-71).

2.2. Periodontal Hastalıklar

Kronik seyirli bir hastalık olan periodontal hastalık, esas olarak mikrobiyal dental plağa karşı konağın kendini korumak üzere verdiği cevap sırasında oluşan enfeksiyöz bir hastalıktır. Plak bakterilerine ait virülans faktörleri, doku yıkımıyla sonuçlanan inflamatuvar yanıtın başlamasına ve ilerleyerek sürmesine neden olurlar (72, 73).

Periodontal hastalıklar dünya genelinde insanlarda en sık görülen kronik enfeksiyonlar arasındadır. ABD’de 3742 kişinin katıldığı bir çalışmada bireylerin %47’sinin periodontitise sahip olduğu bildirilmiştir (74). Türkiye’de 2012 yılında 1400 kişide yapılan bir çalışmada ise bireylerin %51,9’unda gingivitis, %31,4’ünde kronik periodontitis (KP), %1,4’ünde agresif periodontitis (AP) tespit edilmiş olup, bireylerin yalnızca %0,3’ü periodontal sağlıklı olarak değerlendirilmiştir (75). Periodontal hastalığın ileri formları da popülasyonun %10-15’inde bulunmakta ve bu durum vücutta önemli bir inflamatuvar yük oluşturmaktadır (76). Bu inflamatuvar yük KVH, ateroskleroz, diabet, romatoid artrit gibi birçok farklı hastalığın gelişimine yol açabilir. Bu açıdan düşünüldüğünde lokal bir enfeksiyon gibi görülen periodontal hastalıkların aslında bireylerin genel sistemik durumlarını etkilediği ve yaşam kaliteleri üzerine olumsuz etkilere sahip olduğu söylenebilmektedir.

2.2.1. Periodontal Hastalıkların Etiyolojisi

Periodontal hastalıklar gram negatif bakteri lipopolisakariti ve konakçı etkileşimleri sonucu ortaya çıkan inflamatuvar hastalıklardır. Bu etkileşim, destekleyici alveoler kemiğin ve bağ dokusunun tahrip olmasına neden olur.

Bakteriyel plak, çoğu periodontal hastalık formunda primer etiyolojik ajan olarak gösterilmiş olmasına rağmen, hem mikrobiyal hem de konakçı bileşenleri değiştirebilen lokal ve çevresel faktörler vardır. Lokal faktörler plak birikimi ve olgunlaşmayı desteklerken, çevresel faktörler konağın koruyucu tepkisini düzenleyebilir ve azaltabilir (77).

Lokal ve çevresel faktörler, mikroorganizmaların kolonizasyonunu ve çoğalmasını kolaylaştırabilir, bireyin plak kontrolünü engelleyebilir veya periodontal dokuları plağın yıkıcı etkisine yatkın hale getirebilir. Konak sisteminde fonksiyon bozukluğunun görüldüğü sistemik faktörlerin de periodontal dokuları mikroorganizmaların saldırılarına daha yatkın hale getirdiği öngörülmektedir (78). Günümüze kadar yapılan çok çeşitli çalışmalardan elde edilen ortak görüş; spesifik Gram negatif bakterilerin periodontal hastalıkların etiyolojisinde oldukça önemli bir rol oynadığıdır (79-81). Ancak tarihsel bir süreçte değerlendirildiğinde, nonspesifik plak hipotezini çürüten ve spesifik plak hipotezine kanıt olarak gösterilen ekolojik plak hipotezi doğrultusunda mikrobiyal dental plak patojenitesinin yani periodontal hastalığın temel belirleyicisi konak cevabıdır (82).

2.2.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

Bakteriyel plak hipotezlerine paralel olarak serum kaynaklı DOS'un inflamatuvar komponentlerinin tespiti ve dentogingival ünitenin koruyucu mekanizmaları ile aydınlatılmaya çalışılan periodontal hastalık patogenezi doğrultusunda, 1980'li yıllardan itibaren çeşitli periodontal hastalık sınıflandırmaları yapılmış (83-86), hastalığın klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikleri değerlendirilerek 1999 yılında oluşturulan AAP (American Academy of Periodontology) (87) (Tablo2) sınıflandırması en son yapılan 2018 Workshop'undaki sınıflandırmanın (88) (Tablo 3) da temelini oluşturmuştur.

Son konsensusta periodontal hastalık oluşumunda mikrobiyal dental plak kalite ve kantitesinden ziyade, plak patojenitesinde konak cevabının rolünü vurgulayan ekolojik plak hipotezi doğrultusunda “periodontal destek dokuları etkileyen sistemik durumlar veya hastalıklar” başlıklarının detaylandırılmış olması dikkat çekicidir (Tablo 3).

Tablo 2. 1999 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından önerilen ve kabul edilen periodontal hastalıkların ve durumların sınıflandırılması (87)

Gingival Hastalıklar
Plağa Bağlı Olan Gingival Hastalıklar
Plağa Bağlı Olmayan Gingival Hastalıklar
Kronik Periodontitis
Lokalize Kronik Periodontitis
Generalize Kronik Periodontitis
Agresif Periodontitis
Lokalize Agresif Periodontitis
Generalize Agresif Periodontitis
Sistemik Hastalıkların Belirtisi Olan Periodontitis
Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
Nekrotizan Ülseratif Gingivitis (NÜG)
Nekrotizan Ülseratif Periodontitis (NÜP)
Periodonsiyumun Apseleri
Gingival Apseler
Periodontal Apseler
Perikoronar Apseler
Endodontik Lezyon İle İlişkili Periodontitis
Endodontik - Periodontal Lezyon
Periodontal - Endodontik Lezyon
Kombine Lezyon
Gelişimsel veya Kazanılmış Deformite ve Durumlar
Lokalize Diş ile İlişkili Plağa Bağlı Gingival Hastalıklar veya Periodontitis
Diş Etrafında Mukogingival Deformite ve Durumlar
Dişsiz Krette Mukogingival Deformite ve Durumlar
Oklüzal Travma

Tablo 3. 2018 yılında kabul edilen periodontal hastalıkların ve durumların sınıflandırılması (88)

I- Periodontal Durumlar ve Hastalıklar
A) Periodontal Sağlık, Gingival Durum ve Hastalıklar
1. Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık
1.1. Bozulmamış Periodonsiyumda Gingival Sağlık
1.2. Azalmış Periodonsiyumda Gingival Sağlık
2. Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis
2.1. Sadece Biyofilme İlişkili Gingivitis
2.2. Sistemik ya da Lokal Risk Faktörleri ile İlişkili
2.3. İlaça Bağlı Dişeti Büyümeleri
3. Dental Biyofilm Kaynaklı Olmayan Gingivitis
3.1. Genetik/Gelişimel Rahatsızlıklar
3.2. Spesifik Enfeksiyonlar
3.3. İnflamatuvar ve İmmün Durumlar
3.4. Reaktif Durumlar
3.5. Neoplazmlar
3.6. Hormonal, Beslenme ve Metabolik Hastalıklar
3.7. Travmatik Lezyonlar
3.8. Dişeti Renklenmeleri
B) Periodontitis
1. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
1.1. Nekrotizan Gingivitis
1.2. Nekrotizan Periodontitis
1.3. Nekrotizan Stomatit
2. Periodontitis
2.1. Durum; Olayın Şiddetine ve Karmaşıklığına Bağlı (Evre 1,2,3,4)
2.2. Genişlik ve Yayılıma Göre (Lokelize, Generalize, Molar-İnsizör Yayımlı)
2.3. Derece; Tedaviye Cevaba Göre, Süreci Belirleyen Kanıtlara ve Risk Faktörlerine Göre (Derece A, B, C)
3. Sistemik Hastalıkların Belirtisi Olarak Periodontitis
C) Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar
1. Periodontal Destek Dokuları Etkileyen Sistemik Durumlar veya Hastalıklar
1.1. Periodontal İnflamasyonu Etkileyerek Periodontal Doku Yıkımını Major Olarak Etkileyen Sistemik Bozukluklar
1.1.1. Genetik Bozukluklar
1.1.1.1. İmmünojenik Bozukluklar ile Görülen Hastalıklar
1.1.1.2. Oral Mukoza ve Gingival Dokuları Etkileyen Hastalıklar
1.1.1.3. Bağ Dokuyu Etkileyen Hastalıklar
1.1.1.4. Metabolik ve Endokrin Bozukluklar
1.1.2. Kazanılmış İmmünyetmezlik Hastalıkları
1.1.3. İnflamatuvar Hastalıklar
1.2. Periodontal Hastalıkların Patogenezini Etkileyen Diğer Sistemik Bozukluklar
1.3. Periodontitisten Bağımsız Olarak Periodontal Dokuların Kaybına Neden Olan Sistemik Bozukluklar
1.3.1. Neoplazmlar
1.3.2. Periodontal Dokuları Etkileyen Diğer Bozukluklar
2. Periodontal Abseler ve Endodontik-Periodontal Lezyonlar
3. Mukogingival Durumlar ve Deformiteler
4. Travmatik Okluzal Kuvvetler
5. Diş ve Protez Kaynaklı Faktörler
II- Peri-implant Durumlar ve Hastalıklar
A) Peri-implant Sağlık
B) Peri-implant Mukozitis
C) Peri-implantitis
D) Peri-implant Yumuşak ve Sert Doku Bozuklukları

2.2.3. Gingivitis

Gingivitis, gingival sulkusta veya ona yakın bölgelerde biriken bakteriler ve konağın savunma cevabı arasındaki dengenin konak aleyhine bozulması ile ortaya çıkan lokal enfeksiyonel bir hastalıktır (89). Kronik iltihaplı dişeti hastalıklarında doku yıkımının başlamasına ve ilerlemesine yol açan esas etiyolojik faktör, plak mikroorganizmalarının birikmesi ve kök boyunca çoğalmasdır. Diğer lokal sistemik ve etiyolojik faktörler ya plak birikimini ya da gingival dokunun mikrobiyal ataklara verdikleri duyarlılığı artırır (90).

Bakteriyal plak antijenleri ve ürünleriyle aktive olan lokal ve sistemik immünolojik mekanizmalar, bir yandan bakteriyal plağa karşı dişeti dokularını korurken, diğer yandan da iltihabi olaylar sırasında oluşan doku yıkımında aktif rol oynarlar (89).

Gingivitisin patogeneğinde, birbirini takip eden ve her birinin ayrı karakterde olduğu dört evre tanımlanır. Başlangıç lezyonu plak bakterilerinin normal gingivaya geçişi ile indüklenen akut bir iltihabi fazı içerir. Bunu erken lezyon takip eder. Erken lezyon T lenfositlerinin çoğunluğunu oluşturduğu bir lenfoid hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Az sayıda B hücresine rastlamak da mümkündür. Bu safhadaki hücrel infiltrasyonun karakteri erken lezyonun patogeneğinde hücrel immün yanıtın rol oynadığını göstermektedir. Daha sonra klinik olarak kötü bir tablonun görüldüğü, histopatolojik olarak yoğun plazma hücresi infiltrasyonu ile karakterize olan “yerleşmiş lezyon” ortaya çıkar. İltihabi hücre infiltrasyonu içinde T hücreleri de mevcuttur. Yerleşmiş lezyon yıllarca sürebilir. Bu durum biyolojik başarılı bir konak savunma mekanizmasına örnek olarak gösterilebilir. Bazı vakalarda yerleşmiş lezyon “ilerlemiş lezyon” haline dönebilir. Bu taktirde yıkıcı immünopatolojik mekanizmalar aktive olmuştur.

2.2.4. Periodontitis

Periodontitis, dişler ve çevresindeki sert ve yumuşak dokuları etkileyen, histolojik olarak ekstraselüler dişeti bağ dokusunda enflamatuvar hücre birikimi, klinik olarak ise alveolar kemik kaybı, periodontal cep oluşumu ve bunu izleyen diş kaybıyla karakterizedir (91, 92). Birleşim epitelinin apikale göç etmesi ve bunu

takiben oluşan periodontal ataşman ve alveolar kemik kaybı ile ortaya çıkan periodontitiste inflamasyonun karakteri kronik ve yıkıcıdır. İnflamatuvar hücre infiltratına makrofajlar ve plazma hücreleri hakimdir (93).

Periodontitis, aktif yıkım ve remisyon dönemleri içeren bölgeye özgü bir hastalıktır (94). Periodontal hastalığın ilerleme hızı bireyler arasında oldukça değişiklik göstermektedir (95). Periodontitisin en sık görülen formu olan KP, yavaş seyreden periodontal ataşman kaybı ile karakterizedir. KP her yaşta görülebilmekle beraber, en çok erişkinleri etkiler (96). Hastalığın prevalansı yaş ile artmaktadır ve direkt olarak plak, diştaşı ve iyatrojenik faktörlerle ilişkilidir. Bağ dokusu ataşmanı, periodontal ligament (PDL) ve alveolar kemik kaybı aylar veya yıllarca episodik tarzda ilerlerken, kayıp miktarı popülasyonda veya dentisyonda düzgün dağılım göstermez (97). Bazı bireyler, bazı dişler veya dişlerin bazı yüzeyleri periodontal hastalıktan daha şiddetli etkilenirken, sağlık ve hastalığın farklı safhaları aynı hastada ve aynı dişlerde birlikte bulunabilir (98). Epidemiyolojik çalışmalarda, erişkin popülasyonun %80-90'ında geçirilmiş veya aktif periodontitise işaret eden klinik ataşman kaybı veya radyografik kemik kaybı görüldüğü, bununla beraber popülasyonun ancak %7-15'inin şiddetli ve yaygın periodontitisten etkilendiği bildirilmektedir (99).

İnsanlarda bugüne dek, oral kaviteden 300'den fazla bakteri türü izole edilmiş olmasına karşın; bunların sadece %5'i periodontitis ile yakından ilişkilidir (100). Subgingival plaktan izole edilen birçok bakteri türünden Gram (-) basil ve hareketli bakterilerin periodontal hastalığın başlaması, ilerlemesi ve aktif doku yıkımı ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (101, 102). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.), çeşitli *Bacteroides* ve *Porphyromonas* türleri, *Wolinella recta* ve *Fusobacterium nucleatum* (F. nucleatum) gibi spesifik bazı bakterilerin özel virülans faktörlerine sahip oldukları ve periodontitise özgü doku yıkımından sorumlu oldukları bilinmektedir (103). Periodontal patojenlerin, dişeti ekstraselüler matriksini yıkan ve kemiğin osteoklastik rezorbsiyonuna yol açan enzimleri ve hücre duvarı bileşenleri bulunmaktadır. Bununla beraber, periodontitisteki ekstraselüler matriks ve kemik yıkımı konak kaynaklı enzimler, sitokinler ve diğer medyatörlerin etkisi sonucu meydana gelir (103).

2.2.5. Periodontal Hastalıklarda Risk Faktörleri

Periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesini etkileyen yatkınlık faktörlerinin tanınmasıyla, spesifik risk faktörleri üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır (104, 105). Risk faktörleri, bireyin periodontal enfeksiyona verdiği yanıtta önemli bir rol oynamaktadır (105).

Periodontal enfeksiyonların başlaması ve ilerlemesinde, lokal risk faktörleri; anatomik ve oklüzyona ait bozuklukların yanında, derin periodontal cepler ve uyumsuz restorasyonlar gibi plak retansiyon alanlarını içermektedir. Sistemik risk faktörleri ise geniş epidemiyolojik çalışmalar ile tanımlanmıştır. Sistemik durumlar ve düzensizlikler ile periodontal hastalığın beraber araştırılması periodontal hastalık risk faktörlerinin belirlenmesinde oldukça önemlidir (106). Günümüzde bilinen sistemik risk faktörlerinden olan azalmış nötrofil sayısı ve fonksiyonu ile ilişkili sistemik durumlar çocuklar, gençler ve genç erişkinlerde daha şiddetli periodontal hastalığa yol açmaktadır. Bunlar arasında Down sendromu, Chediak-Higashi sendromu, Papillon-Lefevre sendromu ve primer nötrofil anormalliğinin olduğu Agranülositosis, Siklik nötropeni ve Lökosit Adezyon Yetmezliği sayılabilir (107). Buna ek olarak, diabetes mellitus, obezite, metabolik sendrom, osteoporoz ve düşük diyet kalsiyum ve D vitamini gibi hastalıklar da periodontal hastalıklar için risk faktörleri arasında yer almaktadır (105).

Risk faktörleri arasında sigara kullanımı ve alkol tüketimi de yer almaktadır (105). Buna ek olarak, risk indikatörü olarak değerlendirilen stres, üzüntü ve strese yol açan davranışlar ve östrojen yetmezliği ile ilişkili osteopeni faktörleri vardır. Periodontal hastalıkla ilişkili altta yatan determinantlarda cinsiyet (erkeklerde daha sık hastalık görülmektedir), yaş (yaşlılarda daha sık hastalık görülmektedir) ve herediter faktörler vardır. Buna ek olarak, sosyo-ekonomik durum, eğitim seviyesi, diş tedavilerinden yararlanma imkanı da diğer risk durumlarını oluşturmaktadır.

2.3. KVH ve Periodontal Hastalık İlişkisi

Geçtiğimiz on yıl içerisinde ortaya konan kanıtlara göre, periodontal hastalık ve KVH'ler arasında önemli bir ilişki vardır (108, 109). Son kanıtlar periodontal hastalığın ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler sonuçlar için ortaya çıkan

bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (110-112). İn vitro çalışmalar, oral bakteriler ve ateroskleroz arasındaki potansiyel bir bağı vurgulamaktadır (113).

Yüksek riskli periodontal patojenler *A.a.*, *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia* (*T. Forsythia*), *Treponema denticola* (*T. denticola*) ve *F. Nucleatum* olarak sıralanabilir. Bu bakteriler, periodontitiste sık görülen mikroorganizmalardır. Bu patojenler, doğrudan sistemik dolaşıma girerler ve lipopolisakaritler gibi endotoksinler üretirler. Bu endotoksinler, inflamatuvar sitokinler üretir, endotel adezyon moleküllerini regüle eder ve bir protrombotik ortamı indükler (114). Bu süreçler arteriyel hastalık oluşumunu destekleyebilir ve aterotrombotik olay riskini artırabilir. Oral patojenler bakteriyemi oluşturur ve bu bakteriler, özellikle de yüksek riskli patojenitesi yüksek mikroorganizmalar sıklıkla aterosklerotik lezyonlarla ilişkilidir.

Yapılan çalışmalarda varsayılan oral bakterileri tanımlamak için DNA varlığı kullanılarak ateroskleroz içindeki varlıkları kanıtlanmıştır (114). 2009'da yapılan bir çalışmada; koroner endarterektomi geçiren 44 hasta incelenmiş ve bunların 39'unda periodontal hastalık olduğu gözlenmiştir. Bu hastalardan alınan örneklerde, hastaların 36'sında oral patojenler pozitif saptanmıştır. En yaygın görülen patojenler; *P. gingivalis* ve *A.a.* olarak bulunmuştur. Aterosklerozların % 64'ünde iki veya daha fazla patojen görülmüştür (115).

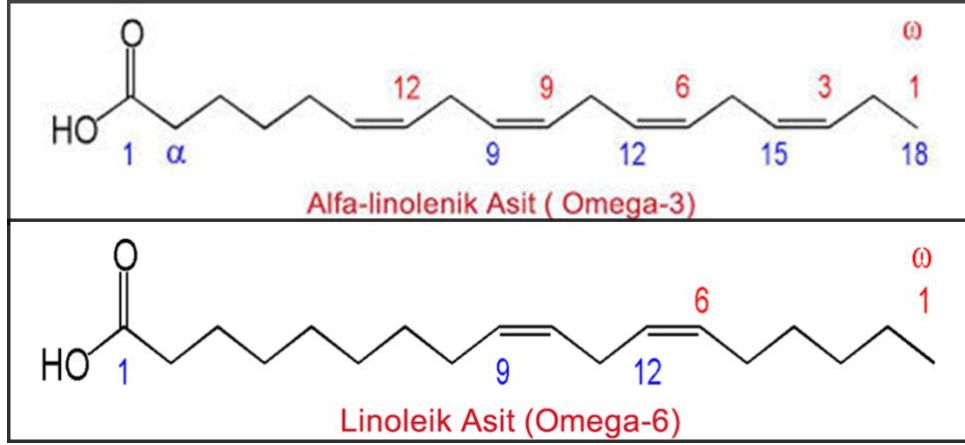
Periodontal hastalıkların arter hastalığı ile ilişkili olabileceği çeşitli olası mekanizmalar AHA tarafından ele alınmıştır. Yorumlardan biri, periodontitis ile ortaya çıkabilecek sistemik inflamasyona işaret etmektedir. Bu yorum, yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hs-CRP), TNF- α ve interleükin (IL) 6 gibi artan biyobelirteçler ile belgelenmiştir (114). Periodontal hastalık, doğal bağışıklık sisteminin, toll benzeri reseptörler (TLR) yoluyla uyarılması ile ilişkilendirilmiştir. TLR'ler, artmış inflamatuvar sitokinlerin yanı sıra endotel disfonksiyonunu uyararak daha yüksek adezyon molekülleri seviyeleri yaratabilen nükleer faktör kappas beta'nin (NF- κ B) aktivasyonunu tetikleyebilir. Periodontal hastalık patojenlerinin lipopolisakarit ve ısı-şok proteinlerinin T ve B hücrelerinden otoimmün tipte bir reaksiyona neden olabileceği ihtimali belirtilmiştir.

Tartışılan bir diğer potansiyel mekanizma, kan akışındaki bakterilerin doğrudan arteriyel hasarına sebep olmasıdır. Aterosklerotik lezyonlarda artmış inflamatuvar aktiviteye yol açan akut faz reaktanlarının açığa çıkmasına neden olan bakteriyel endotoksinler ve sitokinler gibi proinflamatuvar medyatörlerin ve bakterilerin kan dolaşımında bulunması, periodontal enfeksiyonlar ile KVH'ler arasındaki bağlantıyı temsil edebilmektedir (116).

2.4. Omega-3 Yağ Asitleri

Omega-3, mutlaka besinler yoluyla alınması gereken bir yağ asidi çeşidi olup, vücut fonksiyonları için gerekli olan esansiyel maddelerdendir. Yapısında birden fazla karbon-karbon çift bağına sahip olan çoklu doymamış yağ asitlerinden olan omega-3 yağ asitleri sinyal iletimi, hücre membran akışkanlığı, yapısal stabilite gibi pek çok hücre fonksiyonundan sorumludur (117-119). Balık yağında fazla miktarda bulunduğu için halk arasında "balık yağı" şeklinde de isimlendirilmektedir (120).

Hücre membran fleksibilitesi, akışkanlığı, esansiyel yağ asitlerinin membrandaki miktarına bağlıdır. Linoleik asit, omega-6 yağ asidi ve α -linolenik asit ise omega-3 yağ asidine verilen isimlerdir (Şekil 2). Vücutta linoleik asit araşidonik aside (AA), α -linolenik asit ise eikosapentaenoik aside (EPA) ve dokosaheksaenoik aside (DHA) metabolize olur. α -linolenik asit keten tohumu yağı, soya fasülyesi, ceviz, kolza tohumu, balkabağı çekirdeğı, kanola yağı gibi bitkisel yağlarda ve özellikle soğuk suda yaşayan yağlı balıklarda (uskumru, ringa, tuna, somon, sardalya vb.) yüksek miktarda mevcuttur. Linoleik asit ise soya, ayçiçek, mısır ve susam yağında yüksek oranda bulunmaktadır (121).



Şekil 2. Omega-3 ve Omega-6'nın kimyasal yapısı (122)

Omega-3/omega-6 yağ asitlerinin (1/4 oranında) dengede alınmasının faydalı olduğu bilinmektedir (123). Farklı fizyolojik ve metabolik etkileri olduğundan bu iki yağ asidinin vücuda alınan miktarı önemlidir (118). 1970'li yıllarda Dyeberg ve Bang tarafından gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalarda, eskimolarda yüksek yağ diyetine rağmen koroner kalp hastalıkları ile kanser prevalansının düşük olması, diyetlerinde bulunan yağlı balıkların yüksek doz doymamış yağ asitlerine ve bunların içeriğindeki omega-3 serisi yağ asitlerinin yüksek miktarda olmasına bağlanmıştır (124, 125). Omega-3 yağ asitlerinden EPA ve DHA'yı eskimolar önemli besin maddeleri olan balina, fok, mors balıkları yoluyla almaktadırlar.

Omega-3 yağ asitlerinden zengin beslenme sonucunda monosit, granülosit, trombosit, eritrosit, hepatosit, lenfosit, fibroblast, nöroblastoma, retina hücreleri ve tüm hücre zarlarında omega-6 yağ asitlerinin yerine geçerek prostoglandin metabolizmasını düzenledikleri, TRG düzeylerini düşürdükleri, yüksek dozları ile anti-inflamatuvar, kolesterol düşürücü ve anti-trombotik etkiye sahip oldukları ayrıca aksonal yapıyı koruyarak elektriksel uyarıları düzgün olarak iletmeye katkıda buldukları bilinmektedir (118, 126). Omega-3 yağ asitlerinin büyüme ve gelişim için esansiyel olduğu, koroner kalp hastalıkları, hipertansiyon, artrit, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar, kanserden koruyucu olarak önemli biyolojik aktivite ve potansiyel klinik rolleri olduğu bilinmektedir (118, 126, 127).

2.4.1. İnflamasyonda Araşidonik Asit Metabolizması

Çoklu doymamış yağ asitlerinden biri olan ve hücre membran fosfolipidlerinin fosfolipazlar ile parçalanması sonucunda oluşan AA, prostaglandinleri (PG), tromboksanları (TX) ve lökotrienleri (LT) içeren eikosanoidlerin öncüsüdür. AA, dört çift bağ içeren omega-6 serisinden olan eikosanoik asittir. Eikozanoidler, çoklu doymamış yağ asitlerinin metabolitleri olup vücuttaki tüm major yollarda görülür ve farklı temel fizyolojik reaksiyonlara katılırlar. Aynı zamanda eikozanoidler tüm dokularda ve memelilerin vücut sıvılarında bulunup fizyolojik süreçte, hastalıklarla savaşmada önemli rollere sahiptir (128). Memelilerdeki eikozanoidlerin sentezi AA'dan siklooksijenaz (COX), LOX ve sitokrom p-450 yolları ile gerçekleşir (129).

AA türevli eikosanoidlerin, omega-3 türevlerine zıt olarak genellikle pro-inflamatuvar etkileri vardır. Bu açıdan bakıldığında omega-3 ve omega-6 türevleri birbirleriyle yarış halindedirler. Omega-3 açısından zengin bir diyet, AA ile iki yoldan rekabet edebilmektedir. İlk olarak, AA'dan türetilmiş eikosanoidler için mevcut substrat oranını azaltan hücre zarı fosfolipidlerine katılmak istemesi; ikinci olarak, COX ve LOX yolları için bir substrat olarak görev alması (130). Ayrıca, EPA'nın COX ve LOX yolları tarafından kullanılması, AA türevli eikosanoidlere kıyasla pro-inflamatuvar etkileri azaltılmış EPA türevi eikosanoidlerin üretimine yol açar. Buna göre, EPA'dan türetilmiş PGE3'ün, PGE2'ye kıyasla anlamlı derecede daha düşük COX-2 ve makrofaj IL-6 salgılamasını indüklediği bulunmuştur (130).

Prostaglandinler isimlerini prostat bezinden almıştır ve ilk defa Bengt Samuelsson ve Sune Bergström tarafından bu dokudan ayrıştırılmıştır (131). PG'ler COX yolu ile oluşurlar ve özgün iki grubu tanımlanmıştır: PGE ve PGF. Her bir grup çok sayıda alt gruplar içerir ve PGE1, PGE2, PGF1 vb. şekilde isimlendirilirler. Düz kasların kasılması, kan akışının, uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesi, epinefrin ve glukagon gibi hormonların cevaplarının düzenlenmesi, vücut sıcaklığının artırılması, inflamasyon ve ağrıya neden olma gibi işlevlere sahiptirler.

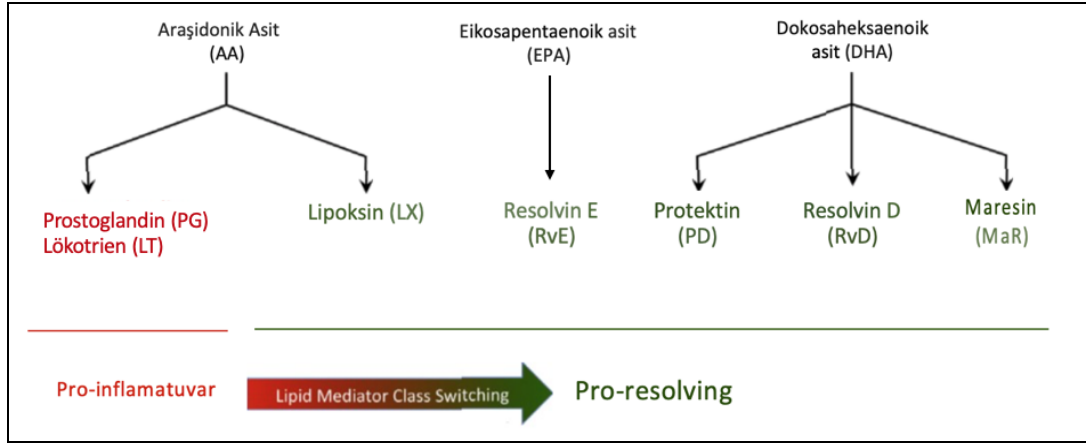
Tromboksanlar da PG'ler gibi COX yoluyla oluşurlar ve yapısal olarak bir eter içeren altılı bir halkaya sahiptirler. Trombositler tarafından üretilirler ve kan

pıhtısı oluşumunda ve pıhtı bölgesinde kan akışının azaltılmasında görev alırlar (132).

Lökotrienler, LOX yolu ile oluşurlar ve ilk defa lökositlerde bulunmuş olup, yapılarında üç eşlenik çift bağ bulundurulur. Güçlü biyolojik sinyallerdir. Örneğin, LTA₄'ten türeyen LTD₄, akciğerde hava yollarını kaplayan düz kasların kasılmasına neden olur. LT'lerin aşırı üretimi, astım krizlerine neden olur ve LT sentezi, prednizon gibi astıma karşı geliştirilen ilaçların bir hedefidir (131). Arı sokması, penisilin ya da diğer ajanlara aşırı hassas kişilerde anafilaktik şok boyunca akciğerdeki düz kasların güçlü kasılması, olası ölümcül alerjik tepkimenin bir parçasıdır.

2.4.2. İnflamasyonun Çözülmesinde Araşidonik Asit Metabolizması

Akut inflamasyonun başlatılması gerektiği gibi çözülmesi de, konak savunmasının merkezi bir bileşenidir ve dokunun homeostaza dönüşümüdür (133). inflamasyonun, KVH, Alzheimer hastalığı ve kanser dahil olmak üzere birçok yaygın insan hastalıklarında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (134-136). İnflamasyondaki başlatıcı sinyallerin ve proinflamatuvar kimyasal mediatörlerin moleküler temeli hakkında çok şey bilinmesine rağmen (137), endojen inflamasyonu durdurucu sinyallerin önemi son zamanlarda ortaya çıkmıştır (138, 139). İnflamasyon sırasında, AA'dan türetilmiş pro-inflamatuvar nitelikteki PG ve LT'lerin üretimi, nötrofillerin bölgeye alımını durduran inflamasyon çözücü özellikteki lipoksinlere geçer ve inflamasyonun çözülmesine yönelik ilk adım atılmış olur. Lipid profilindeki bu değişime 'Lipid Mediator Class Switching' (şekil 3.) denilmektedir. Eikosanoid profilleri ve biyosentezdeki değişim, kısmen, lipoksin biyosentezinde yer alan enzimlerin transkripsiyonel düzenlemesini sağlayan COX türevi PGE₂ ve PGD₂ tarafından yönetilmektedir (139).



Şekil 3. İnflamasyonda lipid medyatörleri arası geçiş (133)

2.4.2.1. Lipoksinler

Lipoksinler, bir omega-6 yağ asidi olan AA'dan LOX yoluyla enzimatik olarak oluşan bir lipid medyatördür. Oluşan ilk inflamasyon çözücü moleküllerdir, hem anti-inflamatuvar etkileri hem de ileri basamak çözücü özellikleriyle çift etki gösterebilirler. Vücutta Lipoksin A4 (LXA4) A4 ve lipoksin B4 (LXB4) şeklinde 2 farklı izomer halinde bulunurlar (140, 141). Ortaya çıkmaları durumunda, inflamasyonun çözülmesine yönelik sinyalleri başlatırlar (142). Üç ana lipoksin üretim yolu tanımlanmıştır. İlk yolda, gastrointestinal sistem, solunum yolları ve ağız boşluğu gibi insan mukozası dokularında, AA'nın 15-LOX ve 5-LOX ile ardışık oksijenizasyonu ve ardından gelen enzimatik hidroliz ile LXA4 ve LXB4 üretimi gerçekleşir. İkinci yolda, kan damarlarında, 5-LOX, LXA4'ü biyosentezler, trombositlerde ise 12-LOX ile LXB4 üretilir. LXA4, spesifik reseptörlerin (LXA4 reseptörü / formil peptidreseptör 2 ve G protein-bağlantılı reseptör 32) aktivasyonu yoluyla hücre fonksiyonları düzenler; bu reseptörler nötrofiller ve monositler tarafından eksprese edilir. Üçüncü bir sentetik yol, aspirin tarafından tetiklenir. Aspirin, COX-2'nin asetilasyonunu teşvik eder ve COX-2 aktivitesinde değişiklik yaratarak aspirin indüklü lipoksinlerin oluşmasını sağlar. Aspirin indüklü lipoksinler potansiyel endojen anti-inflamatuvar olarak görev yapar ve doğal lipoksinlere kıyasla nötrofil adezyonunu ve hücre proliferasyonunu inhibe etmede daha güçlüdürler. (140, 143-145).

Lipoksinler, makrofajlar tarafından apoptotik polimorfonükleer lökosit (PMNL) fagositozunu stimüle ederler, IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokin üretimini

arttırarak bölgeye daha fazla lökositin infiltrasyonunu engeller ve mevcut lökositlerin ortamdan uzaklaştırılmasına katkı sağlarlar (146). NF- κ B aktivasyonunun inhibisyonunu sağlarlar. LT biyosentezinin önlenmesi, süperoksit üretiminin azaltılması, lökosit kemotaksisinin düzenlenmesi gibi bir çok farklı işlevleri vardır (147). LXA4'ün, insan PDL kök hücrelerinin üzerindeki etkisini değerlendiren bir çalışmada, lipid mediatörü metabololipidomik analizi sonucunda insan PDL kök hücrelerinin, resolvin D1, D2, D5, D6, protektin D1 (PD1), maresin ve LXB4 dahil olmak üzere inflamasyon çözücü lipid medyatörleri biyosentez ettiğini, LXA4'ün insan PDL kök hücrelerinin proliferasyonunu, göçünü ve yara iyileşme kapasitesini önemli ölçüde arttırdığı göstermiştir. Bu sonuçlar, kök hücrelerin inflamasyon çözücü lipid medyatörleri ürettiğini ve LXA4'ün rejeneratif fonksiyonları düzenlediğini belirtmiştir (148).

2.4.2.2. Resolvinler

Resolvinler, omega-3 yağ asidi metaboliti olan EPA ve DHA'dan biyosentezlenirler. EPA'dan türetilmiş E serisi (RvE1,2) ve DHA'dan üretilen D serisi (RvD1-6) olarak 2 farklı grup resolvin bulunmaktadır (141). Resolvinler, akut inflamasyonun çözümlenmesi sırasında aktif olarak sentez edilirler. PMNL kemotaksisinin azaltılması, nötrofil penetrasyonunun önlenmesi, apoptotik nötrofillerin fagositozunun arttırılması, doku rejenerasyonunu arttırmak için lezyon içindeki inflamasyonun temizlenmesini arttırılması, trombosit-lökosit adezyonunun azaltılması gibi görevleri bulunmaktadır (146, 149, 150)

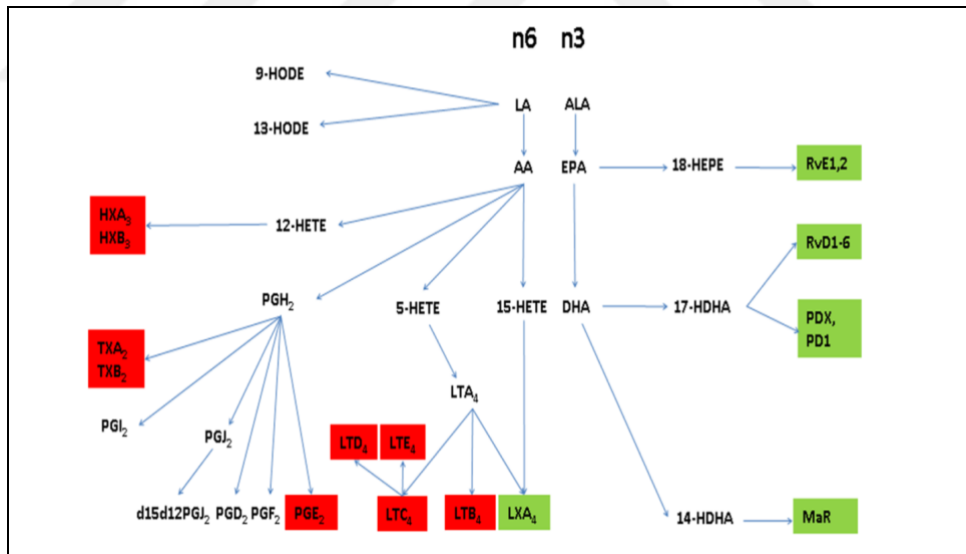
2.4.2.3. Protektinler

Protektinler, DHA'dan LOX aracılı bir yolak ile sentezlenirler (151). Bu yolda DHA, 17S-hidroksiperoksit içeren bir ara maddeye dönüştürülür ve lökositler tarafından hızlı bir şekilde PD1 veya nöroprotektin olarak bilinen 10,17-Dihidroksidokosaheksaenoik aside dönüştürülür (152, 153). PD1, T helper 2 fenotipine sahip insan periferel kan lenfositleri tarafından da üretilmektedir. Protektinin görevleri arasında, tümör nekrotizan faktör (TNF) alfa ve interferon (IFN) gama salgılanmasını azaltmak, T hücresi göçünü bloke etmek ve T hücresi

apoptosisini teşvik etmek bulunur (154). Ayrıca endotelial hücrelerde nötrofil geçişini azaltırlar, ve apoptotik nötrofillerin, makrofajlar tarafından klirensini arttırlar (155). Protektinler, T hücresi üzerine olan etkileri sayesinde inflamasyonun çözülmesinde önemli bir görev üstlenmektedirler.

2.4.2.4. Maresinler

Maresinler, inflamasyonun çözülmesinde rol oynayan makrofaj mediatörleridir ve DHA'dan makrofajlar tarafından 14-hidroksi-dokosaheksaenoik aside dönüştürülerek sentezlenir (156). Maresin 1 ve maresin 2 olmak üzere 2 tipi vardır. Apoptotik hücrelerin makrofaj ile fagositozu, RvE1, PD1, LXA4 ve maresin-1'in biyosentezini tetiklemektedir (157). Hem maresin-1 hem de maresin-2, apoptotik PMNL'nin klirensini etkili bir şekilde uyarır, PMNL infiltrasyonlarını azaltır ve ayrıca rejeneratif fonksiyonlara sahiptir (158). Son yıllarda yapılan çalışmalarda maresinlerin etkinlikleri aydınlatılmaya devam etmektedir. Omega-3 ve omega-6'dan oluşan mediatörler şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Çoklu doymamış yağ asitleri olan omega-6 ve omega-3'lerden köken alan lipid mediatörleri (159).

Pro-inflamatuvar mediatörler kırmızıyla, inflamasyon çözücü mediatörler yeşil ile gösterilmiştir. Kısaltmalar: AA: arşidonik asit; ALA: alfa-linolenik; DHA: dokosaheksaenoik asit, EPA: eikosapentaenoik asit; HEPE: hidroksieikosapentaenoik asit; HETE: hidroksieikosatetraenoik asit; HDHA: hidroksidokosaheksaenoik asit, LA: linoleik asit; LT: lökotrien; LX: lipoksin, HODE: hidroksioktadekadienoik asit; HX: hepoksilin; MaR: maresin; PD: protektin; PG: prostaglandin; Rv: resolvin; TX: tromboksan.

2.5. İnflamasyonun Çözülmesinde Neden Omega 3'ler?

Sağlıklı bir durumun sürdürülebilmesi için hem akut inflamasyonun başlaması hem de çözünürlüğü etkili olmalıdır. Daha eski yıllarda inflamasyon başlatıcı (pro-inflamatuvar) mediyatörlerin ortamdaki kaybolmasının, inflamasyonun bitişi olduğu ve daha sonraki yanıtları da sonuçlandıracağı yaygın olarak kabul edilirdi.

1980'li yıllarda nonsteroidal anti-inflamatuvarların, ardından prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklerin değerlendirildiği süreçlerde kullanılan ajanlarla ilişkili direnç gelişimi ve rebound etkisi gibi özellikler dikkat çekerken, 2000'li yılların erken dönemlerinde bisfosfonat ve anti-sitokin tedavilerinin etkilerine yönelik kemik nekrozlarındaki artışa bağlı yüksek morbidite oranları, araştırmacıları inflamasyonu doğal ya da endojen aracılıklı çözme yollarına yöneltmiştir.

İnflamasyonun çözülmesi, antagonistik bir mekanizmadan ziyade agonistik bir mekanizmayı hedefleyen ve homeostaza geri dönüşle sonuçlanan aktif bir süreç olarak tanımlanır. Bunun için akut iltihabın kronikleşmesini önleyecek uygun ve düzenli işleyen bir konak yanıtına ihtiyaç vardır. Bu süreç 20. yüzyılın sonlarında keşfedilen akut inflamasyonun endojen çözücüleri olarak adlandırılan lipoksin, resolvin, protektin, maresin gibi lipid mediyatörleri ile gerçekleşecek (128, 129, 130) ve inflamatuvar hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde konak modülasyonu açısından neredeyse gelinen son nokta olacaktır.

2.6. Kardiyovasküler Hastalık ve Omega-3 İlişkisi

Balık tüketimi ve kardiyovasküler sağlık arasındaki bağlantı ilk olarak 1970'lerin sonunda Grönland Eskimo popülasyonunda gözlenmiştir. Bu popülasyon ortalama balık miktarından çok daha fazlasını tüketerek, nispeten düşük oranda bir kardiyovasküler ölüm oranı göstermiştir. Bu orijinal gözlemden beri, omega-3 yağ asitlerinin kardiyovasküler hastalıklara, risk faktörlerine ve biyobelirteçlerine etkisini değerlendirmek için birçok çalışma yapılmıştır (160). Benzer şekilde, gözlemsel çalışmaların meta-analizleri, balık tüketimi ile ölümcül koroner kalp hastalığı arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmiştir (161, 162).

Omega-3 yağ asidi tüketimi, plazma TRG düzeyini, dinlenme kalp atış hızını, kan basıncını ve inflamasyonu düşürerek ve aynı zamanda miyokard dolumunu ve verimi artırarak vasküler fonksiyonu iyileştirmektedir. Bununla birlikte hücre zarlarının fiziksel ve kimyasal özelliklerinin değişmesi, membran kanallarının ve proteinlerin modülasyonu, gen ekspresyonunun düzenlenmesi, eikozanoid profildeki değişiklikler ve omega-3 yağ asidinin biyoaktif metabolitlere dönüşmesi ile KVH üzerinde olumlu etki göstermektedir (163).

Omega-3 yağ asitleri ile beslenmenin kalbe etkileri genel olarak; anti-aterotrombojenik, anti-aritmik ve anti-hipertansif olarak kabul edilmektedir (164, 165). Ayrıca bu yağ asitlerinin tüketiminin IL-1, IL-2, IL-4, TNF veya bakteriyel endotoksinlere bağlı endotelden kaynaklanan vasküler hücre adezyon proteini (VCAM-1), E-selektin, hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1), IL-6 ve IL-8 gibi ajanları azaltarak kalbi etkiledikleri gösterilmiştir (166, 167).

Omega-3 yağ asitlerinin kalp üzerinde anti-aritmi etkisi de mevcuttur. Omega-3, sarkolemmal iyon kanallarını inhibe edip kardiyak miyositlerin elektriksel aktivitesini stabilize eder ve uzun süreli nispi refrakter periyoduna yol açar (168). Buna ek olarak, düşük dozlu omega-3 yağ asitleri ile yapılan tedavinin, bilinen koroner kalp hastalığı olan hastalarda kardiyak aritmilerin neden olduğu ani ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (169).

Omega-3 yağ asitlerinin trombotik özellikleri, EPA'nın trombosit agregasyonuna ve vazokonstriksiyona neden olan TXA₂'nin sentezini inhibe etmesi ile karakterizedir (170). EPA'nın vücuda alınması ile platelet adezyonu ve reaktivitesi azalır. Fibrinojende azalma ve doku plazminojen aktivatörü artışları omega-3 için bildirilen diğer antitrombotik etkilerden bazılarıdır(171).

EPA ve DHA alımının, aterosklerotik plak oluşumunu inhibe ettiği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Bir aterosklerotik plak gelişiminde iki önemli hücre görev alır: düz kas hücreleri ve makrofajlar. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, düz kas hücreleri ve makrofajlar için kilit bir kemoatraktan ve mitojendir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü üretimi ve mesajcı RNA sentezi, omega-3 yağ asitlerinin alımıyla azalmaktadır (172).

Yapılan bir çalışmada, miyokardial enfarktüs geçiren 2033 erkek hasta 2 yıl boyunca izlenmiştir (173). Bu hastalar rastgele olarak yaklaşık 900 mg EPA ve DHA alan ve almayan gruplar olmak üzere çalışma test ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Balık tüketen grupta; tüm nedenlere bağlı ölümlerde %29 azalma gözlenirken, tekrar infarktüs görülme sıklığında %32 azalma rapor edilmiştir.

Günümüzde yapılan klinik çalışmaların sonuçları ve omega-3 yağ asitlerinin kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkisinin meta-analizleri, birincil ve ikincil korunmada günlük EPA/DHA alımını teşvik etmek için yeterli kanıt sağlamaktadır (169, 174).

2.7. Periodontal Hastalıklar ve Omega-3 İlişkisi

Periodontitisin patogenezi, dişlerde doğal olarak oluşan oral biyofilm bakterileri tarafından başlatılan karmaşık bir immün/inflamatuvar kaskadı içerir (11). Bakteriyel patojenler, dokuda yerleşik makrofajlar tarafından eksprese edilen, TLR'ler (175) ile tanınır. TLR'lerin bağlanması, PG'ler gibi inflamatuvar sitokinler, kemokinler ve pro-inflamatuvar lipid mediatörlerinin üretimini indükler. Bu inflamatuvar medyatörler, etkili bir inflamatuvar yanıtın oluşturulmasında ve bakterilerin temizlenmesinde ana aktörlerdir. Bu aşamada periodontal dokulardan önemli miktarda IL-1 α , 1L-1 β , IL-6, IL-8 ve TNFa gibi pro-inflamatuvar sitokinler üretilir (176) ve oral biyofilmin mikroflorasına karşı lokal bir doğal immün yanıt başlatılır. İnflamatuvar yanıtın doğal immün hücreler tarafından algılanması, inflamasyonu düzenleyen mediatörlerin üretimini tetikler. Nötrofiller, makrofajlar, dendritik hücreler ve mast hücreleri, inflamasyonun başlamasını, düzenlenmesini kontrol eden ve yanıt süresini düzenleyen sitokinleri üretir (177). Proliferatif sitokinlerin hücrelerden salgılanmasına yol açan genetik düzenleme nükleer protein olan NF- κ B 'nin transkripsiyonel aktivasyonuna bağlıdır (178).

İnflamasyonun devam eden aşamalarında kemokin üretimi başlar. Kemokinler, endotelyal, epitelyal ve stromal hücrelerin yanı sıra lökositler de dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından sentezlenen inflamatuvar hücrelerin enfeksiyon bölgesine göçünü indükleyen kemoatraktan fonksiyonları olan sitokinler olarak tanımlanmışlardır (179). PMNL'ler, bu kemotaktik gradyanı takip ederek

damar dışına çıkararak enfeksiyon bölgesine taşınır ve bakteriyel mücadeleye karşı ilk savunma hattını oluşturur. Enfeksiyon bölgesine girdikten sonra, nötrofiller hem oksijene bağımlı hem de oksijenden bağımsız mekanizmalar yoluyla mikroorganizmaların öldürülmesini gerçekleştirir (180). Lezyon olgunlaştıkça, nötrofiller lokal dokuda birikirler ve apoptoz yoluyla ölürler.

Dokularda nötrofillerin birikmesi ve mikroorganizmaların öldürülmesini, antijenleri T yardımcı hücrelere sunarak doğal ve spesifik immün yanıtı birbirine bağlayan ve apoptotik hücrelerin temizlenmesini gerçekleştiren makrofajların toplanması izler. Apoptotik nötrofillerin ortadan kaldırılmasını tamamlayan makrofajlar, iltihaplı dokudan lenfatik sisteme baskı yaparak veya apoptozis yoluyla, eferositoz olarak adlandırılan bir işlemle temizlenir. İnflamatuvar yanıtın çözülmemesi veya cevapların sürekli aktivasyonu dokuya zarar verir ve sonuç olarak inflamatuvar hastalıklar dediğimiz kronik lezyon gelişir (176).

Bugüne kadar, omega-3 metabolitleri olan EPA/DHA düzeyleri ile periodontal hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmiştir. Bazı raporlarda periodontitis hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek omega-6 düzeyleri bulunmuş, omega-3 düzeylerinde ise anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Diğer çalışmalarda ise periodontitis hastalarında gingivitis olan kontrol grubuna kıyasla hem EPA hem de DHA düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir (181, 182). Bir çalışmada, kontrol grubuna kıyasla alveoler kemik kaybı olan hastalarda anlamlı derecede düşük serum EPA ve DHA seviyeleri ve daha yüksek omega-6 yağ asitleri seviyeleri bildirilmiştir (183).

Periodontal literatürde endojen lipoksin seviyelerinin değerlendirildiği klinik çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Sistemik olarak sağlıklı bir popülasyonda yürütülen bir çalışmada, periodontitisli grupta, periodontal sağlıklı kontrol grubuna göre serumda anlamlı olarak daha yüksek LXA4 seviyeleri bildirilmiştir (184). Buna karşın DOS'ta LXA4 seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmada periodontal açıdan sağlıklı bireylerde, KP'li bireylere kıyasla LXA4 seviyeleri anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (185). Sigara içen ve içmeyen generalize agresif periodontitis (GAP), KP ve gingivitisli bireylerde DOS LXA4 seviyelerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise; sigara içmeyen GAP'lı bireyler ve sigara içmeyen KP'li bireyler

sigara içen GAP ve KP'li gruba göre anlamlı derecede yüksek LXA4 seviyeleri göstermişlerdir. En düşük LXA4 seviyeleri GAP'lı bireylerde görülürken en yüksek seviyeler gingivitisli bireylerde görülmüştür (186). AP'li hastalarda serum, salya ve DOS lipit medyatör seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise; serum LXA4 seviyeleri AP'ye sahip grupta, sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek seviyede tespit edilmiştir (159).

RvD1 insan PDL fibroblast proliferasyonunu, yara kapanmasını ve FGF salınımını önemli ölçüde arttırmaktadır (187). RvE1'in topikal uygulanmasının hayvan peridontitis modellerinde koruyucu etkileri olduğu ve inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (188, 189). Resolvinlerin aynı zamanda, kemik metabolizmasını düzenledikleri ve kemik rezorpsiyonunu azalttıkları ise yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (190-193).

Lokalize agresif periodontitisli (LAP) ve periodontal sağlıklı bireylerden elde edilen nötrofillerin *P. gingivalis* ile uyarılması sonrasında, ortama kırmızı kan hücreleri ve RvE1'in eklenerek sitokin ve kemokin seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmada, RvE1'in kırmızı kan hücreleriyle beraber bulunduğu durumda, her iki grubun nötrofilleri tarafından üretilen hücre içi reaktif oksijen türleri (ROS), TNF-a, IL-6, kemokin ligand (CXCL) 8 ve C-C motif kemokin ligand (CCL) 2'nin üretimi üzerinde etkisinin olmadığı, ancak kırmızı kan hücrelerinin yokluğunda LAP'lı kişilerde ROS oluşumunu azaltma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (194).

RvE1'in fagositoza olan etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada ise, RvE1'in sağlıklı kontrollerden ve LAP'lı hastalardan elde edilen makrofajlarda fagositozu arttırdığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, LAP'ta bozulmuş fagositoz fonksiyonları olmasına rağmen, eksojen olarak eklendiğinde RvE1'in fagositik kusuru düzeltebildiğini göstermektedir (195).

Literatürde endojen resolvin seviyelerinin değerlendirildiği kısıtlı sayıda çalışma olmakla birlikte, Elabdeen ve arkadaşlarının AP'li ve gingivitisli bireylerde yaptığı çalışmada serum, salya ve DOS resolvin seviyelerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (159).

İnsan oral epitel hücrelerine lipopolisakkarit ve pro-inflamatuvar sitokin uygulanan bir çalışmada, protektinin gen/protein ekspresyonunda bir artış meydana

geldiği ve oral epitelyal hücrelerin, bakteriyel saldırılara ve inflamatuvar durumlarla karşı karşıya kaldıklarında, hücre lizisini önlemek için kompleman düzenleyici proteinlerin gen/protein ekspresyonunu arttırabileceği gösterilmiştir (196).

Wang ve ark. maresin-1'in eksojen uygulamasının, fagositozu ve periodontal patojenlerin öldürülmesini arttırdığı ayrıca hücre içi ROS oluşumunu stimüle ederek, LAP 'lı hastalardaki bozulmuş savunma sistemini düzeltebileceğini rapor etmişlerdir (197). PDL'ye, lipopolisakkarit uygulaması ile maresin-1'in etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada ise;maresin-1 ile tedavinin PDL hücrelerinde sağ kalımı arttırdığı ve lipopolisakkarit ile uyarılmış PDL hücrelerinde apoptozu doza bağlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (198).

Beslenme alışkanlıklarının ve periodontitis prevalansının değerlendirildiği bir çalışmada ise, özellikle DHA ve EPA alımının ABD popülasyonunda periodontitis prevalansı ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur (199). Jauhiainen ve ark. yaptığı çalışmada omega-3 ve omega-6 tüketiminin ve beslenme alışkanlıklarının belirlendiği bir çalışmada günlük alınan EPA ve DHA miktarlarının çalışma sonunda periodontal parametrelerle anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır (200).

Genel olarak literatür incelendiğinde KVH ve periodontal hastalık patogenezi omega-3'lerin rollerini ortaya koyan çalışmalar bulunmakla birlikte, iki hastalık ilişkisinin omega-3 seviyeleri yönüyle değerlendirildiği klinik bir çalışma bulunmamaktadır.

Ortak risk faktörlerine sahip olan KVH ve periodontal hastalığın endojen lipid medyatörleri olarak omega-3'ler yönüyle de ortak bir patogenezi paylaşabilmesi ve ileri basamak inflamasyon çözücü omega-3'lerin agonistik bir mekanizmayla çözecekleri periodontal inflamasyonun sistemik etkileri (201), bizim bu çalışmayı planlarken ortaya attığımız hipotezlerin ilk çıkış noktaları olmuştur.

Bu hipotez doğrultusunda bu çalışmadaki amacımız KVH'li ve periodontal hastalıklı bireylerde salya omega-3 seviyelerinin değerlendirilmesidir.

Bu bağlamda hedeflerimiz ise;

- Kardiyovasküler ve periodontal hastalık ilişkisindeki patogenez mekanizmalarının salya omega-3 seviyeleri ile klinik periodontal ve sistemik parametreler yönüyle değerlendirilmesi
- Kardiyovasküler ve periodontal hastalıklı bireylerde yaşam kalitesini arttırabilecek global konak modülasyon stratejilerinin geliştirilebilmesine katkıda bulunmaktır.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanan (04.10.2017 tarihli toplantısından 181 sayılı karar) çalışmamız, SDÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ve SDÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran KVH'li ve sistemik olarak sağlıklı bireylerde gerçekleştirilmiştir.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
- Hasta grubu için KVH mevcudiyeti (KAH, hipertansiyon, hiperlipidemi, DM)
- Kontrol grubu için sistemik olarak bilinen ve tanı koyulan bir hastalığın bulunmaması
- En az 10 dişe sahip olmak

3.2. Çalışma Dışı Kalma Kriterleri

- Konjenital kalp hastalıkları (atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, fallot teratojisi)
- Atriyal fibrillasyon veya herhangi bir ciddi aritmi, orta veya ciddi kalp kapağı hastalıkları
- Bağ dokusu hastalıkları (romatoid artrit, ankilozan spondilit vb.), karaciğer ve böbrek yetmezliği, akut veya kronik enfeksiyon varlığı, hematolojik hastalıklar, astım, hormonal bozukluklar, hamilelik veya laktasyon gibi durumlar sahip olan bireyler
- Son 6 ay içinde periodontal tedavi almış olanlar ve başka bir çalışmada yer alan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışmaya 20.12.2017-14.01.2019 tarihleri arasında SDÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran ve anjiyografi yapılan, yaşları 36-82 arası değişen 102 (79 erkek, 23 kadın) birey ve yine aynı tarih aralığında SDÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran, yaşları 30-62 arası değişen 79 (44 erkek, 35 kadın) birey dahil edildi.

Çalışmaya katılmaya gönüllü olan tüm kişilere bilgilendirilmiş gönüllü olur onam formu imzalatıldı ve her birinden yaş, cinsiyet, öğrenim düzeyi, vücut ağırlığı, boy, sigara kullanımı, günlük diş fırçalama ve arayüz temizliği alışkanlıkları, sistemik sağlık durumları ve kullandıkları ilaçlarla ilgili bilgiler istendi. KVH'li hasta grubunun sistemik anamnezleri kardiyoloji hekiminin tespit ettiği şekilde alındı ve sistemik hastalıklar: 'KAH, Hipertansiyon, Hiperlipidemi ve DM (tip 2)' olarak kullanılan ilaçlar ise: 'Antikoagülan, Antihipertansif, Antihiperlipidemik ve Antidiabetik' olarak kaydedildi. Hastaların boy ve vücut ağırlığı verilerine göre vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri kg/m^2 cinsinden hesaplandı. Obezite varlığı, VKİ'ye göre tespit edilerek Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre: 'Normal: $\text{VKİ} < 25$, Aşırı Kilolu: $25 < \text{VKİ} < 30$ ve Obez: $\text{VKİ} > 30$ ' olarak kategorize edildi (202). Hastaların balık yeme alışkanlıkları da 'haftada 1 kezden fazla, haftada 1 kez, iki haftada 1 kez, ayda 1 kez ve ayda 1 kezden daha az veya hiç' olarak kategorize edildi.

3.4. Salya Örneklerinin Toplanması

Tüm bireylerden, 10 dakika boyunca uyarılmamış total salya örnekleri toplandı ve salya hacmi steril enjektör ile ölçülerek mL cinsinden kaydedildi. Eppendorf tüplerine (Eppendorf MR 5415, Germany) alınan salya örnekleri $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 4500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek çözünmemiş partiküllerin çökmesi sağlandı. Salya örneklerinin süpernatant kısımları biyokimyasal analizlerde kullanılmak üzere analiz tarihine kadar -80°C 'de muhafaza edildi.

3.5. Serum Parametrelerinin Elde Edilmesi

Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran bireylerin serum örneklerinden; beyaz kan hücresi sayısı (WBC), nötrofil sayısı (NE), lenfosit sayısı

(LY), monosit sayısı (MO), eozinofil sayısı (EO), bazofil sayısı (BA), hemogloblin (HGB), hematokrit (HCT), eritrosit dağılım genişliği (RDW), trombosit sayısı (PLT), trombosit dağılım genişliği (PDW), glikoz, HDL, LDL, TRG, TK, nötrofil lenfosit oranı (NLR), trombosit lenfosit oranı (PLR) ve monosit-HDL oranı (MO/HDL) değerleri kaydedildi.

3.6. Klinik Periodontal Değerlendirme

Çalışmaya dahil olan tüm bireylerden klinik periodontal parametreler (plak indeksi, gingival indeks, periodontal cep derinliği, sondamada kanama yüzdesi ve klinik ataşman seviyesi), dental florozis ve radyografik değerlendirmeyi içeren periodontal muayene yapıldı. Mevcut diş sayıları belirlenerek ve klinik periodontal ölçümler ağızda var olan dişler üzerinden (3. molar dişler hariç) kaydedildi. Klinik periodontal kayıtlar, kendi içinde kalibre olmuş tek bir araştırmacı (M.A.Ö.) tarafından, Williams periodontal sondu (Hu Friedy, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak gerçekleştirildi.

3.6.1. Plak İndeksi (Pİ)

Plak ölçümünde Sillness ve Loe'nin (203) Pİ sınıflaması kullanıldı. Bu indekse göre;

0: Dişeti bölgesinde plak bulunmamakta.

1: Serbest dişeti kenarında ve komşu diş yüzeyinde gözle görülemeyen, sadece sond ile fark edilebilen plak mevcudiyeti.

2: Dişeti cebi içerisinde ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde yoğun yumuşak eklenti mevcudiyeti.

3: Dişeti cebi içerisinde ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde gözle görülebilir yoğunlukta yumuşak eklenti mevcudiyeti.

Her dişin meziobukkal, midbukkal, distobukkal, midlingual olmak üzere toplam 4 yüzeyinden alınan değerlerin toplamı, mevcut diş yüzey sayısına bölünerek ortalama değerler hesaplanmıştır.

3.6.2. Gingival İndeks (Gİ)

Dişetinde bulunan inflamasyon derecesini belirlemek amacıyla Loe ve Sillness'in (204) Gİ sınıflaması kullanıldı. Bu indekse'ye göre;

0: Sağlıklı dişeti dokusu.

1: Hafif iltihap varlığı: Hafif renk değişikliği ve hafif ödem mevcut, sondlamada kanama bulunmamakta.

2: Orta derecede iltihap varlığı: Kırmızılık ve ödem mevcut, sondlamada kanama bulunmamakta.

3: Şiddetli iltihap varlığı: Belirgin kırmızılık ve ödem mevcut, spontan kanamaya eğilim izlenmekte.

Her dişin meziobukkal, midbukkal, distobukkal, midlingual olmak üzere toplam 4 yüzeyden alınan değerlerin toplamı, mevcut diş yüzey sayısına bölünerek ortalama değer hesaplandı.

3.6.3. Sondlamada Kanama Yüzdesi (SK%)

Periodontal sondun gingival sulkus içinde hafif bir basınç uygulanarak gezdirilmesiyle, dişetinde kanamanın mevcut olup olmaması durumu değerlendirildi. Kanamanın olduğu bölgelerde (+), kanamanın olmadığı bölgelerde (-) işaretleri kullanıldı. Toplam değerlerin ortalaması yüzde cinsinden hesaplandı (205).

3.6.4. Periodontal Cep Derinliği (CD)

Periodontal CD, altı noktadan (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual ve distolingual) ölçüldü. Dişlerin uzun eksenine paralel olarak konumlandırılan periodontal sond ile, dişeti kenarından periodontal cep tabanına olan mesafe ölçüldü. Cep derinlikleri toplamının mevcut dişe ait ölçülen bölge sayısına bölünmesiyle ortalama CD değeri hesaplandı.

3.6.5. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS)

KAS değerleri, CD değerlerinin, dişeti çekilmesi miktarlarıyla (mine-sement sınırından dişeti kenarına kadar olan mesafe) toplanmasıyla elde edildi. Ölçümler altı bölgeden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual ve distolingual) yapıldı. KAS değerleri toplamının mevcut dişe ait ölçülen bölge sayısına bölünmesiyle ortalama KAS değeri hesaplandı.

3.6.7. Florozis İndeksi (Fİ)

Çalışmamızda, dişlerdeki florozis derecesini değerlendirmek için Dean indeksi kullanıldı (206).

0: Normal; mine yüzeyi düzgün, parlak ve kremimsi-beyaz renkte

1: Şüpheli; mine yüzeyinde birkaç beyaz nokta ile gözlenen hafif translüent bozukluklar

2: Çok hafif; düzensiz olarak mine yüzeyine saçılmış, labial diş yüzeyinin %25'inden azını kapsayan, opak-beyaz alanlar

3: Hafif; mine yüzeyindeki opasite labial yüzeyin %25'inden fazla, %50'sinden azdır.

4: Orta; mine yüzeyinde belirgin aşınma ve kahverengi renkleşme

5: Şiddetli; hipoplazi dişin genel görünümünü değiştirecek ölçüde fazladır ve yaygın olarak oyuklu, aşınmış ve kahverengi alanlar mevcuttur.

Fİ değeri, her dişe ait florozis skoru toplamının, diş sayısına bölünmesiyle hesaplandı.

Yapılan klinik periodontal değerlendirmeler sonucunda ortalama değerler olarak $GI > 1$ ve $SK\% \geq 25$ olan bireyler gingivitisli, dört veya daha çok dişte $CD \geq 5$ mm ve $KAS \geq 2$ mm olan bireyler kronik periodontitisli olarak gruplandırıldı (87).

3.7. Biyokimyasal Analizler

Salya protektin (USCN Life Science Inc., Wuhan, China) ve maresin-1 seviyeleri (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA) ticari Enzyme Linked Immuno

Sorbent Assay (ELISA) kitleri kullanılarak kitlerin öngördüğü protokollere göre belirlendi.

3.7.1. Salya Protektin Seviyelerinin ELISA Yöntemi ile Belirlenmesi

Salya protektin düzeylerinin belirlenmesinde kullanılan enzim immün ölçüm yönteminin prensibi sandviç ELISA yöntemine dayanmaktadır. Bu ölçümde tamamen antijene (protektin) spesifik iki monoklonal antikor kullanılmaktadır. Birinci monoklonal antikor (MAb-1) antijene spesifik antikordur ve mikrotiter pleyte immobilize edilmiştir. İkinci monoklonal antikor (MAb-2) ise aynı antijenin birinci antikorunkinden farklı epitopuna karşı oluşturulmuştur ve aynı zamanda da biyotin ile konjuge edilmiştir. Kalibratörler ve test örnekleri pleyte ilave edilerek antijenin spesifik monoklonal antikora bağlanması sağlanır. Yıkamanın ardından ikinci antikor (MAb-2-biyotin) ilave edilerek MAb-1-antijen-MAb-2-biyotin sandviç kompleksi oluşur. Yıkama basamağının ardından avidin-HRP konjugatı ilave edilerek MAb-1-protektin-MAb-2-biyotin-avidin-HRP konjugatı oluşturulur. Yıkama basamağının ardından enzim süstratı eklenir ve enzimatik reaksiyon durdurma çözeltisi (1 M H₂SO₄) ile sonlandırılır. Absorbanslar mikrotiter pleyt okuyucusu ile okunur. Enzimatik reaksiyon sonucunda oluşan rengin şiddeti örneklerdeki antijen konsantrasyonu ile direkt olarak orantılıdır.

Kitin antijen bağlama karakteristiklerini ve doğru analit seviyelerini belirlemek üzere paralelizm çalışması yapıldı. Oluşturulan salya havuzuna (n=10), 0,01M'lık steril salin ile seri dilüsyonlar yapıldı. Kit protokolüne göre yapılan çalışma sonucunda, salya havuzu dilüsyonları standart grafiğe göre değerlendirilerek uygun numune dilüsyonunun 1:2 olduğu belirlendi.

Pleytteki her bir örnek kuyucuğa 50 µL 0,01 M'lık steril salin ilave edilerek hemen üzerlerine her bir salya örneğinden 50 µL ilave edilerek 37°C 1 saat bekletildi. Standartlar standart dilüenti ile kitin öngördüğü şekilde seyreltilerek standart kuyucuklarına 100 µL ilave edildi. İnkübasyonun ardından pleyt aspire edilerek boşaltıldı. Hemen ardından kuyucuklara 100 µL tayin reaktifi A ilave edilerek 37°C 1 saat bekletildi. İnkübasyonun ardından ELISA pleyti yıkama tamponu ile üç kez yıkandı. Yıkamanın ardından kuyucuklara 100 µL tayin reaktifi

B'den ilave edilerek 30 dakika 37°C'de bekletildi. Pleyt inkübasyonun ardından yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklara 90 µL substrat reaktif (TMP) ilave edilerek yeterli renk oluşumuna kadar 37°C'de bekletildi (10-20 dakikika). İnkübasyon esnasında bağlı enzim konjugatı renksiz kromojeni mavi renkli ürüne dönüştürdü. İnkübasyonun ardından kuyucuklara 50 µL durdurma çözeltisi ilave edildi. Durdurma çözeltisi ilavesinden sonra mavi renk, sarıya dönüşmektedir. Standard ve serum örneklerinin optik absorbans değerleri 450 nm'de ELISA okuyucusunda (Epoch, BioTek Instruments, USA) ölçüldü.



Şekil 5. Analizde kullanılan protektin kiti

3.7.2. Salya Maresin 1 Seviyelerinin ELISA Yöntemi ile Belirlenmesi

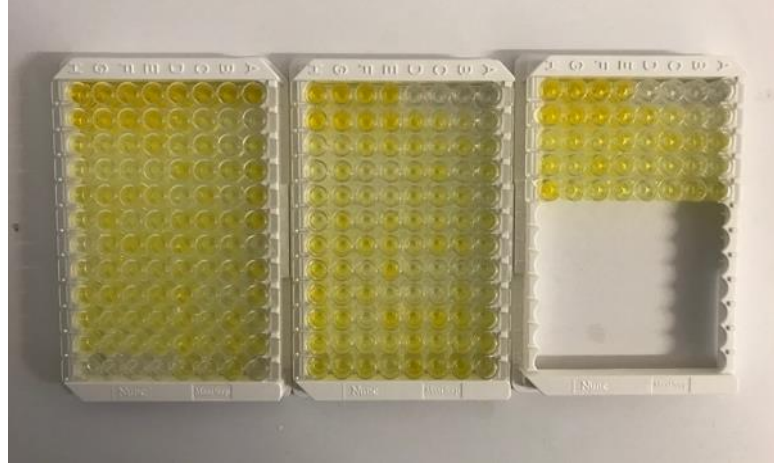
Salya maresin 1 düzeylerinin belirlenmesinde kullanılan enzim immün ölçüm yönteminin prensibi, serbest maresin 1 ve maresin 1 izleyicisi (asetilkolinesteraz bağlı maresin 1) arasındaki yarışmaya dayanmaktadır. Bu ölçüm yönteminde, maresin 1 izleyici konsantrasyonu sabitken serbest maresin 1 (örnek veya standart) konsantrasyonu ise değişmektedir. Dolayısıyla, tavşan antiserumuna bağlanabilen maresin 1 izleyicisi kuyucuklardaki serbest maresin 1 konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Tavşan antiserum maresin bir kompleksi (ya serbest ya da izleyici) daha önce mikrotiter pleyte immobilize edilmiş fare monoklonal anti-tavşan immunglobulin G'sine bağlanır. Bağlı olmayan reaktifler yıkanarak ortamdaki uzaklaştırılmasının ardından kuyucuklara substrat (Elman's Reaktif) eklenir. Enzimatik reaksiyon sonucunda belirgin olarak oluşan sarı renk 414 nm'de

spektrofotometrik olarak okunur. Rengin şiddeti maresin 1 izleyicisi ile doğru orantılı, serbest maresin 1 ile de ters orantılıdır.

Protektin ölçümünde olduğu gibi maresin 1 ölçümünde de paralelizm çalışması yapıldı. Yapılan paralelizm çalışması sonucuna göre salya örnekleri 1:2 oranında ELISA tamponu ile seyreltildi. Spesifik bağlanmaları elimine etmek üzere spesifik olmayan bağlanma kuyucuklarına 100 µL maksimum bağlanmayı gösteren vellere ise (B₀) 50 µL ELISA tamponu ileve edildi. Standart kuyucuklarına, kit protokolünün öngördüğü şekilde hazırlanan standartlardan 50'şer µL ilave edildi. Örnek kuyucuklarına ise kuyucuk başına ELISA tamponu ile 1:2 oranında seyreltilmiş salya örnekleri ilave edildi. Kör ve total aktivite kuyucukları hariç tüm kuyucuklara 50 µL maresin 1 izleyicisi ilave edildi. Hemen ardından total aktivite, spesifik olmayan bağlanma ve kör kuyucukları hariç tüm kuyucuklara 50 µL maresin 1 antiserum ilave edilerek +4°C'de 18 saat bekletildi. İnkübasyonun ardından pleyt yıkama tamponu ile 5 kez yıkanarak bağlanmamış olanlar uzaklaştırıldı. Yıkamanın ardından tüm kuyucuklara 200 µL Substrat reaktifi ilave edildi. Sadece total aktivite kuyucuğuna 5 µL maresin 1 izleyici ilave edilerek pleyt oda sıcaklığında renk oluşumu için karanlık ortamda bekletildi (90-120 dakika). İnkübasyon esnasında sarı renk oluşumu takip edildi. Oluşan rengin optik absorbans değerleri 414 nm'de ELISA okuyucusunda (Epoch, BioTek Instruments, USA) ölçüldü.



Şekil 6. Analizde kullanılan maresin kiti.

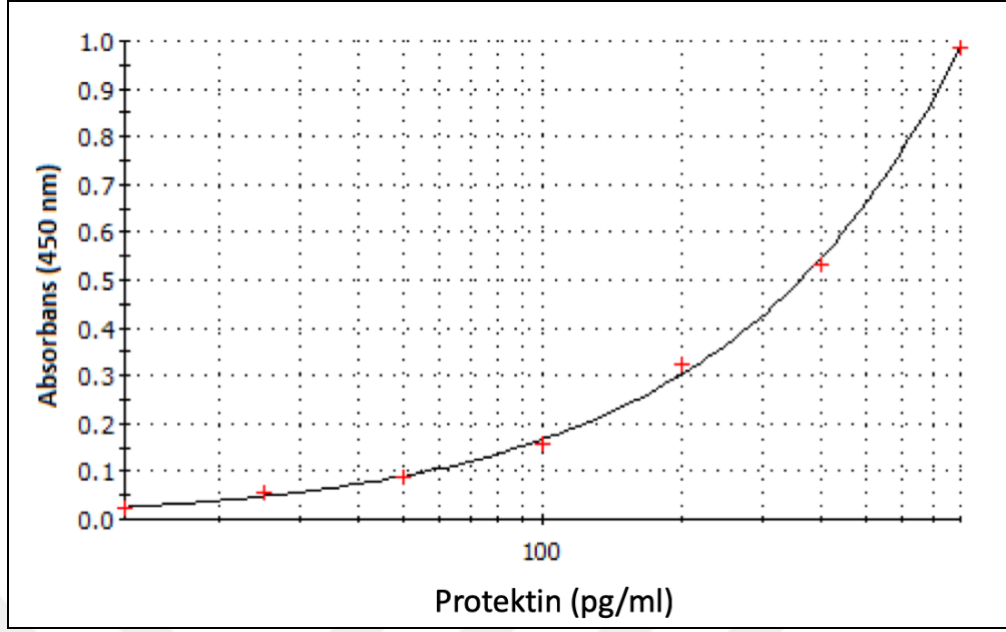


Şekil 7. Salya örneklerinin biyokimyasal analizi

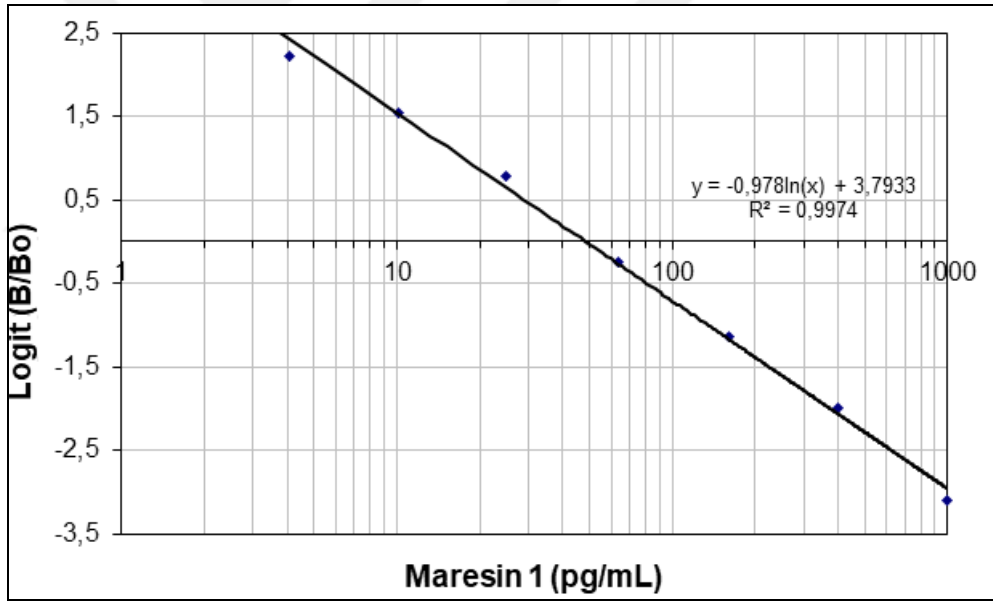
3.7.3. Sonuçların Hesaplanması

Kalibratör ve örneklerin protektin sonuçları belirlenmesinde 450 nm’de mikrotiter pleyt okuyucusunda okuma yapılarak belirlendi. Kalibratörler ikili olarak çalışıldı. Ortalama kalibratör “0” absorbans değerleri kalibratör ve serum örneklerinin absorbans değerlerinden çıkartıldı. Elde edilen farklı konsantrasyonlardaki kalibratör absorbanslarına karşılık gelen konsantrasyonların kalibrasyon grafikleri semi-logaritmik olarak Master Plex® programı kullanılarak 4-parametrelili lojistik regresyon yöntemi ile belirlendi. Salya protektin konsantrasyonları standart grafiğe göre belirlendi (Şekil 8).

Maresin 1 sonuçlarının belirlenmesinde öncelikle spesifik olmayan bağlanma kuyucuklarının ortalama absorbans değeri B_0 kuyucuklarının ortalama absorbans değerinden çıkartılarak düzeltilmiş maksimum bağlanma değerleri elde edildi. Örnek ve standartların bağlanma değerleri (B) düzeltilmiş maksimum bağlanma değerlerine bölünerek B/B_0 değerleri elde edildi. Maresin 1 standart konsantrasyonlarına (x eksenini) karşılık gelen B/B_0 değerleri (y eksenini) kullanılarak 4-parametrelili lojistik uyum ile standart grafikleri çizildi (Şekil 9). Salya örneklerinin maresin 1 konsantrasyonları her bir örneğin B/B_0 değerlerine göre standart grafikten belirlendi.



Şekil 8. Protektin standart grafiği.



Şekil 9. Maresin 1 standart grafiği.

3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin analizinde SPSS for Windows 20.0 istatistik paket programı kullanıldı (207). Sürekli verilerin öncelikle 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 testlerden

sistemik ve periodontal hastalık durumu gibi bağımsız iki grup ortalamasının karşılaştırmalarında t testi, ikiden fazla grup ortalamaları arasındaki farklılıklar tek faktörlü varyans analizi testi ve ikili gruplar arası farklılıklar Tukey çoklu karşılaştırma testi değerlendirildi. Maresin, protektin ve periodontal parametrelerin ortalamalarının, sistemik ve periodontal duruma göre karşılaştırılmasında yaşın kovaryete etkisinin önemli olup olmadığını görmek için univariate genelleştirilmiş linear model analizi yapılmıştır. Parametrik olmayan verilerin analizinde Mann Whitney-U testi ve Kruskal Wallis testlerinden yararlanıldı. Kategorik parametreler arasındaki ilişkilerin önemlilikleri ki-kare bağımsızlık testi ile incelendi. İncelenen değişkenler arasındaki doğrusal ilişkilerin önemliliği Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Maresin ve protektin değerlerini tahmin etmek için çoklu regresyon analizi stepwise seçim yöntemi ile yapıldı. Anlamlılık değeri ($p < 0,05$) olarak belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Gruplarının Sosyodemografik ve Antropometrik Özellikleri

Çalışmaya, 30-82 yaşları arasında toplam 181 birey (123 erkek, 58 kadın) dahil edildi. 102 birey kardiyovasküler hastalığa sahip olan test grubunu (KVH), 79 birey ise sistemik olarak sağlıklı kontrol grubunu (S) oluşturdu. Sosyodemografik ve antropometrik verilerin dağılımı Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Sosyodemografik ve Antropometrik Özellikler

		KVH (n=102)	S (n=79)	P
	Yaş	58,78 ± 10,46	40,77 ± 8,01	0,000*
Cinsiyet	Erkek	%77,5 (n=79)	%55,7 (n=44)	0,002*
	Kadın	%22,5 (n=23)	%44,3 (n=35)	
	Boy (m)	1,69 ± 0,07	1,69 ± 0,09	0,920
	Kilo (kg)	83,51 ± 12,49	76,39 ± 14,20	0,000*
VKİ (kg/m²)	<25	%19,6 (n=20)	%35,9 (n=28)	0,001*
	25-30	%35,9 (n=39)	%46,2 (n=36)	
	>30	%42,2 (n=43)	%17,9 (n=14)	
Öğrenim Düzeyi	Eğitimsiz	%3,9 (n=4)	%0 (n=0)	0,000*
	İlkokul	%48 (n=49)	%20,3 (n=16)	
	Ortaokul	%12,7 (n=13)	%8,9 (n=7)	
	Lise	%19,6 (n=20)	%34,2 (n=27)	
	Önlisans/Lisans	%14,7 (n=15)	%31,6 (n=25)	
	Yüksek Lisans +	%1 (n=1)	%5,1 (n=4)	
Sigara Kullanımı	Hiç Kullanmama	%29,4 (n=30)	%45,6 (n=36)	0,008*
	Eski İçici	%43,1 (n=44)	%21,5 (n=17)	
	Günde 1-5	%1 (n=1)	%5,1 (n=4)	
	Günde 6-10	%1 (n=1)	%3,8 (n=3)	
	Günde >10	%25,5 (n=26)	%24,1 (n=19)	

Tablo 4. Sosyodemografik ve Antropometrik Özellikler (devamı)

	KVH (n=102)	S (n=79)	P	
Diş Sayısı	22,23 ± 5,13	27,30 ± 3,72	0,000*	
Salya Hacmi (ml/10dk)	2,38 ± 1,32	2,67 ± 1,00	0,101	
Diş Fırçalama Sıklığı	Düzensiz	%68,6 (n=70)	%32,9 (n=26)	0,000*
	Günde 1 kez	%22,5 (n=23)	%58,2(n=32)	
	Günde 2 kez	%8,8 (n=9)	%25,3 (n=20)	
	Günde 3 kez	%0 (n=0)	%1,3 (n=1)	
Arayüz Temizliği	Düzensiz	%99 (n=101)	%97,5 (n=77)	0,513
	Günde 1 kez	%1 (n=1)	%1,3 (n=1)	
	Günde 2 kez	%0 (n=0)	%1,3 (n=1)	
Florozis İndeksi	Normal	%94,1 (n=96)	%96,2 (n=76)	0,655
	Şüpheli	%1 (n=1)	%1,3 (n=1)	
	Hafif	%2 (n=2)	%2,5 (n=2)	
	Orta	%1 (n=1)	%0 (n=0)	
	Şiddetli	%0 (n=0)	%0 (n=0)	
Balık Yeme Sıklığı	Haftada >1	%7,8 (n=8)	%6,3 (n=5)	0,849
	Haftada 1	%18,6 (n=19)	%24,1 (n=19)	
	2 Haftada 1	%26,5 (n=27)	%25,3 (n=20)	
	Ayda 1	%24,5 (n=25)	%26,6 (n=21)	
	Ayda <1	%22,5 (n=23)	%17,7 (n=14)	
Periodontal Hastalık	Gingivitis	%26,5 (n=27)	%44,3 (n=35)	0,012*
	Periodontitis	%73,5 (n=75)	%55,7 (n=44)	

KVH grubundaki bireylerin kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı düzeyde daha yaşlı olduğu ($p<0,05$, Tablo 4), daha fazla erkek cinsiyette olduğu ($p<0,05$, Tablo 4), daha kilolu olduğu ($p<0,05$, Tablo 4) ve daha az dişe sahip olduğu ($p<0,05$, Tablo 4) belirlendi. VKİ ve sigara kullanımını KVH grubunda kontrol grubuna göre artarken, öğrenim düzeyi ve diş fırçalama sıklığı, kontrol grubunda KVH grubuna göre anlamlı artış gösterdi ($p<0,05$, Tablo 4). KVH ve kontrol grupları arasında balık yeme alışkanlıkları açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$, Tablo 4). Periodontitis prevalansı KVH grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ($p<0,05$, tablo 4).

KVH grubundaki bireyler hastalık dağılımları açısından değerlendirildiğinde, 84 kişide KAH, 68 kişide hipertansiyon, 60 kişide hiperlipidemi ve 35 kişide DM varlığı tespit edildi. KVH dağılımı ve ilaç kullanım oranları ise Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. KVH Grubunda Hastalıkların ve Kullanılan İlaçların Dağılımı

	KAH (n=84)	Hipertansiyon (n=68)	Hiperlipidemi (n=60)	DM (n=35)
Antikoagülan	%100 (n=84)	%89,7 (n=61)	%91,7 (n=55)	%82,9 (n=29)
Antihiperlipidemik	%59,5 (n=50)	%55,9 (n=38)	%96,7 (n=58)	%77,1 (n=27)
Antihipertansif	%65,5 (n=55)	%100 (n=68)	%63,3 (n=38)	%88,6 (n=31)
Antidiabetik	%31 (n=26)	%45,6 (n=31)	%43,3 (n=26)	%97,1 (n=34)

4.2. KVH ve Kontrol Gruplarında Klinik Periodontal Parametreler ile Protektin ve Maresin Seviyeleri

KVH grubunda tüm klinik periodontal parametrelerde (Pİ, Gİ, SK%, CD, KAS) kontrol grubuna oranla anlamlı artışlar izlendi ($p<0,05$, Tablo 6)

Salya protektin seviyesi sağlıklı grupta, KVH grubuna göre anlamlı derecede yüksek düzeyde ($p<0,05$, Tablo 6) izlenirken, maresin seviyesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$, Tablo 6),

Tablo 6. KVH ve Kontrol Gruplarında Klinik Periodontal Parametreler ile Protektin ve Maresin Seviyeleri

	KVH (n=102)	S (n=79)	P
Pİ	1,80 ±0,52	1,51±0,40	0,000*
Gİ	1,49±0,37	1,38±0,32	0,036*
SK %	48,51±27,68	38,98±29,29	0,026*
CD	2,32±0,65	2,21±0,75	0,026*
KAS	2,88±1,17	2,39±0,97	0,003*
Protektin (ng/ml)	0,48±0,26	0,95±0,30	0,000*
Maresin (ng/ml)	0,55±0,62	0,43±0,40	0,140

4.3. KVH ve Kontrol Gruplarında Periodontal Tanıya Göre Oluşturulan Alt Gruplarda Klinik Periodontal Parametreler ile Protektin ve Maresin Seviyeleri

Test ve kontrol grupları sistemik ve periodontal hastalık varlığına göre gruplandırıldığında (KVHg: KVH'li gingivitis, KVHp: KVH'li periodontitis, Sg: Sağlıklı gingivitis, Sp: Sağlıklı periodontitis) klinik periodontal parametrelerde KVHp grubunda, Sp grubuna göre, KVHg grubunda Sg grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan artışlar gözlemlendi ($p>0,05$, Tablo 7).

Salya maresin seviyeleri, KVHp grubunda KVHg grubuna göre ($p>0,05$), Sp grubunda da Sg grubuna kıyasla artış gösterdi ($p>0,05$, Tablo 7). Periodontitisli gruplar gingivitisli gruplara göre artmış maresin seviyeleri gösterirken ($p>0,05$, Tablo 7), protektin seviyeleri Sg ve Sp gruplarında KVHg ve KVHp gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$, Tablo 7).

Tablo 7. Sistemik ve Periodontal Hastalık Durumuna Göre Klinik Periodontal Parametreler ile Protektin ve Maresin Seviyeleri

	KVHg (n=27)	KVHp (n=75)	Sg (n=35)	Sp (n=44)	P
Pİ	1,42 ± 0,31 ^a	1,94 ± 0,51 ^b	1,41 ± 0,35 ^a	1,60 ± 0,41 ^a	0,000*
Gİ	1,27 ± 0,18 ^a	1,57 ± 0,38 ^b	1,25 ± 0,24 ^a	1,49 ± 0,33 ^b	0,000*
SK %	30,43 ± 17,04 ^a	55,02 ± 27,96 ^b	27,57 ± 22,24 ^a	48,05 ± 31,22 ^b	0,000*
CD	1,97 ± 0,14 ^a	2,44 ± 0,72 ^b	1,86 ± 0,21 ^a	2,48 ± 0,90 ^b	0,000*
KAS	2,01 ± 0,14 ^a	3,19 ± 1,22 ^b	1,89 ± 0,21 ^a	2,79 ± 1,15 ^b	0,000*
Protektin (ng/ml)	0,53 ± 0,32 ^a	0,47 ± 0,24 ^a	1,00 ± 0,31 ^b	0,91 ± 0,30 ^b	0,000*
Maresin (ng/ml)	0,47 ± 0,47	0,58 ± 0,66	0,36 ± 0,39	0,49 ± 0,40	0,259

a,b: Her bir özellik için aynı harfi taşıyan ortalamalar arasında fark anlamlı değil ($p>0,05$), farklı harfi taşıyan ortalamalar arasında fark anlamlı düzeydedir ($p<0,05$).

4.4. KVH Grubunun Periodontal Taniya Göre Oluşturulan Alt Gruplarında Sistemik KVH Parametreleri

LY, HGB, HCT ve HDL değerlerinde KVHg grubunda KVHp grubuna oranla ($p < 0,05$, Tablo 8), NLR seviyesinde ise KVHp grubunda, KVHg grubuna oranla gözlenen artışlar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$, Tablo 8). Diğer sistemik parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0,05$, Tablo 8).

Tablo 8. KVH Grubunun Periodontal Taniya Göre Oluşturulan Alt Gruplarında Sistemik KVH Parametreleri

	KVHg (n=27)	KVHp (n=75)	P
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	9,28 ± 2,46	8,68 ± 2,78	0,332
NE ($10^3/\mu\text{L}$)	5,51 ± 1,98	5,56 ± 2,59	0,918
LY ($10^3/\mu\text{L}$)	2,85 ± 0,96	2,11 ± 0,94	0,001*
MO ($10^3/\mu\text{L}$)	0,63 ± 0,22	0,69 ± 0,24	0,252
EO ($10^3/\mu\text{L}$)	0,21 ± 0,11	0,16 ± 0,14	0,088
BA ($10^3/\mu\text{L}$)	0,04 ± 0,05	0,05 ± 0,06	0,583
HGB (g/dl)	15,29 ± 1,42	14,13 ± 1,80	0,003*
HCT (%)	45,09 ± 4,05	41,77 ± 4,96	0,002*
RDW (%)	13,87 ± 1,08	14,67 ± 1,88	0,039
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	245,44 ± 58,08	221,46 ± 55,71	0,061
PDW (%)	16,93 ± 0,54	16,95 ± 0,53	0,887
Glikoz (mg/dl)	129,55 ± 48,05	134,43 ± 75,07	0,701
HDL (mg/dl)	45,59 ± 10,46	40,39 ± 7,46	0,007*
LDL (mg/dl)	112,24 ± 29,64	114,68 ± 40,96	0,777
TRG (mg/dl)	170,28 ± 90,66	200,47 ± 134,46	0,198
TK (mg/dl)	189,04 ± 51,14	196,95 ± 37,98	0,465
NLR	2,26 ± 1,82	3,27 ± 2,34	0,045*
PLR	99,88 ± 65,66	125,46 ± 59,99	0,067
MO/HDL	15,09 ± 7,11	18,43 ± 9,29	0,093

4.5. Univariate Genelleştirilmiş Linear Model Analizi

Maresin ve protektin ortalamalarının, sistemik ve periodontal duruma göre etkisinde yaşın kovaryete etkisinin önemli olup olmadığını görmek için yapılan analizde, yaş kovaryant olarak alındığında sistemik ve periodontal durum etkilerinin maresin, protektin ($p>0,05$, Tablo 9), Pİ, CD ve KAS ($p>0,05$, Tablo 10) değerlerinde anlamlı farklılık yaratmadığı gözlemlendi. Gİ ve SK ortalamaları ise yaş kovaryant olarak alındığında sistemik durumdan önemli derecede etkilenirken ($p<0,05$, Tablo 11) periodontal durum ve bunların interaksiyonuna ait ortalamalarda yaşın etkili olmadığı gözlemlenmiştir ($p>0,05$, Tablo 11).

Tablo 9. Yaş Kovaryant Alındığında ve Alınmadığında Sistemik ve Periodontal Durumun Maresin ve Protektin Üzerine Etkisi

		Maresin		Protektin		
Kaynak	sd	F	P	F	P	
Yaş Kovaryantlı	Yaş	1	0,053	0,819	0,452	0,502
	Sistemik Durum	1	0,529	0,468	65,382	0,000
	Periodontal Durum	1	1,503	0,222	3,271	0,072
	Sistemik Durum x Periodontal Durum	1	0,009	0,924	0,076	0,784
Kovaryantsız	Sistemik Durum	1	1,394	0,239	104,913	0,000
	Periodontal Durum	1	1,853	0,175	2,846	0,093
	Sistemik Durum x Periodontal Durum	1	0,011	0,916	0,062	0,804

Tablo 10. Yaş Kovaryant Alındığında ve Alınmadığında Sistemik ve Periodontal Durumun Pİ, CD ve KAS Üzerine Etkisi

		Pİ			CD		KAS	
Kaynak	sd	F	P	F	P	F	P	
Yaş Kovaryantlı	Yaş	1	3,227	0,074	0,381	0,538	0,092	0,762
	Sistemik Durum	1	9,780	0,002	0,416	0,520	1,097	0,296
	Periodontal Durum	1	28,961	0,000	26,671	0,000	39,077	0,000
	Sistemik Durum x Periodontal Durum	1	5,452	0,021	0,510	0,476	0,756	0,386
Kovaryantsız	Sistemik Durum	1	6,612	0,011	0,099	0,753	2,814	0,095
	Periodontal Durum	1	25,449	0,000	27,341	0,000	44,433	0,000
	Sistemik Durum x Periodontal Durum	1	5,727	0,018	0,478	0,490	0,740	0,391

Tablo 11. Yaş Kovaryant Alındığında ve Alınmadığında Sistemik ve Periodontal Durumun Gİ ve SK% Üzerine Etkisi

		Gİ			SK%	
Kaynak	sd	F	P	F	P	
Yaş Kovaryantlı	Yaş	1	7,469	0,007*	7,830	0,006*
	Sistemik Durum	1	6,650	0,011	7,545	0,007
	Periodontal Durum	1	36,572	0,000	36,362	0,000
	Sistemik Durum x Periodontal Durum	1	0,228	0,633	0,148	0,701
Kovaryantsız	Sistemik Durum	1	1,003	0,318	1,355	0,246
	Periodontal Durum	1	28,971	0,000	28,507	0,000
	Sistemik Durum x Periodontal Durum	1	0,332	0,565	0,237	0,627

4.6. Korelasyonlar

4.6.1. Çalışma Popülasyonunda Klinik Periodontal Parametreler ile Protektin ve Maresin Seviyeleri Arasındaki Önemli Korelasyonlar

Çalışmaya katılan tüm bireyler değerlendirildiğinde, protektin seviyesi yaş, kilo, VKİ, klinik periodontal parametreler (Pİ, Gİ, SK%, KAS) ile negatif ($p<0,05$); diş sayısı ile pozitif korelasyon gösterdi. Maresin seviyesi tüm klinik periodontal parametreler ile pozitif ($p<0,05$), salya hacmi ile negatif korelasyon gösterdi ($p<0,05$). Protektin ve maresin seviyeleri arasındaki negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Tüm Çalışma Popülasyonunda Protektin ve Maresin Seviyeleri ile Sosyodemografik ve Klinik Periodontal Parametreler Arasındaki Önemli Korelasyonlar

	r	P
Protektin-Yaş	-0,434**	0,000
Protektin-Kilo	-0,191*	0,010
Protektin-VKİ	-0,187*	0,012
Protektin-Diş Sayısı	0,331**	0,000
Protektin-Pİ	-0,260**	0,000
Protektin-Gİ	-0,152*	0,041
Protektin-SK%	-0,166*	0,026
Protektin-KAS	-0,212**	0,004
Protektin-Maresin	-0,183**	0,014
Maresin-Pİ	0,231**	0,002
Maresin-Gİ	0,253**	0,001
Maresin-SK%	0,273**	0,000
Maresin-CD	0,293**	0,000
Maresin-KAS	0,212**	0,004
Maresin-Salya Hacmi	-0,286**	0,000

* $p<0,05$ istatistiksel anlamlı farklılıktır

** $p<0,01$ istatistiksel anlamlı farklılıktır

4.6.2. Kardiyovasküler Hastalık Grubunda Klinik Periodontal Parametreler ile Maresin, Protektin ve Sistemik Belirteçler Arasındaki Önemli Korelasyonlar

KVH grubu değerlendirildiğinde, protektin seviyesi yalnızca salya hacmi ile negatif korelasyon gösterirken ($p<0,05$), maresin seviyesi Gİ, SK%, CD, RDW ve PLR ile pozitif ($p<0,05$), LY, HGB, HCT değerleriyle ise negatif korelasyon gösterdi. RDW seviyesi ile Pİ ve CD arasındaki pozitif korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. KVH Grubunda Klinik Periodontal Parametreler ile Maresin, Protektin ve Sistemik Belirteçler Arasındaki Önemli Korelasyonlar

	r	P
Protektin-Salya Hacmi	-0,265**	0,007
Maresin-Gİ	0,197*	0,047
Maresin-SK%	0,222*	0,025
Maresin-CD	0,310**	0,002
Maresin-Salya Hacmi	-0,288**	0,003
Maresin-LY	-0,212*	0,032
Maresin-HGB	-0,269**	0,006
Maresin-HCT	-0,243*	0,014
Maresin-RDW	0,254*	0,010
Maresin-PLR	0,249*	0,012
Pİ-RDW	0,227*	0,022
CD-RDW	0,217*	0,028

* $p<0,05$ istatistiksel anlamlı farklılıktır

** $p<0,01$ istatistiksel anlamlı farklılıktır

4.6.3. Kontrol Grubunda Protektin ve Maresin Seviyeleri ile Sosyodemografik ve Klinik Periodontal Parametreler Arasındaki Önemli Korelasyonlar

Kontrol grubu değerlendirildiğinde, maresin; protektin ve salya hacmi ile negatif ($p>0,05$), tüm klinik periodontal parametrelerle pozitif korelasyon gösterdi ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Kontrol Grubunda Protektin ve Maresin Seviyeleri ile Sosyodemografik ve Klinik Periodontal Parametreler Arasındaki Önemli Korelasyonlar

	r	P
Protektin-Maresin	-0,309**	0,006
Maresin-Pİ	0,352**	0,001
Maresin-Gİ	0,348**	0,002
Maresin-SK%	0,351**	0,001
Maresin-CD	0,277**	0,013
Maresin-KAS	0,319**	0,004
Maresin-Salya Hacmi	-0,250*	0,026

*p<0,05 istatistiksel anlamlı farklılıktır

**p<0,01 istatistiksel anlamlı farklılıktır

4.7. Regresyon Analizleri

Salya protektin ve maresin değerleri bağımlı değişken olarak alınıp klinik, sistemik ve periodontal parametreler bağımsız değişken alınarak multiple regresyon analizi yapıldığında, hasta grubunda protektin için salya hacmi ve HCT değerleri ile %11'lik, maresin için CD, KAS, salya hacmi ve LY ile %28,5'lik doğru tahmin değeri ile modellenebileceği görüldü. (Tablo 15).

Kontrol grubunda ise protektin için anlamlı bir model oluşmazken, maresin için Pİ ve salya hacmi ile %18,3'lük bir tahmin modeli elde edildi (Tablo 16).

Tablo 15. KVH Grubunda Protektin ve Maresinin Anlamlı Regresyon Modelleri

KVH	Katsayılar		t	P	R ²	
	B	Std. Hata				
Maresin	(Sabit)	0,2443	,0237	1,031	0,305	0,285
	CD	0,7126	0,158	4,509	0,000	
	Salya Hacmi	-0,1113	0,041	-2,722	0,008	
	KAS	-0,2541	0,088	-2,892	0,005	
	LY	-0,0002	0,000	-2,751	0,007	
Protektin	(Sabit)	0,151	0,216	0,697	0,488	0,113
	Salya Hacmi	-0,059	0,019	-3,102	0,003	
	HCT	0,011	0,005	2,180	0,032	

Tablo 16. Kontrol Grubunda Maresinin Anlamalı Regresyon Modelleri

	Sağlıklı	Katsayılar		t	P	R ²
		B	Std. Hata			
	(Sabit)	0,163	0,198	0,824	0,413	
Maresin	Salya Hacmi	-0,097	0,041	-2,346	0,022	0,183
	Pİ	0,347	0,104	3,346	0,001	

5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıkların koroner ve periferal vasküler hastalık, infarktüs ve inme gibi önemli ve geri dönüşümsüz komplikasyonları gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki en yüksek mortalite ve morbidite oranlarından sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle batı dünyasında ölümlerin başlıca nedenlerinden biri KVH'dir (208). Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasının 1990 yılı verilerine göre Türkiye'deki kalp hastalığı prevalansı %6,7'dir. Klinik fenotiplere göre KVH prevalansı ise koroner kalp hastalığı için %3,8, hipertansif kalp hastalığı için %2,2, ve romatizmal kalp hastalığı için %0,5 iken, diğer kalp hastalıklarının prevalansı %0,3 bulunmuştur (19). KVH için, hiperlipidemi, DM, hipertansiyon ve sigara kullanımının ciddi risk faktörü olduğu, KVH için risk faktörlerinin araştırıldığı ilk çalışmalarda kesin olarak açıklanmıştır (209). Ancak, tüm bu risk faktörlerinin açıklandığı çok sayıda çalışmaya rağmen, KVH'nin fizyopatolojisinin ve gelişim sürecinin her açıdan açıklığa kavuşturulabildiğini söylemek mümkün değildir. Bu konuda her geçen yıl artan çalışmalar, gram (-) bakteriler tarafından oluşturulan kronik bir enfeksiyon olan periodontal hastalıkların, ateroskleroz ve KVH gelişiminde rol alabileceğini, periodontal hastalık patogenezine aterosklerozun da katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Periodontal hastalıkların ve KVH'nin bir çok ortak patojenik mekanizmaya ve çeşitli ortak özelliklere sahip olması, gingivitis ve periodontitis gibi enfeksiyöz hastalıkların ateroskleroz gelişimi için değiştirilebilir risk faktörü olabileceği fikrinin doğmasına sebep olmuştur (10, 210). Her iki hastalığın da daha çok erkeklerde, yaşlılarda, sigara kullananlarda ve daha düşük eğitim seviyesine sahip olan bireylerde gözlenmesi ortak özellikleri arasında yer almaktadır (211).

Son yıllarda KVH ve periodontal hastalık ilişkisinde lipid ve lipoprotein metabolizmasındaki bozuklukların merkezde olduğuna dair güçlü kanıtlar elde edilmiştir. Lipidler hidrofobik özelliğe sahip, polar olmayan çözücüler tarafından dokulardan izole edilebilen ve suda çözünmeyen organik moleküllerdir (212). Bu moleküllerin hücre bütünlüğünü koruyan ve sitoplazmanın özgül organeller halinde bölümlere ayrılabilmesini sağlayan fosfolipid yapıdaki hücre zarı komponentini oluşturması yanı sıra, besin deposu (TRG'ler), adrenal steroid ve seks hormonları ile

safrası asidi (kolesterol) yapı taşı olarak işlev görmeleri, inflamasyondaki rollerinin en önemli kanıtları olarak gösterilmektedir (213).

İnflamasyon çözücü lipid medyatörleri olarak omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin periodontal hastalık patogenezindeki rolleri gösterilmekle birlikte, özellikle KVH patogenezindeki rolleri de dikkat çekicidir. Nitekim KVH'li bireylerde metabolik kontrol amacıyla kullanılan statinlerin, periodontal hastalıklı bireylerde konak modülatör bir ajan olarak önerilmeleri de (214-221) nispeten statinlerin omega-3 analogları olarak bilinen lipoksin üretimine olan etkileri ile ilişkilendirilmektedir (222).

Literatürde KVH ve periodontal hastalık ilişkisini değerlendiren çok sayıda klinik çalışma bulunmakla birlikte, bu ilişkide omega-3 seviyelerinin değerlendirildiği klinik bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmada KVH ve periodontal hastalıklı bireylerde aynı zamanda global ve güncel konak modülatör ajanlar olarak da bilinen omega-3 seviyelerini değerlendirdik.

Çalışmamızda KVH grubunda yaş ortalaması ve erkek cinsiyeti kontrol grubuna göre anlamlı artış göstermiştir. Yaş ve cinsiyetin KVH'ye olan etkisi düştüğünde sonuçlarımız literatürdeki çalışmalar ile örtüşmektedir (211). Bölümümüzde yapılan bir çalışmada KAH'lı bireyler, KAH olmayan bireylere göre daha yaşlı bulunmuştur (223). ABD 'de, tüm kardiyovasküler ölümlerin %80'inden fazlası aynı yaş grubunda meydana geldiği ve yaşın KVH için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmektedir. KVH'lerin klinik belirtileri ve prognozu yaşlı kişilerde büyük olasılıkla değişmektedir, çünkü sağlıkta yaşa bağlı kardiyovasküler değişiklikler ile hastalığın altında yatan spesifik patofizyolojik mekanizmalar arasında etkileşimler meydana gelmektedir. Kardiyovasküler yapılarda yaşa bağlı değişikliklerin ve fonksiyonların anlaşılması, kardiyovasküler tedavinin etkili ve verimli bir şekilde önlenmesi ve tedavisi için gereklidir (224).

Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde erkeklerin KAH gelişimine kadınlara oranla 3 kat daha fazla yatkın olduğu rapor edilmektedir (225). Ülkemizde yürütülen TEKHARF çalışmasında da erkeklerde koroner kalp hastalığının kadınlara oranla daha yüksek düzeylerde görüldüğü bildirilmiştir (19). Kuzey Amerika araştırmaları, Kanadalı erkeklerde KVH oranının %5,4, kadınlarda % 4,6 olduğunu ABD'de ise

erkeklerde % 8,4, kadınlarda %5,6 oranında olduğu bildirilmiştir (226). Testesteron etkisiyle doğal immüitedeki artışa bağlı inme, infarktüs gibi KVH komplikasyonlarının erkeklerde daha fazla görüldüğü ve PMNL'lerin periodontal hastalıktaki koruyucu rolü dikkate alındığında erkek cinsiyetinin iki hastalık için de ortak risk faktörü olması beklenen bir sonuçtur.

Östrojenin KVH'lerdeki koruyucu rolünün menapozda artan spesifik immün cevapla ortadan kalkması ve kadınlarda artan kardiyovasküler komplikasyonlar çalışma popülasyonumuzdaki farklı yaş ve cinsiyet dağılımlarını destekleyen mekanizmalar olarak sunulabilir (227, 228). Çalışmamızda da KVH'li kadınların yaş ortalaması olan 57,47 (veri gösterilmedi) değeri dikkate alındığında birçok kadının menapoz döneminde olması, kadınlarda menapozla artan KVH riskini desteklemektedir (41)

Çalışmamızda KVH'li bireylerin kontrol grubuna göre daha kilolu oldukları ve obez birey sayısının (sırasıyla VKİ>30; %42,2 ve %17,9) daha yüksek olduğu bulundu. Obezitenin KVH gelişimi için bir risk faktörü olduğu ve obez bireylerde daha çok KVH sorunlarının görülebileceği yapılan çalışmalarla açıklanmaktadır (229, 230).

Yağ dokusundan salınan ve hücreden hücreye sinyal taşıyan proteinler olan (231) adipokinler insülin düzeyinin kontrolü, yara iyileşmesi, enerji tüketimi gibi görevleri ile inflamasyonda da aktif rol almaktadırlar (232). Adipokinler arasında leptin, adiponektin, visfatin ve resistin gibi moleküllerin bulunmasının yanı sıra IL-6, TNF- α gibi sitokinler de bulunmaktadır. Visfatin, leptin ve resistin pro-inflamatuvar karakterli iken, adiponektin anti-inflamatuvar karakterlidir (233). Obezitede pro-inflamatuvar adipokinlerin üretiminde artış, anti-inflamatuvar adipokinlerin üretiminde azalma görülmektedir (234, 235). VKİ artışıyla birlikte akut miyokard infarktüsü geçiren bireylerde serum adiponektin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuş, aynı zamanda bu hastaların ağız sağlığı durumu kontrol grubundan daha kötü ve diş sayısı daha az olarak belirlenmiştir (236). Dolayısıyla çalışmamızda KVH'li grupta kontrol grubuna kıyasla obez birey sayısının yüksek olması beklenen bir sonuçtur.

Çalışma sonuçlarımıza göre öğrenim düzeyleri KVH ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık gösteren bir diğer parametredir. KVH grubundaki bireylerin %48'i ilkokul mezunu iken, kontrol grubundaki bireylerin %34,2'si lise, %31,6'sı önlisans veya lisans mezunu olan bireylerdir. Bu oranlar çalışmamızdaki sağlıklı kontrol grubunun eğitim seviyesinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. KVH için risk faktörleri (obezite, yüksek diyastolik kan basıncı, fiziksel hareketsizlik, yüksek serum kolesterol seviyesi vb.) nin eğitim düzeyi düşük kadın ve erkeklerde daha yüksek olma eğiliminde olduğu bildirilmektedir (237, 238). Bunun yanında, 2380 katılımcının katıldığı bir çalışmada eğitim düzeyi, gelir ve mesleğin bir dizi KVH risk faktörüne (sigara içimi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, HDL) olan katkısı incelendiğinde, eğitim düzeyi düşük olan bireylerin KVH risk faktörlerine daha çok sahip olduğu ve eğitim düzeyinin gelir seviyesi ile mesleğe oranla KVH risk faktörleri için daha güçlü ve tutarlı tahmin gücü verdiği rapor edilmiştir (239).

Hem periodontal hastalık hem de KVH için bir risk faktörü olan sigara (240), vasküler endotelial disfonksiyon ve hemostatik bozukluklar yaratarak KVH'leri tetiklemekte (241), nötrofil kemotaksisini ve bakteriyel plağa karşı konak yanıtını değiştirerek periodontal hastalıklara zemin hazırlamaktadır (242-244). Sigara içen bireylerde artmış lipid peroksidasyonuna bağlı malondialdehit ve ROS ile ilişkili total oksidan kapasite artışı ve total antioksidan kapasitedeki azalmaya bağlı olarak oksidatif stresteki yükselmenin KVH ve periodontitis ilişkisinin patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği bildirilmektedir (245-248). Çalışmamızdaki bireylerin sigara kullanım oranlarına bakıldığında KVH'li grubun %29,4'ünde hiç sigara içmeyen bireyler görülürken, kontrol grubunda bu oran %45,6 olarak bulunmuştur. Beklenildiği gibi; hiç sigara içmeyenlerin yüzdesi, KVH olmayan grupta daha fazla bulunmuştur. Bununla birlikte sigara kullanımını bırakan kişiler KVH grubunda %43,1 ile kontrol grubuna göre daha fazladır. Bu sonuç, mevcut hastalıklarından dolayı kendilerine getirilen sınırlamalar yüzünden KVH grubu bireylerinin sigara kullanımını bırakmış olmaları ile açıklanabilir.

Bulgularımıza göre salya hacmi istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte KVH'li grupta, kontrol grubuna kıyasla daha düşük seviyede (sırasıyla $2,38 \pm 1,32$ ml/10dk ve $2,67 \pm 1,00$ ml/10dk) bulundu. Bu durum KVH grubundaki

bireylerin kullandıkları antihipertansif ve diğer metabolik ilaçların, antikolinergik ya da semptomimetik sisteme olan etkileri ile açıklanabilir (249, 250).

Çalışmamızın kontrol grubunda dişlerini günde düzenli olarak 1 kez fırçalayanların oranı %58,2 olarak bulunmuşken, KVH grubunda düzensiz diş fırçalama oranı %68,2 olarak bulunmuştur. Bu sonuç KVH grubunun daha yaşlı ve eğitim seviyesinin daha düşük olduğu bireylerden oluşmasıyla açıklanabilir. Dişlerini hiç fırçalamayan veya nadiren dişlerini fırçalayan bireylerde, kötü oral hijyenin KVH ile ilişkili tromboemboli riskini arttırırken, kötü oral hijyenin C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen konsantrasyonlarında artışa neden olduğu bildirilmektedir (251).

Sonuçlarımıza göre KVH grubunda periodontitis prevalansı kontrol grubuna göre (sırasıyla, %73,5 ve %55,7) daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Aynı zamanda KVH grubundaki bireylerin mevcut diş sayısı ($22,23 \pm 5,13$) kontrol grubuna ($27,3 \pm 3,72$) kıyasla anlamlı derecede daha azdır. Yaş, cinsiyet, öğrenim düzeyi, VKİ, sigara kullanımı, oral hijyen alışkanlıkları gibi sosyodemografik faktörlerin hem KVH hem de periodontal hastalıklar için risk faktörü olduğu göz önünde bulundurulduğunda periodontal hastalık oranının KVH grubunda daha yüksek olması beklenen bir durumdur. Nitekim bozulmuş sosyodemografik (yetersiz oral hijyen, sigara, eğitim düzeyi) ve antropometrik (artmış VKİ ve azalmış salya hacmi vb.) özellikler ve yaşam kalitesi iki hastalık için de ortak risk faktörü olarak kabul edilmektedir (211).

Yapılan bir çalışmada daha az dişe sahip ve KAS değerleri yüksek bireylerde KAH gelişme riski kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur (252). Prospektif 5 kohort çalışmasının (86.092 hasta) meta-analizi, periodontitisli bireylerde KAH gelişme riskinin sistemik sağlıklı kontrol grubuna oranla 1,14 kat arttığını göstermiştir (116). Kesitsel çalışmalarda ise KAH prevalansı, periodontitisli bireylerde periodontitis olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (116). Kohort çalışmaları <10 dişi olan hastalarda 1.24 kat artmış KAH gelişme riski rapor ederken, mevcut diş sayısı ile KAH sıklığı arasındaki ilişkinin önemli olduğu belirtilmektedir (116).

Çalışma popülasyonumuzu Isparta ve çevre bölgelerinde yaşayan bireyler oluşturmaktadır. Bölgemizin endemik florozis bölgesi olması nedeniyle, çalışma

popülasyonumuzda dental florozise yönelik incelemeler de yapılmıştır. Florozisli bireylerde, florozisi olmayanlara kıyasla daha az plak birikimi ve dişeti kanaması olduğu rapor edilmiştir (253, 254). Ayrıca içme suyundaki flor konsantrasyonu arttıkça diş yüzeylerinde plak birikiminin azaldığı gösterilmiştir (255). Yüksek flor konsantrasyonu içeren diş macunlarında, plak biyofilminin metabolik ve fizyolojik yollarını inhibe ettiği (256), mine yüzeylerindeki pörözite artışına rağmen florozisli dişlerin plak birikiminin, florozisin bulunmadığı dişlere göre daha az seviyede olabileceği belirtilmektedir (253).

Florozis ve KVH ilişkisi değerlendirildiğinde bazı çalışmalar florozisin KVH için de koruyucu olabileceği fikrini desteklemektedir (257-259). Bununla birlikte florun aortik vasküler duvarlarda biriktiği ve florür alımı ile koroner kalsifikasyon arasında önemli bir ilişki olduğu (260) ve florozisli bireylerin bradikardi gösterdiği bildirilmiştir (261). Dental florozis hastalarının elektrokardiyogramlarında yapılan bir çalışmada, % 29,5'inde anormal kalp ritmi görüldüğü ve % 12,8'inin miyokard fonksiyonunda azalma görüldüğü rapor edilmiştir (262). Isparta'da yapılan aort sertliği indeksleri, aort gerilim, aort gerilebilirliğinin ve aort gerilme indeksinin hesaplandığı bir çalışmada, aort gerilimi ve aort gerilebilirliğinin florozis hastalarında kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu, buna karşın, florozis hastalarında kontrollere göre anlamlı derecede yüksek aort gerilme indeksinin olduğu gözlenmiştir. Çalışma sonuçları, endemik florozisli hastalarda, yükselen aortanın (aorta ascending) elastik özelliklerinin bozulduğunu göstermektedir (263). Literatürdeki bu çelişkili sonuçlar ışığında, çalışmamızdaki KVH'li bireylerin %94,1'inin dişlerinde florozis görülmezken kontrol grubunun %96,2'sinde florozis görülmemiştir. Sonuçlarımız istatistiksel bir anlam ifade etmemekle birlikte KVH grubundaki bireyler daha yüksek oranda dental florozise sahiptir. Florozisin nötrofil fonksiyonları (264) ve dolayısıyla periodontal ve KVH patogenezindeki rolleri dikkate alındığında, dental ve sistemik florozisin, EPA ve DHA ilişkili omega-3 seviyelerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda KVH ve kontrol grupları balık yeme alışkanlıkları açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Bunun yanında takviye edici gıda olarak omega-3 tableti kullanan çok

az sayıda bireyin (n=10), düzensiz kullanım bildirmeleri sebebiyle harici omega-3 tableti kullanımını çalışmamızın istatistiksel analizlerine dahil edilmemiştir.

Günlük diyetle ya da terapötik olarak alınan omega-3 miktarlarının EPA ve DHA patogenezi olan etkilerinin değerlendirileceği çalışmalar, eksojen omega-3 alımı ile total omega-3 miktarlarının hesaplanabilmesine yönelik standardize edilmiş spesifitesi yüksek ölçüm metodlarının geliştirilebilmesine olanak sağlayabilecektir.

Kesitsel bir çalışma dizaynı ile oluşturduğumuz popülasyonumuzda KVH klinik fenotipleri değerlendirildiğinde, KAH'lı (n=84), hipertansiyonlu (n=68), hiperlipidemili (n=60) ve tip 2 diyabetik (n=35) hasta olduğunu görmekteyiz. Hiperlipidemi ile ilişkili kan lipoproteinlerine ek olarak pro-inflamatuvar sitokin seviyelerindeki artış dikkate alındığında, bozulmuş lipid metabolizmasının gerek aterogenez ile ilişkili KVH gerekse periodontal patogenezideki önemi dikkat çekmektedir (62, 265). Nitekim popülasyonumuzda hiperlipidemili birey sayısının diyabetik birey sayısına oranla neredeyse iki kat yüksek olduğunu görmekteyiz.

Hiperlipidemide lipoprotein lipaz aktivitesindeki azalmalara bağlı olarak hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve pro-inflamatuvar sitokin düzeylerinde görülen artışlar katabolik bir durum yaratarak pek çok diyabetik komplikasyona sebep olabilmektedir (266). Nitekim KVH ve periodontal hastalık ile ilişkili artmış monositik fenotipe ve diyabetin özellikle KAH ile ilişkili majör komplikasyonlarında hiperglisemiden ziyade hiperlipidemi üzerinde durulması hiperlipidemisinin KVH açısından önemini destekleyen bulgular olarak sunulabilir (266)

Çalışma popülasyonumuzda ilaç kullanım oranları değerlendirildiğinde KAH grubunda antihiperlipidemik ilaç kullanım oranı (%59,5), antidiyabetik ilaç kullanımına (%31) oranla yüksektir. Diyabetik grupta da hiperlipidemik gruba benzer şekilde antihiperlipidemik ilaç kullanım (sırasıyla %77,1 ve %96,7) oranı yüksektir.

Kolesterol düşürücü ilaçlar olarak bilinen statinler günümüzde KAH ve hiperlipidemi tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ajanların anti-oksidan, anti-proliferatif ve anti-inflamatuvar özellikleriyle gösterdikleri pleiotropik altın standart etki, özellikle lipoksin üretimindeki artışı indüklemesiyle açıklanmıştır

(267). Periodontal konak modülasyonu açısından da değerlendirildiğinde, statin gibi antihiperlipidemik stratejilerin geliştirilmesi, endojen lipoksin analogları olan omega-3'lerin sentezini arttıran terapötik yaklaşımların da KVH ve periodontal hastalıktaki rollerinin önemli bir kanıtı olabilir (268, 269).

Bulgularımıza göre klinik periodontal parametreler açısından değerlendirildiğinde, KVH grubu kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı Pİ, Gİ, SK%, CD ve KAS değerleri göstermiştir. Sonuçlarımız KVH'li bireylerde sistemik sağlıklı kontrol grubuna göre artmış klinik periodontal parametreler gösteren çalışma sonuçları ile uyumludur. KAH'lı (223, 270, 271), hiperlipidemik (265, 272, 273) ve diyabetik (274-276) bireylerde sistemik olarak sağlıklı kontrol gruplarına göre artmış klinik periodontal parametreler rapor edilmektedir. Orta ve kötü metabolik kontrollü KVH'li (277) ve statin kullanan kötü metabolik kontrollü (278, 279) bireylerde periodontal tedaviyi takiben 3. ayda gözlenen klinik periodontal parametreler ve metabolik kontroldeki düzelmeler (280) KVH ve periodontal hastalık ilişkisinin çift yönlü olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır.

Yukarıda tartışılan artmış risk faktörlerine ek olarak, KVH'li bireylerde artmış inflamatuvar fenotipe bağlı olarak bozulmuş veya artmış nötrofil fonksiyonu (9), yüksek ROS (9), IL-6, CRP ve TNF-a seviyeleri (9) ve azalmış endotelial nitrik oksitinin yanı sıra özellikle çoklu doymamış yağ asitlerinin oranındaki azalma düşük dereceli sistemik inflamatuvar bir durum yaratmaktadır (281). Çoklu doymamış yağ asitlerindeki azalma ile ilişkili sınırlandırılmayan nötrofil ve lökosit artışı, artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan içerik KVH ve periodontal hastalıkta oksijen bağımlı yıkım mekanizmalarına bağlı doku hasarından sorumlu tutulmaktadır (9). Miyokard infarktüsü geçirmiş periodontal hastalıklı bireylerde salya matriks metalloproteinaz 8 seviyelerinde (282), KVH ve periodontal hastalık varlığında serum amiloid A (283, 284) , CRP (285) ve lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 gibi lipoprotein ilişkili akut faz reaktanlarında (286) gözlenen önemli artışlar her iki hastalık için ortak risk faktörlerinden bağımsız olarak mekanistik ortak bir patogenezi desteklemektedir (15).

Çalışma sonuçlarımıza göre KVH'li gingivitisli bireylerde LY, HGB, HCT ve HDL değerleri periodontitis grubuna göre anlamlı artış gösterirken, NLR oranı KVH'li periodontitisli grupta gingivitisli gruba göre anlamlı artış göstermiştir

Beyaz kan hücrelerinin sayısı, KVH'lerin ve çeşitli nedenlerden dolayı ölümlerin bağımsız bir belirleyicisidir ve şu anda geleneksel KVH risk faktörleri ile tanımlanamayan yüksek riskli bireyleri tanımlayabilir (287). Yapılan bir çalışma 8269 hastanın LY değerinin, hastaneye başvuran hastalarda ölüm ve kalp yetmezliği ile ilişkili olduğu sonucunu sunmuştur (288). Lökositler ve özellikle nötrofiller aterogenez ve aterotrombozda merkezi bir rol oynamaktadır (289). Bu nedenle NLR, yakın zamanda gelecekteki KVH'ler için risk altında olan bireyleri belirleyen potansiyel bir yeni biyobelirteç olarak ortaya çıkmıştır (290-295). NLR, bilinen çeşitli risk faktörlerini kontrol ettikten sonra bile, NE'ye kıyasla KVH'nin daha iyi bir tahminicisidir (296).

Nötrofil ve lenfositler ile oluşturulan doğal ve kazanılmış immün cevapların periodontal patogeneze de kilit rol oynadığı bilinmektedir (180, 297, 298). Bölümümüzde yapılan bir tez çalışmasında periodontitis için kazanılmış risk faktörlerine sahip bireylerde salya lipoksin, NE, LY ve NLR seviyeleri değerlendirilmiş, Doğan ve arkadaşları tarafından NLR'nın periodontal hastalık-sistemik hastalık ilişkisinde bir belirteç olabileceği ilk kez rapor edilmiştir. Araştırmacılar hiperlipidemik periodontitisli bireylerde, periodontitis olmayan bireylerle kıyasla artmış NLR seviyesi rapor etmişlerdir (184). Bununla birlikte Loos ve ark. NE sayısını periodontitisli bireylerde, periodontal açıdan sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek düzeyde bulurlarken, LY sayısında gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır (299). Shi ve ark. nin çalışmasında ise AP'li bireylerde, periodontal sağlıklı kontrol grubuna kıyasla artmış NE, azalmış LY oranları bildirilmiş ve 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (300).

Kanda demir ve oksijenin bağlanması ve dokulara taşınmasında eritrositlerin yapısında yer alan HGB, KVH'nin tespitinde önemli bilgiler sunmaktadır. Özellikle glikolize formu olan (HbA1c) hem DM'nin tespiti ve kontrolünde hem de KVH ile

ilişkili olarak kullanılmaktadır (301). HCT ise, tam kanda eritrositlerin kapladığı nispi hacmin yüzde olarak bir ölçüsüdür (302).

Son zamanlarda periodontitisin hafif bir anemi formuyla sonuçlanabilecek bir hastalık süreci olup olmadığı incelenmiştir (303) ve kronik hastalık anemisi olgusu tanımlanmıştır (304, 305). Kronik hastalık anemisi bir anemi şeklidir ve kronik enfeksiyonlar, kronik inflamatuvar süreçler veya tümör oluşumu sırasında ortaya çıkmaktadır (302). Hutter ve ark. (303), 71 orta dereceli periodontitis hastasında, 39 şiddetli periodontitis hastasında ve 42 sağlıklı kontrolde kırmızı kan hücresi parametrelerini araştırmıştır. Raporları periodontitis hastalarında daha düşük HGB ve HCT değerleri izlendiğini göstermiştir. Periodontal tedavinin HGB seviyelerinde ve eritrosit sayısında önemli bir artışa yol açtığını gösterilmiştir (306). Japon popülasyonunda yapılan bir çalışmada ise 1 yıllık takipte periodontal hastalığında ilerleme gözlenen hastaların serum HGB ve HCT değerlerinde anlamlı düzeyde azalmalar bildirilmiştir (307). Bununla birlikte, Wakai ve ark, HGB ve periodontal parametreler arasında bir ilişki belirlememişlerdir (308). Çalışma sonuçları genellikle HGB ve HCT değerlerinin periodontal durumdan etkilendiğini göstermektedir. Buna paralel olarak çalışmamızda KVHp grubunda görülen HGB ve HCT değerlerindeki azalmalar genel olarak literatürü destekler niteliktedir.

Çalışma sonuçlarımızda KVHp grubunda, KVHg grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük seviyede bulunan bir başka sistemik parametre ise HDL'dir. HDL'nin; kolesterolün perifer dokulardan karaciğere taşınması, LDL'nin oksidasyondan korunması, lipoprotein fosfolipaz A2, serum amiloid A ve CRP gibi akut fosfolipaz medyatörlerinin kontrolü ve nitröz oksit üretiminin arttırılması ile ilişkili profibrinolitik, vazoprotektif, anti-inflamatuvar ve anti-trombotik etkileri dikkate alındığında aterogenez ve klinik etkileri ile ilişkili KVH patogenezindeki rolü çok büyük önem kazanmaktadır (309, 310). Düşük HDL seviyelerinin KVH artışına sebep olduğu (311) ve kadınlarda HDL seviyesinin 50 mg/dl'den daha az olmasının kardiyovasküler sebepli mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir. (312). Erkeklerde ise 40 mg/dl'den daha az olan HDL düzeyleri artmış risk ile ilişkilidir (313). Günümüzde TK ve HDL, monosit ve HDL arasındaki oransal değerlerin KVH patogenezi ile ilişkili en önemli klinik fenotip

biyobelirteçleri olması HDL'nin inflamasyon patogenezindeki pleiotropik etkilerini desteklemektedir (57, 314).

Periodontal hastalık patogenezinin PMNL ile başlatılan doğal immünitinin mononükleer hücre infiltrasyonu ve spesifik immüniteyle devam eden bir doku yıkım süreci olduğu ve inflamatuvar hücre etkileşimlerinin hücre membranlarının yapı taşı olan fosfolipid tabaka yüzey reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirildiği dikkate alındığında, bozulmuş lipid metabolizmasının periodontal hastalık patogenezindeki önemi de çok büyük önem kazanmaktadır. Nitekim hiperlipidemili bireylerde artmış klinik periodontal parametreler (272) ve periodontal hastalıklı bireylerdeki yüksek serum lipid profili iki hastalık ilişkisinde hiperinflamatuvar monositik fenotipi içeren ortak bir patogenezi de desteklemektedir (315). Periodontitis hastalarında, kontrol gruplarına kıyasla azalmış HDL, artmış TRG ve LDL düzeyleri bildirilmektedir (316-319). Fentoğlu ve ark. (265, 286) diyet önerilen orta ve iyi metabolik kontrollü hiperlipidemik ve statin önerilen kötü metabolik kontrollü hiperlipidemik bireylerde TK/HDL oranı ile Gİ, CD, SK% ile anlamlı pozitif korelasyon bildirmişlerdir. Araştırmacılar statin kullanımına rağmen hiperlipidemik-periodontal hastalıklı bireylerde klinik periodontal ve sistemik parametrelerdeki önemli artışı lipidlerin kantitatif değerlerinden ziyade lipid metabolizmasındaki bozulmanın şiddeti ile açıklamaya çalışmışlardır.

Ülkemizde artmış KVH oranı Türk toplumunun genetik olarak düşük HDL düzeylerine sahip olması ile açıklanırken (320), San Fransisco'da yaşayan Türklerde yapılan çalışmalar Türk popülasyonunda düşük HDL genotipini desteklemektedir (321, 322). HDL'nin KVH ve periodontal hastalıkta koruyucu olduğu ve inflamatuvar hastalıklardaki düşük seviyeleri dikkate alındığında çalışmamızda KVH ve periodontitis mevcudiyetinde düşük HDL seviyeleri iki hastalık patogenezinde inflamasyonun rolünü desteklemekle birlikte, popülasyonumuz ile ilişkili genotip/fenotip etkileşimlerinin de bir göstergesi olarak düşünülebilir.

Klinik kan parametreleri açısından (LY, HGB, HCT ve HDL) değerlendirildiğinde KVH'li bireylerde gingivitis grubunda periodontitis grubuna göre gözlenen anlamlı artışlar, periodontal ve metabolik hastalık ilişkisinde ataşman kaybıyla klinik olarak ortaya çıkan nihai sonuçtan (periodontitis) ziyade gingival

inflamasyondaki artışın önemini destekleyen bulgulardır. Nitekim gingivitis varlığında diyet önerilen orta metabolik kontrollü hiperlipidemili bireylerde, statin önerilen hiperlipidemili ve sistemik olarak sağlıklı kontrol gruplarına göre sistemik ve lokal inflamatuvar belirteçlerdeki artış (265, 286) KVH ve periodontal hastalık ilişkisinde inflamasyon aracılıklı mekanizmayı desteklemektedir.

Souçlarımıza göre salya protektin seviyesi sistemik sağlıklı kontrol grubunda, KVH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken, salya maresin seviyesi KVH grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olmayan bir artış göstermiştir.

Araşidonik asit COX yolunun ilk ürünleri olan prostanoidler (PG ve LT'ler) pro-inflamatuvar etkileriyle inflamasyonu başlatırken, ileri aşamalarda vasküler ve endotel iki LOX molekülünün bir AA metaboliti ile etkileşimi ile ortaya çıkan lipoksinler, endojen omega-3 metabolitlerinin prekürsörleri olarak rol oynarlar. DHA'dan üretilen protektinler ve maresinler ise EPA'dan üretilen RvE ve DHA'dan üretilen RvD serilerinden sonra akut inflamasyonda ileri basamak inflamasyon çözücülerinin son familyasındandır. İleri basamak anti-inflamatuvar etkileri, pro-inflamatuvar sitokinlerin ortamdan uzaklaştırılması, epitel hücrelerinden PMNL temizlenmesinin artışı, apoptotik PMNL'lerin fagositozunun arttırılması ve lenfatikler yoluyla inflamasyon debrisinin temizlenmesi esasına dayandığı dikkate alındığında (129) bu omega-3 serilerinin KVH ve periodontal hastalık patogenezlerini çok daha iyi yansıtabilecek biyobelirteçler olabileceği düşüncesiyle çalışmamızda KVH ve periodontal hastalık ilişkisinde salya protektin ve maresin seviyelerini değerlendirdik.

Oral ekosistemin sıvı ortamı olarak kabul edilen salya, serum bileşenlerine benzeyen bir gingival oluk sıvısı karışımıdır ve tükürük bezleri tarafından üretilmektedir (323). Günümüzde uyarılmamış total salya nitelik ve nicelik açısından organizmanın genel sağlık ve hastalık durumunu yansıtmakla birlikte inflamatuvar hastalık mekanizmalarının değerlendirilmesi açısından yararlı bilgiler sunabilmektedir (324, 325). Toplanması ve saklanması kolay olması, serum ve DOS eldesi gibi invaziv olmayışı periodontal hastalıkların takibi ve yeni tedavi stratejilerinin gelişimi için etkili bir araç olarak kullanılabilmesi yönündeki yaklaşımları desteklemektedir (326). Bu sebeplerden dolayı çalışmamıza katılan

bireylerde, protektin ve maresin seviyeleri total salya örnekleri üzerinden değerlendirilmiştir.

Test ve kontrol grupları, periodontal tanıya göre gruplandırıldığında salya protektin seviyeleri Sg ile Sp gruplarında, KVHg ve KVHp gruplarına kıyasla artarken ($p<0,05$), maresin seviyeleri periodontitisli gruplarda (KVHp ve Sp) gingivitisli gruplara (KVHg ve Sg) göre yüksektir ($p>0,05$). Çalışmamız KVH ve periodontal hastalık ilişkisinde salya maresin ve protektin seviyelerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu nedenle sonuçlarımız kendi içinde tartışılmaya çalışılacaktır.

Fentoğlu ve arkadaşları TÜBİTAK tarafından desteklenen ‘Hiperlipidemi ve Periodontal Hastalık İlişkisinin Çift Yönlü Değerlendirilmesi’ başlıklı proje sonuç raporunda hiperlipidemi ve periodontal hastalık varlığında DOS LXA4/PGE2 oranında periodontal hastalık şiddetiyle orantılı bir azalma bildirmişlerdir (327). Bölümümüzde yapılan bir çalışmada serum LXA4 seviyeleri sistemik sağlıklı periodontitisli grupta, periodontitis olmayan kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (184).

Elabdeen ve ark. AP’li bireylerde omega-3 ve omega-6 oranlarını değerlendirdikleri bir çalışmada, AP’li bireylerde, kontrol grubuna kıyasla DOS’nda LXA4, RvD1, RvD2, salya ve serum LXA4, serum PD1, RvD2 ve maresin seviyelerinde anlamlı olmayan artışlar bildirmişlerdir (159).

Yapılan bir deneysel çalışmada, *P. gingivalis* ile uyarılmanın ardından dokulara lökosit infiltrasyonunun başladığı, PGE2 seviyelerinde artış olduğu, stabil lipoksin analogu uygulamasının ardından bölgeye PMNL akışının durduğu ve PGE2 seviyelerinin azaldığı, sağlıklı bireylerin aksine, sadece LAP’lı bireylerde PMNL’lerin LXA4 üretimi gerçekleştirdiği belirtilmiştir (328). Sigara içen ve içmeyen GAP, KP ve gingivitisli bireylerde DOS LXA4 seviyelerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise; sigara içmeyen GAP’lı bireyler ve sigara içmeyen KP’li bireyler, sigara içen GAP ve KP’li gruba göre anlamlı derecede yüksek LXA4 seviyeleri göstermişlerdir. En düşük LXA4 seviyeleri GAP’lı bireylerde görülürken en yüksek seviyeler gingivitisli bireylerde görülmüştür (186). Sistemik olarak sağlıklı bir popülasyonda yürütülen bir çalışmada, periodontitisli

grupta, periodontal sağlıklı kontrol grubuna göre serumda anlamlı olarak daha yüksek LXA4 seviyeleri bildirilmiştir (184). Buna karşın DOS'ta LXA4 seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmada periodontal açıdan sağlıklı bireylerde, KP'li bireylere kıyasla LXA4 seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (185).

Literatürdeki bu çelişkili sonuçlar yorumlarımızı güçleştirmekle birlikte organizmadaki biyolojik dengenin sürdürülebilirliğinin yapım ve yıkım mekanizmaları arasındaki denge ile sağlanabildiği dikkate alındığında ileri basamak inflamasyon çözücü lipit medyatörlerinin inflamatuvar hastalık patogenezindeki rollerinin çok daha büyük önem kazanabileceği belirtilebilir. Nitekim inflamatuvar hastalıklarda ROS ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin oksidan sistemler lehine bozulması ile oluşan oksidatif stres, periodontal ve sistemik hastalık ilişkisinde serum, salya ve / veya DOS'unda azalmış (329, 330) ya da artmış (330-332) total oksidan ya da antioksidan kapasitenin farklı klinik bulgularını sergileyebilmektedir.

Çalışma bulgularımıza göre sistemik sağlık ve periodontal sağlıktan sistemik ve periodontal hastalığa doğru gidildikçe salya protektin seviyelerindeki düşüş ve klinik periodontal parametreler ile anlamlı negatif korelasyonlar (Pİ, Gİ, SK%, KAS) protektinin KVH ve periodontal hastalık ilişkisindeki koruyucu rolünün bir kanıtı olarak sunulabilir. Maresin seviyeleri açısından düşünüldüğünde ise KVH ve periodontal hastalık durumundaki artışlar ve klinik periodontal parametreler (Pİ, Gİ, SK%, CD, KAS) ile anlamlı pozitif korelasyonlar maresinin gingivitisten periodontitise geçişte ya da oluşan periodontitisteki yıkımı durdurmaya yönelik bir etkisi olarak yorumlanabilir. Nitekim KVH grubunda, maresinin LY, HGB, HCT ile anlamlı negatif, RDW ve PLR ile pozitif korelasyonu, peridontitis grubunda gingivitis grubuna göre NLR oranındaki anlamlı artış bu yorumlarımızı desteklemektedir.

Her ne kadar gingivitis artmış lenfositik aktivite ve plazma hücre infiltrasyonunun yoğun olarak gözlemlendiği bir kronik hastalık olarak kabul edilse de hastalık patogenezine bakıldığında başlangıç lezyonu ile artan nötrofil aktivasyonu akut bir tabloya işaret etmektedir. Akut inflamasyonun bütün inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi periodontal hastalıkta da koruyucu bir rol oynadığı ve

nötrofil apoptozisi ile makrofaj ve lenfositik aktivasyonun sınırlandırılmaya çalışılarak akut durumdan kronik tabloya (aterom plak ya da gingivitis oluşumu) geçişin engellenmesi ya da var olan kronik hadisenin ilerlemesiyle oluşan doku kaybının (aterom plak rüptürü ya da periodontitis) sınırlandırılması (yani inflamasyonun çözülmesi) hastalık patogenezi belirleyen temel nokta olarak görülmektedir. Periodontitis ve gingivitisin artmış monositik ve lenfositik aktivasyonla ortak bir patogenezi paylaştığı ancak erken lezyondan yerleşik (gingivitis) ya da ilerlemiş (periodontitis) lezyona geçiş ve kliniğe yansıma süreçlerinin öngörülemezliği dikkate alındığında, sonuçlarımız şaşırtıcı değildir.

Burada sıklıkla göz ardı edilen endojen lipoksin analogları olan omega-3'lerin gingivitisten periodontitise geçişin engellenmesinden ziyade doğal immün cevapla yaşanan akut süreci destekleyerek lenfositik infiltrasyonla artan monositik fenotipi indirmek olduğudur. Nitekim sulkuler epitelin sürekli bakterilerle temasta olması ve birleşim epitelinin sulkusa nötrofil göçüne izin vermesi bir miktar inflamasyonun gözlemlendiği; çoğu zaman klinik olarak sağlıklı bir durumu yansıtabilmektedir.

Çalışmamızın kesitsel olması, KVH'li popülasyonumuzun çoklu klinik fenotipleri ve buna bağlı olarak farklı ilaç kullanımları; özellikle KVH ve sistemik sağlıklı kontrol gruplarında periodontal tanıya göre oluşturulan alt gruplardaki sınırlı örneklem büyüklüğü, omega-3 metabolitlerinin farklı numune (DOS, serum, salya) ve ölçüm yöntemleri (lipid chromatografi, ELISA) gibi faktörler yorumlarımızı güçleştiren bazı unsurlardır. Çalışma popülasyonumuzun tek bir merkezden oluşturulması, KVH klinik fenotiplerinin tıbbi tanı testleri (anjyografi ve/veya metabolik biyokimyasal analizler) ile belirlenmiş olması, her iki hastalık açısından bağımsız ortak co-founding faktör olarak yaşı kovaryete ederek sunduğumuz bulgularımızda maresin ve protektin değerlerinin sistemik ve periodontal durumdan etkilenmemiş olması, hipotezimiz ve sonuçlar arasındaki ilişkiye yönelik yorumlarımızı güçlendirmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

KVH ve periodontal hastalık ilişkisinde endojen omega-3'ler olarak protektin ve maresin seviyelerini kesitsel olarak değerlendirdiğimiz çalışmamızda;

- KAH, hipertansiyon, hiperlipidemi ve tip 2 DM sırasıyla en sık gözlenen KVH klinik fenotipleridir.
- KVH'li bireyler düşük sosyodemografik özellikler ve artmış klinik periodontal parametreler göstermişlerdir.
- KVH'li gingivitisli bireylerde LY, HGB, HCT ve HDL değerleri periodontitis grubuna göre anlamlı artış göstermiştir.
- KVH'li periodontitisli grupta NLR oranı gingivitisli gruba göre anlamlı artış göstermiştir.
- KVH'li bireyler sistemik sağlıklı kontrol grubuna göre azalmış salya protektin ve artmış salya maresin seviyeleri göstermişlerdir.
- KVH'li bireyler kontrol grubuna göre gingivitis mevcudiyetinde azalmış salya protektin seviyeleri, periodontitis mevcudiyetinde ise artmış salya maresin seviyeleri göstermişlerdir.
- Salya protektin seviyesi sistemik olarak sağlıklı ve gingivitisli grupta en yüksek seviyede iken, salya maresin seviyesi KVH'li ve periodontitisli grupta en yüksek seviyededir.
- Çalışma popülasyonumuzda klinik periodontal parametreler salyanın protektin seviyeleri ile negatif, maresin seviyeleri ile pozitif ilişki gösterirken, protektin ve maresin ilişkisi negatif yöndedir.

Sonuçlarımız yaşam kalitesi ve başarılı yaşlanma için altın standart olarak kabul gören omega-3'lerden son nesil endojen omega 3'ler olarak bilinen protektin ve maresinlerin KVH ve periodontal hastalık ilişkisinin patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir. Bu bağlamda çalışmamız bu endojen pleiotropik ajanların kardiyovasküler ve periodontal konak modülasyonundaki

yerlerinin belirlenmesine yönelik çalışmalara ışık tutması bakımından öncü ve önemli olabilecektir.

KVH ve periodontal hastalığın multifaktöriyel epigenetik karakteri ve endemik faktörlerle ilişkili genotip-fenotip etkileşimleri dikkate alındığında, endojen omega-3 sentezine yönelik EPA ve DHA ilişkili polimorfizm ve mutasyonların değerlendirilmesine yönelik genetik bazlı çalışmalar omega-3'lerin her iki hastalıktaki patogenetik rolünün belirlenmesi bakımından önemlidir.

Ülkemizin farklı merkezlerinde KVH ve periodontal hastalığın farklı fenotiplerine sahip daha geniş popülasyonlarda ve kohort dizaynları ile yürütülecek analitik çalışmaların yanı sıra, oluşturulacak deneysel hayvan modelleri ile diyetle alınan omega-3 miktarlarının da hesaplanabileceği yüksek spesifikiteli ölçüm metodlarının geliştirilmesine yönelik çalışmalarla ortaya konulacak sonuçlar omega-3'lerin her iki hastalık patogenezindeki rollerine çok daha fazla kanıt sağlayabilecektir.

Periodontal hastalık ve KVH ilişkisinde omega-3'ler gibi ileri basamak inflamasyon çözücü endojen mekanizmaların aydınlatılması, iki hastalığın önlenmesi ve tedavisinde yeni konak modülasyon stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlarken, kardiyovasküler ve periodontal hastalıklı bireylerde yaşam kalitesini arttırmaya yönelik olarak halk sağlığı adına da önemli bir adım oluşturabilecektir.

7. ÖZET

Kardiyovasküler ve Periodontal Hastalıklı Bireylerde Omega-3 Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Kardiyovasküler ve periodontal hastalıklar dünyada yaygın olarak gözlenen “inflamasyon fenomeni” ile ortak bir patogenezi paylaşan önemli halk sağlığı patolojileridir. Literatürde iki hastalık ilişkisini değerlendiren çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte kardiyovasküler ve periodontal hastalıklı bireylerde omega-3 seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile amacımız; geniş kapsamlı bir popülasyonda, günümüz konak modülasyonunda altın standart olarak kabul gören omega-3’lerden protektin ve maresin seviyelerinin değerlendirilmesidir.

Çalışmamıza SDÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Poliklinikleri’ne başvuran yaşları 30-82 arasında değişen KVH’ye sahip ve sistemik olarak sağlıklı toplam 181 (123 erkek ve 58 kadın) birey dahil edildi.

Test ve kontrol gruplarındaki bireylere ait sosyodemografik ve antropometrik özellikler ve KVH’li bireylerin serum örneklerinden sistematik belirteçleri kaydedildi. Tüm bireylerden plak indeksi, gingival indeks, periodontal cep derinliği, sondlamada kanama yüzdesi ve klinik ataçman seviyesini içeren klinik periodontal ve radyografik değerlendirme yapıldı. KVH’li ve sistemik sağlıklı bireylerden total salya örnekleri alınarak salya protektin ve maresin seviyeleri ELISA yöntemi ile değerlendirildi. Verilerin analizinde SPSS 20.0 paket programı kullanıldı.

KVH grubu kontrol grubuna göre düşük sosyodemografik özellikler, artmış klinik periodontal parametreler gösterdi ($p<0,05$). KVH’li gingivitisli (KVHg) bireylerde LY, HGB, HCT ve HDL değerleri KVH’li periodontitis (KVHp) grubuna göre artış gösterirken ($p<0,05$), KVHp grubunda NLR oranı KVHg grubuna göre anlamlı artış gösterdi ($p<0,05$). KVH’li bireyler kontrol grubuna göre azalmış salya protektin ($p>0,05$) ve artmış salya maresin seviyeleri ($p<0,05$) gösterdiler. Salya protektin seviyesi sistemik olarak sağlıklı gingivitisli grupta en yüksek seviyede iken, salya maresin seviyesi KVHp grubunda en yüksek seviyede idi.

Çalışmamız omega-3’lerin kardiyovasküler ve periodontal konak modülasyonundaki yerlerinin belirlenmesine ve bu bireylerde yaşam kalitesinin arttırmaya yönelik çalışmalara ışık tutması bakımından öncü ve önemli olabilecektir. Böylece halk sağlığı adına da önemli bir adım oluşturabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyovasküler hastalık, periodontal hastalık, omega-3, protektin, maresin

SUMMARY

Evaluation of Omega-3 Levels in Patients with Cardiovascular and Periodontal Disease

Cardiovascular and periodontal diseases are important public health pathologies that share a common pathogenesis with the “inflammation phenomenon” commonly observed in the world. Although there are many studies evaluating the relationship between two diseases in the literature, there is no study evaluating the omega-3 levels in patients with cardiovascular and periodontal diseases. Our aim with this study; The evaluation of protectin and maresin levels in omega-3s considered as the gold standard in today's host modulation in a comprehensive population.

A total of 181 (123 male, 58 female) individuals with systemically healthy and CVD were included in this study. Sociodemographic and anthropometric features, clinical periodontal recordings (plaque index, gingival index, periodontal pocket depth, percentage of bleeding on probing and clinical attachment level) and systemic parameters of serum samples of the patients were evaluated. In total salivary samples the levels of protectin and maresin were evaluated by ELISA. SPSS 20.0 program was used for data analysis.

Patients with CVD showed low sociodemographic characteristics and increased clinical periodontal parameters compared to control group ($p < 0,05$). LY, HGB, HCT and HDL values were significantly higher in the patients CVD with gingivitis (CVDg) than in the CVD with periodontitis (CVDp) group ($p < 0,05$), whereas the NLR ratio in the CVDp group increased significantly compared to the CVDg group ($p < 0,05$). Patients with CVD showed decreased saliva protectin ($p < 0,05$) and increased saliva maresin levels ($p > 0,05$) compared to the control group. While the level of saliva protectin was the highest in the systemically healthy gingivitis group, the level of saliva maresin was highest in the CVDp group.

Our study may be pioneering and important in determining the place of omega-3s in cardiovascular and periodontal host modulation and guiding the studies to increase the quality of life in these individuals. Thus, it will be an important step for public health.

Key Words: Cardiovascular disease, periodontal disease, omega-3, protectin, maresin

8. KAYNAKLAR

1. Saini R, Saini S, Sharma S. Periodontal disease linked to cardiovascular disease. *Journal of Cardiovascular Disease Research*. 2010;1(3):161.
2. Katz J, Marc H, Porter S, Ruskin J. Inflammation, periodontitis, and coronary heart disease. *The Lancet*. 2001;358(9297):1998.
3. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *Journal of Periodontology*. 2013;84(4-s):S51-S69.
4. Teles R, Wang CY. Mechanisms involved in the association between periodontal diseases and cardiovascular disease. *Oral Diseases*. 2011;17(5):450-61.
5. Reddy MS, Geurs NC, Gunsolley JC. Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review. *Annals of Periodontology*. 2003;8(1):12-37.
6. Salvi GE, Lang NP. Host response modulation in the management of periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*. 2005;32:108-29.
7. Elkhoul A. The efficacy of host response modulation therapy (omega-3 plus low-dose aspirin) as an adjunctive treatment of chronic periodontitis (clinical and biochemical study). *Journal of Periodontal Research*. 2011;46(2):261-8.
8. 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. *Journal of Periodontal & Implant Science*. 2014;44(1):25-32.
9. Das UN. Lipoxins, resolvins, protectins, maresins, and nitrolipids: connecting lipids, inflammation, and cardiovascular disease risk. *Current Cardiovascular Risk Reports*. 2010;4(1):24-31.
10. Kantarci A, Van Dyke TE. Resolution of inflammation in periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2005;76:2168-74.
11. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2014;64(1):57-80.
12. Beck JD, Offenbacher S. Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *Journal of Periodontology*. 2005;76:2089-100.
13. Genco R, Offenbacher S, Beck J. Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. *The Journal of the American Dental Association*. 2002;133:14S-22S.
14. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, Genco R, Goldfine A, Libby P, et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of Periodontology*. 2009;80(7):1021-32.

15. Joshipura K, Wand H, Merchant A, Rimm E. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. *Journal of Dental Research*. 2004;83(2):151-5.
16. Demmer RT, Desvarieux M. Periodontal infections and cardiovascular disease: the heart of the matter. *The Journal of the American Dental Association*. 2006;137:S14-S20.
17. Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, Christen WG, Hennekens CH. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in US male physicians. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(2):445-50.
18. Collins DR, Tompson AC, Onakpoya IJ, Roberts N, Ward AM, Heneghan CJ. Global cardiovascular risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease in adults: systematic review of systematic reviews. *BMJ Open*. 2017;7(3):e013650.
19. Onat A, Can G, Yüksel H. TEKHARF, Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük. Ed. Onat A. Logos Yayıncılık İstanbul. 2017:20-28.
20. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology*. 2006;94(1):10-21.
21. Güleç S. Kalp damar hastalıklarında global risk ve hedefler. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2009;37:3-5.
22. Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW. Thematic review series: the immune system and atherogenesis. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease? *Journal of lipid research*. 2005;46(3):389-403.
23. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. 4th edition An HBJ International Edition, Vol.1, Chapter 36, 1106-1124, 1992.
24. Wang T, Palucci D, Law K, Yanagawa B, Yam J, Butany J. Atherosclerosis: pathogenesis and pathology. *Diagnostic Histopathology*. 2012;18(11):461-7.
25. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell and Tissue Research*. 2009;335(1):191.
26. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiological Reviews*. 2006;86(2):515-81.
27. O'Flaherty M, Sans-Menendez S, Capewell S, Jørgensen T. Epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease: scope of the problem and its determinants. *The ESC Textbook of Preventive Cardiology*. 2015:1.
28. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(5):310-8.
29. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362(6423):801.
30. Heinecke JW. Lipoprotein oxidation in cardiovascular disease: chief culprit or innocent bystander? *Journal of Experimental Medicine*. 2006;203(4):813-6.

31. Şendur MAN, Güven GS. Kardiyovasküler risk modelleri; ideal bir model var mı? Hacettepe Tıp Dergisi. 2010;41(3):171-8.
32. O'Donnell M, Chin S, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Interstroke investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761-75.
33. Dhingra R, Vasan RS. Age as a risk factor. *Medical Clinics*. 2012;96(1):87-91.
34. Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel J-P. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ*. 2001;323(7304):75-81.
35. Sniderman AD, Furberg CD. Age as a modifiable risk factor for cardiovascular disease. *The Lancet*. 2008;371(9623):1547-9.
36. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless L, Szklo M, Alzola C, et al. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *American Journal of Epidemiology*. 1991;134(3):250-6.
37. Mosca L, Barrett-Connor E, Kass Wenger N. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. *Circulation*. 2011;124(19):2145-54.
38. Kannel WB, Hjortland MC, McNAMARA PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Annals of Internal Medicine*. 1976;85(4):447-52.
39. Wallace R, Hoover J, Barrett-Connor E, Rifkind B, Hunninghake D, Mackenthun A, et al. Altered plasma lipid and lipoprotein levels associated with oral contraceptive and oestrogen use: report from the Medications Working Group of the Lipid Research Clinics Program. *The Lancet*. 1979;314(8134):111-5.
40. Jick H, Dinan B, Rothman KJ. Oral contraceptives and nonfatal myocardial infarction. *Journal of the American Medical Association*. 1978;239(14):1403-6.
41. Rosano G, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric*. 2007;10(sup1):19-24.
42. Maron, D.J., Ridker, P.M., Grundy, S.M., Pearson, T.A., 2008. Preventive strategies for coronary heart disease. In *Hurst's the Heart*, Chapter 51, V. Fuster, R.A., Walsh, R.A., O'Rourke, P., Poole-Wilson, eds. McGraw-Hill, New York. 1203-1234.
43. Lloyd-Jones DM, Nam B-H, D'Agostino Sr RB, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *Journal of the American Medical Association*. 2004;291(18):2204-11.

44. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(25):e50-e103.
45. Hawe E, Talmud P, Miller G, Humphries S. Family history is a coronary heart disease risk factor in the Second Northwick Park Heart Study. *Annals of Human Genetics*. 2003;67(2):97-106.
46. Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekens CH. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. *American Heart Association. Circulation*. 1992;86(5):1664-9.
47. Pagán K, Hou J, Goldenberg RL, Cliver SP, Tamura T. Effect of smoking on serum concentrations of total homocysteine and B vitamins in mid-pregnancy. *Clinica Chimica Acta*. 2001;306(1-2):103-9.
48. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(7):939-44.
49. Heitzer T, Ylä-Herttuala S, Luoma J, Kurz S, Münzel T, Just Hr, et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia: role of oxidized LDL. *Circulation*. 1996;93(7):1346-53.
50. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2011;343:d6898.
51. Gregg EW, Cheng YJ, Saydah S, Cowie C, Garfield S, Geiss L, et al. Trends in death rates among US adults with and without diabetes between 1997 and 2006: findings from the National Health Interview Survey. *Diabetes Care*. 2012;35(6):1252-7.
52. Dörtlemez Ö. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 1988; 2;5:149-150.
53. Gerstein HC, Werstuck GH. Dysglycaemia, vasculopenia, and the chronic consequences of diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2013;1(1):71-8.
54. Moebus S, Stang A, Möhlenkamp S, Dragano N, Schmermund A, Slomiany U, et al. Association of impaired fasting glucose and coronary artery calcification as a marker of subclinical atherosclerosis in a population-based cohort—results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Diabetologia*. 2009;52(1):81-9.

55. Lee KK, Fortmann SP, Fair JM, Iribarren C, Rubin GD, Varady A, et al. Insulin resistance independently predicts the progression of coronary artery calcification. *American Heart Journal*. 2009;157(5):939-45.
56. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes*. 2014;63(5):1738-47.
57. Kingsley CM, Gupta SC. How to reduce the risk of coronary artery disease: teaching patients a healthy life-style. *Postgraduate Medicine*. 1992;91(4):147-60.
58. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(18):1291-7.
59. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Annals of Internal Medicine*. 2003;138(1):10-6.
60. Öker N. Hipertansiyon ve Ateroskleroz Sorunu. *Haydarpaşa Numune Hastanesi Tıp Dergisi* 1986; 26:4.
61. Bozkırlı E. Dislipidemi Tanımı, Etiyolojisi ve Sınıflandırması. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology Special Topics*. 2018;11(1):6-9.
62. Nelson RH. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2013;40(1):195-211.
63. Stapleton PA, Goodwill AG, James ME, Brock RW, Frisbee JC. Hypercholesterolemia and microvascular dysfunction: interventional strategies. *Journal of Inflammation*. 2010;7(1):54.
64. Yüksel H. Derleme Aterosklerotik Kalp Hastalığından Primer ve Sekonder Korunmada Egzersizin Rolü. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 1992;20(3):186-92.
65. Akoumianakis I, Antoniadou C. The interplay between adipose tissue and the cardiovascular system: is fat always bad? *Cardiovascular Research*. 2017;113(9):999-1008.
66. Verbovovoy A, Pashentseva A, Sharonova L. Obesity and cardiovascular system. *Klinicheskaia Meditsina*. 2017;95(1):31-5.
67. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, et al. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans: a statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*. 1996;94(4):857-62.
68. Knoop, K. T., de Groot, L. C., Kromhout, D., Perrin, A. E., Moreiras-Varela, O., Menotti, A., & Van Staveren, W. A. (2004). Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *Journal of the American Medical Association*. 292(12), 1433-1439.

69. Hespel P, Lijnen P, Fagard R, Van Hoof R, Rosseneu M, Amery A. Changes in plasma lipids and apoproteins associated with physical training in middle-aged sedentary men. *American Heart Journal*. 1988;115(4):786-92.
70. Williams PT, Krauss RM, Vranizan KM, Wood PD. Changes in lipoprotein subfractions during diet-induced and exercise-induced weight loss in moderately overweight men. *Circulation*. 1990;81(4):1293-304.
71. Wang Y, Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids in Health and Disease*. 2017;16(1):132.
72. Donlon WC. Immunology in dentistry. *JADA* 1993; 100:220-231.
73. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontology* 2000. 2017;75(1):7-23.
74. Eke PI, Dye B, Wei L, Thornton-Evans G, Genco R. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *Journal of Dental Research*. 2012;91(10):914-20.
75. Akpınar A, Toker H, Çalışır M. Periodontoloji kliniğine başvuran hastalarda periodontal durum ve sistemik hastalıkların değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Dental Journal*. 2012;15(2):93-100.
76. Seymour G, Ford P, Cullinan M, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clinical Microbiology and Infection*. 2007;13:3-10.
77. Caton J, Quinones C. Etiology of periodontal diseases. *Current Opinion in Dentistry*. 1991;1(1):17-28.
78. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *Journal of Periodontology*. 1996;67:1041-9.
79. Dzink J, Tanner A, Haffajee A, Socransky S. Gram negative species associated with active destructive periodontal lesions. *Journal of Clinical Periodontology*. 1985;12(8):648-59.
80. Tanner ACR, Haffer C, Bratthall G, Visconti R, Socransky S. A study of the bacteria associated with advancing periodontitis in man. *Journal of Clinical Periodontology*. 1979;6(5):278-307.
81. Gamboa F, García D-A, Acosta A, Mizrahi D, Paz A, Martínez D, et al. Presence and antimicrobial profile of gram-negative facultative anaerobe rods in patients with chronic periodontitis and gingivitis. *Acta Odontológica Latinoamericana*. 2013;26(1):24-30.
82. Baltacıoğlu E. Konak Modülasyon Terapi Nedir, Periodontal Hastalıklarda Niçin Gereklidir? *Türkiye Klinikleri J Periodontol-Special Topics*. 2015;1(3):1-8.
83. Page RC, Schroeder HE. Periodontitis in man and other animals. A comparative review: S. karger; 1982.
84. Page RC, Altman LC, Ebersole JL, Vandesteen GE, Dahlberg WH, Williams BL, et al. Rapidly progressive periodontitis: A distinct clinical condition. *Journal of Periodontology*. 1983;54(4):197-209.

85. Page RC, Bowen T, Altman L, Vandesteen E, Ochs H, Mackenzie P, et al. Prepubertal periodontitis. I. Definition of a clinical disease entity. *Journal of Periodontology*. 1983;54(5):257-71.
86. American Academy of Periodontology. Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics. Consensus Report, Discussion Section I. Periodontal diagnosis and diagnostic aids: American Academy of Periodontology; 1989.
87. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology*. 1999;4(1):1-6.
88. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple IL, 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. *Journal of Periodontology*. 2018;89:S1-S8.
89. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2001;25(1):8-20.
90. Taichman N, Lindhe J. Pathogenesis of plaque-associated periodontal disease. In: Lindhe J.(ed): *Textbook of Clinical Periodontology*. 2nd ed. Munsgaard, Copenhagen. 1992:153-190.
91. Williams RC. Periodontal disease. *New England Journal of Medicine* 1990; 322:373-376.
92. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology*. 2015;15(1):30.
93. Kinane DF, Lindhe J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry. Pathogenesis of periodontitis* 1998; 189-225.
94. Ranney RR. Classification of periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 1993;2(1):13-25.
95. Schätzle M, Faddy MJ, Cullinan MP, Seymour GJ, Lang NP, Bürgin W, et al. The clinical course of chronic periodontitis: V. Predictive factors in periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 2009;36(5):365-71.
96. Flemmig TF. Periodontitis. *Annals of Periodontology*. 1999;4(1):32-7.
97. Genco R, Goldman H, Cohen D. The nature of periodontal tissues in health and disease: *Contemporary Periodontics* 1st ed. p184-193. The CV Mosby Co, ST Louis. 1990.
98. Listgarten MA. A perspective on periodontal diagnosis. *Journal of Clinical Periodontology*. 1986;13(3):175-81.
99. Hugoson A, Laurell L. A prospective longitudinal study on periodontal bone height changes in a Swedish population. *Journal of Clinical Periodontology*. 2000;27(9):665-74.
100. Listgarten MA. Pathogenesis of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 1986; 13:418-425.

101. Tsubura S, Mizunuma H, Ishikawa S, Oyake I, Okabayashi M, Katoh K, et al. The effect of *Bacillus subtilis* mouth rinsing in patients with periodontitis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2009;28(11):1353.
102. Giannobile W. The potential role of growth and differentiation factors in periodontal regeneration. *Journal of Periodontology*. 1996;67:545-53.
103. Kornman KS. Host modulation as a therapeutic strategy in the treatment of periodontal disease. *Clinical Infectious Diseases* 1999. 28:520-526.
104. Grossi S, Genco R, Machtet E, Ho A, Koch G, Dunford R, et al. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *Journal of Periodontology*. 1995;66(1):23-9.
105. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2013;62(1):59-94.
106. Genco RJ, LÖE H. The role of systemic conditions and disorders in periodontal disease. *Periodontology* 2000. 1993;2(1):98-116.
107. Page RC, Schroeder HE. Current status of the host response in chronic marginal periodontitis. *Journal of Periodontology*. 1981;52(9):477-91.
108. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(20):2520-44.
109. Tonetti MS, Van Dyke TE. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Periodontology*. 2013;84:S24-S9.
110. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*. 2008;23(12):2079.
111. Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2008;117(13):1668-74.
112. Garcia RI, Krall EA, Vokonas PS. Periodontal disease and mortality from all causes in the VA Dental Longitudinal Study. *Annals of Periodontology*. 1998;3(1):339-49.
113. Ahmed U, Tanwir F. Association of periodontal pathogenesis and cardiovascular diseases: a literature review. *Oral Health Preventive Dentistry*. 2015;13(1):21-7.
114. Bale BF, Doneen AL, Vigerust DJ. High-risk periodontal pathogens contribute to the pathogenesis of atherosclerosis. *Postgraduate Medical Journal*. 2017;93(1098):215-20.
115. Gaetti-Jardim Jr E, Marcelino SL, Feitosa AC, Romito GA, Avila-Campos MJ. Quantitative detection of periodontopathic bacteria in atherosclerotic plaques from coronary arteries. *Journal of Medical Microbiology*. 2009;58(12):1568-75.

116. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *American Heart Journal*. 2007;154(5):830-7.
117. Gammone M, Riccioni G, Parrinello G, D'Orazio N. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Benefits and Endpoints in Sport. *Nutrients*. 2019;11(1):46.
118. Kuralay F. (1997). Omega-3 yağ asitleri: biyokimyasal ve potansiyel klinik önemi. *Dokuzeylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 11(1):67-75.
119. Koch T, Heller AR. Benefits of ω -3 fatty acids in parenteral nutrition. *Clinical Nutrition Supplements*. 2005;1(3):17-24.
120. Mantzioris E, Cleland LG, Gibson RA, Neumann MA, Demasi M, James MJ. Biochemical effects of a diet containing foods enriched with n-3 fatty acids. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72(1):42-8.
121. Ward OP, Singh A. Omega-3/6 fatty acids: alternative sources of production. *Process Biochemistry*. 2005;40(12):3627-52.
122. <http://aktuelkimya.blogspot.com/2012/05/omega.html>.
123. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *Journal of the American College of Nutrition*. 2002;21(6):495-505.
124. Dyerberg J, Bang H, Stoffersen E, Moncada S, Vane J. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *The Lancet*. 1978;312(8081):117-9.
125. Dyerberg J, Bang H. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *The Lancet*. 1979;314(8140):433-5.
126. Shekelle RB, Missell L, Paul O, Shryock AM, Stamler J, Vollset SE, et al. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *New England Journal of Medicine*. 1985;313(13):820-4.
127. Ozgocmen S, Catal SA, Ardicoglu O, Kamanli A. Effect of omega-3 fatty acids in the management of fibromyalgia syndrome. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2000;38(7):362-3.
128. Canbolat, E. Araşidonik Asit Metabolitlerinin Oluşum Mekanizması ve Bazı Hastalıklardaki Rolü. *Electronic Journal of Vocational Colleges*. 2015; 20-29.
129. Yuan D, Zou Q, Yu T, Song C, Huang S, Chen S, et al. Ancestral genetic complexity of arachidonic acid metabolism in Metazoa. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2014;1841(9):1272-84.
130. Bagga D, Wang L, Farias-Eisner R, Glaspy JA, Reddy ST. Differential effects of prostaglandin derived from ω -6 and ω -3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(4):1751-6.
131. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Biyokimyanın Temel İlkeleri* (Çev.Ed. Murat Elçin), 5.Ed. İstanbul:Palme Yayıncılık, 358-359.

132. Vane J. Prostaglandins as mediators of inflammation. *Advances in Prostaglandin and Thromboxane research*. 1976;2:791-801.
133. Serhan CN, Dalli J, Colas RA, Winkler JW, Chiang N. Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2015;1851(4):397-413.
134. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860.
135. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.
136. Weiner HL, Selkoe DJ. Inflammation and therapeutic vaccination in CNS diseases. *Nature*. 2002;420(6917):879.
137. Samuelsson B. Role of basic science in the development of new medicines: examples from the eicosanoid field. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(13):10070-80.
138. Serhan CN, Chiang N. Novel endogenous small molecules as the checkpoint controllers in inflammation and resolution: entree for resolomics. *Rheumatic Disease Clinics*. 2004;30(1):69-95.
139. Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nature Immunology*. 2001;2(7):612.
140. Serhan CN, Maddox JF, Petasis NA, Akritopoulou-Zanze I, Papayianni A, Brady HR, et al. Design of lipoxin A4 stable analogs that block transmigration and adhesion of human neutrophils. *Biochemistry*. 1995;34(44):14609-15.
141. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(5):349.
142. Serhan CN, Samuelsson B. Lipoxins: a new series of eicosanoids (biosynthesis, stereochemistry, and biological activities). *Lipoxins*: Springer; 1988. p. 1-14.
143. Edenius C, Haeggström J, Lindgren JÅ. Transcellular conversion of endogenous arachidonic acid to lipoxins in mixed human platelet-granulocyte suspensions. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1988;157(2):801-7.
144. Fiore S, Serhan CN. Formation of lipoxins and leukotrienes during receptor-mediated interactions of human platelets and recombinant human granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-primed neutrophils. *Journal of Experimental Medicine*. 1990;172(5):1451-7.
145. Claria J, Serhan CN. Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1995;92(21):9475-9.
146. Schwab JM, Chiang N, Arita M, Serhan CN. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature*. 2007;447(7146):869.

147. Fierro I, Serhan C. Mechanisms in anti-inflammation and resolution: the role of lipoxins and aspirin-triggered lipoxins. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2001;34(5):555-66.
148. Cianci E, Recchiuti A, Trubiani O, Diomede F, Marchisio M, Miscia S, et al. Human periodontal stem cells release specialized proresolving mediators and carry immunomodulatory and prohealing properties regulated by lipoxins. *Stem Cells Translational Medicine*. 2016;5(1):20-32.
149. Bannenberg GL, Chiang N, Ariel A, Arita M, Tjonahen E, Gotlinger KH, et al. Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins. *The Journal of Immunology*. 2005;174(7):4345-55.
150. Hasturk H, Kantarci A, Goguet-Surmenian E, Blackwood A, Andry C, Serhan CN, et al. Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. *The Journal of Immunology*. 2007;179(10):7021-9.
151. Chee B, Park B, Fitzsimmons T, Coates A, Bartold P. Omega-3 fatty acids as an adjunct for periodontal therapy—a review. *Clinical Oral Investigations*. 2016;20(5):879-94.
152. Bento AF, Claudino RF, Dutra RC, Marcon R, Calixto JB. Omega-3 fatty acid-derived mediators 17 (R)-hydroxy docosahexaenoic acid, aspirin-triggered resolvin D1 and resolvin D2 prevent experimental colitis in mice. *The Journal of Immunology*. 2011;187(4):1957-69.
153. 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.
154. Anderson P, Delgado M. Endogenous anti-inflammatory neuropeptides and pro-resolving lipid mediators: a new therapeutic approach for immune disorders. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2008;12(5b):1830-47.
155. Shinohara M, Mirakaj V, Serhan CN. Functional metabolomics reveals novel active products in the DHA metabolome. *Frontiers in Immunology*. 2012;3:81.
156. 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.
157. Norling L, Serhan C. Profiling in resolving inflammatory exudates identifies novel anti-inflammatory and pro-resolving mediators and signals for termination. *Journal of Internal Medicine*. 2010;268(1):15-24.
158. Deng B, Wang C-W, Arnardottir HH, Li Y, Cheng C-YC, Dalli J, et al. Maresin biosynthesis and identification of maresin 2, a new anti-inflammatory and pro-resolving mediator from human macrophages. *Public Library of Science One*. 2014;9(7):e102362.
159. Elabdeen HRZ, 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. *Public Library of Science One*. 2013;8(8):e70838.

160. Bang H, Dyerberg J, Nielsen An. Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *The Lancet*. 1971;297(7710):1143-6.
161. Whelton SP, He J, Whelton PK, Muntner P. Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology*. 2004;93(9):1119-23.
162. He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation*. 2004;109(22):2705-11.
163. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(20):2047-67.
164. Engelbrecht A-M, Engelbrecht P, Genade S, Niesler C, Page C, Smuts M, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids protect the heart against ischemia/reperfusion-induced injury via a MAPK dependent pathway. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2005;39(6):940-54.
165. De Caterina R, Liao JK, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;71(1):213S-23S.
166. Calviello G, Di Nicuolo F, Gragnoli S, Piccioni E, Serini S, Maggiano N, et al. n-3 PUFAs reduce VEGF expression in human colon cancer cells modulating the COX-2/PGE 2 induced ERK-1 and-2 and HIF-1 α induction pathway. *Carcinogenesis*. 2004;25(12):2303-10.
167. Germain E, Bonnet P, Aubourg L, Grangeponde M, Chajes V, Bougnoux P. Anthracycline-induced cardiac toxicity is not increased by dietary omega-3 fatty acids. *Pharmacological Research*. 2003;47(2):111-7.
168. Leaf A, Kang JX, Xiao Y-F, Billman GE. n-3 fatty acids in the prevention of cardiac arrhythmias. *Lipids*. 1999;34(1):S187-S9.
169. Jain A, Aggarwal K, Zhang P. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015;19(3):441-5.
170. Goodnight SJ, Harris WS, Connor WE. The effects of dietary omega 3 fatty acids on platelet composition and function in man: a prospective, controlled study. *Blood*. 1981;58(5):880-5.
171. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;70(3):560s-9s.
172. Nestel PJ. Fish oil and cardiovascular disease: lipids and arterial function. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;71(1):228S-31S.
173. Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein AH, Balk EM, Kupelnick B, et al. n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not α -linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary-and secondary-prevention

- studies: a systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;84(1):5-17.
174. Vrablik M, Prusikova M, Snejdrlova M, Zlatohlavek L. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease risk: do we understand the relationship? *Physiological Research*. 2009;58(S1):S19-S26.
 175. Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature*. 2000;406(6797):782.
 176. Freire MO, Van Dyke TE. Natural resolution of inflammation. *Periodontology* 2000. 2013;63(1):149-64.
 177. Hanada T, Yoshimura A. Regulation of cytokine signaling and inflammation. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2002;13(4-5):413-21.
 178. Baldwin Jr AS. The NF- κ B and I κ B proteins: new discoveries and insights. *Annual Review of Immunology*. 1996;14(1):649-81.
 179. Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annual Review of Immunology*. 2000;18(1):217-42.
 180. Kantarci A, Oyaizu K, Van Dyke TE. Neutrophil-mediated tissue injury in periodontal disease pathogenesis: findings from localized aggressive periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2003;74(1):66-75.
 181. Ramirez-Tortosa M, Quiles J, Battino M, Granados S, Morillo J, 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.
 182. Figueredo CM, Martinez GL, Koury JC, Fischer RG, Gustafsson A. Serum Levels of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Patients With Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*. 2013;84(5):675-82.
 183. Requirand P, Gibert P, Tramini P, Cristol J, Descomps B. Serum fatty acid imbalance in bone loss: example with periodontal disease. *Clinical Nutrition*. 2000;19(4):271-6.
 184. Doğan B, Fentoğlu Ö, Kırzioğlu FY, Kemer ES, Köroğlu BK, Aksu O, et al. Lipoxin A4 and neutrophil/lymphocyte ratio: A possible indicator in achieved systemic risk factors for periodontitis. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2015;21:2485.
 185. Tarannum F, Faizuddin M. Effect of Alox-15 polymorphism on GCF levels of lipoxin-A4 in chronic periodontitis: a preliminary study. *Brazilian Dental Journal*. 2017;28(2):140-7.
 186. Lütfoğlu M, Aydoğdu A, Sakallıoğlu E, Alaçam H, Pamuk F. Gingival crevicular fluid interleukin-8 and lipoxin A4 levels of smokers and nonsmokers with different periodontal status: a cross-sectional study. *Journal of Periodontal Research*. 2016;51(4):471-80.
 187. Mustafa M, Zarrugh A, Bolstad AI, Lygre H, Mustafa K, Hasturk H, et al. Resolvin D1 protects periodontal ligament. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2013.

188. Hasturk H, Abdallah R, Kantarci A, Nguyen D, Giordano N, Hamilton J, et al. Resolvin E1 (RvE1) attenuates atherosclerotic plaque formation in diet and inflammation-induced atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015;35(5):1123-33.
189. Lee C-T, Teles R, Kantarci A, Chen T, McCafferty J, Starr JR, et al. Resolvin E1 reverses experimental periodontitis and dysbiosis. *The Journal of Immunology*. 2016;197(7):2796-806.
190. Herrera B, Ohira T, Gao L, Omori K, Yang R, Zhu M, et al. An endogenous regulator of inflammation, resolvin E1, modulates osteoclast differentiation and bone resorption. *British Journal of Pharmacology*. 2008;155(8):1214-23.
191. Funaki Y, Hasegawa Y, Okazaki R, Yamasaki A, Sueda Y, Yamamoto A, et al. Resolvin E1 Inhibits Osteoclastogenesis and Bone Resorption by Suppressing IL-17-induced RANKL Expression in Osteoblasts and RANKL-induced Osteoclast Differentiation. *Yonago Acta Medica*. 2018;61(1):8.
192. El Kholy K, Van Dyke TE, Freire M, Chen T. Resolvin E1 promotes bone preservation under inflammatory conditions. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:1300.
193. Mizraji G, Heyman O, Van Dyke TE, Wilensky A. Resolvin D2 Restrains Th1 immunity and prevents alveolar bone loss in murine periodontitis. *Frontiers in Immunology*. 2018;9.
194. Damgaard C, Kantarci A, Holmstrup P, Hasturk H, Nielsen CH, Van Dyke TE. *Porphyromonas gingivalis*-induced production of reactive oxygen species, TNF- α , IL-6, CXCL8 and CCL2 by neutrophils from localized aggressive periodontitis and healthy donors: Modulating actions of red blood cells and resolvin E1. *Journal of Periodontal Research*. 2017;52(2):246.
195. Fredman G, Oh SF, Ayilavarapu S, Hasturk H, Serhan CN, Van Dyke TE. Impaired phagocytosis in localized aggressive periodontitis: rescue by Resolvin E1. *Public Library of Science One*. 2011;6(9):e24422.
196. Mahtout H, Curt S, Chandad F, Rouabhia M, Grenier D. Effect of periodontopathogen lipopolysaccharides and proinflammatory cytokines on CD46, CD55, and CD59 gene/protein expression by oral epithelial cells. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2011;62(3):295-303.
197. Wang C-W, 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. *Infection and Immunity*. 2016;84(3):658-65.
198. Du L, Li Y, Liu W. Maresin 1 regulates autophagy and inflammation in human periodontal ligament cells through glycogen synthase kinase-3 β / β -catenin pathway under inflammatory conditions. *Archives of Oral Biology*. 2018;87:242-7.

199. Naqvi AZ, Buettner C, Phillips RS, Davis RB, Mukamal KJ. n-3 fatty acids and periodontitis in US adults. *Journal of the American Dietetic Association*. 2010;110(11):1669-75.
200. Jauhiainen L, Ylöstalo P, Männistö S, Kanerva N, Knuutila M, Suominen AL. Periodontal condition in relation to intake of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids. *Journal of Clinical Periodontology*. 2016;43(11):901-8.
201. Hasturk H, Kantarci A. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontology 2000*. 2015;69(1):255-73.
202. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*: World Health Organization; 2000.
203. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1964;22(1):121-35.
204. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1963;21(6):533-51.
205. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal*. 1975;25(4):229-35.
206. World Health Organization. "Fluorosis." In: *Oral Health Surveys, Basic Methods*. Third Edit. Geneva; 1987. p. 39. .
207. IBM Corp. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0*, Armonk, NY, 2011.
208. Fardi A, Papadimitriou D. Periodontal and atherosclerosis-induced diseases. *International Angiology*. 2007;26(3):197.
209. Kasper, D. L., Braunwald, E., Fauci, A.S., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L., *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th edition, McGraw-Hill, 1425-1444, 2005..
210. De Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Annals of Periodontology*. 2001;6(1):30-40.
211. Garcia RI, Henshaw MM, Krall EA. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontology 2000*. 2001;25(1):21-36.
212. Vance D, Vance J. Physical properties and functional roles of lipids in membranes. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*. 1996;31:1-33.
213. Kemer Doğan ES, Doğan B. Hücre Duvarı Lipid Metabolizması ve Periodontal Hastalık. Kırzioğlu FY, editör. *Lipid Metabolizması ile Periodontitis Arasındaki Çift Yönlü İlişki*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.8-14.
214. Pradeep A, Rao NS, Bajaj P, Kumari M. Efficacy of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis: A randomized double-masked controlled clinical trial. *Journal of Periodontology*. 2013;84(1):24-31.

215. Pradeep A, Karvekar S, Nagpal K, Patnaik K, Guruprasad C, Kumaraswamy K. Efficacy of locally delivered 1.2% rosuvastatin gel to non-surgical treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Periodontology*. 2015;86(6):738-45.
216. Cunha-Cruz J, Saver B, Maupome G, Hujoel PP. Statin use and tooth loss in chronic periodontitis patients. *Journal of Periodontology*. 2006;77(6):1061-6.
217. Lindy O, Suomalainen K, Mäkelä M, Lindy S. Statin use is associated with fewer periodontal lesions: A retrospective study. *BMC Oral Health*. 2008;8(1):16.
218. Dalcico R, de Menezes AM, Deocleciano OB, Oriá RB, Vale ML, Ribeiro RA, et al. Protective mechanisms of simvastatin in experimental periodontal disease. *Journal of Periodontology*. 2013;84(8):1145-57.
219. Subramanian S, Emami H, Vucic E, Singh P, Vijayakumar J, Fifer KM, et al. High-dose atorvastatin reduces periodontal inflammation: a novel pleiotropic effect of statins. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25):2382-91.
220. Saver BG, Hujoel PP, Cunha-Cruz J, Maupomé G. Are statins associated with decreased tooth loss in chronic periodontitis? *Journal of Clinical Periodontology*. 2007;34(3):214-9.
221. Fajardo ME, Rocha ML, Sánchez-Marin FJ, Espinosa-Chávez EJ. Effect of atorvastatin on chronic periodontitis: a randomized pilot study. *Journal of Clinical Periodontology*. 2010;37(11):1016-22.
222. Birnbaum Y, Ye Y, Lin Y, Freeberg SY, Nishi SP, Martinez JD, et al. Augmentation of myocardial production of 15-epi-lipoxin-a4 by pioglitazone and atorvastatin in the rat. *Circulation*. 2006;114(9):929-35.
223. Temelli B, Yetkin Ay Z, Aksoy F, Büyükbayram Hİ, Kumbul Doğuç D, Uskun E, et al. Platelet indices (mean platelet volume and platelet distribution width) have correlations with periodontal inflamed surface area in coronary artery disease patients: A pilot study. *Journal of Periodontology*. 2018;89(10):1203-12.
224. Lakatta EG. Age-associated cardiovascular changes in health: impact on cardiovascular disease in older persons. *Heart Failure Reviews*. 2002;7(1):29-49.
225. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation*. 1999;99(9):1165-72.
226. Pilote L, Dasgupta K, Guru V, Humphries KH, McGrath J, Norris C, et al. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *Canadian Medical Association Journal*. 2007;176(6):S1-S44.
227. Alam MN, Mishra P, Chandrasekaran S. Gender basis of periodontal diseases. *Indian Journal of Basic Applied Medical Research*. 2012;2(1):128-35.

228. Ioannidou E. the sex and Gender intersection in Chronic periodontitis. *Frontiers in Public Health*. 2017;5:189.
229. McLaughlin T, Allison G, Abbasi F, Lamendola C, Reaven G. Prevalence of insulin resistance and associated cardiovascular disease risk factors among normal weight, overweight, and obese individuals. *Metabolism*. 2004;53(4):495-9.
230. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(6):2595-600.
231. Motor S, Keskin M, Dokuyucu R. Obezite ve Adipokinler. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*.5(18):34-45.
232. Tonguç MÖ. Periodontitis ile Diyabet Arasındaki İlişkide Hiperlipideminin Rolü. Kırzioğlu FY, editör. *Lipid Metabolizması ile Periodontitis Arasındaki Çift Yönlü İlişki*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.24-31.
233. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005.
234. Deschner J, Eick S, Damanaki A, Nokhbehshaim M. The role of adipokines in periodontal infection and healing. *Molecular Oral Microbiology*. 2014;29(6):258-69.
235. Akman PT, Fentoğlu Ö, Yılmaz G, Arpak N. Serum plasminogen activator inhibitor-1 and tumor necrosis factor- α levels in obesity and periodontal disease. *Journal of Periodontology*. 2012;83(8):1057-62.
236. Ebersole J, Kryscio R, Campbell C, Kinane D, McDevitt J, Christodoulides N, et al. Salivary and serum adiponectin and C-reactive protein levels in acute myocardial infarction related to body mass index and oral health. *Journal of Periodontal Research*. 2017;52(3):419-27.
237. Millar WJ, Wigle DT. Socioeconomic disparities in risk factors for cardiovascular disease. *Canadian Medical Association Journal*. 1986;134(2):127.
238. Kaplan GA, Keil JE. Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. *Circulation*. 1993;88(4):1973-98.
239. Winkleby MA, Jatulis DE, Frank E, Fortmann SP. Socioeconomic status and health: how education, income, and occupation contribute to risk factors for cardiovascular disease. *American Journal of Public Health*. 1992;82(6):816-20.
240. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontitis–systemic disease associations in the presence of smoking—causal or coincidental? *Periodontology 2000*. 2002;30(1):51-60.
241. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34(3):509-15.
242. Kinane D, Chestnutt I. Smoking and periodontal disease. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 2000;11(3):356-65.

243. Johnson GK, Guthmiller JM. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontology 2000*. 2007;44(1):178-94.
244. Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *Journal of Periodontology*. 2000;71(12):1874-81.
245. Tonguç MÖ, Öztürk Ö, Sütçü R, Ceyhan BM, Kılınç G, Sönmez Y, et al. The impact of smoking status on antioxidant enzyme activity and malondialdehyde levels in chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2011;82(9):1320-8.
246. Guentsch A, Preshaw PM, Bremer-Streck S, Klinger G, Glockmann E, Sigusch BW. Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: effect of smoking and periodontal treatment. *Clinical Oral Investigations*. 2008;12(4):345.
247. Hendek MK, Erdemir EO, Kisa U, Ozcan G. Effect of initial periodontal therapy on oxidative stress markers in gingival crevicular fluid, saliva, and serum in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2015;86(2):273-82.
248. Bernhard D, Wang X. Smoking, oxidative stress and cardiovascular diseases-do anti-oxidative therapies fail? *Current Medicinal Chemistry*. 2007;14(16):1703-12.
249. Keçeci AD, Özdemir F. Ağız kuruluşunun etiyojisi ve tedavisinde günümüzdeki yaklaşım. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2005;12(4):58-67.
250. Scully Cbe C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Diseases*. 2003;9(4):165-76.
251. de Oliveira C, Watt R, Hamer M. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey. *British Medical Journal*. 2010;340:c2451.
252. Elter JR, Champagne CM, Offenbacher S, Beck JD. Relationship of periodontal disease and tooth loss to prevalence of coronary heart disease. *Journal of Periodontology*. 2004;75(6):782-90.
253. Tonguç MÖ, Özat Y, Sert T, Sönmez Y, Kırzıoğlu FY. Tooth sensitivity in fluorotic teeth. *European Journal of Dentistry*. 2011;5(3):273.
254. Bozkurt FY, Gürsel M, Erdemir E, Fentoğlu Ö, Kıran M, Güngör İ. The clinical evaluation of the effects of fluorosis on periodontal condition. *Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2000; 27: 215-225.
255. Anuradha K, Chadrashekar J, Ramesh N. Prevalence of periodontal disease in endemically flourosed areas of Davangere Taluk, India. *Indian Journal of Dental Research*. 2002;13(1):15-9.
256. Aspiras M, Stoodley P, Nistico L, Longwell M, De Jager M. Clinical implications of power toothbrushing on fluoride delivery: effects on biofilm plaque metabolism and physiology. *International Journal of Dentistry*. 2010;2010.

257. Bernstein DS, Sadowsky N, Hegsted DM, Guri CD, Stare FJ. Prevalence of osteoporosis in high-and low-fluoride areas in North Dakota. *Journal of the American Medical Association*. 1966;198(5):499-504.
258. Luoma H, Helminen S, Ranta H, Rytömaa I, Meurman J. Relationships between the fluoride and magnesium concentrations in drinking water and some components in serum related to cardiovascular diseases in men from four rural districts in Finland. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory investigation*. 1973;32(3):217-24.
259. Taves DR. Fluoridation and mortality due to heart disease. *Nature*. 1978;272(5651):361.
260. Li Y, Berenji GR, Shaba WF, Tafti B, Yevdayev E, Dadparvar S. Association of vascular fluoride uptake with vascular calcification and coronary artery disease. *Nuclear Medicine Communications*. 2012;33(1):14-20.
261. Xu R, Xu R. Electrocardiogram analysis of patients with skeletal fluorosis. *Fluoride*. 1997;30(1):16-8.
262. Zhou Q, Zhang D. Electrocardiogram analysis of 271 dental fluorosis cases. *Chinese Journal of Endemiology*. 1988;5:296-7.
263. Varol E, Akcay S, Ersoy IH, Ozaydin M, Koroglu BK, Varol S. Aortic elasticity is impaired in patients with endemic fluorosis. *Biological Trace Element Research*. 2010;133(2):121-7.
264. Pacauskiene I, Baseviciene N, Paipalieneb P. Effect of fluoride on human neutrophil oxidative burst. *Fluoride*. 2005;38(2):151-6.
265. Fentoğlu Ö, Koroğlu BK, Hiçyılmaz H, Sert T, Özdem M, Sütçü R, et al. Pro-inflammatory cytokine levels in association between periodontal disease and hyperlipidaemia. *Journal of Clinical Periodontology*. 2011;38(1):8-16.
266. Fonseca VA. The metabolic syndrome, hyperlipidemia, and insulin resistance. *Clinical Cornerstone*. 2005;7(2-3):61-72.
267. Birnbaum Y, Ye Y. Pleiotropic effects of statins: the role of eicosanoid production. *Current Atherosclerosis Reports*. 2012;14(2):135-9.
268. Estanislau IMG, Terceiro IRC, Lisboa MRP, Teles PdB, Carvalho RdS, Martins RS, et al. Pleiotropic effects of statins on the treatment of chronic periodontitis—a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;79(6):877-85.
269. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circulation Research*. 2017;120(1):229-43.
270. Buhlin K, Mäntylä P, Paju S, Peltola JS, Nieminen MS, Sinisalo J, et al. Periodontitis is associated with angiographically verified coronary artery disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 2011;38(11):1007-14.
271. Geerts SO, Legrand V, Charpentier J, Albert A, Rompen EH. Further evidence of the association between periodontal conditions and coronary artery disease. *Journal of Periodontology*. 2004;75(9):1274-80.

272. Fentoğlu Ö, Öz G, Taşdelen P, Uskun E, Aykac Y, Bozkurt FY. Periodontal status in subjects with hyperlipidemia. *Journal of Periodontology* 2009;80(2):267-73.
273. Fatin Awartani B, Atassi F. Evaluation of periodontal status in subjects with hyperlipidemia. *The Journal of Contemporary Dental Practice*. 2010;11(2).
274. Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *Journal of Periodontology*. 2005;76(3):418-25.
275. Chen L, Wei B, Li J, Liu F, Xuan D, Xie B, et al. Association of periodontal parameters with metabolic level and systemic inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. *Journal of Periodontology*. 2010;81(3):364-71.
276. Kim E-K, Lee SG, Choi Y-H, Won K-C, Moon JS, Merchant AT, et al. Association between diabetes-related factors and clinical periodontal parameters in type-2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health*. 2013;13(1):64.
277. Oz SG, Fentoglu O, Kilicarslan A, Guven GS, Tanriover MD, Aykac Y, et al. Beneficial effects of periodontal treatment on metabolic control of hypercholesterolemia. *Southern Medical Journal*. 2007;100(7):686-92.
278. Fentoğlu Ö, Kırzioğlu FY, Özdem M, Kocak H, Sütçü R, Sert T. Proinflammatory cytokine levels in hyperlipidemic patients with periodontitis after periodontal treatment. *Oral Diseases*. 2012;18(3):299-306.
279. Fentoğlu Ö, Kırzioğlu FY, Bulut MT, Kurgan Ş, Kocak H, Sütçü R, et al. Serum Lp-PLA2: as a novel viewpoint in periodontal treatment of hyperlipidaemics. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2015;45(3):619-26.
280. Fentoğlu Ö, Sözen T, Öz S, Kale B, Sönmez Y, Öztürk Tonguç M, et al. Short-term effects of periodontal therapy as an adjunct to anti-lipemic treatment. *Oral Diseases*. 2010;16(7):648-54.
281. Das UN. Cross talk among leukocytes, platelets, and endothelial cells and its relevance to atherosclerosis and coronary heart disease. *Current Nutrition & Food Science*. 2009;5(2):75-93.
282. Buduneli E, Mäntylä P, Emingil G, Tervahartiala T, Pussinen P, Barış N, et al. Acute myocardial infarction is reflected in salivary matrix metalloproteinase-8 activation level. *Journal of Periodontology*. 2011;82(5):716-25.
283. Fentoglu Ö, Dinc G, Bagci O, Dogru A, Ilhan I, Kirzioglu FY, et al. R202Q/M694V as novel MEFV gene mutations in chronic periodontitis and familial Mediterranean fever. *Journal of Periodontal Research*. 2017;52(6):994-1003.
284. Ardila CM, Guzmán IC. Comparison of serum amyloid A protein and C-reactive protein levels as inflammatory markers in periodontitis. *Journal of Periodontal & Implant Science*. 2015;45(1):14-22.
285. Slade G, Offenbacher S, Beck J, Heiss G, Pankow J. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *Journal of Dental Research*. 2000;79(1):49-57.

286. Fentoğlu Ö, Köroğlu BK, Kara Y, Doğan B, Yılmaz G, Sütçü R, et al. Serum lipoprotein-associated phospholipase A2 and C-reactive protein levels in association with periodontal disease and hyperlipidemia. *Journal of Periodontology*. 2011;82(3):350-9.
287. Margolis KL, Manson JE, Greenland P, Rodabough RJ, Bray PF, Safford M, et al. Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(5):500-8.
288. Furman MI, Gore JM, Anderson FA, Budaj A, Goodman SG, Avezum Á, et al. Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patients with acute coronary syndromes: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *American Heart Journal*. 2004;147(1):42-8.
289. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(10):1638-43.
290. Cho KH, Jeong MH, Ahmed K, Hachinohe D, Choi HS, Chang SY, et al. Value of early risk stratification using hemoglobin level and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(6):849-56.
291. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2008;101(6):747-52.
292. Poludasu S, Cavusoglu E, Khan W, Marmur JD. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in African Americans undergoing percutaneous coronary intervention. *Clinical Cardiology*. 2009;32(12):E6-E10.
293. Bhutta H, Agha R, Wong J, Tang TY, Wilson YG, Walsh SR. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts medium-term survival following elective major vascular surgery: a cross-sectional study. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2011;45(3):227-31.
294. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(3):433-8.
295. Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A, Birati EY, Revivo M, Zuzut M, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. *Atherosclerosis*. 2012;225(2):456-60.
296. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short-and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2010;106(4):470-6.

297. Kawai T, Matsuyama T, Hosokawa Y, Makihira S, Seki M, Karimbux NY, et al. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *The American Journal of Pathology*. 2006;169(3):987-98.
298. Taubman MA, Valverde P, Han X, Kawai T. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. *Journal of Periodontology*. 2005;76:2033-41.
299. Loos BG, Roos MT, Schellekens PTA, Velden Uvd, Miedema F. Lymphocyte numbers and function in relation to periodontitis and smoking. *Journal of Periodontology*. 2004;75(4):557-64.
300. Shi D, Meng H, Xu L, Zhang L, Chen Z, Feng X, et al. Systemic inflammation markers in patients with aggressive periodontitis: a pilot study. *Journal of Periodontology*. 2008;79(12):2340-6.
301. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*. 2004;141(6):421-31.
302. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2005;76:2106-15.
303. Hutter J, Velden Uvd, Varoufaki A, Huffels R, Hoek F, Loos B. Lower numbers of erythrocytes and lower levels of hemoglobin in periodontitis patients compared to control subjects. *Journal of Clinical Periodontology*. 2001;28(10):930-6.
304. Means JR. Advances in the anemia of chronic disease. *International Journal of Hematology*. 1999;70(1):7-12.
305. Lee GR, editor *The anemia of chronic disease*. Seminars in Hematology; 1983.
306. Agarwal N, Kumar VS, Gujjari SA. Effect of periodontal therapy on hemoglobin and erythrocyte levels in chronic generalized periodontitis patients: An interventional study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2009;13(1):6.
307. Yamamoto T, Tsuneishi M, Furuta M, Ekuni D, Morita M, Hirata Y. Relationship between decrease of erythrocyte count and progression of periodontal disease in a rural Japanese population. *Journal of Periodontology*. 2011;82(1):106-13.
308. Wakai K, Kawamura T, Umemura O, Hara Y, Machida JI, Anno T, et al. Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 1999;26(10):664-72.
309. Feingold KR, Grunfeld C. Effect of inflammation on HDL structure and function. *Current Opinion in Lipidology*. 2016;27(5):521-30.
310. Kheniser K, Kashyap S, Kasumov T. A systematic review: the appraisal of the effects of metformin on lipoprotein modification and function. *Obesity Science & Practice*. 2019;5(1):36-45.

311. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(13):1301-10.
312. Bass KM, Newschaffer CJ, Klag MJ, Bush TL. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women. *Archives of Internal Medicine*. 1993;153(19):2209-16.
313. Zmuda JM, Yurgalevitch SM, Flynn MM, Bausserman LL, Saratelli A, Spannaus-Martin DJ, et al. Exercise training has little effect on HDL levels and metabolism in men with initially low HDL cholesterol. *Atherosclerosis*. 1998;137(1):215-21.
314. Canpolat U, Çetin EH, Cetin S, Aydin S, Akboga MK, Yayla C, et al. Association of monocyte-to-HDL cholesterol ratio with slow coronary flow is linked to systemic inflammation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016;22(5):476-82.
315. Iacopino AM, Cutler CW. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *Journal of Periodontology*. 2000;71(8):1375-84.
316. Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG, Frostegård J, Klinge B. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *European Heart Journal*. 2003;24(23):2099-107.
317. Morita M, Horiuchi M, Kinoshita Y, Yamamoto T, Watanabe T. Relationship between blood triglyceride levels and periodontal status. *Community Dental Health*. 2004;21(1):32-6.
318. Monteiro AM, Jardini MA, Alves S, Giampaoli V, Aubin EC, Figueiredo Neto AM, et al. Cardiovascular disease parameters in periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2009;80(3):378-88.
319. Pussinen PJ, Vilkkuna-Rautiainen T, Alfthan G, Palosuo T, Jauhiainen M, Sundvall J, et al. Severe periodontitis enhances macrophage activation via increased serum lipopolysaccharide. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004;24(11):2174-80.
320. Mahley RW, Mahley LL, Bersot TP, Pepin GM, Palaoglu K. The Turkish lipid problem: low levels of high density lipoproteins. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2002;1:1-12.
321. Mahley RW, Palaoglu KE, Atak Z, Dawson-Pepin J, Langlois AM, Cheung V, et al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *Journal of Lipid Research*. 1995;36(4):839-59.
322. Bersot TP, Palaoglu K, Mahley RW. Managing dyslipidemia in Turkey: suggested guidelines for a population characterized by low levels of high density lipoprotein cholesterol. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2002;2(4):315-22.
323. Nagler RM. Saliva as a tool for oral cancer diagnosis and prognosis. *Oral Oncology*. 2009;45(12):1006-10.

324. Dinç G, Fentoğlu Ö, Doğru A, İlhan İ, Kırzıoğlu FY, Orhan H. The evaluation of salivary oxidative stress in patients with familial Mediterranean fever and chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2018;89(9):1112-20.
325. Battino M, Ferreiro M, Gallardo I, Newman H, Bullon P. The antioxidant capacity of saliva. *Journal of Clinical Periodontology*. 2002;29(3):189-94.
326. Torumtay G, Kırzıoğlu F, Öztürk Tonguç M, Kale B, Calapoğlu M, Orhan H. Effects of periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. *Journal of Periodontal Research*. 2016;51(4):489-98.
327. Periodontal Hastalık ve Hiperlipidemi İlişkisinin Çift Yönlü Değerlendirilmesi (TÜBİTAK-1001)(107S506-SBAG-3583 nolu proje). Yürütücü: Prof. Dr. Özlem Fentoğlu.
328. Pouliot M, Clish CB, Petasis NA, Van Dyke TE, Serhan CN. Lipoxin A4 analogues inhibit leukocyte recruitment to *Porphyromonas gingivalis*: a role for cyclooxygenase-2 and lipoxins in periodontal disease. *Biochemistry*. 2000;39(16):4761-8.
329. Brock G, Butterworth C, Matthews J, Chapple I. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *Journal of Clinical Periodontology*. 2004;31(7):515-21.
330. Baltacıoğlu E, Yuva P, Aydın G, Alver A, Kahraman C, Karabulut E, et al. Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease? *Journal of Periodontology*. 2014;85(10):1432-41.
331. Panjamurthy K, Manoharan S, Ramachandran CR. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis. *Cellular and Molecular Biology Letters*. 2005;10(2):255-64.
332. Kim S-C, Kim O-S, Kim O-J, Kim Y-J, Chung H-J. Antioxidant profile of whole saliva after scaling and root planing in periodontal disease. *Journal of Periodontal & Implant Science*. 2010;40(4):164-71.

EKLER

Ek 1. Çalışma Anket Formu

Ad Soyad:

Tarih:

Dosya Numarası:

Telefon:

Yaş:

Cinsiyet:	<input type="radio"/> Erkek	<input type="radio"/> Kadın	
Öğrenim Düzeyi:	<input type="radio"/> Eğitimsiz	<input type="radio"/> İlkokul	<input type="radio"/> Ortaokul
	<input type="radio"/> Lise	<input type="radio"/> Önlisans/Lisans	<input type="radio"/> Yüksek Lisans+

Meslek:

Boy-Kilo:

VKİ:

Sigara Kullanım Durumu:	<input type="radio"/> Hiç İçmemiş	<input type="radio"/> Eski içici	<input type="radio"/> Günde 1-5
	<input type="radio"/> Günde 6-10		<input type="radio"/> Günde >10

Diş Sayısı:

Tükürük Hacmi:

Fırçalama Alışkanlıkları:	<input type="radio"/> Düzensiz	<input type="radio"/> Günde 1 kez	
	<input type="radio"/> Günde 2 kez	<input type="radio"/> Günde 3 kez	
Aryüz Temizliği Alışkanlığı:	<input type="radio"/> Düzensiz	<input type="radio"/> Günde 1 kez	
	<input type="radio"/> Günde 2 kez		
Balık Yeme Sıklığı:	<input type="radio"/> Haftada >1	<input type="radio"/> Haftada 1 kez	<input type="radio"/> 2 haftada 1 kez
	<input type="radio"/> Ayda 1 kez	<input type="radio"/> Ayda <1 kez	
Omega-3 Tableti Kullanımı:	<input type="radio"/> Evet; ise alım sıklığı ve dozajı:.....		
	<input type="radio"/> Hayır		

Periodontal Kayıtlar:

MAKSİLLA	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Pİ																
Gİ																
SK%	B															
	L															
CD	B															
	L															
KAS	B															
	L															
Fİ																

MANDİBULA	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
Pİ																
Gİ																
SK%	B															
	L															
CD	B															
	L															
KAS	B															
	L															
Fİ																

Ortalamalar: Pİ: Gİ: SK%: CD: KAS: Fİ:

Sistemik Durum:

Sistemik Hastalık:	<input type="radio"/> KAH	<input type="radio"/> Hipertansiyon	<input type="radio"/> Hiperlipidemi
	<input type="radio"/> DM		<input type="radio"/> Sağlıklı

Kullanılan İlaçlar:	<input type="radio"/> Antikoagülan	<input type="radio"/> Antihipertansif	<input type="radio"/> Antihiperlipidemik
	<input type="radio"/> Antidiyabetik		<input type="radio"/> İlaç kullanmıyor

Serum Parametreleri:

WBC:	PDW:
NE:	Glikoz:
LY:	LDL:
MO:	HDL:
EO:	TRG:
BA:	TK:
HGB:	NLR (NE/LY):
HCT:	PLR (PLT/LY):
RDW:	MO/HDL:
PLT:	

Ek 2. Etik Kurul Kararı




T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 72867572.050.01- 180495
Konu : Etik Kurul Kararı

10 -10- 2017

Sayın Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU
Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı

Sorumlu araştırmacı olduğunuz “Kardiyovasküler ve Periodontal Hastalıklı Bireylerde Omega-3 Seviyelerinin Değerlendirilmesi” isimli çalışmanızın kurulumuz tarafından uygun görüldüğüne ilişkin 04/10/2017 tarih ve 181 sayılı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı yazımız ekinde gönderilmiştir. Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. Mekin SEZİK
Başkan

Eki : Etik Kurulu Kararı (2 Sayfa)

S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı Doğu Kampusu 32260 - ISPARTA
Tel : 0 (246) 2113704 Faks : 0 (246) 2371165
e-posta : tipetik@sdu.edu.tr İnternet Adresi : www.tip.sdu.edu.tr

Bilgi için : İ.Etem YETİŞEN
Bilgisayar İşletmeni
Tel : 0 (246) 2113704

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı		Kardiyovasküler ve Periodontal Hastalıklı Bireylerde Omega-3 Seviyelerinin Değerlendirilmesi. (04.10.2017 tarih ve 181 sayılı karar)			
Araştırmanın Protokol Kodu					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı - (2012-KAEK-38)			
	AÇIK ADRESİ	S.D.Ü. Doğu Kampüsü Tıp Fakültesi Dekanlığı Binası – ISPARTA			
	TELEFON	246.2113704			
	FAKS	246.2371165			
	E-POSTA	tipetik@sdu.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Sorumlu : Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU Yardımcı : Arş. Gör. Dt. Mehmet Artuğ ÖNAL			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 : <input type="checkbox"/>	FAZ 2 : <input type="checkbox"/>	FAZ 3 : <input type="checkbox"/>	FAZ 4 : <input type="checkbox"/>
		Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>	
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz : Prospektif					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	02.10.2017	01.001	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	S.D.Ü. / B.A.P birimine müracaat edilecek		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER	<input type="checkbox"/>				

Prof. Dr. Mekin SEZİK
Etik Kurul Başkanı



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı		Kardiyovasküler ve Periodontal Hastalıklı Bireylerde Omega-3 Seviyelerinin Değerlendirilmesi							
Araştırmanın Protokol Kodu									
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 181		Tarih: 04.10.2017						
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.								
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI			İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:			Prof. Dr. Mekin SEZİK						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Mekin SEZİK	Kadın Hast. ve Doğum	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa TÜZ	Kulak Burun Boğaz Hast.	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Buket ARIDOĞAN	Tıbbi Mikrobiyoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof. Dr. Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU	Halk Sağlığı	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	GÖREVLİ
Doç. Dr. Mehmet Fahrettin ÖNDER	Hukuk	SDÜ Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Derya YILDIRIM	Ağız Diş ve Çene Radyoloji	SDÜ Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Halil AŞCI	Farmakoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Derya CEYHAN	Pedodonti	SDÜ Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Abdullah Meriç ÜNAL	Ortopedi ve Travmatoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehtap SAVRAN	Farmakoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzman Dr. Seçkin AYDIN SAVAŞ	Plastik ve Estetik Cerrahi	Isparta Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzman Dr. Tuğba GÜRSOY KOCA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Isparta Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	GÖREVLİ
Öğr. Gör. Mehmet Erhan ŞAHİN	Biyomedikal ve Cihaz Teknoloji	SDÜ Teknik Bil. M.Y.O.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Osman PARÇAOĞLU	Sivil Üye	Esnaf	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* : Toplantıda Bulunma

Ek 3. Özgeçmiş

Kişisel Bilgiler

Adı	Mehmet Artuğ	Soyadı	ÖNAL
Doğum Yeri	Nazilli	Doğum Tarihi	02.11.1991
Uyruğu	T.C.	Tel	05067269242
E-mail	artugonal@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun olduğu kurum	Mezuniyet Yılı
Uzmanlık	Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı	-
Lisans	Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2015
Lise	Nazilli Anadolu Öğretmen Lisesi	2009

Yabancı dilleri

İngilizce (Orta düzeyde)	2014 YDS Sonbahar: 68,75/100
---------------------------------	------------------------------