

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI



**PERİODONTAL HASTALIK İÇİN KAZANILMIŞ SİSTEMİK
RİSK FAKTÖRLERİNE SAHİP BİREYLERDE SERUM
LİPOKSİN SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Burak DOĞAN

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU

Tez No: 103

ISPARTA-2014

KABUL ve ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Periodontoloji Anabilim Dalı Doktora Programı** Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 23/4/2014

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU

Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Periodontoloji AD

Üye : Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU

Üye : Doç. Dr. Banu KALE KÖROĞLU

Üye : Yrd. Doç. Dr. Süleyman ÖNAL

Üye : Prof. Dr. Yaşar AYKAÇ

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

Doç. Dr. Nejdet ADANIR
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYAN

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 çalışmayla 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.

“Periodontal hastalık için kazanılmış sistemik risk faktörlerine sahip bireylerde serum lipoksin seviyelerinin değerlendirilmesi” adlı ~~Yüksek Lisans~~ / Doktora tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Burak DOĞAN

Danışman

Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU

İmza

ÖNSÖZ

Doktora eğitimim boyunca ilgi ve desteğini üzerimden eksik etmeyen, tezimin hazırlanmasının dışında, hayata karşı olan oldukça pozitif bakış açısı ve tecrübesiyle beni mesleğe ve geleceğe hazırlayan, bilgi birikimi ve tecrübesiyle oldukça özgün bir konuda tez yapmama yardımcı olan ve bana yol gösteren, tez danışmanım, çok değerli hocam Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU'na;

Lisans ve doktora eğitimim boyunca bilgi birikimi, deneyimi ve tecrübesiyle beni eğiten, mesleki açıdan gelişmemde büyük katkısı olan ve tez çalışmamda başından sonuna kadar bana destek veren sayın hocam Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU'na;

Lisans ve doktora eğitimimde verdikleri emekler nedeniyle, kürsümüzün değerli hocaları Doç. Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ ve Doç. Dr. Zuhâl YETKİN AY'a;

Doktora eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli arkadaşlarım Dr. Dt. Gizem TORUMTAY, Dt. Memduha TÖZÜM BULUT ve Dt. Umut YİĞİT'e;

Periodontoloji bölümünü seçmemde etkileri olan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Yrd. Doç. Dr. Yener ÖZAT, Dr. Dt. Tuba SERT, Dr. Dt. Gizem KILINÇ ve Dr. Dt. Yeşim ERDEK'e;

Hasta toplamamdan tez sonuçlanana kadar tüm aşamalarda bana destek veren değerli hocalarım Doç. Dr. Banu KALE KÖROĞLU, Dr. Oğuzhan AKSU, Doç. Dr. Hikmet ORHAN ve Yrd. Doç. Dr. Süleyman ÖNAL'a ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne;

Tez çalışmam boyunca birlikte çalıştığım ve hayatıma ayrı bir anlam katan Dt. Esra Sinem KEMER'e;

Tüm yaşamım boyunca sevgi, destek ve ilgilerini üzerimden eksik etmeyen değerli aileme, sonsuz teşekkürlerimi ifade etmek isterim.

Burak DOĞAN
ISPARTA 2014

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY SAYFASI	ii
BEYAN	iii
ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Enflamasyonun Çözülmesiyle İlişkili Güncel Durum.....	3
2.2. Endojenöz İBÇLM'lerle Enflamasyonun Çözülmesi.....	4
2.3. Endojenöz İBÇLM'ler ve Periodontal Hastalık	7
2.4. Periodontal Hastalıkta Risk Faktörleri	10
2.4.1. Bireysel Risk Faktörleri	11
2.4.1.1. Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri.....	11
2.4.1.2. Kazanılmış Risk Faktörleri	14
2.4.1.2.1. Mikrobiyal Faktörler	14
2.4.1.2.2. Sosyoekonomik Durum	14
2.4.1.2.3. HIV Enfeksiyonu.....	14
2.4.1.2.4. Sigara.....	15
2.4.1.2.5. Diyabet	17
2.4.1.2.5.1. Diyabetin Periodontal Hastalıktaki Rolünü Açıklayan Mekanizmalar	17
2.4.1.2.5.2. Periodontitisin Glikolize Hemoglobin ve Diyabet Komplikasyonları Üzerine Etkileri: Olası Mekanizmalar	18
2.4.1.2.5.3. İBÇLM'lerin Diyabet Üzerindeki Etkileri.....	19
2.4.1.2.6. Periodontal Hastalık için Bir Risk Faktörü Olarak Obezite ve Hiperlipidemi.....	21
2.4.1.2.6.1. Hiperlipidemi ve Periodontal Hastalık İlişkisi	23
2.4.1.2.7. Osteoporoz, Kalsiyum, D Vitamini ve Menopoz ile Periodontal Hastalık İlişkisi.....	25
2.4.1.2.8. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Hipertansiyon	28
2.4.1.2.8.1. Hipertansiyon ve Periodontal Hastalık İlişkisi	30
2.4.1.2.8.2. İBÇLM'lerin KVH Üzerindeki Etkileri.....	32

2.4.1.2.9. Periodontal Hastalıkta Stres	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	37
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	37
3.2. Periodontal Parametrelerin Değerlendirilmesi	38
3.2.1. Plak İndeksi (Pİ)	38
3.2.2. Gingival İndeks (Gİ).....	38
3.2.3. Dişeti Oluğu Kanama İndeksi (DOKİ).....	39
3.2.4. Periodontal Cep Derinliği (PCD).....	39
3.2.5. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)	40
3.3. Çürük, Kayıp, Dolgulu Dişler İndeksi (DMFT).....	40
3.4. Dean Florozis İndeksi (DFİ).....	40
3.5. Venöz Kan Örneklerinin Alınması.....	41
3.6. Metabolik Verilerin Değerlendirilmesi	41
3.7. Serum LX Seviyelerinin Değerlendirilmesi	41
3.8. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR	43
4.1. Çalışma Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri.....	43
4.2. Risk Faktörlerine Göre Periodontal ve Metabolik Parametrelerin Karşılaştırılması.....	45
4.3. Risk Faktörlerinin Periodontal Hastalık Varlığına Göre Metabolik Değerler ve Periodontal Parametreler Açısından Değerlendirilmesi	48
4.4. Risk Faktörlerine göre Klinik ve Metabolik Parametrelerin Korelasyonları ..	52
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	74
ÖZET.....	77
ABSTRACT	78
KAYNAKLAR	79
EKLER.....	107
EK 1. ANKET VE BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	107
EK 2. ETİK KURUL İZİNİ.....	115

SİMGELER ve KISALTMALAR

A.a	: Agregatibacter actinomycetemcomitans
AA	: Araşidonik asit
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
Ach	: Asetilkolin
AgP	: Agresif periodontitis
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ANUG	: Akut nekrotizan ülseratif gingivitisin
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATL	: Aspirinle tetiklenmiş lipoksin
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotropik hormon
BUN	: Kan üre nitrojeni
Ca	: Kalsiyum
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C reaktif protein
CYP	: Sitokrom P
ÇDYA	: Çoklu doymamış yağ asidi
D	: Diyabetik grup
DEXA	: Dual energy X-ray absorptiometry
DFİ	: Dean florozis indeksi
DH	: Dendritik hücre
DHA	: Dokozahekzaenoik asit
DiHETE	: Dihidroksieikozatetraenat
DMFT	: Çürük, kayıp, dolgulu dişler indeksi
DOKİ	: Dişeti oluğu kanama indeksi
DOS	: Dişeti oluğu sıvısı
EET	: Epoksieikozatrienat
ELISA	: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
EPA	: Eikozapentaenoik asit
ETT	: Epoksitetraenat

EYA	: Esansiyel yağ asidi
Gİ	: Gingival indeks
GLA	: Gama (γ)-linolenik asit
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
H	: Hiperlipidemik grup
HbA1c	: Glikolize hemoglobin
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HETE	: Hidroksieikozatetraenat
HHT	: Hidroksil-heptadekatrienat
HMG-CoA	: 3-hidroksi-3-metil-gluratil-koenzim A
HPETE	: Hidroperoksieikozatetraenoik asit
IFNγ	: İnterferon gama
IL	: İnterlökin
İBÇLM	: İleri basamak çözücü lipid medyatörleri
İGSÜ	: İleri glikasyon son ürünleri
iNO	: İndüklenebilir nitrik oksit
K	: Kontrol grubu
KAS	: Klinik ataçman seviyesi
KKH	: Koroner kalp hastalığı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LAgP	: Lokalize agresif periodontitis
LBP	: Lipopolisakkarit bağlayıcı protein
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LOX	: Lipoksijenaz
LpPL	: Lipoprotein ilişkili fosfolipaz
LPS	: Lipopolisakkarit
LT	: Lökotrien
LX	: Lipoksin
MaR	: Maresin
MetS	: Metabolik sendrom
MİF	: Makrofaj inhibitör faktör

MMP	: Matriks metalloproteinaz
MÖ	: Menopoza girmemiş grup
MS	: Menopoza girmiş grup
Ne/Le	: Nötrofil sayısı/Lenfosit sayısı
NF-κB	: Nükleer faktör kappa B
NHANES	: Ulusal sağlık ve beslenme değerlendirme çalışmayı
NO	: Nitrik oksit
NPD	: Nöroprotektin
Npy	: Nöropeptit
NSAİ	: Steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar
O	: Obezite grubu
Ort	: ortalama
P	: Periodontitis olan grup
P. gingivalis	: Porphyromonas gingivalis
P. intermedia	: Prevotella intermedia
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitör
PCD	: Periodontal cep derinliği
PD	: Periodontitisi ve diyabeti olan grup
PD	: Protektin
PG	: Prostaglandin
PH	: Periodontitis ve hiperlipidemisi olan grup
Pİ	: Plak indeksi
PK	: Periodontitis olan kontrol grubu
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit, nötrofil
PMÖ	: Periodontitis olan ve menopoza girmemiş grup
PMS	: Periodontitis olan ve menopoza girmiş grup
PO	: Periodontitis ve obez olan grup
Ps	: Periodontitis olmayan grup
PsD	: Periodontitis olmayan ve diyabeti olan grup
PsH	: Periodontitis olmayan ve hiperlipidemisi olan grup
PsK	: Periodontitis olmayan kontrol grubu
PsMÖ	: Periodontitis olmayan ve menopoza girmemiş grup

PsMS	: Periodontitis olmayan ve menopoza girmiş grup
PsO	: Periodontitis olmayan ve obez olan grup
RAS	: Renin anjiotensin sistem
ROT	: Reaktif oksijen türleri
Rv	: Rezolvin
SS	: Standart sapma
SYA	: Serbest yağ asidi
T. denticola	: Treponema denticola
T. forsythia	: Tannarella forsythia
TG	: Trigliserit
TGF	: Dönüştürücü büyüme faktörü
TIMP	: Matriks metalloproteinaz doku inhibitörü
TK	: Total kolesterol
TLR	: Toll like receptor
TNF	: Tümör nekroz faktör
TÜBİTAK	: Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu
Tx	: Tromboksan
VKI	: Vücut kitle indeksi
vWf	: von Willebrand faktör
WBC	: Beyaz kan hücreleri
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YTP	: Yetişkin tedavi protokolü
α-MSH	: α -Melanosit stimüle edici hormon
Ω, ω	: Omega

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. KKH için risk oluşturan plazma TK ve LDL seviyeleri (mg/dl)..	23
Tablo 2. Dean dental florozis indeksi.....	40
Tablo 3. Risk faktörlerine göre sosyodemografik özellikler.....	43
Tablo 4. Risk faktörlerine göre periodontal ve metabolik parametrelerin karşılaştırılması	45
Tablo 5. Periodontitisi olmayanlarda (Ps) risk faktörleri ve periodontal parametreler.....	47
Tablo 6. Periodontitisi olanlarda (P) risk faktörleri ve periodontal parametreler	48
Tablo 7. Kontrol grubunda periodontal hastalık varlığına göre metabolik değerler ve periodontal parametreler açısından değerlendirilmesi	49
Tablo 8. Diyabet grubunda periodontal hastalık varlığına göre metabolik değerler ve periodontal parametreler açısından değerlendirilmesi	49
Tablo 9. Hiperlipidemi grubunda periodontal hastalık varlığına göre metabolik değerler ve periodontal parametreler açısından değerlendirilmesi	50
Tablo 10. Obezite grubunda periodontal hastalık varlığına göre metabolik değerler ve periodontal parametreler açısından değerlendirilmesi	50
Tablo 11. Menopoz grubunda periodontal hastalık varlığına göre metabolik değerler ve periodontal parametreler açısından değerlendirilmesi	51
Tablo 12. Risk faktörlerine göre klinik ve metabolik parametrelerin korelasyonları	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Akut enflamasyonda karar yolları: Çözülme ya da kronik enflamasyon?.....	4
Şekil 2. İBÇLM'lerin oluşum basamakları.....	5
Şekil 3. Araşidonik asit kaskadı.....	6
Şekil 4. Enflamasyon yolları ve kontrol mekanizmaları.....	10
Şekil 5. Periodontitis ve KVH ilişkisinde potansiyel enflamatuvar mekanizmalar...	30
Şekil 6. Periodontitis ve hipertansiyon arasında olası patofizyolojik bağlantılar.....	31
Şekil 7. Hipotalamik nöroreseptörler, ÇDYA'lar, İBÇLM'ler, nitrolipidler, sitokinler, ROT ve NO ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişkiler	33
Şekil 8. Kronik psikolojik stres ve depresyonun periodontal hastalık üzerindeki olası etkileri.....	36
Şekil 9. EYA metabolizması ve etkileyen faktörler.....	73

1. GİRİŞ

Periodontal hastalıklar; mikrobiyal etiyolojik faktörlerin, periodontal dokuları korumada ve iyileştirmede görevli konak yanıtını başlatması ve indüklemesiyle devam eden enflamatuvar süreçleri kapsamaktadır (1). Sağlığın devam ettirilebilmesi için akut enflamatuvar yanıtın tamamen çözülmesi ve vücudun homeostazise dönmesi gerekmektedir. Enflamatuvar yanıtta rol alan lökositlerin, ortamda ölü hücre ve ürünlerini bırakmayacak şekilde kaldırılması ideal sonuç olmakla birlikte (2), diyabet ve daha önce enflamatuvar etiyolojisi olduğu düşünülmeyen Alzheimer hastalığı, kardiyovasküler hastalık (KVH) ve kanserler gibi diğer sistemik hastalıklarda, periodontal hastalıkla benzer şekilde kontrol altına alınamayan ve çözülememiş bir enflamatuvar durumun olduğu görülmektedir (3-5).

Bugüne kadar çalışılan antiinflamatuvar ajanlardan steroidler, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve antihistaminikler, akut enflamatuvar yanıtın başlamasında rol alan anahtar proenflamatuvar medyatör yollarını bloke ederler ve enflamasyonun kardinal bulgularının kontrolünde rol almaktadırlar. Bu terapötik yaklaşım, birçok enflamatuvar hastalığın tedavisinde temel konumda yer alsa da beraberinde oluşan yan etkilerin de göz ardı edilmemesi gerektiği bir gerçektir (6,7).

Son yıllarda, enflamasyonla ilişkili moleküler temellerin ortaya konulmasıyla birlikte, enflamasyonun çözülmesinin aktif ve agonist ilişkili bir süreç olduğu ve doku homeostazisine dönüşün çok dikkatli bir şekilde düzenlendiği anlaşılmıştır. Antiinflamasyon ve çözülme arasında çok önemli bir fark bulunmaktadır; antiinflamasyon, enflamasyon yollarına yapılan farmakolojik bir girişim olup çözülme ise homeostazisin sağlanmasında görevli biyolojik yolları içermektedir (7). Enflamasyonun çözülmesinin (proenflamatuvar sinyallerin pasif etkilerinden ziyade) yeni bir sınıf olan proresolving lipid medyatörleri (ileri basamak çözücü lipid medyatörler, İBÇLM) tarafından düzenlendiğinin anlaşılmasıyla birlikte, periodontal patolojinin önlenmesinde ve enflamatuvar lökositlerin eliminasyonunda, İBÇLM moleküllerinin potansiyel kullanımlarına olan ilginin arttığı görülmektedir (8,9). Enflamasyonun ileri aşamalarında, araşidonik asit (AA) metabolitlerinin siklooksijenaz (COX) yolu ile aktivasyonu sonucunda ortaya çıkan lipoksin (LX)'ler,

endojen İBÇLM'ler olarak tanımlanmakta ve lökositlerin ölümü ile birlikte monositik hiperenflamatuvar fenotipe geçişi engellemektedirler.

Spesifik olmayan plak hipotezinin ardından spesifik plak hipotezi ve bu hipoteze destek sağlayan ekolojik plak hipotezini izleyen süreçte, periodontal hastalık oluşumunda konak cevabının rolü dikkate alındığında, enflamasyon ile ilişkili konak modülasyonuna yönelik tedavi stratejileri de (antibiyotikler, steroid olmayan enflamatuvar ilaçlar (NSAİ), prebiyotikler, synbiyotikler, probiyotikler, antioksidan vitaminler vs.) önem kazanmaktadır. Ancak; akut enflamasyon periodontal hastalıkta koruyucu role sahip iken, periodontal hastalıkla ilişkili patogenez basamakları düşünüldüğünde, periodontal hastalıkların oluşumunun engellenmesi ve tedavisinde, enflamatuvar sürecin, hiperenflamatuvar (artmış enflamatuvar) sürece geçişinin önlenmesinin ana hedef olması gerektiği aşikardır.

Periodontal hastalık etiyopatogenezinde, lokal ve sistemik faktörlerin hastalığın ilerlemesine birlikte katkı sağlayabileceği gösterilmiş olup, sistemik hastalıklı bireylerde periodontal hastalık şiddetinin arttığıyla ilişkili kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalar sonucunda periodontal hastalıkta risk faktörü olarak kabul edilmiş faktörlerin belirlenmiş olmasıyla periodontal sağlığın geliştirilmesinde, bu faktörlere yönelik yeni tedavi yaklaşımlarının da önü açılmıştır.

Periodontal hastalık gelişiminde ve ilerlemesinde endojen İBÇLM moleküllerin rolüyle ilişkili farklı çalışmalar yapılmasına rağmen, periodontal hastalık sistemik hastalık ilişkisinde, kazanılmış sistemik risk faktörleri açısından İBÇLM seviyelerinin değerlendirilmesi, sistemik hastalıkların tedavisinde olduğu gibi, periodontal hastalık tedavisinde de yeni bir yol açabilecek düzeyde görülmektedir.

Bu tez çalışmasının amacı, kazanılmış sistemik risk faktörlerine sahip bireylerde periodontal parametrelerle serum LX seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirmesiyle, periodontal hastalık patogenezinde gelecekte terapötik değeri olabileceğini düşündüğümüz enflamatuvar bir molekülün etkileri ortaya konulmuş olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Enflamasyonun Çözülmesiyle İlişkili Güncel Durum

İskoçyalı cerrah John Hunter'ın 1794'te enflamasyonu, 'bir hastalık değil, hastalıkla ilişkili olarak oluşan yararlı bir işlem' olarak tanımlamasıyla başlayan süreç, günümüzde doku hasarının tamiri için enflamasyonun başarılı bir şekilde çözülmesi gerektiği gerçeğine kadar hızla ilerleme kaydetmiştir. Geleneksel olarak proenflamatuvar medyatörlerin katabolize olmasıyla enflamasyonun sonlandırılacağı düşünülmektedirken günümüzde çözülmenin farklı hücreler ve endojen kimyasal medyatörler tarafından aktif olarak yürütüldüğü görüşü öne çıkmaktadır (10).

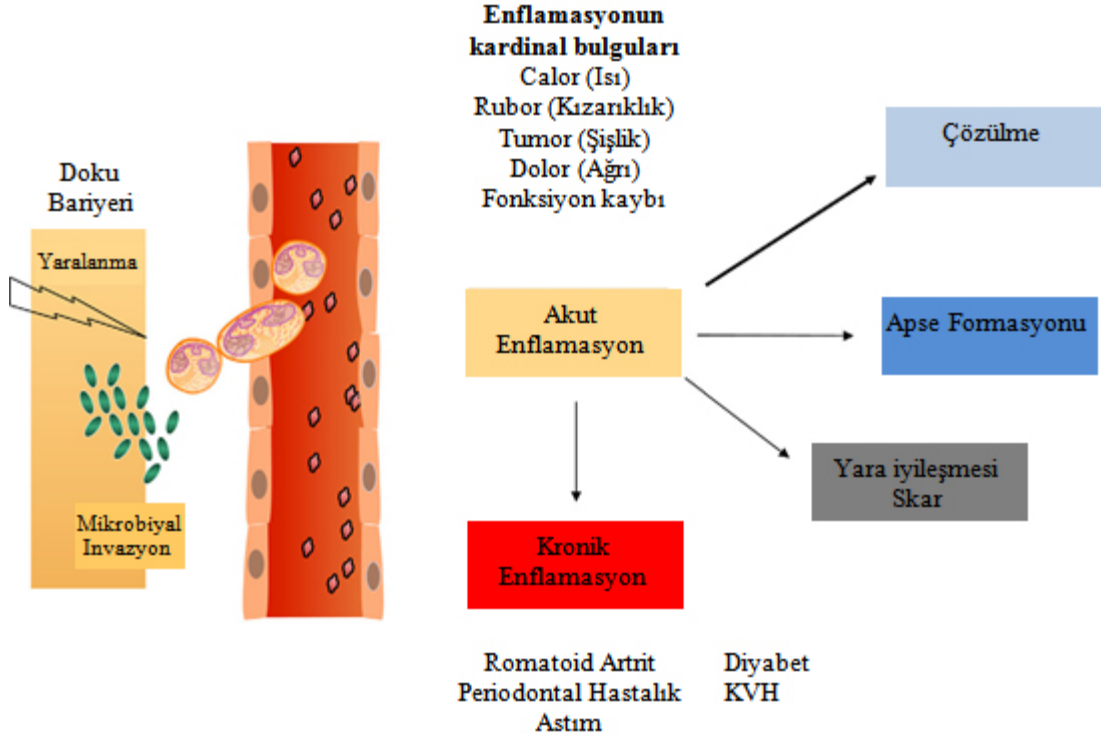
Enflamasyonun çözülmesi sırasında 1. Polimorfonükleer lökosit (PMNL) infiltrasyonu durur; 2. Vasküler permeabilite ve ödem normale döner; 3. PMNL'ler çoğunlukla apoptozise uğrayarak bölgeyi terk eder; 4. Monositler/makrofajlar bölgeye infiltre olur; 5. Makrofajlar apoptotik PMNL artıklarını, yabancı mikroorganizma/ajanları ve nekrotik debris temizler (11,12).

Enflamasyonun başlangıcında prostaglandin (PG)'ler ve lökotrien (LT)'ler gibi medyatörlerin üretilmesiyle kardinal bulgular açığa çıkmaktadır. Daha sonra PGE₂ ve PGD₂ tarafından dereceli olarak LX'ler, rezolvin (Rv)'ler ve protektin (PD)'ler gibi hem antienflamatuvar hem de İBÇLM'lerin üretilmesi indüklenmektedir (13,14).

Enflamasyonda çözülme süreci, histolojik seviyede PMNL'lerin bölgede maksimum infiltrasyonundan dokuda kayboldukları ana kadar devam etmektedir (9). İBÇLM'ler, enflame dokuda PMNL infiltrasyonunun azaltılması ve durdurulması için makrofajların apoptotik hücre ve mikroorganizmaları temizlenmesini stimüle ederler ve mukozal epitelyal hücrelerin antimikrobiyal aktivitelerini artırırlar (15).

Akut enflamasyonun ideal sonucunun tam çözülme olması gerçeğinden yola çıkarak, kontrol edilemeyen bir enflamatuvar sürecin; doku hasarı, kronik enflamasyon, skar ve fibrozisle sonuçlanacağı öngörüsü, geniş bir çevre tarafından kabul edilmektedir (16). Fagositlerin kontrollü yanıtı içerisinde, invaze olmuş mikroorganizmaların parçalanması ile debris ve ölü PMNL'lerin temizlenmesi yer

almaktadır. Kontrolsüz bir konak yanıtında ise, PMNL aracılı doku yaralanması, geri dönüşümsüz organ hasarı ve ilişkili majör sağlık problemlerine yol açmaktadır. PMNL'ler defansın ilk hattını oluşturdukları için mikroorganizmalara ve çözülebilir uyarılara (lipid medyatörleri, kompleman komponentleri, bakteriyel ürünler vs.) karşı hızla cevap verirler. Atipik ya da uzamış aktivasyonlarının, birçok kronik hastalıkta görülen doku hasarına yol açabileceği gösterilmiştir (17).



Şekil 1. Akut enflamasyonda karar yolları: Çözülme ya da kronik enflamasyon?. Serhan (18)'den uyarlanmıştır.

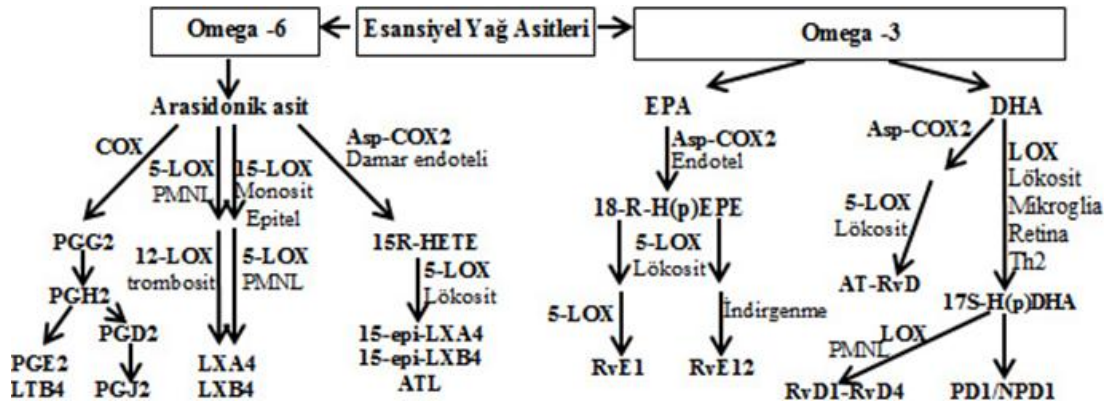
2.2. Endojenöz İBCLM'lerle Enflamasyonun Çözülmesi

İnsanoğlu, özellikle balık yağında zengin bir şekilde bulunan ve omega (ω)-3 ve ω -6 olarak tanımlanan iki tip esansiyel çoklu doymamış yağ asiti (ÇDYA) desteğine bağımlıdır. Bu ÇDYA'lar, enflamasyon, renal fonksiyonlar, hemodinamik ve pıhtılaşma gibi birçok hücrel fonksiyon için kritik öneme sahiptirler. Geçmişte yapılan çalışmaların çoğunda doku yaralanması, mikrobiyal enfeksiyon ve cerrahi travmadan sonra lipoksijenaz (LOX) ve COX yollarıyla ortaya çıkan biyoaktif PG ve LT'lerin prekürsörü olarak ω -6 ÇDYA'lar üzerinde durulmaktaydı. AA türevi lipid mediatörlerinden PGE₂, PGD₂ ve LT'lerin, enflamasyonun başında olduğu ve

çeşitli hastalıkların patogeneğinde proenflamatuvar medyatör olarak rol aldığı daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (19). Fakat özellikle hayvan modellerinde yapılan son çalışmalarda bu medyatörlerin aynı zamanda enflamasyonun çözülmesine de katkıda bulunduğu ifade edilmektedir.

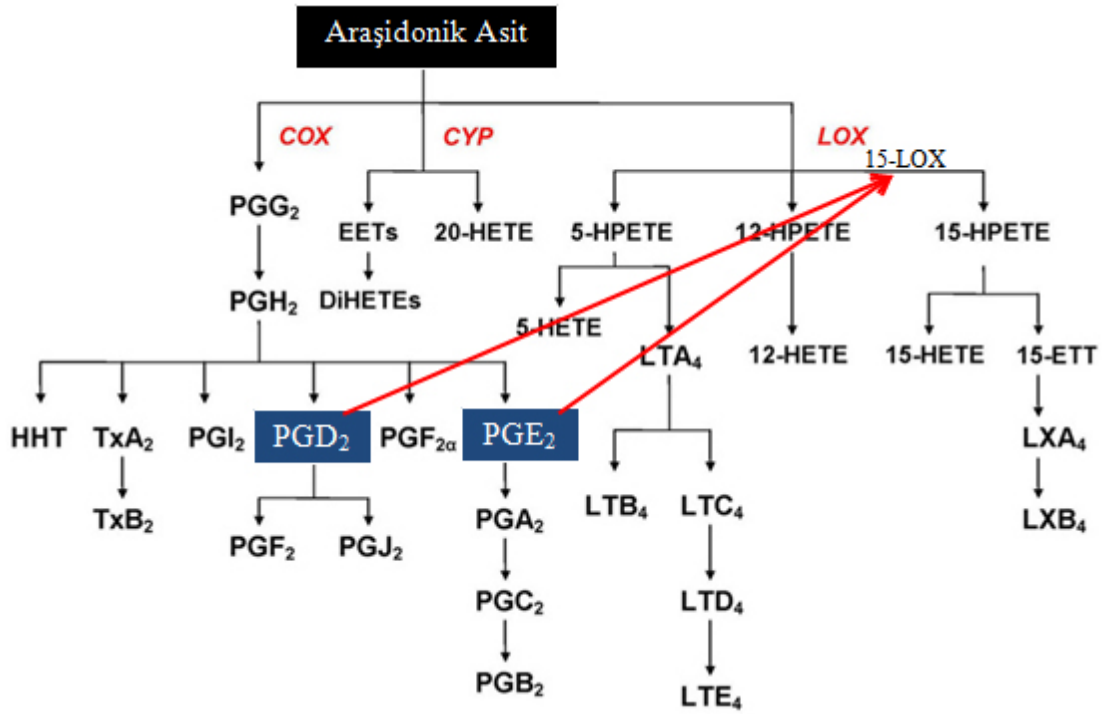
Son zamanlarda, ω -6 ve ω -3 esansiyel yağ asitlerinin (EYA) metabolize olmasıyla AA'dan oluşan LX'lerle eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokozahekzaenoik asitten (DHA) oluşan Rv, PD ve son olarak maresin (MaR)'lar adı altında yeni tür İBÇLM'ler tanımlanmıştır. Rv ve PD'lerin, insanlarda görülen hastalıkların enflamasyonla ilişkili hayvan modellerinde (peritonitis, dermal enflamasyon, astım, oküler hastalıklar vs.) oldukça potent etkilerinin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (13,20).

LX'ler, AA'nın, 15-hidroperoksieikozatetraenoik asite (HPETE), 15-LOX aracılı dönüşümü sonrasında sentezlenirler ve iki ayrı izomeri tanımlanmıştır: LXA4 ve LXB4. İBÇLM'lerden LX'ler, hem antienflamatuvar etkileri hem de ileri basamak çözücü özellikleriyle çift etki gösterebilen ilk medyatörler olarak tanımlanmıştır (9).



Şekil 2. İBÇLM'lerin oluşum basamakları. EPA, eikozapentaenoik asit; DHA, dokozahekzaenoik asit; COX, siklooksijenaz; Asp-COX, aspirinle asetile olmuş siklooksijenaz; LOX, lipoksijenaz; PMNL, polimorfonükleer lökosit; LX, lipoksin; PG, prostaglandin; LT, lökotrien; 15R-HETE, 15(R)-hidroksieikozatetraenoik; ATL, aspirinle tetiklenmiş LX; 18R-H(9)EPE, 18R-hidroksiperoksi-EPE; Rv, rezolvin; PD, protektin; NPD, nöroprotektin. Anderson and Delgado (21)'den uyarlanmıştır.

Enflamasyonun doğal seyri sırasında lipid medyatör profili, proenflamatuvar eikazanoidlerden LX'lere kayarken, PGE₂ ve PGD₂, 15-LOX sentezini stimüle eder (22). COX türevi proenflamatuvar eikazanoidler, antienflamatuvar lipid medyatörlerinin sürekli üretilmesinde kritik pozisyondadır ve COX-2'nin inhibe edilmesinin enflamasyonun çözülmesini geciktirdiği ifade edilmektedir.



Şekil 3. Araşidonik asit kaskadı. PGD₂ ve PGE₂ 15-LOX sentezini artırır. COX, Siklooksijenaz; CYP, Sitokrom P-450; LOX, Lipoksijenaz; DiHETE, Dihidroksieikozatetraenat; EET, Epoksieikozatrienat; ETT, Epoksitetraenat; HETE, Hidroksieikozatetraenat; HHT, Hidroksil-heptadekatrienat; HPETE, Hidroperoksieikozatetraenat; LT, Lökotrien; LX, Lipoksin; PG, Prostaglandin; Tx, Thromboksan. Condray and Yao (23)'den uyarlanmıştır.

Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında, LXA₄ uygulamasının PMNL transmigrasyonunu, adezyon reseptör sentezini, proenflamatuvar sitokin üretimini ve enflame dokuya aşırı düzeyde PMNL göçünü engellediği gösterilmiştir (24).

LX'ler ve 15-epi-lipoksinler, makrofajlar tarafından apoptotik PMNL fagositozunu stimüle ederler. LX'ler aynı zamanda interlökin (IL)-10 gibi antienflamatuvar sitokin üretimini de artırarak bölgeye daha fazla lökosit infiltrasyonunu engellemekle kalmayıp mevcut lökositlerin ortamdaki

uzaklaştırılmasına da katkı sağlayarak çift etki etmektedir (11). LXA4 etkisini nanomolar konsantrasyonda göstermektedir. Etkileri arasında nükleer faktör kapp B (NF-κB) aktivasyonunun inhibisyonu, LT biyosentezinin önlenmesi, süperoksit üretiminin azaltılması ve lökosit kemotaksisinin düzenlenmesi yer almaktadır (25).

Tek başına endojenöz antienflamasyon, İBÇLM'ler tarafından düzenlenen çözülmeyle ilişkili sürecin bir parçasını oluşturmaktadır. Enflamasyonun başlangıç aşamasında bölgeye göç eden PMNL'lerin, mikroorganizma ve ürünlerini fagosite ettikten sonra apoptozise uğrayarak daha sonra gelen makrofajlar tarafından temizlenmesi esnasında İBÇLM'ler, bölgeye daha fazla PMNL infiltrasyonunu ve dolayısıyla PMNL aracılı doku yıkımını ve lokal proenflamatuvar sinyalleri engelleyerek antienflamatuvar etki gösterir (11). Antienflamatuvar medyatörler, fagositoz basamağına etki etmezlerken İBÇLM'ler, ayrıca makrofajlar tarafından PMNL ve ölü hücrelerin fagositozunu da arttırarak enflamasyonun çözülmesini hızlandırmaktadırlar. Bu yeni medyatörlerin etki mekanizmalarındaki temel farklılık sayesinde, enflamasyonun aktif çözülmesinde yeni bir kapı açılmıştır.

2.3. Endojenöz İBÇLM'ler ve Periodontal Hastalık

Periodontitis patogenezi IL-1, IL-6, IL-8, PGE₂ ve tümör nekroz faktör (TNF) α gibi sitokinler ve kemokinler ve matriks metalloproteinaz (MMP)-1 ve MMP-8 gibi metalloproteinazlar tarafından düzenlenmektedir. Periodontal hastalığa sahip bireylerde dişeti oluğu sıvısı (DOS)'ta tespit edilen PGE₂'nin en temel kaynaklarından birisi PMNL'lerdir (26,27). Lökosit infiltrasyonu üzerine yapılan *in vivo* bir çalışmada *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*)'in PMNL COX-2 üzerinden PGE₂ seviyelerini arttırarak yoğun PMNL akışını uyardığı gösterilmiştir (28).

Periodontal hastalıkta baskın enflamatuvar medyatörler AA türevi LTB₄ ve PGE₂'dir. Bu medyatörlerden PGE₂ kemik kaybının potent uyarıcı konumundadır ve periodontal hastalıklı bireylerin DOS örneklerinde PGE₂ seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir. Artmış PGE₂ seviyelerinin periodontal ataçman kaybının şiddeti ve ilerleyişi ile pozitif korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur (29).

P. gingivalis'e karşı PMNL yanıtında lipid medyatörlerinin rolünün araştırıldığı bir çalışmada, stabil LX analogları ve aspirinle tetiklenmiş LX (ATL) uygulamasının, PMNL infiltrasyonunu azalttığı ve enfeksiyonun yayılmasına izin vermeden PGE₂ seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Bu sonuçlar ışığında LX'lerin PMNL'lerin göçünü engelleyerek ve PMNL aracılı doku yıkımını sınırlandırarak periodontitiste koruyucu rollerinin bulunduğu gösterilmiştir (28).

Aşırı 15-LOX üretimi yapabilen transgenik tavşan modelinde LX üretiminin arttığı ve hipoenflamatuvar fenotiple periodontal hastalığa bağlı kemik kaybından korunulabileceği gösterilmiştir (30). Artmış LX üretimi, hipoenflamatuvar fenotiple ilişkili olduğu için ligatürle indüklenen periodontitis modelinde topikal olarak LXA4 analogu uygulaması sonrasında lökosit infiltrasyonu önemli ölçüde azalmış ve kemik kaybında ve enflamasyonda baskılanma görülmüştür. Bu sonuçlardan yola çıkılarak çözümlenin aktif bir süreç olduğu ve periodontitis ile ilişkili doku yıkımında enflamasyonun sorumlu olduğu ortaya konulmuştur (30). Ayrıca bulgular, periodontitis ve artritis gibi enflamasyon ve kemik kaybının görüldüğü hastalıklarda LX uygulamalarının potansiyel yeni bir yaklaşım olabileceğini ortaya koymaktadır (31).

P. gingivalis'in *in vitro* trombosit agregasyonunu tetikleyerek tromboembolik olaylara katkı sağlayabileceği (32,33), *P. gingivalis*'le indüklenen trombosit/lökosit agregasyonu ve reaktif oksijen türleri (ROT) üretiminin LXA4 ile inhibe edilebileceği gösterilmiştir (34).

Agresif periodontitis (AgP)'li hastaların DOS, salya ve serum örneklerinde ÇDYA ve metabolitlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, (DHA+EPA)/AA ve İBÇLM/proenflamatuvar lipid medyatörleri prekürsörleri oranının, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük seviyelerde bulunduğu gösterilmiş (35).

Lokalize agresif periodontitis (LAgP), PMNL aracılı aşırı ve istenmeyen bir immün yanıtla konak dokuda şiddetli yıkıma yol açan ve daha ziyade genç bireylerde görülen periodontitis türüdür. Diğer periodontal hastalıklardan farklı olarak lokalize agresif periodontitiste anormal konak hücre fonksiyonları bulunmaktadır. Yetersizlikten ziyade PMNL aktivitesindeki artışın toksik ürün ekspresyonunu da arttırarak doku yıkımında rol alabileceği gösterilmiştir (36). LAgP'de bölgeye aşırı

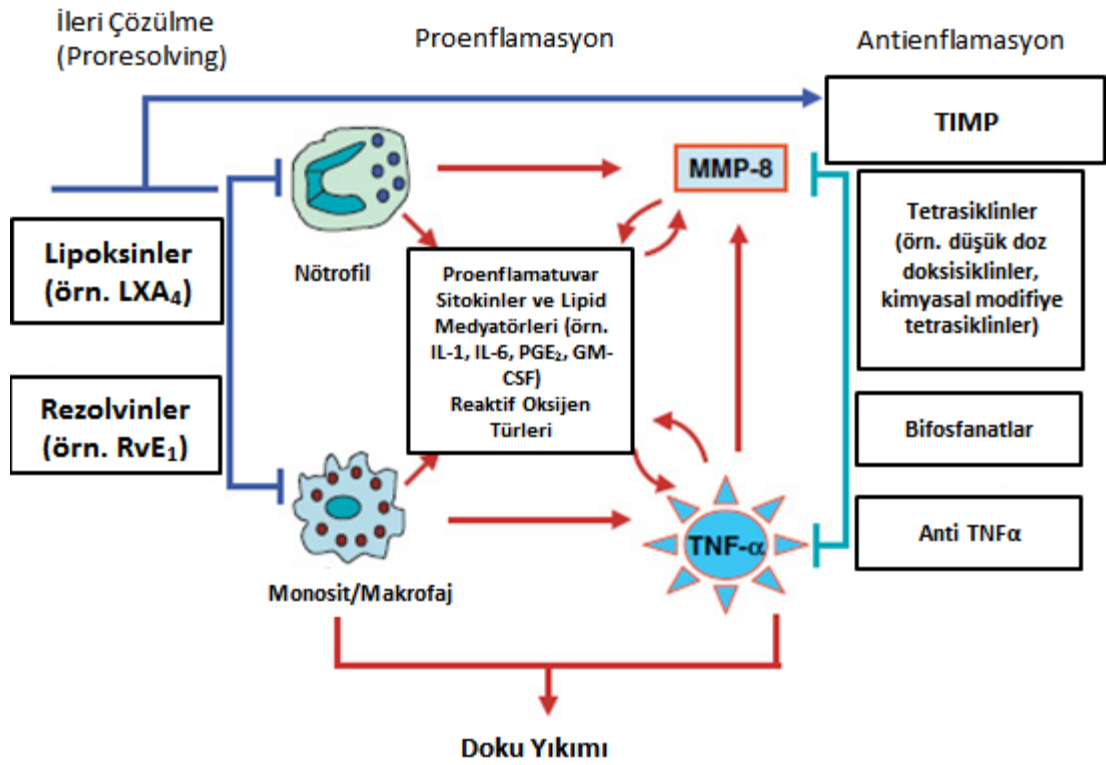
PMNL toplanması ve beraberinde aşırı enflamatuvar medyatör ve öldürme mekanizmalarıyla ilişkili moleküllerin sentezlenmesi sonucunda hızlı ve geniş bir doku yıkımına neden olmaktadır. LAgP'de aşırı PMNL akümülyasyonunun görülmesi, PMNL'lerin bakteriyel uyarınları elimine etmede yetersiz olduğunun da bir göstergesidir.

LAgP'li bireylerden elde edilen PMNL'lerin, RvE1 uygulamasına karşı ROT üretimini azalttıkları, RvE1'in özel bir reseptör aracılığıyla LX'lerden farklı olarak PMNL'lere bağlanabildiği ve ligatür ve *P. gingivalis* ile indüklenen deneysel periodontitis modelinde, topikal RvE1 tedavisinin, enflamasyonla indüklenen doku ve kemik kaybını oldukça önemli bir seviyede önleyebildiği gösterilmiştir (37). Benzer bir diğer çalışmada ise, 6 hafta boyunca deneysel periodontitis oluşturulduktan sonra Rv uygulaması yapılan grupta, kontrol grubuna göre enflamasyonun tamamen çözüldüğü, sert ve yumuşak doku restorasyonun görüldüğü, dolayısıyla cep derinliğinde ve kemik içi defekt derinliğinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede bir azalma oluştuğu rapor edilmiştir. İlave olarak, periodontitis indüklenmesiyle başlangıçta tespit edilen %30'luk kemik kaybının, kontrol grubunda %13 arttığı fakat RvE1 tedavisiyle ise tamamen restore edildiği belirtilmiştir (5).

Rv tedavisiyle birlikte enflamasyonun çözümlenmesinin ve oluşan kemik kaybının restorasyonunun stimüle edilebileceğinin anlaşılmasıyla birlikte biyofilm üzerine etkileri de araştırılmıştır. *P. gingivalis* ile indüklenen deneysel periodontitis modelinde Rv uygulamasıyla enflamasyonda gerilemeyle birlikte mikroflora kompleksinin anlamlı derecede değişim gösterdiği, *P. gingivalis* konsantrasyonlarının, başlangıç sağlıklı grup seviyelerinin bile altına indiği ve *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*) haricinde biyofilmin genelinin sağlıklı dokuyla benzerlik gösterdiği belirtilmiştir (5).

Sonuç olarak enflamasyon, mikrobiyal invazyon ve travmaya karşı cevap olarak gelişen, mikrobiyal metastazdan korunmak için çevre dokularda likefaksiyonla devam eden ve hasar görmüş doku komponentlerinin iyileşmesiyle tamamlanan karmaşık olaylar serisini kapsayan aktif bir süreçtir. Periodontal hastalıklar, mikrobiyal etiyolojik faktörlerin, periodontal dokuları korumak ve iyileştirmek üzere enflamatuvar olaylar kaskadını düzenleyen bir seri konak yanıtını

indüklemesiyle oluşan enflamatuvar süreç sonucunda oluşmaktadır. Fakat periodontal hastalığın ilerlemesi ve kardiyovasküler hastalık, diyabet ve hiperlipidemi gibi diğer sistemik hastalıklarla birlikte genellenmesi, patogenezin altında yatan enflamatuvar olaylara dayanmaktadır. Enflamasyonun İBÇLM'lerle çözülmesi, aşırı hücresel aktivitenin de baskılanabilmesi yönüyle, konak modülasyonunda kullanılan proenflamatuvar sitokin antagonistleri gibi geleneksel yöntemlere göre net bir avantaj sağlamaktadır (Şekil 4).



Şekil 4. Enflamasyon yolları ve kontrol mekanizmaları. Düz oklar aktivasyonu, kesik oklar inhibisyonu göstermektedir. IL, interlökin; PG, prostaglandin; GM-CSF, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör; TNF, tümör nekroz faktör; TIMP, MMP doku inhibitörü. Kantarci, Hasturk and Van Dyke (1)'den uyarlanmıştır.

2.4. Periodontal Hastalıkta Risk Faktörleri

Periodontal hastalığın dental plak kaynaklı bakteriyel bir enfeksiyon olduğu kabul edilmektedir. Subgingival çevrede yer alan bazı temel patojenlerin, periodontal hastalığın patogenezi ve etiyojisini etkileyebilecek virulansa sahip oldukları tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalar neticesinde gingivitis ve periodontitise neden olan

biyofilmin, antimikrobiyal ajanlara ve konak savunma sistemine dirençli, alan spesifik, karmaşık polimikrobiyal bileşenlerden oluştuğu ifade edilmektedir (38).

Periodontal hastalıkta risk faktörlerinin tarihi süreç içerisinde büyük bir değişim gösterdiği şüphesizdir. 1960’larda bütün bireylerin eşit derecede periodontal hastalığa yatkın olduğu düşünülmekteyken, klinik ataçman kaybı, cep derinliği ve gingival enflamasyonun değerlendirilmeye başlanmasıyla periodontitis insidansı ve prevalansı araştırılmış ve şiddetli periodontitisin yetişkinlerin sadece bir kısmını etkilediği tespit edilmiştir. Hayatları boyunca periodontal olarak sağlıklı kalabilen bireylerin yanı sıra şiddetli periodontitisten etkilenmiş kişilerin de tespit edilmesiyle birlikte önemli bir soru oluşmuştur: ‘Periodontal hastalığa karşı bireyi yatkın ya da dirençli kılan faktörler nelerdir?’. Diğer bir tabirle ‘Periodontitisin risk faktörleri nelerdir?’ (39).

2.4.1. Bireysel Risk Faktörleri

Risk faktörü, hastalık gelişim oranının artmasıyla ilişkili oluşum ya da özellik olarak tanımlanmaktadır. Risk faktörlerinin hastalık gelişimiyle alakalı olduğu fakat kesin bir şekilde hastalık gelişimine neden olmadığı özellikle vurgulanmalıdır. Risk faktörünün uzaklaştırılması veya etkisinin azaltılması, bireyin hasta olma riskini de azaltmalıdır. Fakat birey hastalığa yakalanmışsa, risk faktörünün uzaklaştırılması, hastalığın ortadan kalkacağı anlamına gelmeyebilir (40).

Borrell ve ark., periodontal hastalığın prevalansı ve şiddetini arttıran risk faktörlerini; modifiye edilemeyen ‘yaş, cinsiyet, etnik köken ve gen polimorfizmleri’ ile modifiye edilebilen ya da kazanılmış ‘sosyoekonomik durum, spesifik mikrobiyota, sigara, diyabet, obezite, osteopeni/osteoporoz, HIV enfeksiyonu ve psikososyal faktörler olarak ifade etmişlerdir (41).

2.4.1.1. Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri

Yaşlanma mental ve fiziksel sağlığın azalmasıyla birlikte ateroskleroz, kanser, diyabet ve periodontal hastalık gibi kronik hastalık riskinin de artması anlamına gelmekle birlikte yaşlanmada enflamasyonun sistemik belirteçlerinin de arttığı gösterilmiştir (42). Yaşlanmanın altında yatan genetik, moleküler ve hücrel

mekanizmalar tam olarak anlaşılmasına rağmen enflamasyonun merkezi konumda yer aldığı geniş bir çevre tarafından kabul edilmektedir (43). Yaşın, risk faktörlerine maruz kalma süresinin uzamasıyla açığa çıkan kümülatif etki sonucunda periodontitise yatkınlığı arttırabileceği ifade edilmektedir (44). Ayrıca genetik olarak yatkın bireylerde, çok daha erken yaşlarda periodontal hastalığın bulunabileceği de bilinmektedir. Yaşlı bireylerde oluşabilecek sistemik problemler, medikasyonlar, diş eksiklikleri ve değişen beslenme alışkanlıkları ile oral hijyen yetersizliğinin de periodontal durumu etkileyebileceği göz ardı edilmemelidir. Periodontitis prevalansı ve şiddetinin yaşla birlikte arttığı ve yaşlı bireylerin gençlere kıyasla orta ya da şiddetli periodontitis geçirme oranının daha yüksek olduğu belirtilmesine rağmen (45), yaşın periodontal hastalık üzerine etkilerinin araştırılacağı çalışmalarda çok dikkatli davranılması gerektiği gerçeği unutulmamalıdır.

Geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda periodontal hastalık şiddet ve prevalansının erkeklerde daha fazla olduğu gösterilmiştir (46). Farklılığın oluşmasında genetik ve çevresel mekanizmalar rol almaktadır (47). Erkeklerde plak seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmesine rağmen (48) geniş çaplı araştırmalarda potansiyel değişkenlerin düzenlenmesinden sonra cinsiyete özgü farklılıkların hastalık patogenezi etkileyebileceği belirtilmiştir (49).

Genelde erkeklerde kadınlara kıyasla mikrobiyal patojenlere karşı daha agresif akut enflamatuvar yanıt sergiledikleri fakat antijenik değişikliklere karşı kadınların daha fazla koruyucu hücrel ve hümorale immün yanıt sergiledikleri gösterilmiştir (50). Erkeklerde şok, travma ve sepsisle ilişkili morbidite oranlarının daha yüksek olduğu ve sepsis durumunda kadınlara kıyasla daha yüksek çözülebilir enflamatuvar medyatör bulunduğu rapor edilmiştir (51). Aksine kadınlarda, erkeklere kıyasla enfeksiyon ve travmaya karşı daha yüksek antikor üretiminin olduğu ve sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalık prevalansının da daha fazla olduğu ifade edilmektedir. Genetik teorilere bakıldığı zaman X kromozomu üzerindeki genlerle ilişkili hücrel fonksiyonların ya da otozomal gen içeriğinin düzenlenmesinde cinsiyete özgü farklılıkların oluşabileceği düşünülmektedir (52).

Diğer taraftan kadın cinsiyet hormonlarının hamilelikte hücrel immün yanıtı baskılanması, hamilelikle ilişkili otoimmün bozuklukların nedenini açıklamaktadır. Cinsiyet hormonlarının, sistemik faktörler (puberte, menstrual siklus ve hamilelikle ilişkili gingivitis) tarafından etkilenen gingival değişikliklerde önemli rol oynadığı, ayrıca östrojen seviyelerindeki yetersizliğin gingival enflamasyonu ve sitokin üretimini arttırdığı rapor edilmiştir (53).

İnsanlar karaciğerlerinde, EYA prekürsörü α -linolenik asitten ω -3 yağ asitlerini sentezleyebilmektedirler. Kadınlarda dolaşımdaki DHA'nın erkeklere göre daha fazla sentezlendiği, enflamasyonun çözülmesinde rol alan İBÇLM ω -3 ÇDYA seviyelerinin dolaşımdaki östradiol ve progesteronla doğrudan fakat testosteron konsantrasyonuyla ters ilişkili olduğu rapor edilmiştir (54). Fakat cinsiyetle ilişkili hangi faktörlerin ω -3 ÇDYA sentezini düzenlediği ve kronik enflamatuvar hastalıklardaki rolü henüz bilinmemektedir.

Belirli etnik gruplarda periodontitis prevalansının yüksek çıktığı gösterilmesine rağmen sosyoekonomik durum, meslek, eğitim seviyesi ile kültürel ve çevresel faktörlerin de oldukça önemli olabileceği ifade edilmektedir (55), ayrıca yapılan bazı çalışmalarda, hastalıkla ilişkili belirli genotiplerin ırklar arasında farklılık gösterebileceği de ileri sürülmektedir (56).

Patojenik subgingival floranın konakta immün yanıtı uyuracak, tekrarlayan ataklar başlatabilmesi fakat her zaman periodontal yıkım için tek başına yeterli olmaması, hastalık şiddetiyle plak miktarı arasında her zaman bir korelasyon bulunmaması, her bireyin periodontitise karşı konak yatkınlığını belirleyen kişisel doz-yanıt eğrisi olması, bazı bireylerde klinik tablonun gingivitis ya da erken periodontitisin ötesine geçmezken, bazı bireylerde agresif periodontitis gibi oldukça şiddetli periodontal yıkımların gelişmesi gibi nedenler, periodontal hastalığa yönelik tanımlama, tanı ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde, bakteriyel etiyojolojiye oranla, konak immün yanıtının önemini vurgulamaktadır (57). Bu noktada, periodontal hastalığın ilerlemesi ve konak immün yanıtıyla ilişkili genlerin rolüyle ilgili kayda değer pek çok kanıt ortaya konulmuştur. Özellikle farklı alellerdeki değişiklikler dokunun yapısında (doğal immünite), antikor yanıtında (kazanılmış immünite) ve enflamatuvar medyatörlerde (spesifik olmayan enflamasyon)

farklılıklara yol açmakta, periodontitis patogenezinde risk faktörü olarak dikkate alınmaları önerilmektedir (58).

2.4.1.2. Kazanılmış Risk Faktörleri

2.4.1.2.1. Mikrobiyal Faktörler

Önemli miktarda plak, diştaşı ve gingivitis olan birçok bireyde yıkıcı periodontal hastalık gelişmemesi ve periodontitisli bireylerde de her bölgenin aynı derecede etkilenmemiş olması, plak bakterilerinin tümünün değil bazılarının patojen olabileceği kavramını ortaya çıkarmıştır. Özellikle LAgP'li bireylerde *Agregatibacter actinomycetemcomitans (A.a)*'nın etken tür olarak tanımlanması spesifik plak hipotezinin kabulünü kolaylaştırmıştır. Socransky ve ark., Koch ölçütlerini modifiye ederek periodontal patojen tanımını yapmışlardır. Bu tanıma göre *A.a*, *P. gingivalis*, *Tannarella forsythia (T. forsythia)* ve *Treponema denticola (T. denticola)* periodontal patojenler olarak kabul edilmektedir. Daha sonradan ortaya konulan ekolojik plak hipotezinde ise mikroflorada bulunan yerleşik mikroorganizmaların oranlarında çeşitli faktörlere bağlı olarak dengelerin değişmesiyle, patojenik bir çevrenin baskın hale gelmesi söz konusudur. Sağlıklı bireylerde bile bulunan periodontal patojen miktarlarının oldukça düşük seviyede olması ve hastalık durumunda bu patojenlerin ve virulans faktörlerinin artması, ekolojik plak hipotezini destekler niteliktedir (59).

2.4.1.2.2. Sosyoekonomik Durum

Düşük gelir ve eğitim seviyesinin, oral hijyen alışkanlıklarının yetersiz olmasına ve tedavi hizmetlerinden yeterince faydalanılamamasına bağlı olarak periodontal hastalık insidansını etkileyebileceği gösterilmiştir. Periodontal hastalık seviyesinin etkilenmesinde, gelire kıyasla eğitim düzeyinin daha önemli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (41).

2.4.1.2.3. HIV Enfeksiyonu

HIV enfeksiyonu ve AIDS'in periodontal hastalık riskini arttırdığıyla ilişkili uzun dönemli çalışmalar sınırlı olmasına rağmen, HIV (+) bireylerde yüksek

aktiviteli antiretroviral tedavilerle, periodontal bulguların şiddetinin azaldığı tespit edilmiştir. HIV (+) bireylerde periodontitis şiddet ve prevalansının arttığını gösteren çalışmalar yapılmış olmasına rağmen bu görüşe karşıt çalışmalar da ortaya konulmuştur (60).

2.4.1.2.4. Sigara

Sigara dumanında bulunan 4000'den fazla toksinin mortalite, KVH, çeşitli kanserler ve kronik hastalıklarda rol alan majör risk faktörü olduğu ortaya konulmaktadır. Sigara dumanının TNF α , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi proenflamatuvar sitokin seviyelerini arttırdığı ve IL-10 gibi antienflamatuvar sitokin seviyelerini azalttığı bilinmektedir (61,62). Sigara içmeye devam eden bireylerde C reaktif protein (CRP) ve beyaz kan hücre sayılarının hiç içmeyen bireylere kıyasla yükseldiği ve 20 yıl ve daha uzun süre önce sigara içmeyi bırakmış olanlarda, normal seviyelerine gerileyebileceği gösterilmiştir (63).

Sigara kullanımı uzun süredir periodontal hastalıkla ve diş kaybıyla ilişkilendirilmektedir. Oral kavite, vücutta sigara dumanı ve toksik etkilerine ilk maruz yerdir. Sigara dumanı direkt olarak epitel hücrelerini aktive ederek kemokin ve enflamatuvar medyatör salımını arttırabilir (64). Sigara içenlerde periodontal hastalık risk katsayısının 1,4'ten 5'e yükseldiği, sigara bırakmanın periodontal durumu iyileştirebileceği belirtilmiştir (65). Erie Bölge Çalışmasında (Erie County Study), sigaranın periodontal hastalıkta majör risk faktörlerinden bir tanesi olduğu ve orta içicilerde hem periodontal ataçman kaybı hem de alveolar krestal kemik kaybı açısından risk değerinin 4-5 kat arttığı (66,67), 2361 bireyin değerlendirildiği 6 meta-analiz çalışmasında ise ortalama tahmin edilen risk katsayısının 2,82 olarak hesaplandığı rapor edilmiştir (68).

Sigara, özellikle düşük dozlardaki nikotinin etkisiyle, periferik vazokonstrüksiyona neden olmaktadır (69,70). Vazokonstrüksiyon, gingival kan akımını azaltarak sigara içenlere kıyasla gingivitisin görülmesini baskılamaktadır. Mikrovasküler yanıtın değişimine bağlı olarak periodontal cep içerisinde oksijen konsantrasyonunun azalması neticesinde aneorobların gelişimine zemin hazırlandığı öne sürülmektedir.

Sigaranın periodontal hastalık patogeneziindeki fonksiyonlarıyla ilişkili bir diğer faktör ise özellikle nikotinin etkisiyle PMNL fonksiyonlarını değiştirmesidir. Nikotin aynı zamanda PMNL degranülasyonunu arttırarak PMNL'leri bakteriyel saldırıya karşı daha duyarlı hale getirmektedir (71). Sigara içenlerin DOS örneklerinde artmış seviyelerde bulunan bağ doku ve periodontal kemik yıkımıyla ilişkili TNF α konsantrasyonundan makrofajlar da etkilenmektedir.

Nikotin fibroblastların proliferasyon, kemotaksis ve tutunmasını inhibe etmektedir (72). Bu etkiler kök yüzeyine bağlanan nikotin tarafından daha da artmaktadır ve periodontal rejenerasyon inhibe edilmektedir. Sigara ayrıca CD3, CD4 ve CD8⁺ T hücre alt tiplerini de arttırarak periodontal yıkımın şiddetlenmesine katkı sağlamaktadır (73).

Sigara içenlerde periodontal hastalığın daha yüksek seviyelerde görülmesi ve yara iyileşmesinin azalmasıyla ilişkili olası mekanizmalar öne sürülmekle birlikte belirli bir mekanizmanın diğerlerinden daha fazla ön plana çıktığıyla ilişkili literatürde henüz bir kanıt bulunmamaktadır. Sigaranın etkileri birçok yol üzerinden farklı mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıkmaktadır ve sonuçta daha patojenik mikroflora, azalmış sirkülasyon, PMNL'lerin disfonksiyonu ve artmış proenflamatuvar sitokin üretiminin ve patojenik T hücre alt tipleri ile ilişkili periodontal hastalık prevalansında artış ve tedaviye cevapta gerileme gözlenmiştir.

İBÇLM'lerin sigara ve etkileri üzeri sınırlı sayıdaki çalışmada değerlendirilmiştir. Sigara dumanının ÇDYA'ların oksitlenmesini arttırdığı (74) ve düşük miktarlarda serum ÇDYA konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğu bilgisinden yola çıkarak, ÇDYA metabolizması, absorpsiyonu ya da senteziyle ilişkili mekanizmaları etkileyebileceği düşünülmüştür (75). Sistemik olarak sağlıklı ve sigara içen bireylerde ω -3 ÇDYA'ların damar özellikleri, enflamatuvar ve fibrinolitik duruma etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, İBÇLM kullanımının, antiinflamatuvar etkiyle birlikte arter duvarının elastik özelliklerini ve endotelial fonksiyonu geliştirebileceği belirtilmiştir (76). Ω -3 ÇDYA'lardan zengin diyetin kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve astım üzerine yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiş, akut sigara dumanıyla indüklenen akciğer enflamasyonunda, RvD1 uygulamasının, dozla ilişkili olarak proenflamatuvar medyatörlerin baskılanmasıyla

birlikte antienflamatuvar IL-10 seviyelerinin indüklenmesi sonucunda sigara dumanına karşı gelişen akciğer yaralanmalarında terapötik yaklaşım olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (77).

Bu sonuçlardan yola çıkarak, ÇDYA'ların sigara ve periodontal hastalık ilişkisinin patogenezindeki olası etkileri düşünüldüğünde, LX'lerin sigara içen ve periodontal hastalıklı bireylerde koruyucu ve tedavi edici rollerinin bulunabileceği öngörülebilir.

2.4.1.2.5. Diyabet

Diyabet, insülinin sekresyonunda ve/veya aktivitesindeki düzensizliğe bağlı gelişen, klinik ve genetik olarak homojen olmayan bir grup metabolik bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Etiyopatogenezinde genetik, çevresel etkenler ve yaşam tarzı gibi değişikliklerin rolü bulunmaktadır ve çeşitli tipleri vardır. Hiperglisemik durum, temelde insülin sekresyonunda yetersizlik, glikoz kullanımında azalma ve glikoz üretiminde artış olarak ifade edilmektedir. Ortaya çıkan metabolik düzensizlik, kalp ve böbrek gibi birçok organ sisteminde patofizyolojik değişikliklere neden olur. Majör komplikasyonları arasında küresel çapta morbidite ve mortaliteye neden olan KVH ve son dönem böbrek yetmezliği hastalıkları yer almaktadır ve dünya çapında artan insidansı ile gelecekte de muhtemelen en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden olmaya devam edecektir (78).

2.4.1.2.5.1. Diyabetin Periodontal Hastalıktaki Rolünü Açıklayan Mekanizmalar

Enflamasyon, hem diyabette hem de periodontal hastalıkta merkezi pozisyonda bulunmaktadır ve diyabetli hastaların periodontal dokularında enflamasyonun arttığı bilinmektedir. Diyabetli hastalarda artmış proenflamatuvar medyatör seviyelerinin periodontal yıkımı şiddetlendirebileceği ve periodontal hastalığa bağlı olarak artan proenflamatuvar medyatör düzeylerinin diyabetin metabolik kontrolünü kötüye götürebileceği görüşü bu iki hastalık arasındaki çift yönlü ilişkide, olası mekanizmalardan birisini açıklamaktadır. Aynı şiddette periodontal hastalığa sahip bireylerden tip 1 diyabeti bulunanlarda, sağlıklı kontrol grubuna göre DOS IL-1 β ve PGE₂ seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiş,

ayrıca tip 1 diyabetli bireylerin monositlerinin, diyabeti olmayanlara göre daha yüksek oranda TNF α , IL-1 β ve PGE $_2$ sentezlediği rapor edilmiştir (79,80). Bu sonuçlar doğrultusunda hipergliseminin enflamasyon, oksidatif stres ve apoptozu arttırmak suretiyle periodontal yıkıma katkı sağlayabileceği öne sürülebilir (81).

Diyabetli hastalarda ileri glikasyon son ürünleri (İGSÜ) için reseptör sayısının arttığı gösterilmiştir. Bu, KVH ve böbrek hastalığı gibi diyabetik komplikasyonların gelişimi açısından oldukça önemli bir durumdur (82). Deneysel bir çalışmada *P. gingivalis* enfeksiyonu oluşturulduktan sonra diyabetik hayvanlarda İGSÜ için reseptör sayısının arttığı ve çözülebilir reseptörlerle İGSÜ'nün tedavi edilmesinden sonra gingival dokularda IL-6 ve TNF α gibi sitokin seviyelerinin azaldığı, neticede alveolar kemik kaybının dozla ilişkili olarak baskılanabileceği ortaya konulmuştur (83). Dolayısıyla diyabeti bulunan periodontal hastalıklı bireylerde İGSÜ'ye bağlı olarak enflamasyonun daha da şiddetlenebileceği ve sonuçta periodontal yıkıma katkı sağlayabileceği sonucu ortaya çıkmaktadır.

Diyabeti olan bireylerde apoptozisin arttığı ve dolayısıyla yara iyileşmesinin geciktiği gösterilmiştir (84). Apoptozun periodontitis şiddetinin artmasında da rol alabileceği öne sürülebilir ve nitekim *P. gingivalis* ile enfekte edilmiş fare modelinde fibroblast apoptozunun, diyabet oluşturulan farelerde, diyabetik olmayan farelere göre anlamlı derecede arttığı ifade edilmiştir (85).

Diyabetli hastalarda bakteriyel atağa karşı hiperenflamatuvar yanıt oluşmaktadır. Diyabete bağlı olarak gingival dokularında damar permeabilitesinin arttığı ve PMNL tutunmasının, kemotaksisinin ve fagositozunun bozulduğu, dolayısıyla periodontitisin şiddetlenmesine yol açabilecek durumun olduğu rapor edilmiştir (86-88). Dahası diyabet, defektif PMNL apoptozisinin bir sonucu olarak periodontal hastalık şiddetinin artmasına yol açabilir (89).

2.4.1.2.5.2. Periodontitisin Glikolize Hemoglobin ve Diyabet Komplikasyonları Üzerine Etkileri: Olası Mekanizmalar

Periodontitis, serumda proenflamatuvar ve protrombotik medyatör seviyelerini arttırmaktadır. Böylece periodontal mikroflora tarafından tetiklenen lokal enflamatuvar yanıt, insülin direncine yol açabilecek sistemik enflamasyonu

uyarmaktadır. Periodontitisli hastaların plazmalarında yüksek oranda bulunan TNF α , insülin sinyallini bozarak insülin direncini arttırmaktadır (90). Yapılan çalışmalarda diyabetli bireylerde, periodontal tedavinin, CRP, TNF α , IL-6 ve diğer sistemik enflamatuvar mediatörleri azaltıp, adiponektin seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (91,92). Periodontal tedaviyle bu medyatörlerin azaltılması sonucunda glikolize hemoglobin (HbA1c) kontrolünün düzelebileceği ve insülin duyarlılığının artabileceği ve bu iyileşmenin periodontal hastalıklarla da ilişkili olabilecek KVH ve renal komplikasyonlar gibi diyabetik komplikasyonların azalmasında faydalı olabileceği hipotezi ortaya atılabilir. Fakat periodontal tedavinin diyabetik komplikasyonlar üzerine etkileri henüz kesinleşmemiş olmakla birlikte, periodontal tedavinin zayıf metabolik kontrollü bireylerde HbA1c düzeylerini iyileştirebileceği yönünde artan kanıtlar literatüre kazandırılmaktadır.

Diyabet, periodontal hastalığın prevalans, insidans, şiddet, dağılım ve ilerlemesini artırarak periodontitis için bir risk faktörüdür. Ayrıca kötü glisemik kontrolün iyi glisemik kontrole kıyasla periodontal hastalıkla daha fazla ilişkili olduğu ve iyi glisemik kontrollü diyabet hastalarının, periodontal hastalıktan daha düşük oranda etkilendiği ya da hiç etkilenmediği kanıtlanmıştır (39).

Periodontal tedavinin HbA1c düzeylerini iyileştirebileceği ve bu iyileşmenin klinik olarak anlamlı olabileceği yönünde kısa dönemli çalışmalar bulunmasına rağmen periodontal hastalık ve daha iyi glisemik kontrolde sekonder korumaya yönelik optimal tedavi yöntemlerinin belirlenebilmesi için daha fazla uzun dönemli çalışmanın yapılması gerekliliği şüphesizdir. Ayrıca periodontal tedavinin diyabetin komplikasyonları üzerine etkili olup olamayacağı yönünde de randomize longitudinal çalışmaların yapılması gerekmektedir.

2.4.1.2.5.3. İBÇLM'lerin Diyabet Üzerindeki Etkileri

Düşük dereceli enflamasyonun tip 2 diyabetin patogenezinde önemli bir rol oynadığı bildirilirken (93), diyabetli bireylerde CRP, TNF α , IL-6 ve rezistin gibi enflamatuvar belirteç seviyelerinin arttığı, antienflamatuvar adiponektin seviyelerinin ise azaldığı ortaya konulmuştur (94-96). Diyabetin patofizyolojisinde IL-1, IL-2, TNF α , makrofaj inhibitör faktör (MİF), indüklenebilir nitrik oksit (iNO), süperoksit anyonu ve diğer serbest radikallerin rol aldığı, rat ve farelerde çoklu düşük doz

streptozotosinle indüklenen diyabet modellerinde yüksek seviyede sentezlenen IL-2, interferon gama (IFN γ) ve TNF α üretiminin, nitrik oksit (NO) aracılı olan ve olmayan yollarla β hücre yıkımını arttırdığı gösterilmiştir (97).

Bu sonuçlardan yola çıkarak, aşırı proenflamatuvar sitokin ve ROT üretiminin baskılanmasıyla tip 1 ve tip 2 diyabetin önlenmesi ve tedavi edilmesinde etkili olabileceği hipotezi ortaya atılmaktadır. Ayrıca, LXA4 ve Rv üretimindeki azalmanın, lökosit ve makrofajların pankreasa infiltrasyonunu artırarak tip 1 diyabetin başlamasında rol alabileceği ve AA, EPA ve DHA gibi prekürsörlerdeki yetersizliğin periferik insülin direnci oluşturabileceği hipotezi de ortaya konulmuştur (98). *In vitro* olarak pankreatik β hücre sitotoksitesi oluşturulan bir çalışmada alloxanla indüklenen diyabetin, uygulama öncesinde ya da esnasında AA, EPA ve DHA tedavisiyle önlenebileceği ve AA'nın diyabetin patobiyolojisinde çok önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (99). Hamilelikte ve/veya doğumu takiben ilk sene içerisinde EPA ve DHA'dan zengin morina balığı yağı alımının, antienflamatuvar etkiyle ilişkili olarak tip 1 diyabet gelişim riskini azalttığı ifade edilmektedir (100).

Yapılan çalışmalarda tip 1 ve tip 2 diyabette AA/EPA/DHA ve antienflamatuvar ürünleri olan LX, Rv, PD ve MaR'ların oldukça önemli olduğu vurgulanmıştır (101-103). Hücre kültürü çalışmalarında ve deneysel çalışmalarda çeşitli ÇDYA ve LX, Rv, PD ve MaR uygulanan pankreatik β hücreleri, alloxan, streptozotosin, IL-6 ve TNF α gibi sitotoksik moleküllerle işleme tabi tutulmuş ve biyoaktif lipidlerden en iyi koruyucu molekül açığa çıkartılmaya çalışılmıştır. AA ve LXA4'ün, pankreatik β hücrelerinin korunmasında ve periferik insülin direncinin geri çevrilmesinde en etkili moleküller olabileceği vurgulanmaktadır (98).

Hipotalamik disfonksiyonun obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom (MetS) gelişimi üzerinde önemli bir rol oynadığına yönelik birçok kanıt bulunmaktadır. Doymuş yağ asitleri ve trans yağ alımının artması, toll like receptor (TLR) 4 aktivasyonunu artırarak hipotalamik nöron apoptozisini indükleyen *in situ* proenflamatuvar sitokin ekspresyonuna neden olmaktadır (104). Aksine ω -3 ÇDYA'lardan EPA ve DHA, TLR4 ve diğer TLR'lerin aktivasyonunu baskılayabilmektedir (105). Dolayısıyla yüksek yağ diyeti ve enerjisi yüksek

gıdaların, TLR4 aktivasyonunu arttırarak endoplazmik retikulumda strese neden olduğu ve *in situ* IL-6 ve TNF α gibi sitokin sentezinin artmasıyla yağ, kas ve karaciğer dokusu gibi periferel dokularda insülin direnci oluşturarak metabolik problemlerin gelişimine katkı sağladığı belirtilmektedir (106). İBÇLM'lerden özellikle LXA4'ün, gelişen insülin direncinin düzenlenmesinde faydalı olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (107,108).

Bu sonuçlardan yola çıkarak tip 1 ve tip 2 diyabetin, AA, EPA, DHA ve antiinflamatuvar ürünleri olan LX, Rv ve PD kullanılmasıyla önlenebileceği hipotezine kanıtların arttığı anlaşılmaktadır. Özellikle LXA4 ve/veya RvD1 alımının arttırılmasıyla faydalı etkiler açığa çıkabileceği göz ardı edilmemelidir. Benzer şekilde İGSÜ'lerin patogenezdeki etkilerinin, yine LX, Rv ve PD tarafından baskılanabileceği de düşünülebilir. Hamilelere, laktasyon dönemindeki annelere ve adolesan döneme kadar yeni doğanlara AA/EPA/DHA uygulanmasıyla, tip 1 ve 2 diyabetin önlenebileceği öngörüsü ortaya atılmıştır (98).

2.4.1.2.6. Periodontal Hastalık için Bir Risk Faktörü Olarak Obezite ve Hiperlipidemi

Obezite, kalori alımı ve harcanması arasındaki dengesizlik ve fazladan yağ birikimi sonucu gelişen nörolojik, endokrin, beslenme, sosyoekonomik ve psikolojik faktörler ile fiziksel durumları içeren çok yönlü bir hastalıktır (109). Obezite, 1980'lerden bu yana 3 kat artan prevalansıya acil olarak çözülmesi gereken temel bir sağlık problemine dönüşmüştür. Aşırı kilo ve obezite, vücut kitle indeksi (VKİ), bel-kalça oranı, bel çevresi, vücut ağırlığı ve vücut-ağırlık değişiklikleri gibi birtakım ölçüm yöntemleriyle belirlenmektedir. Aşırı kilo ve obezite, insülin direncini arttırarak ve kronik sistemik enflamatuvar durum oluşturarak genel sağlığı etkilemektedir. Ölümün en belirgin nedenleri arasında yer alan diyabet, KVH ve kanser gibi belirli kronik hastalıkların aşırı kilo ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda karaciğer, safra kesesi ve periodontal hastalıkların da obeziteyle ilişki olabileceği literatürde ifade edilmektedir (110).

Adipoz doku aynı zamanda leptin, rezistin ve adiponektinler gibi immün enflamatuvar olayları düzenleyen hormonları sentezleyen endokrin bir organdır. Farklı mekanizmalar üzerinden hücrel ve/veya hüremoral immün yanıtta rol alan

fagositik hücreler, lenfositler ve bu hücrelerden sentezlenen proenflamatuvar ve antienflamatuvar medyatörlerle birlikte kemik doku metabolizmasında rol alan hücrelerin aktivasyon yollarının düzenlenmesiyle, periodontal hastalık patogenezinin etki edebileceği düşünülmektedir (111-115).

Obezitede enflamatuvar medyatörlerden özellikle IL-6, TNF α gibi proenflamatuvar sitokinler ve lökosit seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Serum serbest yağ asidi (SYA) ve komponentlerinin artması da proenflamatuvar yolları aktive etmektedir. Bu sitokinlerin sentezi, monositlerin ortamda toplanması ve enflamatuvar makrofajlar haline dönüşmesini stimüle eder. Aktive olan makrofajlar TNF α ve IL-6 üretimini stimüle ederek CRP düzeyinin artmasına, dolayısıyla sublinik enflamatuvar bir durum oluşmasına neden olurlar (116-118). Yapılan çalışmalarda adipoz dokuya invaze olan makrofaj miktarının, obezite seviyesi ile pozitif yönde ilişkili olduğu tespit edilmiştir (119). Ek olarak mikrovasküler alanda kanın pıhtılaşmasının tetiklenmesi, dolayısıyla kan akımının azalmasının (120), periodontal dokular ve kan damarları üzerine de etki edebileceği vurgulanmaktadır (120).

Obez bireylerde plazminojen aktivatör inhibitör (PAI)-1 seviyelerinin arttığı ve viseral adipoz dokudaki bu artışın çökelmeyi artırarak iskemik vasküler hastalığa neden olabileceği ifade edilmektedir (121). Periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre serum PAI-1 seviyelerinin yükseldiği (122,123) ve serum PAI-1 seviyelerinin, periodontal hastalık ve obezite arasındaki ilişkide önemli rol alabileceği belirtilmiştir (122).

Günlük SYA'lar, pankreastaki β hücrelerinin apoptozisini artırarak insülin direnci ve obezite gelişimine katkı sağlamaktadır. Adipositler insülin sinyallini inhibe ederek insülin direnci gelişimini sağlayan TNF α gibi enflamatuvar sitokinleri üretir. İnsülin direnci, tip 2 diyabetin kritik bir özelliği olup patolojik bir süreçtir. Diyabet aynı zamanda monosit/makrofaj ve sitokin üretimini tetikleyen İGSÜ üretimi ile hiperenflamatuvar duruma katkı sağlar. Bu yüksek enflamatuvar durum oral patojenler tarafından tetiklenen periodontal hastalık şiddetini artırır (124).

Haffajee ve Socransky, periodontal sağlıklı ve gingivitisli bireylerle kronik periodontitisli bireyleri karşılaştırmışlar ve obez gingivitisli bireylerde, *T. forsythia*

seviyelerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlara göre obez ve periodontal sağlıklı bireylerde *T. forsythia* gelişiminin yüksek olmasının, bu bireylerde periodontitisin başlaması ve gelişimi için bir risk faktörü olabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir (125).

Özellikle son 10 yıl içerisinde periodontal hastalık ve obezite arasındaki ilişkiyi araştıran farklı çalışmalar yapılmıştır ve bu çalışmalar 2 derlemede özetlenmiştir (126,127). Suvan ve ark (127) yaptıkları derlemede, çalışmaların çoğunda obez ya da aşırı kilolu bireylerde periodontal hastalık şiddet ve/veya prevalansının daha fazla olduğunu ifade etmişlerdir. 57 bağımsız çalışmanın değerlendirildiği bir diğer meta analizde ise periodontal hastalığı olan bireylerde obezite prevalansının yaklaşık 1/3 oranında arttığı ve obez bireylerde daha fazla ataçman kaybı görüldüğü vurgulanmıştır (126).

2.4.1.2.6.1. Hiperlipidemi ve Periodontal Hastalık İlişkisi

Lipoprotein yapımının ve dolaşıma sekresyonunun artması ya da dolaşımdan temizlenmesinin azalması sonucunda plazma lipoprotein konsantrasyonlarındaki artış hiperlipidemi olarak tanımlanmaktadır. Hastalık patogenezinde genetik, metabolizma bozuklukları, yaşam biçimi değişiklikleri (diyet, egzersiz, sigara, obezite vs.) ya da başka hastalıkların etkileri rol almaktadır. Yetişkin tedavi protokolü (YTP) raporuna göre koroner kalp hastalığı (KKH) için risk oluşturan total kolesterol (TK), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserit (TG) seviyeleri Tablo 1’de özetlenmiştir (128).

Tablo 1. KKH için risk oluşturan plazma TK ve LDL seviyeleri (mg/dl). YTP II (128)’den uyarlanmıştır.

	NORMAL	SINIRDA	YÜKSEK
TK	<200	200-240	>240
LDL	<130	130-160	>160
TG	<200	200-400	>400

Kronik bir enfeksiyona bağlı olarak ortaya çıkan TNF α ve IL-1 β gibi proenflamatuvar sitokinlerin, lipid metabolizmasında rol alan dokuların aminoasit üretimini veya hemodinamiklerini değiştirerek (129,130) ya da adrenokortikotropik hormon, kortizol, adrenalin, noradrenalin ve glukagon konsantrasyonlarının artışına neden olan hipotalamik-pituiter-adrenal aksı modifiye ederek (131,132) lipid

metabolizmasını etkileyebileceği ileri sürülmektedir. Periodontitis gibi lokalize bir oral enfeksiyonda, lipid metabolizmasında değişikliklere yol açabilecek mikroorganizmalar ve lipopolisakkarit (LPS)'lerinin potansiyel varlığı söz konusudur, dolayısıyla periodontitisin asemptomatik bakteriyemi oluşturabileceği öngörülebilir (133).

P. gingivalis'in, hücre yüzeyinde bulunan LPS ve fimbrialar aracılığıyla LPS bağlayıcı proteine (LBP) bağlandığı ve CD14 reseptörleri ile makrofajları stimüle edebildiği gösterilmiştir (134). Makrofaj stimülasyonu, TNF α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6 ve PGE₂ gibi enflamatuvar medyatörleri indüklemektedir. LPS'ye karşı oluşan proenflamatuvar sitokin uyarısı ve bu uyarı sonucunda lipoprotein lipaz enzim aktivasyonundaki azalmaya bağlı olarak lipid temizliğindeki azalmanın, hiperlipidemi ve periodontal hastalık arasındaki çift yönlü ilişkiyi destekler nitelikte olduğu ifade edilmektedir (135).

Diyabetik hastalarda dolaşımdaki monositlerin, gr (-) bakteriyel LPS'lere karşı aşırı enflamatuvar cevap sergileyerek, fazla miktarda IL-1 β ve TNF α gibi proinflamatuvar sitokinler salgıladığı gösterilmiştir. Bu sistemik aşırı monositik cevap özelliği, diyabetik hastalarda ya da serum lipid düzeyleri yüksek olan hastalarda doku yıkımı ve sistemik hastalık için zemin hazırlamaktadır. Aşırı yanıtı oluşturan monositik fenotipin, hiperglisemiden çok hiperlipidemi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (80)

Endotel hücreleri, LPS'nin sitotoksik etkilerinden korunduğu halde LPS'nin lipoproteinlerin kolesterol kısmına direkt bağlanmasıyla oluşan LDL-LPS kompleksinin, endoteli geçerek enflamatuvar cevabın başlamasını indüklediği, ayrıca makrofajlarca alınan LDL-LPS kompleksinin parçalanamayarak aterosklerotik lezyon oluşturmak üzere arter duvarı içine geçebildiğini rapor edilmiştir (136).

Literatürde periodontal hastalıklı bireylerde serum lipid profilinin ya da hiperlipidemili bireylerde klinik periodontal parametrelerin değerlendirildiği çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte (137-142), periodontal hastalık ve hiperlipidemi ilişkisinin enflamatuvar mekanizmalarını değerlendirmeye yönelik olarak gerçekleştirilen ilk klinik çalışmalar, bölümümüzde yürütülen ve Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından desteklenen bir projenin

sonuçları olarak rapor edilmiştir. Söz konusu çalışmalarda Fentoğlu ve ark., lipid metabolizmasındaki bozulmanın şiddetinin artmasıyla, lipoprotein ilişkili enflamatuvar medyatörlerde (özellikle lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 (LpPLA₂) olmak üzere) (143) ve serum ve DOS proenflamatuvar sitokin düzeylerinde (144) artış olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı araştırmacı tarafından hiperlipidemili ve periodontitisli bireylerde periodontal tedaviyi takiben serum proenflamatuvar sitokin seviyelerinde azalma görüldüğü rapor edilmiştir (145).

Kötü metabolik kontrollü hiperlipidemik bireylerde (statin tedavisi önerilen, LDL>160 mg/dl), periodontal tedaviye ilave olarak statin kullanımının, hiperlipideminin metabolik ve enflamatuvar kontrolü üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği gösterilmiştir (146). Statinlerin özellikle LX seviyelerinde artışa neden olduğu düşünüldüğünde ve pleotropik etkileri de göz önüne alındığında (antienflamatuvar, antioksidan, ileri çözücü etki), LX'lerin periodontal hastalıklar için modifiye edilebilen risk faktörlerine sahip bireylerdeki seviyelerinin değerlendirilmesi gerekliliği önem kazanmaktadır.

ÇDYA'ların, 3-hidroksi-3-metil-gluratil-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enziminin potent inhibitörleri olduğu ve hiperlipideminin tedavisinde statinlere benzer şekilde kullanışlı olabileceği gösterilmiştir (147,148). Statinler, plazma AA seviyelerini ve endotelial NO seviyelerini arttırırken diğer taraftan IL-6 ve TNF α üretimini ve NF- κ B aktivasyonunu engelleyerek İBÇLM'lerle benzer şekilde antienflamatuvar etki gösterirler (148-150). Statinler ve tiazolidindionların LXA4 sentezini arttırabileceği (151) hiperlipidemi tedavisinde statin ve ÇDYA kombinasyonu kullanılan bireylerde sinerjistik etkilerin de ortaya çıktığı gösterilmiştir (152,153). Ayrıca statinler, hamilelikte kullanılamazken, ÇDYA'ların hamilelik, laktasyon ve infantlarda beyin gelişimi ve bilişsel fonksiyonlar açısından kullanımı önerilmektedir (154).

2.4.1.2.7. Osteoporoz, Kalsiyum, D Vitamini ve Menopoz ile Periodontal Hastalık İlişkisi

Osteoporoz, çenelerin de içinde bulunduğu bütün iskelet sisteminde kemik mineral yoğunluğunun azalmasıyla karakterize sistemik bir bozukluktur. Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması III verilerine göre kadınların %13-18'i

osteoporoz olup, diğerk %37-50'lik kısmının ise osteopenisi bulunmaktadır. Erkeklerin ise yaklaşık %3-6'sının osteoporozken %28-47'sinin osteopenik olduğu sonucu ortaya konulmuştur (39).

Kadınlarda osteoporoz için en büyük risk faktörü östrojen üretiminin azalmasına bağılı olarak kemik rezorpsiyonunun artmasıyla sonuçlanan menopozdur (155). Ayrıca kalsiyum (Ca) absorpsiyonunda azalma ile birlikte atılımda da artış meydana gelmesi Ca ihtiyacını arttırmaktadır (156). Menopozun kemik yıkımının artmasına olan etkilerinden dolayı, periodontal hastalık ve diş kaybı gibi kemikle ilişkili diğerk hastalıkların da bu süreçten etkilenebileceğı söylenebilir (39).

LPS ile indüklenen TNF α seviyelerinin kadınlarda %30 daha az olduğu fakat postmenopozal dönemde, replasman tedavisi almayan kadınlarda, periodontitis riskinin 2 kat arttığı ifade edilmektedir (157). İmmün yanıtla ilişkili yapılan çalışmalarda kullanılan akut modelin, kronik enflamatuvar hastalıkları tam olarak yansıtmadığı da unutulmamalıdır.

Alveolar kret yüksekliğı ya da kemik yüksekliğı temel alınarak periodontitisin değerlendirildiğı çalışmalarda yaklaşık yarısında sistemik kemik kaybı ile periodontitis arasında pozitif korelasyon gösterilirken, diğerk yarısında herhangi bir ilişki kurulamamıştır. Benzer şekilde periodontitisin değerlendirilmesinde klinik ataçman kaybını temel alan diğerk çalışmalarda da yaklaşık yarısında pozitif korelasyon gösterilebilmiştir. Martinez–Maestre ve ark. yaptıkları derlemede, sistemik osteoporozun, mandibular osteoporozla ilişkili olduğu ve sistemik osteoporozun diş kaybını arttırabileceğı rapor edilmiştir (158).

Osteoporoz ve periodontal hastalık ilişkisini değerlendiren çalışmalarda hem periodontal hastalığın hem de sistemik kemik ölçümlerinin değerlendirilmesinde farklı yöntemler kullanılmıştır. Çalışmaların çoğunda omurgada dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) kullanılırken bazılarında sadece femur boynunda DEXA kullanılarak ölçümler yapılmıştır. Çalışmalardaki yöntem farklılıkları fikir birliğı yapılabilmesine engel oluşturmalarına rağmen yine de periodontal hastalık ve osteoporoz ilişkisinde destekleyici nitelikte birçok çalışmanın da bulunduğu aşıkardır (39).

Diyet Ca seviyelerinin, periodontal hastalıktaki rolünü araştıran çalışmalarda ters yönde bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (159,160). Nishida ve ark., özellikle kadınlarda yetersiz alınan Ca ile şiddetli periodontal hastalık arasında ilişki bulunduğunu ortaya koymuşlardır (161). Bazı çalışmalarda osteoporoz tedavisi için kullanılan Ca ve D vitamin desteğinin dişlerin ağızda tutulmasına da katkısı olduğu gösterilmiştir (162,163).

Periodontal kemik kaybının inhibe edilmesinde osteoporoz tedavisinde kullanılan bifosfanatların etkileri de araştırılmıştır. Bifosfanat kullanımının alveolar kemik kaybının azaltılmasında etkili olabileceği ortaya konulmuştur (164,165). Bifosfanatların (özellikle intravenöz alınan) oral osteonekrozla olan ilişkilerinden dolayı periodontal hastalığın tedavisi ile ilgili kullanımı tartışmalıdır. Antirezortif ajanların çene kemiklerinde osteonekroz oluşturma sıklığı %0,1 olarak görülmesiyle birlikte morbidite ve mortaliteye sebep olması açısından kullanımları yine de oldukça düşündürücüdür.

Osteoporotik hastalarda periodontitis tedavisinin farklı olduğuyla ilişkili henüz bir kanıt bulunmamakla birlikte osteoporozun özellikle implant başarısındaki negatif rolü de göz ardı edilmemelidir. Osteoblastları aktive edebilen rekombinant paratiroid hormon tedavisinin uygulandığı çalışmalarda, periodontitis modülasyonunda etkili oldukları gösterilmiştir (166). Periodontitis tedavisinde özellikle postmenopoz ya da şiddetli osteoporoz/osteopeni bulunan hedef gruplarda bu ve benzer ajanların kullanılmasının koruyucu rolleri olabileceğine öngörülmüş olsa da daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

Kemik metabolizmasında rol alan en önemli medyatörlerden birisi olan PGE₂'nin AA türevi lipid medyatörlerinden sentezleniyor olması yağ alımının iskelet sağlığını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Aslında ω-3 ve ω-6 ÇDYA ve metabolitlerinin, reseptör aktivitesi ve İBÇLM'ler üzerinden kemiği etkileyebileceği düşünülmektedir (167,168). Ω-3 ÇDYA'lar osteoblast fonksiyonunu arttırarak Ca geçişini indükleyebilir ve üriner Ca atılımını da engelleyebilir (169,170). 18 yaşından küçük bireylerde yapılan bir çalışmada, serum DHA konsantrasyonunun total vücut ve omurga kemik mineral yoğunluğuyla pozitif ilişkili olabileceği gösterilmiştir (171). Menopoz sonrası dönemde bulunan 135000 kadın üzerinde yapılan geniş

kapsamlı bir çalışmada ise total kırık riski, total ω -6 ÇDYA alımıyla ters, EPA+DHA alımıyla ise doğru orantılı bir ilişki göstermiştir (172).

Over folikül üretiminin sonlanmasıyla ilişkili olarak folikül uyarıcı hormon, lüteinize edici hormon, östradiol ve östrojen üretiminin kesilmesiyle, menopozda birçok sistemik durum açığa çıkmaktadır. Östrojen kaybıyla birlikte kemik turnoverının artmasıyla postmenopozal osteoporoz gelişebilir. Uzun dönem hormon replasman tedavilerinin, kemik kaybını önlemedeki etkileri gösterilse de kesin mekanizma ortaya konulamamıştır (173).

Yine yakın zamanda yapılan çalışmalarda LXA4'ün östrojen reseptör düzenleyicisi olduğu ve önemli klinik etkiler oluşturabileceği gösterilmiştir (174) ve bu durum östrojenin antienflamatuvar etkilerinin açıklanmasında kullanışlı olabilir. Özellikle postmenopozal kadınlarda östrojenin yetersizliği ya da yokluğuyla ilişkili ortaya çıkan hastalıkların, LXA4 yetersizliğiyle ilişkili olabileceği de düşünülmelidir. Böylece preeklampsi, postmenopozal osteoporoz, lupus ve romatoid artrit (kadınlarda daha yaygın), östrojen reseptör negatif ve pozitif göğüs kanserleri, hamilelikle ilişkili malignansiler ve menopoz öncesi daha nadir gözlenen KKH gibi birçok durumun, östrojenin LXA4 metabolizmasını düzenleyebilme potansiyeli ile ilişkili olabileceği sonucu çıkartılmıştır (175).

2.4.1.2.8. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Hipertansiyon

Kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz patolojisinde, ateromatöz lezyon içerisinde enflamatuvar yanıtı açan doğal ve kazanılmış immün sistemle ilişkili birçok faktörün rol aldığı kabul edilmektedir (176). Periodontitis ve ateroskleroz arasındaki bağlantının temelinde, periodontal lezyonla ilişkili bakteriler tarafından başlatılan lokal ya da sistemik enflamatuvar yanıt rol almaktadır ve bu yanıt aterosklerotik lezyonların başlamasına ya da ilerlemesine etki etmektedir (177).

Aterosklerotik lezyonlar sistemik ya da lokal olarak üretilen sitokinler ve kemotaktik ajanları içeren enflamatuvar uyarılarla başlatılabilir ve damar endotelinden adezyon moleküllerinin salınımı gibi değişikliklere neden olabilir. Bu değişiklikler lökosit etkileşimlerine katkı sağlayarak arterin intima tabakasına lökosit migrasyonunun artmasına neden olur. İntima tabakası içerisindeki makrofaj ve

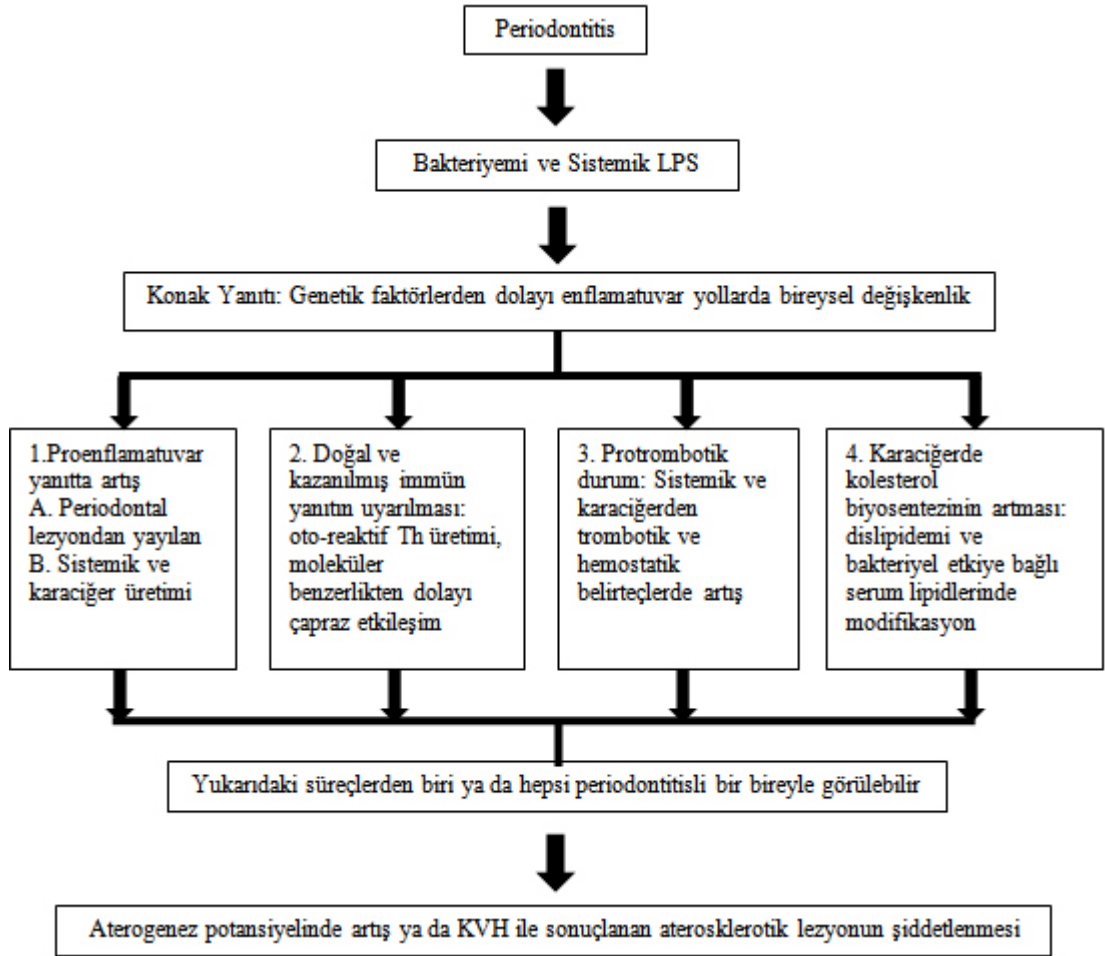
dendritik hücrelerdeki (DH) LDL'lerden oluşan lipid çizgilenmeleri, bu enflamatuvar yanıtı başlatır ve ilerlemesini sağlar. Endoteldeki değişiklikler monosit kemotaktik protein-1 gibi kemotaktik sitokinlerin salınmasını da arttırarak lezyon içerisine monosit ve diğer hücrelerin göçünü arttırır. Böylece damar içerisinde (yatkın bölgelerde), lokalize DH'ler (178) ve kemotaktik sitokinler tarafından uyarılmış monositler, modifiye LDL moleküllerinin sindirimini yaparak köpük hücrelerine dönüşürler. Bu hücreler enflamatuvar yanıtı daha da şiddetlendirecek enflamatuvar sitokin, kemoatraktan ve MMP sentezlerler. CD4+ T hücrelerinden özellikle Th1 hücreleri, IFN γ üreterek enflamatuvar süreci şiddetlendirir (176).

Teorik olarak periodontal hastalıkta rol alan mikroorganizmaların ve/veya ürünlerinin, konak immün yanıtını harekete geçirmesi ve T hücre yanıtını başlatması ve/veya arttırmasıyla, LDL modifikasyonu, monositlerin maturasyonu ve bölgeye göçünün artması ve Th1 hücre alt grubunun ve lipid alımının artmasıyla, erken aterosklerotik lezyonların başlamasına ve ilerlemesine katkı sağlanabileceği öne sürülmüştür (179).

Plağın rüptüre olmasına bağlı olarak inme ya da enfarktüsle sonuçlanabilen süreçlerin enflamatuvar hücreler tarafından düzenlendiği ileri sürülmektedir.(180). Kollojen üretiminin azalması, ateromatöz lezyonun düz kas hücre içeriğindeki gerileme ve MMP'lerin lezyonu zayıflatmasıyla ateromda yırtılma meydana gelmektedir. Bu aşamada aterom, trombositlerle etkileşime geçerek, plak rüptürüne izin verebilecek, damarlanmaya açık, geniş bir nekrotik çekirdek barındırmaktadır. Periodontal enflamasyon ve enfeksiyonun, düz kas hücre migrasyonunu, Th1 yanıtını, trombin oluşumunu ve kollojen üretimini ve yıkımını etkilemesi suretiyle aterogenezin ileri aşamalarını etkileyebileceği söylenebilir. Bu süreç, lezyonun rüptüre olması ve takiben trombüs formasyonu ile sonuçlanmaktadır (177).

Periodontal hastalık ve KVH arasındaki epidemiyolojik bağlantı, bu iki durum arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (181). Şekil 5'de bu bağlantıda rol alabilecek öngörülen mekanizmalar gösterilmektedir. Enflamatuvar yolların bireysel değişkenlik göstermesi nedeniyle periodontitis hastalarında bakteriyemiye karşı gelişen konak cevabının farklı olabileceği öne sürülmektedir. Genetik

altyapının bu ilişkide yer alan potansiyel mekanizmaları etkileyeceği gerçeği de göz ardı edilmemelidir.



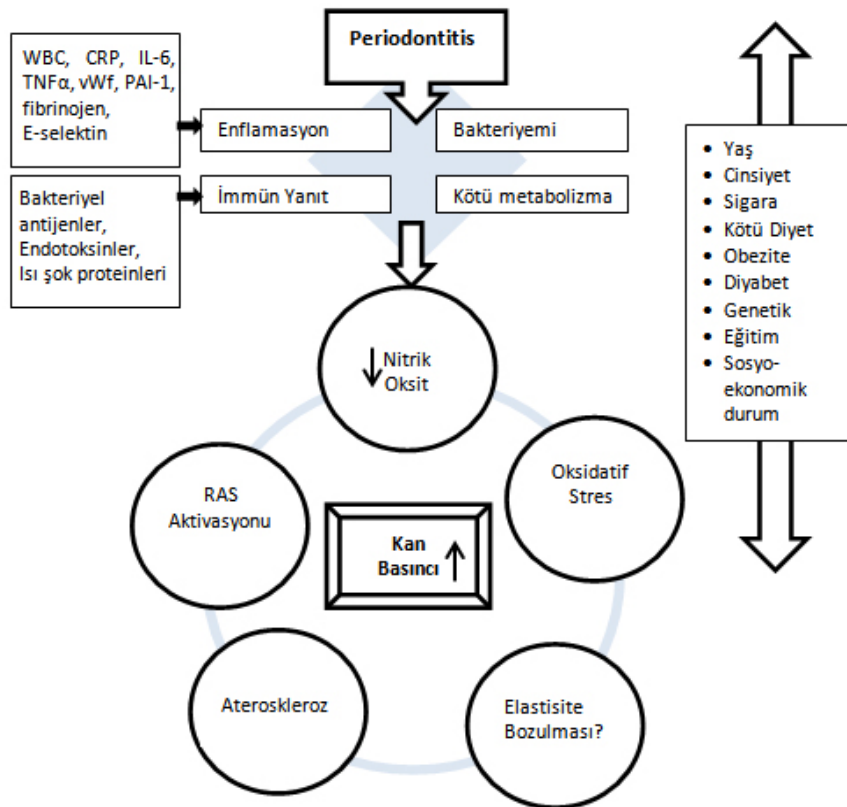
Şekil 5. Periodontitis ve KVH ilişkisinde potansiyel enflamatuvar mekanizmalar. Schenkein and Loos (177)'dan uyarlanmıştır.

2.4.1.2.8.1. Hipertansiyon ve Periodontal Hastalık İlişkisi

Hipertansiyon yetişkinlerin yaklaşık %30'unu etkileyen oldukça yaygın bir hastalık olup kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden birisini oluşturmaktadır (182). Periodontal hastalık ve hipertansiyon arasındaki ilişkide enflamatuvar yollar ve belirteçler, periodontal patojenler ve vasküler duvarla etkileşimi, immün reaktif mekanizmalar, endotelial disfonksiyon gelişimi, ROT, insülin direnci ve hiperlipidemi gibi farklı metabolik durumlar rol oynayabilmektedir. Diğer taraftan periodontal hastalığın ventriküler hipertrofi (183),

santral aortik kan basıncı (184), renal disfonksiyon (185) gibi hipertansiyonla ilişkili organ hasarına katkı sağlayabileceği ifade edilmektedir.

Başlangıç kan basıncı ve hipertansiyon gelişiminin tahmininde kullanılabileceği gösterilen serum CRP seviyelerinin (186) periodontal hastalıklı bireylerde en azından hafif derecede yükselebileceği rapor edilmiştir (187). Periodontitisli bireylerde kontrol grubuna göre serum CRP konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu ve bu farkın ani hipertansiyon riskini arttırması bakımından yeterli olabileceği ortaya konulmuştur (186). Periodontitisli bireylerde beyaz kan hücreleri ve fibrinojenle (123,188) birlikte proenflamatuvar sitokinlerin artması (189), gingival dokudaki renin-anjiotensin sistemi (190) ve ilişkili gen polimorfizmleri (191) hipertansiyon ve periodontal hastalık arasında rol alabilecek olası mekanizmalar arasındadır.

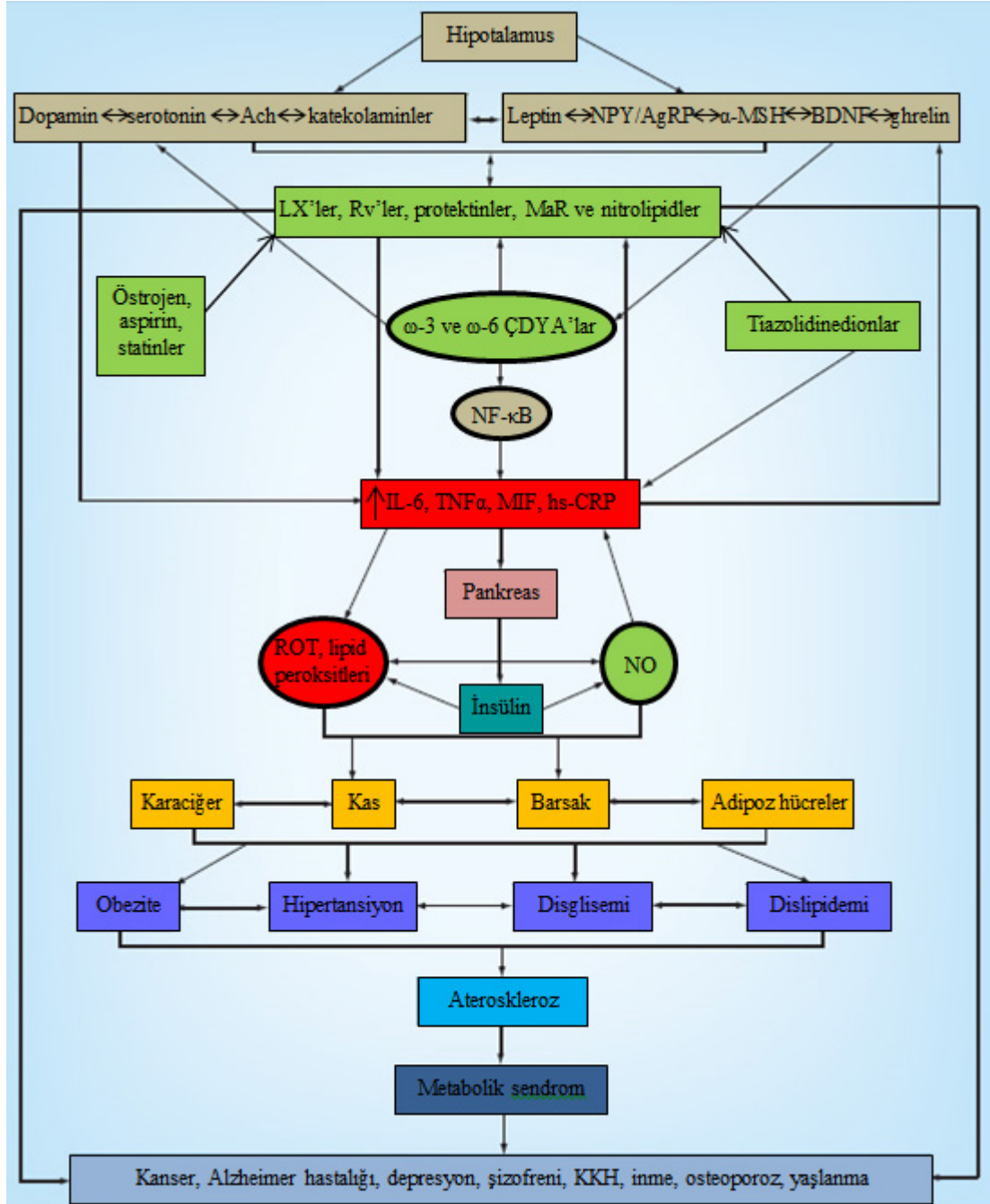


Şekil 6. Periodontitis ve hipertansiyon arasında olası patofizyolojik bağlantılar. WBC, Beyaz kan hücreleri; vWf, von Willebrand faktör; PAI-1, Plasminojen aktivatör inhibitör-1; RAS, Renin-anjiotensin-sistem. Tsioufis, Kasiakogias, Thomopoulos and Stefanadis (182)'den uyarlanmıştır.

2.4.1.2.8.2. İBÇLM'lerin KVH Üzerindeki Etkileri

Sigara bıraktırma, β blokörler, pıhtılaşmayı önleyici ajanlar, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve statinler gibi lipid düşürücü ilaçların vasküler problem riskini önemli derecede azalttığı yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (192-194). İlave olarak statin kullanımıyla kırık ve demans, antioksidan vitaminlerle ise katarakt oranlarının azaltılabileceği belirtilmektedir (192). KKH'nin, 55 yaşından itibaren düzenli olarak statin (atorvastatin 10 mg ya da simvastatin 40 mg), her biri yarım doz olmak üzere 3 tür tansiyon düşürücü ilaç (thiazide, β blokör ve ACE inhibitörü gibi), folik asit (0,8 mg) ve aspirin (75 mg) kullanılmasıyla %88 oranında azaltılabileceği ve yaşam ömrünün 11 yıl uzatılabileceği öngörülmektedir (195).

İlaçlar üzerinde yapılan farklı çalışmalarda birlikte diğer taraftan yan etkilerin de arttığıyla ilişkili endişelerin yükseldiği görülmektedir. Örneğin β blokörler, bronşiyal astımı olan bireyler için uygun olmayıp diğer taraftan aspirin kullanımının gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkileri aşıkardır. Toplum sağlığı da düşünöldüğü zaman maliyet, yan etki ve kullanılabilirlik açısından KVH'lerin primer ve sekonder önlenmesinde, ω -3 ve ω -6 yağ asitlerinin kullanımının daha yararlı olabileceği de düşünölmüştür (196). EYA ve ÇDYA'ların vasküler hastalıklarda, hipertansiyonda, diyabette, MetS'de, psöriaziste, Alzheimer hastalığında, şizofrenide, depresyonda, KKH'larda ve kanserde önemli rol oynadıkları literatürde gösterilmiştir (197-201) (Şekil 7).



Şekil 7. Hipotalamik nöroreseptörler, ÇDYA'lar, İBÇLM'ler, nitrolipidler, sitokinler, ROT ve NO ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişkiler. Ach, Asetilkolin; Npy, Nöropeptit, AgRP, Agouti ilişkili peptit; α-MSH, α-Melanosit stimüle edici hormon; BDNF, beyin kaynaklı nörotropik hormon. Das (175)'den uyarlanmıştır.

Trans ve doymuş yağlar ile kolesterolün, direkt lökosit ve makrofajları, serbest radikal ve proenflamatuvar sitokin IL-6, IL-1 ve MİF üretmek üzere indüklemesi, ateroskleroz ve KKH riskini arttırmaktayken, EYA ve ÇDYA'lar

antienflamatuvar özellikler ortaya koymaktadır. EYA'lerden özellikle ω -3 metabolitlerinin (EPA, DHA) endotel hücreleri üzerinde koruyucu özelliklerinin olduğu ve AA, EPA ve DHA'nın endotel hücrelerinden NO üretimini arttırarak endotel disfonksiyonu önlemeye yardımcı olabileceği gösterilmiştir. Fizyolojik miktarlarda endotel NO üretiminin, patolojik trombosit agregasyonu ve aterosklerozun önlenmesinin dışında endotel hücrelerini, serbest radikallerin sitotoksik etkilerinden koruyabileceği ifade edilmektedir (196).

Normal koşullarda endotel hücreleri, proenflamatuvar ve aterosklerotik faktörler (hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara, hemodinamik faktörler gibi) karşısında yeterli miktarlarda İBÇLM üretmektedirler. Endotel hücrelerinden IL-4, IL-10, dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) β gibi antienflamatuvar medyatörlerle birlikte İBÇLM ve NO üretiminin yeterli seviyede olması, KVH gelişimini ve aterosklerotik süreci durdurabilir. Fizyolojik durumlardaki denge ne kadar kayarsa, ateroskleroz ve KVH gelişme riski de o kadar artmaktadır (202).

ACE inhibitörleri kan basıncının düşürülmesinde oldukça kullanışlıdır (195). ACE'nin uterus, plasenta, vasküler doku, kalp, beyin, böbrek, lökositler, alveolar makrofajlar, periferik monositler ve epitelyal hücrelerde bulunduğu, lokal olarak da üretilen anjiotensin II'nin vasküler düz kaslarda büyüme ve fonksiyonun düzenlenmesinde rol aldığı bilinmektedir (196). Ratlarda düzenli anjiotensin II verilerek oluşturulan hipertansiyon modelinde, subkutanöz ω -6 ya da EPA ve DHA uygulamasının, renal PGI₂ ya da PGE₂ sentezini bozmadan, sistolik kan basıncını azaltabileceği gösterilmiştir (203). Renin-antiotensin-aldosteron aktivitesinin, plazma SYA konsantrasyonları değiştirilerek düzenlenebileceği ve kan basıncındaki düşüşün, dolaşımdaki renin inhibisyonu ya da endojenöz PG biyosenteziyle ilişkili olmadığı rapor edilmiştir (196). Bu sonuçların ÇDYA'ların kendisinden ve/veya antienflamatuvar ve belki de antihipertansif etkili İBÇLM metabolitlerinden kaynaklandığı sorusu henüz netleşmemiştir. Trombositler üzerinde antiagregan ve potansiyel vazodilatör özellikte olan endotel NO sentezinin arttırılması, diğer bir olası mekanizmadır.

2.4.1.2.9. Periodontal Hastalıkta Stres

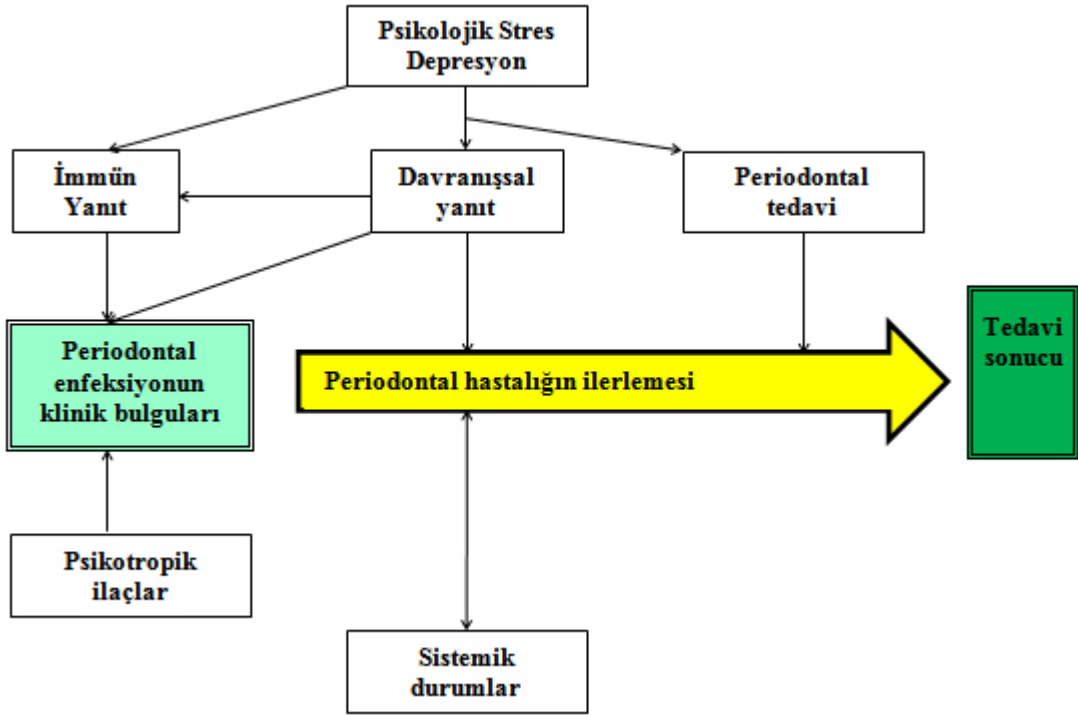
Akut nekrotizan ülseratif gingivitisin (ANUG) çalışıldığı eski yayınlarda bile psikolojik stresin periodontal hastalıkla olan ilişkisi rapor edilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda da psikolojik stresin kronik periodontal hastalıklardaki rolü ortaya konulmuştur (204,205).

Psikolojik stres, konak immün yanıtını etkiler ve bireyi sağlıklı davranışlara itmektedir. Konak immün yanıtı farklı mekanizmalar aracılığıyla bozulabilmektedir. Strese maruz kalındığında sempatik sinir sistemi aracılığıyla noradrenalin sentezi artmakta ve immün supresif etkiler açığa çıkmaktadır (206). Bu tür bir immün supresyonun periodontal doku yıkımına katkı sağlayabileceği gösterilmiştir. Stres, hipofiz bezinden kortikotropin sentezletici hormon üretimini artırarak adrenal korteksten glukokortikoid sentezini arttırmaktadır (207,208). Ayrıca stres, sinirlerde nöropeptitlerin sentezini sağlayarak proenflamatuvar sitokinlerin üretimine de katkı sağlamaktadır. Bu nöropeptitlerin immün sistem aktivasyonunu düzenleyerek doku yıkımını arttırabileceği ifade edilmektedir (209).

Stres, ayrıca bireyin davranışlarını da etkileyebilen bir risk faktörüdür. Zayıf oral hijyen, artan sigara kullanımı, idame tedavisinin bırakılması ve yeme alışkanlıklarında oluşabilecek değişikliklere bağlı olarak periodontal hastalık etkilenebilmektedir (210).

Stresin periodontal dokular üzerinde biyolojik etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, salya kortizol ve β endorfin seviyelerinin, diş kaybı ve periodontal hastalığın klinik parametreleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (211,212).

Yapılan çalışmalara bakıldığı zaman stres ve psikolojik faktörlerin periodontal hastalık için bir risk faktörü olabileceği ve yeterli derecede stresle başa çıkabilme yöntemleriyle, strese bağlı olarak açığa çıkabilecek etkilerin modifiye edilebileceği ya da azaltılabileceği sonucu ortaya çıkmaktadır. 24 aylık süre boyunca stresle başa çıkabilmenin etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, pasif çözüm yöntemlerinin periodontal hastalığı daha da şiddetlendirdiği fakat aktif çözüm üretebilenlerin, hastalığı daha hafif geçirdiği ve tedaviye nispeten daha iyi cevap verebildiği ortaya konulmuştur (213).



Şekil 8. Kronik psikolojik stres ve depresyonun periodontal hastalık üzerindeki olası etkileri.

Warren, Postolache, Groer, Pinjari, Kelly and Reynolds (214)'dan uyarlanmıştır.

Psikolojik stres ve depresyonda omega yağları kullanımının etkilerini değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır. Depresyondaki bireylerde, olmayanlara göre daha düşük plazma ω -3 ÇDYA seviyeleri olduğu ve depresif semptomların şiddetiyle, düşük plazma ω -3 ÇDYA seviyelerinin ilişki içerisinde bulunduğu, ayrıca deprese bireylerde, ω -6/ ω -3 oranının yüksek olduğu ve ω -6/ ω -3 oranı yüksek diyetin depresyon ve enflamatuvar hastalık riskini arttırabileceği gösterilmiştir (215-217).

ÇDYA'lardaki değişikliklere bağlı olarak serotonin reseptör sayılarında ve fonksiyonlarında oluşabilecek olası değişikliklerle birlikte ÇDYA'ların, proenflamatuvar sitokin sentezini etkilemeleri suretiyle değişen immün yanıtın, serotoninle etkileşime girebileceği hipotezleri ortaya atılmış (218,219), depresyon tedavisinde ω -3 ÇDYA kullanımının iyileşmeye katkı sağlayabileceği ifade edilmiştir (216).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiş olup araştırma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.08.2013 tarihli toplantısında 179 sayı numarası ile onay alınmıştır.

3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya, kesitsel çalışma dizaynına uygun şekilde, 12.08.2013-12.02.2014 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Dahiliye Anabilim Dalı'na tıbbi kontrol ve rutin muayeneye gelen, yaşları 20-80 arasında değişen 180 birey dahil edildi. Rutin dahiliye muayeneleri tamamlanan hastalardan çalışmayı kabul ettiklerine dair bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayanlara, eğitim seviyesi, medeni durum ve gelir düzeylerini kapsayan sosyodemografik özelliklerle, sistemik sağlık durumları ve kullandıkları ilaçları, ağız bakım alışkanlıklarını ve sigara içme durumlarını içeren bir anket doldurmaları istendi. Sistemik hastalıklar: 'Diyabet, Hiperlipidemi, Obezite, Hipertansiyon, Osteoporoz, Hormonal Problemler (guatr vs.) ve Diğer Hastalıklar (anemi vs.)' olarak, kullanılan ilaçlar ise: 'Antidiyabetik, Antihipertansif, Antihiperlipidemik, KVH, Hormon İlaçları ve Diğer İlaçlar' olarak kaydedildi. Hastalık tanıları, kullanılan ilaçlar yardımıyla ve medikal kayıtlara bakılarak belirlendi. Hastaların boy, kilo verileri kendilerine sorularak kaydedildi ve VKİ (kg/m^2) hesaplandı. Obezite varlığı, VKİ'ye göre belirlenerek Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre: 'Normal: $\text{VKİ} < 25$, Aşırı Kilolu: $25 < \text{VKİ} < 30$ ve Obez: $\text{VKİ} > 30$ ' olarak kategorize edildi (220). Bel çevresi standart bir mezür yardımıyla ölçüldü ve WHO kriterlerine göre bel çevresi erkeklerde > 94 cm. ve kadınlarda > 80 cm. olanlar 'Abdominal Obez' olarak belirlendi (220). Daha sonra hastalardan periodontal kayıtlar alınarak rutin kan parametrelerinin bakılması için kan alma merkezine yönlendirildi.

20 yaşın altındaki bireyler, son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmüş hastalar, kemoterapi, radyoterapi alan hastalar, böbrek hastalıklarının bulunduğu bireyler ve hamilelik, emzirme dönemlerinde bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Periodontal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya, her yarım çenede en az 2 diş olmak üzere toplamda en az 8 doğal dişi olan bireyler dahil edildi. Periodontal hastalık sınıflaması Armitage'ın 1999 sınıflamasına göre belirlendi (221). Hastalar periodontal hastalığın varlığına ya da yokluğuna göre kategorize edildi. Ölçümler aynı araştırmacı tarafından (B.D) 3. molar dişler de dahil olmak üzere Williams Periodontal sond (Hu Friedy, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak gerçekleştirildi.

3.2.1. Plak İndeksi (Pİ)

Plak ölçümünde Silness ve Løe'nin tanımladığı ve periodontal sondun diş yüzeyine sürtülüp çekilmesi şeklinde değerlendirilen Pİ kullanıldı (222). Bu indekse göre;

0. Dişeti bölgesinde dental plak yok
1. Serbest dişeti kenarında veya dişte komşu bölgeye yapışık film şeklinde dental plak
2. Dişeti cebinde, dişeti kenarında ve komşu diş yüzeyinde gözle görülebilir dental plak varlığı
3. Dişeti cebinde, dişeti kenarında ve komşu diş yüzeyinde gözle görülebilir miktarda yoğun, yumuşak eklenti varlığı anlamına gelmektedir.

Bireye ait Pİ değeri; her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal ve meziolingual yüzeyinden alınan Pİ değerleri toplandıktan sonra ağızda değerlendirilen toplam diş yüzeyine (Diş sayısı X 4) bölünerek hesaplandı.

3.2.2. Gingival İndeks (Gİ)

Dişeti kenarı ve papiller alanların değerlendirilmesinde Løe ve Silness tarafından sınıflandırılan Gİ kullanıldı (223). Bu indekse göre;

0. Sağlıklı dişeti
1. Hafif iltihap, renkte hafif değişiklik ve hafif ödem mevcuttur. Sondlamada kanama görülmez.
2. Orta derecede iltihap, kırmızılık, ödem ve sondlamada kanama vardır.

3. Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve ödem, ülserasyonlar ve spontan kanama eğilimi mevcuttur.

Bireye ait Gİ değeri; her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal ve meziolingual yüzeyinden alınan Gİ değerleri toplandıktan sonra ağızda değerlendirilen toplam diş yüzeyine (Diş sayısı X 4) bölünerek hesaplandı.

3.2.3. Dişeti Oluğu Kanama İndeksi (DOKİ)

Mühleman ve Son tarafından tanımlanan bu indekste, önce gözle dişeti kenarı ve papiller alan değerlendirildi ve ardından dişeti cebi sondlandı (224). Bu indekse göre;

0. Papiller ve marjinal dişeti sağlıklı görünümde olup sondlamada kanama yoktur
1. Dişeti sağlıklı görünümde olup sondlamada kanama vardır
2. Sondlamada kanamayla birlikte dişetinin rengi değişmiştir, ödem yoktur
3. Sondlamada kanamayla birlikte, dişetinin rengi değişmiş, hafif ödem mevcuttur.
4. Sondlamada kanamayla birlikte, dişetinin rengi değişmiş, belirgin ödem mevcuttur.
5. Kendiliğinden kanamayla birlikte, dişetinin rengi değişmiş, şiddetli ödem mevcuttur.

Bireye ait DOKİ değeri; her dişin labial ve lingual marjinal dişeti ile mezial ve distal papiller bölgeden alınan DOKİ değerleri toplandıktan sonra ağızda değerlendirilen toplam diş yüzeyine (Diş sayısı X 4) bölünerek hesaplandı.

3.2.4. Periodontal Cep Derinliği (PCD)

Cep derinliği meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual olmak üzere altı bölgeden ölçüldü.

Ölçümler sırasında periodontal sond basınç uygulamadan, dişlerin uzun eksenine paralel olarak konumlandırıldı ve dişeti kenarından periodontal cep tabanına kadar olan mesafe ölçülerek kaydedildi.

Bireye ait PCD değeri; her bir bölgeden alınan PCD değerleri toplandıktan sonra ağızda değerlendirilen toplam diş yüzeyine (Diş sayısı X 6) bölünerek hesaplandı.

3.2.5. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)

Bireylerin KAS değerleri, periodontal cep derinliğine, dişeti çekilme miktarlarının (mine-sement sınırından dişeti kenarına kadar olan mesafe) eklenmesiyle hesaplandı. Ölçümler altı noktadan (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual) yapıldı.

Bireye ait KAS değeri; her bir bölgeden alınan KAS değerleri toplandıktan sonra ağızda değerlendirilen toplam diş yüzeyine (Diş sayısı X 6) bölünerek hesaplandı.

3.3. Çürük, Kayıp, Dolgulu Dişler İndeksi (DMFT)

DMFT indeksi, bireylerin çürük (D), çürük nedeniyle çekilmiş (M) ve dolgulu diş sayıları (F) toplanarak D+M+F değerinin elde edilmesiyle ölçüldü. Çürük dışında başka bir nedenle çekilen, kaplanan ya da köprü ayağı olan dişlerle, konjenital olarak eksik olan, sürmemiş ya da süren dişler dahil edilmedi.

3.4. Dean Florozis İndeksi (DFİ)

Çalışmamızda, 1934 yılında Dean tarafından geliştirilen ve 1982 yılında Moller tarafından modifiye edilen dental florozis indeksi kullanılmıştır. İndekse ait skorlar Tablo 2’de özetlenmektedir (225).

Tablo 2. Dean dental florozis indeksi.

0.0	Normal	Düz, camsı, krem beyaz, şeffaf diş yüzeyi
0.5	Şüpheli	Birkaç beyaz nokta veya leke
1.0	Çok Hafif	Diş yüzeyinin %25’inden daha az bir alanda izlenen küçük opak, kağıt beyazı alanlar
2.0	Hafif	Diş yüzeyinin %50’sinden daha az bir alanda izlenen küçük opak, kağıt beyazı alanlar
3.0	Orta	Tüm diş yüzeylerinin etkilendiği kahverengi lekelenmelerle birlikte izlenen insizal ve oklüzal yüzeylerde gözlemlenebilen belirgin aşınma
4.0	Şiddetli	Tüm diş yüzeylerinin belirgin bir şekilde etkilendiği kahverengi lekelenmelerle birlikte izlenen birleşmiş pit oluşumları

3.5. Venöz Kan Örneklerinin Alınması

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar, rutin kan parametrelerinin değerlendirilebilmesi için SDÜ Tıp Fakültesi Kan Alma Merkezi'ne yönlendirildi. Kan örneklerinin çalışılmasından sonra geriye kalan serum örnekleri, SDÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'ndan alınarak ayrı eppendorf tüplere bölündü ve etiketlendi. Eppendorf tüpler, parafilm ile kaplanarak LX seviyelerinin değerlendirileceği güne kadar -80°C'de muhafaza edildi.

3.6. Metabolik Verilerin Değerlendirilmesi

Hasta kayıtları yardımıyla rutin metabolik parametrelerin içerisinde yer alan açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1c, TG, TK, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), LDL, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, alkalen fosfataz (ALP), Ca, PMNL sayısı / lenfosit sayısı (Ne/Le), ve 25 OH Vitamin D3 (D Vitamini) değerleri kaydedildi.

3.7. Serum LX Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Serum LX analizi için sandviç Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) ticari kiti (Cusabio Human Lipoxin A4 (LXA4) Elisa Kit, CSB-E09689h, Çin) kullanıldı. Sonuçlar pg/ml olarak belirlendi.

Serum LXA4 düzeylerinin belirlenmesinde kullanılan enzim immün ölçüm yönteminin prensibi kantitatif sandviç ELISA yöntemine dayanmaktadır. Bu teknikte LXA4 için spesifik antikorlar mikropate üzerine immobilize edilir. Kalibratörler ve test örnekleri mikropate üzerine ilave edilerek antijenin (LXA4) monoklonal antikora bağlanması sağlanır. Bağlanmayan içerik uzaklaştırıldıktan sonra LXA4 için spesifik biotin-konjuge antikor ilave edilir ve yıkamanın ardından, avidin konjuge horseradish peroksidaz enzimi ortama eklenir. Bağlı olmayan avidin-enzim birleşimini uzaklaştırmak için yıkama işlemi yapılır ve ortama substrat eklenerek başlangıç aşamasında bağlanan LXA4 miktarıyla doğru orantılı olarak renk değişimi gerçekleşir. Renk oluşumunun durdurma solüsyonuyla sonlandırılmasını takiben rengin yoğunluğu mikropate okuyucu yardımıyla belirlenir.

3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya ait verilerin değerlendirilmesinde IBM® SPSS® Statistics for Windows® 20.0 istatistik paket programı kullanıldı (226). Öncelikle, verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ve değişkenlerin homojen dağılım gösterip göstermedikleri Levene'in homojenite testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren örneklerde one-way ANOVA ve *t*-testleri kullanıldı ve anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak hesaplandı. Normal dağılım göstermeyen örneklerde parametrik olmayan testler yapıldı. Parametrik olmayan veriler için gruplar arasındaki farkların hesaplanmasında χ^2 testi kullanıldı ve anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak değerlendirildi. Periodontal parametreler ve serum belirteçleri arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon analizi ile hesaplandı ve anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak değerlendirildi. Parametrik olmayan veriler sayı (N) ve yüzde değeri ile (%), parametrik veriler ise ortalama (ort) \pm standart sapma (SS) olarak ifade edildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya, 20-80 yaşları arasında toplam 180 birey (111 kadın, 69 erkek) dahil edildi. 28 bireyin, kazanılmış sistemik risk faktörü taşımadığı (kontrol, K), 75 bireyin diyabetik (D), 99 bireyin hiperlipidemik (H), 119 bireyin obez (O) ve 37 bireyin ise menopoza girmiş (MS) olduğu gözlemlendi. Risk faktörlerine göre sosyodemografik verilerin dağılımı tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Risk faktörlerine göre sosyodemografik özellikler

	K	D	H	O	MS
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Yaş	*	*	*	*	*
20-30 Yaş	4 (%14,3)	2 (%2,7)	7 (%7,1)	6 (%5)	0 (%0)
30-40 Yaş	14 (%50)	9 (%12)	17 (%17,2)	23 (%19,3)	0 (%0)
40-50 Yaş	6 (%21,4)	18 (%24)	32 (%32,3)	36 (%30,3)	7 (%18,9)
50-60 Yaş	4 (%14,3)	29 (%38,7)	28 (%28,3)	34 (%28,6)	18 (%48,6)
60-70 Yaş	0 (%0)	15 (%20)	13 (%13,1)	16 (%13,4)	10 (%27)
>70 Yaş	0 (%0)	2 (%2,7)	2 (%2)	4 (%3,4)	2 (%5,4)
Cinsiyet	*	*	*	*	*
Erkek	19 (%67,9)	33 (%44)	40 (%40,4)	39 (%32,8)	
Kadın	9 (%32,1)	42 (%56)	59 (%59,6)	80 (%67,2)	37 (%100)
VKİ (kg/m²)	*	*	*	*	*
<25	28 (%100)	15 (%20)	21 (%21,2)	0 (%0)	7 (%18,9)
25-30	0 (%0)	21 (%28)	28 (%28,3)	50 (%42)	11 (%29,7)
>30	0 (%0)	39 (%52)	50 (%50,5)	69 (%58)	19 (%51,4)
Abdominal Obezite	*	*	*	*	*
Yok	26 (%92,9)	10 (%13,3)	14 (%14,1)	8 (%6,7)	1 (%2,7)
Var	2 (7,1)	65 (%86,7)	85 (%85,9)	111 (%)	36 (%97,3)
Eğitim Düzeyi	*	*	*	*	*
İlköğretim ve altı	5 (%17,9)	43 (%57,3)	53 (%53,5)	64 (%53,8)	26 (%70,3)
Lise	2 (%7,1)	20 (%26,7)	31 (%31,3)	40 (%33,6)	7 (%18,9)
Üniversite	21 (%75)	12 (%16)	15 (%15,2)	15 (%12,6)	4 (%10,8)
Medeni Durum	*	*	*	*	*
Bekar	4 (%14,3)	7 (%9,3)	12 (%12,1)	13 (%10,9)	2 (%5,4)
Evli	24 (%85,7)	66 (%88)	86 (%86,9)	102 (%85,7)	31 (%83,8)
Eşinden Ayrı	0	2 (%2,7)	1 (%1)	4 (%3,4)	4 (%10,8)
Çocuk Sayısı	*	*	*	*	*
<3	24 (%100)	51 (%76,1)	71 (%83,5)	88 (%83,8)	24 (%68,6)
>3	0 (%0)	16 (%23,9)	14 (%16,5)	17 (%16,2)	11 (%31,4)
Sigara	*	*	*	*	*
Kullanmıyor	23 (%82,1)	46 (%61,3)	60 (%60,6)	77 (%64,7)	30 (%81,1)
Bırakmış	0 (%0)	15 (%20)	16 (%16,2)	20 (%16,8)	3 (%8,1)
<Yarım Paket/gün	5 (%17,9)	5 (%6,7)	10 (%10,1)	9 (%7,6)	2 (%5,4)
>Yarım Paket/gün	0 (%0)	9 (%12)	13 (%13,1)	13 (%10,9)	2 (%5,4)
Diş hekimi ziyareti	*	*	*	*	*
6 ayda 1	2 (%7,1)	2 (%2,7)	4 (%4)	2 (%1,7)	2 (%5,4)
Senede 1	0 (%0)	7 (%9,3)	9 (%9,1)	8 (%6,7)	3 (%8,1)
Şikayeti olunca	26 (%92,9)	66 (%88)	86 (%86,9)	109 (%91,6)	32 (%86,5)
Diş Fırçalama Sıklığı	*	*	*	*	*
Günde 2-3	4 (%14,3)	7 (%9,3)	11 (%11,1)	11 (%9,2)	6 (%16,2)
Günde 1	3 (%10,7)	22 (%29,3)	24 (%24,2)	35 (%29,4)	10 (%27)
<Günde 1	21 (%75)	46 (%61,3)	64 (%64,6)	73 (%61,3)	21 (%21)
Diş arası temizlik	*	*	*	*	*
Yapmıyor	24 (%85,7)	40 (%53,3)	61 (%61,6)	75 (%63)	23 (%62,2)
Yapıyor	4 (%14,3)	35 (%46,7)	38 (%38,4)	44 (%37)	14 (%37,8)

* P<0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılıktır

Tablo 3. Risk faktörlerine göre sosyodemografik özellikler (devamı)

	K	D	H	O	MS
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Florozis	*	*	*	*	*
Florozis Olmayan	8 (%28,6)	58 (%77,3)	65 (%65,7)	83 (%69,7)	35 (%94,6)
Şüpheli	0 (%0)	0 (%0)	3 (%3)	1 (%0,8)	0 (%0)
Çok hafif	1 (%3,6)	3 (%4)	10 (%10,1)	14 (%11,8)	0 (%0)
Hafif	14 (%50)	7 (%9,3)	9 (%9,1)	9 (%7,6)	1 (%2,7)
Orta	0 (%0)	6 (%8)	11 (%11,1)	11 (%9,2)	1 (%2,7)
Şiddetli	5 (%17,9)	1 (%1,3)	1 (%1)	1 (%0,8)	0 (%0)
Diğer Hastalıklar					
Hipertansiyon		29 (%38,7)*	29 (%29,3)*	37 (%31,1)*	14 (%40)*
Osteoporoz		8 (%10,7)	9 (%9,1)	15 (%12,6)*	12 (%34,3)*
Hormonal Problem		11 (%14,7)*	15 (%15,2)*	32 (%26,9)	12 (%34,3)
Diğer Hastalıklar		15 (%20)	19 (%19,2)	28 (%23,5)*	11 (%31,4)
İlaç Kullanımı					
Antidiyabetik		62 (%89,9)*	46 (%68,7)*	51 (%58)*	16 (%50)
Antihipertansif		30 (%43,5)*	30 (%44,8)*	37 (%42)*	14 (%43,8)*
Antihiperlipidemik		24 (%34,8)*	27 (%40,3)*	27 (%30,7)*	9 (%28,1)
KVH		10 (%14,5)*	11 (%16,4)*	11 (%12,5)	7 (%21,9)*
Hormonal problem		8 (%11,6)	9 (%13,4)*	22 (%25)	9 (%28,1)
Diğer		14 (%20,3)	19 (%28,4)	23 (%26,1)*	10 (%31,2)*

* P<0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılıktır

Çalışmaya dahil edilen bireylerin risk faktörlerine göre sosyodemografik verileri incelendiğinde, özellikle 40 yaşından itibaren sistemik hastalıkların ortaya çıktığı anlaşıldı. H grubu dışındaki risk faktörlerinin tamamı, yaşla birlikte artış gösterdi.

K grubunda erkek cinsiyet fazla iken, O grubunda, kadın cinsiyet daha yüksek oranda gözlendi. MS grubu haricinde diğer sistemik risk faktörlerine sahip bireylerin çoğunda, VKİ'nin 25 ve üzerinde olduğu tespit edildi. Bütün risk faktörü gruplarında, abdominal obezitenin anlamlı derecede arttığı görüldü. K grubunda eğitim düzeyi daha yüksek iken, özellikle H ve O gruplarında eğitim düzeyinin düşük olduğu belirlendi. Çalışmaya dahil edilen bireylerin çoğunluğunun, sistemik risk faktörlerinden bağımsız olarak sigara kullanmadığı gözlendi.

Bütün gruplarda diş hekimi ziyaretinin düzensiz olup, şikayete bağlı olarak gerçekleştiği ve O ve MS gruplarında bu oranın anlamlı olduğu tespit edildi. Diş fırçalama sıklığının genel olarak bütün gruplarda günde 1'den az seviyede olduğu ve hastaların çoğunun diş arası temizliği yapmadığı belirlendi. Bütün risk faktörü gruplarında, florozisi olmayan birey sayısının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Diğer hastalıklar ve ilaç kullanımının, risk faktörü gruplarında artış gösterdiği belirlendi.

4.2. Risk Faktörlerine Göre Periodontal ve Metabolik Parametrelerin Karşılaştırılması

Kazanılmış sistemik risk faktörlerine göre periodontal parametreler ve metabolik değerlerin gruplar arası karşılaştırılması tablo 4’da gösterilmiştir.

Periodontal parametrelere bakıldığında K grubuna kıyasla Gİ, KAS ve DOKİ düzeyleri, D, H, O ve MS gruplarında; PCD, D ve O gruplarında; Pİ ise D, H ve O gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. DMFT, MS grubunda, H ve O gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olarak belirlendi.

Metabolik değerlere bakıldığı zaman AKŞ, K grubuna kıyasla bütün risk faktörü gruplarında daha yüksek, D vitamini ise daha düşük oranda tespit edildi. TG, K grubuna kıyasla D, H ve O gruplarda daha yüksek oranda görüldü. Diğer lipid parametrelerinde gruplar arasında herhangi bir farklılık tespit edilmedi.

Serum LX seviyelerinin, K grubu ve farklı risk faktörü grupları arasında benzer seviyelerde bulunduğu ve gruplar arasında herhangi bir farklılık bulunmadığı anlaşıldı.

Tablo 4. Risk faktörlerine göre periodontal ve metabolik parametrelerin karşılaştırılması

	K	D	H	O	MS
	N=28 (ort ± SD)	N= 75 (ort ± SD)	N= 99 (ort ± SD)	N= 119 (ort ± SD)	N=37 (ort ± SD)
Pİ	1,24±0,35	1,73±0,71	1,74±0,68	1,70±0,67	1,61±0,61
GI	1,11±0,24	1,43±0,45	1,40±0,37	1,42±0,39	1,48±0,48
PCD (mm)	2,64±0,34	3,01±0,65	2,97±0,63	3,00±0,58	2,87±0,53
KAS (mm)	2,66±0,37	3,38±0,93	3,28±0,89	3,31±0,85	3,27±0,83
DOKİ	1,82±0,45	2,47±0,80	2,41±0,69	2,47±0,71	2,58±0,78
DMFT	14,96±5,09	15,67±7,78	13,52±6,77	14,82±7,63	18,97±7,92
AKŞ (mg/dl)	88,41±6,60	202,01±96,51	160,13±91,03	150,54±81,30	139,34±61,77
HbA1c (%)	5,70	9,16±3,01	8,50±3,21	8,33±3,00	7,40±1,62
TK (mg/dl)	169,84±12,58	199,01±61,19	190,82±53,47	189,15±49,18	199,87±48,10
TG (mg/dl)	93,42±5,23	218,49±139,20	208,30±123,25	204,95±127,37	194,72±125,91
HDL (mg/dl)	44,95±4,12	45,19±11,55	42,84±9,81	44,87±11,58	49,83±15,18
LDL (mg/dl)	104,37±9,83	113,65±56,20	107,39±47,95	105,96±41,66	114,77±42,16
TK/HDL	3,79±0,13	4,49±1,10	4,55±1,12	4,42±1,17	4,24±1,22
AST (U/L)	20,88±5,11	26,54±16,17	23,65±13,87	25,21±13,21	27,63±14,90
ALT (U/L)	42,44±23,57	30,79±23,16	25,87±19,00	28,05±20,49	27,16±19,37
BUN (mg/dl)	13,38±1,60	13,62±5,82	13,01±5,73	13,49±5,72	13,49±5,54
Kreatinin (mg/dl)	0,93±0,11	0,96±0,26	0,94±0,27	0,93±0,27	0,93±0,26
ALP (U/L)	79,17±15,71	95,65±28,37	84,46±20,91	88,62±27,70	111,57±39,50
Ne/Le	2,82±2,27	2,48±1,56	2,41±1,43	2,43±1,49	2,57±1,36
Ca (mg/dl)	8,89±0,48	9,44±0,64	9,44±0,59	9,50±0,63	9,54±0,59
D vitamini (nmol/l)	67,23±28,42	28,32±22,20	29,00±21,07	30,90±25,23	36,75±27,07
LX (pg/ml)	0,166±0,037	0,161±0,05	0,155±0,04	0,158±0,04	0,165±0,06

Tablo 4 . Risk faktörlerine göre periodontal ve metabolik değerlerin karşılaştırılması
(devamı)

		<i>P</i>
PI	K-D	0,009
	K-H	0,005
	K-O	0,009
GI	K-D	0,004
	K-H	0,009
	K-O	0,003
	K-MS	0,003
PCD	K-D	0,047
	K-O	0,045
KAS	K-D	0,002
	K-H	0,008
	K-O	0,003
	K-MS	0,047
DOKİ	K-D	0,000
	K-H	0,001
	K-O	0,000
	K-MS	0,000
DMFT	H-MS	0,001
	O-MS	0,027
AKŞ	K-D	0,000
	K-H	0,001
	K-O	0,005
	D-MS	0,002
TG	K-D	0,001
	K-H	0,003
	K-O	0,005
D vitamini	K-D	0,000
	K-H	0,000
	K-O	0,000
	K-MS	0,002

Periodontal tanıya göre risk faktörlerinin, periodontal ve metabolik parametreler açısından karşılaştırılması tablo 5 ve tablo 6'da gösterilmiştir.

Periodontitisi olmayan bireylerde (Ps), AKŞ düzeyleri, diyabetik bireylerde (PsD), kontrol (PsK), hiperlipidemik (PsH) ve obez (PsO) gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek oranda bulundu.

TG, PsK grubuna göre PsD ve PsH gruplarında daha yüksek oranda belirlendi. D vitamini, PsK grubuna kıyasla PsH ve PsO gruplarında daha düşük seviyede görüldü.

MS grubunun tamamının periodontitis hastası olduğu görülürken, LX seviyelerinde ise Ps grupları arasında farklılık tespit edilmedi.

Tablo 5. Periodontitisi olmayanlarda (Ps) risk faktörleri ve periodontal parametreler

	PsK	PsD	PsH	PsO	PsMS	
	N=22	N= 5	N= 15	N= 12	N=0	
	(ort ± SD)	(ort ± SD)	(ort ± SD)	(ort ± SD)		P
PI	1,19±0,31	1,56±0,55	1,46±0,71	1,35±0,67		
GI	1,10±0,25	1,23±0,24	1,14±0,31	1,07±0,35		
PCD (mm)	2,56±0,23	2,52±0,39	2,68±0,34	2,50±0,47		
KAS (mm)	2,56±0,23	2,52±0,39	2,68±0,34	2,50±0,47		
DOKİ	1,76±0,45	2,05±0,45	1,92±0,56	1,76±0,69		
DMFT	15,14±3,88	11,40±7,07	11,58±6,23	12,68±7,00		
AKŞ (mg/dl)	86,77±5,11	106,27±49,10	97,67±18,43	98,40±37,80		0,000* 0,001#
HbA1c (%)		6,81±1,80	8,20±1,82	6,63±1,89		
TK (mg/dl)	169,84±12,58	181,87±26,77	168,50±80,43	166,06±49,57		
TG (mg/dl)	93,42±5,23	162,00±88,57	171,50±103,11	129,31±82,08		0,015¶ 0,032‡
HDL (mg/dl)	44,95±4,12	44,33±5,38	45,20±4,97	45,47±7,85		
LDL (mg/dl)	104,37±9,83	105,60±17,85	113,80±21,80	103,87±25,30		
TK/HDL	3,79±0,13	4,29±0,57	4,14±0,65	4,44±0,75		
AST (U/L)	20,76±4,86	22,92±16,01	26,83±6,08	20,00±7,19		
ALT (U/L)	47,18±23,48	19,93±13,93	24,90±16,39	18,48±11,80		
BUN (mg/dl)	13,47±1,07	8,97±4,48	11,71±3,90	9,89±4,39		
Kreatinin (mg/dl)	0,92±0,08	0,81±0,15	0,81±0,15	0,81±0,15		
ALP (U/L)	79,17±15,71	85,50±19,81	85,50±22,13	82,67±19,75		
Ne/Le	2,71±2,41	1,61±0,60	2,05±1,31	2,58±2,44		
Ca (mg/dl)	8,92±0,36	9,18±0,51	9,39±0,41	9,32±0,55		
D vitamini (nmol/l)	69,45±29,31	33,84±12,65	31,01±18,03	35,17±12,45		0,004‡ 0,039§
LX (pg/ml)	0,153±0,02	0,136±0,03	0,142±0,03	0,158±0,04		

*PsK-PsD # PsO-PsD †PsK-PsH §PsK-PsO
PsH-PsD ¶PsK-PsD ‡PsK-PsH

Periodontitisi olan bireylerde (P), DMFT, hiperlipidemi (PH) grubuna kıyasla menopoz (PMS) grubunda daha yüksek oranda görüldü. AKŞ ise, diyabet (PD) grubunda, obez (PO) ve PMS gruplarına kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek oranda tespit edildi. LX seviyelerinde gruplar arasında herhangi bir farklılık tespit edilmedi.

Tablo 6. Periodontitisi olanlarda (P) risk faktörleri ve periodontal parametreler

	PK	PD	PH	PO	PMS	
	N=6	N= 70	N= 84	N= 107	N=37	
	(ort ± SD)	(ort ± SD)	(ort ± SD)	(ort ± SD)	(ort ± SD)	P
PI	1,42±0,46	1,76±0,71	1,77±0,70	1,73±0,06	1,60±0,62	
GI	1,18±0,20	1,45±0,46	1,43±0,38	1,45±0,04	1,48±0,48	
PCD (mm)	2,93±0,54	3,05±0,65	3,02±0,65	3,05±0,06	2,87±0,54	
KAS (mm)	3,04±0,54	3,44±0,92	3,39±0,92	3,40±0,83	3,27±0,84	
DOKİ	2,04±0,43	2,50±0,81	2,48±0,71	2,53±0,07	2,59±0,79	
DMFT	14,33±8,71	16,01±7,84	13,89±6,69	15,18±0,75	19,22±7,89	0,007*
AKŞ (mg/dl)	95,60±8,17	200,06±89,76	169,86±93,61	156,64±8,19	141,04±61,76	0,011# 0,005§
HbA1c (%)	5,70	9,18±3,10	8,69±3,29	8,34±0,38	7,40±1,62	
TK (mg/dl)		198,86±62,56	192,42±56,90	190,66±5,14	199,20±49,01	
TG (mg/dl)		218,01±141,87	216,57±127,10	207,40±14,26	198,58±127,09	
HDL (mg/dl)		45,05±11,66	42,57±10,40	44,85±1,31	48,49±13,91	
LDL (mg/dl)		113,94±57,62	107,72±51,75	105,46±4,83	114,85±43,15	
TK/HDL		4,50±1,12	4,62±1,17	4,42±1,19	4,24±1,22	
AST (U/L)	21,50±7,14	25,83±15,21	23,79±13,54	25,08±1,59	27,78±15,19	
ALT (U/L)	21,60±6,99	30,71±23,34	26,87±19,62	28,35±2,05	27,50±19,54	
BUN (mg/dl)	12,95±3,41	13,78±5,83	13,64±5,68	13,66±0,70	13,27±5,55	
Kreatinin (mg/dl)	0,96±0,23	0,97±0,27	0,97±0,28	0,95±0,03	0,92±0,25	
ALP (U/L)		93,44±28,44	84,24±21,49	89,03±5,23	111,57±39,50	
Ne/Le	3,29±1,63	2,43±1,46	2,56±1,50	2,46±0,15	2,58±1,38	
Ca (mg/dl)	8,71±1,14	9,46±0,64	9,51±0,59	9,51±0,08	9,56±0,59	
D vitamini (nmol/l)	48,36±0,00	28,52±22,79	27,66±22,83	30,88±4,29	36,75±27,07	
LX (pg/ml)	0,205±0,05	0,163±0,05	0,156±0,04	0,158±0,04	0,165±0,06	

*PH-PM

#PD-PO

§PD-PM

4.3. Risk Faktörlerinin Periodontal Hastalık Varlığına Göre Metabolik Değerler ve Periodontal Parametreler Açısından Değerlendirilmesi

Risk faktörlerinin, periodontal hastalık varlığına göre periodontal parametreler ve metabolik değerler açısından değerlendirilmesi tablo 7-11'de gösterilmiştir. PK grubunda, KAS ve AKŞ seviyeleri, PsK grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek oranda tespit edildi. Serum LX seviyeleri, PK grubunda PsK grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek oranda görüldü (Tablo 7).

Tablo 7. Kontrol grubunda periodontal hastalık varlığına göre metabolik değerler ve periodontal parametreler açısından değerlendirilmesi

	PsK	PK	<i>P</i>
	N=22 (ort ± SD)	N=6 (ort ± SD)	
PI	1,19±0,31	1,42±0,46	
GI	1,10±0,25	1,18±0,20	
PCD (mm)	2,56±0,23	2,93±0,54	
KAS (mm)	2,56±0,23	3,04±0,54	0,003
DOKİ	1,76±0,45	2,04±0,43	
DMFT	15,14±3,88	14,33±8,71	
AKŞ (mg/dl)	86,77±5,11	95,60±8,17	0,005
HbA1c (%)		5,70	
TK (mg/dl)	169,84±12,58		
TG (mg/dl)	93,42±5,23		
HDL (mg/dl)	44,95±4,12		
LDL (mg/dl)	104,37±9,83		
TK/HDL	3,79±0,13		
AST (U/L)	20,76±4,86	21,50±7,14	
ALT (U/L)	47,18±23,48	21,60±6,99	
BUN (mg/dl)	13,47±1,07	12,95±3,41	
Kreatinin (mg/dl)	0,92±0,08	0,96±0,23	
ALP (U/L)	79,17±15,71		
Ne/Le	2,71±2,41	3,29±1,63	
Ca (mg/dl)	8,92±0,36	8,71±1,14	
D vitamini (nmol/l)	69,45±29,31	48,36±0,00	
LX (pg/ml)	0,153±0,02	0,205±0,05	0,001

KAS seviyeleri PD grubunda, PsD grubuna göre daha yüksek oranda görülürken diğer parametreler açısından gruplar arasında herhangi bir farklılık görülmedi (Tablo 8).

Tablo 8. Diyabet grubunda periodontal hastalık varlığına göre metabolik değerler ve periodontal parametreler açısından değerlendirilmesi

	PsD	PD	<i>P</i>
	N=5 (ort ± SD)	N=70 (ort ± SD)	
PI	1,36±0,71	1,76±0,71	
GI	1,22±0,32	1,45±0,46	
PCD (mm)	2,52±0,39	3,05±0,65	
KAS (mm)	2,52±0,39	3,44±0,92	0,03
DOKİ	2,10±0,62	2,50±0,81	
DMFT	10,80±5,26	16,01±7,84	
AKŞ (mg/dl)	229,20±179,85	200,06±89,76	
HbA1c (%)	8,78±0,68	9,18±3,10	
TK (mg/dl)	202,00±23,07	198,86±62,56	
TG (mg/dl)	228,33±80,16	218,01±141,87	
HDL (mg/dl)	48,00±10,58	45,05±11,66	
LDL (mg/dl)	108,00±12,17	113,94±57,62	
TK/HDL	4,29±0,57	4,50±1,12	
AST (U/L)	36,00±27,25	25,83±15,21	
ALT (U/L)	31,80±22,95	30,71±23,34	
BUN (mg/dl)	11,75±6,18	13,78±5,83	
Kreatinin (mg/dl)	0,88±0,25	0,97±0,27	
ALP (U/L)	117,00±20,07	93,44±28,44	
Ne/Le	3,28±2,99	2,43±1,46	
Ca (mg/dl)	9,20±0,66	9,46±0,64	
D vitamini (nmol/l)	24,65±2,18	28,52±22,79	
LX (pg/ml)	0,136±0,03	0,163±0,05	

PCD, KAS, AKŞ ve Ne/Le oranı, PH grubunda, PsH grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Hiperlipidemi grubunda periodontal hastalık varlığına göre metabolik değerler ve periodontal parametreler açısından değerlendirilmesi

	PsH	PH	P
	N=15 (ort ± SD)	N=84 (ort ± SD)	
PI	1,56±0,55	1,77±0,70	
GI	1,23±0,24	1,43±0,38	
PCD (mm)	2,68±0,34	3,02±0,65	0,05
KAS (mm)	2,68±0,34	3,39±0,92	0,000
DOKİ	2,05±0,45	2,48±0,71	
DMFT	11,40±7,07	13,89±6,69	
AKŞ (mg/dl)	106,27±49,10	169,86±93,61	0,012
HbA1c (%)	6,81±1,80	8,69±3,29	
TK (mg/dl)	181,87±26,77	192,42±56,90	
TG (mg/dl)	162,00±88,57	216,57±127,10	
HDL (mg/dl)	44,33±5,38	42,57±10,40	
LDL (mg/dl)	105,60±17,85	107,72±51,75	
TK/HDL	4,14±0,65	4,62±1,17	
AST (U/L)	22,92±16,01	23,79±13,54	
ALT (U/L)	19,93±13,93	26,87±19,62	
BUN (mg/dl)	8,97±4,48	13,64±5,68	
Kreatinin (mg/dl)	0,81±0,15	0,97±0,28	
ALP (U/L)	85,50±19,81	84,24±21,49	
Ne/Le	1,61±0,60	2,56±1,50	0,018
Ca (mg/dl)	9,18±0,51	9,51±0,59	
D vitamini (nmol/l)	33,84±12,65	27,66±22,83	
LX (pg/ml)	0,143±0,03	0,157±0,04	

Tablo 10. Obezite grubunda periodontal hastalık varlığına göre metabolik değerler ve periodontal parametreler açısından değerlendirilmesi

	PsO	PO	P
	N=12 (ort ± SD)	N=107 (ort ± SD)	
PI	1,46±0,71	1,73±0,06	
GI	1,14±0,31	1,45±0,04	0,007
PCD (mm)	2,50±0,47	3,05±0,06	0,002
KAS (mm)	2,50±0,47	3,40±0,83	0,000
DOKİ	1,92±0,56	2,53±0,07	0,004
DMFT	11,58±6,23	15,18±0,75	
AKŞ (mg/dl)	97,67±18,43	156,64±8,19	0,017
HbA1c (%)	8,20±1,82	8,34±0,38	
TK (mg/dl)	168,50±80,43	190,66±5,14	
TG (mg/dl)	171,50±103,11	207,40±14,26	
HDL (mg/dl)	45,20±4,97	44,85±1,31	
LDL (mg/dl)	113,80±21,80	105,46±4,83	
TK/HDL	4,44±0,75	4,42±1,19	
AST (U/L)	26,83±6,08	25,08±1,59	
ALT (U/L)	24,90±16,39	28,35±2,05	
BUN (mg/dl)	11,71±3,90	13,66±0,70	
Kreatinin (mg/dl)	0,81±0,15	0,95±0,03	
ALP (U/L)	85,50±22,13	89,03±5,23	
Ne/Le	2,05±1,31	2,46±0,15	
Ca (mg/dl)	9,39±0,41	9,51±0,08	
D vitamini (nmol/l)	31,01±18,03	30,88±4,29	
LX (pg/ml)	0,158±0,04	0,158±0,04	

Gİ, PCD, KAS, DOKİ ve AKŞ, PO grubunda, PsO grubuna kıyasla daha yüksek oranda tespit edildi (Tablo 10).

MS grubundaki bireylerin hepsinde periodontitis tespit edildiği için menopoza girmeyen bireyler (MÖ) grubu kendi içinde karşılaştırıldı (PsMÖ-PMÖ). Gİ, PCD, KAS, DOKİ, AKŞ ve TG seviyelerinin, periodontitisli bireylerde (PMÖ), periodontitis olmayanlara (PsMÖ) göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü. Serum LX seviyeleri ise, PMÖ grubunda, PsMÖ grubuna kıyasla daha yüksek oranda tespit edildi (Tablo 11).

Tablo 11. Menopoz grubunda periodontal hastalık varlığına göre metabolik değerler ve periodontal parametreler açısından değerlendirilmesi

	Menopoz Durumu			P
	MÖ N=74		MS N=37	
	PsMÖ N=25 (ort ± SD)	PMÖ N=49 (ort ± SD)	PMS N=37 (ort ± SD)	
PI	1,35±0,67	1,61±0,68	1,60±0,62	
Gİ	1,07±0,35	1,38±0,38	1,48±0,48	0,001
PCD (mm)	2,60±0,38	3,10±0,64	2,87±0,54	0,001
KAS (mm)	2,60±0,38	3,28±0,76	3,27±0,84	0,000
DOKİ	1,76±0,69	2,44±0,77	2,59±0,79	0,000
DMFT	12,68±7,00	14,34±6,92	19,22±7,89	
AKŞ (mg/dl)	98,40±37,80	136,56±73,54	141,04±61,76	0,018
HbA1c (%)	6,63±1,89	8,09±3,04	7,40±1,62	
TK (mg/dl)	166,06±49,57	186,39±46,03	199,20±49,01	
TG (mg/dl)	129,31±82,08	181,29±81,59	198,58±127,09	0,045
HDL (mg/dl)	45,47±7,85	46,65±10,76	48,49±13,91	
LDL (mg/dl)	103,87±25,30	106,29±44,02	114,85±43,15	
TK/HDL	3,98±0,88	4,17±1,13	4,24±1,22	
AST (U/L)	20,00±7,19	23,73±14,45	27,78±15,19	
ALT (U/L)	18,48±11,80	24,35±21,48	27,50±19,54	
BUN (mg/dl)	9,89±4,39	11,10±3,24	13,27±5,55	
Kreatinin (mg/dl)	0,81±0,15	0,84±0,17	0,92±0,25	
ALP (U/L)	82,67±19,75	90,38±24,61	111,57±39,50	
Ne/Le	2,58±2,44	2,54±2,34	2,58±1,38	
Ca (mg/dl)	9,32±0,55	9,33±0,78	9,56±0,59	
D vitamini (nmol/l)	35,17±12,45	28,93±32,02	36,75±27,07	
LX (pg/ml)	0,141±0,03	0,163±0,04	0,165±0,06	0,008

4.4. Risk Faktörlerine göre Klinik ve Metabolik Parametrelerin Korelasyonları

K grubunda, Pİ, PCD ve KAS, HDL ile negatif korelasyon gösterirken TK/HDL ile pozitif korelasyon gösterdi. Gİ ile TK, TG ile LDL, DOKİ ile TK ve TG pozitif korelasyon gösterdi. Bütün gruplarda Gİ ve DOKİ, DMFT ile pozitif korelasyon gösterirken, Pİ ve Gİ, sadece D ve H gruplarında, Ne/Le oranları ile pozitif korelasyon gösterdi.

Serum LX düzeyleri, sadece K grubunda PCD, KAS ve DOKİ ile pozitif korelasyon gösterdi. Bütün risk faktörleri gruplarında, serum LX düzeyleri açısından herhangi bir korelasyon görülmedi.

Tablo 12. Risk faktörlerine göre klinik ve metabolik parametrelerin korelasyonları

	K		D		H		O		MS	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
PI-Ne/Le			0,278*	0,018	0,233*	0,022				
PI-HDL	-0,542*	0,016								
PI-TK/HDL	0,977**	0,000								
GI-DMFT	0,491**	0,008	0,457**	0,000	0,351**	0,000	0,389**	0,000	0,573**	0,000
GI-Ne/Le			0,291*	0,013	0,225*	0,027				
GI-TK	0,925**	0,000								
GI-TG	0,781**	0,000								
GI-LDL	0,574**	0,010								
PCD-HDL	-0,617**	0,005								
PCD-TK/HDL	0,978**	0,000								
KAS-HDL	-0,617**	0,005								
KAS-TK/HDL	0,0978**	0,000								
DOKİ-DMFT	0,471*	0,011	0,461**	0,000	0,271**	0,007	0,371**	0,000	0,632**	0,000
DOKİ-TK	0,811**	0,000								
DOKİ-TG	0,753**	0,000								
LX-PCD	0,564**	0,004								
LX-KAS	0,609**	0,002								
LX-DOKİ	0,461*	0,023								

*p<0,05 istatistiksel anlamlı farklılıktır

**p<0,01 istatistiksel anlamlı farklılıktır

5. TARTIŞMA

Kronik hastalıklar, bütün dünyada ölümlerin en önemli nedenidir ve bunlar arasında KVH, kanser, KOAH ve tip 2 diyabet en sık görülen hastalıklardır. Hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, sigara, fiziksel aktivite yetersizliği ve sağlıksız diyet gibi bilinen ve önlenebilen biyolojik ve davranışsal risk faktörleri birbirleriyle ilişki içerisindeyler. Ayrıca yaşlanmayla birlikte farklı kronik hastalıkların bir arada görülmesi, altta yatan risk faktörlerinin etkilerini doğrular niteliktedir. Toplum sağlığıyla ilişkili olarak sağlık harcamaları, hastanede kalma ya da ölüm gibi sonuçların tahmininde, çoklu kronik hastalıkların varlığı belirleyici niteliktedir. Dolayısıyla sağlıkla ilişkili sonuçların belirlenmesinde, koruyucu uygulamalar ön plana çıkmakla birlikte, kazanılmış risk faktörleri ve bunların önlenmesiyle ilişkili çalışmalar oldukça önemli ve değerlidir (227).

Kronik periodontitis, periodontal hastalıklar arasında genellikle yavaş ilerleyen fakat herhangi bir aşamasında periodontal ataçman kaybıyla ilişkili akut alevlenmelerin de görülebildiği bir hastalıktır. Dünya genelinde, farklı oral hijyen ve sosyoekonomik düzeylerle ilişkili olarak hafif ve orta şiddetli periodontitis prevalansının %13-57 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (228). NHANES (Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması) 2009-2010 sonuçlarına göre, ABD nüfusunun %47'sinden fazlasının periodontitis hastası olduğu belirtilmiştir (45).

Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda, sigara (229), diyabet (230), hiperlipidemi (142), obezite (122), KVH (231) ve menopoz sonrası gelişen osteoporozla (232) periodontal hastalık arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Gerek periodontal hastalık patogenezinin, gerekse periodontal hastalık sistemik hastalık ilişkisinde rol alan enflamatuvar temellerin anlaşılabilmesi için çok sayıda çalışma yapıldığı görülmektedir.

Periodontal hastalık gelişimde biyofilme karşı gelişen konak yanıtının alveolar kemikte ve yumuşak dokuda yıkımdan sorumlu olduğu gösterilmiştir (233,234). Patojen eliminasyonu için, akut enflamatuvar yanıtın oluşması ve homeostazise dönülmesi ideal sonuç olmakla birlikte, bunun gerçekleşmemesi durumunda apse oluşumu, skar dokusuyla iyileşme ya da kronik enflamatuvar durum

açığa çıkmaktadır (234). Son yıllarda yapılan çalışmalarda enflamasyonun çözümlenmesinin, proenflamatuvar sinyallerin kesilmesiyle oluşan pasif bir süreçten ziyade, İBÇLM aracılığıyla gerçekleştirilen aktif bir süreç olduğu anlaşılmıştır (235). Dolayısıyla İBÇLM'lerin kullanılmasıyla birlikte, enflamatuvar lökositlerin engellenmesi ve etkisizleştirilmesi sonucunda, periodontal hastalığın engellenebileceği hipotezi ortaya atılmıştır (233,234).

Bu çalışmanın amacı, periodontal hastalık için kazanılmış sistemik risk faktörlerine sahip bireylerde, klinik periodontal parametrelerin ve serum LXA4 seviyelerinin değerlendirilmesidir.

Periodontal hastalığa etki edebilecek birçok sistemik risk faktörü mevcut olmakla birlikte, çalışmamızda, uluslararası çalıştaylarda tartışılarak periodontal hastalıkta kazanılmış risk faktörü olduğu kabul edilmiş sistemik durumlar değerlendirilmiştir. Hastalıkların teşhisi, medikal kayıtlar ve kullanılan ilaçlar yardımıyla belirlenmiştir. Obez bireyler, ayrıca VKİ kullanılarak kesinleştirilmiştir.

Çalışmamızda KVH başlığı adı altında herhangi bir sınıflama bulunmamaktadır. Çalışmamıza dahil edilen risk faktörleri değerlendirildiğinde, tamamının, spesifik ya da spesifik olmayan enflamatuvar süreçler üzerinden KVH ile kesiştiği ya da kesişebileceği öngörülmektedir. Dolayısıyla, çalışmamızda değerlendirilen risk faktörlerinin tamamının KVH için prediktör olabilen risk faktörleri olduğu, hem periodontal hastalık, hem de KVH ile ilişkili enflamatuvar aterogenetik basamaklar dikkate alındığında, KVH'nin periodontal hastalık için kazanılmış risk faktörlerinin merkezinde olduğu aşıkardır.

Çalışmamızda MetS başlığı altında da bir sınıflama yapılmamıştır. MetS de, KVH gibi tek bir hastalık ya da patolojik bir durumdan ziyade, çoklu morbidite ve mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin bir arada bulunduğu karmaşık bir durumdur. Çalışma hipotezimize ve bu hipotez doğrultusunda oluşturduğumuz kesitsel çalışma tasarımına uygun olarak, gerek KVH, gerekse MetS için risk oluşturabilecek sistemik faktörlerin tek tek değerlendirilmesinin, sonuçlarımızın daha doğru yorumlanmasına katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Periodontal hastalığın multifaktöriyel episodik karakteri ve özellikle periodontal hastalıkta konak cevabının rolünü vurgulayan ekolojik plak hipotezi

dikkate alındığında, periodontal hastalık için kazanılmış risk faktörlerinin, KVH ve MetS ile ortak risk faktörleri olduğu görülmektedir. Halk sağlığını koruyucu ve yaşam kalitesini arttırmaya yönelik olarak, sağlık bilimi alanında da küreselleşen dünyada, araştırmacı ve klinisyenler, kronik hastalıklar için risk oluşturan faktörleri aydınlatmaya yönelik çalışmalara devam ederken, kamu spotları ise sigara ya da obezite gibi morbidite ve mortalite ile ilişkili risk faktörlerine odaklanmaktadır.

Diyabet, hiperlipidemi ve obezite, kronik enflamatuvar hastalıklar olup yaşla birlikte görülme oranları artmaktadır (43) ve nitekim çalışmamızda da yaşın artmasıyla birlikte bu hastalıkların görülme oranları artmıştır.

Çalışmaya katılan kadınların yaklaşık %72'sinin, erkeklerin ise yaklaşık %57'sinin obez olduğu görülmektedir. Papandreou ve ark., 1997-2007 yılları arasında Akdeniz bölgesinde obeziteyi değerlendirdikleri sistematik derlemede, Türkiye, Suriye, Kıbrıs, Lübnan ve İsrail'i içine alan Asya kısmında, obezite prevalansının erkeklerde %26, kadınlarda ise %35 oranında olduğunu göstermişlerdir (236). Çalışmamızda sistemik sağlıklı birey sayısının düşük olması, obezite prevalansının daha yüksek seviyede görülmesi ve kayıtların tıbbi bir merkezden alınması bu tip sistemik hastalıkların prevalansının artmasına katkı sağlamış olabilir.

Obezite; diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyonla birlikte KVH'den kansere kadar pek çok temel kronik hastalık için şiddetlendirici ve predispozan bir faktör olarak rol almaktadır (237,238) ve çalışmamızda da özellikle diyabetik ve hiperlipidemik bireylerin çoğunda, VKİ'nin 30 kg/m² nin üzerinde olduğu ve bütün risk faktörü gruplarında, abdominal obezitenin arttığı tespit edilmiştir.

Eğitim seviyesinin, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaktan ziyade başlamasının engellenmesinde daha önemli olabileceği düşünülmektedir. Psikolojik ve sosyolojik açıdan yeterli kaynaklara ulaşabilen bireyin, stresi azaltabileceği ve sağlıklı kalabilmek için gerekli nedenleri ortaya koyabileceği ifade edilmektedir (239). Eğitim ve sistemik hastalıklar arasındaki ilişki incelendiğinde, eğitim düzeyinin azalmasıyla sistemik hastalıkların arttığı bildirilmektedir (239). Çalışmamızda eğitim düzeyi, K grubunda daha yüksek seviyedeysen, risk faktörü gruplarında daha düşük düzeyde olup, bu azalma H ve O gruplarında anlamlıdır.

Evlilik kalitesi ve periodontal hastalık arasında, sosyoekonomik durum ve ağız bakım alışkanlıklarından bağımsız olarak, yüksek bir ilişki bulunduğu ve aile fertlerinde ağız hastalıklarındaki artışın, stresle ilişkili olabileceği (240), diğer taraftan eşinden ayrı kalmanın da periodontal hastalık şiddetini anlamlı derecede arttırdığı ortaya konulmuştur (241). Evliliğin kalitesi, ailedeki birey sayısı, ekonomik gelir düzeyi ve diğer sosyokültürel ve sosyoekonomik faktörlerin ve stresle başa çıkabilme yöntemlerindeki farklılıkların, strese bağlı olarak birçok hastalığın etiyopatogenezinde rol aldığı bilinen bir gerçektir. Çalışmamızda sadece MS grubunda, evli birey sayısının, bekar ya da eşinden ayrı birey sayılarına göre yüksek olduğu ve K, D ve MS gruplarında, çocuk sayısının genellikle 3'ten az olduğu görülmektedir. Evlilik kalitesi, sosyoekonomik durum ve bireyin stres düzeyinin birlikte değerlendirildiği çalışmalar, periodontal hastalıkta sosyodemografik faktörlerin rolünü daha net ortaya koyabilir.

Sigara dumanında bulunan 4000'den fazla toksinin mortalite, KVH, çeşitli kanserler ve kronik hastalıklarda rol alan majör risk faktörü olduğu ortaya konulmaktadır. Sigara dumanının TNF α , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi proenflamatuvar sitokin seviyelerini arttırdığı ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokin seviyelerini azalttığı bilinmektedir (61,62). Sigara içenlerde periodontal hastalık risk katsayısının 1,4'ten 5'e yükseldiği ve sigara bırakmanın, periodontal durumu iyileştirebileceği belirtilmiştir (65). Çalışmamızda bütün gruplarda sigara içmeyen birey sayısı oldukça yüksek seviyede olup, K, D ve H gruplarında, sigara içen ya da bırakmış bireylere göre bu oranın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir.

Ağız sağlığının ve düzenli olarak yapılan idame tedavilerinin periodontal sağlığa ve sistemik sağlığa olan etkileri şüphesizdir (242-245). Çalışmaya katılan bireylerin çoğunluğunun diş fırçalama sıklığının günde 1 ya da daha az olduğu, diş arası temizlik için herhangi bir ajan kullanmadığı ve diş hekimine sadece şikayeti olduğu zaman gittikleri görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, eğitim seviyesinin düzenli dental muayene sıklığıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (246). İyi eğitilmiş bireylerin eğitim seviyesi daha düşük olanlara göre dental servisleri daha sık kullandıkları belirtilmiştir (247). Daha yaşlı bireylerin düşük gelir, işsizlik, medikal ya da sistemik hastalıklardan dolayı (248), daha genç bireylerin ise daha az semptom görülmesine bağlı olarak düzenli diş hekimine gitmedikleri ifade edilmektedir (249).

Çalışma popülasyonumuzda, risk faktörü taşıyan birey sayısının yüksek olması ve eğitim seviyesinin genelde düşük olması, hastaların sadece şikayetleri olduğu zaman diş hekimine gittikleri sonucunu açıklayabilir.

Çalışmamızda, Isparta yöresinin endemik florozis bölgesi olduğu düşünülerek, dental florozise yönelik değerlendirmeler de yapılmıştır. Plak birikimi, dişeti kanaması ve enflamasyonun, florozisli bireylerde, florozisi bulunmayanlara göre daha düşük seviyede olduğu rapor edilmiştir (250,251). Benzer şekilde içme suyundaki flor konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak diş yüzeylerinde plak birikiminin azaldığı gösterilmiştir (252). Diş macunlarında bulunan yüksek flor konsantrasyonunun, plak biyofilminin metabolik ve fizyolojik yollarını inhibe ettiği (253), dolayısıyla florozisli bireylerde mine yüzeylerinde pörözite artsa da plak birikiminin, florozisin bulunmadığı dişlere göre daha az seviyede olabileceği belirtilmektedir (250). Çalışmamızda, K grubundaki bireylerin %50'sinin hafif derecede (Tablo 3) ve MÖ grubundaki bireylerin %34,5'inin (veri gösterilmedi) hafif-orta şiddetli florozisi bulunduğu ve bu bireylerde periodontal sağlığın, risk faktörü gruplarına göre daha iyi olduğu görülmektedir. Dental florozisin, dişler üzerinde plak birikimini engelleyerek ve biyofilmin yapısını bozarak periodontal sağlığa katkı sağlayabileceği düşünülebilir.

Birçok sistemik hastalık farklı mekanizmalar üzerinden birbirlerini etkilerken, yaşla birlikte kronik hastalıkların insidansında artış meydana geldiği bilinen bir gerçektir. Benzer şekilde çalışmamızda da, tüm risk faktörü gruplarında, hipertansiyon, osteoporoz, hormonal problem ya da anemi gibi diğer hastalıkların ve hastalıkla ilişkili ilaç kullanım oranlarının arttığı görülmektedir.

Diyabet, hiperlipidemi, obezite, osteoporoz ve menopoz gibi birçok sistemik hastalığın varlığında periodontal durumun şiddetlendiği ve periodontal hastalığın da sistemik hastalıklar için predispozan olarak rol alabileceği yapılan çalışmalarda net bir şekilde ortaya konulmuştur (122,142,230-232). Çalışmamızda, risk faktörü gruplarının hepsinde, periodontal durumlarından bağımsız olarak, Pİ, Gİ, KAS ve DOKİ değerlerinin daha yüksek olduğu, PCD'nin ise D ve O gruplarında, K grubuna kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir. Çalışma grupları periodontitis olup olmamasına göre karşılaştırıldığında ise, periodontal parametreler açısından gruplar

arasında herhangi bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 5 ve 6). Çalışma sonuçlarına göre, PD, PH, PO ve PMS gruplarında, K grubuna göre periodontal parametrelerde farklılık olmaması, periodontitisli bireylerin çoğunun hafif ve orta şiddetli periodontitis olmasından ve PK grubundaki birey sayısının düşük seviyede olmasından kaynaklanabilir.

Osteoporoz ve osteopeni, kemik kitlesindeki azalma ve sonucunda iskelette kırılabilirlik ve kırıklarla karakterize patolojik bir durumdur. Osteoporoz için modifiye edilebilir ve modifiye edilemeyen risk faktörleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Menopoz, yaşlanma, Ca alımı, yetersiz fiziksel aktivite, sigara ve alkol risk faktörlerinin başlıcalarıdır (232,254). Kadınlarda, menopoz sonrasında osteoporoz riski artmaktadır (232). Nitekim çalışmamızda, MS grubunda osteoporoz oranının arttığı görülmektedir. Menopozdan önce östrojen seviyelerinin kemik mineral kaybını engellediği gösterilmiştir. Erken menopoz durumunda, hormon replasman tedavisi almayan kadınlarda osteoporoz riskinin arttığı ifade edilmektedir (255). Mandibular kemik yoğunluğunun, sistemik kemik mineral yoğunluğunu gösterebileceği birçok çalışmada ortaya konulmuştur (256,257).

Menopoz sonrası kadınlarda, osteoporoz ve dişeti çekilmesi arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir (258). Menopoza girmiş, düşük eğitim seviyesine sahip ve osteoporozu bulunan kadınlarda, osteoporozu bulunmayanlara göre, periodontal hastalık riskinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir (259). Çalışmamızda da, MS grubundaki bireylerin eğitim seviyelerinin düşük olduğu ve K grubuna kıyasla KAS, Gİ ve DOKİ seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda, DMFT, MS grubunda, diğer gruplara göre daha yüksek seviyede tespit edilirken, farklılık sadece H ve O gruplarına göre anlamlıdır. Menopoza bağlı olarak tükürük kompozisyonunun değişerek pH'ın asidik hale geldiği (260), ağız kuruluğunun arttığı ve hormon replasman tedavisi görenlerde bu bulguların daha az olduğu gösterilmiştir (261). Hormon replasman tedavisinin, oral problemlerin azalmasına katkı sağlamadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (262,263). Çalışmamızda MS grubundaki bireylerden hiçbirinin hormon replasman tedavisi almadığı tespit edilmiştir. Bireylerden salya alınmadığı için salya miktarı ya da pH'ı hakkında yorum yapılamamaktadır. Ancak, menopozla ilişkili olarak salya

sekresyonundaki azalma, plak patojenitesindeki artış ve pulpal anjiogenezdeki olası değişimlere bağlı olarak DMFT'nin artması, çalışma sonuçlarımızı destekleyen mekanizmalar olarak öne sürülebilir.

Tip 2 diyabet, insülin sekresyonunda bozulma, periferik insülin direnci ve aşırı hepatik glikoz üretimiyle karakterize patofizyolojik bozukluklar bütünüdür. Diyabetli bireylerde, obezite prevalansının yüksek olduğu ve vücut yağ dağılımındaki değişikliklerin, lipid ve lipoprotein seviyelerindeki değişikliklerle ilişkili olduğu ve diyabetli bireylerde dislipideminin farklı formlarının bulanabileceği ifade edilmektedir (264). İnsülin direnci ve tip 2 diyabetin, yüksek TG ve düşük HDL kolesterol seviyeleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (265). Diğer taraftan, obez bireylerde, plazma SYA seviyelerindeki artışın, hiperglisemiye indükleyebileceği (266), viseral obezite ve artmış TG seviyelerinin insülin direnci gelişiminde etkili olabileceği (267) ve serum kolesterol seviyelerindeki artışla, insülin sekresyonunun azalması arasında doğrudan bir bağlantı bulunduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (266). Çalışmamızda da, risk faktörü gruplarının hepsinde VKİ seviyelerinin ve abdominal obezite oranının yüksek olduğu, AKŞ düzeylerinin, K grubuna göre D grubuyla birlikte H ve O gruplarında ve TG seviyelerinin ise K grubuna göre, H grubuyla birlikte D ve O gruplarında yüksek olması, hiperlipidemi ve hiperglisemi arasındaki çift yönlü ilişkiyi ortaya koymaktadır.

D vitamini özellikle kemik metabolizmasında ön plana çıkmakla birlikte kardiyovasküler sistemi içeren birçok organ ve dokunun optimum fonksiyon görebilmesinde oldukça önemlidir (268,269). Yapılan çalışmalarda, D vitamini seviyelerinin hipertansiyon, diyabet, hipertrigliseridemi ve obezite gibi birçok metabolik hastalıkla ters ilişkili olduğu belirtilirken (270,271), D vitamini yetersizliğinin KVH riskini arttırdığı ortaya konulmuştur (272). D vitamini için optimal konsantrasyonun 30 ng/ml (75 nmol/L) ve üzeri olduğu ifade edilmektedir (273). Çalışmamızda, K grubunda D vitamini seviyesi sınırın hemen altındayken, tüm risk faktörü gruplarında bu seviyenin K grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Aşırı yağ dokusu olan obez bireylerde D vitamininin yağ doku içerisinde tutulmasına bağlı olarak yetersizliğin ortaya çıkabileceği ifade edilmektedir (274). Çalışmamızda K grubu haricindeki bütün gruplarda, popülasyonun çoğunda, VKİ'nin $>30 \text{ kg/m}^2$ olduğu ve abdominal obezite oranının

yüksek olduğu görülmektedir. D vitamini seviyelerinin düşük çıkmasında yağ dokunun önemi ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda, AKŞ seviyelerinin PK grubunda, PsK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Bu gözlem, PK grubundaki hastalarda, glisemik kontrolleriyle ilişkili bir problem olabileceğini ya da prediyabetik bir durumda olabileceklerini düşündürülebilir. Zayıf glisemik kontrolün periodontitis için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (275). Ayrıca şiddetli periodontal hastalığın glisemik kontrolü etkileyebileceği de gösterilmiştir (276). Periodontitisli bireylerde, gr (-) bakteriler tarafından oluşturulan enfeksiyona karşı üretilen belirli proenflamatuvar sitokinlerin, insülin direncinden ve zayıf glisemik kontrol gelişiminden sorumlu olabileceği literatürde ifade edilmektedir (277).

Çalışmamızda, risk faktörü gruplarından sadece PH grubunda, Ne/Le oranı, PsH grubuna kıyasla daha yüksek seviyede tespit edilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda kronik düşük dereceli enflamasyonun diyabet, hipertansiyon, MetS ve obezite gibi sistemik hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (278,279). Geleneksel olarak periferik lökosit sayısındaki yükselme enfeksiyöz durumun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Periodontitisli bireylerde lökosit sayılarının arttığı (189,280), hastalık şiddetiyle bağımsız bir ilişki içerisinde bulunduğu (281) ve periodontal tedavi sonrasında lökosit sayılarının azaldığı gösterilmiştir (282). Ne/Le oranı son zamanlarda kullanılan enflamatuvar bir belirteç olup çeşitli KVH'lerde risk değerlendirmesinde faydalı olabileceği öne sürülmüştür (283). Enflamasyonun değerlendirilmesinde farklı biyokimyasal ve hematolojik belirteçler kullanılmasına karşın maliyet ve çalışma süreleri göz önünde bulundurulduğunda Ne/Le oranının belirlenmesi oldukça ekonomik ve basit bir yöntemdir. Ne/Le oranlarındaki yükselmenin, farklı kanser hastalıkları ve KKH için ölüm riskini arttırdığı (284-286) ve hipertansiyon ve diyabette de bu oranın arttığı gösterilmiştir (287).

Periodontal hastalık sistemik sağlık arasındaki ilişki uzun süredir araştırılmaktadır. Periodontal hastalıklı bireylerde KVH insidansının arttığı ve periferik lökosit ve CRP seviyelerindeki artışın bunun göstergesi olduğu ifade edilmektedir (288). Obezitede, proenflamatuvar sitokin seviyeleri ve adipokinler olarak bilinen hormon seviyelerinin yükselmesine bağlı enflamatuvar durumun

artması ve antiinflamatuvar mekanizmaların da azalması sonucunda, düşük dereceli enflamasyon oluşmaktadır (289). TNF α , IL-6 ve CRP gibi akut faz protein yanıtının artmasıyla düşük dereceli sistemik enflamasyon artar ve periodontal doku yıkımı şiddetlenebilir (290). Sistemik sağlıklı (137,291) ve hiperlipidemik bireylerde (292,293) periodontal hastalık ve serum lipidleri arasındaki ilişki, daha önce literatürde gösterilmiştir. Periodontal hastalığın hem kolesterol hem de TG seviyeleriyle ilişkili olabileceği ifade edilmektedir (291). Periodontal hastalık varlığında serum TK ve TG seviyelerinin arttığı (294,295) ve şiddetli periodontitis varlığında, cerrahi olmayan periodontal tedaviyle birlikte lokal antibiyotik kullanımının, tek başına cerrahi olmayan tedaviye göre TK ve LDL seviyelerini azaltabileceği gösterilmiştir (296). Ramirez-Tortosa ve ark., periodontal hastalıklı bireylerde, kardiyovasküler risk belirteçleri ve plazma yağ asitlerini değerlendirmişler, PCD, DÇ ve KAS ile plazma TG, LDL, ÇDYA, toplam yağ asidi ve koenzim Q10 arasında yakın bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. Aynı çalışmada, ω -6 ÇDYA ve doymuş yağ asitlerinin, periodontitisli bireylerde kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla periodontitisin, kendisinin proaterojenik plazma yağ asidi profiline katkıda bulunabileceği ifade edilmiştir (295). Çalışmamızda, periodontisi bulunan bireylerin büyük çoğunluğu orta şiddetli periodontitis olup, PK grubunda bulunan birey sayısı oldukça düşüktür ve bu bireylerde lipid parametreleriyle ilişkili veri bulunmamaktadır. Ayrıca hiperlipidemik bireyler hastalık süreleri, ilaç ya da diyet kullanımlarına göre alt gruplara ayrılmamıştır. İlaç ya da diyet tedavisi alan hiperlipidemik bireylerde periodontal hastalık durumunun enflamatuvar yanıtı etkisi, Fentoğlu ve ark. yaptıkları çalışmalarda detaylıca ortaya konulmuştur (143-146,293).

KVH riskinin belirlenmesinde TK/HDL oranının daha değerli olabileceği belirtilmiştir (297). Fentoğlu ve ark., Gİ ile TK/HDL oranını arasındaki pozitif korelasyonu, kolesterolden zengin diyetin subendotelyal hasara bağlı olarak bazal membran geçirgenliğindeki artışla açıklamışlardır (144). Çalışmamızda TK/HDL oranı, K grubunda, Pİ, PCD ve KAS pozitif korelasyon gösterdi. Ek olarak, K grubunda Gİ'nin TK, TG ve LDL ile ve DOKİ'nin TK ve TG ile pozitif korelasyon gösterirken, HDL'nin Pİ, PCD ve KAS ile negatif korelasyon göstermesi, lipidlerin periodontal hastalığındaki rollerini gösteren, hiperlipidemisi olmayan sistemik sağlıklı

popülasyonda yapılan çalışmalarla (137,291,298) uyumludur. Bu bulgulara ek olarak çalışmamızda, PH grubunda, Ne/Le oranının yükselmesi ve H grubunda, Pİ ve Gİ'nin, Ne/Le oranı ile pozitif korelasyon göstermesi, hiperlipidemi varlığında periodontal hastalığın enflamatuvar durumu şiddetlendirebileceğini ortaya koymaktadır. Bu bulgularımız, periodontal durumun, orta veya hafif şiddetli hiperlipidemik (143,144,292,293,299) ve kötü metabolik kontrollü hiperlipidemik popülasyonlarda (143,144) değerlendirildiği çalışma sonuçları ile desteklenmektedir. Periodontal durumun, hiperlipideminin metabolik ve enflamatuvar kontrolü üzerindeki etkileri açısından bakıldığında ise, sonuçlarımız, periodontal hastalık varlığında serum lipidlerinde artış (137,138,140,291,298,300) ya da periodontal tedaviyi takiben serum lipidlerinde azalmanın yanı sıra, periodontal tedavinin hiperlipideminin enflamatuvar ve metabolik kontrolü üzerine olumlu etkiler gösterebildiğini rapor eden çalışma sonuçlarına da (145,146,294) destek sağlayabilir.

Diyabetli bireylerde diyabeti bulunmayanlara göre daha yüksek Ne/Le oranının bulunduğu gösterilmiştir (301,302). Diyabetli bireylerde değişmiş metabolik durumun, PMNL ve lenfositlerde farklı dağılımlara yol açabileceği, plazma kortizol, leptin, insülin seviyelerindeki artışın ve İGSÜ, ROT ve diğer sitokinlerin, PMNL'ler üzerine etki edebileceği ve aktive olmuş PMNL'lerin de oksidatif stresle ilişkili enflamatuvar medyatörleri arttırmak suretiyle endotelin yapısını değiştirebileceği bildirilmiştir (301). Çalışmamızda, diyabetik bireylerde Pİ ve Gİ'nin Ne/Le oranlarıyla pozitif korelasyon göstermesi, diyabet ve periodontal hastalık birlikteliğinin enflamatuvar yanıtı şiddetlendirebileceğini düşündürülebilir. Hiperlipidemik bireylerde ayrıca PH grubunda, PsH grubuna göre Ne/Le oranlarının yüksek seviyede görülmesi, artmış monositik cevapta, hiperglisemiden ziyade hiperlipidemi üzerinde durulması gerektiğine yönelik bulguları destekler niteliktedir (142).

Çalışmamızda, diğer sistemik hastalıklarda sistemik sağlıklı gruba kıyasla ya da periodontal hastalığı bulunanlarda bulunmayanlara göre Ne/Le oranlarının benzer seviyelerde görülmesinde, hastalık sürelerinin farklı olması, kullanılan ilaçlar ve metabolik durumu etkileyen diğer faktörler etkili olmuş olabilir. Sistemik hastalık periodontal hastalık ilişkisinde Ne/Le oranlarının daha sağlıklı bir şekilde değerlendirilmesi için hastalık süreleri, kullanılan ilaçlar, fiziksel aktivite ve diyet

gibi metabolik durumu etkileyebilecek diğerk faktörlerin kontrol altına alındığı çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda, PK grubunda, PsK grubuna göre Ne/Le oranı daha yüksek olup anlamlılık kazanmamıştır. Literatürde, periodontal hastalıkla ilişkili olarak Ne/Le oranlarından ziyade lökosit sayılarına bakılmış olup, bu çalışma, farklı metabolik hastalıklara sahip periodontal hastalığı bulunan bireylerde, Ne/Le oranlarını değerlendiren ilk çalışmadır. Kweider ve ark., ilk kez periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla periferik lökosit sayılarının arttığını göstermişlerdir (303). Daha sonra benzer sonuçlar farklı çalışmalarda da ortaya konulmuştur (282,304). Periodontal hastalığı olan bireylerde periferik lökosit ve CRP seviyelerindeki yükselmenin, KVH için risk oluşturabileceği (305), periodontal hastalığın şiddetiyle periferik lökosit sayısının arttığı (189) ve cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında AgP hastalarında lökosit sayılarının azaldığı gösterilmiştir (282). Çalışma popülasyonumuz, ağırlıklı olarak orta şiddetli periodontitisi bulunan bireylerden oluşmakla birlikte, PsK grubundaki birey sayısının az olması, sonucun istatistiksel olarak yüksek çıkmamasında etkili olabilir. Ayrıca gerek periodontal hastalığın episodik karakteri, gerekse histopatolojik olarak erken lezyondan (erken gingivitis) yerleşik lezyona (kronik gingivitis) geçiş süresinin konak cevabı açısından farklılık göstermesi (7 gün-6 ay) ve dişetindeki histopatolojik değişikliklerin klinik bulgulara hemen yansımaması, Ne/Le oranındaki sayısal artışın subjektif bir bulgu olabileceğine işaret etmekle birlikte, PMNL sayısındaki artışın, lenfositik aktivite artışı ile ilişkili olarak gingivitisten periodontitise geçişin net bir göstergesi olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır. Bütün bu faktörler dikkate alındığında, çalışmamızda hiperlipidemi grubunda Ne/Le oranındaki artışın, artmış PMNL sayı ve fonksiyonu ile ilişkili olarak periodontal yıkıma katkı sağlayabileceği düşünülebilir. Nitekim hiperkolesteroleminin, artmış PMNL fonksiyonu ile ilişkili olarak monositik aktivite artışına katkı sağlayabildiği aşıkardır (142).

Çalışmamızda LX seviyeleri PK grubunda PsK grubuna göre ve PMÖ grubunda PsMÖ grubuna göre daha yüksek seviyede tespit edildi ve K grubunda, serum LX seviyeleri ile PCD, KAS ve DOKİ seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,01$) pozitif korelasyon bulundu.

Enflamatuvar yanıtın temel amacı, dokunun homeostazise dönmesini etkileyen faktörleri tespit etmek ve ortamdan uzaklaştırmaktır. Mikrobiyal dental plak içerisinde yer alan patojenlere karşı ilk cevap, epitel içerisinde yer alan TLR aracılığıyla başlayıp, çeşitli sitokin, kemokin ve proenflamatuvar lipid medyatörlerinin sentezinin arttırılması ve dolaşımdaki lökosit ve akut faz proteinlerinin uyarılmasıyla birlikte, patojenin elimine edilebilmesi için, sistemik yanıtı doğru ilerler. Dokunun homeostazise dönememesi sonucunda, PMNL aracılı yıkım ve kronik enflamasyon meydana gelmektedir. Periodontal hastalık patogeneğinde de, kontrol altına alınamamış enflamatuvar cevabın, hastalığın oluşması ve ilerlemesinde temel faktör olduğu belirtilmiştir (31). Bu anlamda 20. yüzyılda enflamasyonla ilişkili yapılan en önemli keşfin, enflamasyonun çözülmesinde rol alan moleküllerin ortaya çıkarılması olduğu düşünülmektedir (306).

İBÇLM'lerden LX'ler, PG'lerin de içinde bulunduğu eikozanoid ailesinin bir üyesi olup, enflamasyonu takiben, tek bir hücreden üretilebilmekle birlikte, genelde trombosit-lökosit etkileşimi gibi hücre-hücre etkileşimleri sonucunda damar lümeninde üretilirler (307). Üretimleri çok hızlı gerçekleşmekle birlikte enflamasyon, ateroskleroz ve trombozis üretimlerini arttırmaktadır (22). Enflamasyonun doğal seyri sırasında lipid medyatör profili, proenflamatuvar eikozanoidlerden LX'lere kayarken, PGE₂ ve PGD₂, 15-LOX sentezini stimüle eder (22). COX türevi proenflamatuvar eikozanoidler, antienflamatuvar lipid medyatörlerinin sürekli üretilmesinde kritik pozisyonundadır ve COX-2'nin inhibe edilmesinin enflamasyonun çözülmesini geciktirdiği ifade edilmektedir (23). PG ve LT gibi enflamatuvar medyatörlerin aşırı üretimini, birçok hastalıkta, akut enflamasyondan kronik enflamasyona geçişte önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Dolayısıyla, antienflamatuvar ya da ileri çözücü yollarla kendini sınırlayabilen enflamasyon en uygun cevap olarak ortaya konulmuştur (308).

Aşırı LXA4 üretimi yapabilen tavşanlarda periodontal hastalık gelişiminin engellendiği (234), LAgP'li bireylerden elde edilen hücre örneklerinde, rezolvin E1 ve LXA4 uygulamasının PMNL süperoksit üretimini azalttığı rapor edilmektedir (309). AgP ve sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapılan bir çalışmada, serum, salya ve DOS örneklerinde, ÇDYA ve metabolitlerinin (AA, DHA ve EPA) seviyeleri ve oranları değerlendirilmiştir (35). Toplamda 51 ÇDYA metabolitinin değerlendirildiği

çalışmada, bütün örneklerde, lipid metabolitlerinin çoğunlukla AgP'li bireylerde yükseldiği gösterilmiştir. Ω -3 ÇDYA metabolitlerinin, ω -6 ÇDYA metabolitlerine oranı incelendiğinde ise, AgP'li bireylerin DOS örneklerinde, sağlıklı gruba kıyasla ((DHA+EPA)/AA)'nın daha düşük seviyede olduğu görülmüştür. Serum örneklerinde ise LXA4 seviyelerinin hastalıklı bireylerde daha yüksek seviyede olduğu ve diğer İBÇLM'lerin daha düşük seviyede çıkması ya da tespit edilememesinde, mevcut analitik yöntemlerin yetersiz kalabileceği ya da örnek toplama esnasında moleküllerin stabilitesini kaybetmesinden kaynaklı olabileceği ifade edilmiştir. AA'nın daha ziyade özellikle PG ve LT gibi proenflamatuvar lipid medyatör üretebilen bir prekürsör olduğu, spesifik lipid medyatörlerinden ziyade, İBÇLM/proenflamatuvar lipid prekürsörlerinin oranlarının değerlendirilmesinin, AgP'li bireylerde hastalık durumunun tanımlanmasında daha değerli olabileceği vurgulanmıştır. Periodontal durumun değerlendirilmesinde DOS'un, salya ve seruma göre daha değerli olduğu ve lokal yıkımın değerlendirilmesinde, belirteç olarak, prekürsör oranlarının değerlendirilmesi gerektiği önerilmiştir. Son dönemde yapılan klinik bir çalışmada ise, orta ve şiddetli periodontitisi bulunan bireylerde SRP'ye ilave olarak ω -3 ÇDYA ve aspirin kullanımının, tek başına SRP'ye göre, PCD seviyelerinin azalmasına ve KAS kazancına daha fazla katkı sağladığı gösterilmiştir (310). Deneysel bir çalışmada, *P. gingivalis* enfeksiyonunu takiben lökosit infiltrasyonunun başladığı, PGE₂ seviyelerinin arttığı, stabil LX analogu uygulamasını takiben PMNL akışının engellendiği ve enfeksiyonun yayılmasına izin vermeden PGE₂ seviyelerinin azaldığı, sağlıklı bireylerin aksine sadece LAgP'li bireylerde PMNL'lerin LXA4 ürettiği, dolayısıyla LX'in, periodontal hastalıkta PMNL aracılı doku yıkımında, koruyucu bir rolü olduğu ortaya konulmuştur (28).

Çalışmamızda, PK ve PMÖ gruplarında, PsK ve PsMÖ gruplarına göre LX seviyelerinin daha yüksek oranda çıkması ve periodontal yıkım göstergeleri olan KAS ve PCD ile güçlü pozitif korelasyon göstermesi, periodontal hastalıkla birlikte artan enflamatuvar sürece cevap olarak, LX seviyelerinin yükselmesinden kaynaklı olabilir. Enflamasyonun LX oluşumunu arttırdığı bilinmektedir. Hücre-hücre etkileşimleri ya da PGE₂ seviyelerindeki artışa bağlı olarak LX seviyelerinde oluşan artış, akut enflamasyonu sınırlamaya yöneliktir. Klinik görünümde anlamlı bir değişiklik fark edilmese bile enflamatuvar belirteç seviyelerinde olan değişikliklerin,

periodontal hastalığın episodik karakterli olmasından kaynaklanabileceği belirtilmektedir (57).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda LXA4'ün östrojen reseptör düzenleyicisi olarak önemli klinik etkiler oluşturabileceği ve bu durumun, östrojenin antienflamatuvar etkilerinin açıklanmasında kullanışlı olabileceği gösterilmiştir (174). Özellikle postmenopozal kadınlarda, östrojenin yetersizliği ya da yokluğuyla ilişkili ortaya çıkan hastalıkların, LXA4 yetersizliğiyle de ilişkili olabileceği düşünülmelidir. Böylece preeklampsi, postmenopozal osteoporoz, lupus ve romatoid artrit, östrojen reseptör negatif ve pozitif göğüs kanserleri, hamilelikle ilişkili malignansiler ve menopoz öncesi daha nadir gözlenen KKH gibi birçok hastalığın, östrojenin LXA4 metabolizmasını düzenleyebilme potansiyeli ile ilişkili olabileceği sonucu çıkartılmıştır (175). Çalışmamızda MS grubundan ziyade, PMÖ grubunda PsMÖ grubuna göre LXA4 düzeylerinin yüksek seviyede görülmesinde, östrojenin etkilerinin bulunabileceği göz ardı edilmemelidir.

Risk faktörlerinin, enflamatuvar yanıt üzerinde oluşturabileceği değişiklikler düşünüldüğünde, K grubunda ve daha ziyade sağlıklı olan MÖ grubundaki bireylerde LX seviyelerinin, periodontal doku yıkımına cevap olarak, hastalığın ilerlemesini sınırlandırmak üzere artış gösterdiği düşünülebilir. Figueredo ve ark., serum EPA ve DHA seviyelerinin, generalize kronik periodontitisli hastalarda, gingivitisli bireylere kıyasla daha yüksek seviyede olduğunu, periodontal hastalık şiddetinin, ÇDYA seviyelerini etkileyebileceğini göstermişlerdir (311). Başka bir çalışmada ise kemik kaybı bulunan periodontitisli bireylerde, ω -6 ÇDYA yollarıyla açığa çıkan serum yağ asitlerinin, sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek seviyede bulunduğu gösterilmiştir. Kemik kaybının, ÇDYA yollarındaki dengesizlikten dolayı, AA seviyelerinin artması ve EPA ve DHA seviyelerinin azalması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (312). Nitekim çalışmamızdaki bireylerin çoğunluğunda orta şiddetli periodontitis mevcut olup, şiddetli periodontitis gelişiminin engellenmesi için mi LX seviyelerinin yükseldiği ya da yüksek LX seviyelerine bağlı olarak mı periodontal hastalık şiddetinin sınırlandırıldığı sorusunun netlik kazanabilmesi için, risk faktörlerinin kontrol altına alındığı, kontrollü ve uzun dönem çalışmalara gereksinim vardır.

Periodontal doku yıkımından, vital dokuları, hücreleri ve moleküler bileşikleri koruyan antioksidan defans sistemi ve ROT ile proteolitik enzimler (örn. PMNL elastaz) ve inhibitörleri (örn. α 1-antitripsin) arasındaki dengenin bozulmasının sorumlu olduğuna inanılmaktadır (313). Yapılan çalışmalarda periodontal hastalıkla, enflamasyon ve oksidatif strese ait biyolojik parametreler arasında güçlü korelasyonlar tespit edilmiştir (314). Diğer taraftan, antioksidan mekanizmaların periodontal doku yıkımının engellenmesinde ve normal fizyolojik olayların sürdürülmesinde önemli rol oynadıkları unutulmamalıdır (315).

LX ve ATL'lerin antioksidan etkileri farklı çalışmalarda ortaya konulmuştur. LX'in, PMNL'lerden süperoksit anyonu (316), ve makrofajlardan LPS ve *P. gingivalis* ile indüklenen ROT üretimini engellediği gösterilmiştir (34,317). ATLA4'ün endotel hücrelerinden, vasküler patolojilerle ilişkili birçok olayda anahtar konumda yer alan NF- κ B aktivasyonunu ve NAD(P)H oksidaz aracılı ROT üretimini baskılayarak KVH gelişiminde koruyucu rol oynayabileceği belirtilmektedir (318).

Florun, Ne üzerindeki G proteinlerini aktive ederek hücre içi süperoksit üretimini indüklediği (319), lenfositlerin mitotik aktivitesini değiştirdiği ve PMNL'lerin fonksiyonlarını etkilediği ifade edilmektedir (320). Flor konsantrasyonuna bağlı olarak ROT üretiminin değişebileceği (320), çok düşük konsantrasyondaki amin ve kalay florürün, PMNL süperoksit üretimini aktive edebileceği gösterilmiştir (321). PMNL'lerin koruyucu rolleri bulunmasına karşılık, süperoksit anyonlarının periodontal dokuların yıkılmasında oldukça önemli rol oynadığıyla ilişkili birçok çalışma bulunmaktadır (321-323).

Çalışmamızda, K grubundaki bireylerin %50'sinin hafif (Tablo 3) ve MÖ grubundaki bireylerin %34,5'inin (veri gösterilmedi) hafif-orta şiddetli florozisi bulunduğu ve PK ve PMÖ gruplarında, PsK ve PsMÖ gruplarına göre LX seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Birçok organda, florozise bağlı olarak ROT ve NO üretiminin arttığı ve antioksidan savunmanın azaldığı gösterilmiştir (324). Florozise bağlı olarak total oksidatif stres indeksinin arttığı ve total antioksidan kapasitenin ise azaldığı belirtilmektedir (325). Periodontal hastalık gelişiminde ROT ve antioksidanlar arasındaki dengenin ROT lehine bozulduğu gerçeğinden hareketle, PK ve PMÖ gruplarında, florozisin de katkısıyla, PMNL

süperoksit anyonunda ve diğer ROT'lardaki olası artışın, antioksidan savunmadaki yetersizliğe de bağlı olarak LX seviyelerinin artmasıyla dengelenebileceği, dolayısıyla, antioksidan savunmadaki muhtemel yetersizliğe bağlı olarak gelişen bir periodontal hastalığın, LX seviyelerindeki artışla birlikte, yükselmiş ROT seviyelerini kompanse etmeye çalıştığı öngörülebilir.

Florozisin etkilerinden bağımsız olarak, LX bir endojen antioksidan lipid medyatörü olarak dikkate alındığında, çalışmamızda periodontitis varlığında LX seviyelerinin artışı, periodontal hastalık ve oksidatif stres ilişkisini değerlendiren çalışma hipotezleri ve sonuçları arasındaki ilişkileri de destekler görünmektedir. Nitekim kan, serum veya plazmada antioksidan enzim düzeylerinin değerlendirildiği çalışmaların bazılarında, periodontitisli bireylerde periodontal sağlıklılara göre antioksidan enzim düzeyleri düşük bulunmuşken (326,327), diğer çalışmalarda ise serum antioksidan enzim seviyelerinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (328,329). Fentoğlu ve ark. yaptıkları vaka kontrollü klinik bir çalışmada, hiperlipidemi ve periodontitis mevcudiyetinde, salya lipid peroksidasyonunda artış gözlenirken, periodontal sağlıklı ve statin önerilen hiperlipidemili grupta, salya antioksidan enzim (SOD) seviyelerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir (330). Bu konu ile ilişkili olarak yürütülen çalışmaların genellikle sistemik olarak sağlıklı ve periodontitisli bireylerde gerçekleştirilmiş olması ve lipid metabolizmasındaki bozulmanın derecesi (hafif-orta veya kötü metabolik kontrollü hiperlipidemi) ve süresinin yanı sıra, antihiperlipidemik tedavi tipi (diyet veya diyet ve statin tedavisi, yaşam tarzı değişiklikleri vb.) ve süresinin tam olarak ortaya konulamamış olması gibi metodolojik nedenler, söz konusu çalışma sonuçları ile ilişkili farklılıkları bir dereceye kadar açıklayabilir.

EYA ve uzun zincir metabolitleri olan γ -linolenik asit (GLA), Dihomo-GLA, AA, EPA ve DHA ile PG, prostasiklin, LX, Rv ve PD'lerin trombosit agregasyonunu engellediği, kan basıncını düşürdüğü, antiaritmik etkileri olduğu, LDL kolesterolü düşürdüğü, homosisteinin yan etkilerini azalttığı, antienflamatuvar etkili olduğu, talomerazı aktive ettiği, hücre koruyucu etkileri olduğu, hamile ve laktasyon dönemindeki kadınlarda, infantlarda, çocuklarda ve yetişkinlerde uzun süre kullanımının KVH insidansını azalttığı bildirilmiştir (196). Bu sonuçlardan yola çıkarak uygun dozda ω -3 ve ω -6 yağ asidi kullanımının, KVH riskini %80'e kadar

azalttığı, KVH tedavisinde kombine statin, β blokör ve ACE inhibitörü olan thiazide, folik asit ve aspirin kullanımının yerine geçebileceği, dahası depresyon, şizofreni ve Alzheimer hastalığı gelişimini engelleyebileceği ve bilişsel fonksiyonları arttırabileceği hipotezi ortaya atılmıştır (196).

Çalışmamızda, risk faktörü gruplarında serum LX seviyeleri açısından herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir. LX ve diğer ÇDYA'ların metabolizmasını etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Doymuş yağlar, kolesterol, trans yağ asitleri, alkol, adrenalin ve glukokortikoidler, ÇDYA'ları metabolitlerine dönüştüren desatürazları inhibe etmektedir. İnsülin, desatürazları aktive ederken, diyabet, yaşlanma, protein yetersizliği ve glikozdan zengin diyet, Δ^6 desatüraz aktivitesini azaltmaktadır. Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve MetS'de, Δ^6 ve Δ^5 desatüraz aktivitelerinin azaldığı gösterilmiştir (Şekil 9). Trans yağlar, doymuş yağ asitleri ve kolesterolün, enflamasyonu arttırarak, ateroskleroz ve KKH gelişimine katkı sağlayabileceği gösterilmiştir (331). Enflamasyonun artması, LX ve diğer İBÇLM'lerin üretimini arttırmaktadır (22). Proenflamatuvar ve antienflamatuvar sitokinlerin farklı enflamatuvar yollar üzerinden İBÇLM seviyelerini etkiledikleri, proenflamatuvar ve antienflamatuvar olaylar arasındaki dengenin, biyoaktif lipidler ve sitokinler tarafından düzenlendiği gösterilmiştir (332). Hiperlipidemi tedavisinde HMG-CoA redüktaz inhibitörü olarak kullanılan statinlerin, plazma AA seviyelerini arttırdığı (147), ÇDYA'ların, hiperlipidemi tedavisinde potent HMG-CoA inhibitörü olarak kullanılabilirler (148) ve statinlerle birlikte kullanımının, hiperlipidemi tedavisinde sinerjistik etki edebileceği gösterilmiştir (153). Dolayısıyla sistemik hastalıklarda, bir taraftan desatüraz aktivitesinin azalmasına bağlı İBÇLM üretimi düşmekteyken, diğer taraftan enflamatuvar durumun kendisi artıştaki en önemli nedendir ve çalışmamızda risk faktörü gruplarında, LX seviyelerinin, K grubuna kıyasla istatistiksel olarak farklı çıkmamasında, diyet alışkanlıkları, kullanılan ilaçlar ve diğer birçok faktör etki etmiş olabilir.

Literatürde periodontal hastalık için kabul edilmiş sistemik kazanılmış risk faktörlerine sahip bireylerde LX seviyelerinin değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamakla birlikte, kazanılmış sistemik bir risk faktörü olarak hiperlipideminin farklı derecelerine (iyi-orta ve kötü metabolik kontrollü) sahip bireylerde, DOS LXA4 seviyelerinin değerlendirildiği tek bir çalışma bulunmaktadır. Söz konusu

çalışmada Fentoğlu ve ark., kötü metabolik kontrollü ve statin kullanımı önerilen hiperlipidemik bireylerde, 4-6 mm lik ceplerde, sondlamada kanama yüzdesi (SK%) ile total DOS LXA4 seviyeleri arasında pozitif korelasyon bildirirken, diyet önerilen iyi metabolik kontrollü hiperlipidemiklerde, 4-6 mm lik ceplerde, DOS LXA4 total miktarı ve konsantrasyonu ile Gİ arasında pozitif korelasyon bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar, normal lipid değerlerine sahip sistemik sağlıklı bireylerde ise, 0-3 mm lik ceplerde Gİ ve SK% ile DOS LXA4 seviyeleri arasında pozitif korelasyon bildirmişlerdir. Söz konusu araştırmada, DOS LXA4 total miktarı ve konsantrasyonu, periodontitisli sistemik sağlıklı ve hiperlipidemik bireyler arasında farklılık göstermezken, gingivitisli sistemik sağlıklı bireylerde, aynı periodontal tanıya sahip kötü metabolik kontrollü ve statin tedavisi önerilen hiperlipidemik hastalara oranla artış göstermiştir (333). Mevcut tek literatür ile karşılaştırıldığında, hiperlipidemi ve periodontal hastalık patogeneğinde LX'in rolü açısından bakıldığında, çalışma sonuçlarımızın, Fentoğlu ve ark. çalışma sonuçları tarafından desteklendiği belirtilebilir. Çalışma sonuçlarımızda, LXA4 seviyelerinin periodontitis varlığında yükselmesi, Fentoğlu ve ark. sistemik sağlıklı bireylerde, gingivitis varlığında, aynı periodontal tanıya sahip hiperlipidemiklere oranla, DOS LXA4 artışı ve klinik olarak sağlıklı ceplerde (0-3 mm derinlikteki), klinik periodontal parametreler ile DOS LXA4 arasında korelasyon gösteren çalışmasıyla (333) birlikte değerlendirildiğinde; LX seviyelerinin, periodontal hastalık ve sistemik durum ile ilişkili enflamatuvar süreçle değişkenlik gösterebilen, enflamasyonun ilerlemesini durdurabilen, bir başka deyişle, gingivitisten periodontitise ya da sistemik sağlıktan hastalığa geçişi engelleyebilen bir mekanizma olabileceği yönündeki yorumlarımıza önemli bir kanıt oluşturabileceği söylenebilir.

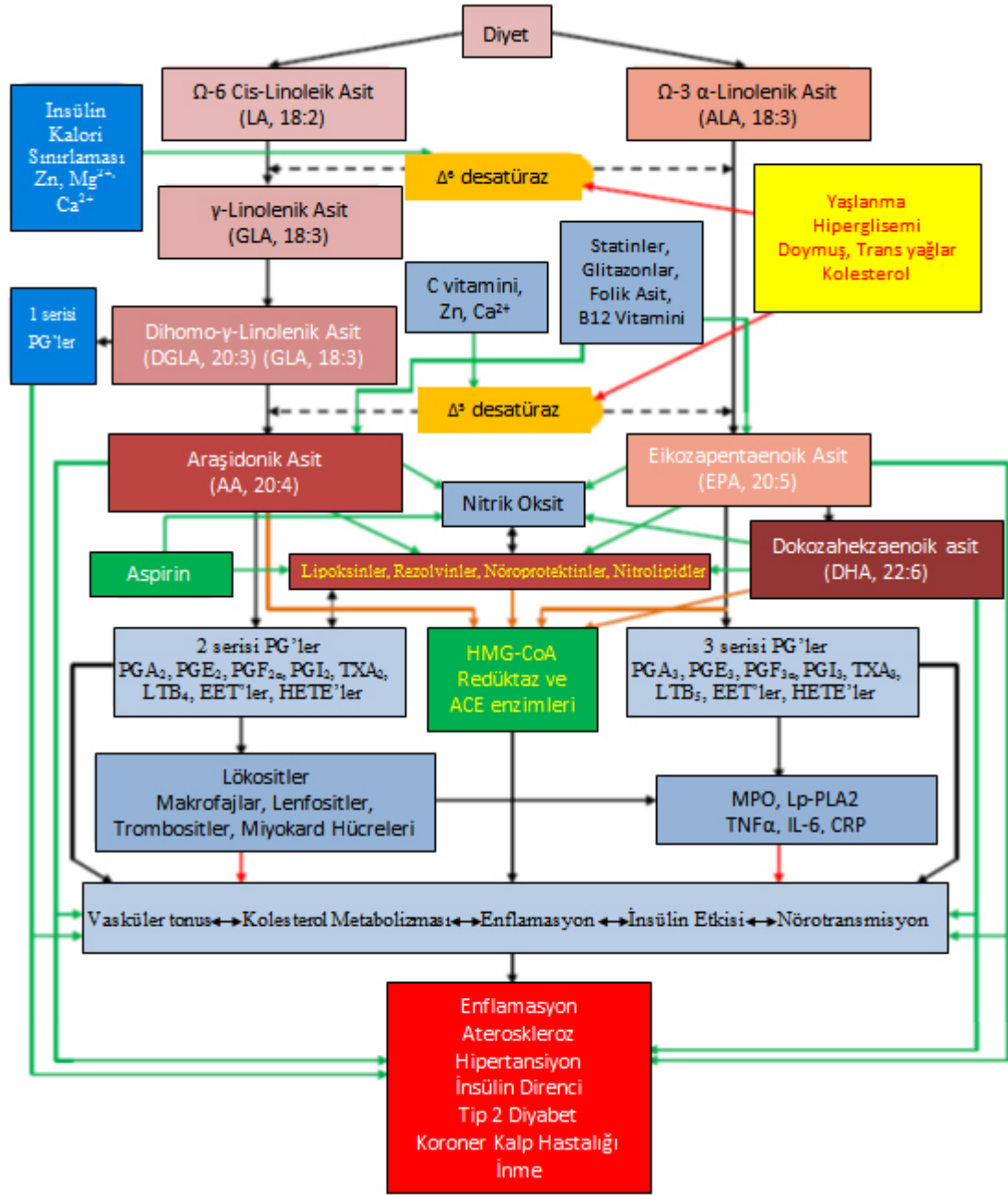
Çalışmamızda, periodontitis mevcudiyetinde, sadece sistemik sağlıklı ve menopoz öncesi durumdaki gruplarda LX seviyelerinin arttığı görülmektedir. LX bir antioksidan olarak ele alındığında ise, çalışma sonuçlarımızdan farklı olarak, vaka kontrollü ve klinik bir çalışmada, Fentoğlu ve ark., hiperlipidemi ve periodontitis mevcudiyetinde salya lipid peroksidasyonunda artış gözlenirken, statin önerilen hiperlipidemili grupta, periodontal sağlık mevcudiyetinde, salya antioksidan enzim (SOD) seviyesinde azalma bildirmişlerdir (330). Bu konu ile ilişkili olarak yürütülen çalışmaların genellikle sistemik olarak sağlıklı ve periodontitisli bireylerde

gerçekleştirilmiş olması ve lipid metabolizmasındaki bozulmanın derecesi (hafif-orta veya kötü metabolik kontrollü hiperlipidemi) ve süresinin yanı sıra, antihiperlipidemik tedavi tipi (diyet veya diyet ve statin tedavisi, yaşam tarzı değişiklikleri vb.) ve süresinin tam olarak ortaya konulamamış olması gibi metodolojik nedenler, söz konusu çalışma sonuçları ile ilişkili farklılıkları bir dereceye kadar açıklayabilir.

Hipotezimize uygun olarak kesitsel bir çalışma tasarımına göre elde ettiğimiz sonuçlarımızda, hiperlipidemik popülasyonun toplam çalışma popülasyonunun yarısından fazlasını oluşturması, predispozan bir sistemik risk faktörü olan hiperlipideminin, periodontal hastalık için de kazanılmış sistemik bir risk faktörü olarak ön plana çıktığını düşündürebilir. Çalışmamızda PH grubunda Ne/Le oranlarının PsH grubuna göre daha yüksek seviyede görülmesi, artmış PMNL sayısı ve/veya fonksiyonuyla ilişkili olarak, enflamatuvar olmayan fenotipten, artmış enflamatuvar fenotipe geçişin bir göstergesi olarak düşünülebilir. Nitekim patates kızartması, domuz eti ve kızarmış yumurtadan oluşan tipik Amerikan kahvaltısının ya da dondurma gibi doymuş yağlardan zengin gıdalarla beslenmenin, PMNL sayı ve fonksiyonlarında artışa neden olması ya da soğuk su balığıyla beslenen Eskimolarda, kronik enflamatuvar hastalıkların daha az görülmesi, hiperlipideminin artmış PMNL oranı ile ilişkili periodontal yıkıma katkı sağlayabileceği hipotezini destekleyebilir (334). Batı diyetinde ω -6/ ω -3 oranının yüksek olmasının KVH, kanser ve enflamatuvar ve otoimmün hastalık gelişiminde oldukça önemli olduğunu, 2 yıl boyunca, ω -6'den zengin mısırözü yağı yerine ω -3'ten zengin zeytinyağı ve kanola yağı kullanımı sonucunda, total mortalite oranının %70 azaldığını belirten literatüre ek olarak (335), WHO'nun, ω -3 ve ω -6 ÇDYA arasındaki dengeli bir oranı, KKH riskini azaltabileceği yönündeki önerileri dikkate alındığında (336,337), lipidlerin enflamasyon ve LX aracılı çözülmedeki rolleri önem kazanmaktadır. Periodontal hastalık patogenezi ve PMNL'lerin periodontal hastalık ve sağlıktaki rolleri düşünüldüğünde, LX' in enflamasyonla ilişkili periodontal ve sistemik hastalık ve sağlıktaki rolleri de kaçınılmaz görünmektedir. Lipidlerin hücre membranlarının yapıtaşını oluşturması, hücre-hücre etkileşimleri ile gerçekleşen immun cevap bağlantılı konak savunması için zorunlu iken, artmış lipid miktarı ile ilişkili lipid peroksidasyonuna bağlı enflamasyon ya da yıkımın, LX ile kontrol altına

alnabilmesi, hiperlipideminin periodontal hastalık patogenezindeki rolünü destekleyebilir. Üstelik LX üretiminin arttırılmasına bağlı olarak, antioksidan ve antiinflamatuvar etki temeline dayanan antilipidemik (diyet veya diyet ve statin terapisi) tedavinin enflamasyon aracılı hasarı engellemesi, periodontal hastalık-sistemik enflamasyon ilişkisinde, lipidlerin aslında merkezde olduğu hipotezine kanıt olarak gösterilebilir.

Periodontal hastalık-kazanılmış sistemik risk faktörleri arasındaki ilişkinin, LX yönüyle aydınlatılmaya çalışılması, periodontal hastalık-sistemik risk faktörleri ile ilişkili yeni konak modülasyonu stratejilerinin geliştirilmesi açısından da önemli olabilecektir.



Şekil 9. EYA metabolizması ve etkileyen faktörler. Das (196)'den uyarlanmıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Periodontitis, genetik ve kazanılmış risk faktörleri tarafından modifiye edilebilen, uzun süre ilerlemeden kalabilmesine rağmen arada akut alevlenmelerle şiddetlenebilen ve sistemik enflamatuvar yanıt üzerinden birçok sistemik hastalıkla karşılıklı olarak etkileşime geçebilen, multifaktöriyel, episodik, kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Periodontal patojenlerin etkilerinden ziyade kontrolsüz bir konak cevabının hastalığın ilerlemesinde ve periodontal yıkımda en önemli faktör olduğu ifade edilmektedir. Periodontal enfeksiyon ve enfeksiyonun ortadan kaldırılması için gerekli konak cevabını başlatan proenflamatuvar olayların, konağın kendisi tarafından kontrol altına alınamaması neticesinde hastalık ilerlemektedir. Konak cevabını modifiye eden faktörler, günümüzde hastalık gelişiminin ve ilerlemesinin engellenmesinde çözülmesi gereken en önemli mekanizmalardan birisini oluşturmaktadır.

Kazanılmış sistemik risk faktörlerine sahip bireylerde periodontal hastalık ve sistemik enflamatuvar durum arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma bulunmasına rağmen, literatürde, serum LXA4 seviyeleri açısından bu ilişkiyi araştıran başka bir çalışma bulunmamaktadır. Benzer şekilde, periodontal hastalık sistemik hastalık ilişkisinde, Ne/Le oranlarının değerlendirildiği başka bir çalışmaya da rastlanılmamıştır.

Çalışma sonuçlarına bakıldığı zaman, yaşla birlikte sistemik hastalıkların ve menopoza giren kadın sayısının arttığı, eğitim seviyesinin risk faktörü gruplarında anlamlı derecede düşük olduğu, popülasyonun çoğunluğunun ağız hijyenine dikkat etmediği ve düzenli diş hekimi kontrolüne gitmediği görülmüştür. Beklenildiği üzere, sistemik hastalıklı bireylerde ve menopoza giren kadınlarda, periodontal hastalığın daha şiddetli olduğu sonucu ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda, K grubundaki bireylerin %50'sinde hafif ve MÖ grubundaki bireylerin %34,5'inde hafif-orta şiddetli florozis bulunması ve PK ve PMÖ gruplarında LX seviyelerinin daha yüksek olması, çalışma bölgesinin endemik florozis yöresi olduğu dikkate alındığında, LX seviyeleri ve florozis ilişkisinin patogeneze yönelik çalışmalara ışık tutması bakımından önemli olabilecektir.

Sonuçlarımız doğrultusunda hiperlipidemi mevcudiyetinde Ne/Le oranı, sadece PH grubunda, PsH grubuna göre artmıştır. Bu sonuç, artmış nötrofil fonksiyonunda, insülin direncinden çok hiperlipideminin rolünü vurgulayan literatüre destek sağlarken, hiperlipidemi ve periodontal hastalık ilişkisinin çift yönlü mekanizmasına katkı sağlayabilecek bir veri olarak da düşünülmelidir.

Çalışmamızda LX seviyelerinin, kazanılmış sistemik risk faktörleri arasından sadece PMÖ grubunda, PsMÖ grubuna göre artış göstermesi, LX'in periodontal hastalık ve cinsiyet ilişkisindeki rolünün belirlenmesinin yanı sıra, östrojenin LX aracılı enflamatuvar sürece ve periodontal ataçman üzerine etkilerinin belirlenmesi açısından da önem kazanmaktadır.

Çalışmamız sonuçlarına göre serum LX seviyeleri, periodontitisli gruplarda (PK ve PMÖ), periodontal sağlıklı gruplara (PsK ve PsMÖ) göre artarken, sistemik hastalık varlığından etkilenmemiş görünmektedir. Sistemik sağlıklı, sigara içmeyen ve ilaç kullanmayan bireylerde, periodontal hastalığın gelişimi ve enflamatuvar yanıtı etkisi, hemen hemen tamamıyla lokal bir enfeksiyonun özelliklerini göstermektedir. Enflamatuvar yollar oldukça karmaşık patogenez mekanizmaları üzerinden birbirlerini etkilemekte, aynı molekülün hem yıkıcı, hem de koruyucu etkileri bulunabilmektedir.

Periodontal enfeksiyonu takiben başlayan proenflamatuvar yanıt, diğer taraftan anti-enflamatuvar ve İBÇLM'lerin de indüklenmesine yol açarak patojen eliminasyonunun kontrollü bir şekilde, konağa minimum hasar vererek uzaklaştırılmasını amaçlamaktadır. Periodontal enfeksiyona bağlı olarak LX yanıtının artması, enflamatuvar süreci baskılamaya yönelik olabilir. Diğer taraftan periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesi için de İBÇLM yanıtının yetersiz olması gerektiği öngörülmektedir. Yapılan çalışmalar, İBÇLM tedavileri ile hastalık gelişiminin engellenebildiğini, hatta tamamen iyileşmenin sağlanabileceğini ortaya koymuştur. Dolayısıyla çalışmamız sonuçlarına göre, periodontal hastalık varlığında LX yanıtının artması, hastalığı sınırlamaya yönelik olabilir; fakat periodontal yıkımın oluştuğu düşünüldüğünde, LX seviyeleriyle birlikte enflamasyonda rol alan antioksidan mekanizmaların ve diğer enflamatuvar belirteçlerin de değerlendirilmesi gerektiği sonucu açığa çıkmaktadır. Nitekim sistemik hastalık ve/veya periodontal

hastalık ile ilişkili enflamatuvar durumda, hastalığın süresi, kullanılan ilaçlar, diyet alışkanlıkları, fiziksel aktivite ve stres gibi pek çok faktörün çalışma sonuçlarımızı etkilediği düşünülebilir.

Çalışmamızın limitasyonları bulunmaktadır. Kesitsel çalışma tasarımı, hastalık gelişiminde neden-sonuç ilişkilerinin ortaya konulmasından ziyade, mevcut durumu yorumlamaya yönelik çalışmalardır. Çalışma popülasyonumuz, çalışma tasarımıımıza uygun olarak, dahiliye anabilim dalına rutin muayeneye gelen popülasyon içinden oluşturulduğundan, sistemik sağlıklı kontrol grubundaki birey sayısının oldukça düşük olduğu görülmektedir. Ayrıca, sistemik sağlıklı olarak öngörülen bireylerde, farklı hastalıklara yönelik detaylı biyokimyasal tetkiklerin yapılmasının, genel sağlık harcamalarına oluşturacağı yük göz ardı edilmemelidir. Bununla birlikte, risk faktörü gruplarında bulunan bireylerden, çoğunluğunun birden çok hastalığının bulunması ve bu bireylerde ilaç ve diyet alışkanlıklarının sıkı bir denetim içerisinde olmaması, sonuçlarımızın yorumlanmasını güçleştirmektedir. Bireylerin diyet alışkanlıklarının detaylı bir şekilde değerlendirilmemesi diğer bir limitasyondur. Diyet analizinin yapılması, ω -3 ve ω -6 prekürsörleri ile AA, EPA ve DHA seviyeleri ile bunların oranlarının belirlenmesiyle birlikte, proenflamatuvar ve antienflamatuvar belirteçlerin de tespit edilerek oransal farklılıkların hesaplanması, hastalık patogenezinin anlaşılmasında daha değerli olabilir.

Çalışma sonuçlarımız limitasyonları dahilinde değerlendirildiğinde, PH grubunda artmış Ne/Le oranı ve periodontitis varlığında LX seviyelerindeki artış, hiperlipideminin, periodontal hastalık için kazanılmış sistemik bir risk faktörü olarak ön plana çıktığını göstermekle birlikte, LX'in enflamasyon çözücü bir lipid medyatörü olarak, gerek periodontal hastalık ve sistemik hastalık ilişkisinin patogenezindeki, gerekse konak modülasyonundaki terapötik rolünü değerlendirmeye yönelik olarak gerçekleştirilecek geniş popülasyonlu, kontrollü, uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır. Böylece, periodontal hastalık ve kazanılmış risk faktörleri arasındaki ilişkinin merkezinde oturduğu bilinen enflamasyonun azaltılması, ya da hipotezimize uygun bir deyişle; çözülmesi, yaşam kalitesini arttırmaya yönelik olarak, halk sağlığının korunması adına da önemli bir adım oluşturabilecektir.

ÖZET

Periodontal Hastalık için Kazanılmış Sistemik Risk Faktörlerine Sahip Bireylerde Serum Lipoksin Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Son yıllarda yapılan çalışmalarla, enflamasyonun çözülmesinde ileri basamak çözücü lipid medyatörlerinin rolünün anlaşılmasıyla birlikte, periodontal hastalık patogenezindeki etkileri de araştırılmaya başlanmıştır. Bu medyatörlerden lipoksinler, hem antienflamatuar hem de ileri çözücü etkileriyle ön plana çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı; periodontal hastalık için kazanılmış sistemik risk faktörlerine sahip bireylerde periodontal parametreler ve serum lipoksin seviyelerinin değerlendirilmesidir.

Bu kesitsel çalışmaya, yaşları 20-80 arasında değişen, sistemik sağlıklı, diyabetik, hiperlipidemik, obez ve menopoza girenler olarak sınıflandırılan 180 gönüllü (69 erkek, 111 kadın) dahil edildi. Sosyodemografik özellikler, hastalık durumları, kullanılan ilaçlar ve ağız bakım alışkanlıkları anket yardımıyla belirlendi. Klinik periodontal parametreler kaydedildi ve rutin kan parametrelerine bakıldı. Serum, lipoksin seviyeleri ELISA yöntemiyle değerlendirildi.

Klinik periodontal parametreler, sistemik hastalıklı gruplarda, sistemik sağlıklı gruba göre daha yüksek seviye tespit edildi. Serum lipoksin seviyeleri, sistemik sağlıklılardaki ve sistemik hastalıklı gruplardaki menopoza girmeyenlerde, periodontitisli bireylerde, periodontitisi olmayanlara kıyasla daha yüksek seviyede saptandı.

Lipoksin seviyelerinin sistemik hastalıklı bireylerde benzer seviyedeysen, sistemik sağlıklı grupta ve menopoza girmeyen bireylerde, periodontal hastalığı bulunanlarda, daha yüksek seviyede görülmesi, enflamasyonun baskılanmasında ve periodontal yıkım şiddetinin azaltılmasında önemli olabilir. Sistemik hastalıklarda lipoksinin rolünün ortaya konulabilmesi için kontrollü uzun dönem çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Periodontal hastalık, Risk faktörleri, Lipoksin

ABSTRACT

Evaluation of Serum Lipoxin Levels on Individuals with Achieved Systemic Risk Factors for Periodontal Disease

Recently, effects of proresolving lipid mediators on periodontal disease pathogenesis have been investigated with understanding the roles in inflammation. One of these mediators, lipoxins, come into prominence by both antiinflammatory and proresolving effects. The aim of this study was to evaluate the periodontal parameters and serum lipoxin levels on individuals with achieved systemic risk factors for periodontal disease.

180 volunteers (60 male, 111 female) who were categorised as systemically healthy, diabetic, hyperlipidaemic, obese and menopausal women, were recruited to this cross sectional study. Sociodemographics, disease status, medications and oral health behaviours were recorded via questionnaire. Clinical periodontal and metabolic parameters were evaluated. Serum lipoxin levels were analysed with ELISA.

Clinic periodontal parameters were higher in systemically diseased groups than healthy ones. Serum lipoxin levels were higher in individuals with systemically healthy group with periodontitis and non-menopausal women with periodontitis within systemically diseased groups.

Lipoxin levels were similar in systemically diseased groups but higher in systemically healthy group and non-menopausal women with periodontal disease and it could be important for suppressing inflammation and decreasing severe periodontal breakdown. Controlled longitudinal studies are needed in order to determine the role of lipoxins in systemic diseases.

Key words: Periodontal disease, Risk factors, Lipoxin

KAYNAKLAR

1. Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Host-mediated resolution of inflammation in periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2006; 40: 144-163.
2. Serhan CN. Controlling the resolution of acute inflammation: a new genus of dual anti-inflammatory and proresolving mediators. *J Periodontol* 2008; 79(8 Suppl): 1520-1526.
3. Khanna S, Biswas S, Shang Y, Collard E, Azad A, Kauh C, Bhasker V, Gordillo GM, Sen CK, Roy S. Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice. *PloS one* 2010; 5(3): e9539.
4. Hutchinson JL, Rajagopal SP, Sales KJ, Jabbour HN. Molecular regulators of resolution of inflammation: potential therapeutic targets in the reproductive system. *Reproduction* 2011; 142(1): 15-28.
5. Hasturk H, Kantarci A, Goguet-Surmenian E, Blackwood A, Andry C, Serhan CN, Van Dyke TE. Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. *J Immunol* 2007; 179(10): 7021-7029.
6. Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, Gilroy DW, Haslett C, O'Neill LA, Perretti M, Rossi AG, Wallace JL. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2007; 21(2): 325-332.
7. Van Dyke TE. The management of inflammation in periodontal disease. *J Periodontol* 2008; 79(8 Suppl): 1601-1608.
8. Bhatavadekar NB, Williams RC. Modulation of the host inflammatory response in periodontal disease management: exciting new directions. *International dental journal* 2009; 59(5): 305-308.
9. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nature reviews Immunology* 2008; 8(5): 349-361.
10. Grover V, Malhotra R, Kapoor A, Singh J, Sachdeva S. Proresolution mediators and receptors: novel drug targets for enhancing pharmacological armamentarium against periodontal inflammation. *Infectious disorders drug targets* 2013; 13(1): 75-84.
11. Schwab JM, Chiang N, Arita M, Serhan CN. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature* 2007; 447(7146): 869-874.
12. Freire-de-Lima CG, Xiao YQ, Gardai SJ, Bratton DL, Schiemann WP, Henson PM. Apoptotic cells, through transforming growth factor-beta, coordinately induce anti-inflammatory and suppress pro-inflammatory eicosanoid and NO synthesis in murine macrophages. *The Journal of biological chemistry* 2006; 281(50): 38376-38384.
13. Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, Mirick G, Moussignac RL. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *The Journal of experimental medicine* 2002; 196(8): 1025-1037.

14. Hong S, Gronert K, Devchand PR, Moussignac RL, Serhan CN. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autacoids in anti-inflammation. *The Journal of biological chemistry* 2003; 278(17): 14677-14687.
15. Campbell EL, Louis NA, Tomassetti SE, Canny GO, Arita M, Serhan CN, Colgan SP. Resolvin E1 promotes mucosal surface clearance of neutrophils: a new paradigm for inflammatory resolution. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2007; 21(12): 3162-3170.
16. Rock KL, Kono H. The inflammatory response to cell death. *Annual review of pathology* 2008; 3: 99-126.
17. Bannenberg GL, Chiang N, Ariel A, Arita M, Tjonahen E, Gotlinger KH, Hong S, Serhan CN. Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins. *J Immunol* 2005; 174(7): 4345-4355.
18. Serhan CN. Novel lipid mediators and resolution mechanisms in acute inflammation: to resolve or not? *The American journal of pathology* 2010; 177(4): 1576-1591.
19. Tilley SL, Coffman TM, Koller BH. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *The Journal of clinical investigation* 2001; 108(1): 15-23.
20. Haworth O, Cernadas M, Yang R, Serhan CN, Levy BD. Resolvin E1 regulates interleukin 23, interferon-gamma and lipoxin A4 to promote the resolution of allergic airway inflammation. *Nature immunology* 2008; 9(8): 873-879.
21. 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): 1830-1847.
22. 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): 612-619.
23. Condray R, Yao JK. Cognition, dopamine and bioactive lipids in schizophrenia. *Front Biosci (Schol Ed)* 2011; 3: 298-330.
24. Spite M, Serhan CN. Novel lipid mediators promote resolution of acute inflammation: impact of aspirin and statins. *Circulation research* 2010; 107(10): 1170-1184.
25. Fierro IM, Serhan CN. Mechanisms in anti-inflammation and resolution: the role of lipoxins and aspirin-triggered lipoxins. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]* 2001; 34(5): 555-566.
26. Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontal Res* 1993; 28(6 Pt 2): 500-510.

27. Fiorucci S, Distrutti E, Mencarelli A, Rizzo G, Lorenzo AR, Baldoni M, Del Soldato P, Morelli A, Wallace JL. Cooperation between aspirin-triggered lipoxin and nitric oxide (NO) mediates antiadhesive properties of 2-(Acetyloxy)benzoic acid 3-(nitrooxymethyl)phenyl ester (NCX-4016) (NO-aspirin) on neutrophil-endothelial cell adherence. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2004; 309(3): 1174-1182.
28. Pouliot M, Clish CB, Petasis NA, Van Dyke TE, Serhan CN. Lipoxin A(4) analogues inhibit leukocyte recruitment to *Porphyromonas gingivalis*: a role for cyclooxygenase-2 and lipoxins in periodontal disease. *Biochemistry* 2000; 39(16): 4761-4768.
29. Tsai CC, Hong YC, Chen CC, Wu YM. Measurement of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in the gingival crevicular fluid. *Journal of dentistry* 1998; 26(2): 97-103.
30. Serhan CN, Jain A, Marleau S, Clish C, Kantarci A, Behbehani B, Colgan SP, Stahl GL, Merched A, Petasis NA, Chan L, Van Dyke TE. Reduced inflammation and tissue damage in transgenic rabbits overexpressing 15-lipoxygenase and endogenous anti-inflammatory lipid mediators. *J Immunol* 2003; 171(12): 6856-6865.
31. Kantarci A, Van Dyke TE. Lipoxins in chronic inflammation. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14(1): 4-12.
32. Pham K, Feik D, Hammond BF, Rams TE, Whitaker EJ. Aggregation of human platelets by gingipain-R from *Porphyromonas gingivalis* cells and membrane vesicles. *Platelets* 2002; 13(1): 21-30.
33. Sharma A, Novak EK, Sojar HT, Swank RT, Kuramitsu HK, Genco RJ. *Porphyromonas gingivalis* platelet aggregation activity: outer membrane vesicles are potent activators of murine platelets. *Oral microbiology and immunology* 2000; 15(6): 393-396.
34. Borgeson E, Lonn J, Bergstrom I, Brodin VP, Ramstrom S, Nayeri F, Sarndahl E, Bengtsson T. Lipoxin A(4) inhibits *porphyromonas gingivalis*-induced aggregation and reactive oxygen species production by modulating neutrophil-platelet interaction and CD11b expression. *Infection and immunity* 2011; 79(4): 1489-1497.
35. Elabdeen HR, Mustafa M, Szklenar M, Ruhl R, Ali R, Bolstad AI. Ratio of pro-resolving and pro-inflammatory lipid mediator precursors as potential markers for aggressive periodontitis. *PloS one* 2013; 8(8): e70838.
36. Kantarci A, Oyaizu K, Van Dyke TE. Neutrophil-mediated tissue injury in periodontal disease pathogenesis: findings from localized aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2003; 74(1): 66-75.
37. Hasturk H, Kantarci A, Ohira T, Arita M, Ebrahimi N, Chiang N, Petasis NA, Levy BD, Serhan CN, Van Dyke TE. RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2006; 20(2): 401-403.

38. Armitage GC, Robertson PB. The biology, prevention, diagnosis and treatment of periodontal diseases: scientific advances in the United States. *J Am Dent Assoc* 2009; 140 Suppl 1: 36S-43S.
39. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000 2013; 62(1): 59-94.
40. Beck JD, Koch GG, Offenbacher S. Incidence of attachment loss over 3 years in older adults--new and progressing lesions. *Community dentistry and oral epidemiology* 1995; 23(5): 291-296.
41. Borrell LN, Papapanou PN. Analytical epidemiology of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32 Suppl 6: 132-158.
42. Singh T, Newman AB. Inflammatory markers in population studies of aging. *Ageing research reviews* 2011; 10(3): 319-329.
43. Chung HY, Lee EK, Choi YJ, Kim JM, Kim DH, Zou Y, Kim CH, Lee J, Kim HS, Kim ND, Jung JH, Yu BP. Molecular inflammation as an underlying mechanism of the aging process and age-related diseases. *Journal of dental research* 2011; 90(7): 830-840.
44. Papapanou PN, Lindhe J, Sterrett JD, Eneroth L. Considerations on the contribution of ageing to loss of periodontal tissue support. *J Clin Periodontol* 1991; 18(8): 611-615.
45. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *Journal of dental research* 2012; 91(10): 914-920.
46. Shiau HJ, Reynolds MA. Sex differences in destructive periodontal disease: a systematic review. *J Periodontol* 2010; 81(10): 1379-1389.
47. Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nature reviews Immunology* 2008; 8(9): 737-744.
48. Fukai K, Takaesu Y, Maki Y. Gender differences in oral health behavior and general health habits in an adult population. *The Bulletin of Tokyo Dental College* 1999; 40(4): 187-193.
49. Bouchard P, Boutouyrie P, Mattout C, Bourgeois D. Risk assessment for severe clinical attachment loss in an adult population. *J Periodontol* 2006; 77(3): 479-489.
50. Marriott I, Huet-Hudson YM. Sexual dimorphism in innate immune responses to infectious organisms. *Immunologic research* 2006; 34(3): 177-192.
51. Schroder J, Kahlke V, Staubach KH, Zabel P, Stuber F. Gender differences in human sepsis. *Arch Surg* 1998; 133(11): 1200-1205.
52. Shiau HJ, Reynolds MA. Sex differences in destructive periodontal disease: exploring the biologic basis. *J Periodontol* 2010; 81(11): 1505-1517.
53. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang HL. Influence of sex hormones on the periodontium. *J Clin Periodontol* 2003; 30(8): 671-681.

54. Childs CE, Romeu-Nadal M, Burdge GC, Calder PC. Gender differences in the n-3 fatty acid content of tissues. *The Proceedings of the Nutrition Society* 2008; 67(1): 19-27.
55. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2002; 29: 177-206.
56. Anusaksathien O, Sukboon A, Sitthiphong P, Teanpaisan R. Distribution of interleukin-1beta(+3954) and IL-1alpha(-889) genetic variations in a Thai population group. *J Periodontol* 2003; 74(12): 1796-1802.
57. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; 1(1): 821-878.
58. Kinane DF, Shiba H, Hart TC. The genetic basis of periodontitis. *Periodontol 2000* 2005; 39: 91-117.
59. Külekçi G. Periodontal Mikrobiyoloji In: *Periodontoloji*. Çağlayan G, ed. 1th Ed. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2010; 41-83.
60. Kırzioğlu Y, Kılınç G. Periodontal hastalıkların epidemiyolojisi In: *Periodontoloji*. Çağlayan G, ed. 1th Ed. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2010; 204-221.
61. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *Journal of autoimmunity* 2010; 34(3): J258-265.
62. Barbieri SS, Zacchi E, Amadio P, Gianellini S, Mussoni L, Weksler BB, Tremoli E. Cytokines present in smokers' serum interact with smoke components to enhance endothelial dysfunction. *Cardiovascular research* 2011; 90(3): 475-483.
63. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *European heart journal* 2005; 26(17): 1765-1773.
64. Pace E, Ferraro M, Siena L, Melis M, Montalbano AM, Johnson M, Bonsignore MR, Bonsignore G, Gjomarkaj M. Cigarette smoke increases Toll-like receptor 4 and modifies lipopolysaccharide-mediated responses in airway epithelial cells. *Immunology* 2008; 124(3): 401-411.
65. Warnakulasuriya S, Dietrich T, Bornstein MM, Casals Pedro E, Preshaw PM, Walter C, Wennstrom JL, Bergstrom J. Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. *International dental journal* 2010; 60(1): 7-30.
66. Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R, Zambon JJ, Hausmann E. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* 1995; 66(1): 23-29.
67. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994; 65(3): 260-267.
68. Papapanou PN. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol* 1996; 1(1): 1-36.

69. Loesche WJ. Periodontal disease as a risk factor for heart disease. *Compendium* 1994; 15(8): 976, 978-982, 985-976 passim; quiz 992.
70. Bergstrom J, Bostrom L. Tobacco smoking and periodontal hemorrhagic responsiveness. *J Clin Periodontol* 2001; 28(7): 680-685.
71. Soder B, Nedlich U, Jin LJ. Longitudinal effect of non-surgical treatment and systemic metronidazole for 1 week in smokers and non-smokers with refractory periodontitis: a 5-year study. *J Periodontol* 1999; 70(7): 761-771.
72. James JA, Sayers NM, Drucker DB, Hull PS. Effects of tobacco products on the attachment and growth of periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontol* 1999; 70(5): 518-525.
73. Loos BG, Roos MT, Schellekens PT, van der Velden U, Miedema F. Lymphocyte numbers and function in relation to periodontitis and smoking. *J Periodontol* 2004; 75(4): 557-564.
74. Reilly M, Delanty N, Lawson JA, FitzGerald GA. Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers. *Circulation* 1996; 94(1): 19-25.
75. Simon JA, Fong J, Bernert JT, Jr., Browner WS. Relation of smoking and alcohol consumption to serum fatty acids. *American journal of epidemiology* 1996; 144(4): 325-334.
76. Siasos G, Tousoulis D, Oikonomou E, Zaromitidou M, Verveniotis A, Plastiras A, Kioufis S, Maniatis K, Miliou A, Siasou Z, Stefanadis C, Papavassiliou AG. Effects of omega-3 fatty acids on endothelial function, arterial wall properties, inflammatory and fibrinolytic status in smokers: a cross over study. *International journal of cardiology* 2013; 166(2): 340-346.
77. Hsiao HM, Sapinoro RE, Thatcher TH, Croasdell A, Levy EP, Fulton RA, Olsen KC, Pollock SJ, Serhan CN, Phipps RP, Sime PJ. A novel anti-inflammatory and pro-resolving role for resolvin D1 in acute cigarette smoke-induced lung inflammation. *PLoS one* 2013; 8(3): e58258.
78. Onody A, Csonka C, Giricz Z, Ferdinandy P. Hyperlipidemia induced by a cholesterol-rich diet leads to enhanced peroxynitrite formation in rat hearts. *Cardiovascular research* 2003; 58(3): 663-670.
79. Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Lang NP, Offenbacher S. Monocytic TNF alpha secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1997; 24(1): 8-16.
80. Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, Offenbacher S. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Journal of periodontology* 1997; 68(2): 127-135.
81. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54(6): 1615-1625.
82. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Receptor for AGE (RAGE) and its ligands—cast into leading roles in diabetes and the inflammatory response. *J Mol Med (Berl)* 2009; 87(3): 235-247.

83. Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L, Spessot A, Qu W, Kislinger T, Lu Y, Stern DM, Schmidt AM. Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice. *The Journal of clinical investigation* 2000; 105(8): 1117-1124.
84. Darby IA, Bisucci T, Hewitson TD, MacLellan DG. Apoptosis is increased in a model of diabetes-impaired wound healing in genetically diabetic mice. *The international journal of biochemistry & cell biology* 1997; 29(1): 191-200.
85. Liu R, Desta T, He H, Graves DT. Diabetes alters the response to bacteria by enhancing fibroblast apoptosis. *Endocrinology* 2004; 145(6): 2997-3003.
86. Gustke CJ, Stein SH, Hart TC, Hoffman WH, Hanes PJ, Russell CM, Schuster GS, Watson SC. HLA-DR alleles are associated with IDDM, but not with impaired neutrophil chemotaxis in IDDM. *Journal of dental research* 1998; 77(7): 1497-1503.
87. Gyurko R, Siqueira CC, Caldon N, Gao L, Kantarci A, Van Dyke TE. Chronic hyperglycemia predisposes to exaggerated inflammatory response and leukocyte dysfunction in Akita mice. *J Immunol* 2006; 177(10): 7250-7256.
88. Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes care* 1992; 15(2): 256-260.
89. Graves DT, Liu R, Alikhani M, Al-Mashat H, Trackman PC. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis--impact on periodontal pathology. *Journal of dental research* 2006; 85(1): 15-21.
90. Gupta A, Ten S, Anhalt H. Serum levels of soluble tumor necrosis factor-alpha receptor 2 are linked to insulin resistance and glucose intolerance in children. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 2005; 18(1): 75-82.
91. Matsumoto S, Ogawa H, Soda S, Hirayama S, Amarasena N, Aizawa Y, Miyazaki H. Effect of antimicrobial periodontal treatment and maintenance on serum adiponectin in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2009; 36(2): 142-148.
92. Correa FO, Goncalves D, Figueredo CM, Bastos AS, Gustafsson A, Orrico SR. Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *J Clin Periodontol* 2010; 37(1): 53-58.
93. Das U. Metabolic syndrome X: An inflammatory condition? *Current Science Inc* 2004; 6(1): 66-73.
94. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1999; 282(22): 2131-2135.
95. Hotamisligil GS. The role of TNFalpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *Journal of internal medicine* 1999; 245(6): 621-625.
96. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2001; 286(3): 327-334.

97. Lukic ML, Stosic-Grujicic S, Shahin A. Effector mechanisms in low-dose streptozotocin-induced diabetes. *Developmental immunology* 1998; 6(1-2): 119-128.
98. Das UN. Arachidonic acid and lipoxin A4 as possible endogenous anti-diabetic molecules. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 2013; 88(3): 201-210.
99. Suresh Y, Das UN. Long-chain polyunsaturated fatty acids and chemically induced diabetes mellitus: effect of omega-6 fatty acids. *Nutrition* 2003; 19(2): 93-114.
100. Stene LC, Joner G. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *The American journal of clinical nutrition* 2003; 78(6): 1128-1134.
101. Hellmann J, Tang Y, Kosuri M, Bhatnagar A, Spite M. Resolvin D1 decreases adipose tissue macrophage accumulation and improves insulin sensitivity in obese-diabetic mice. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2011; 25(7): 2399-2407.
102. Bellenger J, Bellenger S, Bataille A, Massey KA, Nicolaou A, Rialland M, Tessier C, Kang JX, Narce M. High pancreatic n-3 fatty acids prevent STZ-induced diabetes in fat-1 mice: inflammatory pathway inhibition. *Diabetes* 2011; 60(4): 1090-1099.
103. Harishankar N, Vajreswari A, Giridharan NV. WNIN/GR-Ob - an insulin-resistant obese rat model from inbred WNIN strain. *The Indian journal of medical research* 2011; 134: 320-329.
104. Pimentel GD, Lira FS, Rosa JC, Oliveira JL, Losinskas-Hachul AC, Souza GI, das Gracas TdCM, Santos RV, de Mello MT, Tufik S, Seelaender M, Oyama LM, Oller do Nascimento CM, Watanabe RH, Ribeiro EB, Pisani LP. Intake of trans fatty acids during gestation and lactation leads to hypothalamic inflammation via TLR4/NFkappaBp65 signaling in adult offspring. *The Journal of nutritional biochemistry* 2012; 23(3): 265-271.
105. Wong SW, Kwon MJ, Choi AM, Kim HP, Nakahira K, Hwang DH. Fatty acids modulate Toll-like receptor 4 activation through regulation of receptor dimerization and recruitment into lipid rafts in a reactive oxygen species-dependent manner. *The Journal of biological chemistry* 2009; 284(40): 27384-27392.
106. Das UN. Obesity: genes, brain, gut, and environment. *Nutrition* 2010; 26(5): 459-473.
107. Cintra DE, Ropelle ER, Moraes JC, Pauli JR, Morari J, Souza CT, Grimaldi R, Stahl M, Carvalheira JB, Saad MJ, Velloso LA. Unsaturated fatty acids revert diet-induced hypothalamic inflammation in obesity. *PloS one* 2012; 7(1): e30571.
108. Milanski M, Arruda AP, Coope A, Ignacio-Souza LM, Nunez CE, Roman EA, Romanatto T, Pascoal LB, Caricilli AM, Torsoni MA, Prada PO, Saad MJ, Velloso LA. Inhibition of hypothalamic inflammation reverses diet-induced insulin resistance in the liver. *Diabetes* 2012; 61(6): 1455-1462.

109. Guyton A, Hall J. *Tıbbi Fizyoloji*. 11 Ed., İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.
110. Kopelman P. Health risks associated with overweight and obesity. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2007; 8 Suppl 1: 13-17.
111. Karthikeyan BV, Pradeep AR. Leptin levels in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. *J Periodontal Res* 2007; 42(4): 300-304.
112. Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine & growth factor reviews* 2007; 18(3-4): 313-325.
113. Luo XH, Guo LJ, Xie H, Yuan LQ, Wu XP, Zhou HD, Liao EY. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2006; 21(10): 1648-1656.
114. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochemical and biophysical research communications* 2004; 316(3): 924-929.
115. Yamaguchi N, Kukita T, Li YJ, Martinez Argueta JG, Saito T, Hanazawa S, Yamashita Y. Adiponectin inhibits osteoclast formation stimulated by lipopolysaccharide from *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *FEMS immunology and medical microbiology* 2007; 49(1): 28-34.
116. Anderson EK, Gutierrez DA, Hasty AH. Adipose tissue recruitment of leukocytes. *Current opinion in lipidology* 2010; 21(3): 172-177.
117. Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. *The American journal of cardiology* 2010; 106(1): 56-61.
118. Zeyda M, Stulnig TM. Adipose tissue macrophages. *Immunology letters* 2007; 112(2): 61-67.
119. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation* 2003; 112(12): 1796-1808.
120. Iacopino AM. Relationship between obesity and periodontal disease: increasing evidence. *J Can Dent Assoc* 2009; 75(2): 92-93.
121. Kinnby B, Lindberg P, Lecander I, Matsson L. Localization of plasminogen activators and plasminogen-activator inhibitors in human gingival tissues demonstrated by immunohistochemistry and in situ hybridization. *Archives of oral biology* 1999; 44(12): 1027-1034.
122. Akman PT, Fentoglu O, Yilmaz G, Arpak N. Serum plasminogen activator inhibitor-1 and tumor necrosis factor-alpha levels in obesity and periodontal disease. *J Periodontol* 2012; 83(8): 1057-1062.

123. Bizzarro S, van der Velden U, ten Heggeler JM, Leivadaros E, Hoek FJ, Gerdes VE, Bakker SJ, Gans RO, Ten Cate H, Loos BG. Periodontitis is characterized by elevated PAI-1 activity. *Journal of clinical periodontology* 2007; 34(7): 574-580.
124. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol* 2005; 76(11 Suppl): 2075-2084.
125. Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to attachment level profiles. *J Clin Periodontol* 2001; 28(4): 283-295.
126. Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2010; 81(12): 1708-1724.
127. Suvan J, D'Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2011; 12(5): e381-404.
128. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89(3): 1333-1445.
129. Fukushima R, Saito H, Taniwaka K, Hiramatsu T, Morioka Y, Muto T, Abumrad NN. Different roles of IL-1 and TNF on hemodynamics and interorgan amino acid metabolism in awake dogs. *The American journal of physiology* 1992; 262(3 Pt 1): E275-281.
130. Van der Poll T, Romijn JA, Endert E, Borm JJ, Buller HR, Sauerwein HP. Tumor necrosis factor mimics the metabolic response to acute infection in healthy humans. *The American journal of physiology* 1991; 261(4 Pt 1): E457-465.
131. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *The New England journal of medicine* 1995; 332(20): 1351-1362.
132. Imura H, Fukata J, Mori T. Cytokines and endocrine function: an interaction between the immune and neuroendocrine systems. *Clinical endocrinology* 1991; 35(2): 107-115.
133. Herzberg MC, Weyer MW. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. *Ann Periodontol* 1998; 3(1): 151-160.
134. De Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Ann Periodontol* 2001; 6(1): 30-40.
135. Iacopino AM, Cutler CW. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol* 2000; 71(8): 1375-1384.
136. Van Lenten BJ, Fogelman AM, Seager J, Ribic E, Haberland ME, Edwards PA. Bacterial endotoxin selectively prevents the expression of scavenger-receptor activity on human monocyte-macrophages. *J Immunol* 1985; 134(6): 3718-3721.

137. Cutler CW, Shinedling EA, Nunn M, Jotwani R, Kim BO, Nares S, Iacopino AM. Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect? *J Periodontol* 1999; 70(12): 1429-1434.
138. Katz J, Flugelman MY, Goldberg A, Heft M. Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Periodontol* 2002; 73(5): 494-500.
139. Moeintaghavi A, Haerian-Ardakani A, Talebi-Ardakani M, Tabatabaie I. Hyperlipidemia in patients with periodontitis. *The journal of contemporary dental practice* 2005; 6(3): 78-85.
140. Katz J, Chaushu G, Sharabi Y. On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2001; 28(9): 865-868.
141. Machado AC, Quirino MR, Nascimento LF. Relation between chronic periodontal disease and plasmatic levels of triglycerides, total cholesterol and fractions. *Brazilian oral research* 2005; 19(4): 284-289.
142. Fentoglu O, Bozkurt FY. The Bi-Directional Relationship between Periodontal Disease and Hyperlipidemia. *European journal of dentistry* 2008; 2(2): 142-146.
143. Fentoglu O, Koroglu BK, Kara Y, Dogan B, Yilmaz G, Sutcu R, Ay ZY, Tonguc MO, Orhan H, Tamer MN, Kirzioglu FY. Serum lipoprotein-associated phospholipase A(2) and C-reactive protein levels in association with periodontal disease and hyperlipidemia. *Journal of periodontology* 2011; 82(3): 350-359.
144. Fentoglu O, Koroglu BK, Hicyilmaz H, Sert T, Ozdem M, Sutcu R, Tamer MN, Orhan H, Ay ZY, Ozturk Tonguc M, Kirzioglu FY. Pro-inflammatory cytokine levels in association between periodontal disease and hyperlipidaemia. *Journal of clinical periodontology* 2011; 38(1): 8-16.
145. Fentoglu O, Kirzioglu FY, Ozdem M, Kocak H, Sutcu R, Sert T. Proinflammatory cytokine levels in hyperlipidemic patients with periodontitis after periodontal treatment. *Oral diseases* 2012; 18(3): 299-306.
146. Fentoglu O, Sozen T, Oz SG, Kale B, Sonmez Y, Tonguc MO, Gurgan CA, Aykac Y, Kirzioglu FY. Short-term effects of periodontal therapy as an adjunct to anti-lipemic treatment. *Oral diseases* 2010; 16(7): 648-654.
147. Nakamura N, Hamazaki T, Jokaji H, Minami S, Kobayashi M. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on plasma polyunsaturated fatty acid concentrations in patients with hyperlipidemia. *International journal of clinical & laboratory research* 1998; 28(3): 192-195.
148. Das UN. Essential fatty acids as possible mediators of the actions of statins. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 2001; 65(1): 37-40.
149. McGown CC, Brookes ZL. Beneficial effects of statins on the microcirculation during sepsis: the role of nitric oxide. *British journal of anaesthesia* 2007; 98(2): 163-175.

150. Okuda Y, Kawashima K, Sawada T, Tsurumaru K, Asano M, Suzuki S, Soma M, Nakajima T, Yamashita K. Eicosapentaenoic acid enhances nitric oxide production by cultured human endothelial cells. *Biochemical and biophysical research communications* 1997; 232(2): 487-491.
151. Levy BD. Myocardial 15-epi-lipoxin A4 generation provides a new mechanism for the immunomodulatory effects of statins and thiazolidinediones. *Circulation* 2006; 114(9): 873-875.
152. Nordoy A. Statins and omega-3 fatty acids in the treatment of dyslipidemia and coronary heart disease. *Minerva medica* 2002; 93(5): 357-363.
153. Nordoy A, Svensson B, Hansen JB. Atorvastatin and omega-3 fatty acids protect against activation of the coagulation system in patients with combined hyperlipemia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2003; 1(4): 690-697.
154. Tofail F, Kabir I, Hamadani JD, Chowdhury F, Yesmin S, Mehreen F, Huda SN. Supplementation of fish-oil and soy-oil during pregnancy and psychomotor development of infants. *Journal of health, population, and nutrition* 2006; 24(1): 48-56.
155. Recker R, Lappe J, Davies KM, Heaney R. Bone remodeling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporosis patients. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2004; 19(10): 1628-1633.
156. Nordin BE, JM WI, Clifton PM, McArthur R, Scopacasa F, Need AG, Morris HA, O'Loughlin PD, Horowitz M. A longitudinal study of bone-related biochemical changes at the menopause. *Clinical endocrinology* 2004; 61(1): 123-130.
157. Haas AN, Rosing CK, Oppermann RV, Albandar JM, Susin C. Association among menopause, hormone replacement therapy, and periodontal attachment loss in southern Brazilian women. *J Periodontol* 2009; 80(9): 1380-1387.
158. Martinez-Maestre MA, Gonzalez-Cejudo C, Machuca G, Torrejon R, Castelo-Branco C. Periodontitis and osteoporosis: a systematic review. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2010; 13(6): 523-529.
159. Shimazaki Y, Shiota T, Uchida K, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Saito T, Yamashita Y. Intake of dairy products and periodontal disease: the Hisayama Study. *J Periodontol* 2008; 79(1): 131-137.
160. Al-Zahrani MS. Increased intake of dairy products is related to lower periodontitis prevalence. *J Periodontol* 2006; 77(2): 289-294.
161. Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Calcium and the risk for periodontal disease. *J Periodontol* 2000; 71(7): 1057-1066.
162. Krall EA, Garcia RI, Dawson-Hughes B. Increased risk of tooth loss is related to bone loss at the whole body, hip, and spine. *Calcified tissue international* 1996; 59(6): 433-437.
163. Miley DD, Garcia MN, Hildebolt CF, Shannon WD, Couture RA, Anderson Spearie CL, Dixon DA, Langenwalter EM, Mueller C, Civitelli R. Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis. *J Periodontol* 2009; 80(9): 1433-1439.

164. Cetinkaya BO, Keles GC, Ayas B, Gurgor P. Effects of risedronate on alveolar bone loss and angiogenesis: a stereologic study in rats. *J Periodontol* 2008; 79(10): 1950-1961.
165. Jeffcoat MK, Cizza G, Shih WJ, Genco R, Lombardi A. Efficacy of bisphosphonates for the control of alveolar bone loss in periodontitis. *Journal of the International Academy of Periodontology* 2007; 9(3): 70-76.
166. Barros SP, Silva MA, Somerman MJ, Nociti FH, Jr. Parathyroid hormone protects against periodontitis-associated bone loss. *Journal of dental research* 2003; 82(10): 791-795.
167. Krey G, Braissant O, L'Horset F, Kalkhoven E, Perroud M, Parker MG, Wahli W. Fatty Acids, Eicosanoids, and Hypolipidemic Agents Identified as Ligands of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors by Coactivator-Dependent Receptor Ligand Assay. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 779-791.
168. Herrera BS, Ohira T, Gao L, Omori K, Yang R, Zhu M, Muscara MN, Serhan CN, Van Dyke TE, Gyurko R. An endogenous regulator of inflammation, resolvin E1, modulates osteoclast differentiation and bone resorption. *British journal of pharmacology* 2008; 155(8): 1214-1223.
169. Watkins BA, Li Y, Lippman HE, Feng S. Modulatory effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on osteoblast function and bone metabolism. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 2003; 68(6): 387-398.
170. Baggio B, Budakovic A, Nassuato MA, Vezzoli G, Manzato E, Luisetto G, Zaninotto M. Plasma phospholipid arachidonic acid content and calcium metabolism in idiopathic calcium nephrolithiasis. *Kidney international* 2000; 58(3): 1278-1284.
171. Hogstrom M, Nordstrom P, Nordstrom A. n-3 Fatty acids are positively associated with peak bone mineral density and bone accrual in healthy men: the NO2 Study. *The American journal of clinical nutrition* 2007; 85(3): 803-807.
172. Orchard TS, Cauley JA, Frank GC, Neuhaus ML, Robinson JG, Snetselaar L, Tyllavsky F, Wactawski-Wende J, Young AM, Lu B, Jackson RD. Fatty acid consumption and risk of fracture in the Women's Health Initiative. *The American journal of clinical nutrition* 2010; 92(6): 1452-1460.
173. Das UN. Estrogen, statins, and polyunsaturated fatty acids: similarities in their actions and benefits-is there a common link? *Nutrition* 2002; 18(2): 178-188.
174. Russell R, Gori I, Pellegrini C, Kumar R, Ahtari C, Canny GO. Lipoxin A4 is a novel estrogen receptor modulator. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2011; 25(12): 4326-4337.
175. Das UN. Lipoxins, resolvins, protectins, maresins and nitrolipids, and their clinical implications with specific reference to diabetes mellitus and other diseases: part II. *Clin Lipidol* 2013; 8(4): 465-480.
176. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54(23): 2129-2138.

177. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Periodontol* 2013; 84(4 Suppl): S51-69.
178. Cybulsky MI, Jongstra-Bilen J. Resident intimal dendritic cells and the initiation of atherosclerosis. *Current opinion in lipidology* 2010; 21(5): 397-403.
179. Andersson J, Libby P, Hansson GK. Adaptive immunity and atherosclerosis. *Clin Immunol* 2010; 134(1): 33-46.
180. Imanishi T, Akasaka T. Biomarkers associated with vulnerable atheromatous plaque. *Current medicinal chemistry* 2012; 19(16): 2588-2596.
181. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, Taubert KA, Newburger JW, Gornik HL, Gewitz MH, Wilson WR, Smith SC, Jr., Baddour LM. 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): 2520-2544.
182. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Stefanadis C. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. *Atherosclerosis* 2011; 219(1): 1-9.
183. Angeli F, Verdecchia P, Pellegrino C, Pellegrino RG, Pellegrino G, Prosciutti L, Giannoni C, Cianetti S, Bentivoglio M. Association between periodontal disease and left ventricle mass in essential hypertension. *Hypertension* 2003; 41(3): 488-492.
184. Franek E, Klamczynska E, Ganowicz E, Blach A, Budlewski T, Gorska R. Association of chronic periodontitis with left ventricular mass and central blood pressure in treated patients with essential hypertension. *American journal of hypertension* 2009; 22(2): 203-207.
185. Tsioufis C, Thomopoulos C, Soldatos N, Kasiakogias A, Andrikou I, Kordalis A, Toutouzas K, Giamarellos G, Tousoulis D, Kallikazaros I, Stefanadis C. Periodontal disease severity and urinary albumin excretion in middle-aged hypertensive patients. *The American journal of cardiology* 2011; 107(1): 52-58.
186. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003; 290(22): 2945-2951.
187. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Archives of internal medicine* 2003; 163(10): 1172-1179.
188. Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR, Jr., Rundek T, Boden-Albala B, Sacco RL, Papapanou PN. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *Journal of hypertension* 2010; 28(7): 1413-1421.
189. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 2000; 71(10): 1528-1534.

190. Santos CF, Akashi AE, Dionisio TJ, Sipert CR, Didier DN, Greene AS, Oliveira SH, Pereira HJ, Becari C, Oliveira EB, Salgado MC. Characterization of a local renin-angiotensin system in rat gingival tissue. *J Periodontol* 2009; 80(1): 130-139.
191. Gurkan A, Emingil G, Saygan BH, Atilla G, Kose T, Baylas H, Berdeli A. Renin-angiotensin gene polymorphisms in relation to severe chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2009; 36(3): 204-211.
192. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326): 7-22.
193. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344(8934): 1383-1389.
194. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329): 71-86.
195. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326(7404): 1419.
196. Das UN. Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. *Lipids in health and disease* 2008; 7: 37.
197. Das UN. Long-chain polyunsaturated fatty acids interact with nitric oxide, superoxide anion, and transforming growth factor-beta to prevent human essential hypertension. *European journal of clinical nutrition* 2004; 58(2): 195-203.
198. Das UN. Essential fatty acid metabolism in patients with essential hypertension, diabetes mellitus and coronary heart disease. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 1995; 52(6): 387-391.
199. Das UN. Beneficial effect(s) of n-3 fatty acids in cardiovascular diseases: but, why and how? *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 2000; 63(6): 351-362.
200. Das UN. Gamma-linolenic acid, arachidonic acid, and eicosapentaenoic acid as potential anticancer drugs. *Nutrition* 1990; 6(6): 429-434.
201. Das UN. Can perinatal supplementation of long-chain polyunsaturated fatty acids prevents schizophrenia in adult life? *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 2004; 10(12): HY33-37.
202. Das UN. A defect in the activity of Delta6 and Delta5 desaturases may be a factor in the initiation and progression of atherosclerosis. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 2007; 76(5): 251-268.
203. Hui R, St-Louis J, Falardeau P. Antihypertensive properties of linoleic acid and fish oil omega-3 fatty acids independent of the prostaglandin system. *American journal of hypertension* 1989; 2(8): 610-617.

204. Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Relationship of stress, distress and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *Journal of periodontology* 1999; 70(7): 711-723.
205. Peruzzo DC, Benatti BB, Ambrosano GM, Nogueira-Filho GR, Sallum EA, Casati MZ, Nociti FH, Jr. A systematic review of stress and psychological factors as possible risk factors for periodontal disease. *J Periodontol* 2007; 78(8): 1491-1504.
206. Seiffert K, Hosoi J, Torii H, Ozawa H, Ding W, Campton K, Wagner JA, Granstein RD. Catecholamines inhibit the antigen-presenting capability of epidermal Langerhans cells. *J Immunol* 2002; 168(12): 6128-6135.
207. da Silva AM, Newman HN, Oakley DA. Psychosocial factors in inflammatory periodontal diseases. A review. *J Clin Periodontol* 1995; 22(7): 516-526.
208. Breivik T, Thrane PS, Murison R, Gjermo P. Emotional stress effects on immunity, gingivitis and periodontitis. *European journal of oral sciences* 1996; 104(4 (Pt 1)): 327-334.
209. Bartold PM, Kylstra A, Lawson R. Substance P: an immunohistochemical and biochemical study in human gingival tissues. A role for neurogenic inflammation? *J Periodontol* 1994; 65(12): 1113-1121.
210. Genco RJ, Ho AW, Kopman J, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. *Ann Periodontol* 1998; 3(1): 288-302.
211. Rai B, Kaur J, Anand SC, Jacobs R. Salivary stress markers, stress, and periodontitis: a pilot study. *J Periodontol* 2011; 82(2): 287-292.
212. Rosania AE, Low KG, McCormick CM, Rosania DA. Stress, depression, cortisol, and periodontal disease. *J Periodontol* 2009; 80(2): 260-266.
213. Wimmer G, Kohldorfer G, Mischak I, Lorenzoni M, Kallus KW. Coping with stress: its influence on periodontal therapy. *J Periodontol* 2005; 76(1): 90-98.
214. Warren KR, Postolache TT, Groer ME, Pinjari O, Kelly DL, Reynolds MA. Role of chronic stress and depression in periodontal diseases. *Periodontol* 2000 2014; 64(1): 127-138.
215. Kiecolt-Glaser JK, Belury MA, Porter K, Beversdorf DQ, Lemeshow S, Glaser R. Depressive symptoms, omega-6:omega-3 fatty acids, and inflammation in older adults. *Psychosomatic medicine* 2007; 69(3): 217-224.
216. Hallahan B, Garland MR. Essential fatty acids and mental health. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2005; 186: 275-277.
217. Frasura-Smith N, Lesperance F, Julien P. Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes. *Biological psychiatry* 2004; 55(9): 891-896.
218. Maes M, Christophe A, Delanghe J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY. Lowered omega3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry research* 1999; 85(3): 275-291.

219. Maes M, Smith RS. Fatty acids, cytokines, and major depression. *Biological psychiatry* 1998; 43(5): 313-314.
220. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic: World Health Organization, 2000.
221. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4(1): 1-6.
222. Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta odontologica Scandinavica* 1964; 22: 121-135.
223. Loe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta odontologica Scandinavica* 1963; 21: 533-551.
224. Muhlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding--a leading symptom in initial gingivitis. *Helvetica odontologica acta* 1971; 15(2): 107-113.
225. Bilgin ZY. Dental florozisli bireylerde maksilla ve mandibulada kemik yoğunluklarının değerlendirilmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi, Doktora Tezi, Isparta, (Tüzüm PDMŞ), 2008; 33-34.
226. IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0, Armonk, NY, 2011.
227. Reynolds MA. Modifiable risk factors in periodontitis: at the intersection of aging and disease. *Periodontol* 2000 2014; 64(1): 7-19.
228. Rylev M, Kilian M. Prevalence and distribution of principal periodontal pathogens worldwide. *J Clin Periodontol* 2008; 35(8 Suppl): 346-361.
229. Tonetti MS. Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* 1998; 3(1): 88-101.
230. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* 2012; 55(1): 21-31.
231. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993; 306(6879): 688-691.
232. Jeffcoat MK, Lewis CE, Reddy MS, Wang CY, Redford M. Post-menopausal bone loss and its relationship to oral bone loss. *Periodontol* 2000 2000; 23: 94-102.
233. Serhan CN. Novel omega -- 3-derived local mediators in anti-inflammation and resolution. *Pharmacology & therapeutics* 2005; 105(1): 7-21.
234. Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *Journal of dental research* 2003; 82(2): 82-90.
235. Van Dyke TE. Control of inflammation and periodontitis. *Periodontol* 2000 2007; 45: 158-166.

236. Papandreou C, Mourad TA, Jildeh C, Abdeen Z, Philalithis A, Tzanakis N. Obesity in Mediterranean region (1997-2007): a systematic review. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2008; 9(5): 389-399.
237. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Ben-Joseph R. The impact of obesity on diabetes, hyperlipidemia and hypertension in the United States. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2008; 17(8): 1063-1071.
238. WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2003; 916(i-viii): 1-149.
239. Herd P, Goesling B, House JS. Socioeconomic position and health: the differential effects of education versus income on the onset versus progression of health problems. *Journal of health and social behavior* 2007; 48(3): 223-238.
240. Sheiham A, Nicolau B. Evaluation of social and psychological factors in periodontal disease. *Periodontol 2000* 2005; 39: 118-131.
241. Hugoson A, Ljungquist B, Breivik T. The relationship of some negative events and psychological factors to periodontal disease in an adult Swedish population 50 to 80 years of age. *J Clin Periodontol* 2002; 29(3): 247-253.
242. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology / the Society of the Nippon Dental University* 2006; 94(1): 10-21.
243. Williams RC, Barnett AH, Claffey N, Davis M, Gadsby R, Kellett M, Lip GY, Thackray S. The potential impact of periodontal disease on general health: a consensus view. *Current medical research and opinion* 2008; 24(6): 1635-1643.
244. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2007; 13 Suppl 4: 3-10.
245. Haumschild MS, Haumschild RJ. The importance of oral health in long-term care. *Journal of the American Medical Directors Association* 2009; 10(9): 667-671.
246. Ugur ZA, Gaengler P. Utilisation of dental services among a Turkish population in Witten, Germany. *International dental journal* 2002; 52(3): 144-150.
247. Mumcu G, Sur H, Yildirim C, Soylemez D, Atli H, Hayran O. Utilisation of dental services in Turkey: a cross-sectional survey. *International dental journal* 2004; 54(2): 90-96.
248. Gift HC, Newman JF. How older adults use oral health care services: results of a National Health Interview Survey. *J Am Dent Assoc* 1993; 124(1): 89-93.
249. Suominen-Taipale AL, Widstrom E. A longitudinal study of young Finnish adults' use of subsidized, private sector dental care, 1986-1997. *Community dentistry and oral epidemiology* 2000; 28(5): 365-372.
250. Tonguc MO, Ozat Y, Sert T, Sonmez Y, Kirzioglu FY. Tooth sensitivity in fluorotic teeth. *European journal of dentistry* 2011; 5(3): 273-280.

251. Bozkurt FY, Gürsel M, Erdemir E, Fentoğlu Ö, Kıran M, Güngör İ. The clinical evaluation of the effects of fluorosis on periodontal condition. *AÜ Diş Hek Fak Derg* 2000; 27: 215-225.
252. Anuradha KP, Chadrashekar J, Ramesh N. Prevalence of periodontal disease in endemically flourosed areas of Davangere Taluk, India. *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research* 2002; 13(1): 15-19.
253. 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: 651869.
254. Vico L, Prallet B, Chappard D, Pallot-Prades B, Pupier R, Alexandre C. Contributions of chronological age, age at menarche and menopause and of anthropometric parameters to axial and peripheral bone densities. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 1992; 2(3): 153-158.
255. Lindsay R. Estrogens, bone mass, and osteoporotic fracture. *The American journal of medicine* 1991; 91(5B): 10S-13S.
256. Kribbs PJ. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *The Journal of prosthetic dentistry* 1990; 63(2): 218-222.
257. von Wowern N, Klausen B, Kollerup G. Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease. *J Periodontol* 1994; 65(12): 1134-1138.
258. Mohammad AR, Brunsvold M, Bauer R. The strength of association between systemic postmenopausal osteoporosis and periodontal disease. *The International journal of prosthodontics* 1996; 9(5): 479-483.
259. Gomes-Filho IS, Passos Jde S, Cruz SS, Vianna MI, Cerqueira Ede M, Oliveira DC, dos Santos CA, Coelho JM, Sampaio FP, Freitas CO, de Oliveira NF. The association between postmenopausal osteoporosis and periodontal disease. *J Periodontol* 2007; 78(9): 1731-1740.
260. Dural S, Hatipoğlu MG, Çağırankaya LB. Evaluation of the effect of menopause on saliva and dental health. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi* 2006; 30(3): 15-18.
261. Yalcin F, Gurgan S, Gul G. Oral health in postmenopausal Turkish women. *Oral health & preventive dentistry* 2006; 4(4): 227-233.
262. Ben Aryeh H, Gottlieb I, Ish-Shalom S, David A, Szargel H, Laufer D. Oral complaints related to menopause. *Maturitas* 1996; 24(3): 185-189.
263. Laine M, Leimola-Virtanen R. Effect of hormone replacement therapy on salivary flow rate, buffer effect and pH on perimenopausal and postmenopausal women. *Archives of oral biology* 1996; 41(1): 91-96.
264. Reddy PR, Jayarama N, Reddy MM, Mahesh V. Relation between waist-hip ratio and lipid profile in type 2 diabetes mellitus patients. *Asian Journal of Medical Sciences* 2014; 5(3): 51-53.

265. Pihlajamäki J, Gylling H, Miettinen TA, Laakso M. Insulin resistance is associated with increased cholesterol synthesis and decreased cholesterol absorption in normoglycemic men. *Journal of lipid research* 2004; 45(3): 507-512.
266. Hao M, Head WS, Gunawardana SC, Hasty AH, Piston DW. Direct effect of cholesterol on insulin secretion: a novel mechanism for pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes* 2007; 56(9): 2328-2338.
267. Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Maruyama N, Morioka K, Nakatani K, Yano Y, Adachi Y. Increased visceral fat and serum levels of triglyceride are associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal weight subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes care* 2003; 26(8): 2341-2344.
268. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Progress in biophysics and molecular biology* 2006; 92(1): 39-48.
269. Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine* 2007; 357(3): 266-281.
270. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of hypertension* 2007; 20(7): 713-719.
271. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, Felsenfeld A, Levine B, Mehrotra R, Norris K. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of internal medicine* 2007; 167(11): 1159-1165.
272. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117(4): 503-511.
273. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52(24): 1949-1956.
274. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, Saltzman E, Dawson-Hughes B. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine* 2008; 33(1): 90-94.
275. Nishimura F, Takahashi K, Kurihara M, Takashiba S, Murayama Y. Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus. *Ann Periodontol* 1998; 3(1): 20-29.
276. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol* 1998; 3(1): 51-61.
277. Shiba T, Higashi N, Nishimura Y. Hyperglycaemia due to insulin resistance caused by interferon-gamma. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 1998; 15(5): 435-436.

278. Pitsavos C, Tampourlou M, Panagiotakos DB, Skoumas Y, Chrysohoou C, Nomikos T, Stefanadis C. Association Between Low-Grade Systemic Inflammation and Type 2 Diabetes Mellitus Among Men and Women from the ATTICA Study. *The review of diabetic studies : RDS* 2007; 4(2): 98-104.
279. Bell DS, O'Keefe JH. White cell count, mortality, and metabolic syndrome in the Baltimore longitudinal study of aging. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50(18): 1810; author reply 1810-1811.
280. Shi D, Meng H, Xu L, Zhang L, Chen Z, Feng X, Lu R, Sun X, Ren X. Systemic inflammation markers in patients with aggressive periodontitis: a pilot study. *J Periodontol* 2008; 79(12): 2340-2346.
281. Wakai K, Kawamura T, Umemura O, Hara Y, Machida J, Anno T, Ichihara Y, Mizuno Y, Tamakoshi A, Lin Y, Nakayama T, Ohno Y. Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1999; 26(10): 664-672.
282. Christan C, Dietrich T, Hagewald S, Kage A, Bernimoulin JP. White blood cell count in generalized aggressive periodontitis after non-surgical therapy. *J Clin Periodontol* 2002; 29(3): 201-206.
283. Varol E, Aksoy F, Ozaydin M, Erdogan D, Dogan A. Association between neutrophil-lymphocyte ratio and mitral annular calcification. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 2014.
284. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2009; 137(2): 425-428.
285. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *Journal of surgical oncology* 2005; 91(3): 181-184.
286. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G, Jeffrey RR, Buchan KG, El-Shafei H, Hillis GS. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *American heart journal* 2007; 154(5): 995-1002.
287. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *International archives of medicine* 2012; 5(1): 2.
288. Loimaala A, Rontu R, Vuori I, Mercuri M, Lehtimaki T, Nenonen A, Bond MG. Blood leukocyte count is a risk factor for intima-media thickening and subclinical carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Atherosclerosis* 2006; 188(2): 363-369.
289. Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. Obesity, inflammation, and periodontal disease. *Journal of dental research* 2007; 86(5): 400-409.

290. Tomofuji T, Yamamoto T, Tamaki N, Ekuni D, Azuma T, Sanbe T, Irie K, Kasuyama K, Umakoshi M, Murakami J, Koikeguchi S, Morita M. Effects of obesity on gingival oxidative stress in a rat model. *J Periodontol* 2009; 80(8): 1324-1329.
291. Losche W, Karapetow F, Pohl A, Pohl C, Kocher T. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. *Journal of clinical periodontology* 2000; 27(8): 537-541.
292. Noack B, Jachmann I, Roscher S, Sieber L, Kopprasch S, Luck C, Hanefeld M, Hoffmann T. Metabolic diseases and their possible link to risk indicators of periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71(6): 898-903.
293. Fentoglu O, Oz G, Tasdelen P, Uskun E, Aykac Y, Bozkurt FY. Periodontal status in subjects with hyperlipidemia. *J Periodontol* 2009; 80(2): 267-273.
294. D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *American heart journal* 2006; 151(5): 977-984.
295. Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Battino M, Granados S, Morillo JM, Bompadre S, Newman HN, Bullon P. Periodontitis is associated with altered plasma fatty acids and cardiovascular risk markers. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2010; 20(2): 133-139.
296. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *Journal of dental research* 2005; 84(3): 269-273.
297. Naito HK. The association of serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins with coronary artery disease assessed by coronary arteriography. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1985; 454: 230-238.
298. Losche W, Marshal GJ, Apatzidou DA, Krause S, Kocher T, Kinane DF. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and plasma lipids in patients with destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2005; 32(6): 640-644.
299. Oz SG, Fentoglu O, Kilicarslan A, Guven GS, Tanrtover MD, Aykac Y, Sozen T. Beneficial effects of periodontal treatment on metabolic control of hypercholesterolemia. *Southern medical journal* 2007; 100(7): 686-691.
300. Morita M, Horiuchi M, Kinoshita Y, Yamamoto T, Watanabe T. Relationship between blood triglyceride levels and periodontal status. *Community dental health* 2004; 21(1): 32-36.
301. Lee GK, Lee LC, Chong E, Lee CH, Teo SG, Chia BL, Poh KK. The long-term predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in Type 2 diabetic patients presenting with acute myocardial infarction. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2012; 105(11): 1075-1082.
302. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *The American journal of cardiology* 2008; 102(6): 653-657.

303. Kweider M, Lowe GD, Murray GD, Kinane DF, McGowan DA. Dental disease, fibrinogen and white cell count; links with myocardial infarction? *Scottish medical journal* 1993; 38(3): 73-74.
304. Fredriksson M, Gustafsson A, Asman B, Bergstrom K. Hyper-reactive peripheral neutrophils in adult periodontitis: generation of chemiluminescence and intracellular hydrogen peroxide after in vitro priming and FcγR-stimulation. *J Clin Periodontol* 1998; 25(5): 394-398.
305. Wheeler JG, Mussolino ME, Gillum RF, Danesh J. Associations between differential leucocyte count and incident coronary heart disease: 1764 incident cases from seven prospective studies of 30,374 individuals. *European heart journal* 2004; 25(15): 1287-1292.
306. Freire MO, Van Dyke TE. Natural resolution of inflammation. *Periodontol* 2000 2013; 63(1): 149-164.
307. Serhan CN, Sheppard KA. Lipoxin formation during human neutrophil-platelet interactions. Evidence for the transformation of leukotriene A4 by platelet 12-lipoxygenase in vitro. *The Journal of clinical investigation* 1990; 85(3): 772-780.
308. Serhan CN. Systems approach to inflammation resolution: identification of novel anti-inflammatory and pro-resolving mediators. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2009; 7 Suppl 1: 44-48.
309. Fredman G, Oh SF, Ayilavarapu S, Hasturk H, Serhan CN, Van Dyke TE. Impaired phagocytosis in localized aggressive periodontitis: rescue by Resolvin E1. *PloS one* 2011; 6(9): e24422.
310. El-Sharkawy H, Aboelsaad N, Eliwa M, Darweesh M, Alshahat M, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Adjunctive treatment of chronic periodontitis with daily dietary supplementation with omega-3 Fatty acids and low-dose aspirin. *J Periodontol* 2010; 81(11): 1635-1643.
311. Figueredo CM, Martinez GL, Koury JC, Fischer RG, Gustafsson A. Serum levels of long-chain polyunsaturated fatty acids in patients with periodontal disease. *J Periodontol* 2013; 84(5): 675-682.
312. Requirand P, Gibert P, Tramini P, Cristol JP, Descomps B. Serum fatty acid imbalance in bone loss: example with periodontal disease. *Clin Nutr* 2000; 19(4): 271-276.
313. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol* 2000 2007; 43: 160-232.
314. Chapple IL. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol* 1997; 24(5): 287-296.
315. Doğan B, Yılmaz G, Fentoğlu Ö, Kırzioğlu FY. Antioksidan vitaminlerin periodontal sağlıktaki rolü. *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi* 2010; 1(2): 133-141.
316. Levy BD, Fokin VV, Clark JM, Wakelam MJ, Petasis NA, Serhan CN. Polyisoprenyl phosphate (PIPP) signaling regulates phospholipase D activity: a 'stop' signaling switch for aspirin-triggered lipoxin A4. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 1999; 13(8): 903-911.

317. Zhou XY, Wu P, Zhang L, Xiong W, Li YS, Feng YM, Ye DY. Effects of lipoxin A(4) on lipopolysaccharide induced proliferation and reactive oxygen species production in RAW264.7 macrophages through modulation of G-CSF secretion. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al]* 2007; 56(8): 324-333.
318. Nascimento-Silva V, Arruda MA, Barja-Fidalgo C, Fierro IM. Aspirin-triggered lipoxin A4 blocks reactive oxygen species generation in endothelial cells: a novel antioxidative mechanism. *Thrombosis and haemostasis* 2007; 97(1): 88-98.
319. Brom C, Brom J, Konig W. G protein activation and mediator release from human neutrophils and platelets after stimulation with sodium fluoride and receptor-mediated stimuli. *Immunology* 1991; 73(3): 287-292.
320. Pacauskiene I, Baseviciene N, Paipaliene P. Effect of fluoride on human neutrophil oxidative burst. *Fluoride* 2005; 38(2): 151-156.
321. Shapira L, Gordon B, Warbington M, Van Dyke TE. Priming effect of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on superoxide production by neutrophils from healthy and rapidly progressive periodontitis subjects. *J Periodontol* 1994; 65(2): 129-133.
322. Waddington RJ, Moseley R, Embery G. Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral diseases* 2000; 6(3): 138-151.
323. Lamster IB, Oshrain RL, Celenti RS, Fine JB, Grbic JT. Indicators of the acute inflammatory and humoral immune responses in gingival crevicular fluid: relationship to active periodontal disease. *J Periodontal Res* 1991; 26(3 Pt 2): 261-263.
324. Barbier O, Arreola-Mendoza L, Del Razo LM. Molecular mechanisms of fluoride toxicity. *Chemico-biological interactions* 2010; 188(2): 319-333.
325. Varol E, Icli A, Aksoy F, Bas HA, Sutcu R, Ersoy IH, Varol S, Ozaydin M. Evaluation of total oxidative status and total antioxidant capacity in patients with endemic fluorosis. *Toxicology and industrial health* 2013; 29(2): 175-180.
326. Akalin FA, Isiksal E, Baltacioglu E, Renda N, Karabulut E. Superoxide dismutase activity in gingiva in type-2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis. *Archives of oral biology* 2008; 53(1): 44-52.
327. Ellis SD, Tucci MA, Serio FG, Johnson RB. Factors for progression of periodontal diseases. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 1998; 27(3): 101-105.
328. Panjamurthy K, Manoharan S, Ramachandran CR. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis. *Cellular & molecular biology letters* 2005; 10(2): 255-264.
329. Baltacioglu E, Akalin FA, Alver A, Balaban F, Unsal M, Karabulut E. Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in post-menopausal women with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2006; 33(6): 385-392.

330. Fentoğlu , Koak H, Stu R, Kırzıoğlu FY. Periodontal hastalık ve hiperlipidemili bireylerde salya malondialdehit, süperoksit dismutaz, glutasyon ve glutasyon peroksidaz seviyelerinin değerlendirilmesi. SD Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2010; 1(2): 69-81.
331. Das UN. Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology. Biotechnology journal 2006; 1(4): 420-439.
332. Das UN. Lipoxins, resolvins, protectins, maresins and nitrolipids, and their clinical implications with specific reference to diabetes mellitus and other diseases: part II. Clin Lipidol 2013; 8(4): 465-480.
333. Fentoğlu . Periodontal hastalık ve hiperlipidemi ilişkisinin ift ynl değerlendirilmesi. TÜBİTAK-SBAG 107S056, 2010.
334. Uhlinger DJ, Burnham DN, Mullins RE, Kalmar JR, Cutler CW, Arnold RR, Lambeth JD, Merrill AH, Jr. Functional differences in human neutrophils isolated pre- and post-prandially. FEBS letters 1991; 286(1-2): 28-32.
335. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet 1994; 343(8911): 1454-1459.
336. WHO and FAO joint consultation: fats and oils in human nutrition. Nutrition reviews 1995; 53(7): 202-205.
337. Simopoulos AP. Omega-6/Omega-3 Essential Fatty Acid Ratio and Chronic Diseases. Food Reviews International 2004; 20(1): 77-90.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Burak	Soyadı:	DOĞAN
Doğ. Yeri	MALATYA	Doğ. Tar.	1985
Uyruğu	T.C.	Tel:	00905055603088
Email:	burakdogann@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Old. Kurum	Mezuniyet Yılı
Doktora	SDÜ Sağlık Bil. Ens. Periodontoloji AD.	2014
Yüks. Lis.		
Lisans	SDÜ Diş Hek. Fakültesi	2008
Lise	Malatya Anadolu Lisesi	2003

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Araş. Gör	SDÜ Sağlık Bil. Ens. Periodontoloji AD	2012-2014
Araş. Gör	Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hek. Fak. Periodontoloji AD.	2011-2012

Yabancı Dilleri	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce (iyi)	86,25	

Yayınları

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

- Serum lipoprotein-associated phospholipase a(2) and C-reactive protein levels in association with periodontal disease and hyperlipidemia. Fentoğlu O, Koroğlu BK, Kara Y, Doğan B, Yılmaz G, Sütçü R, Ay ZY, Tonguç MÖ, Orhan H, Tamer MN, Kırzioğlu FY. J Periodontol, 2011, 82(3): p: 350-9

Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

- Gizem Torumtay, Yener Özat, Burak Doğan. Is leukocyte and platelet rich fibrin membrane an alternative for the treatment of multiple adjacent gingival recessions: A Case Series and Review of the Literature, Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi, 2013, 2(1); p: 43 – 53
- Burak Doğan, Gizem Torumtay, Yener Özat. Periodontal hastalıklarda genetik polimorfizmlerin rolü, Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi 2012, 1(3); p: 154-163
- Yener Özat, Gizem Torumtay, Burak Doğan. Diş hekimliğinde yardımcı personel eğitimi: Dental implantlar ve biyomateryaller üzerine bir pilot çalışma, Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi, 2012, 1(2); p: 59-64
- Burak Doğan, Gülin Yılmaz, Özlem Fentoğlu, Fatma Yeşim Kırzioğlu. Antioksidan vitaminlerin periodontal sağlıktaki rolü, S.D.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2010, 1(2); p: 133-141

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan bildiriler

- Doğan Burak, Torumtay Gizem, Özat Yener. Generalize agresif periodontitis: Diş kayıpsız 2 yıllık takip, bir olgu nedeniyle; 19. EBDO Uluslararası Bilimsel Kongre ve Sergisi, 26-28 Nisan 2013, p-7
- Doğan Burak, Torumtay Gizem, Özat Yener. İmplant başarısında yumuşak doku biyotipinin önemi; 19. EBDO Uluslararası Bilimsel Kongre ve Sergisi, 26-28 Nisan 2013, p-8

- Özat Yener, Doğan Burak, Çiçek Emre, Kaya Bulem Üreyen. Geniş periapikal lezyonun rejeneratif cerrahi tedavisi: bir olgu nedeniyle; 19. EBDO Uluslararası Bilimsel Kongre ve Sergisi, 26-28 Nisan 2013, p-32
- Torumtay Gizem, Doğan Burak, Özat Yener. Peri-implantitisin tedavisinde güncel yaklaşımlar; 19. EBDO Uluslararası Bilimsel Kongre ve Sergisi, 26-28 Nisan 2013, p-36
- Özat Yener, Torumtay Gizem, Doğan Burak. Dental asistanların mesleki eğitim ile ilgili beklentileri: Bir pilot çalışma; 19. EBDO Uluslararası Bilimsel Kongre ve Sergisi, 26-28 Nisan 2013, p-57
- Yener Özat, Gizem Torumtay, Burak Doğan. Yardımcı personel eğitimi: implant cerrahisi esaslı bir pilot çalışma, İnönü Üniversitesi Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi, 26-28 Nisan 2012, p: P97
- Yener Özat, Burak Doğan, Gizem Torumtay. Platelet rich fibrin: a novel approach for the treatment of miller class 1 and 2 gingival recessions, Europerio 7, 6-9 Haziran 2012, p: P0877
- Gizem Torumtay, Burak Doğan, Yener Özat. Miller sınıf 1 dişeti çekilmelerinin tedavisinde trombositten zengin fibrin bir alternatif olabilir mi: Bir olgu nedeni ile, 16. EBDO Uluslararası Bilimsel Kongre ve Sergisi, 21-23 Ekim 2011, P-51
- Yener Özat, Burak Doğan, Gülin Yılmaz. İmplant çevresi marjinal kemik korunumu: Switch Platform, 16. EBDO Uluslararası Bilimsel Kongre ve Sergisi, 21-23 Ekim 2011, P-27.
- Doğan Burak, Yılmaz Gülin, Fentoğlu Özlem, Kırzıoğlu Fatma Yeşim. Enzimatik olmayan antioksidanların periodontal sağlık üzerine etkileri, 15. EBDO Uluslararası Bilimsel Kongre ve Sergisi, 29 Nisan-30 Mayıs 2011, P-20
- Anıl Teke, Nejdet Adanır, Erdal Sarıtekin, Burak Doğan. Non-surgical treatment of cyst-like periapical lesions: case report series, The 4e's of endodontics: education, expertise, ethics and economics, 17-19 Mart 2011, p: Case 08
- Özlem Fentoğlu, Banu Kale Koroğlu, Hicran Hiçyılmaz, Zuhale Yetkin Ay, Mine Öztürk Tonguç, Recep Sütçü, Mehmet Numan Tamer, Burak Doğan, Hikmet Orhan, Fatma Yeşim Kırzıoğlu. Hiperlipidemi ve Periodontal Hastalık İlişkisinde Serum ve DOS Pro-İnflamatuvar Sitokin Seviyeleri. Türk Periodontoloji Derneği 40. Bilimsel Kongresi. 2010, p-64

EKLER

EK 1. ANKET VE BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Ad Soyadı: _____ Telefon: _____ Bel çevresi: _____
Tarih: _____
TC no: _____ Boy/kilo: _____ Tansiyon: _____
Dosya No: _____ Salya Hacmi: _____

Ön ve arka sayfada yer alan 1-24 arasındaki soruları dikkatli bir şekilde okuyarak cevaplandırınız!

- Cinsiyetiniz**
a. Kadın b. Erkek
- Yaşınız**
a. 20-30 b. 30-40 c. 40-50 d. 50-60 e. 60-70
f. 70'dan fazla
- Eğitim Düzeyiniz**
a. Yok b. İlköğretim c. Lise d. Üniversite
e. Lisansüstü
- Mesleğiniz.....**
- Gelir düzeyiniz (aylık)**
a. Asgari ücret ve altı b. 900-1500 TL c. 1500-2500 TL
d. 2500-3500 TL e. 3500'den fazla
- Medeni Durumunuz**
a. Bekar b. Evli c. Boşanmış d. Vefat nedeniyle eş kaybı
- Çocuklarınız var ise sayısı**
a. 1-3 b. 4-6 c. 6-8 d. 8'den fazla
- Sağlık Probleminiz (Birden fazla işaretleyebilirsiniz) (Yuvarlak daire içerisine alınız)**
a. Sağlıklıyım f. Kolesterol (Hiperlipidemi)
b. Yüksek/düşük Tansiyon g. Kemik erimesi (Osteoporoz)
c. Şeker (Diyabet) h. Hormonal Problem (Tiroid vs.)
d. Kalp Hastalıkları ı. Karaciğer/Akciğer Hastalıkları
e. Obezite (Şişmanlık) i. Böbrek hastalıkları
j. Diğer.....
- Kullanmakta olduğunuz ilaçları yazınız**

10. Kadınlar için “Menopoza girdiyseniz giriş yaşınız”
a. 40 yaş altı b. 40-45 yaş c. 45-50 yaş d. 50-55 yaş
e. 55 yaş üstü
11. Size osteoporoz (Kemik erimesi) ile ilgili herhangi bir değerlendirme/tetkik daha önce yapıldı mı?
a. Evet yapıldı (Durumunuz:.....)
b. Hayır yapılmadı
12. Egzersiz ve spor yapıyor musunuz?
a. Hayır b. Yürüyüş (günlük yarım saat- 1 saat- 1 saatten fazla) c. Diğer.....
13. Diyet yapıyorsanız ne tür bir program uyguluyorsunuz?
a. Yapmıyorum b. Diyabetik Diyet c. Zayıflatıcı Diyet d. Kolesterol Diyeti
e. Sadece Tuzsuz Diyet
14. Aşağıdaki durumlardan birisine ya da fazlasına sahipseniz işaretleyiniz.
a. Hamilelik/Emzirme b. Böbrek yetmezliği c. Karaciğer yetmezliği
d. Kalp krizi hikayesi e. Radyoterapi/kemoterapi alımı (Işın Tedavisi)
15. Sigara kullanıyor musunuz?
a. Kullanmıyorum b. Bıraktım (kaç sene kullandınız ve günde ne kadar içtiniz)sene /paket
c. Yarım paketten az (kaç senedir ?)...d. Yarım-1 paket arasında (kaç senedir ?)...
e. 1-2 paket arasında (kaç senedir ?)... f. 2 paketten fazla (kaç senedir ?).....
16. Aşağıdaki hastalıklar sizde bulunuyorsa ne zaman teşhis edildi? (altındaki kutucuğa X işareti koyunuz)

	1 yıldan az	1-3 yıl	4-7 yıl	8-10 yıl	>10yıl
a. Diyabet (Şeker) <input type="checkbox"/> Tip 1 -insülin bağımlı- <input type="checkbox"/> Tip 2 <input type="checkbox"/> Gebelik Sırasında Diyabet <input type="checkbox"/> Diğer (Başka hastalıklara bağlı)					
b. Hiperlipidemi (Kolesterol)					
c. Tansiyon					
d. Osteoporoz (Kemik erimesi) <input type="checkbox"/> Menopoz sonrası <input type="checkbox"/> Yaşlanma <input type="checkbox"/> Hastalığa bağlı					
e. Obezite (Şişmanlık)					

17. Uygun seçeneğin yanına X işareti koyunuz

<u>Yemeklerinizde Kullanılan Yağ Türü</u>	Sadece Tereyağı () Sadece Ayçiçek Yağı () Sadece Zeytinyağı ()	Tereyağı+Ayçiçek yağı () Tereyağı+Zeytinyağı () Ayçiçek+Zeytinyağı ()	Diğer () Hepsini Kullanırım () Hiç Yağ Kullanmam ()
<u>Kızartma Yemekleri Yeme Sıklığı</u>	Hiç Kızartma Yemem () Ayda 1-2 kez yerim ()	Haftada 1-2 kez yerim () Her gün kızartma Yerim ()	
<u>Kola ve gazlı içecek kullanım durumu</u>	Hiç içmem () Ayda 1-2 bardak içerim ()	Haftada 1-2 bardak içerim () Her gün 1 bardak içerim ()	Gün içerisinde 1'den fazla içerim ()
<u>Taze meyve sebze yeme sıklığı</u>	Hiç meyve sebze yemem () Ayda 1-2 kez yerim ()	Haftada 1-2 kez yerim () Her gün düzenli olarak meyve ve sebze yerim ()	
<u>Süt tüketimi</u>	Hiç içmem () Günde en az 1 defa ()	Haftada 1 kez () Ayda 1 kez ()	

18. Diş hekimine gitme sıklığınız

- a. 6 ayda 1 defa b. Senede 1 c. Herhangi bir şikayetim olduğu zaman

19. Dişlerinizi ne kadar sıklıkla fırçalıyorsunuz?

- a. Günde 2-3 b. Günde 1 c. Haftada 2-3 d. Aklıma geldikçe

20. Fırçalama haricinde diş temizliği için aşağıdakilerden hangilerini kullanıyorsunuz

- a. Başka bir şey kullanmıyorum b. Diş arası (Ara yüz) Fırçası c. Diş ipi
d. Gargara e. Kürdan f. Diğer.....

21. Fırçanızı hangi sıklıkla değiştiriyorsunuz?

- a. 3 ayda 1 b. 6 ayda bir c. Senede 1

22. Hangi sıklıkla diş macunu alıyorsunuz? (Yaklaşık orta boy bir macun için)

- a. 3 ayda 1 b. 6 ayda 1 c. Senede 1 d. Macun kullanmıyorum



BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. **Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız**

ARAŞTIRMANIN ADI :

Periodontal Hastalık için Kazanılmış Sistemik Risk Faktörlerine Sahip Bireylerde Serum Lipoksin Seviyelerinin Değerlendirilmesi

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Dişeti hastalığı, birçok sistemik hastalığı etkilemektedir. Sistemik hastalıklar için risk faktörü olarak kabul edilmiş diyabet, obezite, kolesterol gibi durumların dişeti hastalığını da etkilediği bilinmektedir. Bu çalışmada dişeti hastalığı ve sistemik risk faktörleri arasındaki ilişkide serum lipoksin seviyelerinin rolü değerlendirilecektir.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

- 1- Dahiliye anabilim dalında rutin muayeneye katılmak
- 2- 20 yaşından büyük olmak
- 3- Son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş olmak
- 4- Daha önce kemoterapi, radyoterapi tedavisi (ışın tedavisi) almamış olmak
- 5- Hamilelik, emzirme dönemlerinde bulunmamak
- 6- Böbrek hastalığı bulunmamak

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dahil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü (*Hastanın anlayabileceği şekilde anlatılmalıdır.*)

Dahiliye muayenenizi takiben size cevaplamanız istenen, sağlık durumunuz, kullandığımız ilaçlar, eğitim düzeyi ve ağız bakım alışkanlıklarını içeren bir anket verilecektir. Dahiliye tetkikleri için kan alındıktan sonra diş muayenesi için ayrılmış olan odaya yönlendirileceksiniz. Burada el aletleri kullanılarak ağırlı olmayan ve uyuşturma gerekmeyecek şekilde diş ve dişetlerinizin muayenesi yapılacak ve kayıt alınacaktır.

GÖNÜLLÜ SORUMLULUKLARI (örn. uygulama süresi boyunca hiçbir ilaç kullanmama, uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, araştırmacının, vb.).

- 1- Anketi dikkatli bir şekilde okuyup cevaplamanız gerekmektedir.



Bu koşullara uymadığınız takdirde araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

UYGULANACAK DENEY YÖNTEMLERİ

- 1- Anket formunu doldurmanız istenmektedir
- 2- Gerekli durumda SDÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na tedaviniz için yönlendirileceksiniz

İLACIN SAKLAMA KOŞULLARI

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı "kesitsel çalışma dizaynına uygun olarak minimalde yaklaşık 180 hastanın dahil edilmesi planlanmaktadır".

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süreyarım (1/2) saat.....dir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

(örn, çalışma ilaçlarıyla uygulanan tedavi ile hastalığın kontrol altına alınabilme olasılığı, sonuçların başka insanların yararına kullanılabilir olması, yalnızca araştırma amaçlı olduğu ve doğrudan yarar görmesi ya da tedavinin seyrinin değiştirilmesinin beklenmeyeceği vb.)

Son yıllarda yapılan çalışmalar artmış kan şekeri, kan yağları, yüksek tansiyon, obezite, menopoz gibi hastalıklarla dişeti hastalıkları arasında güçlü ilişki olduğunu göstermektedir. Bu çalışma aşağıdaki sorulara cevap vermek üzere oluşturulmuştur:

- .Siz de dişeti hastalığı var mı?
- .Sizde tıbbi bir hastalık var mı?
- .Dişeti hastalığınız varsa mevcut tıbbi hastalığınızı etkiliyor mu?
- . Tıbbi bir hastalığınız varsa dişeti hastalığınızı etkiliyor mu?

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

(gözlenebilecek istenmeyen etkiler, karşılaşılabilecek sorunlar (allerji, enfeksiyon, baş ağrısı, bayılma, morarma vb.)

1. Kan alınırken geçici şişlik, kızarıklık ve ağrı oluşabilir

GÖNÜLLÜYE UYGULANABİLECEK OLAN ALTERNATİF YÖNTEMLER VEYA TEDAVİ ŞEMASI VE BUNLARIN OLASI YARAR VE RİSKLERİ

- | | |
|----|----|
| 1- | 4- |
| 2- | 5- |
| 3- | 6- |



GEBELİK

..... nin doğmamış fetüs ya da anne sütü emen çocuk için riskleri bilinmemektedir. Gebe ya da çocuk emziren kadınlar bu çalışmaya katılamazlar. En iyisi gebe olmadığınızdan ve çalışma boyunca gebe kalmamaya niyetli olduğunuzdan emin olmalısınız. Çocuk doğurma potansiyeliniz varsa çalışma doktoru sizinle uygun doğum kontrol yöntemlerini konuşacaktır. Çalışma sırasında gebe kaldığınızdan şüphelenirseniz, hemen çalışma doktoruna haber vermelisiniz. Gebe iseniz izniniz alınmadan araştırmadan çıkarılacaksınız.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

1-	4-
2-	5-
3-	6-

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz,
Çalışma programını aksatmanız,
Gebe kalmanız
Çalışma ilacı ile ilgili bir yan etkiye maruz kalmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR? (şimdilik uygulanmayacak olup ileride uygulanabilecek tedavi yada işlemler ve bunların riskleri)

1-	4-
2-	5-
3-	6-

İLGİ MEVZUAT GEREĞİNCE GEREKİYORSA, GÖNÜLLÜYE VERİLECEK TAZMİNAT VE/VEYA SAĞLANACAK TEDAVİLER, YAPILACAK ULAŞIM, YEMEK GİBİ MASRAFLARA İLİŞKİN ÖDEMELERİN MİKTARI, YÖNTEMLERİ VE ÖDEME PLANI HAKKINDAKİ BİLGİLER

(Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasara karşı (ölüm/sakatlanma dahil) güvence altına alınmaktasınız, oluşabilecek hasar size tarafımızdan yapılan sigorta ile tazmin edilecektir (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir. Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşta ödetilmeyecektir)

--

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için sorumlu araştırmacıya başvurabilirsiniz.



İSTEDİĞİM ZAMAN ARAŞTIRMADAN AYRILABİLİR MİYİM

Araştırmaya katılımınızın isteğe bağlı olduğu ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

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

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

Çalışma sırasında elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda (BGOF):

- “[Çalışmanın Adı] çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);
- (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)
- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.
- İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.”



T.C.
SDÜ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

SORUMLU ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI	Arş. Gör. Dt. Burak DOĞAN	
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

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

SAYI :72867572/050/ 3089

KONU : Etik Kurul Kararı

04 Eylül 2013

Sayın : Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Sorumlu araştırmacı olduğunuz “Periodontal Hastalık için Modifiye Edilebilir Sistemik Risk Faktörlerine Sahip Bireylerde Serum Lipoksin Seviyelerinin ve Klinik Periodontal Parametrelerin Değerlendirilmesi” isimli çalışmanızın kurulumuz tarafından uygun görüldüğüne ilişkin 21.08.2013 tarih ve 179 sayılı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı yazımız ekinde gönderilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.



Prof. Dr. Mustafa AKÇAM
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

EKİ: 1 Adet Etik Kurulu Kararı (2 Sayfa)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:179	Tarih: 21.08.2013
	<p>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.</p> <p>Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.</p>	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Mustafa AKÇAM

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Mustafa AKÇAM	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	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. 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"/>	
Prof. Dr. A. 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 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. Fatih GÜLTEKİN	Tıbbi Biyokimya	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. Serpil DEMİRCİ	Nöroloji	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"/>	
Prof. Dr. Doğan ERDOĞAN	Kardiyoloji	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"/>	
Doç. 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"/>	
Doç. Dr. Zeynep Dilek AYDIN	İç Hastalıkları	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"/>	
Yrd. 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"/>	
Doç. Dr. Metin TOPCUOĞLU	Hukuk	SDÜ Hukuk 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"/>	
Uzman Dr. Kenan Ahmet TÜRKDOĞAN	Acil Tıp	Isparta Devlet Hast.	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"/>	
Uzman Dr. Kadir KARAKUŞ	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Isparta Devlet Hast.	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"/>	
Genel Sekreter Yrd Halil KARAKOÇ	Biyomedikal	SDÜ Rektörlüğü	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