

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



**KRONİK PERİODONTİTİSİ OLAN METABOLİK SENDROMLU  
BİREYLERDE CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİNİN  
ETKİLERİ**

Gizem TORUMTAY

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU

II. DANIŞMAN

Doç. Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 3244-D1-12 Proje numarası ile desteklenmiştir.**

**Tez No: 96**

**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: 27/03/14

Tez Danışmanı : Prof. Dr. F. Yeşim Kırzioğlu, Süleyman Demirel Üniversitesi



Üye : Doç. Dr. Mine Öztürk Tonguç, Süleyman Demirel Üniversitesi



Üye : Yrd. Doç. Dr. Mehmet Özgöz, Akdeniz Üniversitesi



Üye : Doç. Dr. Banu Kale Köroğlu, Süleyman Demirel Üniversitesi



Üye : Doç. Dr. Özlem Fentoğlu, Süleyman Demirel Üniversitesi



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

Doç. Dr. Necdet Adanır

Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Doktora eğitimim boyunca mesleki açıdan gelişmemde büyük desteğini gördüğüm, tezimin hazırlanması aşamasında her türlü bilgi, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen, sayın hocam Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU'na;

Tez çalışmam sırasında büyük emek ve desteği olan değerli hocalarım Doç. Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ ve Doç. Dr. Banu KALE KÖROĞLU'na;

Periodontoloji eğitimim süresince verdikleri emekler nedeniyle, kürsümüzün değerli hocaları Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU ve Doç. Dr. Zuhal YETKİN AY'a;

Sabır ve anlayış içinde her konuda benden yardımlarını esirgemeyen ve her zor anımda yanımda olan Dt. Burak DOĞAN, Dt. Memduha TÖZÜM BULUT ve Dt. Umut YİĞİT'e

Doktora eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Gülin YILMAZ, Dr. Yener ÖZAT, Dt. Burcu ORUN, Dt. Esra Sinem KEMER, Dt. Başak TEMELLİ, Dt. Gözde UYANIK'a

Biyokimyasal analiz aşamasındaki büyük yardım ve emeklerinden dolayı Sayın Doç. Dr. Mustafa CALAPOĞLU'na

İstatistiksel değerlendirmelerin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Hikmet ORHAN'a

Tez projeme maddi destek sağlayan Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'ne (Proje No: 3244-D1-12),

Eğitimim ve tüm yaşamım boyunca destek, ilgi ve sevgilerini esirgemeyen, üzerimde çok büyük emekleri olan, sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Gizem TORUMTAY**  
**ISPARTA - 2014**

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iv</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b> .....	<b>vii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>x</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Metabolik Sendrom .....	3
2.1.1. Tarihçe .....	3
2.1.2. Prevalansı .....	3
2.1.3. Tanı Kriterleri .....	4
2.1.4. Etiyolojisi .....	7
2.1.5. Metabolik Sendrom Bileşenleri .....	9
2.1.5.1. Obezite .....	9
2.1.5.2. İnsülin Direnci ve Glukoz İntoleransı .....	12
2.1.5.3. Aterojenik Dislipidemi .....	13
2.1.5.4. Artmış Kan Basıncı .....	14
2.1.5.5. Proenflamatuvar Durum .....	15
2.1.5.6. Protrombotik Durum .....	18
2.2. Oksidatif Stres .....	18
2.2.1. Serbest Radikaller .....	18
2.2.2. Antioksidanlar .....	19
2.2.3. Total Antioksidan Kapasite .....	21
2.2.4. Total Oksidan Durum .....	21
2.2.5. Oksidatif Stres İndeksi .....	22
2.2.6. Oksidatif Stresin Metabolik Sendromdaki Rolü .....	22
2.2.7. Oksidatif Stresin Periodontal Hastalık Patogenezinde Rolü .....	24
2.3. Periodontal Hastalık .....	26
2.3.1. Tanım, Sınıflandırma ve Epidemiyoloji .....	26
2.3.2. Kronik Periodontitis .....	28
2.3.3. Periodontal Hastalık Patogenezi .....	29
2.3.3.1. Periodontal Hastalık Patogenez Basamakları .....	30

2.3.3.2. Periodontal Hastalık Patogenezinde Sitokinlerin Rolü.....	32
2.4. Salya.....	35
2.5. Metabolik Sendrom ve Periodontal Hastalık Arasındaki İlişkide Olası Mekanizmalar.....	39
2.5.1. Obezite ve Periodontal Hastalık.....	40
2.5.2. İnsülin Direnci, Diyabet ve Periodontal Hastalık .....	42
2.5.3. Hiperlipidemi ve Periodontal Hastalık.....	45
2.5.4. Hipertansiyon ve Periodontal Hastalık .....	47
2.6. Periodontal Tedavinin Metabolik Sendrom Komponentlerine Etkileri .....	49
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>52</b>
3.1. Çalışma Grupları .....	52
3.2. Çalışma Tasarımı .....	54
3.3. Klinik Değerlendirme.....	54
3.3.1. Gingival İndeks (Gİ) .....	54
3.3.2. Plak İndeksi (Pİ).....	55
3.3.3. Sondalamada Kanama Yüzdesi (SK%).....	55
3.3.4. Periodontal Cep Derinliği (CD) .....	55
3.3.5. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS).....	56
3.4. Metabolik Veriler .....	56
3.5. Venöz Kan Örneklerinin Alınması.....	56
3.6. Salya Örneklerinin Toplanması.....	56
3.7. Cerrahisiz Periodontal Tedavi.....	57
3.8. Biyokimyasal Değerlendirme.....	57
3.8.1. Örneklerin Hazırlanması .....	57
3.8.2. Serum hs-CRP Analizi .....	57
3.8.3. Serum ve Salya IL-6, IL-10 Analizi.....	58
3.8.4. Serum ve Salya Total Oksidan Kapasite Analizi .....	59
3.8.5. Serum ve Salya Total Antioksidan Kapasite Analizi.....	59
3.9. İstatistiksel Analizler.....	60
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>61</b>
4.1. Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri ve Metabolik Komponentleri ..	61
4.2. Çalışma Gruplarının Periodontal Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	66
4.3. Çalışma Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Serum Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	69

4.4. Çalışma Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Salya Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	73
4.5. Klinik ve Biyokimyasal Verilerin İlişkisi .....	78
4.6. Metabolik Sendromlu Bireylerde Oluşturulan Alt Grupların Değerlendirilmesi .....	79
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>82</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>104</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>106</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>107</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>108</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>132</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>134</b>
ETİK KURUL İZİNİ.....	134

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>AACE</b>	: Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği
<b>AAP</b>	: Amerikan Periodontoloji Akademisi
<b>AHA</b>	: Amerikan Kalp Cemiyeti
<b>Apo-B</b>	: Apolipoprotein-B
<b>BAG</b>	: Bozulmuş açlık glukozu
<b>BGT</b>	: Bozulmuş glukoz toleransı
<b>CD</b>	: Cep derinliği
<b>CDC</b>	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
<b>CRP</b>	: C reaktif protein
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>DOS</b>	: Dişeti oluğu sıvısı
<b>DYT</b>	: Diş yüzeyi temizliği
<b>EGIR</b>	: Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu
<b>ELİSA</b>	: Enzim bağlı immunosorbant assay
<b>Gİ</b>	: Gingival indeks
<b>GSH-Px</b>	: Glutatyon peroksidaz
<b>GSH</b>	: Glutatyon
<b>HbA1c</b>	: Glikolize hemoglobin
<b>HDL</b>	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
<b>hs-CRP</b>	: High sensitive CRP
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>HRP</b>	: Horseradish peroksidaz
<b>ICAM-1</b>	: İnterselüler adezyon molekülü-1
<b>IDF</b>	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>Ig</b>	: İmmünglobulin
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IL-1Ra</b>	: IL-1 reseptör antagonisti
<b>İGSÜ</b>	: İleri glukasyon son ürünleri
<b>8-iso-PGF2a</b>	: 8-iso prostoglandin F2a
<b>KAH</b>	: Koroner arter hastalığı

<b>KAS</b>	: Klinik ataçman seviyesi
<b>KAT</b>	: Katalaz
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler hastalık
<b>KYD</b>	: Kök yüzeyi düzleştirme
<b>LDL</b>	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>LPL</b>	: Lipoprotein lipaz
<b>L<sub>p</sub>-PLA<sub>2</sub></b>	: Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A <sub>2</sub>
<b>LPO</b>	: Lipid peroksidasyonu
<b>LPS</b>	: Lipopolisakarit
<b>MAB</b>	: Monoklonal antikor
<b>MAPK</b>	: Mitojen-aktif protein kinaz
<b>MetS</b>	: Metabolik Sendrom
<b>METSAR</b>	: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
<b>MetS<sub>D</sub></b>	: Metabolik sendrom diyet alt grubu
<b>MetS<sub>I</sub></b>	: Metabolik sendrom antihiperlipidemik ilaç alt grubu
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>MMP</b>	: Matriks metalloproteinaz
<b>mRNA</b>	: Mesajcı RNA
<b>Na<sup>+</sup></b>	: Sodyum
<b>NCEP ATP III</b>	: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
<b>NFκB</b>	: Nükleer faktör κB
<b>NK</b>	: Natural killer
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NOS</b>	: Nitrik oksit sentaz
<b>O<sub>2</sub></b>	: Oksijen
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	: Süperoksit radikali
<b>·OH</b>	: Hidroksil radikali
<b>8OHdG</b>	: 8-hidroksideoksiguanozin
<b>OHM</b>	: Oral hijyen motivasyonu
<b>OGTT</b>	: Oral glukoz tolerans testi
<b>OPG</b>	: Osteoprotegerin
<b>OSİ</b>	: Oksidatif Stres İndeksi
<b>PAI</b>	: Plazminojen aktivatör inhibitör



<b>PDL</b>	: Periodontal ligament
<b>PDGF</b>	: Platelet-derived growth factor
<b>PGE<sub>2</sub></b>	: Prostoglandin E <sub>2</sub>
<b>P.gingivalis</b>	: Porphyromonas gingivalis
<b>PMNL</b>	: Polimorfonükleer lökosit
<b>Pİ</b>	: Plak indeksi
<b>RANKL</b>	: Reseptör aktivator nükleer faktör kapp B ligand
<b>ROT</b>	: Reaktif oksijen türleri
<b>SK</b>	: Sondalamada kanama
<b>SOD</b>	: Süperoksit dismutaz
<b>TAS</b>	: Total Antioksidan Seviye
<b>TGF</b>	: Transforming Growth Factor
<b>Th</b>	: T helper hücre
<b>TNF</b>	: Tümör Nekrozis Faktör
<b>TK</b>	: Total Kolesterol
<b>TOS</b>	: Total Oksidan Seviye
<b>TRG</b>	: Trigliserit
<b>VCAM-1</b>	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>VLDL</b>	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> MetS tanı kriterleri .....	5
<b>Tablo 2.</b> MetS tanı kriterleri .....	5
<b>Tablo 3.</b> MetS tanı kriterleri .....	6
<b>Tablo 4.</b> MetS tanı kriterleri .....	7
<b>Tablo 5.</b> İnsülinin sağlıklı durumda ve insülin direnci varlığındaki metabolik etkileri. ....	13
<b>Tablo 6.</b> Antioksidan sistemlerin etki mekanizmalarına göre fonksiyonel sınıflaması .....	21
<b>Tablo 7.</b> AAP periodontal hastalık sınıflandırması .....	27
<b>Tablo 8.</b> Kronik periodontitisin klinik bulguları ve karakteristik özellikleri .....	29
<b>Tablo 9.</b> Salya bileşenleri. ....	37
<b>Tablo 10.</b> Salyanın temel fonksiyonları.....	37
<b>Tablo 11.</b> Çalışma gruplarının başlangıç demografik özellikleri ve metabolik verileri .....	62
<b>Tablo 12.</b> Zaman değişkenine göre metabolik parametrelerin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları .....	63
<b>Tablo 13.</b> Grup içi metabolik değerlerin zamanlar arası fark değerleri .....	65
<b>Tablo 14.</b> Çalışma gruplarının başlangıçta periodontal parametre ortalama $\pm$ SD değerleri .....	66
<b>Tablo 15.</b> Zaman değişkenine göre, periodontal parametrelerinin gruplar arası karşılaştırmaları.....	67
<b>Tablo 16.</b> Sağlıklı grupta periodontal parametrelerin zamanlar arası karşılaştırılması .....	67
<b>Tablo 17.</b> Metabolik Sendrom grubunda periodontal parametrelerin zamanlar arası karşılaştırılması.....	68
<b>Tablo 18.</b> Zaman değişkenine göre, serum hs-CRP, IL-6, IL-10, TAS ve TOS düzeylerinin gruplar arası karşılaştırmaları.....	77
<b>Tablo 19.</b> Zaman değişkenine göre, salya IL-6, IL-10, TAS ve TOS düzeylerinin gruplar arası karşılaştırmaları.....	77
<b>Tablo 20.</b> MetS grubunda 3. ay biyokimyasal verilerin ilişkisi .....	78
<b>Tablo 21.</b> MetS grubunda 3. ay periodontal ve biyokimyasal verilerin ilişkisi .....	78

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Viserel yağ akümülayonu ve MetS ilişkisinde rol alan metabolik yolların şematik görünümü .....	11
<b>Şekil 2.</b> Serum hs-CRP konsantrasyonları .....	69
<b>Şekil 3.</b> Serum IL-6 konsantrasyonları .....	70
<b>Şekil 4.</b> Serum IL-10 konsantrasyonları .....	70
<b>Şekil 5.</b> Serum total antioksidan seviye (TAS) konsantrasyonları .....	71
<b>Şekil 6.</b> Serum total oksidan seviye (TOS) konsantrasyonları .....	72
<b>Şekil 7.</b> Serum oksidatif stres indeksi (OSİ) konsantrasyonları .....	72
<b>Şekil 8.</b> Salya IL-6 konsantrasyonları .....	73
<b>Şekil 9.</b> Salya IL-10 konsantrasyonları .....	74
<b>Şekil 10.</b> Salya total antioksidan seviye (TAS) konsantrasyonları .....	74
<b>Şekil 11.</b> Salya total oksidan seviye (TOS) konsantrasyonları .....	75
<b>Şekil 12.</b> Salya oksidatif stres indeksi (OSİ) seviyeleri .....	76
<b>Şekil 13.</b> Alt gruplarda salya IL-6 seviyeleri .....	80
<b>Şekil 14.</b> Alt gruplarda salya OSİ seviyeleri .....	80
<b>Şekil 15.</b> Alt gruplarda salya TAS seviyeleri .....	81

## 1. GİRİŞ

Metabolik sendrom (MetS) insülin direnci, abdominal obezite, aterojenik dislipidemi, esansiyel hipertansiyon ve hiperglisemi bileşenlerinden oluşan, proenflamatuvar ve protrombotik durumların görüldüğü, çoğunlukla tablosunda kardiyovasküler hastalığa (KVH) yol açan aterosklerozun bulunduğu multidisipliner bir durumdur (1,2).

Kesitsel (3-9) ve vaka-kontrol çalışmalarında (10-12), MetS ve periodontal hastalık arasında pozitif ilişki gösterilmiştir. Daha fazla sayıda MetS komponenti taşıyan bireylerde, daha yüksek cep derinliği ve klinik ataçman kaybı gözlenmiş (13) ve başlangıçta  $\geq 4$  mm cebe sahip bireylerin, 4 yıl içerisinde MetS gelişimi açısından daha yüksek risk taşıdığı rapor edilmiştir (14).

Proenflamatuvar sitokinlerin, CRP ve serbest radikallerin konsantrasyonlarında artış ile antioksidanların, antiinflamatuvar sitokinlerin ve adiponektin konsantrasyonlarındaki azalma abdominal obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi durumlarında sıklıkla görülmektedir. Bu da MetS'un enflamatuvar bir durum olduğuna işaret etmektedir (15). Ayrıca kronik subklinik enflamasyonun, MetS'un önemli bir komponenti olduğu bildirilmiştir (16). Metabolik sendrom ile birlikte obezite, insülin direnci ateroskleroz, hipertansiyon ve diyabet gelişiminde de ortaya çıkan düşük dereceli enflamasyonda IL-6 rol almakta (17-19) ve dolaşımdaki seviyesi artmaktadır (20,21). Akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP), özellikle IL-6 başta olmak üzere, enflamatuvar sitokinlere yanıt olarak hepatositler tarafından sentezlenmektedir (18). Enflamasyonun duyarlı bir göstergesi olduğu belirtilen high sensitive C reaktif protein (hs-CRP) seviyesinin, MetS'un prognozu hakkında da yararlı bilgi verdiği, ayrıca MetS komponentlerinin sayısı arttıkça hs-CRP düzeylerinin de artış gösterdiği rapor edilmiştir (18,22). İmmün cevabın baskılanmasında önemli role sahip bir antiinflamatuvar sitokin olan IL-10, aktive makrofajlardan proenflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe eder (23). MetS'lu bireylerde sağlıklı bireylere oranla, serumda daha düşük IL-10 ve daha yüksek hs-CRP ve IL-6 seviyeleri tespit edilmiştir (24). MetS ile ilişkilendirilen bu moleküllerden, hs-CRP ve IL-6'nın periodontal hastalık

varlığında, kandaki seviyelerinin yükseldiği belirtilirken (25-28), IL-10 ile ilgili sonuçlar çelişkilidir (29-31).

Metabolik sendromda, artmış oksidan kapasite, azalmış antioksidan kapasite ile birleşince oksidatif strese yol açan dengesiz bir çevre meydana getirir. Oksidatif stres, MetS'un mikro ve makrovasküler komplikasyonlarının temel mekanizması olarak tanımlanmıştır (32). Enflamasyonun, oksidatif stresin bir göstergesi olduğu bilinmektedir ve adezyon molekülleri ve interlökinler gibi enflamasyon mediyatörlerini oluşturan yollar, oksidatif stres tarafından indüklenmektedir. Oksidatif stresin altta yatan insülin direnci, tip 2 diyabet ve KVH'nin ortak bir faktörü olması tüm bu durumlardaki enflamasyonun varlığı ile açıklanmıştır (33). Periodontitisli hastalarda pro-oksidatif durumdaki artış ve antioksidan kapasitedeki azalmanın, insülin duyarlılığı başlangıcını kolaylaştırabileceği bildirilmektedir. Ayrıca, periodontal olarak sağlıklı bireylerde MetS veya bileşenlerinden herhangi birinin varlığının, periodontal dokularda antioksidan kapasitenin azalması, prooksidan durum oluşumuna neden olarak bakteriyel saldırılara karşı bu dokuların cevabını azaltabileceği belirtilmiştir (34).

Hem periodontal hastalık hem de MetS, sistemik enflamasyon (16,35) ve oksidatif stres (33,34) durumlarıyla ilişkilidir. Periodontal tedavinin, kardiyovasküler, diyabet ve hiperlipidemi gibi hastalıkların metabolik kontrolü üzerine olumlu etkileri rapor edilmiştir (36-39). Metabolik sendrom ve kronik periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavinin MetS'un metabolik kontrolü, sitokin düzeyleri ve oksidatif stres üzerine etkileri henüz bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, MetS'lu ve kronik periodontitisli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavinin enflamasyon ve oksidatif stres belirteçleri üzerine olan etkilerinin serum ve salyada değerlendirilerek, metabolik kontrolde yer alan parametrelerle ilişkisinin araştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Metabolik Sendrom

#### 2.1.1. Tarihçe

Metabolik sendrom, insülin direnci, abdominal obezite, aterosjenik dislipidemi, esansiyel hipertansiyon ve hiperglisemi bileşenlerinden oluşan, proenflamatuvar ve protrombotik durumların görüldüğü, çoğunlukla tablosunda kardiyovasküler hastalığa (KVH) yol açan prematüre aterosklerozun bulunduğu multidisipliner bir durumdur (1,2). Metabolik sendromu oluşturan kavramlar ilk olarak 1923 yılında Kylin E. tarafından hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperüriseminin bir arada görüldüğü hastalarda tanımlanmıştır. 1947’de Vague J. abdominal obezitenin, diabetes mellitus (DM), ateroskleroz, gut ve böbrek taşlarının oluşumu için risk oluşturduğunu göstererek, abdominal ve viseral obezitenin cinsiyet farklılıklarına göre KVH’larla ilişkilerini incelemiştir. Geçen 20 yıllık süreçte, MetS’lu birey sayısı dikkat çekici bir biçimde, dünya çapında artış göstermiştir (20). 1988’de Reaven’in, insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi, hiperglisemi gibi çeşitli risk faktörlerinin sıklıkla bir arada bulunduğunu gözlemlediği ve çalışmalarında, insülin direncini temel alan, KVH’larla ilişkili, bilinmeyi temsil etmesinden dolayı bu tabloyu “Sendrom X” olarak tanımladıkları belirtilmiştir (40). 1989 yılında Kaplan’ın bu tanıma ilave olarak “ölümcül dördlü” (deadly quartet) ifadesini kullandığı rapor edilmiştir (41). Sendromun bileşenleri daha iyi anlaşıldıkça bilinmeyi belirtmek üzere ilk tanımlamada kullanılan “X” terk edilmiş ve artık günümüzde polimetabolik sendrom, insülin direnci sendromu veya metabolik sendrom gibi isimler kullanılmaya başlanmıştır. En fazla kabul gören ve en sık kullanılan isimlendirme Metabolik Sendrom’dur (42).

#### 2.1.2. Prevalansı

Metabolik sendromun prevalansı popülasyonlar arasında etnik varyasyonlarla birlikte hızla artış göstermektedir (10). Prevalansı 20 yaş ve üstü bireylerde, 1999-2000 yıllarında 27 kat artış gösterirken, bunun sadece bayanlardaki artış oranı 24 kattır (43). 2002’de Türkiye’de yapılan bir araştırmada, National Cholesterol

Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) kriterleri uygulanarak, 31 yaş üstü bireyler değerlendirilmiş ve MetS oranı erkeklerde % 27 ve bayanlarda % 38,6 olarak bulunmuştur (44). Metabolik sendrom, ülkemizde 30 yaş ve üzerindeki bireylerde çok yaygın olup 5,3 milyonu kadın olmak üzere, yaklaşık 9,2 milyon yetişkinde mevcuttur ve koroner arter hastalığına sahip bireylerin % 53'ü aynı zamanda MetS hastasıdır. Metabolik sendrom Türk erkeklerinde % 44'lük orana 40-49 yaş grubunda ulaşırken, kadınlarda ise 30-39 yaş grubunda görülen % 24'lük prevalans, 60-69 yaş grubunda % 56'ya ulaşır (45). Türkiye'nin 7 farklı bölgesinde 14 merkezli bir çalışmada, yetişkin Türk popülasyonunda MetS prevalansı, 30-39 yaş grubunda % 15,34 ve 50-59 yaş grubunda ise % 27,98 olacak şekilde, yaşla ilişkili anlamlı bir artış gözlenmiştir (46).

Çocuklarda obezitenin farklı derecelerinin MetS prevalansı üzerine etkisi ve insülin direnci ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada, MetS'un tüm prevalansının orta derecede obezlerde %38,7 ve şiddetli obezlerde % 49,7 oranında olduğu görülmüştür (47).

### **2.1.3. Tanı Kriterleri**

Tüm dünyada, MetS'un kriterlerini ve bileşenlerini net olarak sınıflandırabilmek ve bu süreçte oluşan kavram kargaşasını giderebilmek amacıyla çeşitli kurumlarca hazırlanmış kılavuzlar ile belirlenen tanı kriterleri oluşturulmuştur.

Bunlardan ilki 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization: WHO) tarafından düzenlenmiştir (Tablo 1). İnsülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı ve DM durumlarından en az birinin MetS tanısı için şart olduğunu öne süren bu kılavuzda hipertansiyon, dislipidemi, abdominal obezitenin yanında mikroalbuminüri de kriterler arasında yer almaktadır (48).

**Tablo 1.** MetS tanı kriterleri, WHO, 1998 (48)

**Aşağıdakilerden en az biri:**

İnsülin direnci (Hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği ile)  
Bozulmuş glukoz tolerans testi (BGT)  
DM

**Aşağıdakilerden en az ikisi:**

Hipertansiyon (Kan basıncı >140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak)  
Dislipidemi (TG>150 mg/dL veya HDL-K erkekte <35 mg/dL, kadında < 39 mg/dL)  
Obezite Vücut Kitle İndeksi (VKİ) >30 kg/m<sup>2</sup> veya bel/kalça oranı erkekte> 0,9, kadında > 0,85]  
Mikroalbuminüri (İdrarla albümin atılımı ≥ 20 µ g/dk veya albümin/kreatinin oranı ≥ 30mg/g)

1998'deki WHO tanımlamasının ardından Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (European Group for Study of İnsulin Resistance: EGIR) tarafından bu kriterlere benzer bir sınıflama yapılmıştır (Tablo 2). EGIR, insülin duyarlılığını ölçmeye gerek bırakmadığı için epidemiyolojik çalışmalarda kullanımı daha basit olan modifiye bir model oluşturmayı amaçlamıştır. Farklı olarak sendrom, insülin direnci sendromu olarak kabul edilmiş ve diyabetik hastalar sendrom tanımı içersine alınmamıştır. Bunun yanı sıra insülin direncinin tespiti için açlık insülin düzeyi ölçümü, obezitenin tespiti için de bel çevresi yeterli görülmüştür (42).

**Tablo 2.** MetS tanı kriterleri, EGIR, 1999 (49)

**1) Açlık insülin düzeyi yüksekliği**

**2) Aşağıdakilerden iki ya da daha fazlası;**

- Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) veya Bozulmuş açlık glukozu (BAG)
- Arteriyel kan basıncı ≥ 140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak
- Trigliserit ≥ 200 mg/dl
- HDL-K < 50 mg/dl veya dislipidemi tedavisi alıyor olmak
- Bel çevresi erkek için ≥ 94 cm. kadın için ≥ 80 cm.

NCEP ATP III tanımlaması, 2001 yılında koroner kalp hastalığının önlenmesinde eğitimsel bir programın parçası olarak ortaya çıkmıştır. Bu tanımlama, klinik pratiğinde teşhisi kolaylaştırmak için oluşturulmuştur ve diğer tanımlamalardan 2 temel durumla farklılık göstermektedir. Bunlardan ilki, insülin



direnci ölçümünü bir bileşen olarak içermemesi ikincisi ise, glukoz merkezli olmayıp teşhiste, tedavi edilmiş glukoz anomalilerinin, diğer bileşenlerle eşit derecede öneme sahip olmasıdır (42). Ayrıca bu sınıflandırmada, MetS tanısı için her hastada insülin direncinin rutin olarak bakılmasının önerilebilmesi için, elde henüz yeterli kanıt bulunmadığı belirtilmiştir.

Bugüne kadar yapılan tüm sınıflamalar içerisinde, klinik çalışmalarda en çok yararlanılan kılavuz olmuştur. Ancak insülin direnci kavramına yer verilmemiş olması, özellikle açlık kan glukozu < 110 mg/dl olan hasta grubunda da insülin direnci görülebildiği düşünülürse bu durum, sınıflamanın eksik bir yönü olarak görülmektedir (50). Retrospektif olarak WHO tanımlamasının daha uygun bir araştırma aracı olabileceği, NCEP ATP III tanımlamasının (Tablo 3) ise klinik pratiği için daha kullanışlı olduğu söylenmiştir (20).

**Tablo 3.** MetS tanı kriterleri, NCEP ATP III, 2001 (3)

**Aşağıdaki kriterlerden üç veya daha fazlasının bulunması**

Bel çevresi Erkek  $\geq 102$  cm. Kadın  $\geq 88$  cm.

Arteriyel kan basıncı  $\geq 130/85$  mmHg

Trigliserit  $\geq 150$  mg/dl.

HDL-K Erkek < 40 mg/dl. Kadın < 50 mg/dl.

Açlık kan glukozu  $\geq 110$  mg/dl.

Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) tarafından 2003 yılında yayımlanan makalede farklı kriterler ile bir tanımlama yapılmıştır (Tablo 4). Bu tanımlamaya göre obezite için Vücut Kitle İndeksi (VKİ)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> ifadesi kullanılmış, BAG ve BGT durumlarında gelişen insülin direnci en önemli risk faktörü olarak belirtilmiş, ancak bilinen diyabetli vakalar bu gruba alınmamıştır. Ayrıca MetS tanısı için gerekli bir kriter sayısı da vurgulanmamıştır. Bunun yanı sıra aile öyküsü, sedanter yaşam, yaş, yüksek riskli etnik gruba dahil olma, polikistik over sendromu gibi daha önceki kılavuzlarda yer almayan noktalar belirtilmiştir (51).

**Tablo 4.** MetS tanı kriterleri, AACE, 2003 (51)

Obezite VKİ  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>

Trigliserit  $\geq 150$  mg/dl.

HDL-K erkek  $< 40$  mg/dl kadın  $< 50$  mg/dl.

Arteriyel kan basıncı  $\geq 130/85$  mmHg

BAG veya BGT (DM hariç)

**İnsülin direnci ve metabolik sendrom için diğer risk faktörleri:**

Diyabet, Hipertansiyon, KAH için aile öyküsü

Polikistik over sendromu

İleri yaş

Sedanter yaşam tarzı

Diyabet ve insülin direnci için yüksek riskli etnik gruba mensup olmak

Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation: IDF) 2005 yılında yeni bir tanılamayı ortaya koymuştur. Bu sınıflama, NCEP ATP III kriterlerinde bazı değişiklikler öngörmüş ve abdominal obeziteyi MetS tanısı için zorunlu kılmıştır. Bununla birlikte klavuzun getirdiği en önemli yenilik, değişik etnik gruplar için abdominal obezitenin farklı tanımlarının yapılmış olmasıdır. IDF sınıflamasında, açlık kan glukozu sınırı da 110 mg/dl' den 100 mg/dl'ye çekilmiştir. Açlık kan glukozu  $> 100$  mg/dl. olan hastalara 2 saatlik Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) önerilmiş, ancak bunun MetS tanısı için bir zorunluluk olmadığı belirtilmiştir (42).

2005 yılında, Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından yayınlanan kriterlerde ise, NCEP ATP III klavuzundaki açlık kan glukozu değeri 110 mg/dl' den 100 mg/dl'ye indirilmiştir. MetS tanısı için yine üç kriterin sağlanması gerekli görülmüştür (52).

#### **2.1.4. Etiyolojisi**

Metabolik sendromun temel nedeni halen tartışma konusuyken birbiri ile ilişkili sebepler arasında insülin direnci ve anormal abdominal yağ dağılımı, potansiyel belirleyici olmuştur. Karaciğerde esterleşmemiş yağ asitlerinin dağılımı da yardımcı faktör olarak visceral yağ birikimine bağlanmıştır (53). Bu sendrom en iyi

şekilde, dolaşıma fazla miktarda zararlı serbest yağ asidi, anjiyotensin II ve adipokin salgılayan ve endokrin organ gibi çalışan abdominal adipoz doku ile açıklanabilir. Öncelikle kanda artmış serbest yağ asitleri, kasta glukoz alımını inhibe eder. Fazla serbest yağ asidi ve anjiyotensin II pankreasa zarar verir. Pankreas daha fazla insülin üretmesine rağmen hiperglisemiye yeteri kadar engelleyemez. Böylece insülin direnci olarak bilinen, artmış plazma insülin seviyesine rağmen açlık hiperglisemisi paradoksu da açıklanmış olur. Anjiyotensin II, vazokonstrüktif etkisi ile kan basıncını artırır. TNF- $\alpha$  (Tümör Nekrozis Faktör) ve diğer sitokinler enflamatuvar reaksiyonları tetiklerken, insülinin etkisini azaltır ve hipertansiyonu ilerletebilir. Hiperglisemi ve dolaşımda artmış serbest yağ asitleri, karaciğer tarafından artmış trigliserit üretimi için doğru ürünleri sağlar. Dolaşımda trigliserit artınca, lipoproteinler HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) den daha çok trigliserit taşımak durumunda kalır ve kanda HDL seviyesi düşer (54).

Metabolik sendrom, kompleks ve çok yönlü bir hastalık olduğu için bir veya daha fazla bileşen aynı anda bir bireyde bulunmayabilir (55). İnsülin direnci, bu sendrom ile en çok ilişkili faktördür. Fakat farklı popülasyonlarda ya da aynı popülasyonun içinde, MetS'un diğer bileşenleri ve insülin direnci arasındaki ilişkide heterojenitenin de olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte viseral obezite, serbest yağ asidi üretimini arttırıp insülin mekanizmasını etkileyerek temel tetikleyici faktörü oluşturur. Viseral yağ dokusu, serbest yağ asidi üretiminde artış, intramuskuler yağ ve azalmış serbest yağ asidi oksidasyonu ile serbest yağ asitlerinin kanda yükselmesine yol açar ve dokularda insülin aktivitesini sınırlar (55).

İnsülin, reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumunu baskılar (56). Ayrıca endotoksinle indüklenen bir enflamasyonda IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proenflamatuvar mediyatörleri de baskıladığı gösterilmiştir (57). İnsülin direnci gelişen durumda, hiperglisemi, hiperinsülinemi görülür. Lipolizis, serbest yağ asidi seviyesi, hepatik trigliserit seviyesi, LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) seviyeleri artar. HDL seviyesi ve protein sentezi azalır (56).

Adipoz doku, özellikle de viseral adipoz doku, adipokinler olarak bilinen çeşitli biyoaktif ürünleri salan önemli bir organdır (35). TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinleri sentezler. Bu sitokinler, CRP gibi karaciğer akut faz

proteinlerinin üretiminin esas indükleyicileridir. Hem TNF- $\alpha$  hem de IL-6'nın, hücre içi insülin sinyalini bozarak insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir. (58). TNF- $\alpha$  aynı zamanda insülin aracılı glukoz alımını da inhibe edebilir (53). Adipoz dokuda yer alan makrofajlar da proenflamatuvar faktörlerin kaynağı olabilir ve adipositlerin sekretuvar aktivitesini düzenleyebilir. Obezlerdeki mononükleer hücrelerin de proenflamatuvar sitokin salımını arttırarak, enflamatuvar bir durum yarattığı gösterilmiştir (56). Ayrıca adipoz doku leptin, plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) ve anjiotensinojen gibi çeşitli moleküllerin kaynağıdır ve direkt olarak oksidatif hasar ve vasküler enflamasyonla ilişkilidir (53). Obezite bu mekanizmalarla MetS'un etiyolojisinde rol alır.

### **2.1.5. Metabolik Sendrom Bileşenleri**

ATP III, KVVH ile ilişkili MetS için 6 komponent tanımlamıştır:

- Abdominal obezite
- İnsülin direnci ve/veya glukoz intoleransı
- Aterojenik dislipidemi
- Artmış kan basıncı
- Proenflamatuvar durum
- Protrombotik durum (40)

Bu özelliklerin yanısıra MetS hiperfibrinojenemi, nefropati, mikroalbüminüri, hiperürisemi, endotel fonksiyon bozuklukları, enflamasyon ve hücrelerde iyon değişimi gibi durumları da içerebilir (59).

#### **2.1.5.1. Obezite**

Obezite, kalori alımı ve harcanması arasındaki fark ile ortaya çıkmakla birlikte, vücutta harcanan enerjiden daha çok besin alındığında görülen, fazladan yağ birikimi sonucu gelişmektedir (60). Genetik, nörolojik, endokrin, nutrisyonel, sosyoekonomik, psikolojik faktörlere, fiziksel aktivite azlığı ve cinsiyete bağlı olarak gelişen çok yönlü bir hastalıktır. Artmış VKİ, MetS için bir risk faktörü olarak

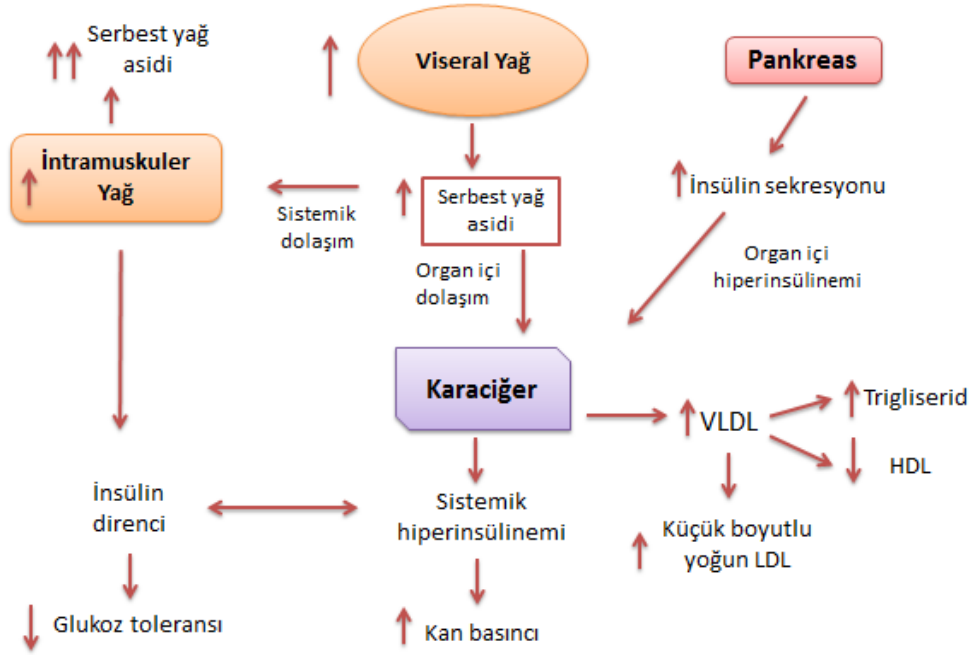
nitelendirilmekte ve VKİ 30'un üzerinde olan bireyler obez olarak kabul edilmektedir (58).

Obeziteye çoğu kez hipertansiyon, yüksek serum kolesterolü, düşük HDL kolesterol ve hiperglisemi de eşlik ederek KVH riskini arttırır. Üst vücut obezitesi karaciğerden insülin alımında azalma, hepatik glukoneogenesis, sistemik dislipidemi ve insülin direnci ile ilişkilidir (61). Abdominal obezite özellikle metabolik risk faktörleri ile ilişkilidir. Aşırı adipoz doku, bu risk faktörlerini şiddetlendiren çeşitli ürünler salar. Bu ürünler; esterleşmemiş yağ asitleri, sitokinler, PAI-1 ve adiponektindir. Yağ asitleri, vücudun en önemli enerji kaynaklarından biridir. Dolaşımda trigliserit, lipoproteinler ve serbest yağ asitleri olarak bulunurlar. Obezitede, adipoz hücrelerden lipolitik aktivite ile salınan serbest yağ asitlerinin plazma konsantrasyonlarında artış gözlenir (55). Plazmada yüksek seviyede esterleşmemiş yağ asitleri, lipitlerle birlikte kas ve karaciğerde aşırı derecede birikerek insülin direncini arttırır. (40). Viseral yağ, artmış serbest yağ asidi üretimi, intramuskuler yağ ve azalmış serbest yağ asidi oksidasyonu, kanda serbest yağ asidi seviyelerinin yükselmesine neden olurken dönüşümlü olarak dokulardaki insülin aktivitesini de sınırlamaktadır (55). Viseral obezitede, hipertrigliseridemi ile birlikte trigliseritten zengin lipoproteinlerin sentezinde artış ve HDL kolesterolde azalma olmaktadır. Viseral yağ akümülyasyonu ve MetS ilişkisinde rol alan metabolik yollar Şekil 1'de gösterilmiştir.

Viseral obezite ve hipertansiyon arasındaki ilişkide olası mekanizmalardan birinin insülin direnci olduğu düşünülmektedir. İnsülin direncinin, yüksek risk altındaki hastalarda, hipertansiyon gelişimi öncesinde meydana geldiğine dair kanıtlar bulunmaktadır. İnsülinin, vazodilatör etkisi ile hipertansiyonun patogeneğinde rol oynayabilecek olası fizyolojik mekanizmaları aktive ettiği söylenebilir (55).

Obezlerde, transforming growth factor beta 1 (TGF- $\beta$ 1), faktör VIIa ve VIIc, doku faktörü, fibrinojen, aktif faktör XII, antitrombin ve protein C aktivitelerinde artış saptanmıştır (62). Bu değişiklikler, endotelial hücrelerin aktivasyonuna, trombin oluşumunun ve fibrin üretiminin tetiklenmesine neden olur. Aynı zamanda PAI-1 konsantrasyonunda da artış gözlenir. Bu durum, plazma

fibrinolitik aktivitesinde azalmaya neden olur. İnsülin direncinin plazma PAI-1 seviyelerinin esas düzenleyicisi olduğu rapor edilmiştir. Adipoz doku tarafından PAI-1 üretimi, insülin direnci olan bireylerde gözlenen yüksek plazma PAI-1 seviyelerine katkıda bulunmaktadır. Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, PAI-1'in visceral obezite, insülin direnci ve KVH ile bir bağlantı oluşturabileceği söylenebilir (55). Obeziteye eşlik eden yüksek CRP seviyeleri de sitokin fazlalığını ve proenflamatuvar durumu açıklayabilir. Abdominal obezite ve risk faktörleri arasındaki bu güçlü ilişki, ATP III'ün MetS tanımlamasında özellikle obeziteye yer vermesinde önemlidir (40). Obezite MetS'nin bileşenlerinden birisidir, fakat her MetS'de görülmez. Bunun sebebi, obezite ve MetS'nin gelişiminde hem ortak hem de farklı etkenlerin rol oynamasıdır (55).



**Şekil 1.** Visceral yağ akümülyasyonu ve MetS ilişkisinde rol alan metabolik yolların şematik görünümü (Bosello ve Zamboni 2000)'den modifiye edilmiştir (55).

MetS'un farklı tanımlamalarında bel çevresi genişliği de kriterlere dahil edilmiştir (20). Bel çevresi genişliği ve bel-kalça oranı yüksek kan basıncı, hiperglisemi ve yüksek kan lipid seviyeleri gibi koroner kalp hastalıkları için risk faktörleri ile yakından ilişkilidir (55). Örneğin IL-6, derialtı yağ dokusuna göre, visceral yağ dokusundan 2-3 kat daha fazla salgılanır. Bu nedenle, bel çevresi genişliği, obeziteyi belirlemede, genel vücut artışını gösteren VKİ'den daha değerli

kabul edilmektedir (63). ATP III, obeziteyi bel çevresini ölçerek belirlemeyi önermişse de WHO, kalça çevresinin bel çevresine oranını tercih etmektedir (20). Öte yandan, hiçbir grubun bu ölçümlerin nasıl alınması gerektiği konusunda, bir önerisi bulunmamaktadır.

#### **2.1.5.2. İnsülin Direnci ve Glukoz İntoleransı**

İnsülin, pankreas bezinde Langerhans adacıklarında yer alan  $\beta$  hücrelerince yapılır. Vücuda alınan besinlerin depolanmasını sağlar. İnsülin direnci; insüline normalde cevap veren yağ ve karaciğer dokuları, iskelet kası ile kalp gibi hedef dokularda, insülin sinyal yolunda yetersizlik olarak tanımlanabilir. Süregelen biyolojik cevabı karşılayabilmek için daha fazla insülin salgılanmasının gerektiği bir durumdur. Bu direnç neredeyse tüm tip II diyabet hastalarında görülmesine rağmen, henüz hiperglisemi geliştirmemiş MetS'lu hastalarda da oluşmaktadır. İnsülin direnci, hastalarda doğal olarak gelişebildiği gibi, insülin tedavisi sırasında anti-insülin antikörlerin oluşması ve insüline duyarlılığın azalması sonucu da gelişebilir. İnsülin reseptörlerinin sayısı ve insüline afinitesi insülin düzeyi, egzersiz ve beslenme gibi faktörlerle değişir (64).

İnsülin, ROT oluşumunu baskılar (56). Ayrıca yapılan bir çalışmada endotoksinle indüklenen bir enflamasyonda IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proenflamatuvar sitokinleri de baskıladığı gösterilmiştir (57). İnsülin direnci gelişen durumda, hiperglisemi, hiperinsülinemi görülür. Lipolizis, serbest yağ asidi seviyesi, hepatic trigliserit seviyesi ve LDL seviyeleri artar. HDL seviyesi ve protein sentezi azalır. İnsülinin sağlıklı durumda ve insülin direnci varlığındaki metabolik etkileri Tablo 5' de gösterilmiştir (56).

İnsülin direncinin gelişimine esas katılan faktör, serbest yağ asidi miktarındaki aşırı artıştır. Plazma albümin bağlı serbest yağ asitleri, temel olarak adipoz doku trigliserit depolarından kaynaklıdır. Serbest yağlar aynı zamanda lipoprotein lipaz ile dokulardaki trigliseritten zengin lipoproteinlerin lipolizi ile meydana gelir. İnsülin hem antilipolizde hem de lipoprotein lipazın stimülasyonunda önemlidir. İnsülin hareketinin en duyarlı yolu adipoz dokudaki lipolizin inhibisyonudur. Bu nedenle, insülin direnci geliştiğinde, adipoz dokudaki depolanmış triaçilgliserol moleküllerinin artan lipoliz miktarı, daha fazla yağ asidi üreterek

insülinin antilipolitik etkisini inhibe edebilir (20). VKİ 30 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olan bireylerde yemekten sonra hiperinsülinemi ve düşük insülin duyarlılıkları görülmektedir. Ancak VKİ 25-29 kg/m<sup>2</sup> arasında olan fazla kilolu kişilerde de insülin direnci gelişebilmektedir (40). Obezite ile ilişkili insülin direncinin, adipoz dokuda kronik enflamatuvar bir durum başlattığı gösterilmiştir (65).

**Tablo 5.** İnsülinin sağlıklı durumda ve insülin direnci varlığındaki metabolik etkileri, Dandona ve ark. (2005)'den modifiye edilmiştir.

	Normal İnsülin Hareketi	İnsülin Dirençli Durum
<b>Karbonhidratlar</b>	Hepatik glukoz üretimi Glukoz kullanımı Glikogenezis	Hiperglisemi Hiperinsülinemi
<b>Lipidler</b>	Lipolizis Serbest yağ asidi ve gliserol Lipogenezis HDL Trigliserit	Lipolizis Serbest yağ asidi ve gliserol Hepatik trigliserit sentezi Hipertrigliseridemi HDL Düşük yoğunluklu LDL
<b>Proteinler</b>	Glukoneogenezis Amino asitler Protein sentezi	Glukoneogenezis Protein Katabolizması Protein sentezi

BGT, insülin hormonunun karaciğer ve böbrekte glukoz üretimini baskılamasındaki yetersizlik ve kas ve adipoz doku gibi insüline duyarlı dokulara glukoz alımı gibi insülin hareketindeki defektlerden kaynaklanmaktadır. Kişiye 75 g oral glukoz yüklemesinden 2 saat sonra plazma glukoz seviyesinin, 140-199 mg/dl olması ile karakterizedir. Bu değerler prediyabet olarak tanımlanır. BAG tanımlamasında, açlık glukoz seviyelerinin 110-126 mg/dl olması kabul edilirken yakın zamanda alt sınırın 100 mg/dl olmasının önerildiğini, BGT ve BAG bir arada olabileceği gibi birbirinden bağımsız olarak da bulunabildiğini ayrıca bu hastalarda diyabet ve makrovasküler komplikasyonların gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (20).

### 2.1.5.3. Aterojenik Dislipidemi

Aterojenik dislipidemide temel bozukluk, karaciğere serbest yağ asidi geçişindeki artış ile birlikte apolipoprotein-B (apo-B) içeren lipoproteinlerin üretiminde ve dolaşıma verilmesindeki artıştır. İnsülin direncinin başlamasıyla, serbest yağ



asitlerinin karaciğere geçişindeki artış, hepatik trigliserit sentezini arttırır. Bununla birlikte fizyolojik koşullar altında insülin, sistemik dolaşıma VLDL (çok düşük yoğunluklu lipoprotein) salımını arttırmak yerine inhibe eder. Bu cevap, insülinin apo-B bozulmasındaki kısmi etkisidir. İnsülin direnci, adipoz doku gibi periferel dokulardaki lipoprotein lipaz konsantrasyonunu azaltabilir. Lipoprotein lipazdaki bu değişiklik, VLDL'nin aşırı üretimine neden olurken, hipertrigliseridemiye de katkı sağlar. Hipertrigliseridemi, insülin direncinin mükemmel bir yansıması olmakla birlikte MetS teşhisinde önemli kriterlerden biridir (20).

MetS'lu hastalarda, viseral obezite ve insülin direnci etkisi ile gelişen dislipidemi, HDL kolesterol düşüklüğü ve trigliserit yüksekliği ile karakterizedir. Hipertrigliseridemi varlığında, HDL'deki düşüş, lipoprotein çekirdeğinin kolesterik ester içeriğindeki azalmadan kaynaklanır. Lipoprotein bileşenindeki bu değişiklik, dolaşımda HDL'nin azalmasına neden olur (20). Yüksek plazma trigliserit ve düşük HDL konsantrasyonları, insülin direnci ve KVH ile sıkı bir ilişki içerisindedir (47,66).

#### **2.1.5.4. Artmış Kan Basıncı**

Artmış kan basıncı, obezite ile yakından ilişkilidir ve genellikle insülin direncine neden olan faktörler arasında listelenmektedir (40). İnsülin direnci ve hipertansiyon arasındaki ilişki çeşitli mekanizmalarla açıklanabilmektedir. İnsülin, normal kilodaki bireylere intravenöz verildiği zaman, böbrekteki sodyum reabsorpsiyonu üzerine sekonder etkileri olmakla birlikte vazodilatör bir etki meydana getirir (20). Sodyum reabsorpsiyonunun MetS'lu bireylerde arttığı gösterilmiştir (67). Reaven, kan basıncı yüksekliğinin insülin direnciyle ve plazma insülin konsantrasyonuyla doğrudan ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin yaş, cinsiyet ve obezite derecesinden bağımsız olduğunu belirtmiştir (68).

İnsülin direnci ve hipertansiyon ilişkisini açıklamak için birçok mekanizma ileri sürülmüştür.

- Sempatik sinir sistemi etkinliğinin artması
- Renin anjiyotensin sistemi aktivitesinin artması
- Böbreklerde Na<sup>+</sup>/su geri emiliminin artması

- Endotelin sekresyonunun azalması
- Büyüme faktörlerinin stimülasyonu
- Vazodilatatör prostoglandin sentezinin azalması
- Koagülasyon sisteminde oluşan değişiklikler
- Hücre membranında iyon transferinin değişmesi (69).

Dolaşımdaki yüksek IL-6 seviyesinin kadınlarda hipertansiyon ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (70). Başka bir çalışmada, kan basıncı ve intersellüler adezyon molekül-1 (ICAM-1) ve IL-6 seviyeleri arasında önemli derecede bir ilişki olduğu belirtilmiştir (17). Artmış kan basıncının CRP seviyeleri ile ilişkili olduğu ve plazma CRP seviyeleri ile artmış yaş, VKİ, sistolik kan basıncı, HDL arasında anlamlı bir ilişki gözlemlendiği belirtilmiştir. Bu veriler, hipertansiyonun düşük dereceli sistemik enflamasyon ile ilişkili olduğunu göstermektedir (15).

#### **2.1.5.5. Proenflamatuvar Durum**

Proenflamatuvar sitokinler, CRP ve serbest radikallerin konsantrasyonunda artış ile birlikte antioksidanlar, antienflamatuvar sitokinler ve adiponektin konsantrasyonlarındaki azalma, abdominal obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi durumlarında sıklıkla görülmektedir. Bu da MetS'un enflamatuvar bir durum olduğuna işaret etmektedir (15). Ayrıca kronik subklinik enflamasyonun MetS'un önemli bir komponenti olduğu görüşü bildirilmiştir (16).

Genişlemiş adipoz doku, IL-6, resistin, TNF- $\alpha$  ve CRP gibi proenflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimine neden olmaktadır. Adipoz dokuda yer alan monosit kaynaklı makrofajlar, lokal olarak ve sistemik dolaşımda bulunan proenflamatuvar sitokinlerin oluşumunda kaynak teşkil edebilirler (20). Adipoz doku, leptin, PAI-1 ve anjiotensinojen gibi çeşitli moleküllerin kaynağıdır ve direkt olarak oksidatif hasar ve vasküler enflamasyonla ilişkilidir (53).

Plazmadaki hs-CRP seviyeleri, insülin direnci görülen obez bireylerde artma eğilimindedir. Artmış hs-CRP seviyeleri de KVH ve diyabetin bir predüktörüdür (53). CRP, akut hücre ya da doku hasarı, enfeksiyon, hipersensitivite reaksiyonları gibi enflamatuvar uyarı, nekroz, travma ve bazen de gebelik sürecinde

salgılanan bir akut faz reaktanıdır (18). CRP'nin özellikle IL-6 başta olmak üzere enflamatuvar sitokinlere yanıt olarak hepatositlerce sentezlendiği bilinmektedir. Son dönemdeki bazı araştırmalarda, aterosklerozun enflamatuvar bir hastalık olduğu ve dolaşımda bu enflamasyonun kanıtı moleküllerin tayin edilmesinin, KVH'ların erken tanısını sağlayacağı belirtilmiştir (19). 2003 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ile Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından, hs-CRP ölçümünün enflamasyonun duyarlı bir göstergesi olduğu ve kardiyovasküler risk değerlendirmesinde diğer kanıtlanmış risk faktörlerine ilave edilebileceği açıklanmıştır (18). Son bulgular, hs-CRP seviyesinin MetS'un prognozu hakkında da yararlı bilgi verdiğini göstermektedir. Ayrıca hs-CRP seviyesi, MetS'un tanı kriterlerinin sayısı arttıkça artış göstermektedir (22). Bununla birlikte, hs-CRP seviyesinin yıkıcı periodontal hastalıklarda, hastalığın seyri sürecinde kanda yükseldiği ve cep derinliği artışıyla pozitif yönde ilişkili olduğu da belirtilmiştir (25,26).

TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın, hücre içi insülin sinyalinin bozarak insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir. (58). TNF- $\alpha$  aynı zamanda insülin aracılı glukoz alımını da inhibe edebilir (53). İnsülin direncinin bir belirteci olan hiperinsülinemi, MetS durumunda IL-6 ve TNF- $\alpha$  proenflamatuvar sitokinlerinin sentezini arttırırken IL-4 ve IL-10 antienflamatuvar sitokinlerinin sentezini baskılar. Pro ve antienflamatuvar sitokinler arasındaki denge korunamaz ve düşük dereceli sistemik enflamasyon persiste kalır. TNF- $\alpha$  ve IL-6 insülin direncini indüklerken adiponektin ve eNO sentezini azaltır. Yüksek konsantrasyonda TNF- $\alpha$  ve IL-6, abdominal obeziteye sahip bireylerde sıklıkla gözlenen düşük plazma HDL, yüksek plazma LDL seviyeleri, hipertrigliseridemi ve glukoz intoleransı ile ilişkilidir (15).

IL-6'nın aşırı üretimi KVH, osteoporöz, artrit, tip 2 diyabet ve periodontal hastalıklarla ilişkilidir (71). Kadınlarda yapılan 4 yıllık bir takip çalışmasında CRP ve IL-6 seviyelerindeki artış, tip 2 diyabet gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (72). Visceral adipoz doku şiddetli obez ve diyabetik olmayanlarda, subkutanöz adipoz dokudan 2-3 kat fazla IL-6 salgılamaktadır. Ayrıca IL-6 hepatik trigliserit sekresyonunu arttırırken, adipoz lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesini azaltmaktadır. Bu nedenle IL-6, dolaşımdaki serbest yağ asitlerini arttırarak insülin direnci ile ilişkili obeziteyi etkiliyor olabilir (73).

MetS, ateroskleroz, diyabet ve insülin direnci gelişiminde, düşük dereceli enflamasyonun rolüne yönelik birkaç hipotez öne sürülmüştür (18,19):

- IL-6, insülinin sinyal iletimini etkileyerek insülin reseptörüne bağlanmasını engellemektedir.
- IL-6, kortikosteroid bağlayıcı globulin düzeyini azaltır. Böylece dolaşımdaki serbest kortizol seviyesi artar, insülin direnci ve MetS'un diğer komponentleri oluşur.
- IL-6, lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe ederek esterleşmemiş yağ asitlerinin konsantrasyonunu artırır. Bunun sonucu olarak dislipidemi ve insülin direnci meydana gelir.
- Adipoz dokudan IL-6 uyarısı ile TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi proenflamatuvar sitokinler salgılanır. TNF- $\alpha$  insülin aracılı glukoz kullanımını azaltır ve endotelial disfonksiyona yol açar.
- Proenflamatuvar sitokinler CRP'in yaptığı gibi, direkt olarak aterosklerozu başlatabilir. Bununla birlikte nükleer faktör  $\kappa$ B' yi (NF $\kappa$ B) indükleyerek adezyon molekülleri ve PAI-1' in salınması ile trombozu başlatırlar.
- CRP, aterosklerotik plak zemininde kompleman aktivasyonu ile mevcut inflamasyonu arttırmaktadır.

MetS'lu obez bireylerde CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8'in plazma seviyeleri MetS'lu olmayan obez bireylere oranla yüksek bulunmuştur (74). Sağlıklı bireylerde MetS'lu bireylere oranla, serumda daha yüksek IL-10 seviyesi ve daha düşük hs-CRP ve IL-6 seviyesi tespit edilmiştir (24). Deneysel hayvanlarda oluşturulan aterosklerotik lezyonlarda, IL-10'un önemli bir koruyucu etkiye de sahip olduğu gösterilmiştir (75). MetS'lu kadınlarda, sağlıklı kontrollere göre daha düşük IL-10 seviyeleri bulunmuştur. Obez bireylerde IL-10'un artması, devam eden proenflamatuvar sitokin üretimini inhibe ederek doğal immünitedeki IL-10 üretiminin düşük olmasına neden olur. IL-10 üretim kapasitesindeki bu azalma obez kadınların MetS'a yatkınlığını tanımlayabilir (76). MetS'lu ve tip 2 diyabetli bireylerde kanda IL-10 üretim kapasitesi düşük bulunmuştur (77). Glukoz

toleransının azalmasıyla birlikte IL-6 ve CRP plazma konsantrasyonlarında artma görülürken, adiponektin ve IL-10 konsantrasyonlarında anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (78).

Sonuç olarak, obezite ve MetS'daki proenflamatuvar durum aşırı kilo almından köken almaktadır. Proenflamatuvar durum, insülin direncini indükler ve oluşan bu direnç, serbest yağ asitlerinin konsantrasyonunu arttırıp, insülinin antienflamatuvar etkisini baskılayarak enflamasyonu tetikler (56).

#### **2.1.5.6. Protrombotik Durum**

Protrombotik durum, plazmada PAI-1 ve fibrinojen artışı ile karakterizedir ve MetS ile ilişkilidir. Fibrinojen, CRP gibi bir akut faz reaktandır ve yüksek sitokin seviyelerinin gözleendiği proenflamatuvar durumlarda artış gösterir (40). PAI-1; trombozis, fibrozis, insülin direnci ve obezite ile ilişkili proteolizis ve fibrinolizisin primer fizyolojik inhibitörüdür. Adipoz doku miktarında aşırı bir artış, bu dokudan yüksek seviyede PAI-1 salımına neden olur (79). Tip 2 diyabet varlığında da insülinin mitojenik etkisindeki yükselişe bağlı olarak bu molekülde gözlenen artış, protrombotik durumu meydana getirir (80). Fibrinojen ve hs-CRP konsantrasyonlarının KVH belirlemede etkili olduğu bilinmektedir. Bu iki molekülün konsantrasyonları ile genel ve viseral obezite ölçümleri arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir (81). Aynı zamanda endotel disfonksiyonu ve dislipideminin varlığı trombosit agregasyonunu tetiklemekte, dolayısıyla hem arteriyel hem de venöz sistemde trombozis riski daha da artmaktadır.

#### **2.2. Oksidatif Stres**

Oksidatif stres; protein, nükleik asit ve hücre membranlarında hasara neden olan, süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidrosil radikali gibi reaktif serbest oksijen türlerinin ortaya çıktığı ve bunu takiben oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulduğu bir durumdur (82,83).

##### **2.2.1. Serbest Radikaller**

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla paylaşılmamış elektron taşıyan, birçok fizyolojik ve patolojik süreçte üretilebilen oldukça aktif atom

veya moleküllerdir. Oldukça kararsız olan bu moleküller, çevrelerindeki moleküllerle hızlı bir şekilde reaksiyona girme ve son yörünge elektronlarını paylaşma eğilimindedirler (84). ROT ve serbest radikaller organizmada normal şartlarda sürekli oluşmaktadır. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden ( $O_2$ ) oluşan radikallerdir (85).  $O_2$  in kısmi indirgenmesinden, ROT olan hidroksil radikali ( $\cdot OH$ ) ve süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot -}$ ) oluşmaktadır. Dokularda süperoksit radikalının en önemli kaynağı, polimorfonükleer lökosit (PMNL) fonksiyonları sonucu üretilendir.  $\cdot OH$ , bilinen en reaktif radikaldir. DNA sarmallarında kırılmalara sebep olur ve gen mutasyonlarına neden olan hücre ölümlerine yol açar. Hidroksil radikalının sebep olduğu en önemli hasar, lipid peroksidasyonu (LPO) olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur.  $\cdot OH$  radikalının başlıca hedefi, hücre zarı su içermediğinden dolayı yağ asididir. Zar lipitlerinin peroksidasyonu zarın yapısını bozabilmekte ve geçirgenliğini artırıp hücre ölümüne sebep olabilmektedir (84).

Fizyolojik olarak serbest radikaller, endojen kaynaklı olarak indirgenme-yükseltgenme (redoks) tepkimelerinde mitokondriyal, endoplazmik ve nükleer elektron sistemlerinde, monosit ve nötrofillerin fagositozu gibi metabolik olaylar sırasında bol miktarda üretilirler. Patolojik olarak birçok malignite, diyabet, ateroskleroz ve nörodejeneratif hastalıkla ilişkili olan serbest radikallerin en zararlı biyolojik etkisi, hücre membranı ve yağ asitlerine saldırması ve LPO reaksiyon zincirini başlatarak, membran proteinlerine hasar verip yapısal ve işlevsel bozukluklara neden olmasıdır (86).

### **2.2.2. Antioksidanlar**

ROT'nin yarılanma ömürleri kısadır fakat başlattıkları serbest radikal zincir reaksiyonları ile doku hasarına neden olmaktadır. Dolayısı ile serbest radikallerin tetiklediği oksidatif hasara karşı savunma mekanizmaları harekete geçer. Bunlar; önleyici mekanizmalar, tamir mekanizmaları, fiziksel savunmalar ve antioksidan savunmalardır (84,85).

Antioksidan savunma; canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi oksitlenebilecek maddelerin oksidasyonunun önlenmesi veya geciktirilebilmesidir. Bu süreçte rol oynayan maddelere 'antioksidanlar' denir (87). Antioksidanlar tüm vücut sıvıları ve dokularda bulunurlar ve endojenöz olarak

oluşmuş serbest radikallere karşı koruma sağlarlar (88). Antioksidan fonksiyonlara sahip, biyolojik olarak önemli bileşikler rapor edilmiştir. Bunlardan bazıları; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT), nitrik oksit sentaz (NOS), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), melatonin, ko-enzim Q-10, vitamin C,E, askorbik asit,  $\alpha$ - tokoferol,  $\beta$ -karoten, ürik asit, albüminidir. Bu moleküller, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar şeklinde sınıflanabilir. Enzimatik antioksidanlar SOD, KAT ve GSH-Px enzimleridir. SOD'ın yapısında bakır, çinko ve manganez, GSH-Px'da selenyum iyonu ve KAT yapısında bakır ve çinko bulunduğundan bu enzimler metalloenzim olarak da adlandırılırlar (89). Hücre içi ortamın aksine hücre dışı ortamda gerçekleşen enzimatik olmayan antioksidan savunmadan ise E ve C vitamini, transferrin, seruloplazmin, albümin, bilirubin,  $\beta$ -karoten sorumludur. SOD, GSH-Px ve KAT enzimlerinden ayrı olarak E ve C vitamini de hücre içi antioksidan özelliğe sahiptir. Her ikisi de hücre membranlarındaki LPO zincir reaksiyonlarını kıran antioksidanlardır. Hücre içi ortamın aksine hücre dışı sıvılarda enzimatik antioksidan sistemin aktivitesi sınırlıdır (84,87).

Antioksidan bileşiklerin etki şekli ve etkinlik düzeyi oldukça farklıdır. Antioksidanlar; ROT ve nitrojen türlerinin temizlenmesi, oksidatif stresle hasarlanmış dokuların tamiri, diğer antioksidanların onarımı/yenilenmesi ve metal şelasyonu gibi farklı etki şekillerinden birini veya birkaçını ortaya koyarlar. İdeal bir antioksidan, bilinen bu etki şekillerinden çoğunu yerine getirebilir. Biyolojik sistemlerde oksidanların yıkımı ve oluşumu arasındaki denge, hücre ve dokunun biyolojik bütünlüğünün sürdürülmesinde önemlidir (90). Antioksidan sistemlerin, etki mekanizmalarına göre fonksiyonel sınıflaması ise Tablo 6'da gösterilmiştir (91).

**Tablo 6.** Antioksidan sistemlerin etki mekanizmalarına göre fonksiyonel sınıflaması, S lakshmi Sree ve ark. (2011)'den modifiye edilmiştir (91).

Molekül	Defans tipi	Etki mekanizması
Katalaz, GSH-Px ve serum transferaz	Önleyici antioksidanlar	Serbest radikal oluşumunu baskılar
Transferrin, albumin		Şelasyon ile metalin uzaklaştırılması
SOD, karotenoidler	Radikal süpürücü antioksidanlar	Aktif oksijenin yok edilmesi
Lipofilik: vitamin A,E, karotenoidler		Zincir başlangıcını inhibe etmek için radikallerin uzaklaştırılması
Hidrofilik: ürik asit, askorbik asit, albümin		
DNA tamir enzimleri, proteaz, transferaz, lipaz	Tamir	Yıkımın tamiri ve membranların yeniden düzenlenmesi

### 2.2.3. Total Antioksidan Kapasite

Hücrelerde, hücre membranlarında ve ekstrasellüler sıvılardaki antioksidanlar, aşırı ve uygun olmayan ROT üretimini nötralize etmek için artarlar. Kronik enflamasyon, sigara, zayıf antioksidan veya pro-oksidandan yüksek beslenme gibi oksidan durumlara karşı redoks dengesini düzenlerken, kan bu antioksidanların vücudun her bölgesine taşınmasında önemli bir rol üstlenir. Bu nedenle plazmadaki antioksidan durum, farklı bileşiklerin ve sistemik metabolik ilişkilerin etkileşimi sonucu meydana gelir. Antioksidanlar arasındaki bu etkileşim sonucu, bileşenlerin ROT'ne karşı tek başına yaptıkları koruyucu etkinin toplamından daha fazla bir antioksidan etki oluşmaktadır. Total antioksidan seviyesinin ölçümü, antioksidanların tek tek seviyelerinin ölçümünden daha değerli bilgiler verir. Ayrıca farklı antioksidanların serum ve plazma konsantrasyonlarının ölçümü zaman alıcı, pahalı ve karmaşık teknikler gerektirdiği için toplam antioksidan değeri veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (92,93).

### 2.2.4. Total Oksidan Durum

ROT, metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilerek organizmada zararlı oksidatif reaksiyonlar meydana getirirler. Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidatif mekanizmalarla uzaklaştırılırlar. Belli durumlarda, oksidanlardaki artış ve antioksidanlardaki azalma önlenemez ve oksidatif/antioksidatif denge oksidatif



durum yönünde artış gösterir. Oksidan moleküller, endojenöz olarak organizmada üretildiği gibi dış çevreden de alınabilir. Elektron transport zinciri ve oksidaz enzimlerin bazıları temel endojenöz ROT kaynaklarını oluştururlar. Farklı oksidan türlerin serum ve plazma konsantrasyonlarını ayrı ayrı ölçmek pratik değildir. Bunun yerine total oksidan durum, total peroksit, serum oksidasyon aktivitesi ve reaktif oksijen metabolitleri olarak da isimlendirilen total oksidatif stres ölçümü yaygınlaşmaktadır (94).

### 2.2.5. Oksidatif Stres İndeksi

Total oksidan durumun, total antioksidanlara bölünmesiyle elde edilen oransal bir indekstir. OSİ'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir (95).

$$\text{Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)} = \frac{\text{Total Oksidan Seviye (TOS)}}{\text{Total Antioksidan Seviye (TAS)}}$$

### 2.2.6. Oksidatif Stresin Metabolik Sendromdaki Rolü

Artmış oksidatif stresin MetS ve bileşenlerinin patolojisinde merkezi bir role sahip olduğu ortaya konmakla birlikte, bu hastalığın seyrinde kilit bir rol oynadığı söylenebilir. Oksijen metabolizmasındaki ROT, kısa ömürlü moleküllerdir ve gen ekspresyonu, sinyal iletimi gibi normal fizyolojik süreçte önemli bir role sahiptir. Sağlıklı koşullarda, ROT üretimi ile enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar tarafından eliminasyonu arasındaki denge optimal seviyede idame ettirilir. MetS gibi patolojik bir durumda artmış oksidan kapasite, azalmış antioksidan kapasite ile birleşince, oksidatif strese yol açan dengesiz bir çevre meydana getirir. Oksidatif stres sırasında karbonhidrat, lipid ve proteinlerin oksidasyonu artarak, hücre ve dokular üzerinde toksik etkiler ortaya çıkarken, ROT seviyelerinin de arttığı gösterilmiştir. Oksidatif stres, MetS'un mikro ve makrovasküler komplikasyonlarının temel mekanizması olarak tanımlanmıştır (32).

İnsülin, serbest yağ asidi ve glukoz seviyelerindeki artış ROT üretimini ve oksidatif stresi arttırabilir böylece strese duyarlı yolları aktive eder. Dönüşümlü olarak, hem insülin hareketi hem de sekresyonu bozularak tip 2 diyabetin seyri

kötüleſir. Oksidatif stresin, altta yatan insülin direnci, tip 2 diyabet ve KVH'nin ortak bir faktörü olması, tüm bu durumlardaki enflamasyonun varlığı ile açıklanabilir. Enflamasyonun, oksidatif stresin bir göstergesi olduğu bilinmektedir ve adezyon molekülleri ve interlökinler gibi enflamasyon mediyatörlerini oluſturan yollar, oksidatif stres tarafından indüklenmektedir (33).

Hiperglisemi, oksidatif stresi çeſitli mekanizmalarla indükleyebilir. Bunlar; glukoz oto-oksidasyonu, ileri glukasyon son ürünlerinin (İGSÜ) oluſumu, anormal araſidonik asit metabolizması, protein kinaz C aktivasyonu, NO sentaz aktivitesindeki artıſtır (96). Ayrıca, serbest radikallerin oluſumu ile sonuçlanan lipid peroksidasyonunu tetikler. Diyabette serbest radikallerin bir diğer kaynağı ise İGSÜ'dir. Bu ürünler reseptörleri ile enzimleri inaktive eder, yapılarını ve fonksiyonlarını deđiſtirir, serbest radikal oluſumunu tetikler ve nitrik oksitin antiproliferatif etkilerini bloke eder. İGSÜ, hücre içi oksidatif stresi arttırarak transkripsiyon faktör NF-κB'yi aktive eder. NF-κB, NO üretimini arttırır (97). Oksidatif stres, pankreatik β hücrelerinden insülin sekresyonunu ve kas ve adipoz dokudaki glukoz transportunu zayıflatır. Hücre içi sinyal yolunu deđiſtirerek insülin direncini indükler (34). Damar duvarında artmış oksidatif stres, hipertansiyon ve ateroskleroz patogenezinde yer alır. Bu ſekilde MetS ile de iliſkili olduğu düşünölmektedir (98).

MetS'lu bireylerde sistemik oksidatif stres, obez olmayan, normal lipidemik kontrollölere göre önemli derecede yüksektir. Ayrıca MetS'lu bireylerde HDL'nin antioksidatif aktivitesi zayıflamıſtır ve bu da artmış oksidatif stres ve insülin direnci ile iliſkilidir. Disfonksiyonel HDL alt grupları, MetS'lu bireylerde artmış oksidatif stres iliſkisinde temel bir rol oynamaktadır (99). Özellikle MetS bileſenlerinin varlığında obezite ile birlikte oksidatif stres ve adipokin seviyeleri giderek kötöleſen bir tablo sergilemektedir (100). Fazla kilolu ve MetS'lu çocuklarda, obezite ve MetS bileſenlerinin varlığı arttıkça oksidatif stresin de artıſ gösterdiği ve bu çocukların gelecekte KVH riskine sahip olabileceği saptanmıſtır (101). ATP III kriterlerine göre teſhis edilmiſ MetS ve oksidatif stres arasında güçlü bir iliſki olduğu bulunmuſtur. MetS'un önemli bileſenleri olan hiperglisemi ve enflamasyon, ROT üretimini arttırarak NADPH oksidazın aşırı aktivasyonu ile birlikte oksidatif streste artıſa neden olurlar (102). Akümüle yağ dokusundaki oksidatif stres, obezite ile

ilişkili MetS gelişimine şu olası mekanizmalarla katkıda bulunur: a) Artmış oksidatif stres adipokinlerin üretiminde düzensizliğe yol açar, b) ROS üretimindeki selektif artış, sistemik oksidatif stresin artmasına yol açar. Diyabetik olmayan bireylerde yağ akümülyasyonunun, sistemik oksidatif stres belirteçleriyle anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (98).

MetS'lu bireylerde total antioksidan kapasitenin de azaldığı gösterilmiştir (103,104). MetS'lularda gözlenen total antioksidan kapasitedeki azalma, enzimatik aktivitelerin ve vitamin E ve C seviyelerinin azalması sonucu meydana gelebilmektedir (103,105). Sağlıklı bir metabolik durumun yaratılması, oksidan/antioksidan durum dengesini sağlamada ilk basamaktır (102).

### **2.2.7. Oksidatif Stresin Periodontal Hastalık Patogenezinde Rolü**

Kronik periodontitiste doku yıkımını, ağırlıklı olarak spesifik bir grup bakteri ve ürünlerine karşı gelişen anormal plak cevabı yönlendirir. Bu tip konak cevabı; aşırı proteolitik enzim ve ROT üretimiyle ilişkili yüksek düzeyde enflamasyonla karakterizedir (106).

ROT'nin periodontal hastalıktaki rolü değerlendirildiğinde kollojende oluşan oksidasyona bağlı değişikliklerin, dokular içerisine nötrofil migrasyonunun gecikmesine neden olduğu ve dokuların ROT üretme potansiyelini arttırdığı, bu iki faktörün periodontal hastalık patogenezinde ön plana çıktığı düşünülmektedir. ROT'nin periodontal hastalıktaki üretim mekanizması; bakterilerin öldürülmesi ve sindirilmesinde yardımcı, bakteriyel fagositoz ile proteolitik enzimlerin ve immün düzenleyici bileşiklerin sekresyonu gibi olayların birleşimi olarak tanımlanan 'respiratuvar patlama' olayına dayanır. Bu işlem sırasında non-mitokondriyal oksidatif metabolizmada bir artış olur ve sonucunda lökositlerin NAD(P)H-oksidad kompleksini yoluyla  $O_2^-$  ve diğer ROT açığa çıkar. Ayrıca nötrofillerin aktivasyonu ve fagositozu sırasında fagozom içine salınan myeloperoksidaz enzimi de ROT'nin oluşmasında önemlidir (107,108).

Oksidatif stresin, kronik periodontitis patolojisinde önemli bir yer aldığına dair kanıtlar artmaktadır. Periodontitisli bireylerde periodontal sağlıklılara göre ROT'nin indüklediği doku hasarı tespit edilmiştir. Bu doku hasarı doğrudan oksidatif

strese, dolaylı olarak da NF-kB gibi redoksa duyarlı gen transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna ve proenflamatuvar sitokin/kemokin üretimine bağlı olarak gelişir. Sonuç olarak, periodontal enflamasyon, periferel vasküler yapıda tespit edilebilir düzeyde bir enflamatuvar cevap oluşumuna yol açmaktadır (106,108).

Periodontal hastalık sürecinde bağ dokusunun patolojik yıkımında ROT'nin etkinliği, konağın bakteriyel invazyona cevabının temeli olan nötrofil infiltrasyonuna dayanır. Periodontal dokuda OH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub><sup>-</sup> radikallerinin oluşumu, nötrofil ve makrofajların aktivasyonundan kaynak alır. O<sub>2</sub><sup>-</sup> radikalının, osteoklastik aktivite ve kemik rezorpsiyonuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. OH radikali ise; vazodilatasyon, NF-kB esaslı sinyal ileti yolları aracılığıyla IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ,  $\beta$ -interferon gibi proenflamatuvar sitokin salımı ve kemik rezorpsiyonu gibi birçok süreçle ilişkili olan LPO'na neden olur. Gelişen LPO zincirinde yağ asitleri, lipid peroksitlerinin primer ürünlerine ve sekonder metabolitlere dönüştürülür. Lipid peroksitlerin kontrolsüz üretimi, hücre bütünlüğüne ciddi hasar verebilecek düzeyde oksidatif stresle sonuçlanır (109,110). Enflamatuvar alanlarda LPO ürünlerinin aşırı üretimi nedeniyle antioksidan savunma sistemindeki bozukluk, periodontitis hastalarındaki oksidatif stresin yükselmesi ile ilişkili olabilir (111).

Kronik periodontitisli bireylerde serum, salya ve DOS total oksidan düzeyleri kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (109). Oksidatif stresin, periodontitisin şiddeti ve kemik yıkım belirteçleriyle yakından ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (112).

DOS ve plazma antioksidan konsantrasyonlarının kronik periodontitisli bireylerde anlamlı düzeyde daha düşük olduğu, bu durumun, periodontal bakterilere karşı gelişen konak cevabının indüklendiği düşük düzeyli sistemik enflamasyona bağlı olabileceği öne sürülmüştür (113). Periodontitis varlığında serum antioksidan düzeyleri değerlendirildiğinde, hastalığın şiddetindeki artışla serumdaki C vitamini, bilirubin ve total antioksidan kapasite düzeyleri arasında zıt bir ilişki belirlenmiştir. Serumdaki antioksidan konsantrasyonlarındaki artışın, periodontitis riskini göreceli olarak azalttığı ileri sürülmüştür (114).

Yapılan çalışmalarda, cerrahisiz periodontal tedavinin, TOS ve oksidize LDL seviyelerini düşürdüğü ve TAS'i arttırarak dolaşımdaki oksidatif streste azalma

sağladığı gösterilmiştir (115-117). Şiddetli kronik periodontitis hastalarında cerrahisiz periodontal tedavinin hemen ardından salya total antioksidan seviyesinde önemli bir azalma meydana gelmektedir (118).

Özetle; periodontitisli hastalarda pro-oksidatif durumdaki artış ve antioksidan kapasitedeki azalma, yüksek yağlı beslenme ile de şiddetlenebilen, insülin duyarlılığı başlangıcını kolaylaştırabilir. Diğer taraftan, periodontal olarak sağlıklı bireylerde MetS veya bileşenlerinden herhangi birinin varlığı, periodontal dokularda antioksidan kapasitenin azalıp, prooksidan durum oluşumuna neden olarak bakteriyel saldırılara karşı bu dokuların cevabını azaltabilir (34).

### **2.3. Periodontal Hastalık**

#### **2.3.1. Tanım, Sınıflandırma ve Epidemiyoloji**

Periodontal hastalık, primer olarak dental plaktaki bakteriler ve ürünlerinin neden olduğu, diş destek dokularında enflamatuvar durumla karakterize kronik, enfeksiyöz bir hastalıktır. Periodontal hastalık terimi gingivitis ve periodontitisi kapsar. (119).

Gingivitis, dental plak bakterilerine ve onların ürünlerine karşı diş çevresi yumuşak dokularında enflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Puberte, menstrüel siklus ve hamilelikte görülen hormonal değişiklikler ve bazı ilaçların kullanımı gingivitis gelişimini etkileyen faktörlerdendir (120-123).

Periodontitis ise dişi destekleyen periodontal ligament, alveoler kemik ve yumuşak dokularda enflamasyona bağlı yıkımla karakterizedir. Periodontitis bakterilere ve ürünlerine cevaben gelişen bir hastalık olmasına rağmen, hastalığın seyri konak doku cevabı ile düzenlenir. Genetik, kazanılmış ve çevresel faktörler, patojene karşı oluşan doku cevabını etkileyerek periodontitise yatkınlığı arttırabilirler (124).

Periodontal hastalıkların etyopatogenezinin anlaşılmasına yönelik yeni bilimsel bulgular, sınıflandırılmalarıyla ilgili birçok değişikliğe sebep olmuştur. Periodontal dokuları etkileyen hastalık ve durumları sınıflandırmaya yönelik, uluslararası düzeyde kabul gören yaklaşım ise Amerikan Periodontoloji Akademisi

tarafından (AAP) 1999'da (1999 International Workshop for the Classification of the Periodontal Diseases) ifade edilmiştir (Tablo.7) (125). Bu sınıflandırma sisteminde periodontal hastalığın etiyopatogenezinin anlaşılması, tedavinin bilimsel olarak değerlendirilmesi ve hekimlerin hasta sağlığını korumada organize olabilmesi amaçlanmıştır. Yine de bu sınıflandırma sistemi de evrensel olarak kabul görmemiştir ve periodontal hastalıkların etiyolojisinin ve patogenezinin tam olarak anlaşılmasıyla beraber bu sınıflandırma sisteminde de değişikliklerin yapılacağı düşünülmektedir (126,127).

**Tablo 7.** AAP periodontal hastalık sınıflandırması, 1999

<b>Gingival Hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-Plağa bağlı gingival hastalıklar</li><li>-Plağa bağlı olmayan gingival hastalıklar</li></ul>
<b>Kronik Periodontitis</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-Lokalize</li><li>-Generalize</li></ul>
<b>Agresif Periodontitis</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-Lokalize</li><li>-Generalize</li></ul>
<b>Sistemik Hastalıkların Bir Bulgusu Olarak Periodontitis</b>
<b>Nekrozitan Periodontal Hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-Nekrozitan ülseratif gingivitis</li><li>-Nekrozitan ülseratif periodontitis</li></ul>
<b>Periodonsiyum Apseleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-Gingival apse</li><li>-Periodontal apse</li><li>-Perikoronar apse</li></ul>
<b>Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitis</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-Endodontik-periodontal lezyon</li><li>-Periodontal-endodontik lezyon</li><li>-Kombine lezyon</li></ul>
<b>Gelişimsel ve Kazanılmış Deformiteler ve Durumlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-Plağa bağlı dişeti hastalıklarını veya periodontitisi predispoze eden, lokalize, dişle bağlı faktörler</li><li>-Dişin çevresindeki mukogingival deformiteler ve durumlar</li><li>-Dişsiz alandaki mukogingival deformiteler ve durumlar</li><li>-Okluzal travma</li></ul>

### 2.3.2. Kronik Periodontitis

Periodontitis, subgingival ve supragingival plak birikimiyle ilişkili olarak, diş destek dokuları olan periodontal ligament (PDL), alveol kemik ve yumuşak dokulardaki enflamasyon sonucu yıkım ile karakterizedir. Periodontitis varlığında cep ve diştaşı oluşumu, ataçman kaybı, dişeti çekilmesi birlikte gözlenir (128).

Kronik periodontitis dental plak mikroorganizmalarına karşı periodontal dokularda meydana gelen enflamatuvar bir cevaptır ve periodontal hastalıkların en sık gözlenen formudur. Hastalığın klinik görünümü, oluşan enflamatuvar cevabın yapısına, dolayısıyla bireyin immün duyarlılığına bağlıdır (129). Periodontal dokulardaki yıkım miktarı lokal, sistemik veya çevresel faktörler tarafından modifiye edilebilir. Dişin anatomik durumu veya dental restorasyonlar gibi lokal faktörler plak birikiminin artmasına neden olurken, diyabet gibi sistemik hastalıklar konak doku cevabında bozulmaya neden olarak periodontal doku yıkımını arttırabilir. Ayrıca sigara, stres gibi çevresel faktörler de konak dokunun plağa karşı cevabını olumsuz yönde etkileyebilir (119).

Kronik periodontitis etkilenen bölgenin miktarına göre generalize ve lokalize olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Etkilenen bölge  $\leq$  %30 ise lokalize form, etkilenen bölge  $\geq$  %30 ise generalize formdur. Ataçman kaybı miktarına göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç alt gruba ayrılır. Ataçman kaybı 1-2 mm ise hafif, 3-4 mm ise orta ve  $\geq$  5 mm ise şiddetli kronik periodontitis olarak adlandırılır (125).

Kronik periodontitisin yaygınlığı ve şiddeti, hastalığın ilerlemesinin değerlendirilmesinde önemli bir belirteçtir, ancak bununla birlikte hastalığın ilerleyişinin değerlendirilmesinde ve tedavi planının belirlenmesinde hastanın yaşı da dikkate alınmalıdır. Kronik periodontitisin klinik bulguları ve karakteristik özellikleri Tablo 8'de özetlenmiştir (130).

**Tablo 8.** Kronik periodontitisin klinik bulguları ve karakteristik özellikleri

1. Prevalansı erişkinlerde daha yüksektir, ancak çocuklarda ve gençlerde de görülebilir.
2. Periodontal yıkım miktarı oral hijyen ve mevcut plak miktarıyla uyumludur.
3. Lokal predispozan faktörler ve sigara, stres, diyabet gibi sistemik risk faktörleri konak cevabını olumsuz yönde etkileyebilir.
4. Subgingival diş taşı varlığı yaygın bir bulgudur.
5. Mikrobiyal plak kompozisyonu değişkendir.
6. Etkilenen alan %30'dan az ise 'lokalize', fazla ise 'generalize' kronik periodontitis olarak sınıflandırılır.
7. Hastalığın şiddetine göre 'hafif', 'orta düzeyde' ve 'şiddetli' olarak da sınıflandırılabilir.
8. Etiyolojik faktör mikrobiyal dental plaktır, ancak konak faktörleri hastalığın patogenezini ve ilerleyişini etkiler.
9. Hastalığın ilerleyişi ancak tekrarlanan klinik muayenelerle anlaşılabilir.

### 2.3.3. Periodontal Hastalık Patogenezi

Diş destek dokularında temel olarak bir grup bakterinin neden olduğu bilinen enflamatuvar durumla karakterize periodontal hastalığın etyolojisini değerlendirmeye yönelik araştırmalar 1880-1920'li yıllara kadar uzanmaktadır. Periodontal hastalığın bakteriler tarafından oluşturulduğu fikri ilk olarak 1882 yılında ileri sürülmüştür. 1900'lü yılların ortalarında dental plağın içerdiği bakterilerin kümülatif etkisinin periodontitise neden olduğu yaygın olarak kabul görmüştür. 1960'lı yıllarda periodontal hastalığı olan alandaki dental plağın, sağlıklı alana göre farklı morfolojide bakteri içerdiği belirlenmiştir. Daha sonraki yıllarda ise analiz yöntemlerindeki ilerlemeyle birlikte periodontal mikroorganizmaların izolasyonu, kültürü ve tanımlanması sağlanmıştır. Böylece periodontal hastalığın açık olarak dental plak patojenitesi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ancak bazı bireylerde yoğun dental plak ve diştaşı birikimine karşı gingivitis gelişmesine rağmen periodontitise geçişin olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca, periodontitis tanısı konulmuş bireylerde periodontal hastalığın şiddeti ağzın her yerinde aynı değildir; bazı bölgelerde şiddetli ataçman kaybı gözlenirken, bazı bölgeler hastalıktan etkilenmeyebilir. Bu bulgular mikrobiyal dental plağın değişik patojenik potansiyelleri olabileceğini düşündürmüştür (131).

Subgingival mikrobiyal kompozisyonun yapısını belirleyen temel faktör konak cevabıdır. Sağlıklı periodontal doku ve periodontitis arasındaki mikrobiyal açıdan en büyük farklılık kırmızı kompleks bakterilerinin prevalansı ve miktarı ile



ilişkili bulunmuştur. Periodontitisli bireylerde kırmızı kompleks bakterileri olan *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*) ve *Trepenoma denticola* miktarındaki artışın yanısıra, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, *Eubacterium nodatum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* ve *Streptococcus intermedius* gibi bakterilerin de periodontal hastalık patogenezinde katıldığı tespit edilmiştir (78).

### 2.3.3.1. Periodontal Hastalık Patogenez Basamakları

Kronik periodontitis gelişiminin histolojik ve immünohistolojik özelliklerinin tanımlanması sadece hastalık patogenezinin anlaşılmasında değil, aynı zamanda hastalığın tedavi alternatiflerinin belirlenmesinde de önemli rol oynar (132). Periodontal hastalık patogenezi Page ve Schroeder tarafından histopatolojik olarak 4 aşamada incelenmiştir (133).

#### 1. Başlangıç Lezyonu

#### 2. Erken Lezyon

#### 3. Yerleşmiş Lezyon

#### 4. İlerlemiş Lezyon

**1. Başlangıç Lezyonu:** Dental plak birikimini takiben 4 gün içerisinde meydana gelir. Klinik olarak gözlenmez ve plağa karşı akut bir inflamatuvar cevap ile karakterizedir. Gingival sulkusta lokalizedir ve bağlantı epitelinin bir kısmı ile bağ dokunun en koronal bölgesi etkilenmiştir. Gingival enflamasyonla ilişkili ilk değişiklikler; vasküler dilatasyon ve kan akışındaki artıştır. Birleşim epiteli ve gingival sulkusa PMNL göçü izlenir. Enflamatuvar infiltrat % 5-10 oranında yer kaplamaktadır. Kollojen kaybı bu alanda lokalizedir ve infiltrat alanı serum proteinleri ve itihabi hücrelerle doludur.

**2. Erken Lezyon:** Plak birikimini takiben 4-7 günde ortaya çıkar. Başlangıç lezyonunda konak defans mekanizmalarının enfeksiyonu ortadan kaldıramaması sonucu meydana gelir. Bu aşamada kapiller proliferasyon, retepegler arası kapiller artış ve buna bağlı eritem görülür. Bu aşamada sondlamada kanama ve sonuç olarak

gingivitis tablosu ortaya çıkar. Kollojen yıkım miktarı % 70 oranına ulaşır. Birleşim epiteli altındaki bağ dokusunda yoğun lenfosit infiltrasyonu görülür. Bu lenfositlerin yaklaşık % 75'ini T hücreleri oluşturur. Lenfositlerin yanısıra nötrofil, makrofaj, plazma hücreleri ve mast hücreleri görülebilir. Birleşim epitelinde retepeg oluşumu gözlenmeye başlar.

**3. Yerleşmiş Lezyon:** Plak oluşumunu takiben 14-21 günde gözlenir. Bu lezyon kronik gingivitis olarak da adlandırılır. Bu aşamada kan damarları genişlemiş ve dolgunlaşmıştır. Venöz dolaşım bozulmakla birlikte, kan akımında yavaşlama gözlenmektedir. Eritrositlerin bağ dokuya geçişi ve hemoglobinin yıkımına bağlı olarak dişetinde renk değişikliği oluşur. Yoğun plazma hücre infiltrasyonu, yerleşik lezyonun primer karakteristik özelliğidir. Birleşim epitelinde interselüler alanlar genişlemiştir ve granüler, hücresel debrisle doludur. Birleşim epitelinde meydana gelen rete pegler bağ dokusunun içerisine doğru uzamıştır. Ayrıca bu aşamada bazal laminanın bazı alanlarında da bozulmalar gözlenir. Bağ dokudaki kolajen lifler bozulmuştur ve bu alanları plazma hücresi, nötrofil, lenfosit, monosit ve mast hücrelerinden oluşan infiltrat doldurmuştur. Kollojen yıkımı devam etmesine rağmen yerleşmiş lezyonda kemik yıkımı gözlenmez.

**4. İlerlemiş Lezyon:** Yerleşmiş lezyonun alveoler kemiğe ilerlemesiyle karakterizedir. Plazma hücresi, lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu devam eder. Bu aşamada periodontal cep formasyonu ve cep epitelinde ülserasyonlar gözlenir. Gingivitisten periodontitise geçiş olarak kabul edilen bu aşamada, temel değişiklik, T hücrelerin yerini B hücrelere bırakmasıdır (134).

Gingivitis lezyonlarının periodontitise hangi mekanizmalarla ve nasıl ilerlediği net olarak bilinmemektedir. Ancak periodontitisten önce gingivitis oluşumu gözlenmesine rağmen, her gingivitis periodontitis ile sonuçlanmaz.

Periodontitis gingivitisten klinik olarak, bağ doku ataçman kaybı varlığı ile ayrılır. PDL ve alveolar kemikte yıkım gözlenir. Epitelyal ataçman kök yüzeyi boyunca apikale doğru migrasyon gösterir ve kemikte rezorpsiyon meydana gelir. Histopatolojik olarak periodontitis lezyonunda plazma hücreleri baskındır (119). Bakterilerin konak üzerindeki direkt ve dolaylı etkileri, konak doku cevabı, periodontitisi predispoze eden genetik faktörler ve/veya sigara gibi çevresel faktörler,

periodontitise ilerleyişte belirleyici rol oynamaktadır (135). Periodontal hastalık patogenezinde temel olarak gram (-) anaerob bakteriler etkin olmasına rağmen, hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde konak doku cevabının önemli olduğu ortaya konmuştur. Buna göre; birçok sistemik durum ve hastalığın konak doku cevabını etkileyerek periodontal hastalığa yatkınlığı arttırabileceği ve periodontal enfeksiyonun da bazı sistemik hastalıklar için bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür (78).

### **2.3.3.2. Periodontal Hastalık Patogenezinde Sitokinlerin Rolü**

Patojene karşı gelişen immün cevabın tipi, hastalığa karşı direnç ve duyarlılığın belirlenmesinde önemlidir. Lokal olarak indüklenen sitokinler, komşu bölgelerdeki hücreler üzerine olan farklı etkileri ile konak cevabının immünopatolojisinde hayati bir rol oynar. Sitokinler; immün sistemde, hematopoeziste, hücre aktivasyonu, çoğalması ve farklılaşmasında, enflamatuvar süreçte ve doku iyileşmesinde hücreler arası iletişimi sağlayan, cevabın şiddet ve süresini belirleyen, düşük molekül ağırlıklı proteinler olup temel kaynağı T hücreleri ve makrofajlar olmakla birlikte pek çok hücre tarafından üretilirler (23).

Th hücreleri, sitokin profillerine göre Th1 ve Th2 olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar. Th1 immün cevabı, IL-12, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinleri içerir ve hücrel immün cevap oluşumunu indükler. Buna karşın IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13, Th2 cevap oluşumunda rol alırlar ve B hücresi büyüme ve farklılaşmasında görevli moleküllerin üretimini uyararak humoral immünitinin oluşumunu sağlarlar. Hem Th1 hem de Th2 sitokinleri kendi T hücre alt grubunun büyüme ve farklılaşmasını uyarırlar. Aynı zamanda Th1 ve Th2 hücrelerinden üretilen sitokinler birbirleri üzerinde inhibitör etkiye sahiptirler (136,137). Periodontal hastalıklı alanlardan izole edilen T lenfositlerin IFN-  $\gamma$ , IL-6 ve IL-13 ürettiği, ancak IL-2, IL-4 ve IL-5 üretimi yapmadığı tespit edilmiş ve sitokin salımının Th1 ve Th2 hücre profiline bağlı olarak meydana geldiği sonucuna varılmıştır (138).

Periodontal hastalıkta bakteriler bakteriyel endotoksinler, kemotaktik peptitler ve organik asitler gibi ürünler salgılar. Enflamasyon, epitelyal cep tabanında ülserasyonlara ve bu bileşiklerin gingival dokulara geçişine neden olur (139).

Böylece konak cevabı daha fazla stimüle olur, matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi konak enzimlerinin aktivasyonu ve IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, PGE<sub>2</sub> gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin salımı artar. Bu olaylar zinciri, sonuçta periodontal dokuların yıkımına neden olur. Periodontitisli bireylerde, özellikle periodontal yıkımın şiddetli olduğu durumlarda serumdaki enflamatuvar mediyatörlerin arttığını gösteren birçok çalışma vardır (23,140). Ayrıca, periodontal tedaviyi takiben, serumda IL-6, TNF- $\alpha$  ve CRP gibi enflamatuvar mediyatör düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir. Bu durum enflamasyonun sadece oral kaviteyle sınırlı kalmadığını göstermektedir (141,142).

IL-1, enflamatuvar cevabın temel mediyatörüdür. Makrofajlar, endotelial hücreler, B hücreleri, fibroblastlar, epitel hücreleri ve osteoblastlar gibi farklı hücre tipleri tarafından üretilir. Mikroorganizmalara, bakteriyel toksinlere, kompleman komponentlerine veya doku hasarına cevaben salınır. IL-1 kendi üretimini düzenleyen/baskılayan sitokin ağının bir parçasıdır ve en önemli fonksiyonlarından biri diğer sitokinlerin üretimini indüklemesidir (23).

TNF- $\alpha$ , mononükleer fagositler üzerine etki ederek IL-1 sekresyonunu artırır. Temel fonksiyonu nötrofillerin ve monositlerin enfeksiyon alanına toplanmasını uyarmaktır (143). TNF- $\alpha$ , vasküler endotelial hücrelerden adezyon moleküllerinin salımına yol açarak başta nötrofiller olmak üzere, monosit ve lenfositlerin endotel yüzeyine yapışmasını sağlar. Aynı zamanda endotel hücreleri ve makrofajlardan kemokin salımına neden olarak lökosit kemotaksisini uyarır (144).

B-lenfositler, monosit ve makrofajlar, keratinositler, endotelial hücreler ve fibroblastlar gibi çeşitli hücrelerden üretilen IL-6, multifonksiyonel bir sitokin olup, esas olarak B hücrelerinin plazma hücresi üreten immünooglobulinlere farklılaşmasında görev alır. IL-6 olgunlaşmış normal hücreler tarafından spontan olarak üretilmez; genellikle sekresyonu, bakteriyel LPS veya IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinler tarafından oluşturulan bir uyarı gerektirir (145). LPS miktarındaki artışın, makrofaj ve fibroblastlardan IL-6, IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi enflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimine neden olarak periodontitisin ilerlemesinde rol oynadığı belirtilmiştir. Bakteriyel toksinlerle mononükleer fagositik hücrelerin ilişkisi, enflamatuvar sürecin aktivasyonu ile sonuçlanarak; IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$  ve PGE<sub>2</sub>' nin sentezi ve

sekresyonuna neden olur (146). IL-6, akut faz proteinlerinin sentezini uyararak sistemik enflamasyonun etkisini artırır. B lenfositler ve plazma hücrelerinin, periodontitisteki hücresel infiltratın önemli bir bileşeni olması nedeni ile bu dokularda IL-6 üretimini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucu, kronik periodontitis enflame gingival dokularında IL-6 üreten hücrelerde artış, cep derinliği ve hastalığın aktif olduğu alanlarda kanama ile ilişkili DOS IL-6 seviyesinde artış, enflame dokuların hem lenfoid hem de lenfoid olmayan hücrelerinde IL-6 mRNA tespiti ve yüksek seviyede lokal IL-6 seviyeleri ile ilişkili lokal B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaştığı gösterilmiştir (147). IL-6, tek başına veya IL-1 gibi sitokinlerle sinerjistik olarak kemik rezorpsiyonunu tetikler. Kemik oluşumunda doza bağlı bir inhibisyon meydana getirdiği de gösterilmiştir (145). Periodontal tedaviyi takiben serum IL-6 ve CRP seviyelerinin azaldığı gözlemlenmiştir (148-150).

IL-6'nın aksine IL-10, immün ve enflamatuvar cevabın baskılanmasında önemli bir role sahiptir. T ve B hücreleri ile monosit ve makrofajların aktivasyonundan sonra üretilir. Makrofajların antijen sunma kapasitesini inhibe ederek, antijene özgü T hücre cevabını baskılar. IL-1 $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 gibi monosit kaynaklı proenflamatuvar sitokinlerin sentezi IL-10 tarafından inhibe edilir. Gecikmiş tip hipersensivite reaksiyonlarını baskımlarken Th2 cevabını tetikler (23). Bununla birlikte, periodontal hastalığa sahip bireylerde *P. gingivalis*'e karşı immün cevabın aktivasyonu, IL-10 sekresyonundan sorumlu reaktif T hücrelerinin üretimine neden olur (151). IL-10 vasküler sistem üzerinde lökosit-endotelyal hücre ilişkilerini inhibe ederek anti-enflamatuvar etkisini gösterir (152). IL-10 mRNA salımındaki artış periodontal hastalık ile ilişkili bulunmuştur (31). Azalmış IL-10 seviyeleri, diyabetik bireylerde görülen periodontal yıkımda önemli bir rol oynamaktadır (153). Serum IL-10 seviyeleri ile sondlamada kanama, cep derinliği ve ataçman kaybı arasında doza bağımlı, negatif bir ilişki tespit edilmiştir (30). Periodontal hastalığa sahip dişlerden alınan DOS örneklerinde, sağlıklı alanlara kıyasla, IL-10 konsantrasyonunun düşük olduğu ve tedaviyi takiben artış gösterdiği bulunmuştur (154). Bu bulguya zıt olarak, IL-10 sadece periodontitis hastalarının DOS'larında tespit edilmiş ve periodontal tedaviyi takiben total miktarında azalma olduğu gösterilmiştir (155). Kronik periodontitisin indüklendiği bir hayvan

çalışmasında, enflame dişetinde, IL-10 üreten CD4<sup>+</sup> T hücre sayısında artış olduğu gösterilmiştir (29).

#### 2.4. Salya

Salya hafif asidik, mukoseröz, ekzokrin bir sıvıdır (156). Salya sekresyonu oral dokuların fizyolojik konumda kalmasını sağladığı için koruyucu tabiattadır. Oral yüzeylerdeki bakterileri mekanik olarak temizlemesi, bakteriler tarafından üretilen asitleri tamponlaması ve bakteriyel aktiviteyi kontrol etmesi ile plak üzerinde önemli bir etki oluşturmaktadır (157).

Total salya; parotis, submandibuler, sublingual gibi major tükürük bezleri ve minör tükürük bezlerinden salınan salyanın bakteri, hücre döküntüleri, dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve yiyecek artıkları ile karışımıdır. Uyarılmamış tükürük akışı sırasında, sekresyonun % 20'si parotis, % 65'i submandibuler, %7-8'i sublingual ve % 10'dan azı minör bezlerden gerçekleşmektedir. Sekresyon seröz, müköz ve karışık olarak sınıflanabilir. Seröz sekresyonlar temel olarak parotis bezinden, müköz sekresyonlar minör bezlerden ve seröz-müköz karışık sekresyonlar ise sublingual ve submandibuler bezlerden üretilirler. Günlük total salya miktarı 1000-1500 ml'dir. Salyanın akış oranında büyük ölçüde bireysel farklılıklar vardır. Gün içerisinde hızında düşüşlerle birlikte pik yaptığı zaman dilimleri görülmektedir. Buna, sirkadyan ritim denilmektedir. Sirkadyan akış değişiklikleri, sadece akış hızını değil aynı zamanda, elektrolit ve proteinler gibi salya bileşenlerinin konsantrasyonlarını da etkiler. Uyarılmamış salya akış hızı gün içerisinde yaklaşık olarak 0,1 ml/dk'dır. Sabah saatlerinde ise bu oran ortalama 0,3 ml/dk'dır. Uykuda ise neredeyse hiç yoktur. Uyarılmış salyada kabul edilen standart akış hızı minimum 0,2 ml/dk olmakla birlikte maksimum akış oranı 7 ml/dk'dır. Stimüle salyanın, günlük salya üretiminin % 80-90'ını oluşturduğu rapor edilmiştir. Uyarı 3 şekilde gerçekleşebilir; çiğneme gibi mekanik bir etki ile asit gibi bir uyarıcı ile tatma duyusu uyarılarak ve koklama ile (156). Uyarının tipi ve süresi, günlük diyet, cinsiyet, yaş, gün içindeki zaman farklılıkları, sigara, ağrı, irritasyon, yorgunluk, enfeksiyonlar, stres, tükürük bezi hastalıkları, radyasyon, diyabet, anemi, kullanılan ilaçlar salya akış hızını etkileyen faktörlerdir (157). Uyarılmamış salya tat, çiğneme veya mekanik stimülasyon olmaksızın toplanır. Uyarılmamış salya akış oranı en çok, hidrasyon

derecesinden etkilenirken koku uyarını, ışığa maruz kalma, vücut pozisyonu, mevsimsel ve günlük faktörlerden de etkilenebilir. Total salyayı toplamanın en uygun yolu, salyanın alt dudaktan akışına izin verilmesi veya tükürtme metodlarıdır (158). Uyarılmış salya, uyarı için kullanılan yabancı maddelerin PH'ı değiştirmesi, salya sekresyonunun su fazını stimüle etmesi ve buna bağlı ilgili proteinlerin konsantrasyonlarında dilüsyon meydana getirmesi gibi nedenlerden ötürü diagnostik uygulamalarda çok kullanışlı değildir (159). Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli bireylerde salya sekresyonunun anlamlı derecede azaldığı, salya protein konsantrasyonunun arttığı ve iyon içeriğinin değiştiği gösterilmiştir (160). Yine başka bir çalışmada, diyabet ve hipertansiyon hastalarında hem uyarılmış hem de uyarılmamış salyanın üretiminde azalma olduğu belirtilmiştir (161).

Salya % 90 su ve % 1 oranında organik ve inorganik maddelerden oluşur. Salgılanmadan önce hafif asidiktir, bezden salgılandıktan sonra CO<sub>2</sub> kaybına bağlı olarak hafifçe bazikleşmeye başlar. Salgılanma hızı arttıkça CO<sub>2</sub> kaybı ve bikarbonat yoğunluğunun artması ile salya daha da bazikleşir, pH 7,8'e yükselir. Salyada, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, bikarbonat ve fosfat gibi çeşitli elektrolitlerle birlikte, immüoglobulinler, proteinler, enzimler ve müsinin yanı sıra, üre ve amonyak gibi nitrojenöz ürünler de bulunmaktadır (Tablo 9). Bu bileşenler çeşitli fonksiyonlarla ilgili görev alırlar: (1) Bikarbonat, fosfat ve üre pH'nın düzenlenmesine ve salyanın tamponlama kapasitesine etki ederler; (2) Protein ve müsinler oral mikroorganizmaların bağlanmasına, temizlenmesine yardım eder ve dental plak metabolizmasında görev alır; (3) Kalsiyum ve fosfat demineralizasyon ve remineralizasyonu düzenler, diş yüzeyine çökelen glikoprotein örtü yardımı ile dişlerden iyonların ayrılmasını engeller; (4) İmmüoglobulinler, protein ve enzimler antibakteriyel etki gösterir.

**Tablo 9.** Salya bileşenleri, Kaufman ve Lamster (2002)'den modifiye edilmiştir.

<b>TOTAL SALYA</b>	
<b>Salya bezleri</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Su</li><li>• Proteinler</li><li>• Elektrolitler</li><li>• Organik moleküller</li></ul>
<b>Kan</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• İntra-oral kanama</li><li>• DOS</li><li>• Serum ve hücreler</li></ul>
<b>Mikrobiyat</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Oral bakteriler</li><li>• Virüsler</li><li>• Mantarlar</li></ul>
<b>Dış faktörler</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Yiyecek</li><li>• Diş macunu</li><li>• Ağız gargarası</li></ul>
<b>Ek sıvılar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bronşiyal</li><li>• Nazal</li></ul>
<b>Sıralı hücreler</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Epitelyal keratinler</li></ul>

Salyanın fonksiyonları, oral sağlığın idame ettirilmesi ve uygun bir ekolojik dengenin meydana getirilmesi açısından 5 grupta sınıflanabilir: (1) Lubrikasyon ve koruma, (2) Tamponlama ve temizleme, (3) Diş bütünlüğünün idamesi, (4) Antibakteriyel aktivite, (5) Tat alma ve sindirim (156). Salyanın tüm fonksiyonları ve görev alan bileşenleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Salyanın temel fonksiyonları, Kaufman ve Lamster (2002) ve Carranza ve Bulkacz (2006) dan modifiye edilmiştir.

<b>Fonksiyonlar</b>	<b>Salya Bileşenleri</b>
<b>Lubrikasyon</b>	Glikoproteinler, müsünler
<b>Antimikrobiyal</b>	Amilaz, defensin, lizozim, IgA, laktoperoksidaz,
<b>Büyüme Faktörleri</b>	Epidermal büyüme faktörü, transforming büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü
<b>Mukozal Bütünlük</b>	Müsünler, elektrolitler, su
<b>Tamponlama</b>	Bikarbonat, fosfat iyonları, proteinler
<b>Temizleme</b>	Fiziksel akış
<b>Fiziksel Koruma</b>	Glikoproteinler, mukoidler
<b>Remineralizasyon</b>	Kalsiyum, fosfat, staterin
<b>Gıdaların Hazırlanması</b>	Su, müsün



Tükürük akışı kesildiğinde 2 hafta içerisinde oral mikroflora, gram (-) türler yönünde değişmeye başlar ve takibinde solunum yoluna yayılarak pulmoner hastalıklara neden olabilir. Bu, salyanın genel sağlığın idamesindeki önemli rolüne bir örnektir (162). Periodontal patolojideki rolünde ise salya plak başlangıcı, maturasyonu ve metabolizması üzerinde büyük bir etki göstermektedir. Salya akışı ve içeriği, dışta oluşumunu ve periodontal hastalığı etkilemektedir. Tükürük bezlerinin alındığı deneysel hayvan çalışmalarında çürük ve periodontal hastalık insidansının arttığı ve yara iyileşmesinin geciktiği gösterilmiştir. İnsanlarda, tükürük bezi sekresyonundaki azalmanın sonucu olarak, inflamatuvar gingival hastalıklar ve servikal ya da sement çürüğü ile ilişkili hızlı diş yıkımında artış ortaya çıkabilmektedir (157).

Salya bileşenlerini ve fonksiyonlarını araştıran pek çok çalışma, lokal ve sistemik hastalıkların teşhis, tedavi ve önlenmesi için yapılmaktadır. Basit invaziv olmayan yöntemlerle toplanan salya örnekleri emosyonel, hormonal, immunolojik, nörolojik durumları ve beslenme-metabolik etkileri değerlendirmek için incelenebilir (156). Normal bileşeninde olmayan bazı moleküller kapiller bariyerler, intersiyel alanlar, asiner ve duktal hücrelerin membranları yoluyla serumdan salyaya geçebilirler. Serum bileşenleri de DOS ile salyaya ulaşabilir. Bu durum belli patolojilerin teşhisinde salyanın kullanımını artırır (163). Bununla birlikte, lokalize doğası ve oral kavite içerisinde periodontal lezyonlara yakınlığı nedeniyle salya, hastalık sürecinin protein biyomarkırları ve mikrobiyal ölçümleri için kullanılabilir doğal bir biyolojik sıvıdır (164). Salyadaki çeşitli belirteçler, periodontal hastalık için diagnostik testler olarak değerlendirilebilir. Hastalığın başlangıcı ve şiddeti ile ilgili riskin tahmininde ve hastalık seyrinin görüntülenmesinde salya bileşenlerinin analizi anlamlı sonuçlar vermektedir. Salya belirteçleri ve periodontal hastalığın klinik özellikleri arasındaki ilişki enflamasyon, kollojen yıkımı ve kemik turn-overi gibi periodontitisin üç farklı yönü ile değerlendirilebilir (165). DOS ve subgingival plak kaynaklı faktörler, spesifik salyaya kıyasla total salyada daha fazla bulunur. Bu nedenle total salyanın analizi periodontal hastalıkların incelenmesi açısından daha önemlidir. Yine salya antioksidanları açısından da total salya; DOS, immün hücreler ve doku metabolitleri içerdiği için, periodontal hastalıklarla daha fazla ilişkilidir (166). Salya

antioksidanları için, dolaşımdan pasif difüzyon ile geçmesinden ziyade, aktif bir sekresyon sisteminin mevcut olduğu düşünülebilir. Uyarılmış salya, daha düşük konsantrasyonlarda antioksidan içermesine rağmen, akış hızı göz önünde bulundurulduğunda antioksidan kapasitesi uyarılmamış salyadan daha yüksektir. Bununla birlikte, uyarılmamış bir akış esas intraoral durumu içerir ve salya antioksidan bileşenlerinin daha doğru analizine olanak verir. Stimülasyon, periodontal cepten dişeti oluşu sıvısı çıkışını arttırarak salyadaki antioksidan konsantrasyonunun yükselmesine neden olabilir (88). Periodontal hastalığa sahip bireylerden toplanan uyarılmamış salyada, sağlıklı bireylere oranla antioksidan üretiminin anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (113). Literatür, sağlıklı bireylere göre periodontitisli bireylerde salya enzim konsantrasyonlarının daha yüksek olduğunu desteklemektedir. Bunun nedeni, periodontal hastalığa bağlı olarak PMNL'lerin ve bakterilerin etkileri ile bağ dokusu yıkımının etkileridir. Araşidonik asit metabolitleri, proenflamatuvar sitokinler gibi periodontal hastalığın patogeneğinde önemli yeri olan ve DOS'da tanımlanan konak enflamatuvar mediatörleri de salyada araştırılmaktadır (166). Periodontitisli bireylerde salyada IL-1 $\beta$  ve IL-6 seviyelerinin arttığı belirtilmiştir (167,168). Çalışmalar, konak cevabındaki salya biyomarkırları ve periodontal hastalığıdaki patojenler arasında ilişki olduğunu göstermiştir (169-171).

## **2.5. Metabolik Sendrom ve Periodontal Hastalık Arasındaki İlişkide Olası Mekanizmalar**

Metabolik sendrom ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi değerlendiren birçok çalışmada; cep varlığı, periodontal hastalığın şiddeti, dağılımı ve alveoler kemik kaybı ile MetS ve komponentleri arasında ilişki gösterilmiştir (3,5,6,8-11,13,172).

Bu çalışmalar ve bulgulardan yola çıkarak MetS ve periodontal enfeksiyon arasındaki ilişkide rol alabilecek çeşitli mekanizmalar, aşağıdaki bölümlerde anlatılacaktır.

### 2.5.1. Obezite ve Periodontal Hastalık

Obezite, adipoz dokuda aşırı veya anormal seviyede yağ birikimi ile karakterizedir (173). Obezitede subklinik enflamatuvar cevap, çok az klinik semptom gösterirken, serumda akut faz proteinleri, özellikle IL-6, TNF- $\alpha$  gibi proenflamatuvar sitokinler ve lökosit seviyelerinde artış görülür. Bu enflamatuvar mediatörlerin artışı, adipoz dokunun endokrin aktivitesi sonucu meydana gelir (173). Adipoz dokuda yüksek miktarda trigliserit varlığı, daha geniş adipositlerin oluşumuna neden olarak hücrel stres cevabını başlatır ve enflamatuvar sinyal yolları aktive olur. Serumda serbest yağ asidi miktarının artması ve serbest yağ asidi yıkım ürünleri, proenflamatuvar yolları tetikler. Sonuç olarak sitokin sekresyonu artar ve enflamatuvar bir durum oluşur. Bu sitokinlerin salımı monositlerin ortamda toplanması ve enflamatuvar makrofajlar haline dönüşmesini stimüle eder. Aktive olan makrofajlar TNF- $\alpha$  ve IL-6 üretimini stimüle ederek CRP düzeyinin artmasına, dolayısıyla subklinik enflamatuvar bir durum oluşmasına neden olurlar (174-176). Yapılan çalışmalarda adipoz dokuya invaze olan makrofaj miktarının, obezite seviyesi ile pozitif yönde ilişkili olduğu tespit edilmiştir (177). Makrofajların adipoz dokudaki enflamasyonun önemli bir kaynağı olduğu düşünülmektedir. Adipoz doku makrofajlarından ve adipositlerden sitokin üretiminin artışı, akut immün cevap oluşumuna neden olur (178). Obez hayvanlarda makrofajların fonksiyonel olarak zayıfladığı, fagositik kapasitesinin azaldığı ve defektif bir oksidatif patlama meydana geldiği gösterilmiştir. Ek olarak, adipokin miktarındaki artış mikrovasküler alanda kanın pıhtılaşmasını tetikler, dolayısıyla kan akımı azalır (179). Obezitede PAI-1 düzeyinin artması da kan akımında azalmaya neden olur (180). Periodontal dokular ve kan damarları bu enflamatuvar durum değişikliğinden etkilenebilir (179).

Adipoz doku kaynaklı hormonların enflamatuvar süreçteki rolleri değerlendirildiğinde, ilk olarak resistinin, periferal kanda mononükleer hücre ve makrofajlarda artışa neden olarak enflamatuvar süreçte önemli rolü olduğunu gösterilmiştir (181). Resistin salımı enflamasyon, LPS, IL-6, hiperglisemi ve büyüme hormonu ile stimüle edilir (182). Resistinin kendisi de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12 gibi proenflamatuvar sitokin salımının artmasına neden olur (183). Plazma resistin seviyesinin CRP, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi enflamasyon mediyatörleri ile ilişki göstermesi,

artmış resistin seviyesinin enflamatuvar süreçle bir bağlantısı olabileceğini düşündürmektedir (184).

Diğer bir adipokin olan leptin, immün sistem üzerinde çeşitli etkilere sahiptir. Fagosit fonksiyonunu artırır, monosit ve makrofajlarda çeşitli enflamatuvar sitokinlerin, NO ve eikosanoidlerin sentezini indükler. Ayrıca makrofajlarda IFN- $\gamma$  aracılı nitrik oksit sentaz üretimine ve nötrofilardan ROT salımına neden olur. T hücre dengesini modifiye eder, T hücre aktivasyonunu indükler ve T hücre sitokin profilini Th1 yönünde değiştirebilir (183). Leptinin periodontal dokularda etkisine yönelik çalışmalarda, periodontal hastalık şiddeti ile DOS leptin seviyesi arasında negatif yönde bir ilişkinin olduğu bulunmuştur (185). Bu durum leptinin periodontal dokular üzerinde koruyucu bir rol oynadığını göstermektedir.

Adipositlerden sentezlenen diğer bir adipokin olan adiponektin, LPS ile indüklenmiş TNF- $\alpha$  ve IL-6 üretimini baskılar (186). Makrofajların fagositik kapasitesini azaltır. Ayrıca adiponektinin immün sistem üzerinde adaptif etkisi vardır ve T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu inhibe eder. Monosit, makrofaj ve dendritik hücrelerden IL-10 ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) salımını indükler, IFN- $\gamma$  üretimini engeller (186). Kemik dokusuna, osteoblastların çoğalmasını ve farklılaşmasını uyararak etki eder. Adiponektin osteoblastlarda reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand (RANKL) salımını indükler, osteoprotegerin (OPG) salımını inhibe eder (187). Adiponektin ve periodontal hastalık üzerine etkisine yönelik çalışmalarda adiponektinin LPS/RANKL-aracılı osteoklastogenezisi inhibe ettiği bulunmuştur. Adiponektinin enflamasyonu azaltıcı aktivitesi periodontitisten korunmada da anti-enflamatuvar bir etki gösterebileceğini düşündürmektedir (188).

Oral bakteriler obezitenin gelişimine 3 mekanizma ile katkı sağlayabilirler. İlk olarak; oral bakteriler artmış metabolik etkinliğe enfekte-obezite özellikleriyle katılırlar. Bu mekanizma ile diyet ve egzersizde değişme olmaksızın kalori alımındaki küçük bir artış, aşırı kilo alımı ile sonuçlanabilir. İkinci bir hipotez; oral bakterilerin yeme isteğini arttırarak kilo kazancını arttıracak yönündedir. Üçüncü bir mekanizma ise; oral bakterilerin TNF- $\alpha$  seviyelerini arttırarak veya adiponektin seviyelerini azaltarak insülin direncini kolaylaştırması ve enerji metabolizmasını yönlendirmesidir (189).

Obezite, diyabet ve periodontal enfeksiyon arasındaki enflamatuvar bağlantı şu şekilde açıklanabilir: Günlük serbest yağ asitleri, pankreastaki  $\beta$  hücrelerinin apoptozisini arttırarak insülin direnci ve obeziteye katkı sağlar. Adipositler insülin sinyalini inhibe ederek insülin direnci gelişimini sağlayan TNF- $\alpha$  gibi enflamatuvar sitokinleri üretir. İnsülin direnci, tip 2 diyabetin kritik bir özelliği olup patolojik bir süreçtir. Diyabet aynı zamanda İGSÜ reseptörleri ile ilişkili olarak monosit/makrofaj ve sitokin üretimini tetikleyen İGSÜ üretimi ile hiperenflamatuvar duruma katkı sağlar. Bu yüksek enflamatuvar durum oral patojenler tarafından tetiklenen periodontal hastalık şiddetini arttırır. (61)

Obezitenin sigaradan sonra periodontal hastalık için en güçlü risk faktörü olduğu gösterilmiştir (190). *P. gingivalis*'le enfekte obez ratlarda, normal kilodaki ratlara göre daha fazla alveoler kemik kaybı tespit edilmiştir (191). Yapılan bir meta-analizde, periodontitisli bireylerde obezite prevalansının 3 kat fazla olduğu, daha yüksek VKİ değerleri gözleendiği ve obez bireylerde de daha yüksek klinik ataçman kaybı gözleendiği tespit edilmiştir (192). VKİ ve periodontal hastalık gelişme riskinin değerlendirildiği 5 yıllık bir insidans çalışmasında, doza bağlı bir pozitif bir ilişki izlenmiştir (193).

### **2.5.2. İnsülin Direnci, Diyabet ve Periodontal Hastalık**

İnsülin hareketine karşı dokularda oluşan direnç hipertansiyon, tip 2 diyabet ve koroner kalp hastalıkları gibi kronik durumların etiyolojisinde gösterilmiştir. Periferik insülin direncinin bu durumlarla olan ilişkisi tam olarak anlaşılammış olsa da, insülinin protein, karbonhidrat ve yağ metabolizması üzerine olan direkt etkilerinden söz edilebilir. TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın insülin direncinde rol aldığı belirtilmiştir. Adipositler tarafından üretilen bu sitokinler, hastalığın oluşumunda insülinin rolünü etkileyebilmekte ve sürekli olarak kronik, düşük dereceli enflamatuvar süreci indüklemektedir (194). İnsülin, IL-6 tip sitokin stimülasyonunu azaltarak antienflamatuvar etki gösterir. Azalmış insülin duyarlılığı, uzamış akut faz reaksiyonuna neden olarak düşük dereceli sistemik enflamasyonu aktive eder ve IL-6, TNF- $\alpha$  gibi enflamatuvar belirteçlerin seviyeleri artar (195). Benzer şekilde, artmış sitokin üretimi ile kronik enflamatuvar bir sürece yol açan periodontal enfeksiyonlar, insülin direnci gelişimine zemin hazırlayarak, tip 2 diyabet ve KVH

gibi kronik durumlarla sonuçlanabilecek patojenik değişimleri indükleyebilir (194). İnsülin direnci ile cep oluşumu ve periodontal ataçman kaybı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (61,196). İnsülin direncinin ardından meydana gelebilen,  $\beta$  hücrelerinin fonksiyonlarındaki bozulmanın da, periodontal cep oluşumu ile ilişkili olabileceği söylenmiştir. Ayrıca  $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$  olan bireylerde bozulmuş glukoz toleransı ve periodontal cep oluşumu arasında böyle bir ilişkinin gösterilmesi, bozulmuş glukoz metabolizmasının, periodontal hastalık gelişiminde vücut ağırlığından bağımsız bir role sahip olduğu görüşünü desteklemektedir (197).

DM, glukoz metabolizmasındaki bozulma ile birlikte hemostazdaki bozulmanın sonucu olarak polidipsi, poliüri ve polifajinin birlikte görüldüğü metabolik bir hastalıktır. Diyabette bozulmuş glukoz, lipid ve protein metabolizması makro ve mikro-vasküler dolaşımında değişikliklere yol açarak retinopati, nöropati, nefropati, kardiyovasküler bozukluklar ve gecikmiş yara iyileşmesi gibi hastalığın çeşitli komplikasyonlarını ortaya çıkarırlar. Periodontal hastalık da günümüzde diyabetin 6. komplikasyonu olarak kabul edilmektedir (198).

Diyabetin komplikasyonlarında ortak biyokimyasal temel, hiperglisemi kaynaklı non-enzimatik İGSÜ ve uzun ömürlü doku makromoleküllerinin oluşumudur. İGSÜ kan glukoz konsantrasyonunun bir fonksiyonu olarak yavaş ve devamlı bir şekilde oluşan, kimyasal olarak geri dönüşümsüz, glukoz kaynaklı bileşenlerdir. Makrofajların, İGSÜ proteinleri üzerindeki yapısal elementlere yüksek afinite gösteren ortak reseptörleri vardır. İGSÜ'nin bu reseptörlere bağlanması, IL-1 ve TNF- $\alpha$  sentezinde artışa neden olmaktadır. Bu sitokinlerin normal doku remodelinginde aktif olarak görev yapan bir dizi hücreye bağlanma yeteneği vardır ve hiperglisemi indüklü aşırı İGSÜ akümüasyonu ile birlikte, sentezi ve sekresyonu artarsa, bağ dokusu yıkımı ve fokal trombozis tetiklenir (199). Kronik hiperglisemiye sahip zayıf kontrollü diyabetlilerde kollajenaz aktivitesinde artış ve kollojen sentezinde azalma olduğu gösterilmiştir (157). İGSÜ akümüasyonu ve bu ürünlerin hücre-matriks, matriks-matriks etkileşimlerine etkisi, dokuda artmış oksidatif stres, bozulmuş endotelial hücre fonksiyonu, artmış MMP aktivitesi ve buna benzer klasik DM komplikasyonlarının doku üzerindeki etkileri aynı şekilde periodonsiyumda da izlenir (141).

Periodontal hastalık ve diyabet arasındaki ilişkide altta yatan olası mekanizmaları araştıran araştırmacılardan bazıları, iki hastalığın da ortak bir orjini olduğunu ifade ederken, diğerleri diyabetin İGSÜ etkilerine bağlı olarak belli hücrelerde hiperenflamatuvar bir fenotip meydana getirdiği görüşünü desteklemektedirler. Hem diyabet hem de periodontal hastalığın herediter bir komponentinin olduğu düşünülmektedir ve çok sayıda vaka ailesel geçiş paternine sahiptir. Genetik faktörler bu hastalıklara yatkınlıkta temel bir role sahiptir. Diyabet ve periodontal hastalığın etiyopatogenezinde immün sistemin rolü değerlendirildiğinde olası ilişkilerden biri, hiperenflamatuvar fenotiptir. Tip 1, tip 2 diyabet veya periodontal hastalığa sahip bireylerde dış faktörlerin saldırısına karşı çözülebilir sitokinlerin salımında aşırılık veya dengesizlik gözlenir (198).

Özetle, periodontal sağlığın idamesinde de temel olan immünoenflamatuvar yanıt, DM'lu bireylerde nötrofil, monosit ve makrofajlardaki fonksiyonel kayıplara bağlı olarak bozulmuştur. Bu bireylerde bakteriyel antijenlere karşı aşırı cevap veren bir monosit/makrofaj bariyeri söz konusudur. Bu hiperenflamatuvar monosit/makrofaj cevabı, lokal proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırır ve doku yıkımını şiddetlendirir (142).

Periodontal enfeksiyonun belli sistemik hastalıklar için riski arttırdığı veya sistemik durumların doğal seyrini değiştirebildiği ifade edilmiştir (78). Gram (-) bakterilerin hücre duvarı yapıları periodontal hastalık patogenezinde temel rol oynar. Bu yapılar LPS ve protein içerikli veziküller olup doğal konak cevabını aktive ederler. Biyofilm yapısı, bozulmamış konak immün cevabına rağmen bakterilerin yaşamı için oldukça elverişli koşullar sağlamaktadır. Bu mikroorganizmaların virülans faktörleri, periodontal hastalıktaki patojenik olaylar zincirinin şiddetlenmesine neden olmaktadır (198). Bakteriler ve antijenler konakta, patojenik organizmaların yok edilmesini sağlayan bir immünoenflamatuvar yanıtı neden olur. Ancak bu cevap, proenflamatuvar sitokin ve mediyatörler aracılığıyla doku yıkımıyla sonuçlanabilir. Belli proteazların üretimi, doku yıkımını hızlandırır. Bu immünoenflamatuvar yanıtındaki bireyler arası farklılıklar, cevabın koruyucu/yıkıcı doğasında değişikliklere neden olur. Bu değişkenlik, DM gibi hastalık ilerleyişi riskini etkileyebilecek genetik ve çevresel faktörlere bağlı olabilir (78).

Periodontal hastalıkların metabolik kontrolü hangi mekanizmalarla etkilediğiyle ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Enflamatuvar periodontal hastalıkların sistemik etkileri olduğu net olarak bilinmektedir. Periodontitisli bireylerde TNF- $\alpha$ , IL-6, fibrinojen ve CRP gibi enflamatuvar ve trombotik mediyatörlerin yükselmiş olması, özellikle insülin direncini yükselterek metabolik kontrol üzerinde ciddi bir etkinlik sağlıyor olabilir. Bu mediyatörler obezite, insülin direnci, hiperglisemi ve DM varlığında belirgin düzeyde artarlar. Tip 2 DM'lu ve kronik periodontitisli bireylerde periodontal hastalıktan kaynaklanan serum enflamatuvar mediyatörlerindeki artış, var olan insülin direncini arttırarak metabolik kontrolü kötüleştirebilmektedir (200,201).

### **2.5.3. Hiperlipidemi ve Periodontal Hastalık**

Kontrolsüz diyabet ve aşırı günlük yağ alımı, myeloid hücrelerin aktivasyon durumu ve fonksiyonu üzerinde sürekli bir etkiye sahip, devam eden bir hiperlipidemiye neden olur. Yapılan çalışmalar, kısa süreli yüksek yağ içerikli diyetin, PMNL'in antibakteriyel fonksiyonunda zayıflama, hücre antagonistlerine cevapta ve süperoksit anyonları salımında bir artış ile sonuçlandığını göstermiştir. Aktive lökositler veya antagonistleri periodontal dokuların, kalp kapaklarının, akciğer ve böbreklerin hasarı ile ilişkilidir. Bu nedenle kronik bir hiperlipidemik durum kardiyovasküler, pulmoner, renal ve periodontal dokuların yıkımını tetiklerken bakteriyel enfeksiyona karşı konak direncini zayıflatabilir. Artmış serum lipidleri monosit ve makrofajlardan proenflamatuvar sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salımını düzenleyebilir (202). Lipidler bu etkilerini, membran bağlayıcı reseptörler ve enzim sistemlerini engelleyip makrofaj hücre membranı ile direkt olarak etkileşerek ve makrofaj gen salımını değiştirerek ortaya çıkarırlar (203). Hiperkolesterolemi, endotel hücrelerini ve subendotelyal bölgeyi hasara uğrattırıp, bazal membran geçirgenliğini bozar. Lenfosit ve plazmositlerin damar duvarı ile temasa geçmesi, periodontal yapıların yıkımında tetikleyici bir vasküler faktör olarak rol oynar. Bir hayvan modelinde, hiperkolesterolemi durumunda ekstrasellüler matriks, dişeti müköz hücreleri ve mikrosirküler yatak bileşenlerinde anlamlı değişiklikler gözlenmiştir (204). Hiperlipideminin, aşırı duyarlı monositik fenotip ile ilişkili olarak hiperglisemiden daha önemli olabileceği öne sürülmektedir (205).



Hafif ve orta derecede hiperlipidemisi olan bireylerde, sağlıklı bireylere kıyasla periodontal parametrelerde daha yüksek değerler tespit edilmiştir (206). Hiperlipidemili ve zayıf kontrollü tip 2 diyabetlilerde, daha şiddetli gingival enflamasyon ve DOS'da IL-1 $\beta$  seviyesinde artma eğilimi gözlenmiştir (207). Yine, artmış trigliserit seviyelerinin, *P.gingivalis* LPS'i ile uyarılmış lökositler tarafından IL-1 $\beta$  üretimini arttırabildiği gösterilmiştir (202). Hiperlipidemi genellikle obezite ile birlikte görülmektedir ve obezite ile periodontal hastalık arasındaki ilişkide rol alan mekanizmalardan biri olarak düşünülmektedir (35). Obez bireylerde, yüksek serum trigliserit ve düşük HDL seviyeleri ile periodontal enfeksiyon ilişkili bulunmuştur (208).

Birçok çalışmada serum lipit seviyeleri ve periodontal hastalığın klinik bulguları arasında ilişki gösterilmiştir. Yapılan birden fazla çalışmada total kolesterol ve trigliserit seviyeleri periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (202,206,209,210).

Gram (-) enfeksiyonlar ve ateroskleroz arasında, LDL ve LPS'den kaynaklı direkt bir ilişki bulunmaktadır. LPS, endotel hücre yıkımını indükleyerek ve monositlerin oksidatif metabolizmasını stimüle ederek süperoksit anyonu salımına ve LDL'nin oksidasyonuna neden olur. Oksidatif olarak modifiye edilmiş LDL, makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü indükleyerek, monositlerin endotele bağlanmasını arttırarak ve dolaşımdaki monositler için potansiyel bir kemoatraktan vazifesi görerek ateroskleroz gelişimine katkı sağlar (211).

Periodontal mikroorganizmalardan *P.gingivalis*'in ürettiği endotoksinin, konak kaynaklı doku yıkımının oluşumunda etkili olduğu bilinmektedir (212). LPS, geniş oranda endotel hücre hasara neden olsa da hiperkolesterolemik durumda bu yıkım daha şiddetli ve kalıcı olabilir. LPS ile LDL kompleks oluşturduğunda, makrofajların çöpçü reseptör aktivitesi üzerindeki inhibitör etkisi, artış göstermektedir. LPS'nin lipoproteinlere bağlanması ile oluşan LDL-LPS kompleksi makrofajlar tarafından yutulup sindirilemez. Bununla birlikte, LPS hidrolizisi önleyerek LDL metabolizmasını da etkilemektedir (213). Endotoksin/LPS seviyelerinin kanda artışı ile birlikte trigliserit seviyelerinin de arttığı ve HDL seviyelerinin ise azaldığı gösterilmiştir (214). Gelişmiş ateroskleroz plağı yırtılması ve seyrinde önemli role sahip

lipoprotein ilişkili fosfolipaz A<sub>2</sub> (L<sub>p</sub>-PLA<sub>2</sub>) ve hs-CRP serum seviyelerinin, periodontal hastalık ve hiperlipidemi arasındaki ilişkide önemli bir rol oynayabileceği ve bu mediyatörlerin hiperlipidemili ve periodontal hastalığa sahip bireylerin enflamatuvar kontrolünde etkili olabileceği söylenmiştir (215). Bununla birlikte IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinlerin periodontal hastalık ve hiperlipidemi arasındaki ilişkide önemli bir role sahip olduğu da belirtilmiştir (216).

#### **2.5.4. Hipertansiyon ve Periodontal Hastalık**

Enflamatuvar yollarla ilişkili olarak periodontitisli bireylerde beyaz kan hücreleri ve fibrinojenle (217,218) birlikte proenflamatuvar sitokinlerin artması (28), gingival dokudaki renin-anjiotensin sistemi (219) ve ilişkili gen polimorfizmleri (220), hipertansiyon ve periodontal hastalık arasında rol alabilecek olası mekanizmalar arasındadır. Son zamanlarda öngörülen patojenik modelde, enflamatuvar mekanizmalar ve vazoaaktif ürünlerle ilişkili endotel, hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan potansiyel faktörler olarak açığa çıkmaktadır. Bu durumda, periodontitis gibi kronik bir enfeksiyon, kan basıncının artışında gösterilen mekanizmalar üzerinde yan etkiler oluşturabilir. Popülasyon çalışmaları ve deneysel veriler, hipertansiyon gelişiminde farklı enflamatuvar mediyatörlerin rolü olduğunu göstermiştir. Periodontal hastalığa eşlik eden sistemik enflamatuvar cevap periodontal hastalık, ateroskleroz ve KVH arasında bir ilişki olarak görülmektedir. Başlangıç kan basıncından bağımsız olarak hipertansiyon gelişimini öngören enflamatuvar bir mediyatör olan serum CRP'nin periodontal hastalıklı bireylerde arttığı rapor edilmiştir. Diğer enflamatuvar belirteçlerle ilişkili olarak IL-6'nın periodontal hastalıkta arttığı ve hastalığın şiddeti ile pozitif yönde ilişkili olduğu bilinmektedir. Periodontitisin CRP, IL-6 ve nötrofillerin sistemik seviyelerini yükselttiği ve bu artmış enflamatuvar faktörlerin aterosklerotik lezyonlardaki enflamatuvar aktiviteyi de arttırabileceği söylenmiştir (28). Periodontitisli bireylerde, serum TNF- $\alpha$  ve TNF- $\alpha$ /IL-10 oranı sağlıklı bireylere göre daha yüksektir (30). Bu bulgular eşliğinde, aterosklerotik risk faktörleri ile belirli sitokinler arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada, obez ve hipertansif çocuklarda, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin arttığı ve obeziteden bağımsız olarak, bu

sitokinlerin hipertansiyon ile ilişki gösterdiği bildirilmiştir (221). Beyaz kan hücresi sayısı periodontitisli bireylerde her ne kadar normal sınırların üzerinde olsa da kan basıncı ile ilişkili olduğu düşünülmemektedir. Bu hastalarda gözlenen yüksek PAI-1 ve fibrinojen seviyeleri, artmış prokoagulan durumu desteklemektedir. Ayrıca hem DOS hem de serumda, MMP seviyelerindeki değişim, etkilenmiş doku allostazını gösteren bir bulgudur.

Hipertansiyon ve periodontal hastalık arasındaki ilişkide rol alan mekanizmalardan bir diğeri ise lokal bakteri tutulumudur. Periodontal patojenlerin, aterosklerotik plakların kolonizasyonu sırasında arteriyel duvara direkt olarak invaze olabildikleri bildirilmiştir. *P. gingivalis*'in trombositleri bir araya getirdiği, ICAM-1, VCAM-1 ve p-selektin gibi hücre adezyon moleküllerinin salımını indüklediği, endotelial hücreleri aktive ettiği ve düz kas hücre proliferasyonunu tetiklediği böylece vazomotor fonksiyonları zayıflattığı gösterilmiştir (222).

Lokal olarak infiltre olan nötrofiller tarafından üretilen ROT, periodontal doku yıkımına katılmaktadır. Oral kavitedeki oksidan/antioksidan aktivitedeki bir dengesizlik, sistemik oksidan durumu etkileyerek, reaktif oksijen metabolitlerinin serumda artışına neden olur. Oksijen türlerinin vazokontrüksiyon mediyatörleri, vasküler enflamasyon ile ilişkili olarak hipertansiyon gelişiminde rolü olabileceği belirtilmiştir. Deneysel veriler de, periodontitis indüklü aortik lipid peroksidasyonunun aterosklerozun erken tetikleyicisi olabileceğini desteklemektedir (222).

Günümüz verileri, periodontitis ve hipertansiyon arasındaki neden-sonuç ilişkisini tam olarak açıklayamamaktadır. Spontan olarak hipertansif ratlarda normal ratlara oranla, ligatür indüklü periodontitis şiddetinde ve kemik kaybında anlamlı derecede artış gözlenmiştir (223,224). Yine ratlarda renovasküler olarak hipertansiyonun indüklendiği başka bir çalışmada, gingival ve periodontal membran damarlarında morfolojik değişiklikler tanımlanmıştır (225). Periodontal olarak patolojik cep bulunduran diş sayısı ile hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (226).

## **2.6. Periodontal Tedavinin Metabolik Sendrom Komponentlerine Etkileri**

Periodontal tedavide etiyolojik faktörün azaltılması veya ortadan kaldırılması, mikrobiyal biyofilm içerisindeki canlı bakterilerin ya da kalsifiye olmuş biyofilmdeki bakterilerin uzaklaştırılması ve uygun günlük plak kontrolünün pekiştirilmesi ile sağlanabilir. Cerrahisiz periodontal tedavi ile mikrobiyal biyofilm içerisindeki mikroorganizmalar sayıca azalır ve biyofilm ekolojisi değişir. Böylece konak dokuları, kalan mikroorganizmalarla daha rahat başa çıkabilir, dişetindeki enflamatuvar değişiklikler kaybolmaya ve periodontal cep derinlikleri değişen oranlarda azalmaya başlar (227).

Periodontal tedavinin, diyabet ve hiperlipidemi gibi hastalıkların metabolik kontrolü üzerine olumlu etkileri vardır. Ayrıca cerrahi olmayan periodontal tedavinin, metabolik kontrol, enflamatuvar mediyatör seviyeleri ve antioksidan seviyeler üzerine etkileri bulunmaktadır.

Obez bireylerde cerrahisiz periodontal tedaviden sonra serum TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerinde azalma gösterilmiştir. Bu bireylerde serum lipid ve plazma açlık glukoz seviyelerinde de anlamlı azalmalar tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, cerrahisiz periodontal tedavinin dolaşımdaki bazı proenflamatuvar sitokin seviyelerini azalttığı ve bunun da obez bireylerde insülin direncindeki azalma ile ilişkili olabileceği söylenebilir (228). Obez ve periodontal hastalığa sahip bireylerde yapılan cerrahisiz periodontal tedaviden sonra 3. ayda IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin obez olmayan bireylere oranla yüksek kaldığı tespit edilmiştir. Fakat obezitenin, cerrahisiz periodontal tedaviye alınan klinik cevap açısından negatif yönde bir etkisi bulunmamıştır (229).

Periodontal tedavinin serum leptin, IL-6 ve CRP seviyelerinde azalma sağlaması, bu moleküllerin, MetS-periodontal hastalık ilişkisinde rol alabileceği görüşünü desteklemektedir (150)

Kronik periodontitisli ve tip 2 diyabetli bireylerde periodontal tedavinin glisemik kontrolü arttırdığı, IL-6, TNF- $\alpha$  ve CRP seviyelerinde azalma meydana getirdiği bildirilmiştir (38). Cerrahisiz periodontal tedavinin, HbA1c değerlerini düşürerek metabolik durumu iyi yönde etkilediği pek çok çalışmada

gösterilmiştir (230-234). Yine tip 2 diyabetlilerde periodontal tedavinin HbA1c ve hs-CRP gibi metabolik kontrol parametrelerini (235) ve IL-4, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokin seviyelerini azalttığı gösterilirken (36), başka bir çalışmada, tedavinin ardından DOS total hacminde ve IL-1 $\beta$  seviyesinde azalma tespit edilmiştir. HbA1c değerindeki değişikliklerin 3-6 ay boyunca anlamlı olarak kaldığı belirtilmiştir (233). Diyabetik bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavinin salya ve dişeti oluşu sırasında peroksidaz aktivitesini de azalttığı gösterilmiştir (236). Ayrıca tip 2 diyabetli bireylerde periodontal tedaviyi takiben lipid peroksidasyonunda azalma tespit edilmiştir (237).

Hiperlipidemi ve periodontal hastalık arasındaki çift yönlü ilişki dikkate alındığında periodontal tedavinin, hiperlipideminin metabolik kontrolünü etkileyebileceği düşünülebilir. Değişen belirteçler ve iyileşme derecesi açısından oldukça farklılık gözlenirse de pek çok çalışmada periodontal tedavinin ardından serum lipid profilinde düzelmeler tespit edilmiştir (39). KVH'a sahip bireylerde cerrahisiz periodontal tedavinin, serum trigliserit ve LDL seviyelerinde düşüş, HDL seviyelerinde ise artış meydana getirdiği gösterilirken (238), başka bir çalışmada, HDL-kolesterol seviyesinde anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır (239). Periodontal hastalık göstergeleri ve serum lipoprotein seviyeleri arasında önemli bir ilişki olduğunu gösteren bir çalışmada, periodontal tedavinin lipoprotein seviyelerini anlamlı derecede azalttığı belirtilirken, HDL-kolesterol açısından önemli bir değişiklik gözlenmemiştir (240). Yine cerrahisiz periodontal tedavinin 3 aylık sonuçlarının değerlendirildiğinde, sadece total kolesterol ve LDL-kolesterol seviyelerinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (241). Periodontal tedavi ve antilipidemik tedavi kombinasyonunun, hiperlipideminin metabolik ve enflamatuvar kontrolünde yararlı olabileceği belirtilerek, diyet uygulayan ve statin kullanan hiperlipidemili hasta gruplarında periodontal tedavinin ardından 3. ayda serum IL-6 ve DOS TNF- $\alpha$  seviyelerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir (37).

Periodontal tedavinin kan basıncı seviyeleri üzerindeki etkileri hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Şiddetli periodontitislilerde periodontal tedavinin 2 ay gibi erken bir dönemde akım aracılı dilatasyonda iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Tedavi edilmiş hipertansif hastalarda endotelial fonksiyonda iyileşme gözlenmiştir. İnatçı hipertansiyonu ve generalize kronik periodontitisi olan hastalara uygulanan

cerrahisiz periodontal tedavinin CRP, IL-6, fibrinojen ve kan basıncı seviyelerini azaltarak KVH riskini de azaltabileceği bildirilmiştir (242,243).

Metabolik sendromlu hastalarda periodontal tedavinin, enflamasyonun sistemik belirteçleri olan serum CRP ve fibrinojen seviyelerini azalttığı belirtilmiştir (244). Metabolik sendromlu bireylerde uygulanan cerrahisiz periodontal tedavi, serum hs-CRP, total lökosit, serum trigliserit seviyelerinde anlamlı azalma, HDL-kolesterol seviyesinde ise anlamlı bir artış sağlamıştır (245).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grupları

Çalışmaya, 16.04.12-06.04.13 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran, sistemik yönden sağlıklı 25 birey ve MetS'lu 25 birey olmak üzere toplam 50 gönüllü birey dahil edildi.

Çalışma grubunu oluşturacak MetS'lu bireyler, Süleyman Demirel Üniversitesi Dahiliye Anabilim Dalı'na başvuran ve 1-5 yıl önce MetS tanısı konmuş bireyler arasından seçildi. Hastalara MetS tanısı, US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) kriterleri göz önüne alınarak konuldu. Bu kriterlere göre MetS tanısı konulabilmesi için listelenen 5 faktörden 3 veya daha fazlası mevcut olmalıdır.

##### 1- Artmış bel çevresi

Erkek  $\geq 102$  cm.

Kadın  $\geq 88$  cm.

##### 2- Artmış arteriyel kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg

##### 3- Artmış trigliserid $\geq 150$ mg/dl.

##### 4- Azalmış HDL-kolesterol

Erkek  $< 40$  mg/dl.

Kadın  $< 50$  mg/dl

##### 5- Artmış açlık kan glukozu $\geq 110$ mg/dl.

Kontrol grubunu oluşturacak sistemik sağlıklı bireyler, Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran bireylerden, araştırmaya katılmak için gönüllü olanlar arasından seçildi. Katılımcıların sistemik durumları, bireysel beyanlarına bakılmaksızın, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye A.D'da ayrıntılı sistemik muayeneden geçirilerek belirlendi. Seçilen bireylerin MetS komponentlerinden herhangi birini taşımasına ve başka bir sistemik hastalığı olmamasına dikkat edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireyler, en az 15 doğal dişi olan ve karşılıklı iki yarım çenede en az dört dişte sondalanan cep derinliği  $\geq 5$  mm ve klinik ataçman

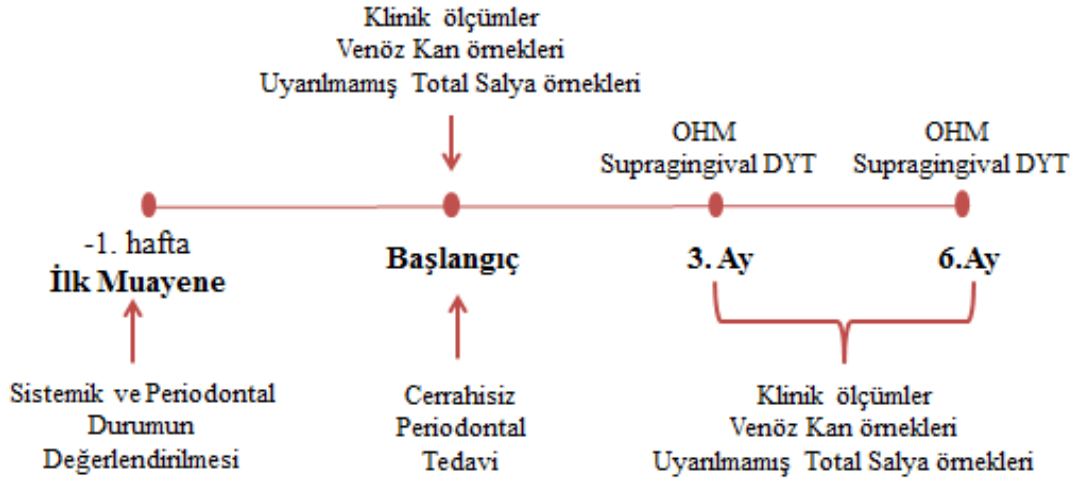
seviyesi  $\geq 4$ mm olan ve kronik periodontitis teşhisi konan hastalar arasından seçildi (246).

- Böbrek, karaciğer ve akciğer hastalığı olanlar
- Son 6 ayda herhangi bir akut veya kronik enfeksiyon geçirmiş olanlar
- Son 6 ayda periodontal tedavi görmüş olanlar
- Son 6 ayda sistemik antibiyotik tedavisi alanlar ve periodontal durumu etkileyebilecek herhangi bir ilaç (non-steroidal antiinflamatuvarlar, fenitoin, kalsiyum antagonisti, siklosporin) kullananlar
- Hormon tedavisi görenler
- Hamile olanlar veya emzirenler
- Mevcut sigara içiciler veya 5 yıl öncesine kadar sigara kullananlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verilerek onam formu imzalatıldı. Araştırma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (07.04.2012 Karar no: 31) onay alındı. Metabolik sendrom grubundan üç, sistemik sağlıklı gruptan iki hasta çalışmaya devam etmek istemediği için, sistemik sağlıklı gruptan bir hasta ise çalışma protokolüne uyum gösteremediği için çalışma kapsamından çıkarıldı. Metabolik sendrom grubundaki bireyler HbA1c ortalaması ( $< 7\%$  ve  $> 7\%$ ), DKB ( $< 80$ mmHg ve  $\geq 80$ mmHg) ve antihiperlipidemik ilaç kullanımı (MetS<sub>I</sub>-MetS<sub>D</sub>) açısından gruplanarak periodontal parametreler, serum ve salya belirteçleri açısından karşılaştırıldı.



## 3.2. Çalışma Tasarımı



## 3.3. Klinik Değerlendirme

### 3.3.1. Gingival İndeks (Gİ)

Dişetindeki enflasyonu belirlemek amacıyla Loe ve Silness'in Gİ sınıflaması kullanıldı (247). Bu sınıflamaya göre;

0=Sağlıklı dişeti

1=Hafif iltihap varlığı: Hafif renk değişikliği, hafif ödem mevcut, ancak sondlamada kanama yok

2=Orta derecede iltihap varlığı: Kırmızılık, ödem, parlaklık ve sondlamada kanama vardır

3=Şiddetli iltihap varlığı: Belirgin kırmızılık ve ödem vardır. Ülserasyonlar ve spontan kanamaya eğilim mevcuttur.

Bireye ait Gİ değeri; her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal ve lingual yüzeyinden alınan Gİ değerleri toplandıktan sonra aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$Gİ = \frac{\text{Tüm dişlerdeki Gİ değeri toplamı}}{\text{Mevcut diş sayısı}} \times 4$

### 3.3.2. Plak İndeksi (Pİ)

Plak ölçümünde Silness ve Løe'nin tanımladığı Pİ kullanıldı (248). Bu indekse göre;

0=Dişeti bölgesinde bakteri plağı olmadığı,

1=Serbest dişeti kenarında gözle görülemeyen ancak sondun gingival sulkusta gezdirilmesiyle fark edilebilen plak varlığını,

2=Dişeti cebi içerisinde ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde orta derecede plak varlığını,

3=Dişeti cebi içerisinde ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde gözle görülebilir miktarda yoğun, yumuşak eklenti varlığını gösterir.

Bireye ait Pİ değeri; her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal ve lingual yüzeyinden alınan Pİ değerleri toplandıktan sonra aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$Pİ = \frac{\text{Tüm dişlerdeki Pİ değeri toplamı}}{\text{Mevcut diş sayısı}} \times 4$$

### 3.3.3. Sondalamada Kanama Yüzdesi (SK%)

Periodontal sond gingival sulkus içerisinde hafif bir basınç uygulanarak gezdirildiğinde, kanama olması durumunda (+), kanama olmaması durumunda (-) değer verildi. Sonuç değeri, yüzde (%) olarak hesaplandı (249).

$$SK\% = \frac{\text{Kanama olan diş sayısı} \times 100}{\text{Mevcut diş sayısı}}$$

### 3.3.4. Periodontal Cep Derinliği (CD)

Cep derinliği meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual olmak üzere altı bölgeden ölçüldü. Ölçümlerde Williams periodontal sondu kullanıldı (Hu Friedy, Chicago, Illinois, USA).

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 tüm ağız ortalama CD'nin belirlenmesinde aşağıdaki formül kullanıldı.

$$CD = \frac{\text{Cep derinlikleri toplamı}}{\text{Mevcut diş sayısı}} \times 6$$

### **3.3.5. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)**

Bireylerin KAS değerleri Williams periodontal sondu ile mine-sement sınırından periodontal cep tabanına kadar olan mesafe ölçülerek belirlendi. Ölçümler altı noktadan (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual) yapıldı bireye ait tüm ağız ortalama KAS değeri aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{KAS} = \text{Klinik ataçman seviyeleri toplamı} / \text{Mevcut diş sayısı} \times 6$$

### **3.4. Metabolik Veriler**

Çalışmaya dahil edilen MetS'lu ve sistemik sağlıklı bireylerin metabolik değerlendirmeleri için, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye A.D'da rutin kontrollerde değerlendirilen açlık kan şekeri, HbA1c, trigliserit (TRG), HDL, LDL, total kolesterol (TK) ölçümleri kullanıldı. Tüm laboratuvar analizleri SDÜ Tıp Fakültesi Biyokimya A.D'da yapıldı. Ayrıca her hastada boy/kilo ölçümü yapılarak VKİ belirlendi ve bel çevresi genişliği kaydedildi. Tüm metabolik veri analizleri ve boy/kilo, bel çevresi genişliği ölçümleri, tedavinin başlangıcında ve cerrahisiz periodontal tedaviden sonraki 3. ve 6. aylarda tekrarlandı.

### **3.5. Venöz Kan Örneklerinin Alınması**

Çalışmaya alınan tüm hastalardan periodontal tedavi öncesinde ve cerrahisiz periodontal tedaviden 3 ve 6 ay sonra antekubital venden periferik kan örnekleri alındı. Seperatörlü vacutainer tüpler ile alınan 10 ml venöz kan, oda sıcaklığında 4000 rpm'de 4 dakika süreyle santrifüj edildikten sonra elde edilen serum ayrı eppendorf tüplere alınarak etiketlendi. Eppendorf tüpleri parafilm ile kaplanarak analiz gününe kadar derin dondurucuda -80°C'de muhafaza edildi.

### **3.6. Salya Örneklerinin Toplanması**

Çalışmaya alınan tüm hastalardan, cerrahisiz periodontal tedavi öncesi ve tedaviden 3 ve 6 ay sonra total salya alındı. Salyalar, sabah saatlerinde hastalar açken ve su dışında herhangi bir sıvı tüketmeden önce toplandı. 10 dakika boyunca steril bir test kabına salyanın pasif akışı sağlandı. Salya akış oranı ml/dakika olarak

hesaplandıktan sonra herhangi bir işleme tabi tutulmadan ayrı eppendorf tüplere alındı. Eppendorf tüpleri parafilm ile kaplanarak analiz gününe kadar -80°C’de saklandı.

### **3.7. Cerrahisiz Periodontal Tedavi**

Tüm klinik ölçümler kaydedilip kan ve salya örnekleri alındıktan sonra çalışmaya alınan tüm bireylere başlangıç seansında modifiye Bass tekniği ve arayüz temizleme araçları, model üzerinde gösterilerek anlatıldı. Tüm ağızda supra ve subgingival diş yüzeyi temizliği (DYT) ve kök yüzeyi düzleştirilmesi (KYD) işlemi yapıldı. Tüm cerrahisiz periodontal tedavi toplam iki seansta tamamlandı. KYD lokal anestezi altında Gracey ve Universal periodontal küretler kullanılarak yapıldı. İkinci seansta hastaların fırça ve arayüz temizliği uygulamaları kontrol edilerek gerekli düzeltmeler yapıldı. Tedavinin tamamlanmasının ardından 3. ve 6. aylardaki kontrollerde periodontal ölçümlerden sonra sadece supragingival DYT uygulanarak subgingival alana girilmemeye özen gösterildi. Kontrol seanslarında bireylerin ağız bakım alışkanlıkları gözden geçirilerek gerekli motivasyon sağlandı.

### **3.8. Biyokimyasal Değerlendirme**

#### **3.8.1. Örneklerin Hazırlanması**

-80 °C’de saklanan serum ve salya örnekleri analiz öncesi oda sıcaklığına getirilerek vortekslendi. Salya örnekleri oda sıcaklığında 3000 rpm’de 5 dakika santrifüjlenerek çözünmemiş partiküllerin dibe çökmesi sağlandı. Süpernatant kısmı biyokimyasal analizlerde kullanıldı.

#### **3.8.2. Serum hs-CRP Analizi**

Serum hs-CRP analizi için sandwich enzim bağlı immunosorbant assay (ELISA) ticari kiti (hsCRP Human ELISA kiti KAPDB4360, Belçika) kullanıldı. Sonuçlar ng/ml olarak belirlendi.

Serum hs-CRP düzeylerinin belirlenmesinde kullanılan enzim immün ölçüm yönteminin prensibi sandviç ELISA yöntemine dayanmaktadır. Bu ölçümde tamamen CRP’ye spesifik iki monoklonal antikor kullanılmıştır. Birinci monoklonal

antikor (MAb-1), CRP'ye spesifik antikordur ve mikrotiter pleyte immobilize edilmiştir. İkinci monoklonal antikor (MAb-2) ise CRP'nin birinci antikorundan farklı CRP epitopuna karşı oluşturulmuştur ve aynı zamanda da horseradish peroksidaz (HRP) enzimi ile konjuge edilmiştir. Kalibratörler ve test örnekleri pleyte ilave edilerek antijenin (CRP) spesifik monoklonal antikora bağlanması sağlanır. Yıkamanın ardından ikinci antikor (MAb-2-HRP) ilave edilerek MAb-1-CRP-MAb-2-HRP sandviç kompleksi oluşur. Yıkama basamağının ardından enzim substratı eklenir ve enzimatik reaksiyon durdurma çözeltisi (1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ile sonlandırılır. Absorbanslar mikrotiter pleyt okuyucusu ile okunur. Enzimatik reaksiyon sonucunda oluşan rengin yoğunluğu örneklerdeki CRP konsantrasyonu ile direkt olarak orantılıdır.

### **hs-CRP Sonuçlarının Hesaplanması**

Kalibratör ve örneklerin hs-CRP sonuçları 450 nm'de mikrotiter pleyt okuyucusunda belirlendi. Kalibratörler ve kontrol serumları ikili olarak çalışıldı. Ortalama kalibratör "0" absorbans değerleri kalibratör, kontrol, serum ve salya örneklerinin absorbans değerlerinden çıkartıldı. Elde edilen farklı konsantrasyonlardaki kalibratör absorbanslarına karşılık gelen konsantrasyonların kalibrasyon grafikleri semi-logaritmik olarak Master Plex<sup>®</sup> programı yardımıyla 4-parametrelili lojistik regresyon yöntemi ile hesaplanarak standart grafiği çizildi. Serum ve salyadaki hs-CRP konsantrasyonları standart grafiğe göre belirlendi.

### **3.8.3. Serum ve Salya IL-6, IL-10 Analizi**

IL-6 ve IL-10 analizleri için sandwich enzim bağlı immunosorbant assay (ELISA) ticari kitleri (Diasource<sup>®</sup> IL-6 Human EASIA kiti KAP 1261, Diasource<sup>®</sup> IL-10 Human EASIA kiti KAP 1321, Belçika) kullanıldı. Sonuçlar IL-6 ve IL-10 için pg/ml olarak belirlendi. DIAsource IL-6 ve IL-10-EASIA (solid phase Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay) kitleri hassasiyeti artırılmış bir katı faz enzim immünoölçümüdür. Bu ölçümlerde IL-6 ve IL-10'un farklı epitoplarına karşı monoklonal antikorlar kullanılmaktadır. Reaksiyon komponentlerinden biri olan, IL-6 ve IL-10 epitoplarına karşı oluşturulan monoklonal antikorlar (MAb-1) katı faz yüzeyine bağlanır. Ölçülecek antijen içeren kalibratör ve test örnekleri, katı faz antikoruyla bağlanması için bir süre inkübe edilir. Katı faz yıkandıktan sonra ikinci

bir HRP ile işaretli monoklonal antikor (MAb-2) eklenir. İnkübasyonun ardından, MAb-1-IL-6-MAb-2-HRP ve MAb-1-IL-10-MAb-2-HRP sandviç kompleksi oluşur. Ortamdaki bağlı olmayan fazla antikor, yıkama ile uzaklaştırılır ve enzim substratı (TMP; 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine) eklenir. Enzim işaretleyici (HRP) eklenen kromojen substratı (TMP) ürüne dönüştürür. Enzimatik reaksiyon durdurma çözeltisi (1,8 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) eklenerek sonlandırılır. Ürün miktarı örnekteki antijen miktarı ile orantılıdır ve absorbans ölçümüyle kolorimetrik olarak belirlenir.

Kalibratör ve örneklerin IL-6 ve IL-10 sonuçları belirlenmesinde 650 nm referans filtreye karşı 450 nm'de mikrotiter pleyt okuyucusunda bikromatik okuma yapılarak belirlendi. Kalibratörler ve kontrol serumları ikili olarak çalışıldı. Farklı konsantrasyonlardaki kalibratörlere karşılık gelen konsantrasyonların kalibrasyon grafikleri semi-logaritmik olarak Master Plex<sup>®</sup> programı yardımıyla 4- parametrelili lojistik regresyon yöntemi ile hesaplanarak standart grafiği çizildi. Örneklerdeki IL-6 ve IL-10 konsantrasyonları standart grafiğe göre belirlendi.

#### **3.8.4. Serum ve Salya Total Oksidan Kapasite Analizi**

Test örneklerin TOS ölçümü Total Oxidant Status (Rel Assay Diagnostic, Türkiye) kiti kullanılarak spektrofotometrik olarak yapıldı. Kullanılan bu kiti; numunedeki oksidanlar ferröz iyon-şelatör kompleksini (Fe<sup>+2</sup>-o-dianisidine) ferrik iyona (Fe<sup>+3</sup>) oksitler. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri ile güçlendirilir. Ferrik iyon asidik ortamda kromojen ile (xylenol orange) renkli bir kompleks oluşturur. 532 nm'deki oluşan renk şiddeti örnekte bulunan oksidan moleküllerinin miktarı ile ilişkilidir. Ölçüm hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ile kalibre edilir. Sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit equivalenti olarak ifade edilir. (µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equiv./L).

#### **3.8.5. Serum ve Salya Total Antioksidan Kapasite Analizi**

TAS, Total Antioxidant Status (Rel Assay Diagnostic, Türkiye) ticari kiti kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü. TAS ölçümünün prensibi, asidik ortamda ABTS (2,2'-azinobis(3-ethylbenzothiazoline 6-sulfonate)) ile peroksidad ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile birlikte inkübe edildiğinde oluşan katyonik radikalın test örneklerindeki antioksidan bileşikler tarafından katyonik mavi-yeşil renkteki radikal ABTS'nin

renksiz ABTS formuna indirgenmesine dolayısıyla da absorbansındaki azalmaya dayanmaktadır. Bu reaksiyon spektrofotometrik olarak 600 nm’de takip edilebilir ve ağarma hızı örnekteki TAS ile orantılıdır. Bu reaksiyon suda çözünen vitamin E analogu olan Trolox (6-hidroksi-2.5.7.8-tetrametilchroman-2-karboksilik asit) ile kalibre edilir. Ölçüm sonuçları, mmol Trolox equivalent/L olarak ifade edilir.

### 3.8.6. Serum ve Salya OSİ Hesaplaması

Total oksidan durumun, total antioksidanlara bölünmesiyle elde edilmiştir (95).

$$\text{Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)} = \frac{\text{Total Oksidan Seviye (TOS)}}{\text{Total Antioksidan Seviye (TAS)}}$$

### 3.9. İstatistiksel Analizler

SPSS 15.0 for Windows istatistik paket programı kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Öncelikle, verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren örneklerde parametrik testler uygulanırken, normal dağılım göstermeyenlerde non-parametrik testler kullanıldı. Grup içi başlangıç, 3. ay ve 6. ay değerlerinin birbiri ile karşılaştırılmaları için, tekrarlanan ölçümlü varyans analizi kullanıldı. Zamanlar arası karşılaştırmalar için bonferroni düzeltmesi uygulandı. Klinik ve biyokimyasal özelliklerin her bir zaman diliminde (başlangıç, 3. ay ve 6. ay) gruplara göre farklılığının karşılaştırılabilmesi için parametrik varsayımların sağlandığı özelliklerde, t-testi diğerlerinde ise Mann-Withney U testi kullanıldı. Klinik ve biyokimyasal özelliklerin (değişkenlerin) cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 3. ay ve 6. ay değerleri ile başlangıç değerleri arasında oluşan farkların gruplar arasında karşılaştırılması için bağımsız grup t testi kullanılırken, bu farkların zaman içindeki değişimlerini karşılaştırmak için t eşleme testi uygulandı. Doğrusal ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı.  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  değeri anlamlılık derecesi olarak kullanıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri ve Metabolik Komponentleri

Çalışma, MetS ve kronik periodontitisli 22 birey ve sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitisli 22 birey olmak üzere toplam 44 birey ile tamamlandı. Grupların başlangıç demografik ve klinik özellikleri tablo 11’de gösterilmiştir.

Demografik verilere bakıldığında, gruplar arasında cinsiyet dağılımı, yaş, vücut-kitle indeksi ve salya akış hızı açısından istatistiksel bir fark gözlenmedi ( $p>0,01$ ). MetS grubundaki bireylerin % 40,9’unun antihipertansif, % 77,3’ünün antidiyabetik ve % 59,1’inin antihiperlipidemik ilaç kullandığı tespit edildi. Metabolik değerlendirme açısından bel çevresi genişliği, sistolik ve diastolik kan basıncı (SKB ve DKB), açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol (TK), trigliserit (TRG) ve HbA1c’nin başlangıç ortalamaları MetS grubunda, sistemik sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) değerleri yönünden gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ( $p>0,01$ ).



**Tablo 11.** Çalışma gruplarının başlangıç demografik özellikleri ve metabolik verileri

	S (n=22)	MetS (n=22)	p değeri
<b>Cinsiyet (n)</b> (Kadın/Erkek)	12/10	12/10	NS
<b>Yaş</b>	48,32 ± 7,39	53,59 ± 6,59	0,017
<b>VKİ (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	30,03 ± 4,54	31,84 ± 5,16	0,224
<b>Bel çevresi genişliği (cm)</b>	99,59 ± 8,73	111,82 ± 9,24	0,000*
<b>Salıya akış hızı (ml/dk)</b>	4,07 ± 1,17	3,95 ± 1,17	0,114
<b>İlaç Kullanımı n (%)</b>			
<b>Antihipertansif</b>	–	13 (40,9)	
<b>Antidiyabetik</b>	–	15 (68,1)	
<b>Antihiperlipidemik</b>	–	13 (59,1)	
<b>İnsülin</b>	–	2 (9,0)	
<b>AKŞ (mg/dL)</b>	94,64 ± 9,46	141,36 ± 58,16	0,001*
<b>HbA1c (%)</b>	5,6 ± 0,35	6,8 ± 1,67	0,001*
<b>TK(mg/dL)</b>	178,82 ± 19,92	217,55 ± 49,85	0,002*
<b>LDL (mg/dL)</b>	109,33 ± 19,86	128,31 ± 42,51	0,065
<b>HDL (mg/dL)</b>	47,04 ± 8,83	52,27 ± 11,41	0,097
<b>TRG (mg/dL)</b>	137,05 ± 45,39	187,82 ± 70,98	0,007*
<b>SKB (mmHg)</b>	120 ± 6,17	130 ± 7,56	0,000*
<b>DKB (mmHg)</b>	7,91 ± 4,26	8,36 ± 4,92	0,002*

\*p<0,01 istatistiksel anlamlı farklılıktır.

S: Sağlıklı, MetS: Metabolik sendromlu, VKİ: Vücut-kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, TK: Total kolesterol, TRG: Trigliserit, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, NS: Anlamlı değil

Çalışmaya katılan tüm hastaların başlangıç ve cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 3. ay ve 6. ay metabolik değerlendirmeleri yapıldı. Metabolik verilerin başlangıç, 3. ay ve 6. ay arasındaki değerlerinin grup içi karşılaştırmaları Tablo 12’de ve zaman periyodlarına göre grup içi değişim değerleri Tablo 13’de gösterilmiştir.

**Tablo 12.** Zaman değişkenine göre metabolik parametrelerin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları

	S (n=22)		MetS (n=22)		P değeri		S (n=22)		MetS (n=22)		P değeri	
	Başlangıç		3.ay		6.ay		3.ay		6.ay		6.ay	
VKİ (Kg/m <sup>2</sup> )	30,03 ± 4,54	31,84 ± 5,16	0,224	30,17 ± 5,09	32,17 ± 5,63	0,225	30,29 ± 5,33	32,27 ± 5,5	0,233			
Bel çevresi genişliği (cm)	99,59 ± 8,73	111,82 ± 9,24	0,000**	99,64 ± 9,78	112,14 ± 9,43	0,000**	100,05 ± 10,37	111,45 ± 10,34	0,001*			
Salya akış hızı (ml/dk)	4,07 ± 1,17	3,95 ± 1,17	0,750	4,23 ± 0,86	4,05 ± 0,99	0,523	4,41 ± 0,85	4,00 ± 1,02	0,157			
SKB (mmHg)	12,00 ± 0,61	13,00 ± 0,75	0,000**	11,73 ± 0,45	12,86 ± 0,56	0,000**	11,77 ± 0,52	13,00 ± 0,81	0,000**			
DKB (mmHg)	7,91 ± 0,42	8,36 ± 0,49	0,002*	7,82 ± 0,39	8,50 ± 0,51	0,000**	7,82 ± 0,39	8,55 ± 0,51	0,000**			
AKŞ (mg/dL)	94,64 ± 9,46	141,36 ± 58,16	0,001*	94,77 ± 9,69	129,18 ± 44,91	0,002*	95,73 ± 8,07	136,82 ± 44,74	0,000**			
TK (mg/dL)	178,82 ± 19,92	217,55 ± 49,95	0,002*	178,23 ± 20,03	198,64 ± 40,83	0,041*	178,00 ± 18,71	203,77 ± 38,51	0,007*			
LDL (mg/dL)	109,33 ± 19,86	128,31 ± 42,51	0,065	106,68 ± 25,08	110,63 ± 32,88	0,656	108,81 ± 23,06	116,54 ± 28,94	0,333			
HDL (mg/dL)	47,04 ± 8,83	52,27 ± 11,41	0,097	46,50 ± 9,38	52,45 ± 9,8	0,046*	44,95 ± 10,04	51,77 ± 11,11	0,039*			
TRG (mg/dL)	137,05 ± 45,39	187,82 ± 70,98 <sup>†</sup>	0,007*	146,05 ± 45,16	150,50 ± 64,51 <sup>†</sup>	0,792	144,64 ± 42,05	165,05 ± 70,57	0,251			
HbA1c (%)	5,6136 ± 0,35	6,8682 ± 1,67 <sup>¶</sup>	0,001*	5,5227 ± 0,31	6,4409 ± 1,4 <sup>¶</sup>	0,005*	5,5773 ± 0,33	6,5318 ± 1,09	0,000**			

Gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel önemli farklılık (\* p<0,05), (\*\* p<0,001)  
 Grup içi karşılaştırmalarda sadece † : MetS grubunda başlangıç-3.ay TRG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p= 0,000),  
 ¶ : MetS grubunda başlangıç-3.ay HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p= 0,014) bulunmuştur.

Cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında değerlendirilen metabolik parametrelere bakıldığında, MetS grubunun 3. ve 6. ay bel çevresi genişliği, SKB, DKB, AKŞ, TK ve HbA1c ortalamaları, sistemik sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksekti. Vücut-kitle indeksi, salya akış hızı ve LDL seviyeleri 3. ve 6. ayda da başlangıçtakine benzer olarak, gruplar arası anlamlı farklılık göstermedi. HDL açısından başlangıçta gruplar arasında fark görülmezken, tedaviden sonraki 3. ve 6. aylarda anlamlı farklılık tespit edildi. Başlangıçta MetS grubunda, sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunan TRG seviyesi ise kontrol değerlendirmelerinde gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 12).

Metabolik değerlerin, grup içi zaman periyodları arası değişimleri karşılaştırıldığında, sistemik sağlıklı grupta kontrol seanslarında hiçbir parametrede farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ). MetS grubunda TRG ( $p<0,05$ ) ve HbA1c ( $p<0,001$ ) değerlerinde 3. ayda başlangıca oranla anlamlı bir düşüş saptandı (Tablo 2). AKŞ, TK ve LDL seviyelerinde de başlangıçtan 3. aya bir azalma izlenirken, bu fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi ( $p>0,05$ ). Yine MetS grubunda AKŞ, TK, LDL, TRG ve HbA1c açısından 3. aydan 6. aya istatistiksel anlamlı olmayan hafif bir artış gözlemlendi. Ayrıca bu grupta vücut-kitle indeksi, bel çevresi genişliği, salya akış oranı, HDL, SKB ve DKB değerlerinde tedavi sonrası bir değişiklik tespit edilmedi (Tablo 13).

**Tablo 13.** Grup içi metabolik değerlerin zamanlar arası fark değerleri

	S (n=22)			MetS (n=22)		
	B-3	B-6	3-6	B-3	B-6	3-6
VKI (Kg/m <sup>2</sup> )	0,14 ± 0,21	0,25 ± 0,3	0,11 ± 0,13	0,32 ± 0,2	0,42 ± 0,31	0,1 ± 0,28
Bel çevresi genişliği (cm)	0,04 ± 0,47	0,45 ± 0,6	0,4 ± 0,54	0,31 ± 0,31	-0,36 ± 0,85	-0,68 ± 0,76
Salya akış oranı (ml/dk)	0,15 ± 0,23	0,34 ± 0,27	0,18 ± 0,2	0,09 ± 0,23	0,04 ± 0,24	-0,04 ± 0,15
SKB (mmHg)	-0,27 ± 0,13	-0,22 ± 0,14	0,04 ± 0,13	-0,13 ± 0,16	0,00 ± 0,17	0,13 ± 0,17
DKB (mmHg)	-0,09 ± 0,11	-0,09 ± 0,11	0,00 ± 0,09	0,13 ± 0,13	0,18 ± 0,15	0,04 ± 0,12
AKŞ (mg/dL)	0,13 ± 1,16	1,09 ± 1,35	0,95 ± 1,26	-12,18 ± 5	-4,54 ± 7,54	7,63 ± 6,37
TK(mg/dL)	-0,59 ± 2,78	-0,81 ± 2,87	-0,22 ± 1,95	-18,9 ± 7,64	-13,77 ± 9,55	5,13 ± 7,04
LDL (mg/dL)	-2,65 ± 4,11	-0,51 ± 3,69	2,13 ± 1,69	-17,68 ± 7,48	-11,77 ± 8,81	5,9 ± 5,57
HDL (mg/dL)	-0,54 ± 1,0	-2,09 ± 1,25	-1,54 ± 1,14	0,18 ± 1,18	-0,5 ± 1,09	-0,68 ± 1,38
TRG (mg/dL)	9,0 ± 7,65	7,59 ± 7,55	-1,4 ± 5,3	-37,31 ± 6,21 <sup>‡</sup>	-22,77 ± 9,74	14,54 ± 8,92
HbA1c (%)	-0,09 ± 0,04	-0,03 ± 0,04	0,05 ± 0,04	-0,42 ± 0,13 <sup>¶</sup>	-0,33 ± 0,18	0,09 ± 0,11

**B-3:** Başlangıç-3.ay arası dönem, **B-6:** Başlangıç-6.ay arası dönem, **3-6:** 3-6.ay arası dönem

<sup>‡</sup> : MetS grubunda başlangıç-3.ay TRG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p= 0,000)

<sup>¶</sup> : MetS grubunda başlangıç-3.ay HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p= 0,014)

#### 4.2. Çalışma Gruplarının Periodontal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Çalışma gruplarının başlangıç periodontal durumları tablo 14'de gösterilmiştir. Gruplar arasında gingival indeks (Gİ), plak indeksi (Pİ), sondlamada kanama yüzdesi (%SK), cep derinliği (CD) ve klinik ataçman seviyesi (KAS) açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 14.** Çalışma gruplarının başlangıçta periodontal parametre ortalama  $\pm$ SD değerleri

	<b>S</b> (n=22)	<b>MetS</b> (n=22)	<b>p değeri</b>
<b>Gİ</b>	1,49 $\pm$ 0,29	1,38 $\pm$ 0,25	0,203
<b>Pİ</b>	1,26 $\pm$ 0,46	1,17 $\pm$ 0,2	0,378
<b>SK (%)</b>	83,22 $\pm$ 12,76	81,04 $\pm$ 9,96	0,531
<b>CD</b>	3,52 $\pm$ 0,43	3,6 $\pm$ 0,52	0,566
<b>KAS</b>	4,38 $\pm$ 0,88	4,18 $\pm$ 0,67	0,414

Gİ: Gingival indeks, Pİ: Plak indeksi, SK: Sondalamada kanama, CD: Cep derinliği, KAS: Klinik ataçman seviyesi

Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 3. ve 6. aylarda tüm periodontal parametreler karşılaştırıldığında, gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 15). Çalışma grupları kendi içinde değerlendirildiğinde, her iki grupta da cerrahisiz periodontal tedavi sonrası kontrol seanslarında, tüm periodontal parametrelerde, başlangıç değerlerine oranla anlamlı azalmalar tespit edildi (Tablo 16-17). Başlangıç.-3. ay, başlangıç-6. ay ve 3-6. aylar arasında gözlenen bu değişimler değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 15.** Zaman değişkenine göre, periodontal parametrelerinin gruplar arası karşılaştırmaları

	Sağlıklı (n=22)		Mets (n=22)		Sağlıklı (n=22)		Mets (n=22)		P değeri
	Başlangıç	P değeri	3.ay	P değeri	6.ay	P değeri			
<b>Gİ</b>	1,49±0,29	0,203	0,65±0,16	0,502	0,45±0,13	0,502	0,42±0,13	0,441	
<b>PI</b>	1,26±0,46	0,378	0,71±0,19	0,123	0,51±0,18	0,123	0,48±0,28	0,663	
<b>SK (%)</b>	83,22±12,76	0,531	34,45±12,12	0,560	22,18±9,22	0,560	21,05±7,53	0,657	
<b>CD</b>	3,52±0,43	0,566	2,40±0,36	0,627	2,06±0,31	0,627	2,11±0,34	0,609	
<b>KAS</b>	4,38±0,88	0,414	3,48±0,82	0,430	3,23±0,75	0,430	2,98±0,6	0,235	

**Tablo 16.** Sağlıklı grupta periodontal parametrelerin zamanlar arası karşılaştırılması

	3.ay		6.ay		B-3		B-6		3-6	
	Başlangıç	P değeri	Başlangıç	P değeri	Başlangıç	P değeri	Başlangıç	P değeri	Başlangıç	P değeri
<b>Gİ</b>	1,49±0,29	0,65±0,16	0,65±0,16	0,000	0,45±0,13	0,000	0,45±0,13	0,000	0,000	0,000
<b>PI</b>	1,26±0,46	0,71±0,19	0,71±0,19	0,000	0,51±0,18	0,000	0,51±0,18	0,000	0,001	0,001
<b>SK (%)</b>	83,22±12,76	34,45±12,12	34,45±12,12	0,000	22,18±9,22	0,000	22,18±9,22	0,000	0,000	0,000
<b>CD</b>	3,52±0,43	2,40±0,36	2,40±0,36	0,000	2,06±0,31	0,000	2,06±0,31	0,000	0,000	0,000
<b>KAS</b>	4,38±0,88	3,48±0,82	3,48±0,82	0,000	3,23±0,75	0,000	3,23±0,75	0,000	0,000	0,001

**B-3:** Başlangıç-3.ay arası dönem, **B-6:** Başlangıç-6.ay arası dönem, **3-6:** 3-6.ay arası dönem

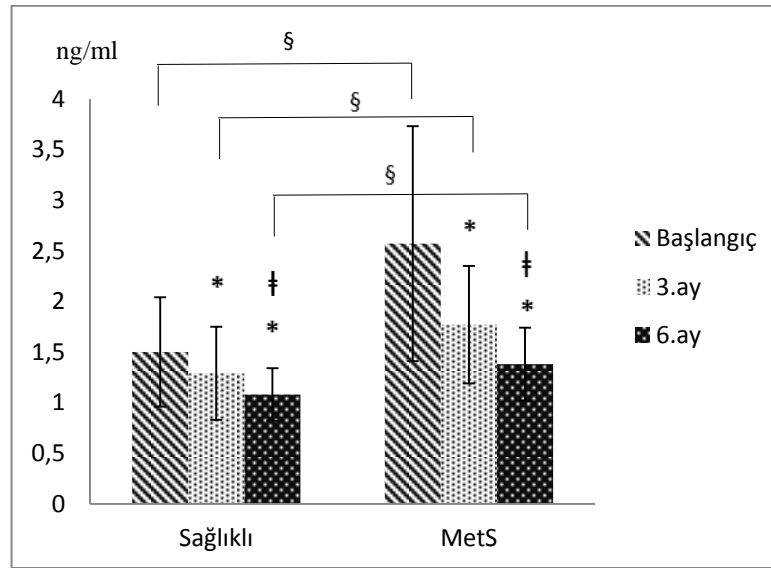
**Tablo 17.** Metabolik Sendrom grubunda periodontal parametrelerin zamanlar arası karşılaştırılması

	<b>Başlangıç</b>	<b>3.ay</b>	<b>6.ay</b>	<b>B-3 P değeri</b>	<b>B-6 P değeri</b>	<b>3-6 P değeri</b>
<b>Gi</b>	1,38 ± 0,25	0,62 ± 0,13	0,42 ± 0,13	0,000	0,000	0,000
<b>Pi</b>	1,17 ± 0,20	0,62 ± 0,18	0,48 ± 0,28	0,000	0,000	0,155
<b>SK (%)</b>	81,04 ± 9,96	32,50 ± 9,83	21,05 ± 7,53	0,000	0,000	0,000
<b>CD</b>	3,60 ± 0,52	2,44 ± 0,24	2,11 ± 0,34	0,000	0,000	0,001
<b>KAS</b>	4,18 ± 0,67	3,31 ± 0,58	2,98 ± 0,6	0,000	0,000	0,001

**B-3:** Başlangıç-3.ay arası dönem, **B-6:** Başlangıç-6.ay arası dönem, **3-6:** 3-6.ay arası dönem

### 4.3. Çalışma Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Serum Parametrelerinin Karşılaştırılması

Serum hs-CRP konsantrasyonları gruplar arasında karşılaştırıldığında, MetS grubundaki değerlerin sağlıklı gruba göre başlangıç, 3. ve 6. aylarda anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (Tablo 18). Çalışma grupları kendi içinde değerlendirildiğinde, her iki grupta da 3. ay ve 6. ay değerlerinin başlangıca göre anlamlı olarak azaldığı tespit edildi (Şekil 2).



\*Başlangıca göre anlamlı farklılık ( $p<0,05$ )

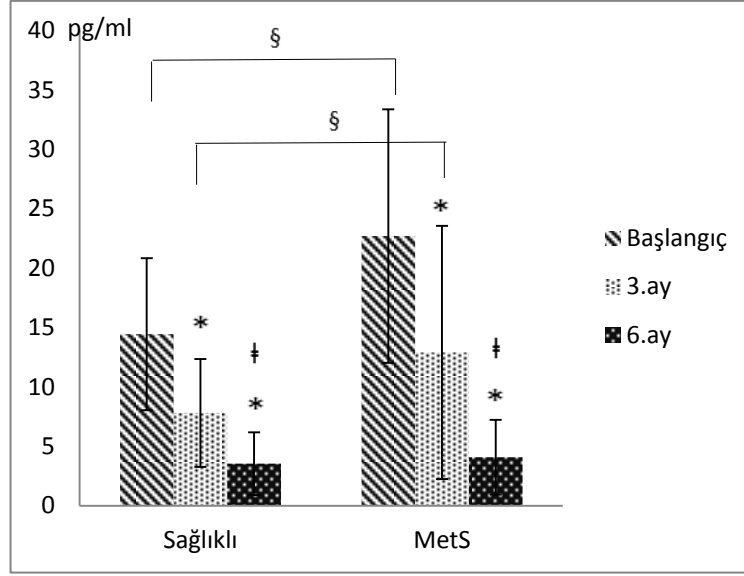
‡ 3.aya göre anlamlı farklılık ( $p<0,05$ )

§ Gruplar arası anlamlı farklılık ( $p<0,01$ )

Şekil 2. Serum hs-CRP konsantrasyonları

Serum IL-6 konsantrasyonu, MetS grubunda sağlıklı gruba göre başlangıçta ve tedaviden sonraki 3. ayda anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 18). 6. ayda gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde, her iki grupta da her üç zaman diliminde anlamlı azalmalar tespit edildi (Şekil 3).





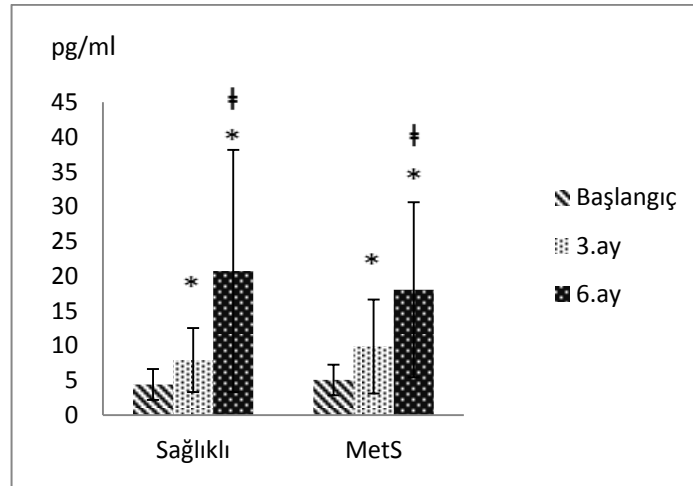
\*Başlangıca göre anlamlı farklılık ( $p < 0,001$ )

† 3.aya göre anlamlı farklılık ( $p < 0,05$ )

§ Gruplar arası anlamlı farklılık ( $p < 0,05$ )

**Şekil 3.** Serum IL-6 konsantrasyonları

Serum IL-10 konsantrasyonu yönünden, inceleme zamanlarında gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 18). Grup içi karşılaştırmalarda, her iki grupta da cerrahisiz periodontal tedavinin ardından 3. ve 6. aylarda IL-10 seviyesinde anlamlı artış izlendi (Şekil 4).



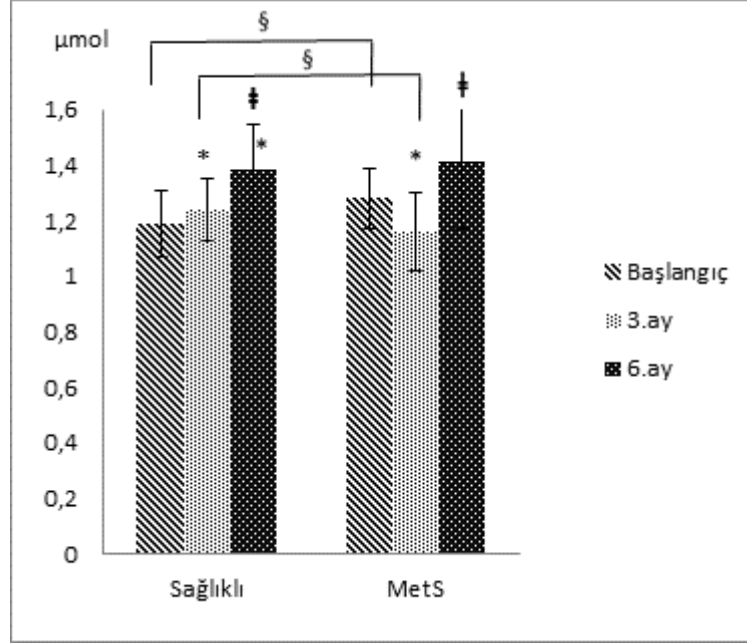
\*Başlangıca göre anlamlı farklılık ( $p < 0,001$ )

† 3.aya göre anlamlı farklılık ( $p < 0,05$ )

**Şekil 4.** Serum IL-10 konsantrasyonları

Başlangıçta MetS grubunda, sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunan serum total antioksidan seviye (TAS) konsantrasyonu, 3. ayda MetS grubunda sağlıklıya göre anlamlı derecede düşüktü. 6. ayda gruplar arasında anlamlı

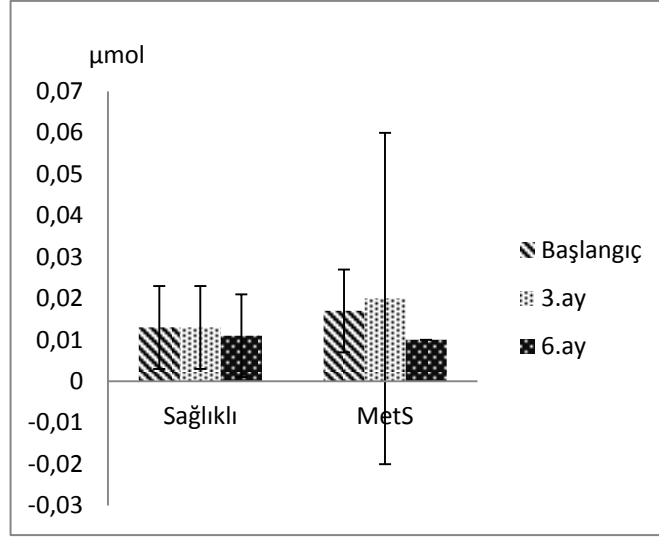
bir fark gözlenmedi (Tablo 18). Grup içi zamansal değişimler değerlendirildiğinde, sağlıklı grupta cerrahisiz periodontal tedavinin ardından 3. ve 6. aylarda TAS seviyelerinin anlamlı derecede arttığı tespit edildi. MetS grubunda ise ilk üç ayda anlamlı bir azalma görülürken, son üç ayda anlamlı bir artış izlendi (Şekil 5).



\*Başlangıca göre anlamlı farklılık ( $p < 0,05$ )  
‡ 3.aya göre anlamlı farklılık ( $p < 0,001$ )  
§ Gruplar arası anlamlı farklılık ( $p < 0,05$ )

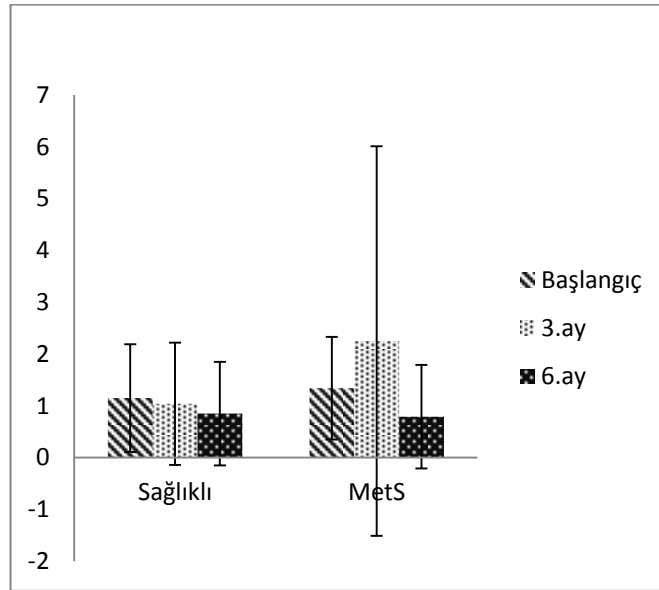
**Şekil 5.** Serum total antioksidan seviye (TAS) konsantrasyonları

Serum total oksidan seviye (TOS) konsantrasyonları başlangıç, 3. ve 6. aylarda gruplar arasında benzer bulundu (Tablo 18). Grup içi karşılaştırmalarda, her iki grupta da başlangıç ve cerrahisiz periodontal tedavi sonrasındaki dönemler arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi (Şekil 6).



**Şekil 6.** Serum total oksidan seviye (TOS) konsantrasyonları

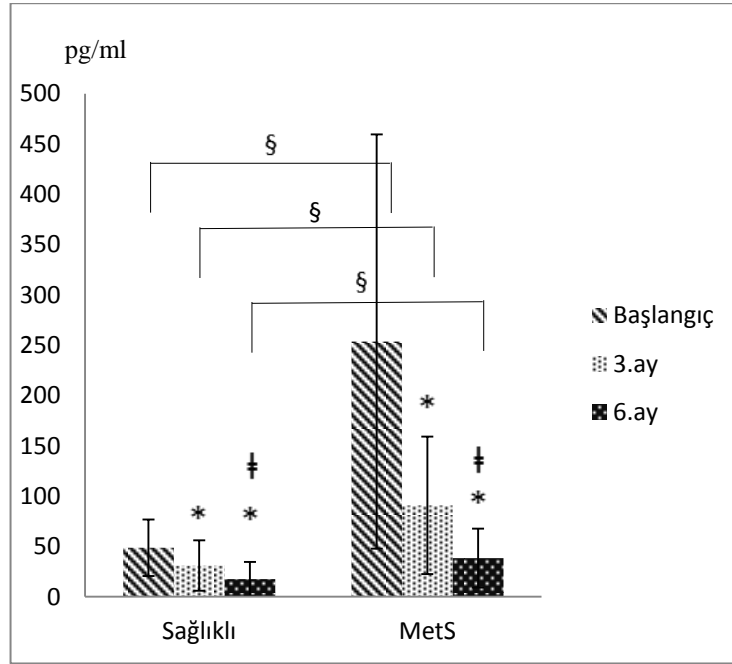
Serum oksidatif stres indeksi (OSİ) yönünden gruplar arasında başlangıç, 3. ay ve 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 18). Her iki grupta da başlangıçtan 6. aya istatistiksel anlamlı olmayan bir azalma tespit edildi (Şekil 7).



**Şekil 7.** Serum oksidatif stres indeksi (OSİ) konsantrasyonları

#### 4.4. Çalışma Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Salya Parametrelerinin Karşılaştırılması

Çalışma grupları karşılaştırıldığında, salya IL-6 konsantrasyonu başlangıç, 3. ve 6. aylarda, MetS grubunda sağlıklı gruba oranla anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 19). Cerrahisiz periodontal tedavinin ardından her iki grupta da 3. ve 6. aylarda anlamlı düşüşler tespit edildi (Şekil 8).



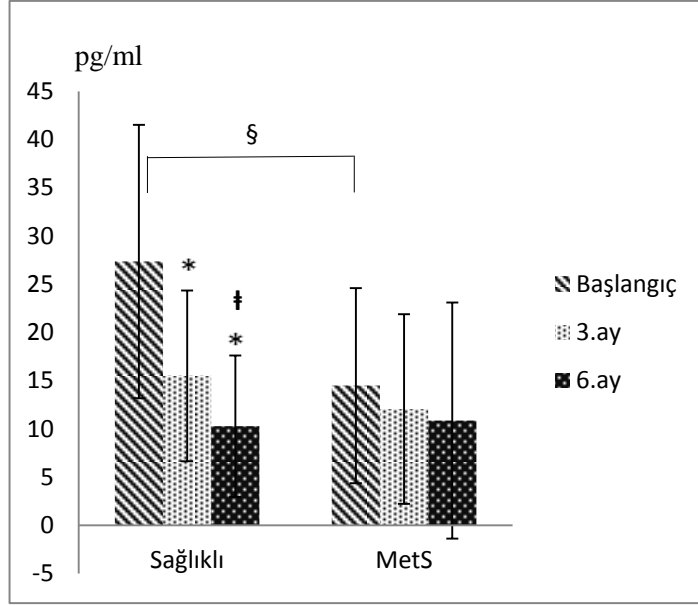
\*Başlangıca göre anlamlı farklılık ( $p < 0,05$ )

‡ 3. aya göre anlamlı farklılık ( $p < 0,05$ )

§ Gruplar arası anlamlı farklılık ( $p < 0,01$ )

Şekil 8. Salya IL-6 konsantrasyonları

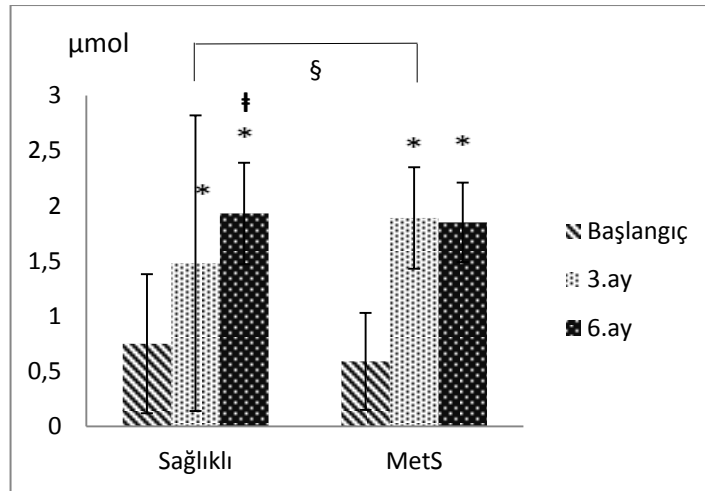
Salya IL-10 seviyesi, başlangıçta gruplar arasında anlamlı farklılık gösterirken, 3. ve 6. aylarda benzer bulundu (Tablo 19). Grupların kendi içinde farklı zamanlarda elde edilen verilerin karşılaştırılması sonucunda, sağlıklı grupta 3. ve 6. aylarda, başlangıç IL-10 seviyesine göre anlamlı azalmalar saptandı. MetS grubunda da cerrahisiz periodontal tedavinin ardından 6. ayda azalmalar görülse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 9).



\*Başlangıca göre anlamlı farklılık ( $p<0,05$ )  
 ‡ 3.aya göre anlamlı farklılık ( $p<0,05$ )  
 § Gruplar arası anlamlı farklılık ( $p<0,05$ )

**Şekil 9.** Salya IL-10 konsantrasyonları

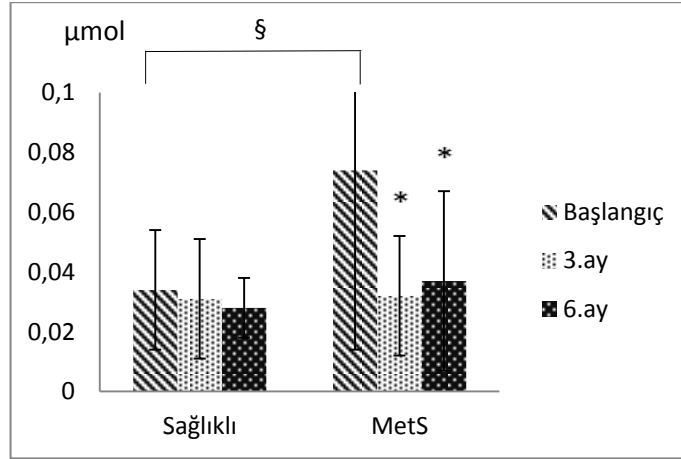
Salya TAS konsantrasyonu, sadece 3. ayda MetS grubunda sağlıklı gruba oranla anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 19). Cerrahisiz periodontal tedavinin ardından sağlıklı grupta başlangıca oranla 3. ve 6. ayda anlamlı artış gözlemlendi. MetS grubunda ise 3. ayda anlamlı bir artış izlenirken, 6. ayda herhangi bir değişiklik gözlemlenmedi (Şekil 10).



\*Başlangıca göre anlamlı farklılık ( $p<0,001$ )  
 ‡ 3.aya göre anlamlı farklılık ( $p<0,001$ )  
 § Gruplar arası anlamlı farklılık ( $p<0,05$ )

**Şekil 10.** Salya total antioksidan seviye (TAS) konsantrasyonları

Salya TOS konsantrasyonu, başlangıçta MetS grubunda sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunurken, tedavinin ardından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 19). Grup içinde TOS düzeyinin zamanlar arası değişimleri değerlendirildiğinde; her iki grupta da başlangıçtan 6. aya azalmalar gözlenirken bu durum sadece MetS grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 11).

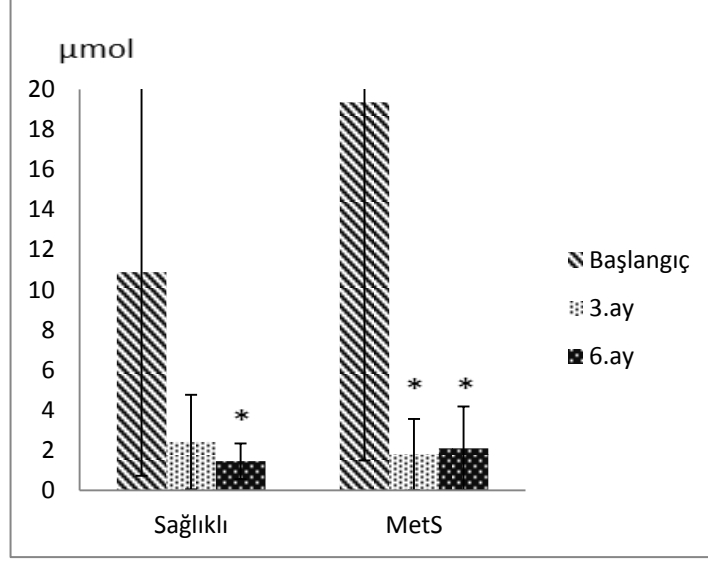


\*Başlangıca göre anlamlı farklılık ( $p<0,05$ )

§ Gruplar arası anlamlı farklılık ( $p<0,05$ )

**Şekil 11.** Salya total oksidan seviye (TOS) konsantrasyonları

Salya oksidatif stres indeksi (OSİ) yönünden gruplar arasında başlangıç, 3. ay ve 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 19). Sağlıklı grupta, cerrahisiz periodontal tedavinin ardından ilk 3 ayda anlamlı olmayan bir azalma görülürken, bu fark başlangıçtan 6. aya anlamlı hale geldi. MetS grubunda ise 3. aydaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 3-6 ay arası dönemde herhangi farklılık tespit edilmedi (Şekil 12).



\*Başlangıca göre anlamlı farklılık (p<0,05)

**Şekil 12.** Salya oksidatif stres indeksi (OSİ) seviyeleri

**Tablo 18.** Zaman değişkenine göre, serum hs-CRP, IL-6, IL-10, TAS ve TOS düzeylerinin gruplar arası karşılaştırmaları

	Sağlıklı (n=22)	Mets (n=22)	P değeri	Sağlıklı (n=22)	Mets (n=22)	P değeri	Sağlıklı (n=22)	Mets (n=22)	P değeri
	Başlangıç			3.ay			6.ay		
<b>hs-CRP</b>	1,5 ± 0,54	2,57 ± 1,16	0,000	1,29 ± 0,46	1,77 ± 0,58	0,004	1,08 ± 0,26	1,38 ± 0,36	0,004
<b>IL-6</b>	14,44 ± 6,4	22,70 ± 10,67	0,003	7,82 ± 4,54	12,91 ± 10,66	0,049	3,55 ± 2,64	4,09 ± 3,14	0,665
<b>IL-10</b>	4,41 ± 2,22	5,06 ± 2,19	0,333	7,92 ± 4,6	9,87 ± 6,75	0,269	20,73 ± 17,4	18,03 ± 12,59	0,559
<b>TAS</b>	1,19 ± 0,12	1,28 ± 0,11	0,018	1,24 ± 0,11	1,16 ± 0,14	0,045	1,38 ± 0,17	1,41 ± 0,24	0,714
<b>TOS</b>	0,013 ± 0,01	0,017 ± 0,01	0,400	0,013 ± 0,01	0,02 ± 0,04	0,213	0,011 ± 0,01	0,01 ± 0,00	0,697
<b>OSI (TOS/TAS)</b>	1,15 ± 1,04	1,34 ± 0,99	0,539	1,04 ± 1,18	2,25 ± 3,76	0,159	0,85 ± 0,81	0,79 ± 0,32	0,764

**Tablo 19.** Zaman değişkenine göre, salya IL-6, IL-10, TAS ve TOS düzeylerinin gruplar arası karşılaştırmaları

	Sağlıklı (n=22)	Mets (n=22)	P değeri	Sağlıklı (n=22)	Mets (n=22)	P değeri	Sağlıklı (n=22)	Mets (n=22)	P değeri
	Başlangıç			3.ay			6.ay		
<b>IL-6</b>	48,65±28,06	253,64±205,96	0,000	30,93±25,05	90,75±68,36	0,000	17,58±17,04	38,37±29,30	0,006
<b>IL-10</b>	27,36±14,18	14,49±10,12	0,001	15,50±8,85	12,06±9,84	0,230	10,28±7,34	10,86±12,24	0,850
<b>TAS</b>	0,75±0,63	0,59±0,44	0,332	1,48±1,34	1,89±0,46	0,002	1,93±0,46	1,85±0,36	0,411
<b>TOS</b>	0,034±0,02	0,074±0,06	0,012	0,031±0,02	0,032±0,02	0,896	0,028±0,01	0,037±0,03	0,293
<b>OSI (TOS/TAS)</b>	10,88±10,15	19,35±17,86	0,097	2,41±2,36	1,78±1,50	0,301	1,45±0,89	2,09±1,95	0,173



#### 4.5. Klinik ve Biyokimyasal Verilerin İlişkisi

Çalışmamıza dahil edilen MetS'lu periodontitis grubuna ait bireylerin, cerrahisiz periodontal tedavinin ardından 3. ay metabolik veriler kendi içerisinde değerlendirildiğinde, AKŞ ile HbA1c seviyesi, TRG ile DKB ve TK ile LDL değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu. HDL ile DKB arasında ise negatif bir ilişki gözlemlendi (Tablo 20).

**Tablo 20.** MetS grubunda 3. ay biyokimyasal verilerin ilişkisi

	HbA1c			
AKŞ	r=0,832** p=0,000	DKB		
TRG		r=0,517* p=0,014	LDL	
TK			r=0,920** p=0,000	DKB
HDL				r=-0,513* p=0,015

MetS'lu periodontitis grubuna ait hastaların 3. ay periodontal ve biyokimyasal verileri arasındaki ilişki incelendiğinde, serum IL-10 seviyesinin SK ve Gİ ile negatif, serum IL-6 seviyesinin ise Gİ ile pozitif ilişkili olduğu bulundu. Serum hs-CRP seviyesi ile serum TAS arasında negatif ilişki tespit edildi. Salya IL-6 seviyesi, salya IL-10, salya TOS ve salya OSİ ile pozitif ilişki gösterdi (Tablo 21).

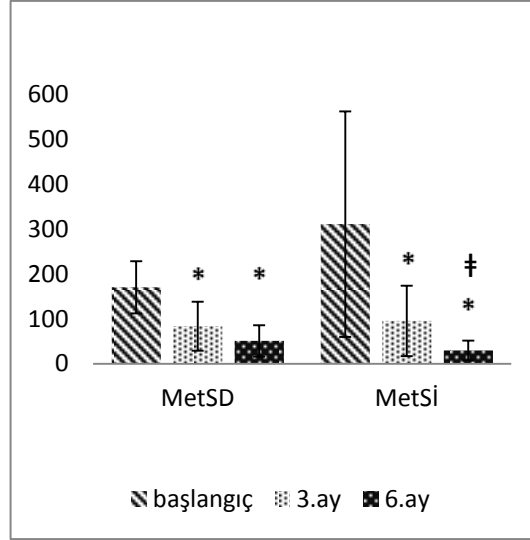
**Tablo 21.** MetS grubunda 3. ay periodontal ve biyokimyasal verilerin ilişkisi

	Serum IL-10			
SK	r=-0,457* p=0,032	Serum IL-6		
GI	r=-0,623** p=0,002	r=0,508* p=0,016	Serum hs-CRP	
Serum TAS			r=-0,440* p=0,041	Salya IL-6
Salya IL-10				r=0,434* p=0,044
Salya TOS				r=0,484* p=0,022
Salya OSI				r=0,462* p=0,030

#### 4.6. Metabolik Sendromlu Bireylerde Oluşturulan Alt Grupların Değerlendirilmesi

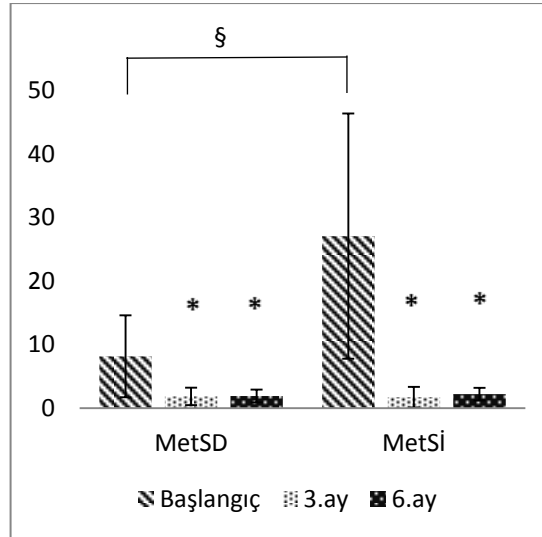
MetS'lu bireylerde, HbA1c ortalaması (<%7 ve >%7), DKB (<80mmHg ve ≥80mmHg) na göre oluşturulan alt gruplar periodontal parametreler, serum ve salya belirteçleri yönünden değerlendirildiğinde, başlangıç ve tedavi sonrası dönemlerde gruplar arası anlamlı farklılıklar gözlenmedi.

MetS grubundaki bireyler, antihiperlipidemik ilaç kullananlar (MetS<sub>i</sub>) ve sadece diyet uygulayanlar (MetS<sub>D</sub>) şeklinde 2 alt grupta sınıflandırıldı. Gruplar arasında serum parametreleri ve periodontal parametreler (Gİ, Pİ, SK, CD, KAS) açısından fark bulunmadı ve cerrahisiz periodontal tedavi sonrası her iki alt grupta da bu parametrelerde benzer sonuçlar gözlemlendi. Başlangıç ve tedaviden sonraki 3. ve 6. ay serum, salya parametreleri açısından değerlendirildi. Başlangıç değerleri açısından MetS<sub>i</sub> grubunda, MetS<sub>D</sub> grubuna kıyasla salya TAS seviyeleri anlamlı derecede daha düşük, OSİ seviyeleri ise daha yüksek bulundu (Şekil 14-15). Tedaviden sonraki 3. ve 6. aylarda, serum parametreleri açısından gruplar arası anlamlı farklılık gözlenmedi. Salya IL-6 ve salya OSİ yönünden, diyet uygulayan bireylere kıyasla antihiperlipidemik ilaç kullanan bireylerde, başlangıçtan 6. aya daha anlamlı bir azalma gözlemlendi (Şekil 13-14). Salya TAS açısından ise antihiperlipidemik ilaç kullanan grupta tedaviden sonraki aylarda anlamlı derecede daha fazla bir artış tespit edildi (Şekil 15).



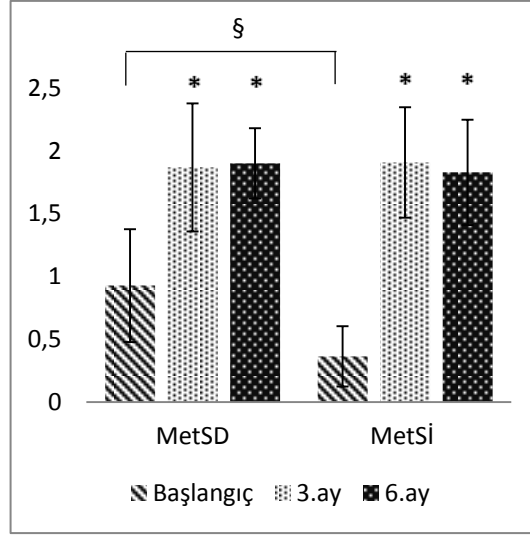
\*Başlangıca göre anlamlı farklılık ( $p < 0,01$ )  
 † 3.aya göre anlamlı farklılık ( $p < 0,05$ )

**Şekil 13.** Alt gruplarda salya IL-6 seviyeleri



\*Başlangıca göre anlamlı farklılık ( $p < 0,01$ )  
 § Gruplar arası anlamlı farklılık ( $p < 0,05$ )

**Şekil 14.** Alt gruplarda salya OSI seviyeleri



\*Başlangıca göre anlamlı farklılık ( $p<0,01$ )

§ Gruplar arası anlamlı farklılık ( $p<0,01$ )

**Şekil 15.** Alt gruplarda salya TAS seviyeleri

## 5. TARTIŞMA

Metabolik sendrom obezite, zayıflamış glukoz toleransı veya diyabet, hiperinsülinemi, hipertansiyon ve dislipidemi gibi metabolik bozuklukların birarada görüldüğü multidisipliner bir durumdur (250). Birçok çalışmada, bu komponentlerin varlığının veya sayıca fazlalığının, KVH riskini önemli derecede arttırdığı rapor edilmiştir (44,251-253).

Proenflamatuvar sitokinler, CRP ve serbest radikallerin konsantrasyonunda artış ile birlikte antioksidanlar, antiinflamatuvar sitokinler ve adiponektin konsantrasyonlarındaki azalmanın, abdominal obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi durumlarında sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir. Bu da MetS'un enflamatuvar bir durum olduğuna işaret etmektedir (15). Ayrıca, kronik subklinik enflamasyon, MetS'un önemli bir komponenti olarak gözükmemektedir (16).

Artmış oksidatif stres, MetS ve bileşenlerinin patolojisinde yer alarak, bu hastalığın seyirinde kilit bir rol oynamaktadır. Metabolik sendrom gibi patolojik bir durumda, artmış oksidan kapasite, azalmış antioksidan kapasite ile birleşince oksidatif strese yol açan dengesiz bir çevre meydana getirir. (32). Enflamasyonun, oksidatif stresin bir göstergesi olduğu bilinmektedir ve adezyon molekülleri ve interlökinler gibi enflamasyon mediyatörlerini oluşturan yollar, oksidatif stres tarafından indüklenmektedir. Oksidatif stresin, insülin direnci, tip 2 diyabet ve KVH'ın ortak bir özelliği olması, tüm bu durumlardaki enflamasyonun varlığı ile açıklanmıştır (33). Sağlıklı bir metabolik durum yaratılması, oksidan/antioksidan dengenin sağlanmasında ilk basamaktır (102).

Periodontitis, Gram negatif (-) bakterilerin neden olduğu, bağ doku ve alveoler kemik yıkımıyla karakterize kronik enflamatuvar bir hastalıktır (119). Periodontitiste bakteri veya bakteri ürünlerinin kan dolaşımına geçmesi, kronik enflamatuvar durumun indüklenmesinde ve devamlılığında rol almaktadır (254). Periodontitisli bireylerde periodontal yıkıma bağlı olarak, serum ve salyada enflamatuvar mediyatörler artmaktadır (23,140,167,168,255).

ROT'nin periodontal hastalıktaki rolü değerlendirildiğinde, kollojende oksidasyona bağlı oluşan değişikliklerin dokular içerisine nötrofil migrasyonunu

geciktirdiği, dokuların ROT üretme potansiyelini arttırdığı ve bu durumların periodontal hastalık patogenezinde ön plana çıktığı söylenebilir (107). Periodontitisli hastalarda, periodontal yönden sağlıklı bireylere göre oksidatif stres belirteçlerindeki artış ve antioksidan kapasitedeki düşüşün tespit edilmiş olması, periodontitis patogenezinde ROT'nin de önemli katkısı olduğunu düşündürmektedir (106). Hücreler, ROT'nin neden olduğu oksidatif hasardan korunmak için antioksidan mekanizmalar bulundururlar. Oksidatif stres, oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik olarak tanımlanmaktadır (86). Periodontal hastalık varlığında oksidan/antioksidan dengenin bozulduğu, birçok çalışmada bildirilmiştir (106,113,135).

Literatürde MetS ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok araştırma bulunmaktadır (3-6,8,12,256). Çalışmaların çoğunda periodontal cep, klinik ataçman kaybı ve periodontitis şiddeti artışı ile MetS arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (7,10,11,13). Bu sonuçların aksine, Borges ve ark. bu ilişkiyi desteklememektedir (257). Literatürde, 4mm≤ periodontal cebe sahip bireylerin, 4 yıl içerisinde MetS gelişimi açısından daha yüksek risk taşıdığı rapor edilmiştir (14). Ayrıca, tedavi edilmemiş periodontal enfeksiyona sahip bireylerde 4mm≤ periodontal cep varlığında, periodontal durum MetS ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (172). MetS'lu bireylerde cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliğinin değerlendirildiği sadece iki araştırma mevcuttur (244,245).

Literatürde, cerrahisiz periodontal tedavinin MetS'lu bireylerde, serum ve salyada oksidatif denge, enflamatuvar sitokinler ve metabolik kontrole etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızın amacı, MetS'lu ve kronik periodontitisli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavinin enflamasyon ve oksidatif stres belirteçleri üzerine olan etkilerinin serum ve salyada değerlendirilerek, metabolik kontrolde yer alan parametrelerle ilişkisinin araştırılmasıdır.

Çalışmamızda, MetS teşhisi için NCEP ATP (III) tarafından belirlenen kriterler kullanıldı. Kontrol grubundaki sistemik olarak sağlıklı bireyler, kendi beyanlarına bakılmaksızın ayrıntılı sistemik muayeneden geçirildi. Çalışmamızda başlangıç bel çevresi genişliği, AKş, HbA1c, TK, TRG, SKB ve DKB seviyelerinin,

MetS grubunda sistemik sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenirken, VKİ, LDL ve HDL kolesterol değerleri benzerdi.

Diyabetten köken alan organ hasarlarının ve diğer kronik komplikasyonların önlenmesi için temel tedavi hedefi, glisemik kontrolün sağlanabilmesidir (258). Periodontal tedavinin ardından kan glukoz seviyelerinde azalmalar olduğunu gösteren çalışmaların (259-261) yanısıra, herhangi bir değişiklik tespit etmeyen çalışmalar da mevcuttur (234,236,262). Birçok araştırmada, cerrahisiz periodontal tedavinin ardından HbA1c seviyelerindeki anlamlı azalmalara rağmen, aynı hastalarda AKŞ seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı azalma rapor edilmemiştir (230-232,263,264).

Chen ve ark. tip 2 diyabetlilerde, bir gruba başlangıç cerrahisiz periodontal tedavinin ardından 3. ayda subgingival küretaj işlemi uygulamış, diğer gruba ise cerrahisiz periodontal tedaviden 3 ay sonra sadece supragingival diştaşı temizliği yapmışlardır. Her 2 grupta da, AKŞ'de 3. ayda bir azalma saptamamışlardır. Ancak subgingival küretaj uygulanan grupta AKŞ'de 6. ayda anlamlı düşüş tespit edilmiştir (235).

Bizim çalışmamızda, literatürdeki bazı çalışmalarla (231,232) uyumlu olarak MetS grubunda AKŞ seviyeleri, başlangıca kıyasla 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma gösterdi.

Açlık kan şekeri ölçümünden ziyade, kandaki glukozun geri dönüşümsüz olarak hemoglobine bağlanması ile meydana gelen HbA1c seviyesinin ölçülmesi, 2-3 aylık metabolik kontrolün değerlendirilmesi için kullanılan, güvenilirliği kanıtlanmış bir belirteçtir (265). Glisemik kontrolün HbA1c seviyelerine göre iyi, orta ve kötü olarak farklı nitelikte sınıflandırıldığı değerlişik çalışmalar bulunmaktadır (259,266-268). Bazı çalışmalarda, HbA1c ortalaması %7'nin altında olan tip 2 diyabetli ve periodontitisli hastalarda, uygulanan cerrahisiz periodontal tedavi sonrası HbA1c seviyesinde fark yaratmadığı bildirilmiştir (259,269). Tip 2 diyabetli periodontitis veya gingivitise sahip bireylerde lokal antibiyotik tedavisi ile uygulanan cerrahisiz periodontal tedavinin HbA1c seviyesinde anlamlı bir düşüş sağladığı belirtilmiştir (263). HbA1c ortalaması %7'nin üzerinde olan tip 2 diyabetli periodontitisli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavi sonrası klinik iyileşmeye

paralel olarak HbA1c seviyesinde anlamlı azalmalar tespit eden çalışmalar olduğu gibi (230-234), fark bulamayan çalışmalar da bildirilmiştir (236,270,271). Kardeşler ve ark.'nın yaptığı bir araştırmada, %7 eşik değerine göre iyi ve kötü metabolik kontrollü olarak sınıflandırdıkları tip 2 diyabetli, periodontitisli gruplarda cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliği araştırılmıştır. HbA1c değeri açısından, iyi kontrollü grupta 3. ve 6. aylarda fark bulunmazken kötü kontrollü grupta anlamlı azalmalar tespit edilmiştir (38). Farklı seviyede glisemik kontrollü ve hafif veya orta şiddetli periodontitise sahip tip 2 diyabetli bireylerin dahil edildiği bir çalışmada, cerrahisiz periodontal tedavinin 3. ayda HbA1c seviyesi açısından anlamlı bir düşüş sağlamadığı bulunmuştur (235). Bu durum, çalışmaya dahil edilen bireylerde periodontal yıkımın şiddetli olmaması ve periodontal tedavinin metabolik kontrol üzerine sınırlı bir etkisi olabileceği şeklinde açıklanmıştır. Çalışmamızda MetS grubunun başlangıç HbA1c ortalaması % 6,8'di. Hafif ve orta şiddetli periodontitise sahip MetS'lu bireylerin uygulanan cerrahisiz periodontal tedavi ile HbA1c seviyelerinde 3. ayda anlamlı azalma saptandı. Bununla birlikte 6. ay değerlerinde ise hafifçe yükselme gözlemlendi.

Hipertrigliseridemi, insülin direncinin mükemmel bir göstergesi olmasının yanı sıra MetS'un teşhisinde de önemli kriterlerden biridir (20). Yüksek plazma TRG konsantrasyonu, insülin direnci ve KVH'larla sıkı bir ilişki içerisinde (47,66).

Enfeksiyon, serum LDL ve TRG konsantrasyonlarında anlamlı artışa yol açmaktadır. Periodontal hastalıkta artış gösteren TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin, diğer sitokinlerin üretimini de etkileyerek lipid metabolizmasını değiştirip serbest yağ asitleri, LDL ve TRG seviyelerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (272). Diyabetli ve periodontitisli bireylerde, glisemik kontrolün bozulmasıyla birlikte serum TRG ve DOS IL-1 $\beta$  seviyelerinde artış meydana gelmektedir (202).

Birçok çalışmada serum lipid seviyeleri ve periodontal hastalığın klinik bulguları arasında korelasyonla izlenirken, periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrollere göre TK ve TRG seviyelerinin de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (202,206,209,210).

Hiperlipidemi ve periodontal hastalık arasındaki çift yönlü ilişki dikkate alındığında, periodontal tedavinin hiperlipidemisinin metabolik kontrolünü



etkileyebileceği düşünülebilir. Periodontal tedavinin ardından serum lipid profilinde düzelmeler tespit edildiği bildirilmiştir (39,238,241).

Nassar ve ark. KVH'a sahip bireylerde cerrahisiz periodontal tedavinin, serum TRG ve LDL seviyelerinde düşüş, HDL seviyelerinde ise artış meydana getirdiğini rapor etmişlerdir (238). Cerrahisiz periodontal tedaviden 3 ay sonra HDL seviyelerinde artış gösteren benzer çalışmalar da bulunmaktadır (273,274). Farklı olarak bazı araştırmacılar, periodontal tedavi ile lipid seviyelerinin anlamlı derecede azaldığını belirtirken, HDL-kolesterol açısından önemli bir değişiklik gözlemlenmemişlerdir (239,240). Hiperlipidemili bireylerde cerrahisiz periodontal tedavinin 3 aylık sonuçlarının değerlendirildiği iki ayrı çalışmada, Fentoğlu ve ark. lipid parametrelerinden sadece TK ve LDL-kolesterol seviyelerinde anlamlı bir düşüş bulmuştur (241). Higashi ve ark. hipertansiyon (275) veya KVH'ı (276) olan ancak TK, LDL ve TRG seviyeleri normal sınırlardaki bireylerde, periodontal tedavi sonrası bu değerler açısından anlamlı bir değişiklik saptamamıştır. Literatürde, periodontal tedavi sonrası lipid profilindeki değişikliklerin, lipid belirteçlerinin başlangıç seviyeleri ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (39). MetS'lu bireylerde uygulanan periodontal tedavi sonrasında, serum TRG seviyesinde anlamlı azalma sağlanırken, HDL-kolesterol seviyesinde ise anlamlı bir artış tespit edilmiştir. LDL-kolesterol açısından her iki grupta da düşüş gözlenmiş fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. TK seviyesinde ise herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (245). Lopez ve ark. MetS'lu periodontal hastalığa sahip bireylerde uyguladıkları cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında 3. ayda TK, LDL, HDL, TRG seviyelerinde başlangıca göre farklılık gözlenmemiştir. (244).

Çalışmamızda cerrahisiz periodontal tedavi sonrası lipid profili değerlendirildiğinde, MetS grubunda, TRG değerlerinde 3. ayda başlangıca oranla anlamlı bir düşüş saptandı. TK ve LDL seviyeleri başlangıçtan 3. aya bir azalma eğilimi gösterirken, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. HDL değerleri açısından ise tedavi sonrasında değişiklik gözlenmedi.

Araştırmamızda, MetS'lu grupta VKİ'deki istatistiksel anlamlı olmayan artışa rağmen, cerrahisiz periodontal tedavi ile hem lipid profilinde hem de glisemik kontrolde düzelmeler elde edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bu

düzelmelerin 6. aya kadar devam ettiği gözlenmiştir. Ayrıca, glisemik kontroldeki düzelme ile birlikte lipid profilinde de iyileşme beklenen bir durumdur.

Cerrahisiz periodontal tedavinin klinik sonuçlarının değerlendirilmesi ağzın uzun dönem prognozunun belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Periodontal dokularda iyileşmenin cerrahisiz periodontal tedaviden sonraki 9 aya kadar devam ettiği gösterilmişse de (277) iyileşmenin büyük bir bölümü ilk 3 aylık dönem içinde gerçekleşmektedir (278). Periodontal cebin derinliği iyileşme süreci üzerinde etkilidir. Derinliği 4-7 mm olan ceplerde, iyileşmenin 4-5 ayda gerçekleştiğini (278), 12 mm ve daha derin periodontal ceplerde ise 12 ay sürdüğünü bildirmişlerdir (53). Başlangıç periodontal hastalık seviyesi cerrahisiz periodontal tedavi sonuçlarını etkilemektedir (278,279).

Metabolik hastalıklar söz konusu olduğunda, glisemik ve lipid kontrolünün de 3 ayda bir yinelenmesi önerilmektedir (280). Çalışmamızda yer alan hastalar hafif ve orta şiddetli kronik periodontitise sahiptiler. Literatür göz önüne alınarak çalışmamızda, cerrahisiz periodontal tedavinin klinik, metabolik ve biyokimyasal sonuçları 3. ve 6. aylarda değerlendirildi.

Cerrahisiz periodontal tedavi sonuçlarının karşılaştırılmasında çalışma gruplarının başlangıç periodontal hastalık seviyesinin benzer olması sonuçların yorumlanmasını kolaylaştırmaktadır. Çalışmamızı oluşturan grupların başlangıç periodontal hastalık seviyelerini belirleyen Gİ, Pİ, %SK, CD ve KAS ortalamaları gruplar arasında benzerdi.

Literatürde, generalize kronik periodontitise eşlik eden hiperglisemi, hiperlipidemi veya obezite gibi metabolik bozuklukların bulunduğu durumlarda, cerrahisiz periodontal tedavinin etkilerini değerlendiren çok sayıda çalışma rapor edilmiştir (39,228,234,241,281). Çalışma dizaynı, metabolik kontrol düzeyi, periodontal hastalığın şiddeti ve yaygınlığı, uygulanan tedavi protokolü açısından çalışmalar arasında farklılıklar görülmektedir.

Christgau ve ark. metabolik kontrolü iyi olan diyabetik ve sistemik sağlıklı periodontitisli hasta grupları arasında cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 4. ay CD ve KAS ölçümlerinde fark olmadığını bildirmişlerdir (259). Navarro-Sanchez ve ark. metabolik kontrol durumu bildirilmeyen tip 2 diyabetik kronik periodontitis

hastaları ile diyabetik olmayan kronik periodontitis hastalarını cerrahisiz periodontal tedavi açısından karşılaştırmış, 3. ve 6. aylarda sondalama derinliğinin iki grupta da benzer şekilde, anlamlı azalmalar gösterdiğini bildirmişlerdir (233). Kötü metabolik kontrollü tip 2 diyabeti bulunan hastalarda cerrahisiz periodontal tedavinin etkilerini değerlendiren araştırmalarda, 3, 6 ve 12 aylık dönemlerde periodontal parametrelerde anlamlı iyileşmeler olduğu rapor edilmiştir (36,231,232,235,260,282,283). Chen ve ark.'nın çalışmasında, bir gruba DYT-KYD'nin ardından 3. ayda subgingival diştaşı temizliği uygulanırken diğer gruba 3. ayda sadece supragingival diştaşı temizliği yapılmıştır. 6 ayın sonunda periodontal değişimler açısından gruplar arasında fark gözlenmemiştir. Camargo ve ark. ile Faria-Almeida ve ark.'nın çalışmalarında, tip 2 diyabetli bireylerle sistemik olarak sağlıklı kontroller karşılaştırılmış ve cerrahisiz periodontal tedaviden sonra 3 ve 6. aylarda periodontal parametrelerde anlamlı iyileşmeler rapor edilmiştir. Auyeung ve ark. tip 2 diyabetli, hafif ve orta-şiddetli periodontitis olarak gruplandıkları bireylerde, uyguladıkları DYT-KYD sonrası 12. ayda orta-şiddetli periodontitis grubunda Pİ, Gİ ve CD de azalma görüldüğünü, hafif şiddetli periodontitis grubunda ise anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir. Kardeşler ve ark. çalışmalarında kontrollü ve kontrolsüz tip 2 diyabetik ve sistemik sağlıklı kronik periodontitis gruplarında uyguladıkları cerrahisiz periodontal tedavinin, 6 ayın sonunda her üç grupta da CD, SK ve Pİ açısından anlamlı azalma sağladığı ve gruplar arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte KAS açısından, diyabetik gruplarda başlangıca göre anlamlı fark bulunamazken sistemik olarak sağlıklı grupta 6. ayda anlamlı kazanç tespit edilmiştir (38). Rodrigues ve ark. ile O'Connel ve ark. tip 2 diyabetli bireylerde, cerrahisiz periodontal tedavinin tek başına uygulanımı ile sistemik antibiyotik ile birlikte uygulanımını kıyaslamışlardır (230,234). Her iki grupta da periodontal parametrelerde 3. ayda anlamlı iyileşmeler gözlenirken gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Rodrigues ve ark. KAS'de anlamlı değişiklik bulunmamasını 3 aylık sürecin bu durumu değerlendirmek için yetersiz olması ile açıklamışlardır.

Obez olan ve olmayan bireylerde cerrahisiz periodontal tedavinin etkilerini karşılaştıran iki çalışmada, tüm periodontal parametrelerde 3.ayda anlamlı gelişmeler gözlenmiş ve gruplar arasında fark bulunmamıştır (228,229).

Fentoğlu ve ark. statin kullanan veya sadece diyet uygulayan hiperlipidemili bireylerle sistemik olarak sağlıklı bireyleri cerrahisiz periodontal tedavi yönünden karşılaştırdıkları çalışmalarında, her üç grupta da 3. ayda klinik periodontal ölçümler açısından anlamlı iyileşme olduğunu bildirmelerine rağmen gruplar arasında anlamlı farklılık bulmamışlardır (37,216).

Özellikle MetS'lu ve periodontitisli hastalarda cerrahisiz periodontal tedavinin uygulandığı çalışmalar değerlendirildiğinde, Lopez ve ark. MetS'lu hastaların bir grubuna sadece supragingival diştaşı temizliği uygularken, diğer gruba DYT-KYD ile birlikte sistemik antibiyotik uygulamışlardır (244). Her iki grupta da CD, KAS, SK ve Pİ açısından 3. ayda anlamlı iyileşme gözlenmiş ve bu değerler 12. ayda da başlangıç seviyesinin altında kalmıştır. Acharya ve ark. ise çalışmamıza benzer olarak MetS veya sistemik sağlıklı kronik periodontitisli bireylerde, cerrahisiz periodontal tedavinin 2 aylık etkilerini karşılaştırmışlar ve her iki grupta da cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında CD, KAS ve SK değerlerinde anlamlı bir düşüş gözlemişlerdir (245).

Çalışmamız, cerrahisiz periodontal tedavinin klinik sonuçları bakımından değerlendirildiğinde, her iki grupta da Gİ, Pİ, CD, KAS ve % SK'da anlamlı azalma olduğu görüldü. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Çalışmamızın sonuçları, metabolik bozukluklarla birlikte orta şiddetli periodontitisli hastaların dahil edildiği ve sistemik sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çalışmalarla uyumludur (37,38,228,232,233,245,283).

Çalışmamızda periodontal hastalık ve MetS patogenezinde ortak rol oynayabilecek enflamatuvar mediyatör seviyeleri (hs-CRP, IL-6, IL-10) ve oksidatif stres belirteçleri (TOS, TAS, OSİ), alınan periferik kanlardan elde edilen serum örneklerinde değerlendirildi.

CRP, enflamatuvar uyarı sonucu meydana gelen bir akut faz reaktanıdır ve kompleks bir sitokin ağı ile yönetilir (284). CRP'nin hiperglisemi ve obezite (285), glukoz intoleransı (77), hipertansiyon (286) ve MetS (74,172) durumlarında dolaşımdaki seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca serum CRP konsantrasyonu VKİ, bel çevresi genişliği ve viseral adipoz doku ile ilişkili bulunmuştur (287). Bu

bulgulara ek olarak, yıkıcı periodontal hastalık varlığında yüksek CRP seviyeleri rapor edilmiştir (25,26,288).

CRP ve hs-CRP kandaki aynı molekülü belirtmekle birlikte, hs-CRP değerlendirmeleri kandaki çok düşük seviyelerdeki CRP'i ölçebilmektedir. AHA ile CDC tarafından, 2003 yılında hs-CRP ölçümünün, enflamasyonun sensitif bir göstergesi olduğu ve kardiyovasküler risk değerlendirmesinde diğer kanıtlanmış risk faktörlerine ilave edilebileceği açıklanmıştır (18). hs-CRP seviyeleri, insülin direnci görülen obez bireylerde artma eğilimindedir. Artmış hs-CRP seviyeleri de KVH ve diyabette kuvvetli bir dayanaktır (22,53).

Son bulgular, hs-CRP seviyesinin MetS'un prognozu hakkında da yararlı bilgi verdiğini göstermektedir. Ayrıca hs-CRP seviyesinin, MetS'lu bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla serumda daha yüksek olduğu tespit edilmiş (24) ve MetS'un tanı kriterlerinin sayısı arttıkça artış gösterdiği bildirilmiştir (22). Mauras ve ark. hs-CRP konsantrasyonu ile genel ve visceral obezite ölçümleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (81). Çalışmamızda başlangıç serum hs-CRP seviyeleri, MetS grubunda sistemik sağlıklı gruba oranla yüksek bulundu.

Periodontitiste düşük dereceli sistemik enflamasyonun varlığında CRP (149,150) ve hs-CRP konsantrasyonları (26,289) artmakta ve periodontal tedaviden sonra anlamlı derecede düşmektedir (26,149,150,289,290).

Sistemik hastalıkların varlığında, cerrahisiz periodontal tedavinin serum CRP ve hs-CRP seviyeleri üzerine etkilerini değerlendiren çalışmalarda, tip 2 diyabetlilerde (235,236,264,282,291) ve koroner arter hastalığına sahip bireylerde (276) tedavinin ardından azalmalar meydana geldiği gösterilmiştir. MetS'lu bireylerde de cerrahisiz periodontal tedavi ile birlikte serum CRP seviyesinin düştüğü bildirilmiştir (244,245). Bununla birlikte, farklı sonuçlar rapor eden çalışmalar da mevcuttur (228,241,292).

Çalışmamızda cerrahisiz periodontal tedavi sonrası serum parametrelerindeki değişimler değerlendirildiğinde, serum hs-CRP konsantrasyonunun her iki grupta da 3. ve 6. aylarda anlamlı derecede azaldığı tespit edildi. Ayrıca bu azalmanın, MetS grubunda tüm zaman dilimlerinde sağlıklı gruptan daha fazla olduğu görüldü.

Çalışmamızda MetS grubu 1-5 yıl önce tanısı konmuş hastalardan oluşmaktaydı. Çalışma süreci boyunca bireylerin yaşam biçimine (ilaç kullanımı, diyet, egzersiz) müdahalede bulunulmadı. Bununla birlikte hs-CRP düzeyinde, sistemik sağlıklı grupta başlangıçtan-6. aya ortalama 0,41 ng/ml, MetS grubunda ise ortalama 1,18 ng/ml azalma tespit edildi. Enflamasyonun sensitif bir göstergesi olan hs-CRP'nin benzer periodontal yıkım olan her iki grupta da azalmasıyla birlikte, özellikle MetS grubundaki belirgin düşüşü, periodontal tedavinin etkisine dikkat çekmektedir.

Metabolik sendromdaki proenflamatuvar durumda rolü olduğu düşünülen bir diğer mediyatör IL-6'dır. Sistemik enflamasyon ve MetS arasındaki ilişki, doğal immün sistem tarafından başlatılan ve devam eden sitokin kaynaklı bir akut faz cevabını yansıtır. Hepatik CRP sentezinin esas tetikleyicisi olan IL-6, büyük bir kısmı viseral ve subkutanöz yağ dokusundan salınan, glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol üstlenen anahtar bir sitokindir (293).

İnsülin direncinin bir belirteci olan hiperinsülineminin, IL-6 sentezini arttırdığı ve yüksek konsantrasyondaki IL-6'nın, abdominal obeziteye sahip bireylerdeki düşük plazma HDL, yüksek plazma LDL seviyeleri, hipertrigliseridemi ve glukoz intoleransı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (15). Kadınlarda yapılan 4 yıllık bir takip çalışmasında, CRP ve IL-6 seviyelerindeki artış, tip 2 diyabet gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (72). Duarte ve ark. kontrolsüz tip 2 diyabetik-periodontitisli bireylerde, sistemik sağlıklı-periodontitisli bireylere oranla daha yüksek IL-6 seviyeleri saptamışlardır (294). Fentoğlu ve ark. hiperlipidemili bireylerde sistemik sağlıklı bireylere oranla serumda daha yüksek IL-6 seviyeleri tespit etmişlerdir (37,216).

Han ve ark. MetS ve periodontal hastalık ilişkisinde rol alabilecek serum enflamatuvar sitokinleri incelemişler, MetS ve periodontal hastalığın birlikte görüldüğü bireylerde, sadece periodontitisli bireylere kıyasla daha yüksek serum IL-6 seviyeleri tespit etmişlerdir. Sistemik TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın periodontal enflamasyon ve metabolik bozukluk üzerine sinerjistik bir etkiye sahip olduğunu ve bu iki sorunun TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerinin sistemik artışını indükleyebileceğini belirtmişlerdir (295). Çalışmamızda, başlangıç serum IL-6 konsantrasyonu, MetS

grubunda sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Literatürde periodontal hastalık varlığında, serum IL-6 seviyelerinin yükseldiğini ve tedaviyi takiben azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (27,150,296,297). Benzer bulgular periodontitis ve tip 2 diyabet (234,291), hiperlipidemi (37,216), KVH (276) ve inatçı hipertansiyondan (243) etkilenmiş bireylerde de gösterilmiştir.

Çalışmamızda cerrahisiz periodontal tedavinin ardından serum IL-6 seviyesindeki değişimler değerlendirildiğinde, her iki grupta da 3. ve 6. aylarda anlamlı azalmalar tespit edildi. Serum IL-6 konsantrasyonundaki azalmalar açısından gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı. Literatürde MetS'lu periodontitisli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavinin serum proenflamatuvar sitokinlere etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda her iki grupta da tespit edilen serum IL-6 seviyesindeki azalmalar, farklı metabolik problemlili hastalarda periodontal hastalığa ilişkin değerlendirmelerin yapıldığı çalışmalar ile uyumludur. Ayrıca MetS grubunda 3. ayda görülen serum IL-6 seviyeleri ile Gİ'deki azalma arasındaki pozitif ilişki, cerrahisiz periodontal tedavinin metabolik kontrolün sağlanmasında etkili olduğu görüşünü desteklemektedir.

IL-10, immün ve enflamatuvar cevabın baskılanmasında önemli bir role sahiptir. Aktive makrofajlardan proenflamatuvar sitokinlerin sentezi, IL-10 tarafından inhibe edilir (23). Antienflamatuvar özelliklerinden dolayı aterosklerotik durumlarda koruyucu ve engelleyici rolü olduğu düşünülmektedir (298).

Metabolik sendromlu kadınlarda, sağlıklı kontrollere göre daha düşük IL-10 seviyeleri bulunmuştur (76). Diyabetik bireylerde azalmış IL-10 seviyelerinin, periodontal yıkımda önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (153). Sistemik sağlıklı obezlerde, obez olmayanlara göre serum IL-10 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Obez bireylerde IL-10 artışının, devam eden proenflamatuvar sitokin üretimini inhibe ederek doğal immünitedeki IL-10 üretiminin düşük olmasına neden olduğu ve IL-10 üretim kapasitesindeki bu azalmanın, obez kadınların MetS'a yatkınlığını arttırabileceği ileri sürülmüştür (76).

Choi ve ark. sağlıklı bireylerde, MetS'lu bireylere oranla, serumda IL-10 seviyesinin daha yüksek olduğunu belirtirken (24), başka bir çalışmada, MetS'lu ve tip 2 diyabetli bireylerde kanda IL-10 üretim kapasitesi düşük bulunmuştur (77).

Çalışma gruplarımız serum IL-10 konsantrasyonu yönünden karşılaştırıldığında, başlangıç değerlendirmesinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Ingelsson ve ark. MetS olan veya olmayan bireyler arasında serum IL-10 seviyeleri açısından fark bulamamışlardır (285). Bizim sonuçlarımız da bu çalışma ile benzerdir.

Periodontitisli bireylerde periodontal sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek serum IL-10 seviyeleri rapor edilmiştir (137). Azalmış IL-10 seviyelerinin, diyabetik bireylerde görülen periodontal yıkımda önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (153). Serum IL-10 seviyeleri ile SK, CD ve ataçman kaybı arasında doza bağımlı, negatif bir ilişki belirtilmiştir (30).

Çalışmamızın bulguları serum IL-10 açısından değerlendirildiğinde, her iki grupta da cerrahisiz periodontal tedavinin ardından 3. ve 6. aylarda IL-10 seviyesinde anlamlı artış izlendi. Gruplar arası karşılaştırmada, tüm zaman dilimlerindeki artış miktarları benzer bulundu. MetS grubunda, tedaviden sonraki 3. ayda serum IL-10 seviyeleri ile SK ve Gİ arasında negatif bir ilişki tespit edildi.

Oksidatif stresin, pankreatik  $\beta$  hücrelerinden insülin sekresyonunu ve kas ve adipoz dokudaki glukoz transportunu zayıflattığı, hücre içi sinyal yolunu değiştirerek insülin direncini indüklediği bildirilmiştir (34). Damar duvarında artmış oksidatif stres, hipertansiyon ve ateroskleroz patogenezinde yer alır. Bu şekilde MetS ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir (98). Metabolik sendromlu bireylerde sistemik oksidatif stres, obezite ve hiperlipidemisi olmayanlara göre önemli derecede yüksek bulunmuştur (99). Demircan ve ark. MetS'lu bireylerle sistemik sağlıklı bireyleri karşılaştırmışlar ve MetS'lu bireylerde daha yüksek serum sistatin C ve MDA seviyeleri tespit etmişlerdir (103). Ayrıca, MetS'lu bireylerde TAS'nin de azaldığı gösterilmiştir (103,104).

Tip 2 diyabetik periodontitisli bireylerde, sadece diyabetik ve sadece periodontitisli bireylere oranla plazma antioksidan kapasitesi daha düşük bulunmuştur (299). Akalın ve ark. diyabeti olan periodontitisli bireylerin gingival



dokularında, diyabeti olmayan periodontitisli bireylere kıyasla, antioksidan bir enzim olan süperoksit-dismutaz aktivitesinde artış tespit etmişlerdir. Bu bulgu doğrultusunda, hiperglisemi varlığında bu enzimatik sistemin, kompanse edici bir mekanizmaya sahip olabileceği söylenebilir (300).

Günümüzde farklı oksidan ve antioksidan türlerin serum ve plazma konsantrasyonlarını ayrı ayrı ölçmek pratik değildir. Bunun yerine total antioksidan seviye ve total oksidatif stres ölçümü yaygınlaşmaktadır (94). Çalışmamızda da total oksidan ve antioksidan seviyeler incelendi. Sonuçlarımız serum TOS ve TAS açısından değerlendirildiğinde TOS başlangıçta gruplar arasında benzer bulunmasına rağmen, TAS MetS grubunda sistemik sağlıklı gruba kıyasla yüksekti. TOS/TAS oranını ifade eden serum OSİ yönünden gruplar arasında fark bulunmadı.

Kronik periodontitisli ve periodontal sağlıklı bireyler arasında lokal ve sistemik antioksidan kapasite değerlendirildiğinde, DOS ve plazma antioksidan konsantrasyonlarının kronik periodontitisli bireylerde anlamlı düzeyde daha düşük olduğu, bu durumun, periodontal bakterilere karşı gelişen konak cevabının indüklendiği düşük düzeyli sistemik enflamasyona bağlı olabileceği söylenmiştir (113). Periodontitis varlığında serum antioksidan düzeylerini değerlendiren bir çalışmada ise hastalığın şiddetindeki artışla serumdaki C vitamini, bilirubin ve TAS düzeyleri arasında negatif ilişki belirlenmiştir. Serumda antioksidan konsantrasyonlarındaki artışın, periodontitis riskini azalttığı ileri sürülmüştür (114). Yapılan çalışmalarda, cerrahisiz periodontal tedavinin, TOS'ı düşürdüğü ve TAS'ı arttırarak dolaşımdaki oksidatif strese azalma sağladığı gösterilmiştir (115-117).

Çalışmamızda, uyguladığımız cerrahisiz periodontal tedavinin etkileri serum TAS açısından değerlendirildiğinde, sistemik sağlıklı grupta 3. ve 6. aylarda TAS seviyelerinin anlamlı derecede arttığı tespit edildi. MetS grubunda ise ilk üç ayda anlamlı bir azalma görülürken, 6. ayda başlangıç değerlerini aşan ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış izlendi. Sistemik sağlıklı ve MetS grupları arasında başlangıç ve 3. aydaki anlamlı farklılık 6. ayda gözlenmedi. Araştırmamız, periodontiti olan MetS'lu veya sistemik sağlıklı bireylerde, cerrahisiz periodontal tedavinin TOS ve TAS üzerine etkilerini karşılaştıran ilk çalışmadır. Periodontal

tedavinin ardından, sistemik sağlıklı grupta gözlenen serum TAS'indeki artış, literatür ile uyum göstermektedir.

Kronik periodontitisli bireylerde serum, salya ve DOS TOS düzeyleri, periodontal sağlıklı bireylere oranla daha yüksek bulunmuştur (109). Kronik periodontitisli bireylerde DOS ve serumda total oksidan durumun kemik yıkım belirteçlerinden RANKL ile pozitif, OPG ile negatif ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Dolayısıyla oksidatif stresin, periodontitisin şiddeti ve kemik yıkım belirteçleri ile yakından ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. (112). Cerrahisiz periodontal tedavinin, TOS ve okside LDL seviyelerini düşürdüğü ve dolaşımdaki oksidatif strese azalma sağladığı gösterilmiştir (115-117).

Literatürde metabolik bozukluklarla birlikte görülen periodontal hastalıkların cerrahisiz periodontal tedavisinde, serum oksidatif stres belirteçlerini değerlendiren az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Tip 2 diyabetli ve periodontitisli bireylerde oksidatif bir belirteç olan 8-iso prostoglandin F2a (8-iso-PGF2a) nın tedavi sonrası serumda azalma eğilimi gösterdiği belirtilmiştir. (301). Sonoki ve ark. tip 2 diyabetli, şiddetli periodontitis hastalarında cerrahisiz periodontal tedavinin ardından serum lipid peroksit seviyelerinde, diyabetik olmayan periodontitis grubuna kıyasla anlamlı bir düşüş rapor etmişlerdir (237). TOS ve OSİ'ni cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında değerlendiren bir çalışma ise bulunmamaktadır.

Çalışmamızda serum TOS ve OSİ açısından, periodontal tedavi sonrasında iki grupta da 3. ve 6. aylarda herhangi bir değişiklik bulunmadı.

Lokal ve sistemik hastalıkların teşhis ve tedavisi açısından, salya bileşenlerini ve fonksiyonlarını araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Basit yöntemler ile invaziv olmadan toplanan salya örnekleri, emosyonel, hormonal, immünolojik durumları ve beslenme-metabolik etkileri değerlendirmek için incelenebilmektedir (156). Salyanın normal bileşeninde olmayan bazı moleküller, serumdan salyaya kapiller bariyerler, intertisyel alanlar, asiner ve duktal hücrelerin membranları yoluyla geçebilirler. Serum bileşenleri, DOS ile de salyaya ulaşabilir. Bu durum, belli patolojilerin teşhisinde salyanın kullanımını arttırmaktadır. (163). Salya, periodontal hastalık sürecinde protein belirteçleri ve mikrobiyal ölçümleri için incelenebilecek doğal bir biyolojik sıvıdır (164).

Periodontal hastalık varlığında fibroblastlar, makrofajlar, bağ dokusu ve bağlantı epiteli hücrelerinden IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi enflamatuvar sitokinler salınır (302). Periodontal hastalıktaki periodontal patojenler ve konak cevabındaki salya belirteçleri arasındaki ilişki, çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (169-171,303).

Ebersole ve ark. kronik periodontitisli bireylerde, periodontal sağlıklı bireylere kıyasla salya IL-6 seviyelerini anlamlı derecede yüksek tespit etmişlerdir (304). Deneysel gingivitisin oluşturulduğu bir insan çalışmasında, oral hijyen alışkanlıklarının bırakılmasını takiben 14 ve 21. günlerde gingival enflamasyon artışı ile orantılı olarak, salya IL-1 $\beta$  ve IL-6 seviyeleri de anlamlı derecede artış göstermiştir (305). Aynı dizayna sahip benzer bir çalışmada, plak akümülyasyonuna karşı daha şiddetli gingival enflamasyonun görüldüğü bireylerde salya IL-6 seviyeleri de daha yüksek bulunmuştur (306).

Costa ve ark. tip 2 diyabeti olan ve olmayan periodontitisli bireylerde IL-6'nın salyada anlamlı derecede yüksek olduğunu, bununla birlikte diyabetlilerde salya IL-6 seviyelerinin HbA1c seviyeleri ile pozitif ilişki gösterdiğini bildirmişlerdir (167).

IL-6'nın periodontal hastalık varlığında DOS'da artış gösterdiği (147,216,307) ve tedaviden sonra (37,38) azaldığı bildirilmiştir. Kontrolsüz tip 2 diyabetik bireyler ile periodontitisli diyabetik olmayan bireylerde DOS sitokin seviyelerini değerlendiren bir çalışmada, diyabetik bireylerin sağlıklı ve hastalıklı dişeti alanlarında, diyabetik olmayanlara kıyasla daha yüksek IL-6 seviyeleri gözlenmiştir (294). Jenzsch ve ark. MetS'lu ve hafif-orta şiddetli kronik periodontitisi olan bireyleri diyet programına alarak, 12 ay boyunca DOS'ta IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerini değerlendirmişlerdir. Herhangi bir periodontal tedavi uygulamadıkları bireylerde diyet programını takiben, her iki sitokinin de anlamlı derecede azaldığı belirtilmiştir (308).

Ulaşılabilir kaynaklarda, kronik periodontitis varlığında salya IL-6 seviyelerini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma olmasının yanısıra, cerrahisiz periodontal tedavi sonrası değişiklikleri değerlendiren herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır. Periodontal tedavi sonrası salyada sitokinlerin değerlendirildiği

çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda IL-1 $\beta$  (302,309) ve TNF- $\alpha$  (310) seviyelerinin cerrahisiz periodontal tedavinin ardından azaldığı rapor edilmiştir.

Çalışmamızda değerlendirilen salya IL-6 düzeyleri başlangıç, 3. ve 6. aylarda, MetS grubunda sağlıklı gruba oranla anlamlı derecede yüksek bulundu.

Salya dişeti, yanak, dil ve damağı kaplayan mukozadan kaynaklı dökülmüş epitel hücrelerinden oldukça zengindir (311). Ağız ve gingival epitel hücrelerinden, *P. gingivalis* LPS'ine karşı IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-8 gibi proenflamatuvar sitokinlerin sentezinin arttığı rapor edilmiştir (312,313). Mikroorganizmaların konak hücreleri tarafından tanınmasında görev alan toll-like reseptörler (TLR) uygun liganda bağlandığında, oluşan TLR sinyali, proenflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olur (314). Eksojen mikrobiyal ürünlere ek olarak, TLR'lerin diyabetli bireylerde İGSÜ ve serbest yağ asitleri gibi endojen ligandları da tanıyabildiği ve bu şekilde enflamatuvar cevabı arttırabileceği söylenmiştir (315). Esas olarak, immün sistemdeki antijen sunan hücreler tarafından salındığı bilinen TLR'lerin gingival epitelyal hücreler ve fibroblastlardan da salındığı gösterilmiştir (316,317). Periodontal patojenler ve ürünleri tarafından uyarılan salya (318) ve gingival epitel hücreleri, TLR-2 ve TLR-4 aracılı sinyal yolu ile sitokin sekresyonunu tetiklemekte ve bu şekilde periodontitis patogenezinde rol almaktadır (319,320).

Tip 2 diyabetli bireylerin gingival dokularında TLR-2 ve 4 seviyelerinin, sistemik sağlıklı bireylere oranla yüksek olduğu ve bu reseptörlerin periodontal hastalık şiddeti ile pozitif ilişkili olarak arttığı belirtilmiştir. Diyabetli veya diyabeti olmayan periodontitisli bireyler arasında TLR-2 ve 4 salımındaki farklılıkların, mikrobiyal uyaranlardan ziyade, konak immünoenflamatuvar cevabındaki farklılıklar ile ilişkili olabileceği söylenmiştir (315). Diyabet ve periodontal hastalığın birlikte bulunduğu hastaların gingival dokularında, TLR-2 ve 4 salımının anlamlı derecede arttığı, bu durumun sadece periodontitiste gözlenenenden daha şiddetli bir enflamasyonu tetiklediği belirtilmiştir (321).

Parotis bezinde neoplastik veya enflamatuvar olmayan bilateral büyüme ile karakterize sialozisin, etiyolojik nedenleri arasında; diyabet, beslenme ve metabolik bozukluklar gösterilmekle birlikte antihipertansif ve antidiyabetik ilaç kullanımı da rapor edilmiştir (322,323). Diğer tükürük bezlerinin de farklı derecelerde etkilendiği

bu durumda, bezde adipoz hücre infiltrasyonu veya asiner hücre hipertrofinine bağlı dejeneratif değişiklikler meydana gelmektedir. (322). Normal farelerde parotis asiner hücrelerinin, IL-1 $\beta$  ve IL-6 için mRNA ekspresyonu sağladığı ve sekretuar granüllerinde bu sitokinleri depoladığı gösterilmiştir (324). Obezite ve tip 2 diyabet durumlarında, plazmada artış gösteren serbest yağ asitlerinden doymamış olanların, tükürük bezi epitelyal hücrelerinden NF- $\kappa$ B ve p38 MAPK aktivasyonu ile IL-6 üretimini indüklediği rapor edilmiştir (325).

Çalışmamızda MetS grubunda sistemik sağlıklı gruba kıyasla salya akış hızında farklılık olmamakla birlikte, salya IL-6 seviyelerinin anlamlı derecede yüksek gözlenmesinin, bu bireylerde periodontal hastalığın yanısıra, metabolik bozuklukların tükürük bezlerinde yol açtıkları dejenaratif değişiklikler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak çalışmamızda tükürük bezlerinde bu tip değişiklikler olup olmadığı, tam görüntüleme yöntemleri ile ya da histopatolojik olarak değerlendirilmedi. Ayrıca MetS'lu periodontitis grubunda, hem metabolik bozukluklar hem de mevcut periodontal hastalık, ağızdaki epitelyal hücrelerden sitokin üretimlerinin artmasına neden olup salya IL-6 düzeylerinin yükselmesine yol açacaktır. Çalışmamızda, tüm bireylerde IL-6 seviyeleri, seruma kıyasla salyada daha yüksek bulundu. Cerrahisiz periodontal tedavinin ardından, her iki grupta da salya IL-6 seviyelerinde başlangıçtan 6. aya anlamlı azalmalar tespit edildi. Özellikle MetS grubunda, sistemik sağlıklı gruba kıyasla çok daha anlamlı bir düşüş bulunması, HbA1c ve TRG gibi metabolik verilerdeki anlamlı iyileşmelerle birlikte değerlendirildiğinde, bu ifadeleri destekleyecektir.

IL-6'nın aksine IL-10, immün ve enflamatuvar cevabın baskılanmasında önemli bir role sahiptir. IL-1 $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 gibi monosit kaynaklı proenflamatuvar sitokinlerin sentezi, IL-10 tarafından inhibe edilir. (23). Periodontitisli bireylerde lokal immün cevabın düzenlenmesinde DOS'daki IL-10 varlığı önemlidir (155). *P. gingivalis*'e karşı immün cevabın aktivasyonu, IL-10 sekresyonundan sorumlu reaktif T hücrelerinin üretimine neden olur (151). Kronik periodontitis varlığında, gingival dokularda IL-10 mRNA salımında artış olduğu gösterilmiştir (31,326). Ayrıca, kronik periodontitisin indüklendiği bir hayvan çalışmasında, enflame dişetinde IL-10 üreten CD4<sup>+</sup> T-hücre sayısında artış tespit edilmiştir (29). Periodontitisli dişlerden alınan DOS örneklerinde, sağlıklı alanlara kıyasla, IL-10

konsantrasyonunun düşük olduğu ve tedaviyi takiben artış gösterdiği bulunmuştur (154). Başka bir çalışmada ise, IL-10 sadece periodontitis hastalarının DOS'larında tespit edilmiş ve periodontal tedaviyi takiben azaldığı gösterilmiştir (155). Duarte ve ark. kontrolsüz tip 2 diyabetik periodontitisli bireylerin sağlıklı ve hastalıklı dişeti alanlarından alınan DOS örneklerinde sistemik sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük IL-10 seviyeleri tespit etmişler ve diyabetik bireylerin periodontal dokularında düşük IL-10 seviyelerinin, diyabet ve periodontal hastalık ilişkisinin patogenezinde patojenlere karşı koruyucu immüniteyi azaltarak önemli bir role sahip olabileceğini belirtmişlerdir (294).

Salya IL-10 seviyeleri ile periodontal durum arasındaki ilişkiyi değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Teles ve ark. kronik periodontitisli bireylerde salya IL-10 seviyeleri ile KAS ve SK arasında, negatif bir ilişki belirlemişlerdir (327). Prakasam ve ark. periodontal sağlıklı bireylerle kronik periodontitisli bireyleri salya belirteçleri yönünden kıyaslamışlar ve salya IL-10 seviyelerini kronik periodontitis grubunda anlamlı derecede düşük bulmuşlar, uyguladıkları cerrahisiz periodontal tedavinin ardından ise salya IL-10 seviyelerinde değişiklik olmadığını belirtmişlerdir (328).

Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda salya IL-10 seviyeleri, başlangıçta sistemik sağlıklı grupta, MetS grubuna göre yüksek bulundu. 3. ve 6. aylarda farklılık gözlenmedi. Sağlıklı grupta periodontal tedavi sonrası salya IL-10 düzeylerinde 3. ve 6. aylarda başlangıçta göre anlamlı azalmalar saptandı. MetS grubunda ise salya IL-10 ile salya IL-6 arasında 3. ayda pozitif ilişki bulunmasına rağmen IL-10 seviyelerindeki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Salya antioksidanlarının, uyarılmamış salyada, uyarılmış salyaya oranla daha yüksek konsantrasyonlarda bulunabildiği ve bu durumun dolaşımdan pasif difüzyon yoluyla geçişinden ziyade tükürük bezlerindeki lokal üretimiyle sağlandığı bildirilmiştir (329). Çalışmamızda, bireylerden uyarılmamış total salya örnekleri toplandı.

Salya antioksidanlarının periodontal hastalık varlığında azaldığı, çalışmalarda gösterilmiştir (88,113,329-331). Metabolik bozukluklarla birlikte görülen periodontal hastalıklar açısından, Pendyala ve ark. tip 2 diyabet ve

periodontitisin birlikte bulunduğu bireylerde salya TAS seviyelerini, çalıştıkları diğer gruplara kıyasla düşük tespit etmişlerdir (332). Gümüş ve ark. ise tip 1 ve tip 2 diyabetli kronik periodontitisli bireylerle sistemik sağlıklı periodontitisli bireyler arasında, salya TAS açısından fark bulmamıştır (333). Fentoğlu ve ark. sistemik sağlıklı, sadece diyet uygulayan hiperlipidemili ve statin kullanan hiperlipidemili bireyler arasında salya GSH ve GSH-Px seviyeleri açısından anlamlı fark bulmamış, salya SOD seviyesinin ise periodontal yönden sağlıklı hiperlipidemili bireylerde, periodontitisli hiperlipidemili bireylere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmişlerdir (303). Çalışmamızda, salya TAS seviyeleri başlangıçta her iki grupta da benzerdi.

Cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında salya TAS seviyelerini değerlendiren çok az sayıda çalışma mevcuttur. Şiddetli kronik periodontitis hastalarında cerrahisiz periodontal tedavinin hemen ardından salya total antioksidan seviyesinde önemli bir azalma olduğu belirtilmiştir (118). Guentsch ve ark. kronik periodontitisli bireylerde tedavi sonrası salya TAS seviyelerinde herhangi bir değişiklik tespit etmezlerken (334), Novakovic ve ark. anlamlı bir artış gözlemlemişlerdir (335). Bizim çalışmamızda da cerrahisiz periodontal tedavinin ardından salya TAS seviyelerinde her iki grupta da anlamlı artış gözlemlendi. Bu artış, sağlıklı grupta 6. ayda da devam etti. MetS grubunda ise 3-6 ay arasında herhangi bir farklılık izlenmedi.

ROT'nin, periodontitis varlığında periodonsiyumda meydana gelen yıkımda önemli bir rolü vardır (106,107). Periodontal hastalığın salya DNA, lipid ve proteinlerinde artmış oksidatif hasara neden olduğu bildirilmiştir (336). Bununla birlikte, periodontal hastalıklarda salyada (109,117) ve DOS'nda (109,112,117) TOS'nin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Metabolik bozuklukların varlığında sistemik oksidatif stres artış göstermektedir (98-100,102). Ayrıca tip 2 diyabetli bireylerde, salya oksidatif stres belirteçlerinin yükseldiği bildirilmiştir (337-339). Tip 2 diyabetik periodontitisli bireylerde sistemik sağlıklı kontrollere göre salya peroksidaz aktivitesi açısından fark bulunmazken, DOS myeloperoksidaz (MPO) aktivitesinin yüksek olduğu bildirilmiştir (236). Statin kullanan hiperlipidemik periodontitislilerde, diyetle kontrol edilen hiperlipidemik ve sistemik sağlıklı periodontitislilere kıyasla salya MDA seviyesi yüksek tespit

edilmiştir (303). Literatürde MetS'lu bireylerde periodontal hastalık varlığında salya oksidatif stres belirteçlerini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Cerrahisiz periodontal tedavinin, salya ve DOS oksidatif stres belirteçleri açısından etkileri değerlendirildiğinde, Wei ve ark. tedavinin ardından salya ve DOS TOS'de anlamlı azalma olduğunu gösterirken, Dede ve ark. 8OHdG seviyesinde anlamlı bir düşüş olduğunu belirtmişlerdir (117,340). Yetkin Ay ve ark. cerrahisiz periodontal tedaviden 2 ay sonra, salyada 8OHdG ve 8-iso-PGF2a düzeylerinde anlamlı azalmalar rapor etmişler (341), Guenstsch ve ark. ise tedavi sonrası salya MDA seviyesinde azalma tespit etmişlerdir (334). Tip 2 diyabetik periodontitisli bireyler ve sistemik sağlıklı kontrollerde uygulanan cerrahisiz periodontal tedavi sonrası, her iki grupta da salya peroksidaz ve DOS MPO aktiviteleri azalmıştır (236).

Çalışmamızda, salya TOS ortalaması başlangıçta MetS grubunda sistemik sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunurken, tedavinin ardından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Grup içinde TOS'nin zamanlar arası değişimleri değerlendirildiğinde, her iki grupta da tedavi ile başlangıca kıyasla azalmalar gözlenirken, bu durum sadece MetS grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışmamızın sonuçları, salya TOS değerlerinin başlangıçta MetS grubunda daha yüksek gözlenmesi ve periodontal tedaviyle birlikte azalması bakımından literatür ile uyum göstermektedir.

Periodontitis hastalarında ROT aktivitesine bağlı olarak NF-kB aktivasyonu yoluyla IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi proenflamatuvar sitokinler aktive olmaktadır (106). Glukoz ve serbest yağ asitlerinin kronik olarak artışı, oksidatif stres aktivasyonundan sorumlu temel mekanizmalardan biridir. Rojo-Botello ve ark. periodontitisli diyabetik bireylerde hiperglisemi tarafından arttırılan oksidatif stres aktivasyonunun, TLR ekspresyonunu indükleyebileceğini belirtmişlerdir (315).

Çalışmamızda, salya OSİ açısından gruplar arasında başlangıç, 3 ve 6. aylarda istatistiksel olarak fark bulunmamakla birlikte her iki grupta da başlangıçtan 6. aya anlamlı azalmalar izlendi. MetS grubunda salya TOS ve OSİ değerleri ile salya IL-6 seviyeleri arasında 3. ayda tespit edilen pozitif ilişki, cerrahisiz periodontal tedavi



sonrası metabolik kontrolün iyileştirilmesi ile azalan oksidatif stresin, proenflamatuvar sitokin salımını da etkileyebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda MetS grubundaki bireyler, antihiperlipidemik ilaç kullananlar (MetS<sub>I</sub>) veya sadece diyet uygulayanlar (MetS<sub>D</sub>) olarak 2 alt grupta sınıflandırıldı ve alt gruplar periodontal parametreler, serum ve salya biyomarkırları açısından karşılaştırıldı.

Gerek periodontal parametreler gerekse serum parametreleri açısından MetS<sub>I</sub> ve MetS<sub>D</sub> alt grupları arasında başlangıç, 3. ve 6. aylarda herhangi bir fark olmamasına rağmen bu iki grubun salya TAS ve OSİ değerleri dikkate alındığında, başlangıç değerlerinin MetS<sub>I</sub> grubunda anlamlı derecede yüksek gözlenmesi, metabolik problemin bu grupta daha ciddi olmasıyla ilişkilendirilebilir. Fentoğlu ve ark. sitatin kullanan hiperlipidemik periodontitisli bireylerde, diyetle kontrol edilen hiperlipidemik periodontitisli bireylere kıyasla salya MDA seviyelerini yüksek bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışmada, statin kullanan hiperlipidemik periodontitisli bireylerde salya SOD seviyesindeki anlamlı azalmanın dikkat çekici olduğu vurgulanmıştır (303). Bu bulgular sonuçlarımızı desteklemektedir.

Hiperlipidemi tedavisinde ilk ve en önemli tedavi yaklaşımı diyet uygulamasıdır. Yüksek plazma LDL düzeyleri olan, birçok risk faktörü taşıyan veya KVH saptanan bireylerde, diyet tedavisi ile istenilen lipid profilinin sağlanamadığı durumlarda antihiperlipidemik ilaç tedavisi kararı verilmektedir (342,343).

Statinlerin başta LDL-kolesterol olmak üzere serum kolesterol seviyelerini düşürmelerinin yanısıra farklı oksidasyon yollarını baskılayarak, sistemik antioksidan etkileri arttırdığı bununla birlikte antienflamatuvar etkileri de olduğu belirtilmiştir (344). Statinler antienflamatuvar etkilerini, T-lenfosit fonksiyonlarını önleyerek (345), IL-6 üretimini düşürerek (346) ve MMP sekresyonunu azaltarak (347) gösterirler. Statinlerin, oral epitel hücrelerinden, IL-1 $\alpha$  indüklü IL-6 üretimini azalttığı tespit edilmiş (348) ve hiperkolesterol hastalarında, yüksek kan kolesterolünün kandaki azalmış TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeyleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur (349). MetS oluşturulmuş farelerde, statinlerin LPS ve serbest yağ asidi tarafından makrofajlardan indüklenen IL-6 sekresyonunu inhibe ettiği de bildirilmiştir (350).

Statinlerin antioksidan aktivitesinden sorumlu mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. Bununla birlikte, nitrik oksit (NO) yolu aktivasyonunu indükleyerek, peroksil ve hidroksil radikallerine karşı antioksidan aktivite göstererek (351) ve MDA seviyesini azaltarak (352) antioksidan etkiye sahip oldukları, çalışmalarda belirtilmiştir. Murrow ve ark. ise hiperlipidemili ve MetS'lu bireylerde, statin tedavisinin plazma oksidatif stres belirteçlerinden lipid hidroperoksit ve TBARS'ı anlamlı derecede azalttığını rapor etmişlerdir (353). Statinlerin in vitro olarak veya serum ve plazmada, antioksidan ve antienflamatuvar etkileri gösterilse de, ulaşılabilir kaynaklarda, bu durumu salyada değerlendiren sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Fentoğlu ve ark. statin kullanan hiperlipidemili periodontitisli bireylerde salya MDA seviyelerini, diğer periodontitis gruplarına kıyasla yüksek bulmuşlardır (303). Hiperlipidemili bireylerde salya laktoferrin seviyelerini değerlendirdikleri çalışmalarında ise cerrahisiz periodontal tedavi sonrası, statin kullanan grupta anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (354).

Çalışmamızda salya IL-6 ve salya OSİ yönünden, diyet uygulayan bireylere kıyasla antihiperlipidemik ilaç kullanan bireylerde, başlangıçtan 6. aya daha anlamlı bir azalma gözlemlendi. Salya TAS açısından ise, MetS<sub>1</sub> grubunda tedaviden sonraki aylarda anlamlı derecede daha fazla bir artış tespit edildi. Bu durum, metabolik problemin tedavisinde kullanılan statin grubu ilaçların periodontal hastalığın tedavisine olumlu katkıda bulunabildiğini ortaya koymaktadır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şöyle özetlenebilir;

1- Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası tüm metabolik veriler değerlendirildiğinde, MetS grubunda 3. ayda özellikle TRG ve HbA1c seviyelerinde ve AKŞ, TK ve LDL değerlerinde düşüş tespit edildi. Tüm bu verilerde, 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir artış saptandı. Bu durum, cerrahisiz periodontal tedavinin MetS'lu hastalarda glisemik ve lipidemik kontrolün sağlanmasında etkili olabildiğini ancak bu etkinin 3. ayda daha baskın olduğunu düşündürmektedir.

2- Çalışmamızı oluşturan grupların başlangıç periodontal hastalık seviyelerini belirleyen Gİ, Pİ, %SK, CD ve KAS ortalamaları gruplar arasında benzerdi. Bu durum, cerrahisiz periodontal tedavinin etkilerini daha net bir şekilde gözlemleyebilmemize olanak sağlamıştır. Hafif-orta düzeyde periodontal yıkımların bulunduğu MetS'lu periodontitisli ve sistemik sağlıklı periodontitisli hastalar, cerrahisiz periodontal tedaviye verdikleri yanıt yönünden karşılaştırıldıklarında, 3. ve 6. aylarda klinik parametrelerdeki iyileşmelerin gruplar arasında benzer olduğu gözlemlendi.

3- MetS grubuna ait serum örneklerinde, proenflamatuvar durum belirteçlerinden hs-CRP ve IL-6 başlangıç seviyelerinin, sistemik sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu ve cerrahisiz periodontal tedaviyle birlikte her iki grupta da anlamlı derecede düştüğü gözlemlendi. Gruplar arasında benzer bulunan serum IL-10 seviyelerinde, 3. ve 6. aylarda her iki grupta da anlamlı artış izlendi. MetS grubunda periodontal tedavinin ardından 3. ayda serum IL-6 seviyelerindeki düşüş ile Gİ'deki azalma arasında pozitif ilişki ve serum IL-10 seviyeleri ile SK ve Gİ arasında negatif bir ilişki bulundu. Bu durum, cerrahisiz periodontal tedavinin dolaşımdaki enflamatuvar durumun azaltılmasına, dolayısıyla metabolik kontrole katkı sağladığını göstermektedir.

4- MetS grubunda sistemik sağlıklı gruba kıyasla salya akış hızında farklılık bulunmadı. Tedavi öncesi salya IL-6 seviyeleri, MetS grubunda sistemik sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede yüksekti. Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası her iki grupta da salya IL-6 düzeylerinde anlamlı düşüşler gözlemlendi. Bulgularımız

değerlendirildiğinde, metabolik bozuklukların ve tedavisinde kullanılan ilaçların, tükürük bezlerinde subklinik dejeneratif değişiklikler meydana getirebileceğini ve ilişkili olarak salya IL-6 seviyelerini arttırabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, periodontal hastalık ve metabolik bozuklukların ağızdaki epitel hücrelerinden IL-6 salımını arttırabileceği ve bu durumun salya konsantrasyonuna önemli düzeyde yansıtılabileceği söylenebilir.

5- Cerrahisiz periodontal tedavi ile salya TOS ve OSİ değerleri, MetS grubunda anlamlı bir azalma gösterdi. MetS grubunda 3. ayda salya TOS ve OSİ değerleri ile salya IL-6 arasında pozitif bir ilişki bulundu. Bu sonuçlara göre, MetS'lu bireylerde cerrahisiz periodontal tedavi ile salyadaki oksidatif stres belirteçlerinin olumlu yönde etkilendiği söylenebilir.

6- MetS grubunda, antihiperlipidemik ilaç kullanan bireylerde diyet uygulayanlara oranla başlangıçta daha yüksek salya IL-6 ve OSİ seviyeleri saptandı. Bu durum, antihiperlipidemik ilaç kullananlarda lipid metabolizmasındaki problemin ciddiyetiyle ilişkili gözükmektedir. Periodontal tedavi sonrası ilaç kullanan bireylerde diyet uygulayan bireylere kıyasla özellikle salya IL-6 ve OSİ'ndeki anlamlı düşüş ve salya TAS'deki anlamlı artış, antihiperlipidemik ilaç olarak kullanılan statin grubu ilaçların antienflamatuvar ve antioksidan etkileriyle periodontal tedaviye katkı sağlayabileceklerini düşündürmüştür.

Çalışmamızın limitasyonları arasında; çalışmaya katılan bireylerin şiddetli periodontitise sahip olmamaları ve birey sayısı nedeniyle alt grupların oluşturulmasındaki sayısal yetersizlikler öne çıkmaktadır. MetS grubunun, tanısı yeni konmuş bireylerden oluşmaması, çeşitli metabolik problemlere yönelik kullanılan ilaçların, periodontal tedaviye olan katkılarının ve periodontal tedavinin bu ilaç kullanımıyla ilişkilendirilebilecek metabolik problem ciddiyetine olan etkisinin yorumlanmasını güçleştirmektedir.

İleriye dönük olarak, kötü kontrollü MetS ve şiddetli periodontitis hastalarının dahil edildiği, cerrahisiz periodontal tedavinin periyodik aralıklarla tekrarlandığı daha uzun süreli ve geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalarda, tükürük bezlerinin ne ölçüde etkilendiğine ilişkin inceleme yapılması önemli bir katkı sağlayacaktır.

## ÖZET

### **Kronik Periodontitisi Olan Metabolik Sendromlu Bireylerde Cerrahisiz Periodontal Tedavinin Etkileri**

Bu çalışmada, MetS'lu ve kronik periodontitisli bireylerde cerrahisiz periodontal tedavinin enflamasyon ve oksidatif stres belirteçleri üzerine olan etkilerinin serum ve salyada değerlendirilerek, metabolik kontrolde yer alan parametrelerle ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya sistemik yönden sağlıklı, kronik periodontitisli 25 birey ve MetS'lu kronik periodotitisli 25 birey dahil edildi. Tüm hastalardan başlangıçta ve cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 3. ve 6. aylarda, klinik periodontal ölçümlerle birlikte venöz kan örnekleri ve salya toplanarak biyokimyasal incelemeler gerçekleştirildi.

Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası periodontal parametrelerde her iki grupta da benzer iyileşmeler izlendi. MetS grubunda 3. ayda özellikle TRG ve HbA1c seviyelerinde ve AKŞ, TK ve LDL değerlerinde düşüş bulundu. Cerrahisiz periodontal tedavi ile her iki grupta da serum hs-CRP ve IL-6 seviyeleri anlamlı derecede azalırken, serum IL-10 seviyeleri anlamlı artış gösterdi. Serum TOS ve OSİ değerleri periodontal tedavi sonrası iki grupta da önemli değişiklik göstermezken TAS değerleri arttı. Salya IL-6 seviyeleri, MetS grubunda sistemik sağlıklı gruba kıyasla tüm zamanlarda yüksekti. Cerrahisiz periodontal tedavi ile salya IL-6 ve OSİ değerleri, her iki grupta da düşüş, TAS değerleri ise artış gösterdi. MetS grubunda, antihiperlipidemik ilaç kullanan bireylerde diyet uygulayanlara oranla başlangıçta yüksek bulunan salya IL-6 ve OSİ değerlerinde, periodontal tedavi sonrası daha anlamlı bir düşüş izlendi.

Sonuç olarak, cerrahisiz periodontal tedavinin, MetS'lu kronik periodontitis hastalarında, dolaşımda ve salyada oksidatif stres ve enflamatuvar durumu azalttığı ve metabolik kontrole yardımcı olduğu söylenebilir.

**Anahtar kelimeler:** Metabolik sendrom, sitokin, oksidatif stres, cerrahisiz periodontal tedavi

## ABSTRACT

### **Effects of Non-Surgical Periodontal Treatment in Patients with Metabolic Syndrome and Chronic Periodontitis**

The aim of the present study was to evaluate the effects of non-surgical periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with chronic periodontitis and metabolic syndrome and determine its relation with parameters in metabolic control.

A total of 50 patients with CP (25 systemically healthy, 25 MetS) were included. Serum and whole saliva samples were collected from all patients recruited the study in baseline, at 3rd and 6th month following the non surgical periodontal treatment.

Significant and similar improvements of all periodontal parameters compared to baseline were observed in both groups after non surgical periodontal treatment. In MetS group, TRG and HbA1c levels decreased significantly at 3 months after therapy compared to baseline. FPG, TC and LDL levels also decreased at the same period but the difference was not statistically significant. In both groups, there were significant decreases in serum hs-CRP and IL-6 levels whereas serum IL-10 levels showed a statistically significant increase after therapy. Serum TOC concentrations and OSI levels did not show a statistically significant change in either group but serum TAC concentrations increased. Saliva IL-6 levels were higher in patients with MetS and chronic periodontitis than systemically healthy patients with chronic periodontitis at all times. While mean saliva IL-6 and OSI levels decreased after periodontal therapy in both groups, saliva TAC concentrations increased. In MetS group, saliva IL-6 and OSI levels which were higher in statin subgroup (MetS<sub>i</sub>) than in diet subgroup (MetS<sub>D</sub>) at baseline, decreased more dramatically.

In conclusion, non-surgical periodontal therapy can improve oxidative stress and inflammatory status in circulation and saliva and it may provide beneficial effects on the metabolic control of patient with MetS and chronic periodontitis.

**Keywords:** Metabolic syndrome, cytokine, oxidative stress, non-surgical periodontal treatment

## KAYNAKLAR

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25): 3143-3421.
2. Henry RR. Insulin resistance: from predisposing factor to therapeutic target in type 2 diabetes. *Clinical therapeutics* 2003; 25 Suppl B(B47-63).
3. Andriankaja OM, Sreenivasa S, Dunford R, DeNardin E. Association between metabolic syndrome and periodontal disease. *Australian dental journal* 2010; 55(3): 252-259.
4. Bensley L, VanEenwyk J, Ossiander EM. Associations of self-reported periodontal disease with metabolic syndrome and number of self-reported chronic conditions. *Preventing chronic disease* 2011; 8(3): A50.
5. D'Aiuto F, Sabbah W, Netuveli G, Donos N, Hingorani AD, Deanfield J, Tsakos G. Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008; 93(10): 3989-3994.
6. Han DH, Lim SY, Sun BC, Paek D, Kim HD. The association of metabolic syndrome with periodontal disease is confounded by age and smoking in a Korean population: the Shiwha-Banwol Environmental Health Study. *J Clin Periodontol* 2010; 37(7): 609-616.
7. Kushiyama M, Shimazaki Y, Yamashita Y. Relationship between metabolic syndrome and periodontal disease in Japanese adults. *J Periodontol* 2009; 80(10): 1610-1615.
8. Morita T, Ogawa Y, Takada K, Nishinoue N, Sasaki Y, Motohashi M, Maeno M. Association between periodontal disease and metabolic syndrome. *Journal of public health dentistry* 2009; 69(4): 248-253.
9. Nesbitt MJ, Reynolds MA, Shiao H, Choe K, Simonsick EM, Ferrucci L. Association of periodontitis and metabolic syndrome in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Aging clinical and experimental research* 2010; 22(3): 238-242.
10. Khader Y, Khassawneh B, Obeidat B, Hammad M, El-Salem K, Bawadi H, Al-akour N. Periodontal status of patients with metabolic syndrome compared to those without metabolic syndrome. *J Periodontol* 2008; 79(11): 2048-2053.
11. Li P, He L, Sha YQ, Luan QX. Relationship of metabolic syndrome to chronic periodontitis. *J Periodontol* 2009; 80(4): 541-549.
12. Nibali L, D'Aiuto F, Griffiths G, Patel K, Suvan J, Tonetti MS. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2007; 34(11): 931-937.
13. Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y. Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. *Journal of dental research* 2007; 86(3): 271-275.
14. Morita T, Yamazaki Y, Mita A, Takada K, Seto M, Nishinoue N, Sasaki Y, Motohashi M, Maeno M. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. *J Periodontol* 2010; 81(4): 512-519.
15. Das UN. Pathophysiology of metabolic syndrome X and its links to the perinatal period. *Nutrition* 2005; 21(6): 762-773.

16. Festa A, D'Agostino R, Jr., Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102(1): 42-47.
17. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001; 38(3): 399-403.
18. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Jr., Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107(3): 499-511.
19. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *The New England journal of medicine* 2000; 342(12): 836-843.
20. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365(9468): 1415-1428.
21. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998; 41(10): 1241-1248.
22. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk: from concept to clinical practice to clinical benefit. *American heart journal* 2004; 148(1 Suppl): S19-26.
23. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol* 2000 1997; 14(112-143).
24. Choi KM, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes research and clinical practice* 2007; 75(2): 235-240.
25. Amabile N, Susini G, Pettenati-Soubayroux I, Bonello L, Gil JM, Arques S, Bonfil JJ, Paganelli F. Severity of periodontal disease correlates to inflammatory systemic status and independently predicts the presence and angiographic extent of stable coronary artery disease. *Journal of internal medicine* 2008; 263(6): 644-652.
26. Craig RG, Yip JK, So MK, Boylan RJ, Socransky SS, Haffajee AD. Relationship of destructive periodontal disease to the acute-phase response. *J Periodontol* 2003; 74(7): 1007-1016.
27. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *Journal of dental research* 2004; 83(2): 156-160.
28. 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.
29. Kobayashi R, Kono T, Bolerjack BA, Fukuyama Y, Gilbert RS, Fujihashi K, Ruby J, Kataoka K, Wada M, Yamamoto M. Induction of IL-10-producing CD4+ T-cells in chronic periodontitis. *Journal of dental research* 2011; 90(5): 653-658.



30. Passoja A, Puijola I, Knuutila M, Niemela O, Karttunen R, Raunio T, Tervonen T. Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor-alpha in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2010; 37(10): 881-887.
31. Yamazaki K, Nakajima T, Kubota Y, Gemmell E, Seymour GJ, Hara K. Cytokine messenger RNA expression in chronic inflammatory periodontal disease. *Oral microbiology and immunology* 1997; 12(5): 281-287.
32. Hutcheson R, Rocic P. The metabolic syndrome, oxidative stress, environment, and cardiovascular disease: the great exploration. *Experimental diabetes research* 2012; 2012(271028).
33. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2004; 24(5): 816-823.
34. Bullon P, Morillo JM, Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Newman HN, Battino M. Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? *Journal of dental research* 2009; 88(6): 503-518.
35. Saito T, Shimazaki Y. Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontol* 2000 2007; 43(254-266).
36. 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.
37. 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.
38. Kardesler L, Buduneli N, Cetinkalp S, Kinane DF. Adipokines and inflammatory mediators after initial periodontal treatment in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontol* 2010; 81(1): 24-33.
39. Ying Ouyang X, Mei Xiao W, Chu Y, Ying Zhou S. Influence of periodontal intervention therapy on risk of cardiovascular disease. *Periodontol* 2000 2011; 56(1): 227-257.
40. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109(3): 433-438.
41. Potenza MV, Mechanick JI. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 2009; 24(5): 560-577.
42. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association* 2006; 23(5): 469-480.
43. Friedlander AH, Weinreb J, Friedlander I, Yagiela JA. Metabolic syndrome: pathogenesis, medical care and dental implications. *J Am Dent Assoc* 2007; 138(2): 179-187; quiz 248.
44. Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels--a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002; 165(2): 285-292.

45. Onat A, Yüksel H. Metabolik Sendrom: Hekimlerimiz için odak In: Türk Erişkinlerde Kalp Sağlığı. A O, ed. İstanbul: Yelken Basım, 2005; 131.
46. Sanisoglu SY, Oktenli C, Hasimi A, Yokusoglu M, Ugurlu M. Prevalence of metabolic syndrome-related disorders in a large adult population in Turkey. *BMC public health* 2006; 6(92).
47. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *The New England journal of medicine* 2004; 350(23): 2362-2374.
48. Organization WH. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus In: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999; 1-49.
49. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association* 1999; 16(5): 442-443.
50. Strazzullo P, Barbato A, Siani A, Cappuccio FP, Versiero M, Schiattarella P, Russo O, Avallone S, della Valle E, Farinaro E. Diagnostic criteria for metabolic syndrome: a comparative analysis in an unselected sample of adult male population. *Metabolism: clinical and experimental* 2008; 57(3): 355-361.
51. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2003; 9(3): 237-252.
52. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr., Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112(17): 2735-2752.
53. Paoletti R, Bolego C, Poli A, Cignarella A. Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. *Vascular health and risk management* 2006; 2(2): 145-152.
54. Opie LH. Metabolic syndrome. *Circulation* 2007; 115(3): e32-35.
55. Bosello O, Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2000; 1(1): 47-56.
56. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005; 111(11): 1448-1454.
57. Jeschke MG, Klein D, Bolder U, Einspanier R. Insulin attenuates the systemic inflammatory response in endotoxemic rats. *Endocrinology* 2004; 145(9): 4084-4093.
58. 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.
59. Das UN. Metabolic syndrome X: an inflammatory condition? *Current hypertension reports* 2004; 6(1): 66-73.
60. Guyton A, Hall J. *Tıbbi Fizyoloji*. 11 Ed., İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.

61. 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.
62. De Pergola G, Pannacciulli N. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *Journal of endocrinological investigation* 2002; 25(10): 899-904.
63. Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000; 49(6): 883-888.
64. Ganong W. *Tıbbi Fizyoloji*. 20 Ed., İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002.
65. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of clinical investigation* 2003; 112(12): 1821-1830.
66. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 110(16): 2494-2497.
67. Barbato A, Cappuccio FP, Folkard EJ, Strazzullo P, Sampson B, Cook DG, Alberti KG. Metabolic syndrome and renal sodium handling in three ethnic groups living in England. *Diabetologia* 2004; 47(1): 40-46.
68. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003; 88(6): 2399-2403.
69. Bloomgarden ZT. Obesity, hypertension, and insulin resistance. *Diabetes care* 2002; 25(11): 2088-2097.
70. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001; 86(3): 1154-1159.
71. Kiecolt-Glaser JK, Preacher KJ, MacCallum RC, Atkinson C, Malarkey WB, Glaser R. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003; 100(15): 9090-9095.
72. 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.
73. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2002; 13(1): 18-23.
74. Van Guilder GP, Hoetzer GL, Greiner JJ, Stauffer BL, Desouza CA. Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults. *Obesity* 2006; 14(12): 2127-2131.
75. Pinderski Oslund LJ, Hedrick CC, Olvera T, Hagenbaugh A, Territo M, Berliner JA, Fyfe AI. Interleukin-10 blocks atherosclerotic events in vitro and in vivo. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1999; 19(12): 2847-2853.

76. Esposito K, Pontillo A, Giugliano F, Giugliano G, Marfella R, Nicoletti G, Giugliano D. Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003; 88(3): 1055-1058.
77. van Exel E, Gussekloo J, de Craen AJ, Frolich M, Bootsma-Van Der Wiel A, Westendorp RG. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes* 2002; 51(4): 1088-1092.
78. 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.
79. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105(23): 2696-2698.
80. Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, Ragonesi PD, Piccinni MN, Fogari E, Salvadeo S, Ciccarelli L, Fogari R. A comparison of the effects of pioglitazone and rosiglitazone combined with glimepiride on prothrombotic state in type 2 diabetic patients with the metabolic syndrome. *Diabetes research and clinical practice* 2005; 69(1): 5-13.
81. Mauras N, Delgiorno C, Kollman C, Bird K, Morgan M, Sweeten S, Balagopal P, Damaso L. Obesity without established comorbidities of the metabolic syndrome is associated with a proinflammatory and prothrombotic state, even before the onset of puberty in children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010; 95(3): 1060-1068.
82. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental physiology* 1997; 82(2): 291-295.
83. Storz G, Imlay JA. Oxidative stress. *Current opinion in microbiology* 1999; 2(2): 188-194.
84. Knight JA. Review: Free radicals, antioxidants, and the immune system. *Annals of clinical and laboratory science* 2000; 30(2): 145-158.
85. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *The Journal of nutritional biochemistry* 2007; 18(9): 567-579.
86. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology* 2007; 39(1): 44-84.
87. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Annals of botany* 2003; 91 Spec No. 179-194.
88. Sculley DV, Langley-Evans SC. Salivary antioxidants and periodontal disease status. *The Proceedings of the Nutrition Society* 2002; 61(1): 137-143.
89. Mruk DD, Silvestrini B, Mo MY, Cheng CY. Antioxidant superoxide dismutase - a review: its function, regulation in the testis, and role in male fertility. *Contraception* 2002; 65(4): 305-311.
90. Krinsky NI. Mechanism of action of biological antioxidants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200(2): 248-254.
91. S lakshmi Sree RM. Antioxidants in Periodontal Diseases: A Review. *Indian Journal of Multidisciplinary Dentistry* 2011; 1(3): 140-146.

92. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochemistry* 2004; 37(2): 112-119.
93. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free radical biology & medicine* 2000; 29(11): 1106-1114.
94. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry* 2005; 38(12): 1103-1111.
95. Esen C, Alkan BA, Kirnap M, Akgul O, Isikoglu S, Erel O. The effects of chronic periodontitis and rheumatoid arthritis on serum and gingival crevicular fluid total antioxidant/oxidant status and oxidative stress index. *J Periodontol* 2012; 83(6): 773-779.
96. Grattagliano I, Palmieri VO, Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. *The Journal of nutritional biochemistry* 2008; 19(8): 491-504.
97. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB, 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *Journal of biochemical and molecular toxicology* 2003; 17(1): 24-38.
98. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation* 2004; 114(12): 1752-1761.
99. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, Chantepie S, Bruckert E, Chapman MJ, Kontush A. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004; 89(10): 4963-4971.
100. Fujita K, Nishizawa H, Funahashi T, Shimomura I, Shimabukuro M. Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society* 2006; 70(11): 1437-1442.
101. Kelly AS, Steinberger J, Kaiser DR, Olson TP, Bank AJ, Dengel DR. Oxidative stress and adverse adipokine profile characterize the metabolic syndrome in children. *Journal of the cardiometabolic syndrome* 2006; 1(4): 248-252.
102. Hopps E, Noto D, Caimi G, Averna MR. A novel component of the metabolic syndrome: the oxidative stress. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 2010; 20(1): 72-77.
103. Demircan N, Gurel A, Armutcu F, Unalacak M, Aktunc E, Atmaca H. The evaluation of serum cystatin C, malondialdehyde, and total antioxidant status in patients with metabolic syndrome. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* 2008; 14(2): CR97-101.
104. Baryliski M, Kowalczyk E, Banach M, Cieciewicz J, Pawlicki L, Kowalski J. Plasma total antioxidant activity in comparison with plasma NO and VEGF levels in patients with metabolic syndrome. *Angiology* 2009; 60(1): 87-92.
105. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Brown DW. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes* 2003; 52(9): 2346-2352.
106. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol* 2000 2007; 43(160-232).

107. Matthews JB, Wright HJ, Roberts A, Ling-Mountford N, Cooper PR, Chapple IL. Neutrophil hyper-responsiveness in periodontitis. *Journal of dental research* 2007; 86(8): 718-722.
108. Milward MR, Chapple IL, Wright HJ, Millard JL, Matthews JB, Cooper PR. Differential activation of NF-kappaB and gene expression in oral epithelial cells by periodontal pathogens. *Clinical and experimental immunology* 2007; 148(2): 307-324.
109. Akalin FA, Baltacioglu E, Alver A, Karabulut E. Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2007; 34(7): 558-565.
110. Chapple IL. Oxidative stress, nutrition and neutrogenomics in periodontal health and disease. *International journal of dental hygiene* 2006; 4 Suppl 1(15-21; discussion 50-12).
111. Panjamurthy K, Manoharan S, Ramachandran CR. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis. *Cellular & molecular biology letters* 2005; 10(2): 255-264.
112. Baltacioglu E, Kehribar MA, Yuva P, Alver A, Atagun OS, Karabulut E, Akalin FA. Total Oxidant Status and Bone Resorption Biomarkers in Serum and Gingival Crevicular Fluid of Patients with Periodontitis. *J Periodontol* 2013.
113. Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple IL. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol* 2004; 31(7): 515-521.
114. Chapple IL, Milward MR, Dietrich T. The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations. *The Journal of nutrition* 2007; 137(3): 657-664.
115. Aziz AS KM, Benjamin T, Suryakar AN, Prakashan MM. Effect of Nonsurgical periodontal therapy an some oxidative stress markers in patients with chronic periodontitis: A biochemical study. *World J Dent* 2013; 4(1): 17-23.
116. Tamaki N, Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Morita M. Periodontal treatment decreases plasma oxidized LDL level and oxidative stress. *Clinical oral investigations* 2011; 15(6): 953-958.
117. Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Australian dental journal* 2010; 55(1): 70-78.
118. Kim SC, Kim OS, Kim OJ, Kim YJ, Chung HJ. Antioxidant profile of whole saliva after scaling and root planing in periodontal disease. *Journal of periodontal & implant science* 2010; 40(4): 164-171.
119. Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clinical microbiology reviews* 2001; 14(4): 727-752, table of contents.
120. Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* 1999; 4(1): 7-19.
121. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang HL. Influence of sex hormones on the periodontium. *J Clin Periodontol* 2003; 30(8): 671-681.

122. Mariotti A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral Biol Med* 1994; 5(1): 27-53.
123. Markou E, Eleana B, Lazaros T, Antonios K. The influence of sex steroid hormones on gingiva of women. *Open Dent J* 2009; 3(114-119).
124. Cobb CM, Williams KB, Gerkovitch MM. Is the prevalence of periodontitis in the USA in decline? *Periodontol* 2000 2009; 50(13-24).
125. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Northwest dentistry* 2000; 79(6): 31-35.
126. Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000 2010; 53(138-153).
127. Armitage GC, Cullinan MP. Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000 2010; 53(12-27).
128. Flemmig TF. Periodontitis. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* 1999; 4(1): 32-38.
129. Ford PJ, Gamonal J, Seymour GJ. Immunological differences and similarities between chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000 2010; 53(111-123).
130. Kinane DF, Lindhe J. Chronic Periodontitis In: *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Lindhe J KT, Lang NP, ed. 4th Ed. UK: Blackwell Munksgaard, 2003; 209-266.
131. Quirynen M, Teughels W, Haake S, Newman M. Microbiology of Periodontal Diseases In: *Carranza's Clinical Periodontology*. Newman MG TH, Carranza FA, ed. 10th Ed Ed. USA W.B.Saunders Company, 2006; 146.
132. Smith M, Seymour GJ, Cullinan MP. Histopathological features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000 2010; 53(45-54).
133. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000 1997; 14(9-11).
134. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000 2001; 25(8-20).
135. Borges I, Jr., Moreira EA, Filho DW, de Oliveira TB, da Silva MB, Frode TS. Proinflammatory and oxidative stress markers in patients with periodontal disease. *Mediators of inflammation* 2007; 2007(45794).
136. Belardelli F, Ferrantini M. Cytokines as a link between innate and adaptive antitumor immunity. *Trends in immunology* 2002; 23(4): 201-208.
137. Gorska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madalinski K. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2003; 30(12): 1046-1052.
138. Fujihashi K, Yamamoto M, Hiroi T, Bamberg TV, McGhee JR, Kiyono H. Selected Th1 and Th2 cytokine mRNA expression by CD4(+) T cells isolated from inflamed human gingival tissues. *Clinical and experimental immunology* 1996; 103(3): 422-428.
139. Bascones A, Gamonal J, Gomez M, Silva A, Gonzalez MA. New knowledge of the pathogenesis of periodontal disease. *Quintessence Int* 2004; 35(9): 706-716.

140. Drugarin D, Onisei D, Koreck A, Negru S, Drugarin M. Proinflammatory cytokines production and PMN-elastase release from activated PMN cells in the periodontal disease. *Roumanian archives of microbiology and immunology* 1998; 57(3-4): 295-307.
141. Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 2008; 15(2): 135-141.
142. Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Compend Contin Educ Dent* 2008; 29(7): 402-408, 410, 412-403.
143. Taylor JJ. Cytokine regulation of immune responses to *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol* 2000 2010; 54(1): 160-194.
144. Abbas A, Lichtman A, Pober J. Cytokines In: *Cellular and Molecular Immunology*. Abbas A, Lichtman A, Pober J, eds. 4th Ed Ed. USA: W.B. Saunders Company, 2000c; 235-269.
145. Irwin CR, Myrillas TT. The role of IL-6 in the pathogenesis of periodontal disease. *Oral diseases* 1998; 4(1): 43-47.
146. Jennifer T albert JE, Heather L Jared, Steve Offenbacher, Janet Southerland, Rebecca S Wilder The Effect of Periodontal Therapy on TNF- $\alpha$ , IL-6 and Metabolic Control in T type 2 Diabetics. *J Dent Hyg* 2006; 80(2): 1-16.
147. Ebersole JL. Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontol* 2000 2003; 31(135-166).
148. 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.
149. D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *Journal of periodontal research* 2004; 39(4): 236-241.
150. Shimada Y, Komatsu Y, Ikezawa-Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H. The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6 and C-reactive protein. *J Periodontol* 2010; 81(8): 1118-1123.
151. Gemmell E, Kjeldsen M, Yamazaki K, Nakajima, Aldred MJ, Seymour. Cytokine profiles of *Porphyromonas gingivalis*-reactive T lymphocyte line and clones derived from *P. gingivalis*-infected subjects. *Oral diseases* 1995; 1(3): 139-146.
152. Tedgui A, Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res* 2001; 88(9): 877-887.
153. Duarte PM, Neto JB, Casati MZ, Sallum EA, Nociti FH, Jr. Diabetes modulates gene expression in the gingival tissues of patients with chronic periodontitis. *Oral diseases* 2007; 13(6): 594-599.
154. Goutoudi P, Diza E, Arvanitidou M. Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1beta and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. *Journal of dentistry* 2004; 32(7): 511-520.
155. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol* 2000; 71(10): 1535-1545.
156. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *The Journal of prosthetic dentistry* 2001; 85(2): 162-169.



157. Carranza F, Bulkacz J. Defense Mechanisms of the Gingiva In: Carranza's Clinical Periodontology. Newman MG TH, Carranza FA, ed. 10th Ed Ed. USA: W.B. Saunders Company, 2006; 349-350.
158. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva--a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13(2): 197-212.
159. Miller CS, Foley JD, Bailey AL, Campell CL, Humphries RL, Christodoulides N, Floriano PN, Simmons G, Bhagwandin B, Jacobson JW, Redding SW, Ebersole JL, McDevitt JT. Current developments in salivary diagnostics. *Biomarkers in medicine* 2010; 4(1): 171-189.
160. Mata AD, Marques D, Rocha S, Francisco H, Santos C, Mesquita MF, Singh J. Effects of diabetes mellitus on salivary secretion and its composition in the human. *Molecular and cellular biochemistry* 2004; 261(1-2): 137-142.
161. Dodds MW, Yeh CK, Johnson DA. Salivary alterations in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and hypertension. *Community dentistry and oral epidemiology* 2000; 28(5): 373-381.
162. Amerongen AV, Veerman EC. Saliva--the defender of the oral cavity. *Oral diseases* 2002; 8(1): 12-22.
163. Llana-Puy C. The role of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal* 2006; 11(5): E449-455.
164. Giannobile WV. Salivary diagnostics for periodontal diseases. *J Am Dent Assoc* 2012; 143(10 Suppl): 6S-11S.
165. Zhang L, Henson BS, Camargo PM, Wong DT. The clinical value of salivary biomarkers for periodontal disease. *Periodontol* 2000 2009; 51(25-37).
166. Kaufman E, Lamster IB. Analysis of saliva for periodontal diagnosis--a review. *J Clin Periodontol* 2000; 27(7): 453-465.
167. Costa PP, Trevisan GL, Macedo GO, Palioto DB, Souza SL, Grisi MF, Novaes AB, Jr., Taba M, Jr. Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *J Periodontol* 2010; 81(3): 384-391.
168. Tobon-Arroyave SI, Jaramillo-Gonzalez PE, Isaza-Guzman DM. Correlation between salivary IL-1beta levels and periodontal clinical status. *Archives of oral biology* 2008; 53(4): 346-352.
169. Gursoy UK, Kononen E, Uitto VJ, Pussinen PJ, Hyvarinen K, Suominen-Taipale L, Knuutila M. Salivary interleukin-1beta concentration and the presence of multiple pathogens in periodontitis. *J Clin Periodontol* 2009; 36(11): 922-927.
170. Herr AE, Hatch AV, Throckmorton DJ, Tran HM, Brennan JS, Giannobile WV, Singh AK. Microfluidic immunoassays as rapid saliva-based clinical diagnostics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007; 104(13): 5268-5273.
171. Ramseier CA, Kinney JS, Herr AE, Braun T, Sugai JV, Shelburne CA, Rayburn LA, Tran HM, Singh AK, Giannobile WV. Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease. *J Periodontol* 2009; 80(3): 436-446.
172. Fukui N, Shimazaki Y, Shinagawa T, Yamashita Y. Periodontal status and metabolic syndrome in middle-aged Japanese. *J Periodontol* 2012; 83(11): 1363-1371.

173. Boesing F, Patino JS, da Silva VR, Moreira EA. The interface between obesity and periodontitis with emphasis on oxidative stress and inflammatory response. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2009; 10(3): 290-297.
174. Anderson EK, Gutierrez DA, Hasty AH. Adipose tissue recruitment of leukocytes. *Current opinion in lipidology* 2010; 21(3): 172-177.
175. Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. *The American journal of cardiology* 2010; 106(1): 56-61.
176. Zeyda M, Stulnig TM. Adipose tissue macrophages. *Immunology letters* 2007; 112(2): 61-67.
177. 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.
178. Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2005; 25(10): 2062-2068.
179. Iacopino AM. Relationship between obesity and periodontal disease: increasing evidence. *J Can Dent Assoc* 2009; 75(2): 92-93.
180. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, Yamashita S, Miura M, Fukuda Y, Takemura K, Tokunaga K, Matsuzawa Y. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nature medicine* 1996; 2(7): 800-803.
181. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, Macphee CH, Smith SA. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochemical and biophysical research communications* 2003; 300(2): 472-476.
182. Guzik TJ, Mangalat D, Korb R. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society* 2006; 57(4): 505-528.
183. 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.
184. Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochemical and biophysical research communications* 2005; 334(4): 1092-1101.
185. Karthikeyan BV, Pradeep AR. Leptin levels in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. *Journal of periodontal research* 2007; 42(4): 300-304.
186. 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.
187. 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.

188. 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.
189. Goodson JM, Groppo D, Halem S, Carpino E. Is obesity an oral bacterial disease? *Journal of dental research* 2009; 88(6): 519-523.
190. Nishida N, Tanaka M, Hayashi N, Nagata H, Takeshita T, Nakayama K, Morimoto K, Shizukuishi S. Determination of smoking and obesity as periodontitis risks using the classification and regression tree method. *J Periodontol* 2005; 76(6): 923-928.
191. Amar S, Zhou Q, Shaik-Dasthagirisahab Y, Leeman S. Diet-induced obesity in mice causes changes in immune responses and bone loss manifested by bacterial challenge. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007; 104(51): 20466-20471.
192. Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2010; 81(12): 1708-1724.
193. Morita I, Okamoto Y, Yoshii S, Nakagaki H, Mizuno K, Sheiham A, Sabbah W. Five-year incidence of periodontal disease is related to body mass index. *Journal of dental research* 2011; 90(2): 199-202.
194. Donahue RP, Wu T. Insulin resistance and periodontal disease: an epidemiologic overview of research needs and future directions. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* 2001; 6(1): 119-124.
195. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends in immunology* 2004; 25(1): 4-7.
196. Benguigui C, Bongard V, Ruidavets JB, Chamontin B, Sixou M, Ferrieres J, Amar J. Metabolic syndrome, insulin resistance, and periodontitis: a cross-sectional study in a middle-aged French population. *J Clin Periodontol* 2010; 37(7): 601-608.
197. Timonen P, Saxlin T, Knuutila M, Suominen AL, Jula A, Tervonen T, Ylostalo P. Role of insulin sensitivity and beta cell function in the development of periodontal disease in adults without diabetes. *J Clin Periodontol* 2013; 40(12): 1079-1086.
198. Bascones-Martinez A, Matesanz-Perez P, Escribano-Bermejo M, Gonzalez-Moles MA, Bascones-Ilundain J, Meurman JH. Periodontal disease and diabetes-Review of the Literature. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal* 2011; 16(6): e722-729.
199. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* 1998; 3(1): 51-61.
200. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol* 2006; 77(8): 1289-1303.
201. Nassar H, Kantarci A, van Dyke TE. Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. *Periodontol 2000* 2007; 43(233-244).
202. 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.

203. Chu X, Newman J, Park B, Nares S, Ordonez G, Iacopino AM. In vitro alteration of macrophage phenotype and function by serum lipids. *Cell and tissue research* 1999; 296(2): 331-337.
204. Maglakelidze N, Galogre A, Tsagareli Z. [Functional-morphologic aspects of changes of mucosal gingiva microcirculatory bed vessels in experimental gingivitis against the background of hypercholesterolemia]. *Georgian medical news* 2005; 121): 71-74.
205. van der Poll T, Braxton CC, Coyle SM, Boermeester MA, Wang JC, Jansen PM, Montegut WJ, Calvano SE, Hack CE, Lowry SF. Effect of hypertriglyceridemia on endotoxin responsiveness in humans. *Infection and immunity* 1995; 63(9): 3396-3400.
206. 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.
207. Cutler CW, Machen RL, Jotwani R, Iacopino AM. Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hyperlipidemia. *J Periodontol* 1999; 70(11): 1313-1321.
208. Saxlin T, Suominen-Taipale L, Kattainen A, Marniemi J, Knuuttila M, Ylostalo P. Association between serum lipid levels and periodontal infection. *J Clin Periodontol* 2008; 35(12): 1040-1047.
209. Losche W, Karapetow F, Pohl A, Pohl C, Kocher T. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2000; 27(8): 537-541.
210. 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.
211. Lopes-Virella MF. Interactions between bacterial lipopolysaccharides and serum lipoproteins and their possible role in coronary heart disease. *European heart journal* 1993; 14 Suppl K(118-124).
212. Cutler CW, Kalmar JR, Genco CA. Pathogenic strategies of the oral anaerobe, *Porphyromonas gingivalis*. *Trends in microbiology* 1995; 3(2): 45-51.
213. Van Lenten BJ, Fogelman AM, Haberland ME, Edwards PA. The role of lipoproteins and receptor-mediated endocytosis in the transport of bacterial lipopolysaccharide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1986; 83(8): 2704-2708.
214. Goteiner D, Craig RG, Ashmen R, Janal MN, Eskin B, Lehrman N. Endotoxin levels are associated with high-density lipoprotein, triglycerides, and troponin in patients with acute coronary syndrome and angina: possible contributions from periodontal sources. *J Periodontol* 2008; 79(12): 2331-2339.
215. 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. *J Periodontol* 2011; 82(3): 350-359.
216. 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. *J Clin Periodontol* 2011; 38(1): 8-16.

217. 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.
218. 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. *J Clin Periodontol* 2007; 34(7): 574-580.
219. 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.
220. 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.
221. Glowinska B, Urban M. [Selected cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF-alpha) in children and adolescents with atherosclerosis risk factors: obesity, hypertension, diabetes]. *Wiad Lek* 2003; 56(3-4): 109-116.
222. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Stefanadis C. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. *Atherosclerosis* 2011; 219(1): 1-9.
223. Bastos MF, Brilhante FV, Goncalves TE, Pires AG, Napimoga MH, Marques MR, Duarte PM. Hypertension may affect tooth-supporting alveolar bone quality: a study in rats. *J Periodontol* 2010; 81(7): 1075-1083.
224. Leite CL, Redins CA, Vasquez EC, Meyrelles SS. Experimental-induced periodontitis is exacerbated in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 2005; 27(6): 523-531.
225. Castelli WA, Diaz-Perez R, Nasjleti CE, Caffesse RG. Effect of renovascular hypertension of the morphology of oral blood vessels. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* 1978; 46(4): 576-582.
226. Holmlund A, Holm G, Lind L. Severity of periodontal disease and number of remaining teeth are related to the prevalence of myocardial infarction and hypertension in a study based on 4,254 subjects. *J Periodontol* 2006; 77(7): 1173-1178.
227. Claffey N, Polyzois I, Ziaka P. An overview of nonsurgical and surgical therapy. *Periodontol* 2000 2004; 36(35-44).
228. Altay U, Gurgan CA, Agbaht K. Changes in inflammatory and metabolic parameters after periodontal treatment in patients with and without obesity. *J Periodontol* 2013; 84(1): 13-23.
229. Zuza EP, Barroso EM, Carrareto AL, Pires JR, Carlos IZ, Theodoro LH, Toledo BE. The role of obesity as a modifying factor in patients undergoing non-surgical periodontal therapy. *J Periodontol* 2011; 82(5): 676-682.
230. Rodrigues DC, Taba MJ, Novaes AB, Souza SL, Grisi MF. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol* 2003; 74(9): 1361-1367.
231. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdogan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2005; 32(3): 266-272.

232. Faria-Almeida R, Navarro A, Bascones A. Clinical and metabolic changes after conventional treatment of type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2006; 77(4): 591-598.
233. Navarro-Sanchez AB, Faria-Almeida R, Bascones-Martinez A. Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *J Clin Periodontol* 2007; 34(10): 835-843.
234. O'Connell PA, Taba M, Nomizo A, Foss Freitas MC, Suaid FA, Uyemura SA, Trevisan GL, Novaes AB, Souza SL, Palioto DB, Grisi MF. Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. *J Periodontol* 2008; 79(5): 774-783.
235. Chen L, Luo G, Xuan D, Wei B, Liu F, Li J, Zhang J. Effects of non-surgical periodontal treatment on clinical response, serum inflammatory parameters, and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized study. *J Periodontol* 2012; 83(4): 435-443.
236. Goncalves D, Correa FO, Khalil NM, de Faria Oliveira OM, Orrico SR. The effect of non-surgical periodontal therapy on peroxidase activity in diabetic patients: a case-control pilot study. *J Clin Periodontol* 2008; 35(9): 799-806.
237. Sonoki K, Nakashima S, Takata Y, Naito T, Fujisawa K, Ootsubo T, Wakisaka M, Iwase M, Iida M, Yokota M. Decreased lipid peroxidation following periodontal therapy in type 2 diabetic patients. *J Periodontol* 2006; 77(11): 1907-1913.
238. Carlos Augusto Nassar KFdc, Suy Ellen Pramiu, Adriana Chassot Bresolin, Patricia Oehlmeyer Nassar. Assessment of periodontal treatment on lipid control in patients with cardiovascular disease. *J Dent Oral Hyg* 2013; 5(5): 45-50.
239. Shruti Tandon MSD, Arundeeep Kaur Lamba, Mahesh Verma, Akshay Munjal, Farrukh Faraz. Effect of Periodontal Therapy on Serum Lipid Levels. *Indian Journal Of Medical Specialites* 2010; 1(1): 19-25.
240. Pejic A, Kesic L, Brkic Z, Pesic Z, Mirkovic D. Effect of periodontal treatment on lipoproteins levels in plasma in patients with periodontitis. *Southern medical journal* 2011; 104(8): 547-552.
241. 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.
242. Vidal F, Cordovil I, Figueredo CM, Fischer RG. Non-surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study. *J Clin Periodontol* 2013; 40(7): 681-687.
243. Vidal F, Figueredo CM, Cordovil I, Fischer RG. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. *J Periodontol* 2009; 80(5): 786-791.
244. Lopez NJ, Quintero A, Casanova PA, Ibieta CI, Baelum V, Lopez R. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. *J Periodontol* 2012; 83(3): 267-278.
245. Acharya A, Bhavsar N, Jadav B, Parikh H. Cardioprotective effect of periodontal therapy in metabolic syndrome: a pilot study in Indian subjects. *Metabolic syndrome and related disorders* 2010; 8(4): 335-341.

246. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* 1999; 4(1): 1-6.
247. Loe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol* 1967; 38(6): Suppl:610-616.
248. Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy. Ii. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta odontologica Scandinavica* 1964; 22(121-135).
249. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International dental journal* 1975; 25(4): 229-235.
250. Marchetti E, Monaco A, Procaccini L, Mummolo S, Gatto R, Tete S, Baldini A, Tecco S, Marzo G. Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. *Nutrition & metabolism* 2012; 9(1): 88.
251. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Archives of internal medicine* 2004; 164(10): 1066-1076.
252. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes care* 2001; 24(4): 683-689.
253. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107(3): 391-397.
254. Buhlin K, Hultin M, Norderyd O, Persson L, Pockley AG, Rabe P, Klinge B, Gustafsson A. Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis. *J Clin Periodontol* 2009; 36(7): 541-549.
255. Blach A, Franek E, Witula A, Kolonko A, Chudek J, Drugacz J, Wiecek A. The influence of chronic periodontitis on serum TNF-alpha, IL-6 and hs-CRP concentrations, and function of graft and survival of kidney transplant recipients. *Clinical transplantation* 2009; 23(2): 213-219.
256. Tu YK, D'Aiuto F, Lin HJ, Chen YW, Chien KL. Relationship between metabolic syndrome and diagnoses of periodontal diseases among participants in a large Taiwanese cohort. *J Clin Periodontol* 2013; 40(11): 994-1000.
257. Borges PK, Gimeno SG, Tomita NE, Ferreira SR. [Prevalence and characteristics associated with metabolic syndrome in Japanese-Brazilians with and without periodontal disease]. *Cadernos de saude publica* 2007; 23(3): 657-668.
258. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 837-853.
259. Christgau M, Palitzsch KD, Schmalz G, Kreiner U, Frenzel S. Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunologic results. *J Clin Periodontol* 1998; 25(2): 112-124.
260. Moeintaghavi A, Arab HR, Bozorgnia Y, Kianoush K, Alizadeh M. Non-surgical periodontal therapy affects metabolic control in diabetics: a randomized controlled clinical trial. *Australian dental journal* 2012; 57(1): 31-37.

261. Westfelt E, Rylander H, Blohme G, Jonasson P, Lindhe J. The effect of periodontal therapy in diabetics. Results after 5 years. *J Clin Periodontol* 1996; 23(2): 92-100.
262. Promsudthi A, Pimapansri S, Deerochanawong C, Kanchanasavita W. The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. *Oral diseases* 2005; 11(5): 293-298.
263. Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H, Fukuda T, Tsuji T, Iwamoto M, Murayama Y. The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol* 2001; 72(6): 774-778.
264. Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Uchimura I, Izumiyama H, Inagaki K, Kikuchi T, Noguchi T, Kanazawa M, Matsuo A, Chiba H, Nakamura N, Kanamura N, Inoue S, Ishikawa I, Izumi Y. Multi-center intervention study on glycohemoglobin (HbA1c) and serum, high-sensitivity CRP (hs-CRP) after local anti-infectious periodontal treatment in type 2 diabetic patients with periodontal disease. *Diabetes research and clinical practice* 2009; 83(3): 308-315.
265. Piche JE, Swan RH, Hallmon WW. The glycosylated hemoglobin assay for diabetes: its value to the periodontist. Two case reports. *J Periodontol* 1989; 60(11): 640-642.
266. Gillett MJ. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes *Diabetes care* 2009; 32(7): 1327-1334.
267. Guzman S, Karima M, Wang HY, Van Dyke TE. Association between interleukin-1 genotype and periodontal disease in a diabetic population. *J Periodontol* 2003; 74(8): 1183-1190.
268. Karjalainen KM, Knuutila ML. The onset of diabetes and poor metabolic control increases gingival bleeding in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1996; 23(12): 1060-1067.
269. S. Hagiwara YO, A. Tanaka. Effect of Non-surgical Periodontal Therapy on Diabetic Metabolic Control. *Journal of dental research* 2002; 81(206).
270. Correa FO, Goncalves D, Figueredo CM, Gustafsson A, Orrico SR. The short-term effectiveness of non-surgical treatment in reducing levels of interleukin-1beta and proteases in gingival crevicular fluid from patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis. *J Periodontol* 2008; 79(11): 2143-2150.
271. Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, Rich SE, Krall-Kaye EA, McCoy LC, Christiansen CL, Rothendler JA, Garcia RI. Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol* 2007; 34(1): 46-52.
272. Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* 2001; 6(1): 125-137.
273. Kallio KA, Buhlin K, Jauhiainen M, Keva R, Tuomainen AM, Klinge B, Gustafsson A, Pussinen PJ. Lipopolysaccharide associates with pro-atherogenic lipoproteins in periodontitis patients. *Innate immunity* 2008; 14(4): 247-253.
274. Pussinen PJ, Jauhiainen M, Vilkkuna-Rautiainen T, Sundvall J, Vesanen M, Mattila K, Palosuo T, Alfthan G, Asikainen S. Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. *Journal of lipid research* 2004; 45(1): 139-147.



275. Higashi Y, Goto C, Jitsuiki D, Umemura T, Nishioka K, Hidaka T, Takemoto H, Nakamura S, Soga J, Chayama K, Yoshizumi M, Taguchi A. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension* 2008; 51(2): 446-453.
276. Higashi Y, Goto C, Hidaka T, Soga J, Nakamura S, Fujii Y, Hata T, Idei N, Fujimura N, Chayama K, Kihara Y, Taguchi A. Oral infection-inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2009; 206(2): 604-610.
277. Brayer WK, Mellonig JT, Dunlap RM, Marinak KW, Carson RE. Scaling and root planing effectiveness: the effect of root surface access and operator experience. *J Periodontol* 1989; 60(1): 67-72.
278. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 1984; 11(1): 63-76.
279. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 1981; 8(1): 57-72.
280. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS. Racial and ethnic differences in glycemic control of adults with type 2 diabetes. *Diabetes care* 1999; 22(3): 403-408.
281. Taiyeb-Ali TB, Raman RP, Vaithilingam RD. Relationship between periodontal disease and diabetes mellitus: an Asian perspective. *Periodontol* 2000 2011; 56(1): 258-268.
282. Auyeung L, Wang PW, Lin RT, Hsieh CJ, Lee PY, Zhuang RY, Chang HW. Evaluation of periodontal status and effectiveness of non-surgical treatment in patients with type 2 diabetes mellitus in Taiwan for a 1-year period. *J Periodontol* 2012; 83(5): 621-628.
283. Camargo GA, Lima Mde A, Fortes TV, de Souza CS, de Jesus AM, de Almeida RP. Effect of periodontal therapy on metabolic control and levels of IL-6 in the gingival crevicular fluid in type 2 diabetes mellitus. *Indian journal of dental research: official publication of Indian Society for Dental Research* 2013; 24(1): 110-116.
284. Ablj H, Meinders A. C-reactive protein: history and revival. *European journal of internal medicine* 2002; 13(7): 412.
285. Ingelsson E, Hulthe J, Lind L. Inflammatory markers in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *European journal of clinical investigation* 2008; 38(7): 502-509.
286. 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.
287. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes research and clinical practice* 2005; 69(1): 29-35.
288. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol* 2001; 72(9): 1221-1227.
289. Yamazaki K, Honda T, Oda T, Ueki-Maruyama K, Nakajima T, Yoshie H, Seymour GJ. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *Journal of periodontal research* 2005; 40(1): 53-58.

290. Bokhari SA, Khan AA, Butt AK, Azhar M, Hanif M, Izhar M, Tatakis DN. Non-surgical periodontal therapy reduces coronary heart disease risk markers: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2012; 39(11): 1065-1074.
291. Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Wu YM, Ren YZ, Qin GM. Inflammatory cytokines, adiponectin, insulin resistance and metabolic control after periodontal intervention in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Intern Med* 2011; 50(15): 1569-1574.
292. Sayaka Katagiri TN, Hiroaki Kobayashi, Hideyuki Takamatsu. Improvement of glycemic control after periodontal treatment by resolving gingival inflammation in type 2 diabetic patients with periodontal disease. *J Diabetes Invest* 2012; 3(4): 402-409.
293. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2005; 288(5): H2031-2041.
294. Duarte PM, Bezerra JP, Miranda TS, Feres M, Chambrone L, Shaddox LM. Local levels of inflammatory mediators in uncontrolled type 2 diabetic subjects with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2014; 41(1): 11-18.
295. Han DH, Shin HS, Kim MS, Paek D, Kim HD. Group of serum inflammatory markers and periodontitis-metabolic syndrome coexistence in Koreans. *J Periodontol* 2012; 83(5): 612-620.
296. 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.
297. Nakajima T, Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Ito H, Takahashi N, Maekawa T, Tabeta K, Yamazaki K. Periodontitis-associated up-regulation of systemic inflammatory mediator level may increase the risk of coronary heart disease. *Journal of periodontal research* 2010; 45(1): 116-122.
298. Kleemann R, Zadelaar S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. *Cardiovascular research* 2008; 79(3): 360-376.
299. Allen EM, Matthews JB, DJ OH, Griffiths HR, Chapple IL. Oxidative and inflammatory status in Type 2 diabetes patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2011; 38(10): 894-901.
300. 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.
301. Koromantzou PA, Makrilakis K, Dereka X, Offenbacher S, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN. Effect of non-surgical periodontal therapy on C-reactive protein, oxidative stress, and matrix metalloproteinase (MMP)-9 and MMP-2 levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *J Periodontol* 2012; 83(1): 3-10.
302. Kinney JS, Morelli T, Braun T, Ramseier CA, Herr AE, Sugai JV, Shelburne CE, Rayburn LA, Singh AK, Giannobile WV. Saliva/pathogen biomarker signatures and periodontal disease progression. *Journal of dental research* 2011; 90(6): 752-758.
303. Fentoglu O, Koçak H, Sütçü R, Kırzioğlu FY. Periodontal hastalıklı ve hiperlipidemili bireylerde salya malondialdehit, süperoksit dismutaz, glutatyon ve glutatyon peroksidaz seviyelerinin değerlendirilmesi. *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2010; 1(2): 69-81.

304. Ebersole JL, Schuster JL, Stevens J, Dawson D, 3rd, Kryscio RJ, Lin Y, Thomas MV, Miller CS. Patterns of salivary analytes provide diagnostic capacity for distinguishing chronic adult periodontitis from health. *Journal of clinical immunology* 2013; 33(1): 271-279.
305. Zhou M, Meng HX, Zhao YB, Chen ZB. Changes of four proinflammatory proteins in whole saliva during experimental gingivitis. *Chin J Dent Res* 2012; 15(2): 121-127.
306. Lee A, Ghaname CB, Braun TM, Sugai JV, Teles RP, Loesche WJ, Kornman KS, Giannobile WV, Kinney JS. Bacterial and salivary biomarkers predict the gingival inflammatory profile. *J Periodontol* 2012; 83(1): 79-89.
307. Becerik S, Ozturk VO, Atmaca H, Atilla G, Emingil G. Gingival crevicular fluid and plasma acute-phase cytokine levels in different periodontal diseases. *J Periodontol* 2012; 83(10): 1304-1313.
308. Jenzsch A, Eick S, Rassoul F, Purschwitz R, Jentsch H. Nutritional intervention in patients with periodontal disease: clinical, immunological and microbiological variables during 12 months. *The British journal of nutrition* 2009; 101(6): 879-885.
309. Kaushik R, Yeltiwar RK, Pushpanshu K. Salivary interleukin-1beta levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal phase I therapy and healthy controls: a case-control study. *J Periodontol* 2011; 82(9): 1353-1359.
310. Sexton WM, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson DR, 3rd, Ebersole JL, Miller CS. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *J Clin Periodontol* 2011; 38(5): 434-441.
311. Gallez F, Fadel M, Scruel O, Cantraine F, Courtois P. Salivary biomass assessed by bioluminescence ATP assay related to (bacterial and somatic) cell counts. *Cell biochemistry and function* 2000; 18(2): 103-108.
312. Kraus D, Winter J, Jepsen S, Jager A, Meyer R, Deschner J. Interactions of adiponectin and lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* on human oral epithelial cells. *PloS one* 2012; 7(2): e30716.
313. Lourbakos A, Potempa J, Travis J, D'Andrea MR, Andrade-Gordon P, Santulli R, Mackie EJ, Pike RN. Arginine-specific protease from *Porphyromonas gingivalis* activates protease-activated receptors on human oral epithelial cells and induces interleukin-6 secretion. *Infection and immunity* 2001; 69(8): 5121-5130.
314. Imler JL, Hoffmann JA. Toll receptors in innate immunity. *Trends in cell biology* 2001; 11(7): 304-311.
315. Rojo-Botello NR, Garcia-Hernandez AL, Moreno-Fierros L. Expression of toll-like receptors 2, 4 and 9 is increased in gingival tissue from patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Journal of periodontal research* 2012; 47(1): 62-73.
316. Wang PL, Ohura K, Fujii T, Oido-Mori M, Kowashi Y, Kikuchi M, Suetsugu Y, Tanaka J. DNA microarray analysis of human gingival fibroblasts from healthy and inflammatory gingival tissues. *Biochemical and biophysical research communications* 2003; 305(4): 970-973.
317. Kusumoto Y, Hirano H, Saitoh K, Yamada S, Takedachi M, Nozaki T, Ozawa Y, Nakahira Y, Saho T, Ogo H, Shimabukuro Y, Okada H, Murakami S. Human gingival epithelial cells produce chemotactic factors interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 after stimulation with *Porphyromonas gingivalis* via toll-like receptor 2. *J Periodontol* 2004; 75(3): 370-379.

318. Swaminathan V, Prakasam S, Puri V, Srinivasan M. Role of salivary epithelial toll-like receptors 2 and 4 in modulating innate immune responses in chronic periodontitis. *Journal of periodontal research* 2013; 48(6): 757-765.
319. Bainbridge BW, Darveau RP. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide: an unusual pattern recognition receptor ligand for the innate host defense system. *Acta odontologica Scandinavica* 2001; 59(3): 131-138.
320. Kikkert R, Laine ML, Aarden LA, van Winkelhoff AJ. Activation of toll-like receptors 2 and 4 by gram-negative periodontal bacteria. *Oral microbiology and immunology* 2007; 22(3): 145-151.
321. Promsudthi A, Poomsawat S, Limsricharoen W. The role of Toll-like receptor 2 and 4 in gingival tissues of chronic periodontitis subjects with type 2 diabetes. *Journal of periodontal research* 2013.
322. Carda C, Mosquera-Lloreda N, Salom L, Gomez de Ferraris ME, Peydro A. Structural and functional salivary disorders in type 2 diabetic patients. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal* 2006; 11(4): E309-314.
323. Scully C, Bagan JV, Eveson JW, Barnard N, Turner FM. Sialosis: 35 cases of persistent parotid swelling from two countries. *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 2008; 46(6): 468-472.
324. Tanda N, Ohyama H, Yamakawa M, Ericsson M, Tsuji T, McBride J, Elovic A, Wong DT, Login GR. IL-1 beta and IL-6 in mouse parotid acinar cells: characterization of synthesis, storage, and release. *The American journal of physiology* 1998; 274(1 Pt 1): G147-156.
325. Shikama Y, Ishimaru N, Kudo Y, Bando Y, Aki N, Hayashi Y, Funaki M. Effects of free fatty acids on human salivary gland epithelial cells. *Journal of dental research* 2013; 92(6): 540-546.
326. Napimoga MH, Nunes LH, Maciel AA, Demasi AP, Benatti BB, Santos VR, Bastos MF, de Miranda TS, Duarte PM. Possible involvement of IL-21 and IL-10 on salivary IgA levels in chronic periodontitis subjects. *Scandinavian journal of immunology* 2011; 74(6): 596-602.
327. Teles RP, Likhari V, Socransky SS, Haffajee AD. Salivary cytokine levels in subjects with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: a cross-sectional study. *Journal of periodontal research* 2009; 44(3): 411-417.
328. Prakasam S, Srinivasan M. Evaluation of salivary biomarker profiles following non-surgical management of chronic periodontitis. *Oral diseases* 2013.
329. Chapple IL, Mason GI, Garner I, Matthews JB, Thorpe GH, Maxwell SR, Whitehead TP. Enhanced chemiluminescent assay for measuring the total antioxidant capacity of serum, saliva and crevicular fluid. *Annals of clinical biochemistry* 1997; 34 ( Pt 4):412-421.
330. Diab-Ladki R, Pellat B, Chahine R. Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal diseases. *Clinical oral investigations* 2003; 7(2): 103-107.
331. Miricescu D, Totan A, Calenic B, Mocanu B, Didilescu A, Mohora M, Spinu T, Greabu M. Salivary biomarkers: Relationship between oxidative stress and alveolar bone loss in chronic periodontitis. *Acta odontologica Scandinavica* 2014; 72(1): 42-47.
332. Redox balance: A unifying axis. *Journal of Indian Society of Periodontology* 2013; 17(3): 338-344.

333. Gumus P, Buduneli N, Cetinkalp S, Hawkins SI, Renaud D, Kinane DF, Scott DA. Salivary antioxidants in patients with type 1 or 2 diabetes and inflammatory periodontal disease: a case-control study. *J Periodontol* 2009; 80(9): 1440-1446.
334. Guentsch A, Preshaw PM, Bremer-Streck S, Klinger G, Glockmann E, Sigusch BW. Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: effect of smoking and periodontal treatment. *Clinical oral investigations* 2008; 12(4): 345-352.
335. Novakovic N, Todorovic T, Rakic M, Milinkovic I, Dozic I, Jankovic S, Aleksic Z, Cakic S. Salivary antioxidants as periodontal biomarkers in evaluation of tissue status and treatment outcome. *Journal of periodontal research* 2014; 49(1): 129-136.
336. Su H, Gornitsky M, Velly AM, Yu H, Benarroch M, Schipper HM. Salivary DNA, lipid, and protein oxidation in nonsmokers with periodontal disease. *Free radical biology & medicine* 2009; 46(7): 914-921.
337. Al-Rawi NH. Oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in the saliva of type 2 diabetics. *Diabetes & vascular disease research: official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease* 2011; 8(1): 22-28.
338. Arana C, Cutando A, Ferrera MJ, Gomez-Moreno G, Worf CV, Bolanos MJ, Escames G, Acuna-Castroviejo D. Parameters of oxidative stress in saliva from diabetic and parenteral drug addict patients. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 2006; 35(9): 554-559.
339. Su H, Velly AM, Salah MH, Benarroch M, Trifiro M, Schipper HM, Gornitsky M. Altered redox homeostasis in human diabetes saliva. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 2012; 41(3): 235-241.
340. Dede FO, Ozden FO, Avci B. 8-hydroxy-deoxyguanosine levels in gingival crevicular fluid and saliva in patients with chronic periodontitis after initial periodontal treatment. *J Periodontol* 2013; 84(6): 821-828.
341. Ay ZY, Öngüç G, Sert T, Doğuç DK, Sütçü R, Kulaç E, Kırzioğlu FY. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Serum ve Tükürük 8-OHdG ve 8-iso-PGF2 $\alpha$  Düzeylerine Etkisi. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci* 2013; 19(1): 45-52.
342. Denke MA, Frantz ID, Jr. Response to a cholesterol-lowering diet: efficacy is greater in hypercholesterolemic subjects even after adjustment for regression to the mean. *The American journal of medicine* 1993; 94(6): 626-631.
343. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *The New England journal of medicine* 1996; 335(14): 1001-1009.
344. Shishehbor MH, Brennan ML, Aviles RJ, Fu X, Penn MS, Sprecher DL, Hazen SL. Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways. *Circulation* 2003; 108(4): 426-431.
345. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nature medicine* 2000; 6(12): 1399-1402.
346. Ikeda U, Shimada K. Statins and monocytes. *Lancet* 1999; 353(9169): 2070.

347. Luan Z, Chase AJ, Newby AC. Statins inhibit secretion of metalloproteinases-1, -2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2003; 23(5): 769-775.
348. Sakoda K, Yamamoto M, Negishi Y, Liao JK, Node K, Izumi Y. Simvastatin decreases IL-6 and IL-8 production in epithelial cells. *Journal of dental research* 2006; 85(6): 520-523.
349. Rosenson RS, Tangney CC, Casey LC. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet* 1999; 353(9157): 983-984.
350. J. Jin ERM, H. Yu, X. Zhang, Z. Lu, Y. Li, M.F. Lopes-Virella, K.L. Kirkwood and Y. Huang. Simvastatin Inhibits LPS-induced Alveolar Bone Loss during Metabolic Syndrome. *J Dent Res* 2013: 1-6.
351. Franzoni F, Quinones-Galvan A, Regoli F, Ferrannini E, Galetta F. A comparative study of the in vitro antioxidant activity of statins. *International journal of cardiology* 2003; 90(2-3): 317-321.
352. Matsuo T, Iwade K, Hirata N, Yamashita M, Ikegami H, Tanaka N, Aosaki M, Kasanuki H. Improvement of arterial stiffness by the antioxidant and anti-inflammatory effects of short-term statin therapy in patients with hypercholesterolemia. *Heart and vessels* 2005; 20(1): 8-12.
353. Murrow JR, Sher S, Ali S, Uphoff I, Patel R, Porkert M, Le NA, Jones D, Quyyumi AA. The differential effect of statins on oxidative stress and endothelial function: atorvastatin versus pravastatin. *Journal of clinical lipidology* 2012; 6(1): 42-49.
354. Fentoğlu Ö, Yılmaz G, Koçak H, Sütçü R, Kırzioğlu FY. Periodontitisli hiperlipidemil bireylerde periodontal tedavinin salya laktoferrin seviyeleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi. *Süleyman Demirel Üniv Diş Hek Fak Derg* 2010; 2(1): 1-11.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Gizem	<b>Soyadı:</b> TORUMTAY
<b>Doğ. Yeri</b>	Denizli	<b>Doğ.Tar.:</b> 01.09.1984
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>Tel:</b> 05053913915
<b>E mail</b>	gyaparak_dt@hotmail.com	

### Eğitim Düzeyi

	<b>Mezun Old. Kurum</b>	<b>Mezuniyet Yılı</b>
<b>Doktora</b>		
<b>Yük. Lis.</b>	Ege Üniv. Diş Hekimliği Fakültesi	2007
<b>Lisans</b>	Ege Üniv. Diş Hekimliği Fakültesi	2007
<b>Lise</b>	Denizli Anadolu Lisesi	2002

### İş Deneyimi

<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre</b>
Diş Hekimi	Muayenehane	1 yıl

<b>Yabancı Dilleri</b>	<b>KPDS/ÜDS Puanı</b>	<b>(Diğer) Puanı</b>
İngilizce	82,5	

## **Yayımları**

### **Hakemli dergilerde yayımlanan teknik not, editöre mektup, tartışma, vaka takdimi ve özet türünden yayınlar dışındaki makale**

1. ÖZAT Y, TORUMTAY G, DOĞAN B. Diş Hekimliğinde Yardımcı Personel Eğitimi: Dental Implantlar ve Biyomateryaller Üzerine Bir Pilot Çalışma. Balıkesir Sağlık Bil. Dergisi, 2012, Cilt:1 Sayı:2, 59-64
2. Doğan B, Torumtay G, Özat Y. Periodontal Hastalıklarda Genetik Polimorfizmlerin Rolü. Balıkesir Sağlık Bil. Dergisi, 2012 Cilt:1, Sayı:3, 154-163
3. Torumtay G, Özat Y, Doğan B. Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin Çoklu Komşu Dişeti Çekilmelerinin Tedavisinde Bir Alternatif Mi: Bir Olgu Serisi Ve Literatür Derlemesi. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi 2013, Cilt: 2 Sayı: 1, 43-53

### **Uluslararası toplantıda sunulacak özet metin olarak yayımlanan bildiri**

1. Yılmaz G., Torumtay G., Tonguç Öztürk M., Kırzioğlu F.Y. Dişeti Çekilmelerinin Tedavisinde Rejeneratif Yaklaşımlar. Ege Bölgesi Dişhekimleri Odaları 15. Uluslararası Bilimsel Kongre ve Sergisi. 29 Nisan-1 Mayıs 2011 Fethiye/ Türkiye.
2. Özat Y., Torumtay G., Yılmaz G. İkinci Jenerasyon Trombosit Derişimi: Trombositten Zengin Fibrin. Ege Bölgesi Diş hekimleri Odaları 16. Uluslararası Bilimsel Kongre ve Sergisi. 21-23 Ekim 2011 İzmir/Türkiye.
3. Torumtay G., Doğan B., Özat Y. Çoklu Miller Sınıf 1 Dişeti Çekilmelerinin Tedavisinde Trombositten Zengin Fibrin ve Bağ Dokusu Grefti Uygulaması: Bir Olgu Nedeni İle. Ege Bölgesi Dişhekimleri Odaları 16. Uluslararası Bilimsel Kongre ve Sergisi. 21-23 Ekim 2011 İzmir/Türkiye.
4. Özat Y., Doğan B., Torumtay G. Platelet Rich Fibrin: A Novel Approach for the Treatment of Miller Class 1 and 2 Gingival Recessions. 7 th Conference of the European of Periodontology. 6-9 Haziran Viyana/Avusturya.
5. Fentoğlu Ö., Kırzioğlu F.Y., Yılmaz G., Torumtay G., Doğuç D., Kulaç E. 8-OHdG Levels In Patients With Chronic Periodontitis And Hyperlipidaemia. 7 th Conference of the European of Periodontology. 6-9 Haziran Viyana/Avusturya.
6. Özat Y., Torumtay G., Doğan B. Yardımcı Personel Eğitimi: Implant Cerrahisi Esaslı Bir Pilot Çalışma. İnönü Üniversitesi 1. Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi, 26-28 Nisan 2012, Malatya/Türkiye.



## EKLER

### ETİK KURUL İZİNİ

T.C  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BAŞKANLIĞI

22 Mayıs 2012


SAYI : B.30.2.SDÜ.0.20.05.00-050-  
KONU : Etik Kurul Kararı

11646

Sayın: Prof.Dr.Yeşim KIRZIOĞLU  
Süleyman Demirel Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi  
Periodontoloji AD Öğretim Üyesi

**“Kronik Periondontitisi Olan Metabolik Sendromlu Bireylerde Cerrahisiz Periodontal Tedavinin Etkileri”** isimli araştırma projenizin, fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca uygun görüldüğü ile ilgili 07.04.2012 tarih ve 31 sayılı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu kararı ilişikte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

  
Prof.Dr.Mustafa AKÇAM  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Başkanı

EKİ: 1 Adet Etik Kurulu Kararı  
( 2 Sayfa)

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı  
Morfoloji Binası Doğu Kampüsü  
TİF: 0 246 2113712 FAX : 0246237 1165  
e-mail: tipetik@med.sdu.edu.tr