

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

METABOLİK SENDROMLU BİREYLERDE PERİODONTAL DURUMUN
DEĞERLENDİRİLMESİ

GÜLİZ ÖNGÜÇ
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Mine Öztürk Tonguç

2011-İSPARTA

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

**METABOLİK SENDROMLU BİREYLERDE PERİODONTAL DURUMUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**GÜLİZ ÖNGÜÇ
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Mine Öztürk Tonguç**

TEZ NO: 67

2011-İSPARTA

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 :15 / 09 / 2011

Tez Danışmanı : Yrd Doç Dr Mine Öztürk Tonguç
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Üye : Prof Dr Fatma Yeşim Kırzioğlu
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Üye : Prof Dr Nejat Arpak
Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Üye : Doç Dr Zuhale Yetkin Ay
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Üye : Yrd Doç Dr Banu Kale Köroğlu

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

Prof. Dr. Mehmet Fehmi ÖZGÜNER

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Doktora eğitimim boyunca ve tez çalışmamın hazırlanmasında deneyim ve birikimlerini esirgemeyen, her konuda desteğini hissettiğim sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Mine Öztürk Tonguç'a ve bölümdeki diğer hocalarım Prof. Dr. F. Yeşim Kırzioğlu, Doç. Dr. Zuhale Yetkin Ay, Yrd. Doç. Dr. Özlem Fentoğlu ve Yrd. Doç. Dr. Yener Özat'a,

Sabır ve anlayış içinde her konuda gösterdikleri destekten dolayı sevgili Memduha Tözüm Bulut, Muhsin Özdem ve Umut Yiğit'e ve bölümdeki diğer arkadaşlarım Gülin Yılmaz, Gizem Torumtay, Burak Doğan ve Fethiye Çağlar'a

Tez çalışmamda zor görünen her işi kolaylaştıran ve birikimini paylaşan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Banu Kale Köroğlu'na,

SDÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı hemşirelerinden Emel Baran'a,

SDÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ve herşeyimi paylaştığım sevgili annem, babam ve kardeşlerime, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar	v
Tablolar Dizini	vii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Metabolik Sendrom	3
2.1.1.Genel Tanım	3
2.1.2.Metabolik Sendrom Prevalansı	3
2.1.3.Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	4
2.1.4.Metabolik Sendrom Etiyolojisi	7
2.2.Metabolik Sendrom Komponentleri	9
2.2.1.Obezite	10
2.2.2.Dislipidemi	11
2.2.3.Hipertansiyon	12
2.2.4.İnsülin Direnci-Glukoz İntoleransı	13
2.2.5.Enflamasyon ve Metabolik Sendrom	14
2.2.6.Oksidatif Stres	16
2.3.Periodontal Hastalıklar	18
2.3.1.Tanım, Sınıflandırma	18
2.3.2.Gingival Hastalıklar	19
2.3.3.Periodontitis	23
2.3.3.1.Kronik Periodontitis	23
2.3.3.2.Agresif Periodontitis	25
2.3.3.3. Sistemik Hastalıkların Bulgusu Olarak Periodontitis	26
2.3.3.4.Nekrotizan Periodontal Hastalıklar	27
2.3.3.5.Periodonsiyumun Abseleri	27
2.3.3.6.Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitis	27
2.3.3.7.Gelişimsel, Kazanılmış Deformiteler ve Durumlar	28
2.3.4.Periodontal Hastalık Patogenezi	28
2.4.Metabolik Sendrom Komponentleri ve Periodontitis İlişkisi	31
2.4.1.Obezite-Periodontitis	31
2.4.2.Diyabet, İnsülin Direnci ve Periodontal Hastalık	39
2.4.2.1.Diyabet ve Periodontal Hastalıklar Arasında Etkileşim	40
Mekanizmaları	
2.4.2.2. Diyabetik Bireylerde Değişen Hücre Fonksiyonları	41
2.4.2.3.İleri Glukasyon Son Ürünleri (AGE) ve Reseptörleri Arasındaki	42
Etkileşim	
2.4.2.4.Proenflamatuar Sitokinler	44
2.4.2.5. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Periodontal Hastalık Prevalans ve	45
Şiddeti İle İlgili Çalışmalar	
2.4.3.Hipertansiyon-Periodontitis	48
2.4.4.Hiperlipidemi-Periodontitis	49
2.5.Metabolik Sendrom-Periodontitis	53

3.GEREÇ VE YÖNTEM	57
3.1. Çalışma Grupları	57
3.2.Periodontal Değerlendirme	58
3.2.1.Gingival İndeks(Gİ)	58
3.2.2.Plak İndeksi(Pİ)	59
3.2.3.Dişeti Kanama İndeksi(SK)	59
3.2.4.Periodontal Cep Derinliği(CD)	59
3.2.5.Klinik Ataçman Seviyesi(KAS)	60
3.2.6.Kalkulus İndeksi(Kİ)	60
3.3.Metabolik Veriler	60
3.4.İstatistiksel Analiz	61
4.BULGULAR	62
4.1.Çalışma Gruplarının Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması	62
4.2.Çalışma Gruplarının Metabolik Verilerinin Karşılaştırılması	64
4.3.Periodontal Parametrelerin Karşılaştırılması	67
4.3.1.Çalışma Gruplarının Periodontal Durumlarının Karşılaştırılması	67
4.3.1.1.Çalışma Gruplarında Periodontitis Şiddetinin Değerlendirilmesi	69
4.3.2.Cinsiyetlere Göre Grupların Periodontal Durumlarının Karşılaştırılması	70
4.3.2.1.Kadınlarda Periodontal Durumun Karşılaştırılması	70
4.3.2.2.Erkeklerde Periodontal Durumun Karşılaştırılması	73
4.4. Periodontitis Şiddeti İle Metabolik Sendrom Komponentleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması	76
5.TARTIŞMA	78
6. SONUÇLAR	92
ÖZET	93
ABSTRACT	94
KAYNAKLAR	95
EKLER	
EK – 1	121
ÖZGEÇMİŞ	122

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- AAP: Amerikan Periodontoloji Akademisi
AGE: İleri glukasyon son ürünleri
BAG: Bozulmuş açlık glukozu
BGT: Bozulmuş glukoz toleransı
CD: Cep derinliği
CPI: Community Periodontal İndeks
CRP: C-reaktif protein
ÇDS: Çürük diş sayısı
EDS: Eksik diş sayısı
EGIR: European Group for Study of Insulin Resistance
Gİ: Gingival İndeks
GLUT-4: Glukoz transporter protein
HbA1c: Hemoglobin A1c
HDL-C: Yüksek densiteli lipoprotein
hsCRP : Yüksek sensitiviteli CRP
HT: Hipertansiyon
IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL-6: İnterlökin 6
IL-1: İnterlökin 1
IL-8: İnterlökin-8
INF- γ : İnterferon- γ
KAH: Koroner arter hastalığı
KAS: Klinik Ataçman Seviyesi
Kİ: Kalkulus İndeksi
LDL-C: Düşük densiteli lipoprotein
LPS: Lipopolisakkarit
MCP-1: Makrofaj kemoatraktan protein
MetS: Metabolik Sendrom
METSAR: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması

NCEP ATPIII: National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Adult Treatment Panel III

NHANES III: Third National Health and Nutrition Examination Survey

NK: Doğal katil

NÜG: Nekrotizan ülseratif gingivitis

NÜP: Nekrotizan ülseratif periodontitis

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

OO: Olasılıklar oranı

ox-LDL: LDL' nin oksidasyonu

PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1

PDGF: Platelet-türevi büyüme faktörleri

PGE₂: Prostaglandin E₂

Pİ: Plak İndeksi

PLTP: Plazma fosfolipit transfer protein

PMNL: Polimorfonükleer lökosit

RAGE: AGE'nin çözünebilir tuzakçı reseptörü

ROT: Reaktif oksijen türleri

RR: Göreceli risk

SAA: Serum amiloid A

SK: Sondlamada kanama

SS: Sistemik sağlıklı

TGF- β 1: transforming growth factor beta 1

Th: T-helper 1

TNF- α : Tümör nekrozis faktör - α

t-PA: Doku tipi plazminojen aktivatörü

u-PA: Ürokinaz tip plazminojen aktivatörü

VEGF: Vasküler endotelial growth faktör

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1.** Metabolik sendrom tanı kriterleri, (WHO,1998).
- Tablo 2.** Metabolik sendrom tanı kriterleri, (EGIR – 1999).
- Tablo 3.** Metabolik sendrom tanı kriterleri, (NCEP ATP III, 2001).
- Tablo 4.** Metabolik sendrom tanı kriterleri, (AACE -2003).
- Tablo 5.** Metabolik sendrom tanı kriterleri, (IDF, 2005).
- Tablo 6.** Metabolik Sendrom bileşenleri.
- Tablo 7.** AAP tarafından 1999`da yapılan periodontitis sınıflandırılması.
- Tablo 8.** Dental plağa bağlı gingival hastalıklar.
- Tablo 9.** Dental plağa bağlı olmayan gingival hastalıklar.
- Tablo 10.** Kronik periodontitisin özellikleri.
- Tablo 11.** Tedavi edilmemiş kronik periodontitisli hastaların klinik bulguları.
- Tablo 12** Kronik periodontitis.
- Tablo 13.** Lokalize ve generalize agresif periodontitisin 1999 seminerinde belirlenen özellikleri.
- Tablo 14.** Periodontitis şiddeti.
- Tablo 15:** Tüm bireylerin yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları.
- Tablo 16:** Grupların sigara, eğitim, meslek ve oral hijyen alışkanlıkları dağılımı.
- Tablo 17 :**Gruplara ait metabolik veriler.
- Tablo 18.** Gruplardaki bireylerdeki periodontal parametreler.
- Tablo 19:** Grupların periodontitis şiddeti yüzdeleri.
- Tablo 20.** Gruplardaki kadın bireylerdeki periodontal parametreler.
- Tablo 21.** Gruplardaki kadın bireylerin periodontitis şiddeti yüzdeleri.
- Tablo 22.** Gruplardaki erkek bireylerde periodontal parametreler.
- Tablo 23.**Gruplardaki erkek bireylerin periodontitis şiddeti yüzdeleri.
- Tablo 24.** Orta ve şiddetli periodontitis varlığının metabolik parametreler üzerine etkisi.
- Tablo 25.**MetS varlığının periodontal parametreler üzerine etkisi.

1.GİRİŞ

Metabolik sendrom (MetS) insülin direnci, santral obezite, hipertansiyon ve dislipidemi gibi kardiovasküler risk faktörlerini içeren bir sendromdur. Metabolik sendromda vasküler bozukluklar, proinflamatuvar ve protrombotik durumlar görülür. MetS ile C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar mediatörler, fibrinojen ve beyaz kan hücrelerinde artış arasında bir ilişki mevcuttur. Dislipidemi, abdominal obezite, düşük insülin duyarlılığı ve hipertansiyon ile CRP artışı paralellik gösterir (Festa ve ark., 2000). Adipoz dokudan sentezlenen adipokin ve sitokinler [leptin, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), anjiotensinojen, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin 6 (IL-6)] gibi vasküler inflamasyon ve oksidatif hasarı indüklerler (Dandona ve ark., 2005).

Periodontitis gingival dokularda inflamasyon ile karakterize, alveoler kemik kaybına ve ileri vakalarda diş kaybına neden olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (Gomes et al., 2006). Periodontal doku yıkımı, bakteriyel flora ve bakteriyel ürünlere karşı, konak tarafından lokal olarak sentezlenen inflamatuvar sitokinler tarafından oluşturulur. Lokal sitokin üretimi ve düşük seviyede asemptomatik bakteriyeminin /endotokseminin proinflamatuvar mediatörlerin plazma konsantrasyonunu etkilemesi mümkündür. Bu mediatörlerin plazma konsantrasyonları arasındaki önemli derecedeki artış gösterilmiştir (Correa et al., 2010).

Şiddetli periodontitisin yüksek serum CRP seviyesi, hiperfibrinojenemi, orta düzeyde lökositoz ve artmış interlökin 1 ve 6 ile karakterize sistemik inflamasyona neden olduğu bildirilmektedir (Lalla et al., 2007). Periodontitis ile kardiovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu son çalışmalarda gösterilmiştir (Mattila, 1993, Beck et al., 1996) Periodontitisin kardiovasküler hastalık riskini %20 oranında arttırdığı ve felç riski ve periferik vasküler hastalık artışıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir (Meurman et al., 2004). Günümüzde periodontal hastalık ve obezite, artmış trigliserit seviyesi ve diyabeti içeren kardiovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiye yönelik kanıtlar artmaktadır (Saito et al., 1998, Shlossman et al., 1990, Cutler et al., 1999). Periodontal hastalıkla ilişkili olarak bahsedilen bu metabolik bozukluklar kardiovasküler hastalık ve ölüm riskini arttıran MetS`u oluştururlar.

Metabolik sendromda artan CRP ve fibrinojenle birlikte, pıhtılaşmaya ve enfeksiyona yatkınlık görülür (D'Aiuto et al., 2008). Bu sistemik cevabın arkasındaki mekanizma tam belirli değildir. Bu kronik inflamatuvar durumun diyabet ve kardiovasküler hastalık riskini arttıran endotelial disfonksiyonla ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (D'Aiuto et al., 2008). Periodontitis de sistemik düşük düzey inflamasyon (Slade et al., 2000, Slade et al., 2003), dislipidemi (Katz et al., 2002), glukoz intoleransı (Saito et al., 2004), prokoagulan durum (Taylor et al., 2006) ve endotelial disfonksiyonla (Tonetti et al., 2007) ilişkilidir. Bu kanıtların ışığında; periodontitisin obezite (Reeves et al., 2006) ve insülin direnci (Genco et al., 2005) ile de ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Hem periodontitis hem de MetS'un sistemik inflamasyon ve insülin direnci ile ilişkisinden dolayı, bu iki hastalığın benzer patofizyolojik yollar vasıtasıyla bağlantılı olduğu düşünülmektedir (D'Aiuto et al., 2008). Yapılan çalışmalarda MetS'un komponentleri ile derin periodontal cepler, ataçman kaybı ve yüksek Community Periodontal İndex (CPI) skoru arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur (Shimizaki et al., 2007, Khader et al., 2008, Kushiyama et al., 2009). Ayrıca MetS ile kötü periodontal durumun, her iki hastalığın ortak risk faktörlerinden bağımsız olarak da birbiri ile ilişki olduğu gösterilmiştir (Li et al., 2009).

Çeşitli toplumlarda yapılan birçok çalışma MetS'un periodontal durum üzerine etkisini ele almıştır (Khader et al., 2008, D'Aiuto et al., 2008, Kushiyama et al., 2009). Türk toplumunda MetS'lu bireylerin periodontal durumu ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı; bir grup MetS'lu bireyde periodontal durumu değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendrom

2.1.1. Genel Tanım

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon (HT) ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir (Metabolik Sendrom Kılavuzu, 2009).

2.1.2. Metabolik Sendrom Prevalansı

Metabolik sendrom prevalansı yaşa, toplumlara, yerleşim bölgesine, kullanılan kriterlere ve yıllara göre değişiklik göstermektedir. Türkiye’de 2002’de National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults : Adult Treatment Panel III (NCEP ATPIII) kriterleri uygulanarak yapılan ve >31 yaş grubunu esas alınan bir araştırmada MetS oranı, kadınlarda %38,6, erkeklerde %27,6 olarak bulunmuştur (Onat ve ark., 2002). Sağlıklı 515 erkek ve 729 kadın, toplam 1244 kişinin araştırmaya dahil edildiği longitudinal bir çalışmada, muayeneden 6 yıl sonra, erkeklerin %14,2, kadınların %16’sında MetS geliştiği ve bunların %45,4’ünde de diyabet oluştuğu gözlenmiştir (Han ve ark., 2002). Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR)’na göre MetS prevalansı %33,9 olarak saptanmıştır. Kadınlarda, kırsal bölgede %41,1; kentsel bölgede %38,8; genelde %39,6; erkeklerde kırsal bölgede %26,9; kentsel bölgede %28,6; genelde %28,0 olarak bulunmuştur. (METSAR, 2004). Yine ülkemizde Onat ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları çalışmada MetS, 30 yaş ve üzerindeki halkımızda son derece yaygın olup, 5.3 milyonu kadın olmak üzere, yaklaşık 9.2 milyon yetişkinde mevcuttur. MetS Türk erkeklerinde %44’lük zirve sıklığına 40-49 yaş grubunda ulaşmaktadır. Kadınlarımızda ise, 30-39 yaş grubunda görülen %24’lük prevalans, 60-69 yaş grubunda %56’ya ulaşmaktadır. Bu gözlem ile kadınlarımızdaki koroner morbidite ve mortalite riskinin, erkeklerdekine göreceli olarak yaklaştığını vurgulamakta yararlı olduğu belirtilmektedir (Onat 2009).

2.1.3. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Metabolik sendromun bu tarihsel yolculuğu sırasında elde edilen bilgiler ışığında, tüm dünyada sendromun 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, HT, dislipidemi ve abdominal obezitenin yanında, mikroalbuminüri de kriterler arasında yer almaktadır (WHO 1998).

Tablo1. MetS tanı kriterleri, (WHO 1998).

Aşağıdakilerden en az biri:

İnsülin direnci (Hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği ile)

Bozulmuş glukoz tolerans testi (BGT)

DM

ve aşağıdakilerden en az ikisi:

HT

(Kan basıncı >140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak)

Dislipidemi

(Trigliserit (TG)>150 mg/dL veya

HDL-C erkekte <35 mg/dL, kadında < 39 mg/dL)

Obezite

[Vücut Kitle İndeksi (VKİ) >30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte> 0,9

kadında > 0,85]

Mikroalbuminüri

(İdrarla albümin atılımı $\geq 20 \mu\text{g/dk}$ veya albümin/kreatinin oran $\geq 30 \text{ mg/g}$)

WHO kriterlerinin ardından Avrupa İnsulin Direnci Çalışma Grubu (European Group for Study of Insulin Resistance: EGIR) tarafından bu kriterlere benzer bir sınıflama yapılmıştır (Tablo 2). Farklı olarak; sendrom, insülin direnci sendromu olarak kabul edilmiş ve diyabetik hastalar sendrom tanımı içerisine alınmamıştır.

Bunun yanı sıra insülin direncinin tespiti için açlık insülin düzeyi ölçümü, obezitenin tespiti için de bel çevresi yeterli görülmüştür (Balkau and Charles 1999).

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

- 1) Açlık insülin düzeyi yüksekliği ve,
- 2) Aşağıdakilerden iki ya da daha fazlası,
Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) veya Bozulmuş açlık glukozu (BAG)
Arteriyal kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak
TG ≥ 200 mg/dl
HDL-C < 50 mg/dl veya dislipidemi tedavisi alıyor olmak

WHO ve EGIR kriterlerinden pratik olarak daha kullanışlı bir tanımlama 2001 yılında Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP)'nin hazırladığı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (ATP III)'nde yer almaktadır (Tablo 3). Tedavi paneli daha çok kardiyovasküler hastalıkların tedavisi ve önlenmesi için gerekli lipid hedeflerini temel almaktadır. Kılavuzun MetS ile ilgili bölümünde bahsedilen bu sınıflama insülin direncini içermemekle birlikte abdominal obezitenin, yüksek densiteli lipoprotein (HDL-C) ve kan basıncının sınırlarını değiştirmiş, kriterlerin üçünün bulunmasını MetS tanısı için yeterli kabul etmiştir (NCEP ATP III, 2001).

Bugüne kadar yapılan tüm sınıflamalar içerisinde klinik çalışmalarda en çok yararlanılan kılavuz NCEP ATP III olmuştur. Ancak insülin direnci kavramına yer verilmemiş olması, özellikle açlık kan glukozu <110 mg/dl olan hasta grubunda da insülin direnci görülebildiği düşünülürse, bu sınıflamanın eksik bir yönü olarak görünmektedir (Strazzullo et al., 2008).

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

- Aşağıdaki kriterlerden üç veya daha fazlasının bulunması,
Bel çevresi Erkek ≥ 102 cm. Kadın ≥ 88 cm.
Açlık kan glukozu (AKŞ) ≥ 110 mg/dl
Arteriyal kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
TG ≥ 150 mg/dl.
HDL-C Erkek < 40 mg/dl. Kadın < 50 mg/dl.

Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) tarafından 2003 yılında yayımlanan bildiri de farklı kriterler ile bir tanımlama yapılmıştır (Einhorn et al., 2003) (Tablo 4).

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

VKİ \geq 25 kg/m ²
Trigliserit \geq 150 mg/dl .
HDL-C erkek < 40 mg/dl kadın < 50 mg/dl.
Arteriyel kan basıncı \geq 130/85
BAG veya BGT (DM hariç)
İnsülin direnci ve metabolik sendrom için diğer risk faktörleri:
Diyabet, HT, 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 tanımlamayı 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 (IDF, 2005).

Tablo 5. MetS tanı kriterleri, (IDF, 2005).

Abdominal Obezite : Farklı etnik gruplara göre bel çevresi; Avrupalılar: Erkek > 94 cm, Kadın > 80 cm. Güney-Asyalılar: Erkek > 90 cm, Kadın > 80 cm. Çinliler: Erkek> 90 cm , Kadın > 80 cm. Japonlar: Erkek > 85 cm. Kadın > 90 cm. Ek olarak aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığı ; Trigliserit \geq 150 mg/ dl. veya bu nedenle ilaç kullanımı HDL- C Erkek < 40 mg/ dl Kadın < 50 mg/ dl veya bu nedenle ilaç kullanımı Arteryel kan basıncı \geq 130/ 85 mmHg veya anti-hipertansif ilaç kullanma öyküsü Açlık kan glukozu \geq 100 mg/ dl veya daha önce tanı konulmuş DM
--

2005 yılında, Amerikan Kalp Cemiyeti (American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute : AHA / NHLBI) tarafından yayınlanan kriterlerde ise, NCEP ATP III kılavuzundaki Açlık Kan Glukozu değeri 110 mg/dl den 100 mg/dl' ye indirilmiştir, MetS tanısı için yine üç kriterin sağlanması gerekli görülmüştür (Grundy et al., 2005).

2.1.4. Metabolik Sendrom Etiyolojisi

Metabolik sendrom insülin direnci sendromu olarak bilindiğinden dolayı, insülin direnci sendromdaki metabolik bozuklukların temel sorumlusudur (Reaven 1988). Serbest yağ asidi metabolizmasındaki değişimler, MetS'la ilişkili hiperglisemi ve dislipidemi patogenezinden sorumlu majör faktörler olabilir. Plazmaya adipoz dokudan aşırı serbest yağ asidi salınımı ve plazma serbest yağ asidi konsantrasyonundaki artış, insülinin kas dokusuna glikoz alımını sağlama yeteneğini bozar (Abate et al.,1996) ve hepatik glikoz üretimini baskılar (Pouliot et al.,1992). Ek olarak karaciğerde serbest yağ asidi artışı çok düşük densiteli lipoprotein (VLDL) TG üretimini ve plazma TG konsantrasyonunu arttırabilir (Zhang et al., 2004, Mittendorfer et al, 2003). Artmış plazma TG'leri, düşük densiteli lipoproteinden HDL'e TG transferini arttırır, bu durum HDL atımını arttırarak ve plazma HDL konsantrasyonunu azaltır (Hopkins et al, 1986).

Lipolizisi inhibe eden insülin; bazal adipoz doku lipolitik aktivitesinin major fizyolojik regülatörüdür (Horowitz et al.,2000). Adipoz dokudan TG lipolizisi plazma serbest yağ asidi majör kaynağıdır (Mittendorfer et al.,2003). Böylece insülin direnci adipoz dokuda lipolizis oranını artırır ve kan akımına serbest yağ asidi geçişini stimüle eder. Obezite sonucu plazma insülin konsantrasyonunda tipik artış izlenir ve bu artış adipoz dokudaki insülin direncini tamamen kompanse edemez. Bu nedenle insülin direnci olan obez bireyler, yüksek bazal lipolitik orana ve plazma serbest yağ asidi konsantrasyonuna sahiptir (Horowitz et al.,2000).

İskelet kasında insülin direncini indükleyen serbest yağ asidi sentezinden sorumlu hücresel mekanizmalar; hücre içi sinyal değişimlerini ve bozulmuş insülin yönetimli glikoz alımını içerir. Plazma serbest yağ asidinin 400 μmol 'den 800 μmol 'e artışı, yağ açıl -CoA ve diaçilgliserol gibi uzun zincir intramiyoselüler yağ asidi metabolitlerinin artışına neden olur (Boden et al, 2001). Bu metabolitler güçlü allosterik protein aktivatörleridir. Fosfoinosit 3-kinazı aktive ederek ve sitoplazmadan hücre membranına glukoz transportu için gerekli olan glukoz transporter 4 (GLUT-4)'ü azaltarak insülini inhibe ederler. Hepatik insülin direnci apo B yıkımında azalma ve triaçilgliserol lipoprotein üretiminde artışla da ilişkilidir (Seppala-Lindroos et al., 2002).

Hücre içi yağ metabolizması ile ilişkili diğer faktörler de insülin direncine katkıda bulunur. İskeletsel kas mitokondrial fonksiyon bozukluğu insülin direnci olan bireylerde izlenmektedir ve diyabet riskini artırır (Petersen et al.,2004). Bozulmuş yağ asidi oksidasyonu hücre içi yağ asidi birikimini arttırarak insülin aktivitesinin bozulmasına katkıda bulunur. Ek olarak, aşırı hücre içi yağ asidi oluşumu, proenflamatuar nükleer faktör kapp B yolunu aktive ederek, reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimini arttırabilir, böylece insülin direnci artar (Itani et al., 2002).

Adipoz doku; insülin direncini indükleyen birçok enflamatuar sitokin ve insülin duyarlılığını arttıran adiponektin üretir (Perseghin et al., 2003) . Örneğin, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) insülin sinyalizasyonunu baskılar (Crespo et al., 2001). Adiponektin karaciğerde insülin duyarlılığını arttırarak hepatic glikoz üretimini azaltır (Berg et al., 2001) ve iskeletsel kas glukoz ve yağ asidi oksidasyonunu arttırır (Yamauchi et al., 2002).

İnsülin direnci ve HT arasında da ilişki bulunmaktadır. Yağ asitleri kendileri ve adipoz dokudan sentezlenen anjiyotensinojen 2, vazokonstrüksiyona neden olur. Ayrıca insülinin vazodilatatör etkisi ve hiperinsülineminin renal sodyum reabsorbsiyonunu arttırması nedeniyle, insülin direnci kan basıncını arttırabilir. TNF- α ve diğer sitokinler de inflamatuvar reaksiyonları tetiklerken, insülinin etkisini azaltır ve HT'ı arttırabilir (Kirk et al., 2009). Hipertansiyon ve hiperinsülinemi arasında kabul edilen ilişki ise; vazokonstrüksiyona neden olan, renal sodyum absorpsiyonunu ve eşlik eden su reabsorbsiyonunu arttıran sempatik sinir sinir sistemi vasıtasıyla olabilir. Hipertansiyon koroner ve karotid arterin endotelial bütünlüğünü bozar, lipoproteinler ve platelet-türevi büyüme faktörleri (PDGF), hasarlı ve geçirgenliği artan endotele geçerler. Lipoproteinler intimada birikirler ve PDGF düz kas hücreleri proliferasyonuna neden olur. Bu oluşum büyür ve damar lümenine doğru çıkıntı oluşturarak kan akımını değiştirebilir, koparak ve emboli oluşturarak inme ve miyokard enfarktüsüne neden olabilir (Friedlander et al., 2007).

2.2. Metabolik Sendrom Komponentleri

ATP III panelinde kardiovasküler hastalıklarla ilişkili MetS'un altı komponenti tanımlanmıştır (NCEP ATPIII,2001).

- Abdominal obezite
- Aterojenik dislipidemi
- Artmış kan basıncı
- İnsülin direnci- glukoz intoleransı
- Proinflamatuvar durum
- Protrombotik durum

Bu temel kriterlerin yanında plazminojen aktivatör inhibitör 1'in (PAI-1) artması, yağ dokusu disfonksiyonu, hiperfibrinojenemi sonucu görülen hiperkoagülabilitate, endotel fonksiyon bozuklukları, nefropati, hiperürisemi, mikroalbuminüri, polikistik over sendromu, leptin düzeyi artışı, inflamasyon ve hücrelerde iyon değişimindeki anomaliler gibi durumlar da sendroma eşlik edebilir (Gerald 2002).

Tablo 6. MetS bileşenleri.

ANA BİLEŞENLER	DIĞER BİLEŞENLER
SANTRAL OBEZİTE	MİKROALBÜMÜRİ
DİSLİPİDEMİ	PIHTILAŞMA FAKTÖRLERİNDE
Plazma TG düzeyinde artış,	ARTIŞ
Düşük plazma HDL düzeyi	Fibrinojen artışı
Düşük yoğunluklu LDL kolesterol	Faktör 8 artışı
	PAI -1 artışı
HİPERTANSİYON	ENFLAMATUAR
HİPERGLİSEMİ	MEDİATÖRLERDE ARTIŞ
HİPERİNSÜLİNEMİ	C-reaktif protein artışı (CRP)
ANORMAL GLİKOZ TOLERANSI	İnterlökin 6 artışı
	VASKÜLER PROBLEMLER
	İnterselüler adezyon molekülü 1 artışı
	Vasküler hücre adezyon molekülü 1
	(VCAM-1) artışı
	İNSÜLİN DİRENCİ
	HİPERÜRİSEMİ
	ADİPOZİT DİSFONKSİYONU
	YAĞLI KARACİĞER
	POLİKİSTİK OVER SENDROMU
	ATEROSKLEROZ

(Gerald 2002)

2.2.1. Obezite

Obezite, kalori alımı ve harcanması arasındaki farkla ortaya çıkan fazladan yağ birikimi ile karakterize bir durumdur (Guyton ve Hall, 2007). Genetik, nörolojik, endokrin, nutrisyonel, sosyoekonomik, psikolojik faktörler, fiziksel aktivite azlığı ve cinsiyete bağlı olarak gelişen çok yönlü bir hastalıktır. Obezite, yağ hücresi sayısındaki artış (hiperplazi) ve/veya hacmindeki büyüme (hipertrofi) ile karakterizedir. Artmış VKİ MetS için bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve VKİ 30'un üzerinde olanlar obez olarak değerlendirilmektedir (Pischon et al., 2007).

Obeziteye çoğu kez hiperinsülinemi, HT, dislipidemi ve artmış sempatik sinir sistemi aktivitesinin yanında protrombotik faktör düzeyindeki yükselme de eşlik eder (Juhan-Vague et al., 2003, Browning et al., 2004). Artmış yağ dokusu, dolaşıma fazladan PAI-1 salgılar (Juhan-Vague ve ark., 2003). Obezlerde transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1), faktör VIIIa ve VIIIc, doku faktörü, fibrinojen, aktif faktör XII, antitrombin ve protein C aktivitelerinde artış saptanmıştır (De Pergola and Pannacciulli, 2002). 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.

ATPIII ve WHO tarafından adipositlerin MetS'un diğer bileşeni olan insülin direnci ile olan ilişkisine dikkat çekilmiştir. European Group for the study of Insülin Resistance (EGIR) ise obez bireylerinin %25'inde insülin direnci görüldüğünü göstermiştir (Reaven 2002). Özellikle ATPIII ve WHO tarafından önerilmiş değişkenler obezitenin insülin direncinin bir sonucu olmadığını göstermiştir. Bu yüzden, fazla kilolu ve/veya hareketsiz olan bir birey, insülin-direnci gelişimi için daha yüksek risk taşırken; insülin direnci, bir bireyi aşırı şişman veya hareketsiz yapmamaktadır (Shin et al., 2006). Hem ATP III hem de WHO'ya göre, abdominal obezite, MetS tanısı koyulması için gerekli kriterlerden biridir. ATPIII obeziteyi bel çevresini ölçerek belirlemeyi önermişse de, WHO kalça çevresinin bel çevresine oranını tercih etmektedir.

2.2.2. Dislipidemi

Metabolik sendromlu hastalarda visceral obezite ve insülin direnci etkisi ile gelişen dislipidemi, HDL-C düşüklüğü ve TG yüksekliği ile karakterizedir. Düşük densiteli lipoprotein (LDL-C) genellikle normal düzeylerde olmasına rağmen, apolipoprotein B partikülleri artmıştır (Ginsberg ve ark 2000). Yüksek plazma TG ve düşük HDL-C konsantrasyonları insülin direnci ve kardiovasküler hastalıklarla sıkı ilişki içindedir (NCEP ATPIII, 2001).

Trigliserit, gliserole bağlı üç yağ asidinden oluşan nötral bir yağdır (Ganong, 2002). Molekülün parçalanması sonucu ortaya çıkan gliserol, glikoneojenez için temel kaynaktır. Yüksek densiteli lipoprotein ise karaciğer ve ince bağırsakta sentezlenen; yüksek konsantrasyonda, %50 kadar protein, çok daha düşük oranda

kolesterol ve fosfolipid içeren lipoprotein türüdür (Guyton ve Hall, 2007). Yüksek densiteli lipoprotein antiinflamatuvar, antioksidatif, antiagregan, antikoagulan ve fibrinolitik etkilere sahiptir. Bu etkilerini çeşitli bileşenleri ile, apolipoproteinemi, enzimler ve spesifik fosfolipidlerle gösterir. Monosit kemotaksisini, lökositlerin endotele yapışmasını, endotelial apoptozisi, LDL oksidasyonunu, kompleman etkileşimini, trombosit aktivasyonunu, faktör X etkinleşmesini inhibe eder (Hatemi, 2005).

Metabolik sendromun dislipidemik bileşenleri, diğerlerine göre insülin direnci ve kardiovasküler hastalıklarla daha kuvvetli pozitif korelasyon içerisindedir. Çizgili kaslarda insülin direnci, serbest yağ asitlerinin kas hücrelerine girişini engeller. Bu etkilerin sonucunda fazla miktarda ortaya çıkan serbest yağ asitleri, portal sistem yoluyla karaciğere ulaşarak TG sentezinde kullanılır. TG`ten zengin lipoproteinlerin artışının, HDL`den kolesterolün ayrılmasını sağlayan kolesterol ester transferaz enzimine substrat sağlayarak, HDL kolesterol seviyelerinin düşmesine yol açtığı kabul edilmektedir (Abate 2000). Plazmadaki düşük HDL seviyesi ayrıca insülin direnciyle ilişkili olan hepatik lipoprotein lipaz aktivasyonu ile de ilişkilidir. Apolipoprotein A1`in karaciğerde yapımının azalması ve karaciğerden olgunlaşmamış HDL-C salınımının azalması, insülin direnci ile ilgili olan düşük HDL-C patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır (Abate 2000). Üstelik MetS kriterlerinden biri olmamasına rağmen azalmış LDL partikül çapı ve yemek sonrası TG`ten zengin lipoprotein birikimini kapsayan aterojenik lipoprotein profili de insülin direnciyle ilişkilidir (Ferranti ve ark 2004). Bu değişimler aynı zamanda artmış kardiovasküler riski göstermektedir (Ferranti ve ark 2004).

2.2.3.Hipertansiyon

Kan dolaşımının sağlanması için gerekli olan kan basıncının normal düzeyi olarak kabul edilen (sistolik: 140, diyastolik: 90) değerlerden yüksek olması HT olarak tanımlanır. Metabolik sendromun birçok tanımlanmasında yer alan yüksek kan basıncının sendromla ilişkisi karmaşıktır (Miranda et al, 2005). Yükselmiş kan basıncı lipidler ve diğer MetS kriterleriyle yakından ilişkilidir (Scott and Grundy, 1998).

Obezitenin eşlik ettiği MetS`da ortaya çıkan HT`un önemli bir nedeni, renin anjiotensin aldosteron sisteminin aktivitesindeki artıştır (Stears and Byrne 2001). Yapılan çalışmalarda hipertansif hastaların yaklaşık %55`i obez ve morbid obezlerin yaklaşık % 55`i hipertansiftir (Scott 2003). Ayrıca hipertansif hastaların %50`sinden daha fazlasında insülin bağımlı glukoz kullanımındaki dirence bağlı olarak insülin direnci ve bunun sonucu olarak kompensatuar hiperinsülinemi, sempatik sinir sistemini uyararak kardiyak debi artışı ve böbreklerden sodyum reabsorbsiyonunda artışa neden olur (Scott 2003).

Metabolik sendromda HT`a neden olan mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir;

- Böbreklerde sodyum tutulması
- Damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu
- Sempatik sinir sisteminin aktivitesinde artış
- Endotel fonksiyon bozuklukları ve nitrik oksit üretiminin ve salınımının azalması
- Hücre membranında iyon transferinin değişmesi
- Plazma renin-anjiotensin sisteminde artış
- Koagülasyon sisteminde oluşan değişiklikler (Natali and Ferrannini2004, Egan et al., 2001)

Özellikle fibrinolitik aktivitenin azalması ve trombotik aktivitenin artışı sonucu oluşan damar değişiklikleri kan akımına karşı direnci arttırır ve HT`un patogenezinde rol alabilir. Renin anjiotensin sistemi aktivite artışının MetS`da obezite ilişkili HT`da önemli rolü vardır (Stears and Byrne 2001).

2.2.4.İnsülin Direnci-Glukoz İntoleransı

İnsülin; besin öğelerinin kullanılmasını, metabolizması ve depolanmasını kontrol eden en önemli hormonlardan birisidir. İnsülinin anabolik etkisi; glikoz, amino asitler ve yağ asitlerinin hücre içinde metabolize edilmesi ve depolanması olup, glikojen, yağ ve proteinin yıkılması gibi katabolik işlemleri inhibe etmektedir (Bakris 2001). İnsülin direnci ise; hücreler, dokular (özellikle iskelet kasları ve adipoz doku), karaciğer veya tüm vücuttaki ekzojen veya endojen insülinin normal düzeylerine olan cevabın bozulmasıdır (Bakris 2001). Bu direnç neredeyse tüm

diyabet hastalarında görülmesine rağmen, henüz hiperglisemi geliştirmemiş MetS`lu hastalarda da oluşmaktadır (www.medscape.com, 2004).

Klinik uygulamada, insülin direnci genellikle abdominal obezitenin varlığı ile kendini gösterebilir. Bu direncin en önemli nedenlerinden birisi dokulardaki aşırı yağ birikimidir (Bakris 2001). İnsülin direnci vücut yağı arttıkça yükselmektedir (Grundy et al., 2004). Özellikle üst vücut şişmanlığı, fiziksel aktivitenin yetersiz olması, yağ depolama defektleri, erkeklik hormonları, yaşlanma ve genetik etmenler insülinin hareketini olumsuz etkileyip bazı anomalilere yol açabilmektedir (Bakris 2001). Vücut kitle indeksi 30 kg/m² ve üzerinde olan bireylerde yemekten sonra hiperinsülinemi ve düşük insülin duyarlılıkları görülmektedir. Ancak VKİ 25-29 kg/m² arasında olan fazla kilolu kişilerde de insülin direnci gelişebilmektedir. Bazı populasyonlarda (Güney Asya gibi) VKİ 25 kg/m²'nin altında olan bireylerde de insülin direnci oluşmakta ve bu populasyonlarda da tip II diyabet ve kardiyovasküler hastalık prevalansı artmaktadır (Grundy et al., 2004). Reaven'e göre (2004); adipozite ve fiziksel aktivitenin insülin direncindeki rolü %25 oranında iken; genetiğin rolü yaklaşık %50 oranındadır.

İnsülin direnci bulunan bir bireyde aşağıdaki özellikler tanımlanabilir (Bakris 2001):

- Bozulmuş açlık glikozu (açlık glikozunun 111-125 mg/dL olması)
- Bozulmuş glikoz toleransı veya diyabet (iki saatlik glikoz veya oral glikoz tolerans testinden çıkan sonucun 199 mg/dL; açlık plazma glikozunun ≥ 126 mg/dL olması)
- Hipertrigliseridemi (açlık plazma TG'lerinin ≥ 175 mg/dL olması)
- Düşük HDL-C (açlık plazma HDL-C < 45 mg/dL)
- Hiperürisemi veya gut
- Ailede diyabet ya da koroner arter hastalık öyküsünün bulunması

2.2.5.Enflamasyon ve Metabolik Sendrom

Kronik subklinik enflamasyonun MetS'un önemli bir komponenti olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (Festa et al, 2000). Adipoz dokudan sitokin sentezinde artış, enflamasyon-MetS ilişkisi için önemli bir mekanizmadır (Esposito and Giugliano, 2004). Bir çok kemokin, sitokin, kinaz ve transkripsiyon faktörü, adipoz doku kaynaklı enflamasyon, sistemik insülin direnci, diyabet ve ateroskleroz

patogenezinde katkıda bulunan kronik enflamatuar aterosklerotik durumu oluştururlar (Shah et al., 2008)

Yapılan çalışmalar adipoz dokunun endokrin, parakrin ve otokrin sinyal vasıtasıyla enerji regülasyonunda önemli rol oynadığını göstermiştir (Gupta and Gupta, 2010). Düşük düzey enflamasyon sonucu adipoz hücrelerden salgılanan, adipokin olarak bilinen birçok faktör insülin direncine neden olur. Bu adipokinler, insülin antagonistleri (TNF- α , IL-6 ve resistin) ve insülin duyarlılığı sağlayanlar (leptin ve adiponektin) olarak tanımlanır. Bu adipokinler periferel fonksiyonları ve özellikle diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi obezite ilişkili hastalıkların patogenezinin etkilerler (Gupta and Gupta, 2010).

Viseral yağ birikimi, hem kadınlarda hem de erkeklerde obezitedeki metabolik değişimlerle ilişkili bulunmuştur (Gupta and Gupta, 2010). Viseral yağ birikiminde artış, IL-6, TNF- α ve resistin gibi bazı adipokinlerin aşırı üretimine neden olarak, karaciğerde ve kas dokusunda insülin etkisinin azalmasına kılavuzluk eder. Bunların aksine leptin ve adiponektin gibi bazı adipokinlerin enerji dengesi, insülin hareketi ve damarlanma sistemine yararlı etkisi vardır. Leptin enerji dengesini düzenler ve insülin duyarlılığını artırıcı etkiye sahiptir. Obezitede bu yararlı etki leptin direnci nedeniyle azalır. Adiponektin kaslarda ve karaciğerde insülin aktivitesini artırır ve anti-aterojenik etkiye sahiptir. Viseral obezite ve düşük düzey enflamasyon nedeniyle, adiponektinin sirkülasyondaki seviyesi azalırken, diğer adipokinlerin seviyeleri artar. Adipokin üretimindeki bu regülasyon bozukluğu, obezite ilişkili metabolik bozuklukları ve kardiyovasküler hastalıkları indükler (Gupta and Gupta, 2010).

Son çalışmalarda, obezite ve MetS ilişkili enflamatuar mediatör olarak CRP sentezinin de arttığını gösterilmiştir (Monteiro and Azevedo, 2010) C-Reaktif protein (CRP), akut hücre ya da doku hasarı, enfeksiyon, hipersensitivite reaksiyonları gibi enflamatuar uyarı, nekroz, travma ve bazen de gebelik sürecinde salgılanan bir akut faz reaktandır (Pearson et al., 2003). İlk kez pnömokokların C polisakkaritlerine bağlanması ile tespit edildiğinden bu adı almıştır. CRP' nin özellikle IL-6 başta olmak üzere enflamatuar sitokinlere yanıt olarak hepatositlerce sentezlendiği bilinmektedir. Son dönemdeki bazı araştırmalarda aterosklerozun enflamatuar bir hastalık olduğu ve dolaşımda bu enflamasyonun kanıtı olan moleküllerin tayin

edilmesinin kardiyovasküler hastalıkların erken tanısını sağlayacağı belirtilmiştir (Ridker et al., 2000).

Metabolik sendrom, ateroskleroz, diyabet ve insülin direnci gelişiminde, düşük dereceli inflamasyonun rolüne yönelik birkaç hipotez öne sürülmüştür (Pearson et al., 2003, Ridker et al., 2000):

- 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- α ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinler salgılanır. TNF- α insülin aracılı glukoz kullanımını azaltır ve endotelial disfonksiyona yol açar.
- Proinflamatuvar sitokinler muhtemelen CRP' in yaptığı gibi, direk olarak ateroskleroza başlatırlar. Bununla birlikte nükleer faktör kappa B' yi indükleyerek adezyon molekülleri ve PAI-1' in salınması ile trombozu başlatırlar.
- CRP, aterosklerotik plak zemininde kompleman aktivasyonu ile mevcut inflamasyonu arttırmaktadır.

2.2.6.Oksidatif Stres

Daha önce de bahsedildiği gibi insülin direnci MetS patofizyolojisinde anahtar rol oynar. Bir çok enflamatuvar mediatör insülin direnci patogeneze katılır. TNF- α en güçlü etkiyi sağlar (Tilg and Moschen, 2008). İnsülin direnci patogeneze katılan en önemli dokular adipoz doku ve kas dokusudur.

Kalori alımı enerji tüketimini aştığı zaman, substrat tarafından indüklenen sitrik asit siklus aktivitesi artışı sonucu, aşırı miktarda ROT meydana gelir. (Maddux et al., 2001). Oksidatif stres insülin direncini içeren hücre içi sinyal iletimini değiştirir (Evans et al., 2003). Bir hayvan çalışmasında yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde

insülin direncinden önce hem karaciğer hem de adipoz dokudan ROT üretiminin arttığı gösterilmiştir (Matsuzawa-Nagata et al., 2008). Ayrıca; reaktif oksijen ürünleri artışının plazma ve karaciğerde TNF- α ve serbest yağ asidi artışından önce olduğu bildirilmektedir. Buna göre; insülin direnci insanlarda hücre içi antioksidan defansta azalma ile ilişkilidir (Bruce *et al.*, 2003) ve anti oksidanlar insülin duyarlılığını artırır (Ceriello, 2000).

Reaktif oksijen türleri tarafından oluşturulan moleküler ve hücresel hasar geniş spektrumludur. Lipoproteinlerin modifikasyonları oksijen varlığında glikooksidasyonla veya oksijen yokluğunda glikasyonla olabilir (Baynes and Thorpe, 2000) ve bu modifikasyonlar lipoproteinlerin yapısını ve fonksiyonlarını değiştirir. (Jenkins et al., 2004). Bu modifiye lipoproteinler şekerlerin lipoproteinlerin serbest amino gruplarına bağlandığı enzimatik olmayan yollar vasıtasıyla oluşur. (Basta et al., 2004). Lipid peroksidasyonu enzimatik veya enzimatik olmayan mekanizmalar vasıtasıyla lipid peroksitleri oluşturur. Hiperglisemi sonucu oluşan ROT lipid peroksidasyonunun başlamasına katkıda bulunur. (Cosentino et al., 1997). Reaktif oksijen türleri oluşur oluşmaz lipid peroksitleri ile bir çok kompleks reaksiyona girerek, sonucunda proteinlere kimyasal olarak bağlanır. Bu yüzden lipoksidasyon lipid peroksidasyon ürünlerinin reaksiyonlarının proteinlerin bağlanması olarak tanımlanmaktadır (Jenkins et al., 2004).

Bir çok çalışmada MetS ve oksidatif stres arasındaki ilişki gösterilmiştir. Metabolik sendromlu bireylerin, MetS olmayanlara göre, zayıf antioksidan kapasiteye ve artmış oksidatif stres parametrelerine (serum lipid peroksit seviyesi) sahip olduğu konusunda görüş birliğine varılmıştır. (Sharma et al., 2005). Obez MetS bireylerde obez olmayan MetS'lu bireylere göre plazmada okside LDL-C'nin önemli derecede arttığı bildirilmiştir (Van Guilder et al., 2006). Bu sonucun aksine Sjögren ve arkadaşları (2005) sağlıklı ve MetS'lu bireyleri karşılaştırdıklarında plazma okside LDL-C ve üriner 8-izo-prostaglandin F₂ α seviyelerinde fark bulmamışlardır. İleri glikasyon son ürünleri (AGE), oksidatif stresin önemli mediatörlerindedir ve plazmadaki endojenöz sekretuar reseptörleri (RAGE: AGE'nin çözünebilir tuzakçı reseptörü), VKİ, kan basıncı ve TG, glikolize hemoglobin ve insülin direnci gibi MetS komponentleri ile negatif korelasyon gösterir (Koyama *et al.*, 2005).

2.3.Periodontal Hastalıklar

2.3.1.Tanım, Sınıflandırma

Periodontal hastalık; dental plaktaki bakteriler ve bakteriyel ürünlerin neden olduğu, destek kemik ve bağ dokusu yıkımı ile karakterize, kronik, enflamatuvar, enfeksiyöz bir hastalıktır (Loesche and Grossman 2001, Gomez-Moreno G et al., 2007,Highfield 2009).

Enfeksiyöz hastalıklar arasında toplumda yüksek prevalansa sahip olan periodontal hastalık, ileri düzeyde etkilenen bireylerde erken diş kayıplarına neden olmaktadır (Loesche and Grossman 2001). Periodontal hastalığın iki önemli tipini gingivitis ve periodontitis oluşturmaktadır (Newman M 2001). Gingivitis olmadığında periodontitis oluşmadığı gibi (Lisgarten et al., 1985), her gingivitis olgusu periodontitise dönüşmemektedir (Page 1986).

Gingivitiste enflamasyon gingiva ile sınırlı kalırken periodontitiste enflamasyon mine-sement sınırı apikalindeki bağ dokusu ve kemik yıkımı ile birliktedir (periodontal ataçman kaybı). Başka bir deyişle; periodontitis dişeti kenarındaki mikrobiyal dental plağın primer etken olduğu gingivitisin ilerlemesi ile gelişen ve dişi destekleyen periodontal ligament, alveolar kemik ve yumuşak dokulardaki yıkım ile karakterize enflamatuvar bir hastalıktır (Kinane DF 2000, Warwas M et al., 2000).

Periodontal hastalıkların etiyopatogenezlerinin anlaşılmasına yönelik 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'nin (AAP) 1999'da düzenlediği çalıştayda (1999 International Workshop for the Classification of the Periodontal Diseases) ifade edilmiştir (Armitage 2000). Bu çalışmada, 1989'dan itibaren kullanılan bir önceki sınıflandırmanın eksikliklerini ortadan kaldırmaya yönelik olarak, hastalık kategorilerinde üst üste binen tanımların sınırları belirginleştirilmiş, 'gingival hastalıklar' olarak ayrı bir başlık oluşturulmuş, hastalığın başlangıç yaşı ve ilerleyiş hızları daha ön planda değerlendirilmiş, sistemik hastalık bulgusu olarak periodontitisi tanımlayan kısım detaylandırılmış ve sınıflandırma kriterlerindeki yetersizlik ve belirsizlikler giderilmeye çalışılmıştır.

Tablo 7.AAP tarafından 1999`da yapılan periodontitis sınıflandırılması.

Gingival Hastalıklar
Dental plağa bağlı gingival hastalıklar
Dental plağa bağlı olmayan gingival lezyonlar
Kronik Periodontitis
Lokalize kronik periodontitis
Generalize kronik periodontitis
Agresif Periodontitis
Lokalize agresif periodontitis
Generalize agresif periodontitis
Sistemik Hastalıkların Belirtisi Olarak Periodontitis
Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
Nekrotizan ülseratif gingivitis (NÜG)
Nekrotizan ülseratif periodontitis (NÜP)
Periodonsiyumun Abseleri
Gingival abseler
Periodontal abseler
Perikoronar abseler
Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitis
Endodontik-periodontal lezyon
Periodontal-endodontik lezyon
Kombine lezyon

2.3.2.Gingival Hastalıklar

Gingival hastalıklar iki geniş kategoride sınıflandırılır. Bunlar dental plağa bağlı gingival hastalıklar ve dental plağa bağlı olmayan gingival hastalıklardır.

Tablo 8.Dental plağa bağlı gingival hastalıklar.

I. Yalnızca Dental Plak ile İlişkili Olan Gingivitis	III. İlaç ile Modifiye Olan Gingival Hastalıklar
A. Lokal Faktörlerin Katkısı Bulunmadan Gelişen Gingivitis	A. İlaça Bağlı Gelişen Gingival Hastalıklar
B. Lokal Faktörler ile Birlikte Gelişen Gingivitis	1. İlaça Bağlı Gingival Büyümler
II. Sistemik Hastalıkların Modifiye Ettiği Gingival Hastalıklar	2. İlaça Bağlı Gingivitis
A.Endokrin Sistem ile İlişkili Olarak Gelişen Gingival Hastalıklar	a.Oral Kontraseptif ile İlişkili Gingivitis
1. Puberte ile İlişkili Gingivitis	b. Diğerleri
2. Menstrüel Siklüs ile İlişkili Gingivitis	IV. Malnütrisyonu Bağlı Gelişen Gingival Hastalıklar
3.Hamilelik ile İlişkili Olan Gingival Hastalıklar	a.Askorbik Asit Eksikliğine Bağlı Gelişen Gingivitis
	b.Diğerleri
a) Hamilelik Gingivitis	
b) Pyojenik Granüloma	
4. Diyabet ile İlişkili Gingivitis	
B. Kan Diskrazileri ile İlişkili Gingival Hastalıklar	
1. Lösemiye Bağlı Gelişen Gingivitis	
2. Diğerleri	

Dental plak formasyonuna bağlı olarak gelişen gingival hastalıkların en sık görülen formu gingivitistir. Gingivitiste enflamasyona bağlı dişeti değişiklikleri görülür. Eritem, ödem, duyarlılık, gingival büyüme, sondlamada kanama eğilimi, dişeti yüzeyindeki prtkllğn kaybolması ve dişeti konturunda değişiklikler gingivitiste görülen değişikliklerdir. Gingivitis varlığında histopatolojik olarak vasküler permeabilite artışı, lökosit invazyonu, retepeglerde uzama meydana gelir. Ek olarak bazal birleşim epitelinde apikale ve laterale proliferasyon, kollajen tipinde değişikliklerle birlikte kollajen fibrillerde yıkım ve fibroblastlarda sitopatik değişikliklerde görülür. Enflame gingival dokuların histolojik incelenmesinde ülsere epitel görülür. Enflamatuar mediatörlerin negatif etkisiyle epitelin koruyucu özelliği kaybolur. Ülsere epitelin tamiri epitel hücrelerinin proliferatif ve rejeneratif aktivitesine bağlıdır. Klinik enflamasyon bulguları dişeti ile sınırlı olan gingivitiste, ataçman kaybı görülmez. Radyografik olarak alveoler kemik kaybı gözlenmez. Dental plağa bağlı enflamasyon periodontitisin başlangıcında ve periodontal tedavi gören alanlarda da gelişebilir (Mariotti 1999, Albandar 2002).

Plağa bağlı olmayan gingival lezyonlar spesifik bakteriler, fungal veya viral enfeksiyonlar, genetik orijin, sistemik durumlar (dermatolojik durumlar, alerjik reaksiyonlar), yabancı cisim reaksiyonları ve travmatik lezyonlar ve yabancı cisim reaksiyonları nedeniyle oluşabilir (Armitage 1999, Albandar 2002, Highfield 2009).

Tablo 9.Dental plağa bağlı olmayan gingival hastalıklar.

I.Spesifik Bakteriyel Orijinli Gingival Hastalıklar

- A.Neisseria gonorhea
- B.Treponema pallidum
- C.Streptokok Türleri
- D.Diğerleri

II.Viral Orijinli Gingival Hastalıklar

- A.Herpesvirüs enfeksiyonları
 - a.Primer Herpetik Gingivostomatit
 - b.Rekürrent Oral Herpesler
 - c.Varicella Zoster
- B.Diğerleri

III.Fungal Orijinli Gingival Hastalıklar

- a. Kandida Enfeksiyonları: Generalize Gingival Kandidozis
- b.Linear Gingival Eritem
- c. Histoplazmozis

IV.Genetik Orijinli Gingival Hastalıklar

- A.Herediter Gingival Fibromatozis
- B.Diğerleri

V. Sistemik Durumların Gingival Belirtileri

- A.Mukokütanöz Lezyonlar
 - a.Liken planus
 - b.Pemfigoid
 - c.Pemfigus vulgaris
 - d.Eritema multiforme
 - e.Lupus eritematozus
 - f.İlaca bağlı
 - g.Diğerleri
 - B.Alerjik Reaksiyonlar
 - 1..Dental restoratif materyaller
 - a. Civa
 - c.Akrilik
 - d. Diğerleri
-

Tablo 9. Dental plağa bağlı olmayan gingival hastalıklar (devamı).

2.Reaksiyona neden olan materyaller
a.Diş macunları
b.Gargaralar
c.Sakız içerikleri
d.Yiyecekler ve katkı maddeleri
3.Diğerleri
VI.Travmatik Lezyonlar
A.Kimyasal Yaralanmalar
B.Fiziksel Yaralanmalar
C.Termal Yaralanmalar
VII.Yabancı Cisim Reaksiyonları
VIII.Nedeni Belli Olmayan Gingival Hastalıklar

2.3.3.Periodontitis

2.3.3.1. Kronik Periodontitis

1999 sınıflandırmasında kronik periodontitis terimi, erişkin periodontitis terimi yerine kullanılmaya başlanmıştır (Armitage 1999). Erişkin periodontitis terimi hastalığın adölesan ve nadir olarak çocuklarda da görülmesi nedeniyle uygun bulunmamıştır. Kronik terimi spesifik olmaması, yaşa bağımlı olmaması ve bu yüzden daha az sınırlandırıcı olması nedeniyle tercih edilmiştir. Kronik periodontitis; genellikle yavaş ilerleyen bir hastalık olarak düşünülür. Fakat plak birikimine karşı konak savunmasını modifiye eden sistemik veya çevresel faktörler (diyabet, stres veya sigara gibi) kronik periodontitis gelişimini daha hızlı ve seyrini daha şiddetli hale getirebilir (Highfield 2009).

Kronik periodontitis, dişin destek dokularında enflamasyon sonucu oluşan enfeksiyöz bir hastalık olarak tanımlanır. İlerleyen ataçman ve kemik kaybına neden olur. Periodontal cep formasyonu genellikle hastalık gelişiminde oluşan sekeldir

fakat, ataçman kaybına gingival çekilme de eklenirse, ataçman ve kemik kaybı var olsa bile cep derinliği sığ kalabilir (Highfield 2009).

Tablo 10.Kronik periodontitisin özellikleri.

- Erişkinlerde prevalansı yüksektir, nadiren çocuklarda da izlenebilir.
- Genellikle subgingival diştaşı gözlenir, değişken mikrobiyal durum söz konusudur.
- Yıkım şiddeti lokal faktörlerin(dental plak miktarı, diştaşı miktarı ve mikrobiyal içerik) birikim oranı ile uyumludur.
- İlerleyen ataçman kaybı ve cep oluşumu ile karakterize olup, yavaş ve orta hızla ilerler, dönemsel olarak yıkım hızında artış gözlenebilir.Hastalığın şiddeti sistemik hastalıklar (Diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık), sistemik durumlar (puberte, hamilelik), lokal faktörler (anatomik varyasyonlar, okluzal travma, mukogingival deformiteler, dental restorasyonlar), çevresel faktörler (emosyonel stres gibi) ve genetik faktörler tarafından etkilenir.

(Armitage 1999)

Tablo 11. Tedavi edilmemiş kronik periodontitisli hastaların klinik bulguları.

- Supra ve subgingival plak birikimi (sıklıkla diştaşı oluşumu)
- Gingival enflamasyon
- Cep formasyonu
- Periodontal ataçman kaybı
- Alveoler kemik kaybı
- Sıklıkla supurasyon
- Gingivada az veya orta dereceli ödem ve kırmızı/mor renk değişikliği, pürüzlülük kaybı ve topografik değişiklikler(künt veya rulo şaklünde gingival marjin ve düz/krater şeklinde papilla) görülür. Bazı vakalarda düşük düzey enflamatuar değişiklikler, fibrotik dişeti değişiklikleri de gözlenebilir.
- Spontan veya sondlamada gingival kanama yaygındır ve gingival sıvıda enflamasyon ilişkili eksuda ve cepten supurasyon görülür.
- Dişlerde mobilite
- Genellikle ağrısızdır. Dişeti çekilmesi varlığında kök yüzeyinin açığa çıkması nedeniyle sıcak, soğuk veya herikisine de hassasiyet gelişebilir.

(Highfield 2009)

Kronik periodontitis, değerlendirilen alanların %30'dan daha azında ataçman ve kemik kaybı görüldüğünde 'lokalize', daha yaygın tutulum olduğunda ise 'generalize' olarak sınıflandırılır. Ayrıca hastalığın şiddetine göre 'hafif', 'orta düzey' ve 'şiddetli' olarak da sınıflandırılabilir (Armitage 1999).

Tablo 12. Kronik periodontitis.

Lokalize	Form:	Etkilenen alan	%	Hafif: 1-2 mm'lik klinik ataçman kaybı
30'dan az				

Generalize	Form:	Etkilenen alan	Orta:3-4 mm'lik klinik ataçman kaybı
%30'dan fazla			

Şiddetli: 5mm ve fazla klinik ataçman kaybı

Kronik periodontitis; marjinal gingivada kronik enflamatuvar değişikliklerin tespiti, periodontal cep varlığı ve klinik ataçman kaybıyla klinik ölçümleriyle teşhis edilir. Kemik kaybı ise radyografik olarak teşhis edilir. Bu bulgular agresif periodontitiste görünenler ile benzerdir. Ayırıcı tanı hastanın yaşı, zaman içinde hastalık ilerleyiş oranı, agresif hastalığın ailesel karakteri ve agresif hastalıkta lokal faktörlerin kronik hastalıktaki bol plak ve diştaşı varlığına göre daha az olması göz önünde bulundurularak yapılabilir (Highfield 2009).

2.3.3.2. Agresif Periodontitis

Agresif periodontitis; sistemik olarak sağlıklı, genellikle 30 yaş altı bireylerde, yoğun miktarda dental plak ve diştaşı olmamasına rağmen, periodontal dokuda şiddetli ataçman kaybı ve kemik yıkımı ile karakterize bir hastalıktır (Armitage GC 1999, Hughes FJ et al., 2006).

Tablo 13.Lokalize ve generalize agresif periodontitisin seminerinde belirlenen özellikleri.

-
- Periodontitis dışında klinik olarak sağlıklı hastalarda görülür.
 - Hızlı ataçman kaybı ve kemik yıkımı görülür.
 - Ailesel geçiş gösterir.
 - Mikrobiyal birikim miktarı, periodontal doku yıkımı ile uyumlu değildir.
 - Aggregatibacter actinomycetemcomitans oranında artış görülür, bazı popülasyonlarda Porphyromonas gingivalis miktarı da artabilir.
 - Fagosit anomalileri görülür.
 - Artan miktarda PGE₂ ve IL-1 β seviyelerini de içeren hiper-enflamatuvar makrofaj fenotipi gözlenir.

(Armitage 1999)

2.3.3.3.Sistemik Hastalıkların Bulgusu Olarak Periodontitis

Bu kategori; bazı genetik ve hematolojik hastalıklarda hastalıkla birlikte periodontal hastalığında izlendiği ve sistemik hastalığın periodontal hastalığı modifiye ettiği hastalıkların elimine edildiği durumları içerir (Highfield 2009). Plak ve kalkulus birikimi gibi lokal faktör miktarının az olduğu ve sistemik durumun esas predispozan faktör olduğu bu durumlar için, ‘sistemik hastalığın bir bulgusu olarak periodontitis’ tanısı tercih edilmiştir. Bu hastalıklar kazanılmış nötropeni ve lösemi gibi hematolojik bozukluklar; familyal ve siklik nötropeni, down sendromu, lökosit adezyon eksikliği sendromu, papillon lefevre sendromu, chediak-higashi sendromu, histiyositozis, hipofosfatazya ve diğer genetik bozukluklardır (Lindhe et al., 1999). Bu hastalıkların esas etkisinin konak savunma mekanizmaları üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. Klinik bulgular erken yaşta izlendiği ve prematür diş ve kemik doku kayıplarına neden olduğu için, klinik tablo agresif periodontitisle karışabilir. Periodontal yıkımın net olarak lokal faktörlerin bir sonucu olduğu ancak, DM ve HIV enfeksiyonu gibi faktörlerin katılımıyla şiddetlendiği durumlarda ise, ‘sistemik durum tarafından modifiye edilmiş periodontitis’ tanısı konulur (Armitage 1999).

2.3.3.4. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar

Nekrotizan periodontal hastalıkların klinik tablosunda sarı-beyaz veya gri renkli psödomembranla kaplı ülsere ve nekrotik dişeti ve kraterleşmiş papiller görülür. Dişetlerinde provokasyonla veya spontan kanama vardır. Şiddetli ağrı ve kötü ağız kokusu da hastalığın semptomları arasındadır. Bu bulgulara sistemik ateş, huzursuzluk ve lenfadenopati de eklenebilir. İki alt tipi tanımlanan bu kategoride; esas klinik özellikleri doku nekrozu olan NÜG ve NÜP arasındaki temel fark, NÜP kliniğinde ataçman ve alveolar kemik kaybının bulunmasıdır. NÜG oluşumunu predispoze eden faktörler arasında stres, sigara kullanımı ve malnutrisyon sayılabilir. NÜG'nun NÜP'e dönüşümünde ise HIV gibi immün yetmezliğe neden olan durumların etkili olduğu düşünülmektedir (Armitage 1999, Highfield 2009).

2.3.3.5. Peridonsiyumun Abseleri

Gingival abse; serbest dişeti veya interdental papilde mikrobiyal plak enfeksiyonu, travma ve yabancı cisim gömülmesi sonucu oluşan lokalize, ağrılı, çabuk gelişen bir lezyondur (Herrera et al., 2000).

Periodontal abse; periontal ligament ve alveolar kemik kaybına neden olan ve tedavi edilmemiş veya diştaşının tamamen uzaklaştırılmadığı orta veya derin periodontal cep duvarına komşu ödem ve püy oluşumu ile karakterize durumdur (Herrera et al., 2000).

Perikoronar abse, tam olarak sürmemiş bir dişin üzerindeki dişeti dokusunda lokalize püy akümüasyonu ile karakterize bir lezyondur (Herrera et al., 2000)

2.3.3.6. Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitis

Periodonsiyumu ve pulpayı etkileyen lezyonların sınıflandırılması, hastalık sürecinin birbirini takibine dayanır. Endodontik-periodontal lezyonlarda, pulpal nekroz periodontal değişikliklere öncülük eder.

Periodontal-endodontik lezyonlarda, ataçman kaybı ve kök yüzeyinin açığa çıkmasına yol açan periodontal cepteki bakteriyel enfeksiyon, aksesuar kanallar aracılığıyla pulpaya ulaşır, nekroza yol açar.

Kombine lezyonlar, periodontal olarak da hasara uğramış bir dişte pulpal nekroz ve periapikal lezyon izlendiğinde ortaya çıkar (Armitage 1999).

2.3.3.7. Gelişimsel, Kazanılmış Deformiteler ve Durumlar

Dişle ilgili anatomik varyasyonlar, dental restorasyonlar, kök rezorbsiyonu ve fraktürleri, dişeti çekilmesi, keratinize dişeti yetersizliği, azalmış vestibuler derinlik, yüksek frenilum ve kas ataçmanı, mukogingival deformiteler, vertikal-horizontal kret yetersizlikleri, keratinize dişeti yetersizliği, primer ve sekonder okluzal travma bu sınıflama içerisinde yer alır (Armitage 1999).

2.3.4. Periodontal Hastalık Patogenezi

Patogenezi; bir hastalığın gelişiminin ayrıntıları veya bir hastalığın en erken safhasından yani başlangıcından gelişimine kadar olan olaylar serisidir. Periodontitiste patolojik değişiklikler diş yapışık veya gingival sıvıdaki oral mikroorganizmalar ile ilişkilidir. Periodontal hastalıkta esas etyolojik faktör subgingival mikrobiyal dental plak içerisindeki gram (-) anaerobik, fakültatif bakterilerdir. Bu mikroorganizmaların sentezleyebildiği ürünler (kollajenaz, hiyaluridaz, proteaz, kondroitin sülfataz, endotoksin) epitel, bağ dokusu ve hücreler arası yapıların (kollajen, ara madde, glikokaliks) yıkımına neden olur. Erken gingivitis safhasında birleşim epiteli hücreleri arasındaki mesafenin genişlemesi bakterilerin sentezlediği ürünlerin ve bakterilerin kendilerinin bağ dokusuna geçişini kolaylaştırır (Saglie et al., 1982). Ancak bunun yanısıra mikrobiyal ürünlere karşı oluşan konak cevabı bu sürecin önemli bir basamağını oluşturmaktadır.

Periodontal hastalıktaki doku yıkımına neden olduğu düşünülen mekanizmalar;

- Bakteri ve konak etkileşimi
- Genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle; hücre ve moleküler komponentlerin yıkım ve tamirinde rol oynayan proteolitik enzimler ve inhibitörleri
- ROT ve antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin bozulması (Loesche and Grossman, 2001).

Periodontal hastalık patogenezi, Page ve Schroeder tarafından histopatolojik olarak 4 aşamada incelenmiştir (Schroeder et al., 1975)

1) Başlangıç Lezyonu: Dental plak oluşumunu takiben 2-4 gün içerisinde gelişir. Subgingival plak birikiminin takiben iki gün içinde özellikle lipopolisakkaritler olmak üzere bakteriyel komponentler epitel hücrelerinin yüzey reseptörleri (CD14)

ile etkileşime girer. Epitel hücrelerinin birbirleriyle bağlantılarının gevşemesi sonucu, bakteriler ve bakteriyel ürünler bağ dokusuna geçer. Bu maddeler epitel hücreleri, bağ dokusu hücreleri ve hücreler arası maddeye zarar verirler. Mikrobiyal ürünler epitel hücreleri, monosit ve makrofajları aktive ederek bu hücrelerden prostaglandin E₂ (PGE₂), interferon, TNF- α ve interlökin-1 (IL-1) gibi vazoaktif maddelerin salgılanmasına neden olurlar. Bu yolla antijenik maddelerin geldiğine dair bilgilendirici mesajlar en erken iltihabi cevabı başlatmak için damarsal yapıya ulaşırlar. Böylece kapiller damarların genişlemesi ve kan akışının artması sözkonusu olur. Bunun sonucunda damarsal eksuda ile birlikte polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) marjinalasyonu ve damar dışına göçü başlar. Bağ dokusunda perivasküler alanda kollajen yapıda azalma, iltihabi hücreler ve serum proteinlerinde ise artış görülür. Bu safhada görülen lenfositlerden neredeyse tamamı T lenfositleridir. Başlangıç lezyonunda etkilenen dokular birleşim epitelinin bir kısmı, dişeti cebi epiteli ve bağ dokusunun en koronal kısmıdır.

2) Erken Lezyon: Erken lezyon başlangıç lezyonunun olduğu bölgede plak birikiminin başlamasından 4-7 gün sonra ortaya çıkar. Birleşim epiteli ve dişeti cebinde lökosit sayısı artmıştır. Birleşim epiteline komşu bağ dokusuna lenfoid hücre infiltrasyonu vardır. Bunların büyük bir kısmı T hücreleridir. Az sayıda B hücresi mevcuttur. Lenfositlerle beraber nötrofil, makrofaj, plazma ve mast hücrelerine rastlanabilir. Kollajen yıkımında artış gözlenir. Özellikle enflamatuvar hücre infiltrasyonunun olduğu bölgelerde %70'e varan kollajen yıkımı söz konusudur. En fazla etkilenen lif grubu sirküler dentogingival liflerdir. Bunlar birleşim epitelini destekleyen lif grubudur. Kollajen kaybı doku devamlılığının ve dişeti fonksiyonunun kaybında en önemli faktördür. Etkilenen bağ dokusunda fibroblastlarda sitopatik değişiklikler görülür. İltihaplı doku ile normal dokuda hemen hemen aynı miktarda fibroblast bulunmasına rağmen iltihaplı dokuda fibroblastların boyutu normalden üç kat artar. Çekirdek elektrolusent hale gelir (kromatin azaldığı için) çekirdekçik sıklıkla kaybolmuştur. Fibroblastlardaki bu sitopatik değişiklikler nedeniyle kollajen yapımı da azalmıştır. Bu safhada, kapiller proliferasyon ve retepegler arasında doğru kapiller halka formasyonunda artış nedeniyle, klinik görünüm eritemlidir ve sondlamada kanama gözlenir.

3) Yerleşmiş Lezyon: Dental plak oluşumunu takiben 14. günden sonra oluşur. Dişeti cebindeki plak birikimi devam ettikçe bağ dokusundaki iltihabi cevabın da şiddeti gittikçe artar. Bu safhada bağ dokusuna lenfosit ve makrofaj göçü artar. Lenfosit infiltrasyonun çoğunu B ve T hücreleri oluşturur. Yoğun plazma hücre infiltrasyonu da görülür ve yerleşik lezyonun en önemli karakteristik özelliğidir. Plazma hücreleri daha çok IgG1 ve IgG3 üretirler. Lenfosit ve makrofajların sayısı arttıkça sitokin, kemokin, lenfokin, enzim ve diğer iltihabi ürünlerin yoğunluğu da artar. İltihabi ürünlerin en önemlileri IL-1, TNF- α , İnterlökin-8 (IL-8), makrofaj kemoatraktan protein (MCP-1), interferon- γ (INF- γ) sayılabilir. Sitokinler epitel hücreleri, monosit ve fibroblastlardan PGE₂'nin salgılanmasını artırır. Matriks metalloproteinaz gibi kollajen yıkıcı mediatörlerin konsantrasyonu artmıştır. Bu nedenle yerleşmiş lezyonda bağ dokusunda önemli yıkım söz konusudur. Birleşim epiteli cep epiteline dönüşerek, apikal ve lateral yönde proliferer olur

Klinik olarak gingivada orta veya şiddetli düzeyde enflamasyon gözlenir. Yerleşmiş lezyonda kan damarları genişlemiştir. Venöz dolaşım bozulmuş ve kan akımı yavaşlamıştır. Bunun sonucunda dişetinde lokal anoksi oluşur. Bu da klinik olarak dişetin mavimsi- morumsu renk almasına neden olur. Ayrıca eritrositlerin bağ dokusuna çıkışı ve hemoglobinin yıkımı gingival dokuların koyu renk olarak yansımaya neden olur. Bu aşamaya kadar olan değişiklikler, gingivitis ve periodontitis patogenezinin ortak sürecini oluşturur.

Gingivitisten periodontitise geçişteki mekanizmalar tam olarak tespit edilememiştir. Bununla birlikte periodontitisten önce gingivitis gelişimine rağmen gingivitisten her zaman periodontitise geçiş gözlenmez (Lisgarten et al, 1985, Page 1986).

4) İlerlemiş Lezyon: 'Periodontal yıkım fazı' olarak değerlendirilen bu safha yerleşmiş lezyonun alveolar kemiğe ilerlemesiyle karakterizedir. Bu safhada plazma hücrelerinin bağ dokusunda nötrofillerin birleşim epiteli ve gingival sulkustaki baskınlığı devam eder. Aynı zamanda cep formasyonu, cep epitelinde ülserasyonlar ve alveolar kemik kaybı mevcuttur. Bu aşama 'periodontitis' olarak adlandırılmaktadır (Tatakis and Kumar, 2005) .

Cep formasyonu gingival sulkustaki bağ dokusu duvarındaki enflamatuar değişikliklerle başlar. Enflamatuar eksudadaki hücreler ve sıvılar gingival fibrilleri

içeren çevre bağ dokusunun dejenerasyonuna neden olur. Kollajen fibriller yıkıldığında ve bölgede enflamatuar hücreler ve ödem baskın hale geldiğinde birleşim epiteli apikale göç eder.

Periodontitiste periodontal ligament ve alveolar kemikte yıkım gözlenir. Epitelyal ataçman kök yüzeyi boyunca apikal yönde migrasyon gösterir, kemikte rezorpsiyon meydana gelir. Periodontitis; gingivitisten klinik olarak bağ doku ataçman kaybı varlığı ile ayrılır. Histopatolojik olarak periodontitis lezyonunda plazma hücrelerinin varlığı bariz olarak daha baskındır (Page et al., 1997).

Periodontal hastalığın patogenezinde esas olarak Gram (-) anaerob bakteriler etkindir. Bununla birlikte hastalığın ilerleyişinde; konak doku cevabı, çevresel faktörler ve genetik duyarlılık önemli rol oynar. Bununla ilişkili olarak çeşitli sistemik durum ve hastalığın konak doku cevabına etki ederek periodontal hastalığa yatkınlığa neden olabileceği, diğer taraftan periodontal enfeksiyonunda bazı sistemik hastalıklar için risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (Loesche and Grossman, 2001).

2.4. Metabolik Sendrom Komponentleri ve Periodontitis İlişkisi

2.4.1. Obezite-Periodontitis

Obezite adipoz dokuda aşırı ve anormal yağ birikimi olarak tanımlanır. Aşırı kiloluluk ve obezite diyabet, hiperlipidemi, HT, kolelitiazis, arterioskleroz, kardiovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için önemli risk faktörüdür (Kopelman 2000). Ayrıca obezitenin periodontitise de negatif etkisi vardır (Boesing et al., 2009). Obezitedeki enflamatuar cevabın ağrı, sıcaklık artışı, ödem ve kızarıklığı kapsayan klasik enflamasyon karakteristiğinden farklı olduğu bildirilmektedir. Obezitede subklinik enflamatuar cevap semptomsuz veya çok az klinik semptom gösterirken; serumda akut faz proteinleri, proenflamatuar sitokin ve lökosit seviyeleri artışı ile karakterizedir. Obezitede bu enflamatuar mediatörlerin artışı, adipoz dokunun endokrin aktivitesi sonucu oluşur. Bir çok çalışmada proenflamatuar adipokinlerin artışı gösterilmiştir. Obezitede enflamasyon, özellikle IL-6, TNF- α sekresyonu ve lökosit infiltrasyonunda artış ile karakterizedir. Adipositlerden salgılanan TNF- α yağ birikimini regüle eder ve glisemik hemostazı bozarak insülin direncine neden olur.

Aynı zamanda TNF- α obezitede enflamatuar cevap sırasında nitrik oksit üretimini arttıran ana mediatördür (Boesing et al., 2009)

Obez bireylerde adipoz dokudan üretilen bu sitokin periodontal enflamasyon içinde önemli bir risk faktörüdür. Artmış TNF- α konsantrasyonu fibroblastlardan matriks yıkımı yapan enzim üretimini arttırarak veya aktif kemik rezorpsiyonuna yol açan osteoklastları stimüle ederek önceden var olan periodontal hastalığı şiddetlendirebilir. Bu nedenle dolaşımdaki artmış TNF- α konsantrasyonu obez bireylerde şiddetli periodontal hastalığın oluşmasına neden olabilir. Başarılı periodontal tedavinin periodontal hastalıklı bireylerde dolaşımdaki TNF- α konsantrasyonunu düşürdüğü belirtilmiştir (Nishimura et al., 2003).

Diğer bir proenflamatuar sitokin olan IL-6 lipid ve karbonhidrat metabolizması üzerine TNF- α 'ya benzer etki gösterir. Özellikle visceral adipoz doku IL-6 sentezinin %30'undan sorumludur. Obezitede bu sitokinin seviyesinin artışı CRP artışı ile ilişkilidir ve bu sitokin CRP gen kodlanmasını stimüle eden ana mediatördür. Bu konuda yapılan çalışmalarda obez bireylerde IL-6 ve CRP artışı görüldüğü gösterilmiştir (Boesing et al., 2009).

Hem TNF- α hem de IL-6 hücre içi insülin sinyalini bozarak insülin direncine kılavuzluk edebilir (Hotamisligil 2000). İnsan plazma TNF- α , IL-6 ve CRP seviyeleri obezite ve insülin direnci ile yakın ilişkilidir (Kern et al., 2001). Çalışmalardan elde edilen kanıtlara göre enflamasyon diyabet ve ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynar, sirkülasyondaki enflamatuar mediatör seviyeleri diyabet ve kardiovasküler olayların gelişimi için önceden belirleyici olabilir (Pradhan et al., 2001, Pradhan and Ridker, 2002; Ridker, 2002).

Adipokinlerin insülin duyarlılığına etkisi bilinmektedir; ayrıca yeni kanıtlar enflamatuar aşamalarda önemli rolü olduğunu göstermektedir. (Fantuzzi, 2005). Adipoz dokuda enflamatuar mekanizmalar aktive olabilir ve bu mekanizmaların obezite komplikasyonlarının gelişimine katıldığı gösterilmiştir (Steppan and Lazar, 2002). Adipokinlerden resistin çok az miktarda adipositler ve çok miktarda monosit, makrofaj ve kemik iliğinden sentezlenmektedir. Son çalışmalar da resistinin periferik kanda mononükleer hücre ve makrofajlarda artışa neden olarak enflamatuar süreçte önemli rolü olduğunu göstermektedir. (Patel et al., 2003). İnsanda dolaşımda resistin seviyesi romatoid artrit, kardiovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığı,

alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve diyabetik retinopatide artmaktadır (Saito et al., 2008). Ek olarak periodontal dokuların subklinik enflamasyonu sonucu dolaşımdaki resistin seviyesi artış gösterebilir (Saito et al., 2008).

Endotoksin veya proenflamatuar sitokinler ile in vitro makrofaj stimülasyonu olduğunda resistin üretiminin arttığı belirlenmiştir. Ayrıca insanda endotoksin artışı dolaşımdaki resistin seviyesini aşırı derecede arttırmaktadır (Saito et al., 2008). *Porphyromonas gingivalis* gibi Gram (-) periodontal patojenlerden lipopolisakkarit salgılanması adipoz dokudaki adipositleri ve makrofajları stimüle edebilir. Böylece periodontal hastalık tarafından indüklenen dolaşımdaki resistin seviyesi artışının hem adipoz hem de periodontal dokudan kaynaklandığı düşünülebilir. Resistinin insülin direnci ve diyabetteki rolü farelerde belirlenmiş olmasına rağmen (Steppan and Lazar, 2002) rolleri ve ilişkileri tartışmalıdır.

Diğer bir adipokin olan leptin adipositlerden ve az miktarda plasenta, T hücreleri, osteoblastlar ve gastrik mukozadan sentezlenen, 16kDa ağırlığında glikolize olmayan peptid hormondur (Karthikeyan and Pradeep, 2007). Son zamanlarda artan kanıtlar leptinin immunomodulator rolünü ortaya koymuştur. Leptin immün mekanizmayı;

- Monosit ve makrofajların fagositozunu ve sitokin üretimi arttırarak
- PMNL'lerin kemotaksisini ve ROT üretimi arttırarak
- Doğal katil hücrelerinin gelişimini ve devamlılığını stimüle ederek
- T hücreleri T-helper (Th) 1 hücrelerinden üretilen sitokin tiplerine (IL-2 ve IFN γ) cevap vererek ve Th2 hücrelerini inhibe ederek
- İnsan monositlerinden IL1 reseptör antagonist sekresyonunu 1.4 kat arttırarak (leptinin antiinflamatuvar aktivitesidir) etkileyebilir (Karthikeyan and Pradeep, 2007a) .

Leptin reseptörü, akut faz proteinlerinin önemli düzenleyicisi olan IL-6 ailesine ait sitokin alt gruplarının sinyalizasyonuna uyum sağlar. Böylece enfeksiyon ve enflamasyon boyunca leptin sentezi, yaralanma ve enfeksiyona karşı oluşan sitokin cevabına benzer şekilde düzenlenir. Sonuç olarak, enfeksiyon ve enflamasyon boyunca leptin sentezinin artışı leptinin immün cevabın ve konak defans mekanizmasının bir parçası olduğunun göstergesidir (Karthikeyan and Pradeep 2007a).

Leptin kemik metabolizmasının kontrolüne iki farklı şekilde katılır:

- Kemik gelişimine direk stimülasyon; (osteoblast proliferasyonu, apoptozisi inhibe ederek insan primer osteoblastların yaşam sürelerini uzatır ve farklılaştırır
- Kemik gelişimine hipotalamus vasıtasıyla indirek olarak baskılayıcı etki; lokal çevre kemik hücrelerinin üzerinde devamlı gelişim göstermelerinden yana sinyalizasyon sağlarken, santral negatif sinyal, densite ve büyüklüğü belirler (Karthikeyan and Pradeep 2007a, Karthikeyan and Pradeep 2007b) .

Hastalıklı ve sağlıklı gingivadaki leptin konsantrasyonları Johnson ve Serio (2001) tarafından değerlendirilerek periodontal hastalık gelişimindeki olası rolleri tanımlanmıştır. Sağlıklı (periodontal cep derinliği ≤ 3 mm olan, sondlamada kanama olmayan dişeti) ve enflame dişeti (periodontal cep derinliği >3 mm olan BOP(+)) değerlendirildiğinde, sağlıklı dişetinde leptin konsantrasyonu yüksek bulunmuştur. Sağlıklı, kronik gingivitis ve kronik periodontitisli hastaların dişeti oluşu sıvısı değerlendirildiğinde ise, leptin seviyesi periodontal cep oluşumu ile negatif korelasyon göstermiştir (Karthikeyan and Pradeep 2007b).

Bu bilgiler ışığında leptinin koruyucu rolü tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, enflamasyonda leptinin kullanılabileceği düşünülmektedir. Periodontal hastalık gelişim sürecinde gingival dokular ve dişeti oluşu sıvısındaki leptin konsantrasyonlarının azalmasının aksine serum leptin konsantrasyonu artar (Karthikeyan and Pradeep 2007b). Bu durum iki şekilde açıklanabilir. İlki gingival enflamasyon boyunca gingivada vasküler endotelial growth faktörün (VEGF) neden olduğu vasküler ağda artış, gingival dokudan leptinin uzaklaştırılma oranını arttır ve serum leptin seviyesini yükseltir. Böylece gingiva, adipoz dokuya ek olarak periodontal hastalıklı bireylerde sirkulasyondaki leptinin kaynağı olabilir (Johnson and Serio 2001). Olası açıklamalardan ikincisi ise leptinin periodontal enflamasyona karşı konak savunmasına ve immun cevaba katılması olabilir (Arnalich et al. 1999). Bunlara ek olarak serum leptin seviyesindeki artış;

- Trombosit agregasyonunu ve aterojenik plaktaki neovaskularizasyonu arttırarak,
- Arteriyel duvardaki oksidatif stresi indükleyerek,
- Hepatik degradasyonu arttırarak ve

- Yüksek densiteli lipoprotein apoproteinlerini yok ederek, ateroskleroza indükler ve kardiovasküler hastalıklar için risk faktörü olabilir. (Karthikeyan and Pradeep 2007b).

Adipositlerden sentezlenen diğer bir adipokin olan adiponektin; obezite, tip 2 diyabet ve kardiovasküler hastalıklarda azalır (Pittas *et al.*, 2004). Adiponektin antiaterojenik fonksiyon, insülin duyarlılığını artırma ve karaciğer ve kas dokusunda sirküle olan yağ asitleri ve TG'leri azaltma fonksiyonlarına sahiptir. Ayrıca adiponektin enflamatuar cevabın modülasyonu ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (Otero *et al.*, 2006). Adiponektin TNF- α tarafından yönetilen enflamatuar cevabı azaltır ve makrofajların fagositik aktivitesini ve TNF- α üretimini inhibe eder (Saito *et al.*, 2008). Adiponektinin makrofaj benzeri hücrelerin toll-like reseptör ligandlara cevabını azaltıcı yönde kontrol eder (Saito *et al.*, 2008) ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*'ın lipopolisakkaritleri tarafından stimüle edilen osteoklast oluşumunu inhibe eder. (Saito *et al.*, 2008).

Obez bireylerde monosit ve nötrofil artışıyla total lökosit miktarı değişir. Total nötrofil miktarı ve nötrofillerden sentezlenen myeloperoksidaz seviyesinde artış enflamatuar cevabın ve kardiovasküler hastalıkların önemli belirteçlerindedir (Boesing *et al.*, 2009).

Obezite ve periodontitis arasındaki ilişkide etkin olan diğer bir mekanizmada fibrinolitik sistemde meydana gelen değişimlerle ilgilidir. Plazminojen (fibrinolitik) sistemi, aktif enzim plazmine dönüşebilen inaktif proenzim olan plazminojeni içerir. Plazmin fibrini bozar ve matriks metalloproteinazları (MMP) aktive ederek, ekstraselüler matriksin yapısını değiştirir. İki tip plazminojen aktivatörü tanımlanmıştır; bunlar doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinaz tip plazminojen aktivatörü (u-PA)'dır. İki tip PAI-1'ü vardır bunlar: PAI-1 ve PAI-2'dir (Collen 1999).

Plazminojen aktivatör inhibitör-1 plazmadaki plazminojen aktivatörlerin başlıca inhibitörüdür, hem doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA) hem de ürokinaz tip aktivatörü (u-PA) hızla inhibe edebilir. PAI-1 başlıca karaciğer adiposit ve endotel hücreleri tarafından üretilmektedir ve sentezi endotoksin, interlökin 1, fibroblast büyüme faktörü, TNF- α ve lipidler tarafından düzenlenir. PAI-1 plazminin önemli bir inhibitörüdür ve sistemik fibrinolitik aktivasyonun önlenmesine yardımcı olur.

PAI-1 subendotelyal ekstraselüler matriksde de lokal proteolizisi engellemek için bulunur, aktif formda sentezlenir ve daha sonra yapısal değişikliklerle inaktif hale dönüşür.

Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda; PAI artışı sonucu oluşan hiperkoagülarite ile koroner arter hastalığı ve inme arasındaki ilişkiyi göstermiştir (Lowe et al.2001, Barber et al. 2004). Bu ilişki HT, obezite,insülin direnci, dislipidemi ile karakterize MetS'un bir parçası olabilir. Periodontitiste de fibrinolitik aktivitede azalma sonucu protombotik durum gözlenir. Son çalışmalarda periodontitisli hastalarda orta dereceli sistemik enflamasyon sonucu sitokinlerden IL-6 ve TNF- α artışı, hepatik hücrelerin aktivasyonu ve bu hücrelerden akut faz proteinlerinden CRP salgılanmasında artış gösterilmiştir (Ajwani et al.,2003, Buhlin et al. 2003, D'Aiuto et al.,2004). Bu sitokinler hepatositlerden PAI-1 salgılanmasına da neden olur. Sonuç olarak periodontitiste oluşan sistemik enflamasyon nedeniyle oluşan akut faz reaksiyonun bir parçası olarak artan PAI-1 sentezi, fibrinolitik aktiviteyi inhibe ederek, kardiovasküler hastalıklara neden olabilir (Bizzarro et al., 2007)

Obezitenin sigaradan sonra periodontal hastalık için en güçlü risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Nishida et al., 2005). Obezite ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi gösteren ilk rapor 1977 yılında Perlstein ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Obez Zucker ratlarda periodonsiyumda histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir. Ligatürle oluşturulan periodontitis modelinde, obez ratlarda obez olmayan ratlara göre, daha fazla alveoler kemik rezorpsiyonu bulunmuştur (Perlstein and Bissada, 1977). Dahası, sağlıklı oral durumda obezitenin patolojik periodontal değişiklikleri indüklediği, fakat bakteriyel plak birikimine karşı oluşan periodontal enflamasyon ve yıkımın daha şiddetli olduğu gösterilmiştir (Haffajee and Socransky 2009). Diğer bir çalışmada ise P. gingivalisle enfekte obez ratlarda, normal ratlara göre daha fazla alveoler kemik kaybı tespit edilmiştir (Amar et al.,2007)

Bu çalışmaların bulgularının aksine diğer bir hayvan çalışmasında ise, obez ratlarda normal olanlara göre periodontal kemik kaybı farkının istatistiksel olarak önemli olmadığı belirtilmiştir (Simch et al.,2008).

Saito ve arkadaşlarının (1998) 241 sağlıklı Japon bireyde yaptıkları çalışmada, insanlarda ilk defa obezite ile periodontal hastalık arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Yapılan kesitsel çalışmada community periodontal indeks (CPI) kullanılmıştır. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, oral hijyen durumu ve sigara kullanım durumları uyumlaması yapıldıktan sonra, periodontal hastalık rölatif riski, VKİ 25-29.9kg/m² olan bireylerde 3.4 olarak bulunurken, VKİ 30kg/m² den fazla olan bireylerde 8.6 olarak bulunmuştur. Ek olarak çalışmada yağ dağılım paterninin periodontitis ile ilişkide önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Aşırı kilolu (25-29.9kg/m²) ve obez bireylerde (30kg/m²) periodontitis olasılıklar oranı (OO) değerlendirildiğinde ise, bu oranlar 3.1 ve 5.3 olarak bulunmuştur (Haffajee and Socransky 2009). Ayrıca yapılan diğer çalışmalarda ise bel/kalça oranı, VKİ, serbest yağ birikimi ve subkutanöz yağ birikimi ve periodontal hastalık önemli derecede ilişkili bulunmuştur (Wood et al., 2003, Saito et al., 2001, Khader et al, 2009). Dahası, bel çevresi artışı, özellikle 18-34 yaşında bireylerde periodontal hastalık ile yüksek korelasyon göstermektedir (Al-Zahrani et al., 2003, Han et al., 2010). Vücut kitle indeksi ve periodontal hastalık ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada ise, diğer çalışmalardaki bulgulardan farklı olarak, erkeklerde ilişki bulunmazken, sigara içmeyen kadınlarda güçlü korelasyon gösterilmiştir (Dalla Vecchia et al., 2005).

Son çalışmalarda düzenli fiziksel egzersiz yapan normal kilolu bireylerde düşük periodontitis prevalansı gösterilmiştir (Wakai et al., 1999, Karjalainen et al., 2002; Merchant et al., 2003, Shimizaki et al., 2010)

Obez bireylerde periodontitis prevalansının değerlendirildiği çalışmaların yanı sıra periodontitis şiddetinin değerlendirildiği çalışmalar da mevcuttur. Saito ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı çalışmada; obezitenin glikoz tolerans durumundan bağımsız olarak, derin periodontal cep varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) verilerinin analiz edildiği diğer bir çalışmada ise, VKİ' nin periodontal ataçman kaybı şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği ve bu ilişkinin insülin direnci ile modüle edildiği gösterilmiştir (Genco et al., 2005). Yüksek VKİ olan bireylerde TNF- α seviyesinde artış da rapor edilmiştir. Bunun periodontal patojenlere karşı enflamatuvar cevabın artışına neden olarak, periodontal hastalık şiddetini arttırabileceği düşünülmektedir (Genco et al., 2005) Ayrıca ataçman kaybı artışı ile de obezite arasında ilişki gösterilmiştir (Dumitrescu and Kawamura 2010)

Pataro ve arkadaşlarının 2010 yılında 594 kadın hastada yaptığı çalışmada obez ve aşırı kilolu kadınlarda, VKİ değerleri normal olan bayanlara göre sondlamada kanama yüzdesi ile cep derinliği $>4\text{mm}$ den fazla olma oranı ve periodontal hastalık prevalansı istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunmuştur (Pataro et al., 2011). Bayanlarda yapılan diğer bir çalışmada ise VKİ, bel/kalça oranı ve vücut yağ oranı ile yüksek oranda cep derinliği artışı arasında ilişki bulunmuştur (Saito et al., 2005)

Obezite ve periodontitis ilişkisi erkek bireylerde değerlendirildiğinde ise, bütün diğer predispozan faktörler uyumlandığında, obez bireylerde düşük şiddetli periodontitis (en az 2 dişte ataçman kaybı $\geq 6\text{mm}$, en az 1 dişte cep derinliği $\geq 5\text{mm}$) görülme OO 1.77 bulunmuştur (Linden et al., 2007). 18-24 yaş arasındaki genç bireylerin değerlendirildiği diğer bir çalışmada VKİ değerleri >30 dan fazla olan bireylerde, daha yüksek CPI skorlaması tespit edilmiştir (Ekuni et al., 2008).

Bu çalışmaların yanında periodontitis insidansının değerlendirildiği kohort çalışmaları da mevcuttur. Morita ve arkadaşlarının (2011) 2787 erkek ve 803 kadın hastada 5 yıllık sürede yaptığı çalışmada erkeklerde VKİ 25-30 ve ≥ 30 dan fazla olan bireylerde ≤ 22 olan bireylere kıyasla periodontal hastalık gelişme oranı 1.30 ve 1.44 daha fazla iken kadınlarda 1.70 ve 3.24 kere daha fazla olduğu bildirilmektedir. Obez kadınlarda periodontal hastalık gelişme insidansı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur.

Yukarıdaki bahsedilen çalışmaların aksine obezite ve periodontitis arasında ilişki bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Diyabetik olmayan, yaşları 30-49 arasında değişen, 2841 bireyde yapılan bir çalışmada, obezite ile cep derinliği $\geq 4\text{mm}$ 'yi geçen diş sayısı arasında istatistiksel olarak önemli ilişki olmadığı bildirilmektedir (Ylöstalo et al., 2008). Saxlin ve arkadaşlarının, yaşları 30-59 arasında değişen 396 bireyde yaptığı, 4 yıllık longitudinal çalışmada da aşırı kiloluluk ($26 < \text{VKİ} < 30$) ve obezite ile periodontal cep derinliği artan diş sayısı arasında istatistiksel olarak önemli ilişki bulunmamıştır (Saxlin et al., 2010).

2.4.2.Diyabet, İnsülin Direnci ve Periodontal Hastalık

Diabetes mellitus (DM), lipid ve karbonhidrat metabolizmasının regülasyonunda yaygın bozukluklar bulunan bir grup heterojen patoloji ile karakterize, temelde insülin üretimi eksikliği ya da insülin kullanımı bozukluğu nedeni ile gelişen metabolik bir hastalıktır (Braunwald et al., 2001). Genetik, çevre ve yaşam tarzı ile ilişkili pek çok faktör, DM ve buna bağlı gelişen yüksek morbidite ve mortalite insidansına sahip komplikasyonların etyopatogenezinde yer alır. En yüksek prevalansa sahip endokrinolojik bozukluklardan olan DM'dan dünya genelinde yaklaşık 217 milyon kişinin etkilendiği tahmin edilmektedir (Miley and Terezhalmay 2005, Nelson 2008).

Diyabetin son sınıflandırılması hastalık patofizyolojileri temel alınarak yapılmıştır. Tip 1 diyabet, pankreastaki insülin üreten β hücrelerinin yıkımı sonucu insülin sekresyonunda total kayba neden olan bir durumdur. Tip 1 DM patofizyolojisi otoimmün ya da viral kaynaklı yıkım sürecini içerir. Teorik olarak; yıkıcı otoimmün cevabı indükleyen, viral enfeksiyon gibi bir tetikleyici faktöre genetik olarak duyarlılığı olan bireylerde, β hücrelerinin yıkıldığı ileri sürülmektedir. Bu yıkım ani başlar, stabil değildir ve kontrolü zordur (Braunwald et al., 2001).

Tip 2 diyabet insülin molekülündeki defektler ya da insülin hücre reseptörlerinin değişmesinden kaynaklanır ve insülin fonksiyon bozukluğu (insülin direnci) sergiler. İnsülin etkinliği ya da insülin sekresyonu ile ilgili farklı genetik ya da metabolik defektler, tip2 DM'daki farklı hiperglisemi fenotiplerini belirlemektedir. Bu değişik patogenezlerin belirlenmesi, tedavi yaklaşımı için önemlidir (Braunwald et al., 2001). Tip 2 diyabetli hastalar yıllarca teşhis edilemeyebilir, çünkü hiperglisemi yavaş yavaş oluşur ve sıklıkla semptom vermez. İnsülin direnci hedef hücreye glikoz tranfer kapasitesini azaltır, böylece hiperglisemi gelişir (Mealey 2006).

Diyabet hastalarında çeşitli enfeksiyonlara eğilim artar. Enfeksiyonlar; hiperglisemi sonucu oluşan diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının oluşma olasılığını artırır (Clark and Lee 1995). Periodontal hastalıklar da periodontal patojenlerin neden olduğu dişetinde enflamasyon, periodontal sulkus derinliğinde artış, alveoler kemik kaybı ve sonucunda da diş kaybına neden olan enflamatuar hastalıklardır (Page and Schroeder 1976). Her iki hastalığın da enflamatuar karakteri

nedeniyle; periodontitis ve diyabet arasındaki ilişkinin çift yönlü olduğunu ileri sürülmektedir (Grossi and Genco 1998). Periodontal hastalık mekanizmalarının da diyabetik durumu etkilediği son zamanlarda açıklanmıştır (Mealey 2006).

Lokal bakteriyel ve viral enfeksiyonlar sistemik enflamasyon artışına neden olarak insülin direncini arttırarak, hastaların kan glukoz seviyelerinin kontrol altına alınmasını zorlaştırabilirler. Kronik periodontal hastalıklar da insülin direncini arttırma ve glisemik kontrolü kötüleştirme potansiyelindedir, ayrıca periodontal tedavi enflamasyonu azaltarak insülin direncini azaltmaya yardımcı olabilir (Mealey and Oates 2006). Periodontal tedavinin diyabetin metabolik kontrolüne olumlu etkisi olduğu belirlenmiştir (Kıran ve ark., 2005)

Hiperglisemik durum ise periodontal dokularda gingival fibroblastlardan kollajen ve glikozaminoglikan sentezini bozar, sulkuler sıvıdaki kollajenolitik aktiviteyi arttır, periodontal fibriller ve alveoler kemikte kayıp sonucu dişlerin ekfoliasyonuna neden olur (Collin et al., 1998).

2.4.2.1.Diyabet ve Periodontal Hastalıklar Arasında Etkileşim Mekanizmaları

Yapılan çalışmalarda diyabetin periodonsiyumu nasıl etkilediğine dair mekanizmalar üzerinde durulmuştur. Bir çok çalışmada diyabeti olan ve olmayan hastalarda subgingival mikrobiyal floradaki potansiyel farklara odaklanılmıştır. Konu ile ilgili yapılan bazı erken dönem çalışmalarda, diyabeti olan hastaların periodontal ceplerinde yüksek oranda periodontal bakteri tespit edilmesine (Capnocytophaga türleri daha yüksek oranda rapor edilmiştir) (Mashimo et al.,1983) rağmen daha sonraki çalışmalarda gruplar arasında fark bulunmamıştır (Sastrowijoto et al., 1989, Mandell et al, 1992). Yapılan ikiz çalışmalarında, Tip 1 diyabeti olan ve olmayan ikizlerde, subgingival mikroflora arasında istatiksel olarak önemli fark tespit edilmemiştir (Sbordone et al., 1998).

Son dönemde Ebersole ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tip 2 diyabetli olan ve olmayan bireylerde benzer patojenler tespit edilmesine rağmen diyabetli hastaların periodontal bölgelerinde daha yüksek sıklıkla Porphyromonas gingivalis, Aggregatibacter actinomycetemcomitans ve Campylobacter suşları tespit edilmiştir. Porphyromonas gingivalise karşı antikor artışının da diyabet ve daha şiddetli periodontal hastalık sıklığını arttırdığı gösterilmiştir. Bu sonuç tip 2 diyabetli

hastalarda artan periodontal hastalık şiddetinin, periodontal patojenlerin patojenitelerinin değişmesi ve konak savunma mekanizmasında değişiklikler sonucu olabileceğini düşündürmektedir (Ebersole et al., 2008).

Araştırma sonuçlarına göre diyabeti olan ve olmayan bireyler arasında periodontitisle ilişkili patojenler açısından önemli fark olmaması nedeniyle; araştırmacılar, diyabeti olan ve olmayan bireylerde bakterilere karşı immunoenflamatuvar cevaptaki farklılıklara odaklanmışlardır (Mealey 2006).

2.4.2.2. Diyabetik Bireylerde Değişen Hücre Fonksiyonları

Periodontal ve gingival sağlığın idamesinde PMNL rolü çok sayıda çalışma ile tespit edilmiştir. Diyabetli hastalarda PMNL fonksiyonlarının azaldığı bulunmuştur. Bu fonksiyon bozukluğunun PMNL kemotaksis, yapışma ve fagozitozunda olduğu belirtilmektedir. PMNL defekti ile ilgili çalışmalarda, bu disfonksiyonun, konağın enfeksiyonlara karşı direncinde bozulmaya yol açtığı ileri sürülmektedir (AAP 1999).

Periodontitisin şiddeti, kemotaksis defekti ile ilişkilendirilmektedir. Şiddetli periodontitisi olan diyabetik hastalar, hafif periodontitisli diyabetik ya da orta veya şiddetli periodontitisli normal bireylerle karşılaştırıldığında, lokal PMNL kemotaksisinin azalmış olduğu görülmüştür. Ayrıca diyabet ve şiddetli periodontitis hikayesi olan bir ailede, PMNL kemotaksisinin azalmış olduğu rapor edilerek, PMNL defektinin genetik kaynaklı olduğu ileri sürülmüştür (AAP 1999).

Diyabetik duruma bakılmaksızın, gingival sulkuler PMNL'lerin fagositik aktivitesi, periferik kan PMNL lerinden düşük olduğu için, hastalıklı alanlardan toplanan PMNL'lerin fonksiyonel aktivitesinin, sağlıklı alanlardakinden daha az olduğu ileri sürülmektedir (AAP 1999).

2.4.2.3. İleri Glukasyon Son Ürünleri (AGE) ve Reseptörleri Arasındaki Etkileşim

Hiperglisemik durumda proteinler ve lipidler enzimatik olmayan glikasyon ve oksidasyona uğrarlar. Bu reaksiyonların sonucunda ileri glukasyon son ürünleri- (advanced glycation and products-AGE) (proteinlerin enzimatik olmayan glukasyon ve oksidasyon son ürünleri) oluşur. İleri glukasyon son ürünleri plazmada bulunur, hem yaşlanma sürecinde hem de diyabette oranı artarak dokularda birikir (Stem et al.,2002). İleri glukasyon son ürünleri oluşumu geri dönüşümsüzdür ve modifikasyonların derecesi proteinlerin hayat süreleri ile korelasyon gösterir (Stem et al.,2002). Özellikle zayıf glisemik kontrollü diyabetli bireylerde periodonsiyumu da içeren bir çok dokuda AGE yüksek seviyede birikir. AGE biyolojik olarak aktiftir.

AGE;

- Monosit kemotaksis stimulasyonu,
- Osteoklastların indüklediği kemik rezorpsiyonu,
- Vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu,
- Trombosit agregasyonu
- Enflamatuar sitokinler, kollajenaz ve bir çok büyüme faktörü sekresyonunun stimulasyonunu başlatabilir (Ren et al., 2009).

AGE`lerin biyolojik etkilerin bazıları AGE reseptörleri aracılığıyla oluşur (Li and Schmidt 1997). AGE reseptörleri (RAGE) AGE`ler için hücre yüzeyi bağlanma bölgesidir (Hofmann et al., 1989). RAGE immunglobülin süper ailesine ait multiligand sinyal iletici reseptördür. Endotel hücreleri, düz kas hücreleri, lenfositler, monositler ve nöronları da içeren çok çeşitli hücre tipleri tarafından sentezlenir (Katz et al., 2005). Diyabet, renal yetmezlikler, Alzheimer hastalığı ve enflamasyon gibi hastalık durumlarında, hedef hücrelerdeki RAGE sentezi dikkat çekici seviyede artar. Ayrıca RAGE, gelişen santral sinir sistemindeki nöronlardan yüksek miktarda sentez edilir (Lalla et al., 2000).

Mononükleer hücreler gibi enflamatuar hücreler de, yüksek oksidize lipoproteinlerin varlığında, vasküler lezyonların gelişiminde temel rol oynar. Bu kapsamda değişmiş monosit aktivitesi artmış ateroskleroz patogenezi ile bağlantılıdır. Dahası monosit AGE birleşmesi kemik ve eklem yıkım patogenezinde

önemlidir. AGE ile monositler üzerindeki RAGE'lerin etkileşimi monosit kemotaksisini artırır. AGE ve monositler üzerindeki RAGE'ler arasındaki etkileşim, monosit migrasyonunu yönlendirmesine ek olarak monositlerin aktivasyonunu da sağlar. Örneğin AGE β_2 -mikroglobulin, insan monositi ile etkileşime girdiğinde TNF- α salınımını artırır. AGE'ler monositlere ek olarak makrofajlarla da etkileşerek enzimler(matriks metalloproteinaz), adezyon molekülleri ve sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-6) üretimini stimüle eder. Böylece RAGE aktivasyonu kronik enflamatuar durumu ilerletir (Ryan et al., 2003).

AGE'lerin vasküler düz kas hücrelerinin üzerinde bulunan RAGE'ler ile etkileşmesi düz kas hücrelerinin migrasyonunu ve aktivasyonunu artırırken, endotel hücreleri üzerindeki RAGE'ler ile etkileşmesi ise hücreler arası permeabiliteyi ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) sentezini artırır (Lalla et al., 2000). AGE'lerin fibroblastlar üzerindeki RAGE'ler ile etkileşmesi ise zaman ve doz bağımlı olarak tip 1 kollajen messenger RNA üretimini azaltır (Lalla et al., 2000).

Fibroblastlar üzerine etkisine ek olarak AGE'lerin dokularda birikimi normal hücrel ve yapısal özelliklerde de değişimlere neden olur. Kollajen üzerinde AGE oluşumu, kollajen molekülleri arasında çapraz bağların artmasına neden olur. Kollajendeki bu çapraz bağlanmalar, çözünübilirliği azaltır, turnover hızını düşürür. Diyabetik dişeti dokusundaki kollajenin azalan çözünübilirlik özelliği, insülin tedavisi ile normale döndürülebilir (AAP 1999).

Bazal membran ilişkili yapılardaki enzimatik olmayan glikasyon, hücrelerin birbirleriyle bağlanmasını engeller ve büyüme faktörlerini modifiye ederek mitojenik aktiviteyi baskılar (AAP 1999).

Diyabetle ilişkili olarak kollajen üretimindeki azalmanın yanı sıra, hayvanlarda kollajenaz aktivitesinin de artmış olduğu bulunmuştur. Diyabetik hastalarda cep sıvısı kollajenolitik aktivitesi de artmıştır. Bu artışın temel olarak nötrofil orjinli olduğu ortaya konmuştur. Bu sonuçlar, artan kollajenaz aktivitesinin, bakteriyel faktörlerden bağımsız olarak, endojen kaynaklı olduğuna işaret etmektedir. Diyabetli hastalardaki artmış cep sıvısı kollajenaz aktivitesi, invitro olarak, tetrasiklin ile inhibe edilebilmektedir (AAP 1999).

Monosit, makrofaj ve endotelial hücrelerin, AGE için yüksek afiniteye sahip reseptörleri mevcuttur. Makrofaj ve monositlerin reseptörlerine AGE nin bağlanması

IL-1, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve TNF- α sekresyonunda artışla sonuçlanan aşırı bir hücrel cevabı indükler. Diyabetli hastaların monositleri, sağlıklı bireylere göre daha yüksek miktarda TNF- α , IL-1 β ve PGE2 üretmektedir (Salvi et al., 1997). Klinik olarak, periodontitisli diyabetik bireylerde, cep sıvısı IL-1 β ve PGE2 düzeyleri, periodontal hastalık şiddetine göre eşleştirildikleri sağlıklı kontrollerden oldukça yüksektir (Salvi et al., 1997).

2.4.2.4. Proenflamatuar Sitokinler

Enflamatuar periodontal hastalığı olan bireylerde sıklıkla serumda proenflamatuar sitokinlerin seviyesi artar. Diyabetli hastalarda hiperenflamatuar immun hücreler artmış proenflamatuar sitokin üretimini tetikler (Mealey 2006). Bu durum, insülin direncini artırır ve hastaların diyabetlerinin kontrol altına alınmasını zorlaştırır. Çalışmalarda, periodontiti olan diyabetli hastalarda periodontiti olmayanlara göre kötü glisemik kontrol riskinin arttığı ve diyabetli hastalarda periodontal tedavinin ardından glisemik kontrolün iyileştiği gösterilmiştir (Mealey 2006).

Nishimura ve arkadaşları (2003) periodontal enflamasyonun insülin direncini arttıran TNF- α seviyesinde artışa neden olduğu hipotezini ileri sürmüşlerdir. TNF- α adipositlerden sentezlenen bir sitokindir. Obezite ile ilişkili insülin direncinde rol oynadığı düşünülmektedir. TNF- α 'nın insülin sinyal iletim basamağı olan insülin reseptör moleküllerinin tirozin fosforilizasyonunu bozduğu düşünülmektedir. Bu fonksiyonu, glukoz transporter protein (GLUT-4) reseptör sentezi için gerekli mRNA transkripsiyon safhalarını bozabilir. Adipositlerden salgılanan TNF- α , fibroblastlardan matriks metalloproteinaz üretimini stimüle ederek periodontal hastalığa katkıda bulunur ve kemik rezorpsiyonunu stimüle eder (Nishimura et al., 2003).

Keskin ve arkadaşları tarafından (2005) rapor edilen bilgilere göre, periodontitisli hastalara uygulanan periodontal tedavi sonrasında TNF- α seviyesinin azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada diyabeti olan obez hastalardaki periodontal hastalık, mekanik periodontal tedavi ve topikal minosiklin ile tedavi edilmiştir (Keskin et al., 2005). Hastaların tedaviden sonraki metabolik değerlendirilmesinde hemoglobin A1c (HbA1c), TNF- α ve insülin direncinin önemli derecede azaldığı

gösterilmiştir (Keskin et al., 2005). Iwamoto ve arkadaşları (2001) tarafından yapılan, kontrol grubu olmayan çalışmada, tip 2 diyabetli hastalarda periodontal tedavisi sonucunda HbA1c ve TNF- α seviyelerinde azalma arasında güçlü korelasyon bulunmuştur. Yazarların bulduğu sonuçlara göre doksisisiklin ile antibiyotik tedavi diyabetli hastaların metabolik kontrolünü düzeltmede de etkilidir.

Noma ve arkadaşlarına (2004) göre periodontal hastalığın diyabetik retinopati ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır. Periodontal enflamasyona cevap olarak üretilen enflamatuar sitokin olan interlökin 6'nın diyabetik retinopati patogenezinin katıldığına inanılır. Noma ve arkadaşlarının (2004) yaptığı kesitsel çalışmada periodontal hastalık ciddiyeti ile gözün camısı cisimciğindeki IL-6 seviyesi ve diyabetik retinopati arasında korelasyon gösterilmiştir.

2.4.2.5. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Periodontal Hastalık Prevalansı ve Şiddeti ile İlgili Çalışmalar

Tip 2 diyabetli bireylerde periodontal hastalık prevalansının ve insidansının sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu çeşitli toplumlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. En çok çalışma tip 2 diyabet prevalansının yüksek olduğu Pima Kızılderililerinde yapılmıştır. Çalışmaların sonuçlarına göre; tip2 DM' lu bireylerde, sağlıklı bireylere göre periodontitis prevalansının oldukça yüksek olduğunu belirtilmiştir (Shlossman et al.,1990, Nelson et al.,1990,Emrich et al.,1991, Ünal et al.,1993,Soskolne 1998). Diyabetiklerde yaşa ve cinsiyete bağlı olmaksızın, periodontitis prevalansının yaklaşık %60 olarak belirlenirken, sağlıklı bireylerde ise % 35-36 civarında olduğu tespit edilmiştir. (Soskolne 1998, Nelson et al.,1990). Diyabetli ve sağlıklı iki grup arasındaki prevalans farklılığı, yaş artışıyla birlikte azalmaktadır (Emrich et al.,1991). Pima Kızılderilileri'nde periodontitis insidansı ise diyabetiklerde, sağlıklı bireylere göre 2,6 kat daha fazladır (Nelson et al.,1990).

Tip 2 diyabet ve periodontitis şiddeti arasındaki ilişkiyi de gösteren bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda diş kaybı, plak indeksi, kalkulus indeksi, gingival indeks, cep derinliği, klinik ataçman kaybı ve CPI gibi periodontitis şiddetini belirleyen indeksler değerlendirilmiştir.

Diyabetli hastalarda periodontal durumun şiddetinin değerlendirildiği erken dönem bir çalışmada tip 1 ve 2 diyabetli bireylerde sağlıklı kontrollere göre plak

indeks değerlerinin kontrollerden daha yüksek olduğunu belirtilmiştir (Belting et al., 1964). Daha sonra yapılan sadece tip 2 diyabetli bireylerin değerlendirildiği bir çalışmada ise plak ve kalkulus indeksleri arasında gruplar arasında fark bulunmazken, gingival indeks ve ataçman kaybında artış belirlenmiştir (Sznajder et al., 1978).

Sandler ve Stahl (1960) ve Bacic ve arkadaşlarının (1988) yaptıkları tip1 ve tip 2 diyabetli hastalar ile sistemik sağlıklı bireyleri değerlendirdikleri çalışmalarda, diyabetli bireylerde sondlama derinliğinin sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Diğer bir araştırmacının sadece tip 2 DM' lu bireylerde yürüttükleri çalışmada ise, tip 2 DM' lu bireylerle sağlıklı bireyler arasında ataçman kaybı ve radyografik kemik kaybı açısından anlamlı farklılık olduğu gösterilmiştir (Shlossman et al.,1990).

Campus ve arkadaşlarının (2005) yaptığı yaptığı vaka kontrol çalışmasında ise, diyabetli olan bireylerde, olmayanlara göre, cep derinliği 4mm'den fazla olan diş sayısı, ataçman kaybı,sondlamada kanama ve plak indeksi ortalamasında artış tespit edilmiştir. Diğer bir çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda kontrollere göre diş kaybı, cep derinliği, klinik ataçman kaybı ve kalkulus miktarı istatikselsel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken, çürük, dolgulu ve protetik restorasyon yapılmış diş sayısı ve plak indeksi değerleri arasında fark bulunmamıştır (Marin et al., 2008).

Novak ve arkadaşlarının zenci Amerikalılar'da yaptığı çalışmada diyabetli bireylerde sağlıklı bireylere göre daha fazla diş kaybı, kalkulus oluşumu, artmış periodontitis Şiddeti ve prevalansı gösterilmiştir (Novak et al., 2008). Etnik durum belirtilmemiş sosyoekonomik durumu düşük Amerikalılarda yapılmış çalışmada ise diyabetli bireylerde yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş kontrollere göre %50 daha fazla kemik kaybı gösterilmiştir. Gruplar arasında diş kaybı ile ilgili istatikselsel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Diyabet, artan yaş, erkek cinsiyeti ve sigara kullanımının kemik kaybını arttırdığı da belirtilmiştir (Lalla et al.,2004). Furukawa ve arkadaşları (2007) ise diyabetli bireylerde HbA1c değeri ile periodontal cep derinliği arasında pozitif korelasyon ve ağızda mevcut diş sayısı arasında ise negatif korelasyon tespit etmişlerdir .

Fransız toplumunda 2144 bireyde yapılan bir çalışmada diyabet prevalansı % 3,3 olarak bulunmuştur ve bu oran Amerikan populasyonu ile benzerdir (Mattout et

al.,2006). Diyabetli bireylerde diyabeti olmayan bireylere göre ortalama cep derinliği hariç plak indeksi, gingival indeks ve ataçman kaybı istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunmuştur (Mattout et al.,2006).

Japonlarda yapılan bir çalışmada diyabetli bireylerde ortalama CPI skorunun daha yüksek tespit edilmiştir (Ueno et al.,2010). Diğer bir çalışmada diyabetli hastalarda yüksek CPI indeks ortalaması % 90 iken diyabetli olmayan hastalarda bu oran %56 olarak bulunmuştur (Ohtake et al.,2005). Bu iki çalışmanın aksine, Japonlarda yapılan diğer iki çalışmada ise, CPI skorları ve diyabet arasında ilişki bulunmamıştır (Chuang et al.,2005, Hatch et al, 2001).

Periodontal literatürde diyabet ve diş kaybı ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar da mevcuttur. Bir çok çalışmada diyabetli bireylerde diyabeti olmayan bireylere göre diş sayısının azaldığı gösterilmiştir (Leong et al., 2007,Novak et al., 2008, Marin et al., 2008) Kapp ve arkadaşlarının (2007) yaptığı çalışmada, diyabetli bireylerde daha genç yaşta daha fazla diş kaybı meydana geldiği gösterilmiştir. Ayrıca sadece kadın popülasyonunda tip 2 diyabet ve diş kaybı arasında ilişki olduğu da rapor edilmiştir (Kaur et al.,2009).

Sonuç olarak periodontitisin diyabeti nasıl etkilediğine dair genel düşünce; periodontisteki enflamatuvar durumun diyabetik bireylerde vücutta düşük düzey enflamasyona neden olduğu ve bu düşük düzey enflamasyonun, hastadaki doğal immüitenin kronik aktivasyona neden olarak, insülin direncini arttırdığı ve glisemik kontrolü bozduğu yönündedir (Mealey and Oates 2006). Diyabetin periodontal hastalık gelişimine katkıda bulunmasına neden olan faktörleri de aşağıdaki gibi özetleyebiliriz.

- IL-1 ve TNF- α sekresyonunda artışa neden olan enzimatik olmayan AGE oluşumu
- Diyabetik hastalardaki immunolojik değişikliklere neden olan enfeksiyonlar
- Gram (-) anaerobik bakterilerin varlığı (Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis vb)
- Periodontal dokulardaki mikrosirküler kan akımındaki değişiklikler
- Yaş, diyabet tanı yaşı ve metabolik kontrol gibi diğer ilişkili faktörler (Marin et al., 2008)

2.4.3.Hipertansiyon –Periodontitis

Hipertansiyon genetik, fizyolojik, çevresel ve psikolojik farklı etkileşimler sonucu oluşan kronik vasküler bir hastalıktır. Son zamanlarda HT'un enflamasyonla ilişkisi gösterilmiştir (Vidal et al., 2011). CRP, IL-6 ve TNF- α gibi enflamatuar mediatörlerin artışı HT gelişim riski ile ilişkilidir. Enflamasyon ve HT, arasındaki ilişki artan arteriyel sertlik ile sağlanıyor olabilir. Periodontitis de dişin çevre dokularının düşük düzey kronik enflamatuar hastalığıdır. Periodontitis de artmış sistemik CRP, fibrinojen, IL-6 ve TNF- α konsantrasyonu ile ilişkilidir ve periodontal tedavi kandaki enflamatuar mediatörlerin seviyesini azaltabilir. Hem periodontitis hem de arteriyel HT'un enflamatuar komponentleri olması nedeniyle, her iki hastalık birbirleriyle ilişkili olabilir (Vidal et al., 2011).

Holmlund ve arkadaşlarının (2006) 4254 hastada yaptığı çalışmada yaş, cinsiyet, sigara kullanım durumu ve diş sayısı gibi periodontitis risk faktörleri uyumlandığında periodontitis şiddeti ile HT arasında ilişki bulunmuştur. Hastalıklı periodontal ceplerin sayısı ve HT arasında da ilişki gösterilmiştir.

Tsakos ve arkadaşlarının (2010) 6617'si erkek ve 7317'si kadın olmak üzere, 17 yaşından büyük Amerikalılar'ı değerlendirdikleri çalışmalarında ise, periodontal hastalık belirleyicileri olan sondlamada kanama, cep derinliği ve ataçman kaybı artışı ile arteriyel kan basıncı arasında ilişki gösterilmiştir. Periodontal ataçman kaybı ≥ 6 mm ve ≥ 4 mm olan diş sayısı ve ağızdaki oranı değerlendirildiğinde ise artan ataçman kaybı ve arteriyel HT arasında ilişki gösterilmiştir (Vidal et al., 2011) CPITN indeksinin kullanıldığı diğer çalışmalarda ise, CPITN skorları 3-4 olan bireylerde, 1-2 olan bireylere göre daha yüksek santral sistolik kan basıncı, nabız atışı ve sol ventriküler birikim tespit edilmiştir (Angeli et al., 2003, Franek et al.,2008). Diş kaybı ve HT ilişkisi değerlendirildiğinde sistolik ve diastolik kan basıncı artışı ile diş kaybı artışı ile arasında ilişki gösterilmiştir (Taguchi et al., 2004).

Periodontitisli hastalarda etiyolojik bakteriyel yük ve periodontitisin değerlendirildiği bir çalışmada ise, HT ve etiyolojik bakteriyel yük artışı ile ilişki bulunmuştur (Desvarieux et al., 2010). Ligatürle periodontitis oluşturulmuş HT'lu ratlarda, histolojik incelemede normotansif ratlara göre daha fazla kollajen kaybı tespit edilmiştir (Leite et al., 2005)

Bu çalışmaların aksine, Buhlin ve arkadaşları (2003) periodontal hastalık ve HT arasında ilişki bulamamışlardır.

Yapılan çalışmaların ışığında, artan arteriyel tansiyonun periodontitis ile ilişkili olabileceği düşünülmesine rağmen, kesin kanıtların ortaya konulabilmesi için ortak risk faktörlerinin uyumlandığı, çok sayıda bireyi kapsayan longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.4.4. Hiperlipidemi –Periodontitis

Hiperlipidemi ve periodontitis arasındaki ilişkiye ilgi son zamanlarda artmıştır. Daha önceleri serum lipid değişimlerinin altında yatan nedenin enfeksiyöz olaylardan ziyade patolojik durumlarla ilişkili olduğu düşünülmekteydi. Fakat son çalışmalar, lipid metabolizmasının sitokin ve hormonların plazma konsantrasyonlarının farklılaşmasıyla değişebileceğini göstermiştir. Bu katabolik durumun ana özellikleri lipid oksidasyonu ve serbest yağ asidi/TG'ler/düşük densiteli lipoprotein (LDL) kolesterollerin artışıdır (Lopes-Virella 1993, Samra et al., 1996).

İnsan ve hayvan çalışmalarında Gram (-) bakterilerin lipopolisakkaritlerine (LPS) cevap olarak TNF- α ve IL-1 β üretildiği gösterilmiştir (Fukushima et al., 1992). Bu sitokinlerin; diğer sitokinlerin üretimini etkileyerek, lipid metabolizmasına katılan birçok dokunun hemodinamik/dengelerini ve aminoasit yararlanımını değiştirerek veya adrenokortikotropik hormon, kortizol, adrenalin, noradrenalin ve glukagonun plazma konsantrasyonlarının artışına neden olan, hipotalamik-pitüiter-adrenal yol modifikasyonuna neden olarak, lipid metabolizmasını etkilediği düşünülmektedir (Fukushima et al., 1992, Chrousos 1995). Böylece mikroorganizmalar endotoksinleri vasıtasıyla TNF- α ve IL-1 β aktivasyonu ve serbest yağ asidi/ LDL/ TG artışına neden olur. Serum lipidlerinde bu artış, hepatik lipojenaz artışına neden olur, adipoz doku lipolizisi ve kan akımını artırır, TG sentezini artırır veya yıkımını azaltır ve lipoprotein lipaz aktivitesinde azalmaya neden olarak LDL yıkımını azaltır (Lanza-Jacoby and Tabares, 1990). Böylece serum TNF- α ve IL1- β artışına neden olan her durumun potansiyel hiperlipidemi nedeni olduğu düşünülebilir.

Lipidler membran bağlayıcı reseptörleri ve enzim sistemlerini engelleyerek ve TNF- α / IL-1 β gibi pro-enflamatuar sitokinler ve platelet kaynaklı büyüme faktörü

/transforme edici büyüme faktörü β -1/ bazik fibroblast büyüme faktörü gibi önemli polipeptit büyüme faktörleri için, makrofaj gen ekspresyonunu değiştirerek, makrofaj hücre membranı ile direk etkileşirler (Chu et al, 1999). Ek olarak diyabet veya diyet tarafından indüklenen serum lipidleri, PMNL'lerden pro-enflamatuar sitokin üretimini artırır ve makrofajlardan polipeptit büyüme faktörlerinin sentezini engelleyerek yara iyileşme mekanizmasını bozar. Dahası hiperlipidemi aşırı cevap oluşturan monositik fenotip oluşturmada ve bir çok diyabetik komplikasyonların gelişiminde hiperglisemiden daha çok öne çıkmaktadır (Jovinge et al., 1996).

TNF- α ; serum TG, VLDL ve kolesterol seviyelerinin hızlı artışını indükler. TNF- α 'nın serum kolesterol seviyelerini hangi mekanizmayla arttırdığı bilinmemesine rağmen, hepatik kolesterol sentezinin artışı 3-hidroksil-3-metil glutaril koenzim A (HMG-CoA) artışıyla olabilir (Feingold and Grunfeld 1987).

Yüksek yağlı veya doymuş yağ asitlerinden zengin diyet, insanlarda PMNL fonksiyon bozukluklarına neden olur. Bu fonksiyon bozuklukları süperoksit üretiminin iki kat artışı, bozulmuş kemotaksis ve defektif fagozitozu içerir ve bu durum yemekten sonra en az 12 saat devam eder. PMNL'ler, damarlardan enfekte dokuya hareket ederek, bakterilerin fagosite edilip öldürülmesini sağlayan profesyonel fagositlerdir. PMNL sayısı azalan ve fonksiyonu bozulan insanlarda daha çok akut ve şiddetli periodontal hastalık görülmektedir. PMNL'lerin endotoksin ve diyet lipidleri ile karşılaşmaları periodontitis, kanser, ateroskleroz gibi bir çok hastalığın patogenezinde rol oynar (Cutler and Iacopino 2003).

Düşük düzey LPS, insan monosit-türevi makrofajlardan çöpçü reseptör sentezini inhibe edebilir, fakat LDL reseptör aktivitesi üzerine etkisi yoktur (Van Lenten et al.,1985). Dahası LPS- LDL ile kompleks oluşturduğunda LPS'nin çöpçü reseptör aktivitesi üzerine etkisini arttırabilir (Van Lenten et al.,1985). Lipopolisakkaritler LDL'nin hidrolizini engelleyerek de LDL metabolizmasını etkileyebilir. Lipopolisakkaritler lipoproteinlerin kolesterol içeriklerine bağlanır ve LPS-LDL kompleksi makrofajlar tarafından yıkılamaz (Reidy and Bowyer 1978).

Lipopolisakkaritlerin yaygın endotelyal hasara neden olduğu gösterilmesine rağmen hiperkolesterolemik durumda bu hasar daha ciddi ve kalıcıdır (Reidy and Bowyer 1978). Lipopolisakkaritler başlangıç düzeyde endotelyal hasara neden olur

ve hiperkolesterolemi damarların normal tamir mekanizmasını bozduğu ileri sürülmektedir (Nam et al.,1973).

Lipopolisakkaritlerin ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmasını sağlayan diğer bir mekanizma; makrofaj aktivasyonu süresince LDL'nin oksidatif modifikasyonudur. Ateroskleroz gelişiminde önemi belirlenen bir çok olası patojenik roller LDL' nin oksidasyonuna (ox-LDL) katkıda bulunabilir. Okside LDL'ler aterosklerotik lezyon oluşumun önemli özelliği olan makrofajların köpük hücrelere dönüşümüne kılavuzluk eden makrofaj çöpçü hücreler tarafından yakalanır. Ayrıca ox-LDL endotel hücreleri için sitotoksiktir ve dolaşımdaki insan monositleri için güçlü bir kemoatraktandır. Okside LDL'ler nükleer faktör $\kappa\beta$ (NF $\kappa\beta$) aktivasyonu, sitokinler tarafından kontrol edilen VCAM-1 aktivasyonu ve IL-8 üretimini artırarak endotel hücreleri üzerine etki gösterebilir. (Witztum and Steinberg 1991, Suzuki et al.,2010)

Diyetteki yağ asitleri virüs, hücre içi bakteri veya tümoral hücrelere karşı korunmada görevli doğal öldürücü hücrelerin de aktivitelerini modüle edebilir. Balık yağı ve zeytin yağı içeren diyetler, doymuş yağ asidi veya n-6 poliunsature yağ asidi içeren diyetlere göre doğal katil (NK) hücre aktivitesini inhibe eder (De Pablo et al,1998).

Plazma lipoproteinleri ateroskleroz riskini arttıran CRP, serum amiloid A ve sekretuar fosfalipaz A₂ gibi akut faz proteinlerinin taşınmasına da katılır (Chait et al., 2005). Yaralanma, enflamasyon veya sepsis ile ilişkili akut faz reaksiyonlar plazma lipidleri ve lipoproteinlerinin kompozisyonlarını ve konsantrasyonlarını etkileyebilir. Hepatik TG ve LDL oluşumunu artırır. CRP dolaşımdaki lipoproteinlere bağlanmaktan ziyade plazmada serbest olarak taşınır, fakat in vitro ortamda okside fosfolipidler ve okside lipoproteinler ile etkileşir (Chang et al., 2002). CRP komplemanı aktive eder ve akut faz cevap boyunca apoptotik ve nekrotik hücre alımını ve temizlenmesini kolaylaştıran Fc reseptörlerine bağlanır (Volanakis 2001)

Serum amiloid A (SAA), hem akut hem de kronik enflamatuar durumlarda oluşan sistemik bir mediatördür ve HDL kompozisyonunu ve fonksiyonunu etkileyebilir. Serum amiloid A ateroskleroz gelişimi ile pozitif korelasyon gösterir. Serum amiloid A, HDL moleküllerine bağlanarak damar duvarına lipoproteinlerin

tutunmasını sağlar, böylece lipoprotein oksidasyonuna ve aterosklerotik lezyon gelişimine katkıda bulunur (Vuletic et al., 2008)

Plazma fosfolipid transfer protein (PLTP) multifaktöriyel lipid transfer proteindir. PLTP fosfolipidleri taşır, lipoprotein partiküllerinin ve hücrelerinin α - tokoferol içeriğini modüle eder, lipid akışını ve lipoprotein partiküllerinin yeniden şekillendirilmesini kolaylaştırır. PLTP bakteriyel lipopolisakkaritleri bağlayan ve nötralize eden bir protein ailesine aittir ve PLTP seviyesinin sepsis, diyabet, MetS ve kardiovasküler hastalıklar gibi enflamatuar cevabın artışı ile ilişkili durumlarda arttığı gösterilmiştir (Vuletic et al.,2008, Fentoğlu et al., 2011)

Bir çok çalışmada serum lipid seviyeleri ve periodontal hastalık klinik bulguları arasında korelasyon gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda total kolesterol, TG seviyeleri periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunmuştur (Cutler et al., 1999, Lösche et al., 2000, Machado et al., 2005, Fentoğlu et al 2009). Kolesterol seviyesinin arttığı bireylerde ortalama cep derinliği ve ≥ 4 mm olan cep sayısında artış olduğu da gösterilmiştir. (Banihashemrad et al., 2008). Diğer bir çalışmada ise hiperlipidemili grupta sağlıklı gruba göre VKİ, cep derinliği, klinik ataçman kaybı ve sondlamada kanama ortalama değerleri istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunmuştur. Total kolesterol ve LDL seviyeleri klinik ataçman kaybı ile pozitif korelasyon gösterirken, TG seviyesi hem klinik ataçman kaybı hem de cep derinliği ile pozitif korelasyon göstermiştir (Awartani and Atassi 2010). Fentoğlu ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada ise plazma TG, total kolesterol ve LDL-C seviyeleri ile plak indeksi, cep derinliği, klinik ataçman kaybı ve sondlamada kanama yüzdesi arasında pozitif korelasyon bulunurken, HDL ile klinik ataçman seviyesi arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

Öte yandan serum lipid seviyelerinde artış ile periodontitis arasında ilişki bulunamayan çalışmalar da literatürde mevcuttur (Saxlin et al., 2008). Katz ve arkadaşlarının (2002) 10000 İsrail askerini değerlendirdiği çalışmada periodontal cep varlığı ve yüksek TG seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır.

Cutler ve arkadaşlarının (1999) çalışmalarında periodontal hastalık varlığı ile yaş (OR:3,5), artmış TG seviyesi (OR:8,6), artmış kolesterol seviyeleri (OR:7) ve *Porphyromonas gingivalis*'e karşı artmış serum antikor seviyeleri arasında istatistiksel

olarak önemli ilişki bulunmuştur. Aynı çalışmada normal bireylerde PMNL`lerden üretilen interlökin 1 β `nın TG seviyeleri üzerine etkileri değerlendirildiğinde, Porphyromonas gingivalis LPS`ine karşı PMNL`den üretilen IL-1 β `nin artmış TG seviyesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada OxLDL artışının gingival epitel hücrelerinde IL-8 sentezi artışına neden olduğu gösterilmiştir (Suzuki et al., 2010).

Noack ve arkadaşlarının (2000) yaptığı çalışmada 100 bireyde (BGT veya prediyabetik=56, 17=hiperlipidemi, 27=sağlıklı) periodontal hastalık klinik indeksleri, periodontal patojenlere karşı antikor düzeyleri ve bütün kan hücrelerinde zymosan/fMLP`e cevap olarak süperoksit üretimi değerlendirilmiştir. Bozulmuş lipid metabolizmasının bozulmuş glikoz toleransından farklı olarak periodontal hastalık için risk faktörü olduğu gözlenmiştir. Dahası hiperlipideminin fMLP`ye karşı bütün kan hücrelerinde aşırı enflamatuvar cevabı indüklediği gösterilmiştir. Hiperlipidemi veya hipergliseminin potansiyel rollerinin değerlendirildiği bir hayvan çalışmasında ise streptozotosin ile indüklenerek diyabet oluşturulan ratlar, domuz yağı ile beslenen sağlıklı ratlar ve domuz yağı ile beslenip, aynı zamanda lipid düşürücü ilaç verilen ratlar olmak üzere üç grup oluşturulmuştur. Sonuçlar analiz edildiğinde, hiperlipideminin hiperglisemiden farklı olarak, değişmiş monosit/makrofaj fenotipi ve bozulmuş sitokin ve büyüme faktörü doku cevabıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Doxey et al., 1998). Sonuç olarak hiperlipideminin doğal immun cevabı ve yara iyileşmesini değiştirerek periodontal hastalık enfeksiyonlarına normal mukozal direnci bozmada önemli faktör olabileceği gösterilmiştir.

Oksidatif stres parametrelerinden 8-hidroksideoksiguanosin değerlendirildiği diğer bir hayvan çalışmasında yüksek kolesterollü diyetle beslenen periodontitisli ratlarda sadece periodontitisli veya sadece yüksek kolesterollü diyet alan ratlara göre daha yüksek mitokondriyal 8-hidroksideoksiguanosin düzeyleri tespit edilmiştir (Tomofuji et al., 2006).

2.5. Metabolik Sendrom-Periodontitis

Metabolik sendrom komponentleriyle periodontitis arasındaki ilişki mekanizmalarından bahsedilirken MetS ve periodontal hastalık ilişkisindeki

mekanizmalara değinilmişti. Bu bölümde de MetS periodontitis ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalardan bahsedilecektir.

D`Aiuto ve arkadaşlarının (2008), 17 yaşından büyük, 13994 erkek ve kadın hastayı değerlendirdikleri çalışmada, 45 yaşından büyük, şiddetli periodontitisli hastalarda, periodontitisi olmayan bireylere göre 2,31 kat daha fazla MetS görülme riski olduğu gösterilmiştir. Metabolik sendrom tanısının gingival enflamasyonun %10 artışıyla 1,12 kat, periodontal cep oranının %10 artışıyla ise 1,13 kat arttığı gösterilmiştir.

Timonen ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çalışmada diyabetik olmayan, dişleri olan ve hayatında hiç sigara içmemiş, 30-64 yaşları arasında 2050 birey değerlendirildiğinde; MetS ile derinliği 4mm [göreceli risk (RR)-1,19] ve 6mm`yi aşan cep sayısı (RR-1,5) ve çürük diş sayısı (RR-1,25) arasında ilişki bulunmuştur. Bu sonuçlar MetS veya bazı komponentlerinin periodontal hastalık ile zayıf ilişkili olduğunu göstermektedir (Timonen et al.,2008).

Morita ve arkadaşlarının 2478 Japon işçiyi (2028 erkek,450 kadın, ortalama yaş=43,3) değerlendirdikleri çalışmada, VKİ, kan basıncı, TG, açlık kan şekeri ve HbA1c değerlerinin, periodontal cep derinliği 4mm veya daha fazla olan hastalarda, istatistiksel olarak önemli derecede arttığı gösterilmiştir. Gruplarda yaş, cinsiyet ve sigara alışkanlığı uyumlandığında, belirtilen metabolik komponentlerden iki tanesi yüksek olan bireylerde, hiçbirini yüksek olmayanlara göre, derin periodontal cep varlığı OO 1,8 bulunmuştur. Üç veya dört komponentin yüksek olduğu bireylerde, hiçbirini yüksek olmayan bireylere göre ise aynı OO 2,4 bulunmuştur. Bu bulgulara göre 20-60 yaş arası Japon işçilerde periodontal hastalık ve MetS arasında ilişki olduğu belirtilmektedir.

Shimazakive arkadaşlarının (2007) 584 Japon kadında yaptıkları çalışmada, MetS komponentlerinden çoğunu taşıyan bireylerde, hiçbirini taşımayanlara göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek OO`nda periodontal cep ve klinik ataçman kaybı bulunmuştur. Metabolik sendromun 4 veya 5 komponentini taşıyan bireylerde, cep derinliği ve klinik ataçman kaybı için OO sırasıyla 6,6 ve 4,2`dir. Bu sonuçlara göre, MetS periodontitis riskini arttırmaktadır ve MetS`un bir çok komponentini taşıyan bireylerde periodontal açıdan değerlendirme yapılmalıdır .

Li ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınlanan, metabolik sendromlu ve sistemik olarak sağlıklı bireylerin değerlendirildiği vaka-kontrol çalışmasında; yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı uyumlandığında ataçman kaybı ≥ 3 mm olan bölge sayıları $>0\%$ - 33% , $>33\%$ - 67% , $>67\%$ olan bireylerde MetS OO sırasıyla 6,9, 9,9, 15,6 olarak bulunmuştur. MetS'un 4 komponentini taşıyan bireylerde çoğu periodontal parametre yüksek olmasına rağmen, farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı bildirilmektedir. Sonuç olarak; bu çalışmada MetS ile kötü periodontal durum, periodontal hastalık ile MetS'un diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak birbirleriyle ilişkili bulunmuştur.

Orta yaşlı Fransız bireylerde yapılan bir çalışmada, MetS ve komponentlerinden insülin direncini belirlemede kullanılan HOMA indeksi ve periodontitis arasında istatistiksel olarak önemli ilişki gösterilmiştir. HOMA indeksi $CAL \geq 4$ mm, $CAL \geq 5$ mm ve $PD \geq 4$ mm olan diş sayısı arasında ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen veriler, metabolik bozukluklar ile periodontitis arasındaki ilişkide, insülin direncinin merkezi bir rol oynadığı bilgisini desteklemektedir. On sekiz yaşından büyük Koreli 1046 bireyde yapılan bir diğer çalışmada da, Fransızlarda olduğu gibi, periodontal hastalık ile MetS arasında ilişki bulunmuştur. (OO 1,7) Bu ilişkinin 65 yaşından büyük, erkek ve sigara içen bireylerde daha kuvvetli olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada, yüksek tansiyon ve yüksek açlık glikozuna sahip, MetS'lularda, diğer tiplerdeki MetS'lularla karşılaştırıldığında, periodontitis ile ilişkinin daha güçlü olduğu da belirtilmiştir (Han et al., 2010). Kore popülasyonunda yapılan diğer bir çalışmada ise MetS bireylerde periodontitis OO 1,55 rapor edilmiştir (Kwan et al., 2011).

Khader ve arkadaşlarının (2008), 78 MetS'lu ve 78 sistemik sağlıklı bireyde, periodontitis şiddetini $CAL \geq 3$ mm ve $PD \geq 3$ mm olan bölgelerin yüzdesi olarak belirledikleri çalışmada, MetS'lu bireylerde bu oranları istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulmuşlardır (Khader et al., 2008).

Kushiyama ve arkadaşlarının (2009) yaptıkları çalışmada, MetS'un komponentlerinden olan yüksek kan basıncı ve düşük HDL kolesterol seviyesi, CPI skoru ile ilişkili bulunmuştur. MetS'un üç veya daha fazla komponentini taşıyan bireylerde ise daha yüksek CPI skoru gözlenmiştir, yüksek kan basıncı ve düşük HDL için OO 2,13 ve 2,34'tür.

Andriankaja ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çalışmada ise, MetS`lu erkek bireylerde periodontal hastalık (ortalama PPD \geq 2,5) OO 1 iken, kadınlarda bu oran 2,1 olarak bulunmuştur. Bu sonuca göre, MetS ile periodontitis arasındaki ilişki, özellikle kadınlarda istatistiksel olarak olarak önemlidir.

Radyografik olarak alveoler kemik kaybının değerlendirildiği bir çalışmada MetS bireylerde orta (3-4mm) ve ilerlemiş (\geq 5mm) kemik kaybının, kemik kaybının minimal olduğu (1-2mm) veya hiç kemik kaybı olmayan duruma göre istatistiksel olarak önemli derecede fazla olduğu gösterilmiştir. Gruplar arasında sistemik enflamasyon açısından önemli fark gösterilememiştir (Nesbitt et al., 2010).

Oksidatif stresin her iki hastalığın patogenezinde de etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ohnishi ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınlanan çalışmalarında, MetS`lu deneysel periodontitis oluşturulan ratlarda, kontrol grubu ratlara göre hidrojen peroksit gibi ROT`nin arttığı, endotelial nitrik oksit sentetaz gibi antioksidanların ise azaldığı rapor edilmiştir.

Periodontal tedavinin, 16 MetS`lu ve 15 sistemik sağlıklı bireyin serum yüksek sensitiviteli CRP (hsCRP), total lökosit miktarı ve lipid profili üzerine etkilerinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada, MetS`lu grupta, periodontal tedaviyi takiben 2 ay sonra, ortalama serum CRP düzeyleri, total lökosit miktarı ve TG düzeylerinin istatistiksel olarak önemli ölçüde düştüğü bununla beraber serum HDL düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Sistemik sağlıklı grupta ise, serum parametrelerindeki değişimler istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Her iki grupta da serum düşük densiteli lipoprotein ve kolesterol seviyelerinin değişmediği bildirilmektedir. Çalışmada elde edilen sonuçlara göre, periodontal tedavinin hem MetS`lu hem de periodontal hastalıklı bireylerde serum hsCRP, total lökosit miktarı, TG ve HDL miktarlarını istatistiksel olarak önemli derecede etkileyerek, kardioprotektif etkisi olduğu da belirtilmiştir (Acharya et al., 2010).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grupları

Çalışmaya, sistemik yönden sağlıklı 99 birey ve MetS`lu 123 birey olmak üzere toplam 212 gönüllü birey dahil edildi.

Metabolik sendromlu bireyler Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran, MetS tanısı konmuş bireyler arasından seçildi. Hastalara MetS tanısı NCEP ATPIII kriterleri göz önüne alınarak konuldu.

Metabolik sendrom tanısı konulan bireylerden, periodontal muayene için gönüllü olan bireyler çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen MetS`lu bireylerin başka bir sistemik hastalığının olmamasına dikkat edildi.

Sistemik olarak sağlıklı grup, Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran ve, araştırmaya katılmayı kabul eden hastalar arasından seçildi. Sistemik sağlıklı gruba, MetS komponentlerinden herhangi birini taşımayan ve başka bir sistemik hastalığı da olmayan bireyler seçildi. Seçilen bireylerin MetS`lu grupla benzer sosyodemografik özelliklere sahip olmasına özen gösterildi.

Çalışma gruplarına seçilen bireylerin ağızlarındaki diş sayısının 10 dan az olmamasına (Saito et al., 2005) dikkat edildi. Dahil edilme kriterlerine uyan gönüllü bireylerden yazılı onam formu alındı.

Klinik periodontal kayıtlarda; cep derinliği (CD-cep tabanı ve serbest dişeti kenarı arasındaki mesafe), klinik ataçman seviyesi (KAS-mine sement sınırı ve periodontal cep tabanı arasındaki mesafe), sondlamada kanama (SK-Ainamo and Bay 1975), plak indeksi (Pİ-Silness and Loe 1964) ve gingival indeks (Gİ-Loe and Silness 1963), kalkulus indeksi (Kİ-Green and Vermillion 1960), çürük (ÇDS) ve eksik diş sayıları (EDS) değerlendirildi.

Periodontal kayıtlar tek bir araştırmacı tarafından alındı. Tüm periodontal ölçümlerde Williams periodontal sondu (Hu-Friedy Chicago, Illinois, USA) kullanıldı.

Çalışmaya alınan MetS`lu ve sistemik sağlıklı bireylerin periodontal hastalık şiddetinin belirlenmesinde Page ve Eke'nin 2007 yılında tanımladıkları kriterler kullanıldı.

Tablo 14. Periodontitis şiddeti.

HASTALIK KATEGORİSİ	KLİNİK TANIMLAMA	
	CAL	PD
ŞİDDETLİ PERİODONTİTİS	Tüm ağızda ≥ 2 ve interproksimal bölgede ≥ 6 mm klinik ataçman kaybı	Tüm ağızda ≥ 1 interproksimal bölgede ≥ 5 mm cep derinliği
ORTA ŞİDDETLİ PERİODONTİTİS	Tüm ağızda ≥ 2 veya interproksimal bölgede ≥ 4 mm klinik ataçman kaybı	Tüm ağızda ≥ 2 interproksimal bölgede ≥ 5 mm cep derinliği
AZ ŞİDDETLİ PERİODONTİTİS VEYA PERİODONTİTİS OLMAMASI	Ne orta dereceli ne de şiddetli periodontitis yok	

(Page and Eke 2007)

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verildi ve onay formu imzalatıldı. Araştırma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (**Toplantı tarihi:30/05/2011,Karar no:197**).

3.2. Periodontal Değerlendirme

3.2.1. Gingival İndeks (Gİ)

Dişetindeki enflamasyonu belirlemek amacıyla Loe ve Silness'in (1963) tanımladığı indeks kullanıldı. Gingival indekse göre;

- 0= Sağlıklı dişeti
- 1= Hafif iltihap varlığı: Hafif renk değişikliği ve hafif ödem, sondlamada kanama yok
- 2= Orta derecede iltihap varlığı: Kırmızılık, ödem ve parlaklık, sondlamada kanama yok
- 3= Şiddetli iltihap varlığı: Belirgin kırmızılık ve ödem, spontan kanamaya eğilim

Her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal, lingual yzeyinden alınan Gİ değerleri toplandıktan sonra aşağıdaki formüle göre hesaplama yapıldı.

$$G\ddot{I} = \text{Tüm dişlerdeki G\ddot{I} değeri toplamı} / \text{Mevcut diş sayısı} \times 4$$

3.2.2. Plak İndeksi (Pİ)

Plak lmnde Silness ve Le'nin (1964) tanımladığı indeks kullanıldı. Bu indekse göre;

- 0= Dişeti bölgesinde plak olmadığını,
- 1= Serbest dişeti kenarında ve komşu diş yzeyinde gözle görülemeyen, sadece sond ile fark edilebilen plak varlığını,
- 2= Dişeti cebi içerisinde ve dişeti kenarına komşu diş yzeyinde yoğun yumuşak eklenti varlığını,
- 3= Dişeti cebi içerisinde ve dişeti kenarına komşu diş yzeyinde gözle görülebilir yoğunlukta yumuşak eklenti varlığını gösterir.

Her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal, lingual yzeyinden alınan Pİ değerleri toplandıktan sonra aşağıdaki formüle göre hesaplama yapıldı.

$$P\ddot{I} = \text{Tüm dişlerdeki plak değeri toplamı} / \text{Mevcut diş sayısı} \times 4$$

3.2.3. Dişeti Kanama İndeksi (SK)

Dişetinde kanama varlığı Ainamo ve Bay'in (1975) tanımladığı indeksle belirlendi. Bu indekse göre, periodontal sond gingival sulkus içinde hafif bir basınç uygulanarak gezdirildiğinde kanamanın oluşması durumunda (+), kanamanın olmaması durumunda (-) değer verildi. Sonuç tüm ağız SK %'si olarak hesaplandı.

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

3.2.4. Periodontal Cep Derinliği (CD)

Bireylerin cep derinliği, altı noktadan (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual) Williams periodontal sondu (Hu-Friedy, Chicago, Illinois, USA) ile lld. Periodontal sond basınç uygulanmadan dişlerin uzun eksenine paralel olarak konumlandırılarak, dişeti kenarından periodontal cep tabanına olan mesafe belirlendi.

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

3.2.5. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)

Bireylerin KAS değeri, Williams periodontal sondu ile mine-sement sınırından periodontal cep tabanına olan mesafe ölçülerek saptandı. Her dişte altı noktadan (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual) ölçüm yapıldıktan sonra tüm ağız

için KAS değeri aşağıdaki formülle hesaplandı.

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

3.2.6. Kalkulus İndeksi (Kİ) (Green and Vermillion, 1960)

Derecelendirmesi şöyledir:

0: Hiç diştaşı yok

1: Supragingival diştaşı dişin açıkta kalan yüzünün 1/3`ünü örter.

2: Supragingival diştaşı dişin açıkta kalan yüzünün 1/3`ünden fazlasını örter fakat 2/3`ünü geçmez ve/veya küçük parçalar halinde subgingival diştaşları vardır.

3: Supragingival diştaşı dişin açıkta kalan yüzünün 2/3`ünden fazlasını örter ve/veya devamlı bir şerit halinde subgingival diştaşları vardır.

$$Kİ = \text{Tüm dişlerdeki kalkulus indeksi değerleri toplamı} / \text{Mevcut diş sayısı} \times 4$$

3.3. Metabolik Veriler

Çalışmaya dahil edilen MetS`lu ve sistemik sağlıklı bireylerin metabolik değerlendirilmeleri için, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye AD`da rutin kontrollerde değerlendirilen açlık kan şekeri, tansiyon, VKİ, bel çevresi, lipid profili (TG, HDL, LDL ve total kolesterol), kreatinin, alanin transaminaz (ALT) ve nefelometrik CRP değerleri kullanıldı. Tüm laboratuvar analizleri SDÜ Tıp Fakültesi Biyokimya AD. laboratuvarlarında yapıldı. Açlık kan şekeri, lipid profili (TG, HDL, LDL, total kolesterol), ALT ve kreatinin ölçümü Olympus AU 2700 (10.07.2001/RF.01-0006) biyokimya cihazıyla, CRP ölçümü ise Delta B Nefelometri (09.08.2004/RF.07-0023) cihazıyla yapıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, Windows'a uyumlu SPSS 15.0 programı ile yapıldı. Grupların dağılımları non-parametrik bir test olan One-sample Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Grupların karşılaştırılmasında parametrik olmayan veriler için χ^2 - testi, parametrik veriler için one-way ANOVA testi kullanıldı. Lojistik regresyon analizi MetS periodontitis ilişkisini değerlendirmek için kullanıldı.

Değerler yüzde, aritmetik ortalama \pm standart hata ve OO şeklinde verildi ve istatistiksel anlamlılık için; $p<0,05$, $p<0,01$ ve $p<0,001$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Çalışma Gruplarının Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması

Bu çalışmaya MetS' lu 123 birey ve sistemik sağlıklı (SS) 99 birey dahil edildi. Metabolik sendromlu bireylerin yaş ortalaması $49,81 \pm 10,21$ iken ; sistemik yönden sağlıklı bireylerin yaş ortalaması $47,86 \pm 6,27$ idi. Metabolik sendromlu gruba 63 kadın, 60 erkek birey dahil edilirken, SS gruba 48 kadın, 52 erkek dahil edildi. Grupların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak önemli fark yoktu ($p > 0,05$).

Tablo 15: Tüm bireylerin yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları.

GRUP	YAŞ ORTALAMASI	P	CİNSİYET		P
			KADIN	ERKEK	
MetS	$49,81 \pm 10,21$	$p > 0,05$	63	60	$p > 0,05$
SS	$47,86 \pm 6,27$		48	52	

Metabolik sendromlu grupta sigarayı bırakan birey sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek iken, sistemik olarak sağlıklı grupta sigara içenlerin sayısı yüksekti ($p \leq 0,01$). Gruplar arasında oral hijyen alışkanlıkları açısından da istatistiksel olarak önemli fark vardı. Metabolik sendromlu grupta dişlerini hiç fırçalamayan bireylerin yüzdeleri fazlayken, SS grupta düzenli olarak günde bir kere ve daha fazla sayıda dişlerini fırçalayanların yüzdeleri fazlaydı ($p < 0,05$) Gruplar arasında eğitim düzeyleri ($p > 0,05$) ve meslek dağılımları ($p > 0,05$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo 16).

Tablo 16: Grupların sigara, eğitim, meslek ve oral hijyen alışkanlıkları dağılımı.

		MetS	SS	P
SİGARA	İÇİCİ	12,2%	28,3%	p<0,01**
	BIRAKMIŞ	28,5%	16,2%	
	HİÇ İÇMEMİŞ	59,3%	55,6%	
EĞİTİM	OKUMAMIŞ	5,7%	2,0%	p>0,05
	İLKÖĞRETİM	52,8%	43,4%	
	ORTA	20,3%	21,2%	
	LİSANS	20,3%	30,3%	
	LİSANS ÜSTÜ	0,8%	3,0%	
MESLEK	ÇALIŞMIYOR	42,3%	31,3%	p>0,05
	TARIM İŞÇİSİ	2,4%	5,1%	
	İŞÇİ	15,4%	16,2%	
	MEMUR	32,5%	41,4%	
	SERBEST	7,3%	6,1%	
ORAL HİJYEN	FIRÇALAMIYOR	67,5%	50,5%	p<0,05*
	GÜNDE 1	23,6%	30,3%	
	GÜNDE 2 VE DAHA FAZLA	8,9%	19,2%	

*: Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) (χ^2 testi)

** : Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01) (χ^2 testi)

4.2. Çalışma Gruplarının Metabolik Verilerinin Karşılaştırılması

Grupların metabolik verileri değerlendirildiğinde MetS`un komponentlerinden sistolik/diastolik kan basıncı ortalama değeri, MetS`lu grupta SS gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Metabolik sendrom komponentlerinden obeziteyi belirlemede kullanılan verilerden bel çevresi, VKİ ve kilo ortalama değerleri de MetS`lu grupta SS olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). Bir diğer MetS alt grubu olan diyabet veya glukoz tolerans bozukluğunu belirlemede kullanılan açlık kan şekeri ortalamaları da MetS`lu grupta istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulundu ($p<0,001$). Metabolik sendromun komponentlerinden hiperlipidemiye belirlemede kullanılan TG ve total kolesterol değerleri MetS`lu grupta SS gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken, HDL değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$). Gruplar arasında LDL ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p\leq 0,12$). CRP ortalama değerleri, MetS`lu grupta SS gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17 :Gruplara ait metabolik veriler.

	Sistolik	Diastolik	Boy	Kilo	Bel Çevresi	VKİ	AKŞ
MetS (n=123)	135,65±19,01 ***	80,16±11,27 ***	162,01±10,08	83,36±13,79 ***	104,50±11,19 ***	32,10±5,54 ***	166,30±82,78 ***
SS (n=99)	114,55±9,61	72,42±8,09	163,83±8,35	72,05±9,76	87,89±8,04	26,72±2,85	91,06±6,37

***: MetS grubunda SS grubuna göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001) (t testi)

*: MetS grubunda SS grubuna göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) (t testi)

Tablo 17: Gruplara ait metabolik veriler(devami).

	Kreatinin	ALT	TRIG	TKOL	HDL	LDL	CRP
Mets (n=123)	1,07±1,08	28,17±14,58 ***	181,18±95,55 ***	203,62±40,40 ***	48,24±12,80 ***	116,92±35,01	7,71±15,03 *
SS (n=99)	1,15±1,54	21,85±8,99	107,06±31,96	185,15±22,81	54,93±9,74	110,94±21,72	4,34±3,77

***: MetsS grubunda SS grubuna göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) (t testi)

*: MetsS grubunda SS grubuna göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) (t testi)

4.3. Periodontal Parametrelerin Karşılaştırılması

4.3.1 Çalışma Gruplarının Periodontal Durumlarının Karşılaştırılması

Gruplara ait Gİ, Pİ, SK, Kİ, CD, KAS ve $4\text{mm} \leq \text{CD} < 6\text{mm}$ diş sayısı , $6\text{mm} \leq \text{CD} < 8\text{mm}$ diş sayısı, EDS ve ÇDS değerleri ortalamaları Tablo 18`de verildi. Gruplar arasında tüm ağıza ait peridontal parametreler değerlendirildiğinde; MetS`lu grupta, SS gruba göre SK yüzdeleri istatistiksel olarak önemli derecede yüksekti ($p < 0,05$) . Bunun aksine CD 6m ve üzerinde olan diş sayısı ortalamaları, MetS`lu grupta SS gruba göre daha düşüktü ($p < 0,05$). Gruplar arasında Gİ, Pİ, KAS, CD, Kİ ve derinliği 4-6 mm olan cep sayısı, EDS ve ÇDS değerleri ortalamaları açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Tablo 18. Gruplardaki bireylerde periodontal parametreler.

	Gi	Pi	SK	CD	KAS	KI	4mm≤ CD< 6mm diş sayısı	6mm≤ CD diş sayısı	EDS	ÇDS
MetS (n=123)	1,37±0,29	1,70±0,60	0,78±0,22*	2,50±0,59	2,96±0,87	0,32±0,39	6,69±5,52	1,19±3,06*	8,63±5,29	2,46±2,32
SS (n=99)	1,32±0,34	1,65±0,57	0,67±0,29	2,56±0,71	2,99±1,09	0,40±0,45	5,63±6,05	1,83±4,03*	8,01±5,29	1,79±1,90

*:Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı p<0,05(t testi)

4.3.1.1 Çalışma Gruplarında Periodontitis Şiddetinin Değerlendirilmesi

Metabolik sendromlu ve SS gruplarda belirlenen periodontitis şiddeti grup yüzdeleri ve gruplarını karşılaştırılmaları Tablo 19`da verildi. Her iki grupta da bireylerin büyük çoğunluğunda orta şiddetli ya da şiddetli periodontitis olduğu belirlendi. Gruplar arasında periodontitis şiddeti dağılımları açısından fark bulunmadı (p=0,527).

Tablo 19: Grupların periodontitis şiddeti dağılımları.

	MetS	SS	
Periodontitis Şiddeti	Hafif Periodontitis veya Periodontitis Yok	8,1%	12,1%
	Orta Şiddetli Periodontitis	43,9%	45,5%
	Şiddetli Periodontitis	48,0%	42,4%
P	p>0,05		

4.3.2. Cinsiyetlere Göre Grupların Periodontal Durumlarının Karşılaştırılması

4.3.2.1. Kadınlarda Periodontal Durumun Karşılaştırılması

Metabolik sendromlu ve SS kadınlarda Gİ, Pİ, Kİ, CD, KAS, Kİ ve $4\text{mm} \leq \text{CD} < 6\text{mm}$, $6\text{mm} \leq \text{CD}$, EDS ve ÇDS değerleri ortalamaları Tablo 20`de verildi. Gruplardaki kadın bireyler arasında tüm ağız peridontal parametreler değerlendirildiğinde MetS`lu kadınlarda SS kadınlara göre Gİ ($p < 0,05$) , SK % ($p \leq 0,001$) ve ağızdaki ÇDS ($p < 0,05$) ortalamaları istatistiksel olarak önemli derecede yüksekti. Pİ, CD, KAS, Kİ ve $4\text{mm} \leq \text{CD} < 6\text{mm}$, $6\text{mm} \leq \text{CD}$ ve EDS ortalamaları açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Tablo 20. Gruplardaki kadın bireylerde periodontal parametreler .

	Gi	Pi	SK	CD	KAS	Ki	4mm≤ CD <6mm diş sayısı	6mm≤ CD diş sayısı	EDS	ÇDS
MetS KADIN (n=63)	1,43±0,32 *	1,68±0,54	0,79±0,23 **	2,32±0,37	2,68±0,64	0,26±0,26	5,63±5,21	0,40±0,77	8,68±5,35	2,87±2,61 *
SS KADIN (n=48)	1,28±0,34	1,54±0,51	0,63±0,29	2,33±0,51	2,65±0,73	0,37±0,55	4,35±5,77	0,94±2,76	8,35±5,93	1,94±1,84

** : MetS grubunda SS grubuna göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı p<0,001 (t testi)

* : MetS grubunda SS grubuna göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı p<0,05(t testi)

Metabolik sendromlu ve SS kadınlarda periodontitis şiddeti dağılımı Tablo 21`de gösterilmektedir. Periodontitis şiddeti açısından gruptaki kadın bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) Her iki gruptaki bireylerin de çoğunlukla orta şiddetli periodontitisi olduğu belirlendi.

Tablo 21. Gruptaki kadın bireylerin periodontitis şiddeti yüzdeleri.

		MetS KADIN n=63 (%)	SS KADIN n=48(%)
Periodontitis Şiddeti	Hafif Periodontitis veya Periodontitis Yok	14,3	16,7
	Orta Şiddetli Periodontitis	47,6	58,3
	Şiddetli Periodontitis	38,1	25,0
P		$p>0,05$	

4.3.2.2 Erkeklerde Periodontal Durumun Karşılaştırılması

Metabolik sendromlu ve SS erkeklerde Gİ, Pİ,SK, CD, KAS, Kİ ve $4\text{mm}\leq\text{CD}<6\text{mm}$, $6\text{mm}\leq\text{CD}$, EDS ve ÇDS değerleri ortalamaları Tablo 22 `de verildi. Gruplardaki erkek bireyler değerlendirildiğinde tabloda verilen periodontal parametreler açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 22. Gruplardaki erkek bireylerde periodontal parametreler.

	GI	PI	SK	CD	KAS	KI	4mm≤ CD<6m m diş sayısı	6mm≤ CD diş sayısı	EDS	ÇDS
MetS	1,31±0,35	1,73±0,65	0,76±0,20	2,69±0,72	3,26±0,98	0,38±0,48	7,80±5,65	2,02±4,17	8,58±5,26	2,02±1,89
ERKEK (n=60)										
SS	1,36±0,25	1,75±0,62	0,71±0,29	2,77±0,81	3,31±1,26	0,43±0,34	6,82±6,12	2,67±4,81	7,69±4,65	1,65±1,96
ERKEK (n=51)										

Metabolik sendromlu ve SS erkek bireylerde periodontitis şiddeti dağılımı Tablo 23`de verildi. Periodontitis şiddeti açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Her iki grupta çoğunluğun şiddetli periodontitisi olduğu saptandı.

Tablo 23.Gruplardaki erkek bireylerin periodontitis şiddeti yüzdeleri.

	MetS Erkek n=60 (%)	SS Erkek n=51(%)
Periodontitis Şiddeti		
Hafif Periodontitis veya Periodontitis Yok	1,7	7,8
Orta Şiddetli Periodontitis	40,0	33,3
Şiddetli Periodontitis	58,3	58,8
P	$p>0,05$	

4.4.Periodontitis Şiddeti İle Metabolik Sendrom Komponentleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Çalışmamızda, periodontitis şiddetini belirlemede kullanılan sınıflandırmada ayrı olan orta ve şiddetli periodontitis grupları, MetS komponentleriyle aralarındaki ilişkiyi belirlemek için birleştirilerek tek grup haline getirilmiştir. Böylece orta ve şiddetli periodontitis ve hafif şiddetli periodontitisi olan ya da periodontitisi olmayan bireyler gruplaması yapılmıştır. Orta ve şiddetli periodontitis grubu ile hafif şiddetli ya da periodontitisi olmayan bireyler gruplarında MetS`u belirlemede kullanılan komponentlerin kötüleşmesi riski için belirlenen OO Tablo 24`de gösterilmiştir. Orta ve şiddetli periodontitis varlığında AKŞ`de artış riskinin 1,02 OO (%95 GA 1,00-1,04) ile arttığı görülmektedir.

Tablo 24. Orta ve şiddetli periodontitis varlığının metabolik parametreler üzerine etkisi.

		P değeri	OO	95% Güven Aralığı	
				Düşük	Yüksek
Orta ve Şiddetli Periodontitis Varlığı	AKŞ	0,044	1,02	1,00	1,04
	BEL	0,063	1,06	0,98	1,13
	BMI	0,033	0,86	0,75	0,99
	Diastolik	0,840	1,01	0,94	1,08
	Sistolik	0,658	0,99	0,95	1,04
	TG	0,489	1,0	0,99	1,00
	HDL	0,670	1,01	0,97	1,05

Tablo 25.MetS varlığının periodontal parametreler üzerine etkisi.

Metabolik Sendrom Varlığı	P	OO	%95 Güven Aralığı	
			DÜŞÜK	YÜKSEK
PI	0,92	0,97	0,54	1,73
Gİ	0,09	0,26	0,06	1,22
SK	0,04	14,18	2,37	84,63
KAS	0,97	1,01	0,58	1,76
Kİ	0,12	0,53	0,24	1,17
EDS	0,09	1,06	0,99	1,13
ÇDS	0,05	1,15	1,00	1,33
4mm≤CD<6mm	0,07	1,07	1,00	1,14
6mm≤CD	0,28	0,93	0,83	1,06
P şiddeti(2grup)	0,71	1,22	0,43	3,45

Metabolik Sendrom varlığının periodontal parametrelere etkisi Tablo 25'de gösterilmiştir. Buna göre MetS'lu grupta SS gruba göre SK% ve ÇDS'nda artış açısından OO sırasıyla 14,175 (p<0,05) ve 1,154 (p<0,05) olarak bulundu.

5. TARTIŞMA

Metabolik sendrom obezite, HT, bozulmuş glikoz toleransı veya diyabet, hiperinsülinemi ve dislipideminin (artmış TG ve azalmış HDL-C) kombinasyonu olarak tanımlanmıştır (Reaven, 1988). Metabolik sendromun her komponenti kardiovasküler hastalıklar (McGill et al.,2002, The DECODE Study Group, 2003, Eberly et al., 2003, Masley et al.,2006) için bağımsız risk faktörleri olmasına ek olarak; bir çok çalışmada bu komponentlerin sayısının artmasının kardiovasküler hastalık, inme ve ölüm riskini önemli derecede arttırdığı rapor edilmiştir. (Isomaa et al., 2001, Lakka et al., 2002, Friedlander et al 2007)

Metabolik sendromlu hastalarda, tipik olarak fibrinojen gibi koagülasyon faktörleri ve CRP gibi enflamatuar mediatörler artar. Bu pro-trombotik ve pro-enflamatuar mediatörler, kardiovasküler hastalık gelişme riskinin daha fazla artmasına neden olduğu ve MetS geliştiğinde hastalarda diyabet gelişme riskinin de önemli derecede arttığı bildirilmektedir (Friedlander et al 2007).

Bu metabolik bozuklukların temelini; aşırı kilo alımı, aşırı beslenme ve diğer kronik enflamatuar durumlardan kaynaklanan pro-enflamatuar durum oluşturmaktadır. Bu hipoteze göre TNF α gibi enflamatuar mediatörlerin artışı ile karakterize bu pro-enflamatuar durum, insülin direncini indükler, lipolizis sonucu oluşan serbest yağ asidi artışı vasıtasıyla enflamasyonu artırır ve insülinin antienflamatuar etkisini engeller. Ayrıca bu pro-enflamatuar durum, bir çok biyolojik mekanizmanın bozulmasını sağlayan oksidatif stres artışına da neden olabilir. İnsülin direncinin bu mekanizmalarla MetS`un bütün komponentleri arasındaki bağlantıyı da sağladığı bildirilmektedir (Bullon et al., 2009).

Periodontitis; patojenik bakteriyel mikrofloraya karşı oluşan aşırı gingival enflamasyonla karakterize, genelde yetişkinlerde gözlenen, yaygın, kronik enflamasyonla seyreden bir enfeksiyondur (Loesche and Grossman 2001, Gomez-Moreno G et al., 2007,Highfield 2009)). Periodontitisin, düşük düzey enflamasyon, dislipidemi, glikoz toleransı, prokoagulan durum ve endotelial disfonksiyonu gibi sistemik değişimlerle de ilişkili olduğu rapor edilmiştir (D`Aiuto et al ., 2008). Şiddetli periodontitisli bireyler, periodontitisi olmayanlara göre daha yüksek CRP, fibrinojen ve beyaz kan hücreleri değerlerine sahiptir. Periodontal tedavinin CRP,

IL-6, fibrinojen ve beyaz kan hücresi seviyelerini azalttığı ve endotelial disfonksiyonu düzelttiği rapor edilmektedir (Li et al., 2009).

Kohort ve vaka-kontrol çalışmalarında, periodontitisin endotelial disfonksiyon, ateroskleroz ve artan miyokard enfeksiyonu ve inme riski ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (Amar et al., 2003, Beck et al., 2001, Scannapieco et al 2003). Deneysel modellerde periodontal patojenlerin trombosit birikimi, köpük hücre oluşumu ve ateroskleroz plağı gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (Herzberg and Weyer 1998, Qi et al.,2003, Lalla et al., 2003). Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar periodontitisle vasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi göstermelerine rağmen, ateroskleroz için sosyoekonomik durum, sigara ve diğer klasik risk faktörlerinin de varlığı bu ilişkiyi karmaşıklştırmaktadır (Hujoel et al., 2000).

Metabolik sendrom ve periodontal hastalık arasındaki ilişkinin çift yönlü olduğu düşünülmektedir (Li et al., 2009). Obez bireylerde immün bozukluklar görüldüğü ve obezitenin periodontitis oluşumuna PAI-1 seviyelerini etkileyerek neden olabildiği bildirilmiştir (Shimomura et al., 1996). Adipoz dokudan, periodontal hastalıkta doku yıkımında önemli rol oynayan sitokinler ve prostaglandinler üretildiği saptanmıştır (Gemmell et al.,1997). Lipidler ve glikoz artışı da immün sistemi etkileyebilir. Obez ve hipertansif ratlarda, periodonsiyumu besleyen kan damarlarının duvarlarında hipertrofi ve hiperplazi görüldüğü rapor edilmiştir (Li et al., 2009). Obezite ile ilişkili olarak; tüketilen gıdaların bazı özellikleri anahtar enflamatuvar genlerin sentezini regüle edebileceği de bildirilmektedir (Kornman 2006). Tüm bu sonuçlar MetS`un periodontal hastalık oluşumunu etkileyebileceğine işaret etmektedir.

Bunların aksine periodontal hastalığın enfeksiyöz karakteri de MetS oluşumuna neden olabilir. Sistemik olarak sağlıklı ve periodontal hastalığı olan bireylerde; total kolesterol, LDL-C, TG ve kan glikoz seviyelerinin, periodontal hastalığı olmayan bireylere göre yüksek olduğu belirlenmiştir (Lösche et al., 2000). Periodontal bakteriler ve bunlara ait lipopolisakkarit gibi virülans faktörleri, periferik kan mononükleer hücrelerinden sitokin üretimini arttırabilir (Li et al., 2009). Lipopolisakkarit ve sitokinler, adipoz doku lipolizisini stimüle eder, hepatik lipojenez ve re-esterifikasyonu arttırır ve hepatik dislipidemi ve glikoz tolerans bozukluğuna neden olan insülin direncini indükler (Memon et al.,1998)

Periodontitis ile MetS ve komponentleri arasındaki ilişkiyi gösteren kanıtlar artarak çoğalmaktadır. Literatürde yapılan bir çok çalışmada periodontal cep, klinik ataçman kaybı, alveoler kemik kaybı ve periodontitis şiddeti artışı ile MetS arasında ilişki gösterilmiştir (Shimizaki et al., 2007, Khader et al.,2008, Kushiyama et al., 2009, Li et al.,2009). Bu çalışmaların aksine Borges ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadaki bulgular bu ilişkiyi desteklememektedir (Borges et al., 2007).

Bu çalışmada MetS`lu ve SS bireylerde periodontal ve metabolik durumların değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Literatürde WHO kriterlerinin bir modifikasyonu olan EGIR tanımlaması MetS periodontitis ilişkisinin belirlenmesinde kullanılmıştır (Timonen et al., 2010) Bu çalışmada da insülin direncinin diagnostik kriter olmasının avantaj olduğu belirtilmiştir. Ayrıca daha önceki çalışmalara göre EGIR tanımlaması ile MetS prevalansının daha düşük belirlenmesinin yalancı pozitif sonuç riskini azalttığı da belirtilmiştir. Çalışmamızda NCEP ATPIII (2002) tarafından belirlenen kriterler MetS tanısında kullanıldı. Metabolik sendrom periodontitis ilişkisini belirlemek için yapılan bir çok vaka-kontrol çalışmasında bu kriterler veya modifikasyonları kullanılmıştır (Shimizaki et al., 2007, D`Aiuto et al.,2008, Khader et al 2008, Morito et al., 2009, Li et al., 2009, Kushiyama et al., 2009, Benguigui et al., 2010, Han et al 2010, Nesbitt et al., 2010, Andriankaja et al., 2010). Buna göre insülin direncinin diagnostik olarak belirlenmesi zorunluluğu ortadan kaldırılarak; abdominal obezite, TG artışı, HDL kolesterol seviyesinde azalma, kan basıncı artışı ve açlık kan glikozu artışı şeklinde listelenen beş faktörden en az üç tanesinin olma zorunluluğu getirilmiştir. Günümüzde birçok organizasyon tarafından ortak olarak belirlenen kriterler ise; tanı için zorunlu herhangi bir komponentin olmaması, ATP III kriterlerindeki gibi listelenen beş faktörden en az üç tanesinin mevcut olması, bel çevresi haricinde diğer bütün komponentler için belirlenen tek bir referans değerinin olması ve bel çevresi için toplumlara özgü belirlenmiş referans değerlerinin kullanılmasıdır (Lee et al, 2007).

Periodontitis şiddetini belirlemede çalışmamızda Page ve Eke (2007) tarafından tanımlanan kriterler kullanılmıştır. D`Aiuto ve arkadaşları (2008) ile Benguigui ve arkadaşlarının (2010) MetS periodontitis ilişkisini belirlemek için yaptıkları çalışmalarda da, çalışmamıza benzer olarak, periodontitis şiddetini belirlemede bu

tanımlama kullanılmıştır. Periodontitis, CD ve KAS değerleri kullanılarak belirlenen, interproksimal bölgelerdeki hastalıktan etkilenme derecesi temel alınarak az, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmıştır. Bu tanımlama klinik pratikte kullanılan periodontitis tanı kriterlerine yakındır. Cep derinliği ve KAS`a göre, orta ve şiddetli periodontitis olgularının ayrılmasının, hastalığın belirlenmesi olasılığını arttırdığı, böylece klinikte periodontitis prevalansının hesaplanmasında da daha memnuniyet verici sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir (Benguigui et al., 2010). Bu tanımlamanın bir limitasyonu bukkal ve lingual bölgelerin kullanılmamasıdır (Li et al., 2009). Metabolik sendrom ve periodontitis arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik olarak yapılan çalışmalarda kullanılan diğer bir periodontitis şiddeti tanımlama yöntemi de WHO` a ait CPI kriterleridir. WHO kriterlerine (1997) göre her posterior bölgede iki diş, üst sağ santral kesici ve alt sol santral kesici olmak üzere on diş periodontal değerlendirme için seçilir. Bu değerlendirmede sadece belli dişlerin kullanılıyor olması, periodontitis prevalansının olduğundan daha az belirlenmesine neden olarak, yanlış- negatif sonuç olasılığını arttırabilir. Bu iki tanımlamanın yanı sıra CD, KAS ve radyografik alveoler kemik kaybı için çeşitli referans değerleri (örneğin $CD \geq 2,5mm$ orta-şiddetli periodontitis) kullanılarak periodontitis şiddetinin belirlendiği çalışmalar da literatürde mevcuttur (Shimizaki et al., 2007, Nesbitt et al., 2010, Andriankaja et al., 2010). Görüldüğü gibi periodontitis şiddetini belirlemek için kullanılan kriterler çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Bunun nedeni hafif, orta ve şiddetli periodontitis tanımlaması için ortak bir görüş bulunmamasıdır. Page ve Eke (2007) tarafından yapılan sınıflama günümüzde en fazla kabul gören sınıflamalardan bir tanesidir.

Çalışmamızda MetS`lu ve SS gruplar arasında yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları, eğitim seviyeleri ve mesleki dağılım açısından fark yoktur. Yapılan bir çok çalışmada da gruplar arasında yapılan periodontitis değerlendirmelerinde bu faktörler uyumlanmıştır (Timonen et al., 2010) Yaşın periodontal hastalık üzerine kümülatif etkisinin olması (Kocher et al., 2005) ve yapılan bir çalışmada (Morito et al., 2009) yaş artışıyla birlikte MetS komponentlerinin görülme olasılığının artması, çalışmamızda gruplar arasında yaş ortalamalarının benzer olarak seçilmesinin önemini göstermektedir.

Gruplar arasında cinsiyetlerin tüm grup içinde dağılımlarının benzer olması, çalışmamızda sonuçlara cinsiyetin etkisini azaltmaktadır. Han ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çalışmaya göre de, 45 yaşından büyük erkek bireylerde periodontal hastalık ile MetS arasında ilişki bulunmuştur. Çalışmaya alınan bireylerin eğitim durumları ve mesleki durumlarının benzer olması, bireylerin benzer sosyoekonomik düzeye sahip olduklarını gösterir. Bu da benzer bilinç düzeyindeki bireyleri karşılaştırma olanağı sağlamaktadır.

Çalışmamızdaki grupların sigara kullanım durumları arasında istatistik olarak önemli fark mevcuttu. Metabolik sendromlu grupta sigara kullanmayı bırakanların oranı yüksek iken, SS grupta sigara kullanan bireylerin oranları yüksekti. Sigara periodontitis için önemli bir risk faktörüdür, fakat MetS ve insülin direnci ile ilişkisi daha komplekstir (Palmer et al., 2005). Bir yandan nikotin, enerji harcanmasını stimüle eder ve doyumluk hissini artırır. Diğer yandan çok miktarda sigara tüketen bireylerde vücut ağırlığının, hiç içmeyen veya az miktarda sigara tüketenlere göre sıklıkla daha yüksek olduğu bildirilmekte ve bu kişilerde uygunsuz diyet ve düşük fiziksel aktivite gibi davranışların, kişinin kilo almasına neden olabileceği ileri sürülmektedir (Chiolo et al 2008). Ayrıca sigara kullanımının erken dönem glikoz metabolizması değişikliklerine neden olarak, insülin direnci ile sonuçlanabileceği de rapor edilmiştir (Fagard and Nilsson 2009). İnsülin direncini belirleme kullanılan HOMA indeksi değeri, sigara içen veya geçmişte sigara içmiş olan bireylerde periodontitisle ilişkili bulunurken, bu ilişki hiç sigara içmeyenlerde gösterilmemiştir. Benzer ilişki MetS ile de gözlenmemiştir (Benguigui et al 2010). Bu verilere dayanarak, sigara kullanımının insülin direnci ve periodontitis arasındaki bağlantıyı güçlendirebileceği de düşünülebilir. Bu açıdan, grupların sigara kullanım durumları arasındaki fark, çalışmamızın limitasyonlarından biri olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda gruplar arasında oral hijyen alışkanlıkları bakımından da istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Sistemik olarak sağlıklı grupta, günde 1 kere veya daha fazla sayıda dişlerini fırçalayan bireylerin oranı yüksek iken, MetS`lu grupta dişlerini hiç fırçalamayan bireyler çoğunlukta idi. Buna rağmen gruplar arasında Pİ ortalamaları açısından istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı. Bu durum iki şekilde açıklanabilir. Dişlerini günde 1 veya daha fazla sayıda fırçaladığını belirten bireyler, diş fırçalama tekniğini doğru uygulayamıyor olabilir. Bir diğer

açıklama da; MetS`lu bireyler Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye A.D `na rutin metabolik kontrolleri için gelen hastalar arasından ve çalışma için gönüllü olanlardan seçilirken, SS grubun ise Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi`ne diş ve dişeti şikayetleri için başvuran, çalışma için gönüllü hastalardan seçilmiş olması olabilir. Anamnez sırasında, diş tedavisi için başvuran bireylerin, metabolik kontrolleri için başvuranlara göre, dişlerini düzenli fırçaladıklarını söyleme eğiliminde olabilecekleri düşünülmektedir.

Çalışmamızda MetS`lu grupta, ATPIII kriterlerine göre MetS belirleme kriterleri olarak kullanılan AKŞ, bel çevresi, sistolik/diastolik kan basıncı ve TG değerleri SS gruba göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunurken, HDL kolesterol seviyesi istatistiksel olarak önemli derecede düşük bulunmuştur. Bu durum literatürdeki çalışmalarla da uyumlu (Li et al., 2009, Timonen et al., 2010) ve beklenen bir durumdur. Karaciğer fonksiyon enzimlerinden ALT seviyesi de MetS`lu grupta SS gruba göre yüksek bulunmuştur. Bu farklılığın nedeni hastaların MetS için kullandıkları, karaciğere etki edebilen ilaçlar olabilir.

Sistemik enflamasyon sonucu oluşan akut faz proteinlerinden CRP, obezite (Visser et al., 1999), insülin direnci (Marques-Vidal et al., 2002) ve MetS (Tamakoshi et al., 2003) ile ilişkilidir. Ayrıca periodontal hastalıklı bireylerin serum ve dişeti oluğu sıvısında CRP miktarının arttığı rapor edilmiştir (Linden et al., 2008). Çalışmamızda da MetS`lu grupta, SS gruba göre CRP düzeylerinin arttığı izlendi. Periodontitis şiddetinin gruplar arasında istatistik olarak farklılık anlamlı göstermemesi nedeniyle, CRP artışının, MetS`un içinde barındırdığı metabolik bozuluklar nedeniyle meydana gelebileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda gruplarda periodontitis şiddetine göre dağılımları şu şekildedir; MetS grupta hafif şiddetli periodontitisi olan ya da periodontitisi olmayan bireylerin yüzdesi 8,1, orta şiddetli periodontitisli bireylerin yüzdesi 43,9 ve şiddetli periodontitis yüzdesi 48,0 bulundu. Sistemik sağlıklı grupta ise şiddetli periodontitisi olan ya da periodontitisi olmayan bireylerin yüzdesi 12,1, orta şiddetli periodontitisli bireylerin yüzdesi 45,5 ve şiddetli periodontitis yüzdesi 42,4 tespit edildi. Çalışmamızla karşılaştırdığımızda, 13994 Amerikalı bireyin değerlendirildiği bir çalışmada MetS`lu grupta periodontitisi olmayan olmayan ya da hafif periodontitisi olan bireylerin yüzdeleri çalışmamıza göre daha yüksek bulunurken, orta ve şiddetli

periodontitis gruplarının yüzdesi çalışmamızdan düşük bulunmuştur (D'Aiuto et al., 2008). Ortalama CD 2,5 mm ve daha fazla olan bireyleri periodontal hastalığı olan bireyler (orta-şiddetli periodontitis) olarak değerlendiren bir çalışmada ise, MetS grupta orta ve şiddetli periodontitis oranı çalışmamıza göre düşük bulunmuştur (Andriankaja et al., 2010). Community periodontal index'e göre orta ve şiddetli periodontitis tanımlaması yapılan 1046 bireyin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise, MetS ve SS gruplarında, orta ve şiddetli periodontitis olan bireyler ile, hafif periodontitisi olan veya periodontitisi olmayan bireylerin yüzdeleri çalışmamızdan düşük bulunmuştur (Han et al 2010). Periodontitis prevalansının çalışmamızla farklı olarak belirlendiği bu çalışmaların ortak özelliği, çalışmaya dahil edilen birey sayılarının oldukça yüksek olmasıdır. Çalışmamıza göre daha az sayıda MetS ve SS bireyin alındığı ve ortalama CD ile KAS değerleri 3mm'den fazla olan bireyleri periodontal hastalığı olan bireyler (orta-şiddetli periodontitis) olarak kabul eden bir diğer çalışmada ise, her iki çalışma grubunda da bu oran çalışmamıza göre düşük rapor edilmiştir (Khader et al., 2008).

Çalışmamızda, MetS ve SS grupları arasında, periodontitis şiddeti dağılımları açısından fark bulunmamıştır. Literatürde çalışmamızla benzer veya farklı sonuçların elde edildiği çalışmalar mevcuttur. Çalışmamıza benzer sonuçların elde edildiği, 1315 Japon ve Brezilya'lı bireyin dahil edildiği bir çalışmada, MetS'lu grupta SS gruba göre periodontitis yüzdesi açısından fark bulunmamıştır (Borges et al, 2007).

Çalışmamızla farklı sonuçlar rapor eden, periodontitis şiddetini belirlemede Page ve Eke (2007) kriterlerinin kullanıldığı iki çalışmada ise; çalışmamızın aksine MetS'lu bireylerde şiddetli periodontitis görülme olasılığı artmıştır (D'Aiuto et al.,2008, Benguigui et al., 2010) Han ve arkadaşlarının yaptığı periodontitis şiddetinin CPI ile belirlendiği çalışmada; CPI skorlamasına göre periodontitisli olarak kabul edilen grupta, periodontitisi olmayan gruba göre, MetS prevalansının arttığı bildirilmektedir. Periodontitis şiddetini $KAS \geq 3mm$ ve $CD \geq 3mm$ olan diş sayısı oranları ile belirleyen diğer bir çalışmada ise, MetS'lu grupta bu oran daha yüksek bulunmuştur (Khader et al., 2008).

Çalışmamızda tüm ağız Pİ, Gİ, SK, CD, KAS, $4mm < CD \leq 6mm$, $6mm \leq CD$, Kİ eksik ve çürük diş sayıları ortalamaları da değerlendirilmiştir. Gingival indeks ortalamaları açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark

bulunmamıştır. Khader ve ark yaptığı çalışmada (2008) ise çalışmamızdan farklı olarak, Gİ ortalamaları her iki grupta da daha yüksek ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda MetS ve SS gruplarında Pİ ile tüm ağız plak miktarı ve Kİ ortalamaları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde yapılan MetS çalışmalarında tüm ağız plak miktarı ve Kİ ortalamalarının değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda CD ortalamaları değerlendirildiğinde, çalışmamızda MetS ve SS grupları arasında fark bulunmadı. Literatürde yapılan bir çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak MetS grupta CD ortalamaları daha yüksek ve SS sağlıklı grupta daha düşük olarak bulunmuştur. Ayrıca gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmektedir (Khader et al., 2008).

Çalışmamızda tüm ağız KAS ortalaması değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Metabolik sendromlu ve SS gruplarında KAS ortalamalarının değerlendirildiği ve MetS grupta KAS ortalamalarının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmaya göre, çalışmamızdaki ortalama değer daha yüksektir (Khader et al., 2008).

Tüm ağız SK yüzdeleri, MetS`lu grupta %78, SS grupta ise %67 olarak belirlendi. Sondlamada kanama yüzdeleri MetS grubunda SS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

Çalışmamızda daha önce de belirtildiği gibi yaş, cinsiyet ve eğitim seviyeleri benzer dağılım gösteren gruplarda çalışıldı. Metabolik sendromlu grupta, SS gruba göre, ağızdaki $4\text{mm} \leq \text{CD} < 6\text{mm}$ olan diş sayısı ortalamaları arasında fark bulunmazken, CD 6mm ve daha fazla olan diş sayısı ortalamaları daha az bulundu. Bu bulgu, Timonen ve arkadaşlarının (2010) 2050 bireyde yaptıkları çalışmadaki bulgulardan farklıdır. Çalışmamızla kıyaslandığında, bu çalışmada her iki grupta da CD 4mm`den ve 6mm`den yüksek olan diş sayısı ortalamaları düşüktür. Aynı zamanda bahsedilen çalışmada; yaş, cinsiyet ve eğitim seviyeleri uyumlanmış gruplarda, MetS ile CD 4mm`den ve 6mm`den fazla olan diş sayısı arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen birey sayısının bu çalışmada çok yüksek olması ve MetS diağnoz kriteri olarak EGIR sınıflandırılmasının kullanılması bu farklı sonuçları açıklayabilir.

Bireylerin üçüncü molarlar dahil eksik diş sayıları ortalamaları değerlendirildiğinde, MetS grupta EDS ortalamalarının 8,63 ve SS grupta 8,01 olduğu tespit edildi. Gruplar arasında eksik diş sayıları ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Literatürde Holmlund ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2007); hem MetS grupta hem de SS grupta, EDS çalışmamızdan yüksek bulunmuştur. Grupların EDS ortalama değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunduğu rapor edilmiştir. Bu farklılıkların nedeni; çalışmamızda gruplardaki bireylerin tüm ağız periodontal durumlarını ve periodontitis şiddetlerini doğru belirleyebilmek için çalışmaya en az 10 dişi olan bireylerin dahil edilmiş olması olabilir. Çalışmamızda kullanılan bu kriter, her iki grupta eksik diş sayıları ortalamaları açısından diğer çalışma ile farkın nedenini açıklayabilir.

Çalışmamızda bireylerin ÇDS ortalama değerleri; MetS grubunda 2,46, SS grubunda ise 1,79 olarak bulunmuştur. Çürük diş sayısı ortalaması MetS grupta, SS grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen, fark istatistiksel olarak önemli değildir. Timonen ve arkadaşlarının (2010) yaptıkları çalışmada, çalışmamızın aksine diş çürüğü ortalamaları daha düşük bulunmuştur ve bu çalışmada gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir. Bu farkın nedeni, diğer çalışmada MetS`u belirlemede, insülin direnci ve hipergliseminin tespitinin zorunlu olduğu, EGIR sınıflandırılmasının kullanılmış olması olabilir. Çünkü hiperglisemi ve insülin direnci, dental çürük oluşumunu predispoze eden dişeti oluşu sıvıdaki glikoz konsantrasyonu artışıyla ilişkili olabilir (Timonen et al., 2010). Bu sebeple bahsedilen çalışmada MetS komponentlerinden insülin direncinin, diğer MetS komponentlerine göre ağızdaki çürük diş sayısı ile olan ilişkisinin daha kuvvetlidir (Timonen et al., 2010).

Literatürde, cinsiyetin MetS-periodontitis ilişkisine etkisinin değerlendirildiği çalışmalar da yapılmıştır (Shimizaki et al, 2007, Li et al., 2009, Andriankaja et al.,2010) Çalışmamızda da, cinsiyetin MetS ile periodontitis ilişkisine etkisi değerlendirildi. Periodontitis şiddeti cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde kadınlarda; MetS`lu grupta hafif şiddetli periodontitisi olan veya periodontitisi olmayan kadınların yüzdeleri %14,3, orta şiddetli periodontitisi olan kadınların yüzdeleri %47,6 ve şiddetli periodontitisi olan kadınların yüzdeleri %38,1 olarak tespit edildi. Sistemik sağlıklı grupta ise hafif şiddetli periodontitisi olan veya

periodontitisi olmayan kadınların yüzdeleri %16,7, orta şiddetli periodontitisi olan kadınların yüzdeleri %58,3 ve şiddetli periodontitisi olan kadınların yüzdeleri %25,0 bulundu. Kadınlarda MetS`lu ve SS gruplar karşılaştırıldığında, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Erkeklerde ise; MetS`lu grupta hafif periodontitisi olan veya periodontitisi olmayan erkeklerin yüzdeleri %1,7, orta şiddetli periodontitisi olan erkeklerin yüzdeleri %40,0 ve şiddetli periodontitisi olan erkeklerin yüzdeleri %58,3 olarak bulundu. Sistemik sağlıklı grupta ise hafif periodontitisi olan veya periodontitisi olmayan erkeklerin yüzdeleri %7,8, orta şiddetli periodontitisi olan erkeklerin yüzdeleri %33,3 ve şiddetli periodontitisi olan erkeklerin yüzdeleri %58,8 tespit edildi. Erkeklerde de kadınlardaki gibi MetS`lu ve SS gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Periodontitis şiddetini, klinik ataçman değeri 3mm ve daha fazla olan bölge sayısı ve CD değeri 5mm ve daha fazla olan bölge sayısına göre belirleyen bir çalışmada, MetS grupta hem erkekler hem de kadınlarda, SS gruba göre CD ve KAS ortalamaları daha yüksek bulunmasına rağmen, sadece erkeklerde CD 5mm ve daha fazla olan bölge sayısının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmektedir. Aynı çalışmada, klinik ataçman kaybı 3mm ve daha fazla olan bölge sayısının; %33`den daha az, %33-%67arasında ve %67-%100 arasında olmasına göre sınıflandırılması sonucunda da, kadın ve erkeklerde MetS ve SS gruplar arasında cinsiyete göre fark olmadığı rapor edilmiştir (Li et al., 2009). Bu çalışma ile bizim çalışmamızın sonuçları arasındaki farklılık periodontitis şiddetini belirlemede kullanılan yöntemlerin farklı olmasından kaynaklanabilir.

Şiddetli periodontitis riski OO`nı belirleyen çalışmaların birinde, MetS komponentlerinden 3 ile 5 tanesini taşıyan kadın ve erkek bireylerde, taşımayanlara göre, periodontal hastalık OO erkeklerde 1.0 iken kadınlarda 2.1 olarak bulunmuştur (Andrianjaka et al., 2010). Shimizaki ve arkadaşlarının (2007) Japon kadınlarda yaptığı çalışmada ise, MetS komponentlerinin sayısının artışı ile CD ve klinik ataçman kaybı OO`nda da artış rapor edilmiştir. Kore popülasyonunda yapılan diğer bir çalışmada ise MetS bireylerde periodontitis OO 1,55 rapor edilmiştir (Kwan et al., 2011).

Çalışmamızda MetS`lu kadınlarda Gİ ortalamaları SS kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekken, erkeklerde gruplar arasında fark bulunmadı.

Cinsiyete göre Pİ ortalamaları açısından MetS ve SS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2009), erkeklerde ve kadınlarda Pİ ortalamalarının MetS grupta çalışmamıza göre daha yüksek olduğu görülmektedir ve bu çalışmada MetS ve SS gruplarda cinsiyete göre farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu bildirilmiştir.

Periodontal hastalığın ilk klinik bulgularından olan SK, yüzdelerinin kadınlarda; MetS grupta %79, SS grupta %63 olduğu saptandı. Kadınlarda gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Erkeklerde ise; SK yüzdeleri MetS grupta %76, SS grupta %71 olarak bulundu. Erkeklerde de SK yüzdeleri MetS grupta SS grubuna göre daha fazla olmasına rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde yapılan bir çalışmada ise, kadınlarda ve erkeklerde MetS`lu grupta kanama indeksleri bizim çalışmamızdan daha yüksek olmasına rağmen, sadece erkeklerdeki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu rapor edilmiştir (Li et al., 2009).

Çalışmamızda bireylerin tüm ağız CD ortalamaları, hem kadınlarda hem de erkeklerde SS grubunda MetS grubuna göre çok az yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı. Çalışmamızın aksine literatürdeki bir çalışmada kadınlarda ve erkeklerde CD ortalamaları MetS grupta SS grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasındaki fark sadece erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı olarak rapor edilmiştir (Li et al., 2009). Çalışmamızda KAS ortalamalarının, kadınlarda MetS, erkeklerde ise SS grubunda biraz yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Literatürdeki diğer bir çalışmada ise, hem kadınlarda hem erkeklerde KAS ortalamaları MetS grupta daha yüksek bulunmasına rağmen, gruplar arasındaki farkın çalışmamızda olduğu gibi, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (Li et al., 2009)

Çalışmamızda hem kadın hem de erkeklerde tüm ağız Kİ ortalamaları değerlendirildiğinde, SS grubunda (kadınlarda: $0,37\pm0,55$ erkeklerde: $0,43\pm0,34$) MetS grubundan (kadınlarda: $0,26\pm0,26$, erkeklerde: $0,38\pm0,48$) daha yüksek olmasına rağmen, gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çalışmamızda cinsiyete göre $4\text{mm} \leq \text{CD} < 6\text{mm}$ ile $\text{CD} \geq 6\text{mm}$ ve daha fazla olan diş sayısı ortalamaları değerlendirildiğinde, hem kadınlarda hem de erkeklerde $4\text{mm} \leq \text{CD} < 6\text{mm}$ diş sayısı MetS grupta daha yüksekken, $\text{CD} \geq 6\text{mm}$ ve daha fazla olan diş sayı ortalamaları SS grupta daha yüksek bulunmuştur. Ancak; bu farklar gruplar arasında hem kadınlarda hem de erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Bireylerin üçüncü molarlar dahil EDS ortalamaları cinsiyetlerde ayrı ayrı değerlendirildiğinde; kadınlarda MetS grubunda EDS ortalamaları 8,68 ve SS grubunda 8,35 iken, erkeklerde bu ortalama MetS grupta 8,58, SS grupta ise 7,69 olarak bulundu. Hem kadınlarda hem de erkeklerde, MetS grupta EDS ortalamaları daha yüksek olmasına rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Li ve arkadaşlarının (2009) yaptıkları çalışmada, EDS ortalamalarının MetS ve SS gruplarda, hem kadınlarda hem de erkeklerde çalışmamızdan daha düşük bulunmasına rağmen, gruplar arasındaki farkın çalışmamızdaki gibi istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda cinsiyete göre MetS ve SS gruplarda bireylerin ÇDS ortalamaları değerlendirildiğinde, hem kadınlarda hem de erkeklerde MetS grupta ÇDS daha yüksek tespit edildi. Ancak gruplar arasındaki fark sadece kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışmamızda MetS varlığının, periodontitis şiddeti ve periodontal parametrelere etkisini değerlendirmek için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Periodontal parametrelerden SK yüzdeleri, MetS grupta SS grubuna göre 14,18 (%95 GA 2,37-84,63, $p < 0,05$) OO`nda fazla bulundu. D`Auito ve arkadaşları (2008) ise; 13994 Amerikalı bireyde yaptıkları çalışmada dişeti kanamasındaki %10 artışın MetS OO`nı 1,12 kat arttırdığını rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda regresyon analiziyle belirlenen diğer bir ilişki ağızdaki çürük diş sayılarında tespit edilmiştir. Regresyon analizinde MetS grupta SS grubuna göre diş çürüğü riskinin 1,15 (%95 GA 1,00-1,33, $p \leq 0,05$) OO`nda artış gösterdiği belirlenmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde Timonen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; gruplarda yaş, cinsiyet, alkol tüketimi ve ağız hijyenini ile ilgili parametreler uyumlandığında, MetS grupta diş çürüğü OO`nın 1,25 kat arttığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda MetS komponentlerinden sadece AKŞ ile periodontitis şiddeti arasında ilişki bulunmuştur. Periodontitis varlığı açlık kan glukoz düzeylerini 1,02 OO (OO:1,02, GA:1,00-1,04, $p<0,05$) ile arttırmaktadır. Literatürdeki çalışmalarda; MetS komponentlerinden bir veya daha fazlasının periodontitis şiddeti ile ilişki olduğu gösterilmiştir (Hasegawa and Watase 2004, Nibali et al., 2007, Shimizaki et al., 2007, D'Aiuto et al.,2008, Kushiya et al., 2009, Morita et al., 2009, Andriankaja et al., 2010, Benguigui et al., 2010, Han et al., 2010, Nesbitt et al., 2010, Timonen et al., 2010). Fakat çalışmaların sonuçlarına göre, MetS komponentlerinden herhangi birinin periodontitis şiddeti ile ilişkili olduğuna dair ortak bir görüş belirlenememiştir.

Timonen ve arkadaşlarının (2010) yaptıkları çalışmada obezite [RR 1.38 (95% CI 0.90-2.12)] ve insülin direnci [RR 1.39 (95% CI 0.93-2.08)] ile CD 6 mm`den fazla diş sayısı arasında ilişki bulunduğu rapor edilmiştir. Periodontitis şiddetini radyografik kemik kaybı ile belirleyen Nesbitt ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çalışmada, şiddetli periodontitis ile abdominal obezite (OO 2.7, 95% GA 0.9–7.9, $p=0.07$) ve artmış kan basıncı (OO 2.1, 95% GA 0.9–4.8, $p=0.07$) arasında ilişki gösterilmiştir. Nibali ve arkadaşlarının (2007) yaptığı çalışmada ise şiddetli periodontitis grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek LDL, TKOL/HDL ve glikoz seviyesi tespit edilirken daha düşük HDL seviyesi tespit edilmiştir. Periodontal hastalık varlığını belirlemek için referans olarak ortalama CD 2,5 mm ve daha fazla olan bireylerin ele alındığı bir çalışmada, hem kadın hem de erkeklerde MetS komponentlerinden obezite ile periodontitis arasında ilişki gösterilmiştir (Andriankaja et al.,2010) Referans olarak, periodontal CD ortalaması 2mm ve daha fazla olan bireyleri periodontal hastalığı olan bireyler olarak değerlendiren çalışmada ise, bel çevresi, açlık kan şekeri, kan basıncı artışı ile birlikte HDL kolesterol seviyesinde azalma tespit edilmiştir (Shimizaki et al., 2007).

Page&Eke (2007) kriterlerine göre periodontitis şiddeti belirlenmiş diğer bir çalışmada ise, insülin direnci ile şiddetli periodontitis arasında ilişki gösterilmiştir (D'Aiuto et al., 2008). Yine bu kriterlere göre periodontitis şiddeti belirlenen başka bir çalışmada ise, periodontal hastalık şiddeti arttıkça bel çevresi, sistolik/diastolik kan basıncı, açlık kan şekeri ve HOMA indeksinde artış gösterilirken, HDL kolesterol seviyesinde azalma saptanmıştır (Benguigui et al., 2010).

Literatürde periodontitis şiddetini CPI indeksine göre belirleyen birçok çalışma mevcuttur. Han ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çalışmada, MetS`lu yüksek açlık glikoz düzeyleri ve HT`u olan bireylerde, MetS`un periodontitisle ilişkili olduğu, yüksek glikoz seviyesi olan MetS`lularda OO`nın 1,99, HT`u olan MetS`lularda 1,94 ve hem HT hem de yüksek glikoz seviyesine sahip MetS`lularda 2,19 olduğu bildirilmiştir. Diğer bir çalışmada ise şiddetli periodontal hastalık kodu alan bireylerde, daha yüksek sistolik/diastolik kan basıncı, açlık kan şekeri ve TG seviyesi tespit edilmiştir (Kushiyama et al., 2009). Morito ve arkadaşları (2009) ise periodontitisli bireylerde daha yüksek BMI (OO=1,6), kan basıncı (OO=1,2), TG (OO=1,3), açlık kan şekeri (OO=1,9) ve HbA1c (OO=2,0) seviyeleri rapor edilmiştir. Başka bir çalışmada ise periodontal cep prevalansı ile VKİ, kan basıncı ve açlık kan şekeri arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (Hasegawa and Watase 2004).

Çalışmamızın sonuçlarının bazı limitasyonları mevcuttur. Bunlar dahil edilen birey sayısının azlığı, sigara kullanımı ve oral hijyen alışkanlıkları açısından gruplar arasında farklılık olmasıdır. Çalışmamızın limitasyonları dahilinde, MetS ile SK ve ÇDS arasında ilişki bulundu. Ayrıca MetS komponentlerinden AKŞ ile orta ve şiddetli periodontitis varlığı arasında da ilişki belirlendi.

Çalışmamız ile diğer çalışmaların sonuçlarındaki farklılıklar; çalışmaların farklı toplumlarda yapılmış olması, MetS ve periodontitis belirlemede kullanılan kriterlerin farklılıkları, çalışma popülasyonlarının büyüklüklerindeki farklılıklar, çalışmalarda tüm predispozan faktörlerin kontrol altına alınmaması ve çalışma popülasyonlarındaki genetik ve davranışsal predispozan faktörlerin farklılığından kaynaklanabilir.

Metabolik sendrom ve komponentleri ile periodontal hastalık arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve bu ilişkinin mekanizmalarına tam olarak açıklık getirilebilmesi için, çeşitli toplumlarda yapılacak, geniş çalışma gruplarının uzun sürelerle takip edildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR

- Metabolik sendromlu ve SS bireyler arasında periodontitis şiddeti açısından fark bulunmadı.
- Cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadınlarda ve erkeklerde periodontitis şiddeti açısından fark yoktu.
- Cinsiyete göre değerlendirildiğinde; kadınlarda gruplar arasında periodontal parametrelerden Gİ, SK% ve ÇDS ortalamaları açısından istatistiksel fark mevcuttu. Erkeklerde ise tüm periodontal parametreler açısından gruplar arasında fark yoktu.
- Metabolik sendrom ile periodontal parametrelerden SK ve ÇDS arasında ilişki bulundu.
- Metabolik sendrom komponentlerinden AKŞ ile orta ve şiddetli periodontitis varlığı arasında ilişki bulundu.

ÖZET

Metabolik Sendromlu Bireylerde Periodontal Durumun Değerlendirilmesi

Metabolik sendrom (MetS) insülin direnci, obezite, hipertansiyon ve dislipidemi gibi kardiovasküler risk faktörlerini içeren bir sendromdur. MetS'da vasküler bozukluklar, proinflamatuvar ve protrombotik durumlar görüldüğü için periodontitisle ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmanın amacı metabolik sendromlu bireylerin periodontal durumunu değerlendirmektir.

Çalışmaya 123 MetS'lu birey ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 99 sistemik sağlıklı (SS) birey dahil edildi. Klinik periodontal parametre olarak plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondlamada kanama yüzdeleri (SK), periodontal cep derinliği (CD), klinik ataçman seviyesi (KAS), kalkulus indeksi (Kİ), $4\text{mm} \leq \text{CD} < 6\text{mm}$, $6\text{mm} \leq \text{CD}$ olan diş sayısı, çürük (ÇDS) ve eksik diş sayıları (EDS) kaydedildi. Ayrıca metabolik değerlendirme için açlık kan şekeri (AKŞ), tansiyon, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, lipid profili (trigliserit (TG), HDL, LDL ve total kolesterol (TK)), kreatinin, alanin transaminaz (ALT) ve nefelometrik CRP değerleri kullanıldı.

Çalışma grupları arasında periodontitis şiddeti açısından fark bulunmazken, periodontal parametrelerden SK MetS grubunda ve $6\text{mm} \leq \text{CD}$ diş sayıları ise SS grubunda yüksek bulundu ($p < 0,05$). Metabolik sendrom varlığının periodontal parametrelerden SK olasılıklar oranını 14,18 (GA:2,37-84,63, $p < 0,05$) kat, ÇDS olasılıklar oranı ise 1,15 (GA:1,00-1,33, $p \leq 0,05$) kat arttırdığı belirlendi. Metabolik sendrom komponentlerinden AKŞ ile orta ve şiddetli periodontitis varlığı arasında ilişki bulundu (OO:1,02, GA:1,00-1,04, $p < 0,05$).

Literatürde yapılan çalışmaların sonuçlarındaki çeşitlilikler nedeniyle; MetS ve periodontal hastalık ilişkisinin belirlenebilmesi için çeşitli toplumlarda, geniş popülasyonlu, longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: metabolik sendrom, kronik periodontitis, hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi

ABSTRACT

The Evaluation of Periodontal Status in Subjects with Metabolic Syndrome

Metabolic syndrome (MetS) is characterized by a group of metabolic conditions including obesity, insulin resistance, hypertension, and dyslipidemia, which comprise key risk factors for cardiovascular disease. Since MetS includes vascular disorders, proinflammatory and prothrombotic conditions, it is thought that it is associated with periodontitis. The aim of this study was to evaluate the periodontal status in subject with metabolic syndrome.

The study included 123 adults with MetS and 99 with systemically healthy (SH) who were matching with MetS group for sex and age. Bleeding on probing (BOP), gingival index (GI), plaque index (PI), clinical attachment loss (CAL), probing pocket depth (PD), the number of teeth having $4\text{mm} \leq \text{PD} < 6\text{mm}$, $6\text{mm} \leq \text{PD}$, the number of missing and carious teeth were recorded in all subjects. Additionally, fasting blood glucose, blood pressure, body mass index, waist circumference, lipid profile (triglyceride, HDL, LDL and total cholesterol), creatine, alanine transaminase and CRP (nephelometric) were determined for the metabolic evaluations.

Although there was no difference between study groups regarding the severity of periodontitis, the percent of bleeding on probing significantly higher in patients with MetS and the number of teeth having $6\text{mm} \leq \text{PD}$ was significantly higher in SH subjects ($p < 0,05$). The presence of MetS were associated with bleeding on probing [OR 14,18 (%95 CI 2,37-84,63), $p < 0,05$] and the number of decayed teeth [OR 1,15 (%95 CI 1,00-1,33), $p \leq 0,05$]. Fasting blood glucose which is metabolic syndrome components were associated with the presence of moderate/severe periodontitis.[OR 1,02 (%95 CI 1,00-1,04), $p < 0,05$]

Further longitudinal studies which include large study populations are needed for determination of the relationships between MetS and periodontitis.

Key words: metabolic syndrome, chronic periodontitis, hypertension, hyperlipidemia, hyperglycemia

KAYNAKLAR

Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Adams-Huet B, Grundy SM. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 1684–1693.

Abate N. Obesity and Cardiovascular Disease, Pathogenetic Role of the Metabolic Syndrome and Therapeutic Implications. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2000; 14: 154-174

Acharya A, Bhausar 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: 335-341

Andriankaja OM, Sreenivasa S, Dunford R, DeNardin E. Association between metabolic syndrome and periodontal disease. *Australian Dental Journal* 2010; 55: 252–259

Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975; 25: 229-35

Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2002; 29: 177-206

Alberti K G, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine. A Journal of the British Diabetic Association* 1998; 15: 539–553.

Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawskit EA. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol* 2003; 74: 610-615.

Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1245-1249.

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. *Immunology* 2007; 104: 20466-20471

American Academy of Periodontology. Diabetes and periodontal diseases (position paper). *Jperiodontol* 1999; 70: 935-949.

Andriankaja OM, Sreenivasa S, Dunford R, DeNardin E. Association between metabolic syndrome and periodontal disease. *Australian Dental Journal* 2010; 55: 252–259

Angeli F, Verdecchia P, Pellegrino C, Pellegrino RG, Pellegrino G, Prosciutti L. Association Between Periodontal Disease and Left Ventricle Mass in Essential Hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 488-492

Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4: 1-6.

Arnalich F, Lopez J, Codoceo R, Jimnez M, Madero R, Montiel C. Relationship of plasma leptin to plasma cytokines and human survival in sepsis. *The Journal of Infectious Diseases* 1999; 580: 908–911.

Ajwani S, Mattila KJ, Narhi TO, Tilvis RS, Ainamo A. Oral health status, C-reactive protein and mortality – a 10 year follow-up study. *Gerodontology* 2003; 20: 32–40

Awartani F, Atassi F. Evaluation of periodontal status in subjects with hyperlipidemia., *J Contemp Dent Pract* 2010; 11: 33-40

Bacic M, Plancak D, Granic M. CPITN assessment of periodontal disease in diabetic patients. *J Periodontol* 1988; 59: 816-22.

Bakris GL. *Optimal management of hypertension and obesity in the metabolic syndrome*. Access Medical Group Department of Continuing Medical Education Arlington Heights, Illinois, 2001.

Balkau B, Charles MA. European group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442-3.

Banihashemrad SA, Moeintaghavi A, Rafighdoost A. Relationship between cholesterol and triglyceride blood values and periodontal parameters in patients of Mashhad health center. *N Y State Dent J*. 2008;74: 65-66

Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. *Stroke* 2004; 35: 1421–1425.

Basta G, Schmidt AM, DeCaterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res* 2004; 63: 582-592

Baynes JW, Thorpe SR. Glycooxidation and lipoxidation in atherogenesis. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 1708-1716.

Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1816-1822.

Beck JD, Garcia R, Heiss G, Vokonas P, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67: 1123–1137

Belting CM, Hiniker JJ, Dummet CO. Influence of diabetes mellitus on the severity of periodontal disease. *J Periodontol* 1964; 35: 476-480.

Benguigui C, Bongard V, Ruidavets J-B, Chamontin B, Sixou M, Ferrie`res J, Amar J. Metabolic syndrome, insulin resistance and periodontitis: a cross-sectional study in a middle-aged French population. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 601–608

Berg AH, Combs TP, Du X, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947–953.

Bizzarro S, van der Velden U, ten Heggeler JM, Leivadaros E, Hoek FJ, Gerdes VE. Periodontitis is characterized by elevated PAI-1 activity. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 574–580.

Boden G, Lebed B, Schatz M, et al. Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects. *Diabetes* 2001; 50: 1612–1617.

Boesing F, Patiño J.S, da Silva V.R, Moreira E.A. The interface between obesity and periodontitis with emphasis on oxidative stress and inflammatory response. *Obes Rev* 2009; 10: 290-297.

Borges PK, Gimeno SG, Tomita NE, Ferreira SR. Prevalence and characteristics associated with metabolic syndrome in Japanese-Brazilians with and without periodontal disease (in Portuguese). *Cad Saude Publica* 2007; 23: 657-668

Braunwald E, Hauser S, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Harrison's principles of internal medicine. vol 2, 15th edition, USA., McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2109-2137, 2001

Browning LM, Jebb SA, Mishra GD, Cooke JH, O'Connell MA, Crook Ma et al., Elevated sialic acid, but not CRP, predicts features of the metabolic syndrome independently of BMI in women. *International Journal of Obesity* 2004; 28: 1004-1010.

Bruce CR, Carey AL, Hawley JA, Febbraio MA. Intramuscular heat shock protein 72 and heme oxygenase-1 mRNA are reduced in patients with type 2 diabetes: evidence that insulin resistance is associated with a disturbed antioxidant defence mechanism. *Diabetes* 2003; 52: 2338-2345.

Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG, Frostegard J, Klinge B. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *European Heart Journal* 2003; 24, 2099–2107.

Bullon P, Morillo JM, Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Newman HN, Battino M. Metabolic Syndrome and Periodontitis: Is Oxidative Stress a Common Link?. *J Dent Res* 2009; 88: 503-518

Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G., Diabetes and periodontal disease: a case-control study, *J Periodontol* 2005; 76: 418-425.

Ceriello A. Oxidative stress and glycemic regulation. *Metabolism* 2000; 49: 27-29.

Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediator of cardiovascular disease? *J Lipid Res* 2005; 46: 389–403.

Chang MK, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13043–13048.

Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *American Journal of Clinical Nutrition* 2008; 87: 801–809.

Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332: 1351-1362.

Chuang SF, Sung JM, Kuo SC, Huanf JJ, Lee SY Oral and dental manifestations in diabetic and non-diabetic uremic patients receiving hemodialysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99: 689–695.

Chu X, Newman J, Park B, Nares S, Ordonez G, Iacopino AM. In vitro alteration of macrophage phenotype and function by serum lipids. *Cell Tissue Res* 1999; 296: 331-337.

Clark CM, Lee DA. Prevention and treatment of complications of diabetes. *The New England Journal of Medicine* 1995; 332: 1210–1217.

Collen D. The Plasminogen (fibrinolytic) system. *Thromb Haemost* 1999; 82: 259-270

Collin HL, Uusitupa M, Niskanen L, Kontturi-Narhi V, Markanen H, Koivisto AM et al., Periodontal findings in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Journal of Periodontology* 1998; 69: 962–966

Correa FOB, Gonçalves D, Figueredo CMS, 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; 53-58.

Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, Luscher TF High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation* 1997; 96: 25-28.

Crespo J, Cayon A, Fernandez-Gil P, et al. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology* 2001; 34: 1158–1163.

Cutler CW, Iacopino AM, Periodontal Disease: Links with Serum Lipid, Triglyceride Levels? Review and New Data, *Journal of the International Academy of Periodontology* 2003; 5: 42-46

Cutler CW, Shinedling EA, Nunn M, Jotwani R, Byung-Ock K, Nares S, Association between periodontitis and hyperlipidemic: cause or effect?, *J Periodontal* 1999; 70: 1429-1434

D’Aiuto F, Ready D, Tonetti MS, Periodontal disease and C-reactive protein associated cardiovascular risk. *Journal of Periodontal Research* 2004; 39: 236–241.

D’Aiuto F, Sabbah W, Netuveli G, Donos N, Hingorani A.D, Deanfieldt J et al. Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S population-based survey, *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3989-3993

Dalla Vecchia CF, Susin C, Rösing CK, Oppermann RV, Albandar JM , Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. *J Periodontol* 2005; 76: 1721-1728

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: 1448-54.

Decode Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26: 688-696.

De Pablo MA, Ortega E, Gallego AM, Alvarez C, Pancorbo PL, Alvarez de Ci et al. Influence of diets containing olive oil, sunflower oil or hydrogenated coconut oil on the immune response of mice. *J Clin Biochem Nutr* 1998; 25: 11-23.

De Pergola D, Pannacciulli N. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 899-904.

Desvarieux M, Demmer R T, Jacobs D R , Rundek T, Boden-Albala B, Ralph L S et al., Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST), *Journal of Hypertension* 2010, 28: 1413–1421

Doxey DL, Cutler CW, Iacopino AM, Diabetes prevents periodontitis-associated increases in gingival platelet-derived growth factor β and interleukin 1β in a rat model, *Journal of Periodontology* 1998; 69: 113-119

Dumitrescu AL, Kawamura M, Involvement of psychosocial factors in the association of obesity with periodontitis, *Journal of Oral Science* 2010; 52: 115-124

Eberly LE, Stamler J, Neaton JD, Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting, to fatal and nonfatal coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1077-1083.

Ebersole J L, Holt S C, Hansard R, Novak M. J, Microbiologic and Immunologic Characteristics of Periodontal Disease in Hispanic Americans With Type 2 Diabetes, *J Periodontol* 2008; 79: 637-646.

Egan BM, Grene EL, Goodfriend TL. Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens* 2001; 14: 116-125

Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y. et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9: 237-52.

Ekuni D, Yamamoto T, Koyama R, Tsuneishi M, Naito K, Tobe K. Relationship between body mass index and periodontitis in young Japanese adults. *J Periodont Res* 2008; 43: 417-421.

Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ, Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* 1991; 62: 123-31.

Esposito K, Giugliano D. The metabolic syndrome and inflammation: association or causation?. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis* 2004. 14: 228-232.

Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High BloodCholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2487

Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction? *Diabetes* 2003; 52: 1-8.

Fagard RH, Nilsson PM. Smoking and diabetes-The double health hazard!. *Primary Care Diabetes* 2009; 3, 205-209.

Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-919.

Feingold KR, Grunfeld C. Tumor necrosis factor alpha stimulates hepatic lipogenesis in the rat in vivo. *J Clin Invest* 1987; 80: 184-190.

Fentoğlu Ö, Köroğlu BK, Kara Y, Doğan B, Yılmaz G, Sütçü R et al., Serum lipoprotein associated phospholipase A₂ and C-reactive protein levels in association with periodontal disease and hyperlipidemia, *J Periodontol* 2011; 82: 350-359

Fentoğlu Ö, Öz G, Taşdelen P, Uskun E, Aykaç Y, Bozkurt FY, Periodontal status in subjects with hyperlipidemic, *J Periodontol* 2009; 80: 267-273.

Ferranti SD, Gauverau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalance of metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 110: 2494-2497.

Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-7.

Franek E, Klamczynska E, Ganowicz E, Blach A, Budlewski T, Gorska R. Association of Chronic Periodontitis With Left Ventricular Mass and Central Blood Pressure in Treated Patients With Essential Hypertension. *Am J Hypertens* 2008; 1-5

Friedlander AH, Weinreb J, Friedlander I, Yagiela JA. Metabolic syndrome pathogenesis, medical care and dental implications. *J Am Dent Assoc* 2007; 138: 179-187

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.

Fukushima R, Saito H, Taniwaka K. Different roles of IL-1 and TNF on hemodynamics, amino acid metabolism in dogs. *Am J Physiol* 1992; 262: 275-281.

Furukawa T, Wakai K, Yamanouchi K, Oshida Y, Miyao M, Watanabe T, Sato Y., Associations of periodontal damage and tooth loss with atherogenic factors among patients with type 2 diabetes mellitus, *Intern Med* 2007; 46: 1359-64.

Ganong WF. *Tıbbi Fizyoloji*. 20. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 183-187, 2002

Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol* 2000 1997; 14: 112-143

Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama YA. Proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol* 2005; 76: 2075–2084

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: 2075-84.

Ginsberg HN, Huang LS. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7: 325–331

Gomes MAB, Rodrigues FH, Afonso-Cardoso SR, Buso AM, Silva AG, Favoreto S Jr, Souza MA. Levels of immunoglobulin A1 and messenger RNA for interferon γ and tumor necrosis factor α in total saliva from patients with diabetes mellitus type 2 with chronic periodontal disease, *J Periodont Res* 2006; 41: 177-183.

Gomez-Moreno G, Cutando-Soriano A, Arana C, Galindo P, Bolanos J, Acuna-Castroviejo D, Wang HL. Melatonin expression in periodontal disease. *J Periodontal Res*. 2007; 42: 536-540.

Greene J, Vermillion JR, The oral hygiene index: A method for classifying oral hygiene status, *J Am Dent Assoc* 1960; 61: 172

Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol* 1998; 3: 51-61

Grundy SM., Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome, Definition of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-2752.

Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. 11. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 583-590, 2007

Gupta Abhishek, Gupta Vani, Metabolic syndrome: What are the risks for humans?, *BioScience Trends* 2010; 4: 204-212.

Haffajee AD, Socransky SS, Relation of body mass index, periodontitis and *Tannerella forsythia*, *J Clin Periodontol* 2009; 36: 89-99

Han DH, Lim SY, Sun BC, Paek DM, Kim HD. Visceral fat area-defined obesity and periodontitis among Koreans. *J Periodontol* 2010; 37: 172-179.

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 Shihwa-Banwol Environmental Health Study. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 609-616.

Han TS, Satar N, Williams K, Gonzales-Villalpando C, Lean MEJ, Haffner S M. Metabolic Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 2016-2021.

Harmel, A.P., Berger, D.N., Clinical Implications of the Metabolic Syndrome, *www.medscape.com*. 2004.

Hasegawa T, Watase H, Multiple risk factors of periodontal disease: a study of 9260 Japanese non-smokers, *Geriatrics and Gerontology International* 2004; 4: 37–43

Hatch J, Shinkai R, Sakai S, Rughm JD, Paunovich ED. Determinants of masticatory performance in dentate adults. *Arc Oral Biol* 2001, 46: 641–648.

Hatemi HH. *Metabolik sendrom, diyabetik dislipidemi ve tedavi önerileri*. İstanbul, Nobel İlaç A. Ş. Yayını, 2005: 31-8

Herrera D, Roldan S, Sanz M. The periodontal abscess: a review. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 377-86

Herzberg MC, Weyer MW. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. *Ann Periodontol* 1998; 3: 151-60.

Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Australian Dental Journal* 2009; 54: 11–26

Hofmann MA, Drury S, Fu C, Qu W, Taguchi A, Lu Y, et al. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell* 1999; 97: 889–901

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: 1173-1178.

Hopkins GJ, Barter PJ. Role of triglyceride-rich lipoproteins and hepatic lipase in determining the particle size and composition of high density lipoproteins. *J Lipid Res*. 1986; 27: 1265–1277

Horowitz JF, Klein S. Whole body and abdominal lipolytic sensitivity to epinephrine is suppressed in upper body obese women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000; 278: 1144–1152.

Hotamisligil GS. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 23-27

Hughes FJ, Syed M, Koshy B, Marinho V, Bostanci N, McKay IJ et al. Prognostic factors in the treatment of generalized aggressive periodontitis: I. Clinical features and initial outcome. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 663-670

Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA* 2000; 284: 1406-10.

International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689.

Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F, Boden G. Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and I κ B α . *Diabetes* 2002; 51: 2005–2011.

Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H. The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor- α and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol* 2001; 72: 774–778

Jenkins AJ, Best JD, Klein RL, Lyons TJ. Lipoproteins, glycooxidation and diabetic angiopathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20: 349-368.

Johnson RB, Serio FG. Leptin within healthy and diseased human gingiva. *Journal of Periodontology* 2001; 72: 1254–1257.

Jovinge S, Ares M, Kallin B, Nilsson J. Human monocytes/macrophages release TNF- α in response to ox-LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1573-1579.

Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE. PAI-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost* 2003. 1: 1575-1579.

Kapp J M., Boren S A, Yun S, LeMaster J, Diabetes and Tooth Loss in a National Sample of Dentate Adults Reporting Annual Dental Visits, Preventing Chronic Disease Public Health Research, *Practice and Policy* 2007; 4: 1-8

Karjalainen S, Vanhamaki M, Kanto D, Kossi L, Sewon L, Salo M .Long-term physical inactivity and oral health in Finnish adults with intellectual disability. *Acta Odontol Scand* 2002; 60: 50-55.

Karthikeyan BV, Pradeep AR. Gingival crevicular fluid and serum leptin: their relationship to periodontal health and disease. *J Clin Periodontol* 2007a; 34: 467–472.

Karthikeyan BV, Pradeep AR. Leptin levels in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. *J Periodont Res* 2007b; 42: 300–304.

Katz J, Bhattacharyya I, Farkhondeh-Kish F, Perez FM, Caudle RM, Heft MW:Expression of the receptor of advanced glycation end products in gingival tissues of type 2 diabetes patients with chronic periodontal disease: a study utilizing immunohistochemistry and RT-PCR, *J Clin Periodontol* 2005; 32: 40–44

Katz J, Flugelman MY, Goldberg A, Heft M. Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Periodontol* 73: 494-500

Kaur G, Holtfreter B, Rathmann W, Schwahn C, Wallaschofski H, Schipf S, Nauck M, Kocher T. Association between type 1 and type 2 diabetes with periodontal disease and tooth loss. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 765–774

Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: 745-751.

Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115: 500–503

Kıran M, Arpak N, Ünsal E, Erdoğan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 266-272

Kinane DF. Aetiology and pathogenesis of periodontal disease. *Ann R Australas Coll Dent Surg* 2000; 15: 42-50.

Kirk EP., Klein S., Pathogenesis and Pathophysiology of the Cardiometabolic Syndrome, *J Clin Hypertens* 2009; 11: 761–765.

Khader YS, Bawadi HA, Haroun TF, Alomari M, Tayyem RF, The association between periodontal disease and obesity among adults in Jordan. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 18-24.

Khader Y, Khassawneh B, Obeidat B, Hammad M, El-Salem K, Bawadi H et al. Periodontal status of patients with metabolic syndrome compared to those without metabolic syndrome, *J Periodontol* 2008; 79: 2048-2053.

Kocher T, Schwahn C, Gesch D, et al. Risk determinants of periodontal disease-an analysis of the Study of Health in Pomerania (SHIP 0). *J Clin Periodontol* 2005; 32: 59-67

Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635-643.

Koyama H, Shoji T, Yokoyama H, Motoyama K, Mori K, Fukumoto S, et al. Plasma level of endogenous secretory RAGE is associated with components of the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2587-2593.

Kornman KS. Interleukin 1 genetics, inflammatory mechanisms, and nutrigenetic opportunities to modulate diseases of aging. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 475-483

Kushiya M, Shimazaki Y, Yamashita Y, Relationship Between Metabolic Syndrome and Periodontal Disease in Japanese Adults, *J Periodontol* 2009; 80: 1610-1615.

Kwan YE, Ha JE, Paik DI, Jin BH, Bae KH, The relationship between periodontitis and metabolic syndrome among a Korean nationally representative sample of adults, *J Clin Periodontol* 2011; 38: 781-786

Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. (2002). The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *J Am Med Assoc* 288: 2709- 2716.

Lalla E, Kaplan S, Yang J, Roth GA, Papapanou PN, Greenberg S. et al. Effects of periodontal therapy on serum C-reactive protein, sE-selectin, and tumor necrosis factor- α secretion by peripheral blood-derived macrophages in diabetes. A pilot study, *J Periodont Res* 2007; 42: 274-282

Lalla E, Lamster IB, Drury S, Fu C, Schmidt AM, Hiperglycemia, glycooxidation and receptor for advanced glycation end products: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis, *Periodontology* 2000. 2000; 23, 50-62

Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA, Bucciarelli L, Jerud AP, Tucker S et al. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1405-11

Lalla E, Park DB., Papapanou PN, Oral Disease Burden in Northern Manhattan Patients With Diabetes Mellitus, *Am J Public Health*. 2004; 94: 755–758

Lanza-Jacoby S, Tabares A. Triglyceride kinetics, tissue lipoprotein lipase, and liver lipogenesis in septic rats. *Am J Physiol* 1990; 258: 678-685.

Lee SY, Park HS, Kim D J, Han JH, Kim SM, Cho GJ et al. Appropriate waist circumference cutoff points for central obesity in Korean adults. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007; 75: 72–80.

Leite CLA, Redins CA, Vasquez EC, Meyrelles SS, Experimental-Induced Periodontitis is Exacerbated in Spontaneously Hypertensive Rats, *Clinical and Experimental Hypertension* 2005; 6: 523–531

Leong P, Tumanyan S, Blicher B, Yeung A, Joshipura K. Periodontal disease among adult, new-immigrant, Chinese Americans in Boston with and without diabetes – a brief communication. *J Pub Health Dent* 2007, 67: 171–173

Li J, Schmidt AM. Characterization and functional analysis of the promoter of RAGE, the receptor for advanced glycation endproducts. *Journal of Biological Chemistry* 1997; 272: 16498–16506.

Linden GJ, McClean K, Young I, Evans A, Kee F. Persistently raised C-reactive protein levels are associated with advanced periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* 2008; 35: 741–747.

Linden G, Patterson C, Evans A, Kee F. Obesity and periodontitis in 60–70-year-old men. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 461–466

Lindhe J, Ranney R, Lamster I, et al. Consensus report: periodontitis as a manifestation of systemic diseases. *Ann Periodontol* 1999; 4: 64.

Li P, He L, Sha Y, Luan Q, Relationship of Metabolic Syndrome to Chronic Periodontitis, *J Periodontol* 2009; 80: 541-549

Listgarten MA, Schifter CC, Laster L. 3-year Longitudinal Study of the Periodontal Status of an Adult Population with Gingivitis, *J Clin Periodontol* 1985; 12: 225-238.

Lopes-Virella MF. Interactions between bacterial lipopolysaccharides and serum lipoproteins and their possible role in coronary heart disease. *Eur Heart J* 1993; 14: 118-124.

Lowe GD, Rumley A, Sweetnam PM, Yarnell JW, Rumley J. Fibrin Ddimer, markers of coagulation activation and the risk of major ischaemic heart disease in the caerphilly study. *Thrombosis and Haemostasis* 2001; 86: 822–827.

Löe H., Silness j. Periodontal disease in pregnancy. Prevalence and severity. *Acta Odontol* 1963; 21: 533-551

Löesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Rev.* 2001; 14: 727-752

Lösche 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: 537–541.

Machado ACP, Quirino MRS, Nascimento LFC, Relation between chronic periodontal disease and plasmatic levels of triglycerides, total cholesterol and fractions, *Braz Oral Res* 2005; 19: 284-289

Maddux BA, See W, Lawrence JC Jr, Goldfine AL, Goldfine ID, Evans JL. Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in L6 muscle cells by micromolar concentrations of α -lipoic acid. *Diabetes* 2001; 50: 404-410.

Mandell RL, DiRienzo J, Kent R, Joshipura K, Haber J. Microbiology of healthy and diseased periodontal sites in poorly-controlled insulin dependent diabetics, *J Periodontol* 1992; 63: 274-279

Marín NP, Rodríguez JPL, Solís CEM, Loyola APP, Macías JFR, Rosado JCO, Caries, periodontal disease and tooth loss in patients with diabetes mellitus types 1 and 2, *Acta Odontol* 2008; 21: 35-41

Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol* 1999; 4: 7-19

Marques-Vidal P, Mazoyer E, Bongard V, Gourdy P, Ruidavets JB, Drouet L et al. Prevalence of insulin resistance syndrome in southwestern France and its relationship with inflammatory and hemostatic markers. *Diabetes Care* 2002; 25: 1371–1377

Mashimo PA, Yamamoto Y, Slots J, Park BH, Genco RJ. The periodontal microflora of Juvenile diabetics. Culture, immunofluorescence and serum antibody studies. *J Periodontol* 1983; 54: 420-430

Masley SC, Phillips SE, Schocken DD. Blood pressure as a predictor of cardiovascular events in the elderly: the William Hale Research Program. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 392-397.

Matsuzawa-Nagata N, Takamura T, Ando H, Nakamura S, Kurita S, Misu H, et al. Increased oxidative stress precedes the onset of high-fat diet-induced insulin resistance and obesity. *Metabolism* 2008; 57: 1071-1077.

Mattout C, Bourgeois D, Bouchard P. Type 2 diabetes and periodontal indicators: epidemiology in France 2002–2003. *J Periodont Res* 2006; 41: 253–258

Mattila KJ. Dental infections as a risk factor for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14: 51–53.

McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002; 105: 2712-2718.

Mealey BL, Periodontal disease and diabetes. A two-way street, *J Am Dent Assoc* 2006 ; 137: 26-31

Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal disease. *J Periodontol* 2006; 77: 1289–1303

Memon RA, Feingold KR, Moser AH, Fuller J, Grunfeld C, Regulation of fatty acid transport protein and fatty acid translocase mRNA levels by endotoxin and cytokines, *Am J Physiol* 1998; 274: 210-217

Merchant AT, Pitiphat W, Rimm EB, Joshipura K. Increased physical activity decreases periodontitis risk in men. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 891-898.

Meurman JH, Sanz M, Janket SJ. Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15:403–413.

Miley DD, Terezhalmly GT. The patient with diabetes mellitus: etiology, epidemiology, principles of medical management, oral disease burden, and principles of dental management. *Quintessence Int* 2005; 36: 779-95.

Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR: Metabolic Syndrome: Definition, Pathophysiology, and Mechanism. *Am Heart J* 2005; 149, 33-45.

Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S. Effect of sex and obesity on basal VLDL-triacylglycerol kinetics. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 573–579.

Mittendorfer B, Liem O, Patterson BW, et al. What does the measurement of whole-body fatty acid rate of appearance in plasma by using a fatty acid tracer really mean?. *Diabetes* 2003; 52: 1641–1648.

Monteiro R, Azevedo I, Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome Mediators of Inflammation. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 1-10

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. *J Dent Res* 2011; 90: 199

Morita T, Ogawa Y, Koji T, Nishinoue N, Sasaki Y, Motohashi M et al Association Between Periodontal Disease and Metabolic Syndrome American Association of Public Health Dentistry 2009; 69: 248-253

Nam SC, Lee WM, Jarmolych J, Lee KT, Thomas WA. Rapid production of advanced atherosclerosis in swine by a combination of endothelial injury and cholesterol feeding. *Exp Mol Pathol* 1973; 18: 369-379.

Natali A, Ferrannini E: Hypertension, Insulin Resistance, and The Metabolic Syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 417-429

Nelson RG. Periodontal disease and diabetes. *Oral Dis* 2008; 14: 204-205

Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ et al. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care* 1990; 13: 836-40.

Nesbitt M J., Reynolds M A. , Shiao H , Choe K , Simonsick E M. , Ferrucci L, Association of periodontitis and metabolic syndrome in the Baltimore Longitudinal Study of Aging, *Aging Clin Exp Res* 2010; 22: 238–242.

Newman M. Genotype and clinical management of periodontitis. *Compend Contin Educ Dent* 2001; 22: 12-16.

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: 931–937.

Nishida N, Tanaka M, Hayashi N, Nagata H, Takeshita T, Nakayama K *et al.* Determination of smoking and obesity as periodontitis risks using the classification and regression tree method. *J Periodontol* 2005; 76: 923-928.

Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y, Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor-alpha in a 2-way relationship. *J Periodontol* 2003; 74: 97-102.

Noack B, Jachmann I, Roscher S, Sieber L, Kopprasch S, Luck C *et al.*, Metabolic disease and their possible link to risk indicators of periodontitis, *Journal of Periodontology* 2000; 71: 898-903

Noma H, Sakamoto I, Mochizuki H, Tsukamoto H, Minamoto A, Funatsu H, *et al.* Relationship between periodontal disease and diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004; 27: 615

Novak M. J, Potter R M, Blodgett J, Ebersole J L, Periodontal Disease in Hispanic Americans With Type 2 Diabetes, *J Periodontol* 2008; 79: 629-636

Ohnishi T, Bandow K, Kakimoto K, Machigashira M, Matsuyama T, Matsuguchi T. Oxidative stress causes alveolar bone loss in metabolic syndrome model mice with type 2 diabetes. *J Periodont Res* 2009; 44: 43–51.

Ohtake T, Takahashi R, Ohyabu Y, Minamisono N, Kuzuyama T, Ohishi K, Nagata T. A study on community periodontal index of treatment needs (CPITN) in type 2 diabetic patients. *J Jpn Soc Periodontol* 2005, 47: 28–35

Onat A., Ceyhan K., Basar O., Eree B., Toprak S., Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with cholesterol levels-a prospective and cross sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002; 25: 1371-1377.

Onat A, Yüksel H. Metabolik Sendrom: Hekimlerimiz İçin Odak. İçinde: *Tek Harf Çalışması*, Onat A, Editör, İstanbul: Figür Grafik ve Matbaacılık Tic. Ltd., 2009: 130-139

Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, *et al.* Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1198-1201.

Page RC. Gingivitis. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 345-355.

Page RC, Eke PI. Case Definitions for Use in Population-Based Surveillance of Periodontitis *J Periodontol* 2007; 78: 1387-1399.

Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000*. 1997; 14: 216-248

Page RC, Schroeder HE, Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest* 1976; 33: 235-249

Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors--tobacco smoking. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 180-195.

Pataro AL, Costa FO, Cortelli SC, Cortelli JR, Abreu MH, Costa JE. Association between severity of body mass index and periodontal condition in women, *Clin Oral Investig* 2011; 10

Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300: 472-476.

Pearson T, Mensah AG, Alexander WR, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107: 499- 511

Perlstein MI, Bissada NF. Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43: 707-719.

Perseghin G, Petersen K, Shulman GI. Cellular mechanism of insulin resistance: potential links with inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 6–11.

Petersen KF, Dufour S, Befroy D, et al. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 9: 223-224

Pischon N, Heng N., Bernimoulin J., Kleber BM, Willich SN, Pischon T., Obesity, Inflammation, and Periodontal Disease, *J Dent Res* 2007; 86: 400-409

Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 447-452.

Pradhan AD, Ridker PM. Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis?. *Eur Heart J* 2002; 23: 831-834.

Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *J Am Med Assoc* 2001; 286: 327-334.

Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ et al. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992; 41: 826–834.

Qi M, Miyakawa H, Kuramitsu HK. Porphyromonas gingivalis induces murine macrophage foam cell formation. *Microb Pathog* 2003; 35: 259-67.

Reaven GM, Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Implications for Management of Cardiovascular Disease, *Circulation* 2002; 106: 286-288.

Reaven GM, The Metabolic Syndrome or the Insulin Resistance Syndrome? Different names, different concepts and different goals, *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2004; 33: 283-303

Reeves AF, Rees JM, Schiff M, Hujoel P. Total body weight and waist circumference associated with chronic periodontitis among adolescents in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 894–899

Reidy MA, Bowyer DE. Distortion of endothelial repair. The effect of hypercholesterolemia on regeneration of aortic endothelium following injury by endotoxin. *Atherosclerosis* 1978; 29: 459-466.

Ren L, Fu Y, Deng Y, Qi L, Jin L, Advanced glycation end products inhibit the expression of collagens type 1 and 3 by human gingival fibroblasts, *J Periodontal* 2009; 80: 1166-1173

Ridker M., Hennekens CH., Buring JE., C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43

Ridker PM. On evolutionary biology, inflammation, infection, and the causes of atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 2-4.

Ryan M E, Carnu O, Kamer A, The influence of diabetes on the periodontal tissues, *JADA* 2003; 134: 34-40

Saglie R, Newman MG, Carranza FA Jr, Pattison GL. Bacterial invasion of gingiva in advanced periodontitis in humans. *J Periodontal* 1982; 53: 217-222.

Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M et al. The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics: the hisayama study. *J Dental Research* 2004; 83: 485.

Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Yamashita Y. Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study. *J Periodont Res* 2005; 40: 346–353

Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Ohshima A. Relationship between Upper Body Obesity and Periodontitis. *J Dent Res* 2001; 80: 1631-1636

Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M. Obesity and periodontitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 482-483.

Saito T, Yamaguchi N, Shimazaki Y, Hayashida H, Yonemoto K, Doi Y et al. Serum Levels of Resistin and Adiponectin in Women with Periodontitis: the Hisayama Study, *J Dent Res* 2008; 87: 319-322

Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Lang NP, Offenbacher S. Monocytic TNF α secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 8-16.

Samra JS, Summers LKM, Frayn KN. Sepsis and fat metabolism. *Br J Surg* 1996; 83: 1186-1196.

Sandler HC, Stahl SS. Prevalence of periodontal disease in a hospitalized population. *J Dent Res* 1960; 39: 439-449

Sastrowijoto SH, van der Velden U, van Steenberghe TJ, Hillemans P, Hart AA, de Graaff J et al., Improved metabolic control, clinical periodontal status and subgingival microbiology in insulin-dependent diabetes mellitus. A prospective study. *J Clin Periodontol*. 1990; 17: 233-42.

Saxlin T, Suominen-Taipale L, Kattainen A, Marniemi J, Knuuttila M, Ylöstalo P. Association between serum lipid levels and periodontal infection. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 1040–1047.

Saxlin T, Ylöstalo P, Suominen-Taipale L, Aromaa A, Knuuttila M. Overweight and obesity weakly predict the development of periodontal infection. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 1059–1067.

Sbordone L, Ramaglia L, Barone A, Ciaglia RN, Iacono VJ. Periodontal status and subgingival microbiota of insulin-dependent juvenile diabetics: A 3-year longitudinal study. *J Periodontol* 1998; 69: 120-128.

Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke: a systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8: 38-53.

Schroeder HE, Graf-de Beer M, Attstrom R. Initial gingivitis in dogs. *J Periodontal Res* 1975; 10: 128-42

Scott CL: Diagnosis, Prevention and Intervention for The Metabolic Syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 92: 35-42

Scott M, Grundy MD. Hypertriglyceridemia, Atherogenic Dislipidemia, and The Metabolic Syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81: 18-25

Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijärvi A et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3023–3028.

Shah A, Mehta N, Reilly MP. Adipose inflammation, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Jpen J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 638–644.

Sharma P, Mishra S, Ajmera P, Mathur S. Oxidative stress in metabolic syndrome. *Indian J Clin Biochem* 2005; 20: 145-149.

Shimazaki Y, Egami Y, Matsubara T, Koike G, Akifusa S, Jingu S et al. Relationship between obesity and physical fitness and periodontitis. *Journal of Periodontal* 2010; 81: 1124-1131

Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y et al. Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the hisayama study. *J Dental Research* 2007; 86: 271.

Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: Possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996; 2: 800-803.

Shin MJ, Lee JH, Jang Y, Park E, Oh J, Chung JH et al. Insulin resistance, adipokines and oxidative stress in nondiabetic, hypercholesterolemic patients: leptin as an 8-epiprostaglandin F₂ alpha determinant. *Metabolism* 2006; 55: 918–922.

Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ, Genco RJ. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *J Am Dent Assoc.* 1990; 121: 532-536

Silness J, Løe H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand* 1964; 22: 121-35

Simch R P, Galo E J & Rösing C K, Effect of body weight in the pathogenesis of ligature-induced periodontal disease in Wistar rats, *Acta Odontologica Scandinavica*, 2008; 66: 130-134

Sjogren P, Basu S, Rosell M, Silveira A, De Faire U, Vessby B, *et al.* Measures of oxidized low-density lipoprotein and oxidative stress are not related and not elevated in otherwise healthy men with the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2580-2586

Slade G.D, Ghezzi E.M, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the atherosclerosis risk in communities study, *Arch Intern Med* 2003; 163: 1172-1179.

Slade G.D., Offenbacher S., Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute- phase inflammatory response to periodontal disease in the U.S population, *J Dental Research* 2000; 79; 49.

Soskolne WA. Epidemiological and clinical aspects of periodontal diseases in diabetics. *Ann Periodontol* 1998; 3: 3-12.

Stears AJ, Byrne CD: Adipocyte Metabolism and The Metabolic Syndrome. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2001; 3: 129-142.

Stern DM, Yan SH, Yan SF, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and the complications in diabetes. *Aging Research Reviews* 2002; 1: 1–15

Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 18-23.

Strazzullo P., Barbato A., Siani A., Diagnostic criteria for metabolic syndrome: a comparative analysis in an unselected sample of adult male population. *Metabolism Clinana experimental* 2008; 57 : 355-361

Suzuki K, Sakiyama Y, Usui M, Obama T, Kato R, Itabe H, Yamamoto M. Oxidized low-density lipoprotein increases interleukin-8 production in human gingival epithelial cell line Ca9-22. *J Periodont Res* 2010; 45: 488–495.

Sznajder N, Carraro JJ, Rugna S, Sereday M, Periodontal findings in diabetic and non-diabetic patients. *J Periodontol* 1978; 49: 445-448

Taguchi A, Sanada M, Suei Y, Ohtsuka M, Lee K, Tanimoto K et al., Tooth loss is associated with an increased risk of hypertension in postmenopausal women, *Hypertension* 2004; 43: 1297-1300

Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic lowgrade inflammatory state. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2003; 27: 443–449.

Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am* 2005; 49: 491-516

Taylor B.A, Tofler G.H, Morel- Kopp MC, Morel-Kopp MC, Philcox S, Carter TR et al. Full mouth tooth extraction lowers systemic inflammatory and thrombotic markers of cardiovascular risk, *J Dental Research* 2006; 85: 74.

Tilg H, Moschen AR . Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med* 2008; 14: 222-231.

Timonen P., Niskanen M., Suominen-Taipale L., Jula A., Knuuttila M. , Ylöstalo P., Metabolic Syndrome, Periodontal Infection, and Dental Caries, *J Dent Res* 2010; 89: 1068-1073

Tomofuji T, Azuma T, Kusano H, Sanbe T, Ekuni D, Tamaki N et al., Oxidative damage of periodontal tissue in the rat periodontitis model: Effects of a high-cholesterol diet, *FEBS Letters* 2006; 580: 3601–3604

Tonetti M.S, D’Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M et al. Treatment of periodontitis and endothelial function, *The New England Journal Of Medicine* 2007; 356: 911-20.

Tsakos G, Sabbah W, Hingorani A D,Netuveli G, DonosN, Watt R G. et al, Is periodontal inflammation associated with raised blood pressure? Evidence from a National US survey, *Journal of Hypertension* 2010, 28: 2386–2393

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Metabolik Sendrom Çalışma Grubu. *Metabolik Sendrom Kılavuzu*. Tuna Matbaacılık San ve Tic. A.Ş., 2009

Ueno M, Takeuchi S, Oshiro A, Shinada K, Ohara S, Kawaguchi Y, Association between Diabetes Mellitus and Oral Health Status in Japanese Adults *Int J Oral Sci* 2010, 2: 82–89

Ünal T, Fıratlı E, Sivas A, Meriç H, Öz H. Fructosamine as a possible monitoring parameter in non-insulin dependent diabetes mellitus patients with periodontal disease. *J Periodontol* 1993; 64: 191-194

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: 2127-2131.

Van Lenten BJ, Fogelman AM, Haberland ME, Edwards PA. The role of lipoproteins and receptor-mediated endocytosis in the transport of bacterial lipopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 2704-2708.

Van Lenten BJ, Fogelman AM, Seager J, Ribi E, Haberland ME, Edwards PA. Bacterial endotoxin selectively prevents the expression of scavenger receptor activity on human monocyte-macrophages. *J Immunol* 1985; 134: 3718-3721.

Vidal F, Figueredo CMS, Cordovil I, Fischer RG. Higher prevalence of periodontitis in patients with refractory arterial hypertension: a case-control study *Oral Diseases* 2011: 1-4

Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener M H, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *Journal of American Medical Association* 1999; 282, 2131-2135

Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38: 189-197.

Vuletic S, Taylor BA, Tofler GH, Chait A, Marcovina SM, Schenck K et al SAA and PLTP activity in plasma of periodontal patients before and after full-mouth tooth extraction, *Oral Diseases* 2008; 14, 514-519

Wakai K, Kawamura T, Umemura O, Hara Y, Machida J, Anno T, et al.. Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 664-672.

Warwas M, Kaczmarek U, Golab K. The role of cysteine protease and cystatin in pathogenesis and laboratory diagnosis of periodontal disease. *Postepy Hig Med Dosw* 2000; 54: 879-894.

Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1785-1792.

Wood N, Johnson RB, Streckfus CF: Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Periodontol* 2003; 30: 321–327.

World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications; Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance; http://www.diabetes.com.au/pdf/who_report.pdf.1999

XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. *Metabolik Sendrom Araştırma Grubu (METSAR) sonuçları*. Antalya: 2004

Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *NatMed*.2002; 8: 1288–1295.

Ylöstalo P, Suominen-Taipale L, Reunanen A, Knuutila M., Association between body weight and periodontal infection. *J Clin Periodontol*. 2008; 35: 297-304

Zhang YL, Hernandez-Ono A, Ko C, Yasunaga K, Huang LS, Ginsberg HN.Regulation of hepatic apolipoprotein B-lipoprotein assembly and secretion by the availability of fatty acids. I. Differential response to the delivery of fatty acids via albumin or remnant-like emulsion particles. *J Biol Chem*. 2004; 279: 19362–19374.

EKLER

EK - 1: Çalışma için alınan etik kurul onay formu

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.AKD.0.20.05.05/
Konu: ONAY

30/05/2011

KARAR

Kurulun Adı, Adresi : Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu , Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dumlupınar Bulvarı Kampüs 07070/ANTALYA

Toplantı Tarihi ve Karar No : 30.05.2011/197

Araştırmanın tam adı : “Metabolik Sendrom (MetS)’lu Bireylerde Periodontal Durumun Değerlendirilmesi”

Sorumlu araştırmacının ismi : Yrd.Doç.Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ

Sorumlu Araştırmacı Yrd.Doç.Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ tarafından yürütülecek olan “Metabolik Sendrom (MetS)’lu Bireylerde Periodontal Durumun Değerlendirilmesi” adlı araştırmanın aşağıdaki öneri ışığında yapılmasında etik açısından sakınca olmadığı kararı alınmıştır.

Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.

Öneri:

-Çalışmanın amacı, yöntemi ve gönüllülerin bir bölgeye özgü olması göz önünde bulundurularak çalışma başlığının yeniden düzenlenmesi.

Prof.Dr. Tülin AYDOĞDU TİTİZ
Başkan

Prof.Dr. Ata Nevzat YALÇIN
Başkan Yardımcısı

Yrd.Doç.Dr. Hafize ÖZTÜRK TÜRKMEN
Raportör

Prof.Dr. Gökhan ARSLAN
Üye (Katılmadı)

Prof.Dr. Çağlar ÖĞÜTMAN
Üye

Prof.Dr. Taha KARAMAN
Üye

Prof.Dr. Elif PEŞTERELİ
Üye

Prof.Dr. Sebahat GÖZÜM
Üye (Derste)

Prof.Dr. Yıldırım ÇETE
Üye (Derste)

Prof.Dr. Mustafa AKÇAKUŞ
Üye (Kongrede)

Prof..Dr. İ.Türker KÖKSAL
Üye

Prof.Dr. Muzaffer SİNDEL
Üye

Doç.Dr. Sebahat ÖZDEM
Üye

Yrd.Doç.Dr. Hakan GÜLKESEN
Üye

Yrd.Doç.Dr. Seçkin YAVUZDOĞAN
Üye (Toplantıda)

Ecz. Tüliz BAYSAL
Üye (Toplantıda)

Bekir ÖZSOY
Üye (Katılmadı)

ÖZGEÇMİŞ

4 Mart 1982 tarihinde Antalya’da doğdu. İlköğrenimini A.Ferda Kahraman ilkokulunda, orta öğrenimini Merkez orta okulunda ve lise öğrenimini Aldemir Atilla Konuk Anadolu Lisesi’nde tamamladı.

2000 Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesinde lisans eğitime başladı. 2006 yılında Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesinden mezun oldu.

2007 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalında doktora eğitimine başladı.