

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**PERİODONTAL HASTALIK-SAĞLIK VE
KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR: PERİODONTAL
KLİNİK PARAMETRELER VE DİŞ ETİ OLUĞU SIVISI
BİYOBELİRTEÇLERİ NESFATİN-1, ENDOKAN, VEGF-A, IL-1,
IL-6, TNF- α SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ VE
KARŞILAŞTIRILMASI**

BETÜL IRIZ

UZMANLIK TEZİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ELİF ÖNCÜ

KONYA 2021

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**PERİODONTAL HASTALIK-SAĞLIK VE
KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR: PERİODONTAL
KLİNİK PARAMETRELER VE DİŞ ETİ OLUĞU SIVISI
BİYOBELİRTEÇLERİ NESFATİN-1, ENDOKAN, VEGF-A, IL-1,
IL-6, TNF- α SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ VE
KARŞILAŞTIRILMASI**

BETÜL IRIZ

UZMANLIK TEZİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ELİF ÖNCÜ

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 201924007 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA 2021

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Görevlisi **Betül IRIZ**'ın “**Periodontal Hastalık-Sağlık ve Kardiyovasküler Hastalıklar: Periodontal Klinik Parametreler ve Diş Eti Oluğu Sıvısı Biyobelirteçleri Nesfatin-1, Endokan, Vegf-A, Il-1, Il-6, Tnf- α Seviyelerinin Belirlenmesi ve Karşılaştırılması**” başlıklı tezi tarafımdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Diş Hekimliği'nde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

KONYA / 2021

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Elif ÖNCÜ

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Sema HAKKI

Selçuk Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Fatma UÇAN YARKAÇ

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı tarafındantarihinde onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali Rıza TUNÇDEMİR

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

APPROVAL

We certify that we have read this dissertation entitled “**Periodontal Diseases-Health And Cardiovascular Diseases: Periodontal Clinical Parameters And Gingival Crevicular Fluid Biomarkers Nesfatin-1, Endocan, Vegf-A, Il-1, Il-6, Tnf- α Levels Of Characteristics**” by “**Betül IRIZ**” that in our opinion it is fully adequate, in scope and quality, as dissertation for the degree of *Specialization Thesis* in the Department of “**Periodontology**”, Faculty of Dentistry, University of Necmettin Erbakan.

Konya/TURKEY/ 2021

Principal Advisor
Assoc. Prof. Elif ÖNCÜ
Necmettin Erbakan University
Faculty of Dentistry

Examination Committee Member
Prof. Dr. Sema HAKKI
Selcuk University
Faculty of Dentistry

Examination Committee Member
Asst. Prof. Fatma UÇAN YARKAÇ
Necmettin Erbakan University
Faculty of Dentistry

This thesis has approved by the decision of Necmettin Erbakan University
Faculty of Dentistry Administrative Board dates / / and numbered

Dean
Prof. Ali Rıza TUNÇDEMİR
Necmettin Erbakan University
Faculty of Dentistry

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

Betül IRIZ

İmzası:

(Handwritten signature of Betül IRIZ)

BENZERLİK RAPORU

% **14**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **11**

İNTERNET
KAYNAKLARI

% **4**

YAYINLAR

% **6**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

Submitted to Konya Necmettin Erbakan
University

Öğrenci Ödevi

% **1**

2

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

3

dspace.ankara.edu.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

4

old.tkd.org.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

5

openaccess.maltepe.edu.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

6

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

% **1**

7

www.journalagent.com

İnternet Kaynağı

% **1**

8

dent.ege.edu.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, sevgisini ve hoşgörüsünü her zaman hissettiğim, her konuda varlığını hissettiğim çok sevdiğim, yalnızca akademisyenliğini ve hekimliğini değil zarafetini, güler yüzünü takdir ettiğim ve örnek aldığım, tez danışman hocam Doç. Dr. Elif ÖNCÜ'ye,

Bilgi ve deneyimlerini benimle sabırla defalarca paylaşan, sevdiğim ve çalışkanlığını örnek aldığım hocam Dr. Öğr. Üyesi Fatma UÇAN YARCAÇ'a,

Tezimin örnek toplama aşamasında bana yardımcı olan, hekimliğini, tavırlarını örnek aldığım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Yakup ALSANCAK'a

Tezimin laboratuvar aşamasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen kıymetli hocam Prof. Dr. Ercan KURAR'a,

Sadece meslektaş değil aynı zamanda yeni bir aile de kazanmamı sağlayan, bölüm arkadaşlarım Dilek ÖZKAN ŞEN ve Ümmüan TEKİN ATAY'a,

Birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım ve fakülte hayatını eğlenceli kılan sevgili bölüm arkadaşlarıma ve bölüm personeline,

Hayatım boyunca her zaman koşulsuz sevgi ve desteklerini hissettiğim kıymetli anneciğim ve babacığma ve enerjimi yükselten kız kardeşlerim Elif Büşra ve Merve'ye,

sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

Tez Onay Sayfası.....	ii
Approval	iii
Beyanat.....	iii
Benzerlik Raporu	v
Teşekkür	vi
İçindekiler	vii
Kısaltmalar ve Simgeler	x
Şekiller Listesi	xii
Tablolar Listesi.....	xiii
Grafikler Listesi	xiv
Özet.....	xv
Abstract.....	xvi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Periodontal Sağlık.....	4
2.2.Periodontal Hastalık	5
2.3. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması.....	6
2.3.1. Gingivitis.....	9
2.3.2. Periodontitis.....	12
2.4. Periodontal Hastalık Patogenezi.....	16
2.5. Periodontal Hastalıklar ve Sistemik Hastalıklar İlişkisi	19
2.5.1. Periodontal Enfeksiyon ve Koroner Arter Hastalıkları.....	20
2.6. Kardiyovasküler Hastalıklar	20
2.6.1. Koroner Arter Hastalıkları	21
2.7. Periodontal Hastalık ve Aterosklerozis Arasındaki İlişki	26
2.7.1. Direkt Mekanizma (Periodontal Patojenler Tarafından Oluşturulan Vasküler Enfeksiyon ve Bakteriyemi)	29
2.7.2. İndirek Mekanizma	29
2.8. Sitokinler	30
2.8.1. Interlökin-1 (IL-1).....	31
2.8.2. Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α):	32
2.8.3. Interlökin-6 (IL-6):	33

2.8.4 VEGF-A (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü):	33
2.8.5. Nesfatin-1.....	34
2.8.6. Endokan	37
2.9. Diş Eti Oluğu Sıvısı	39
2.9.1. Gingival Yıkama Metodu	40
2.9.2. Mikropipetler (Kapiller tüpler).....	40
2.9.3. Kağıt Şeritler.....	41
2.10. ELISA (Enzim Bağımlı İmmünabsorban Yöntem)	41
2.11. Laboratuvar Verileri	42
2.12. Hipotez.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1. Hasta Seçimi.....	45
3.2. Çalışma Grupları	46
3.3. Çalışma Planı	46
3.4. Klinik Periodontal Değerlendirme	47
3.4.1. Plak İndeksi (Silness ve Loe, 1964)	47
3.4.2. Gingival İndeks (Loe ve Silness, 1963).....	48
3.4.3. Sondlamada Cep Derinliği	48
3.4.4. Sondlamada Kanama İndeksi (Ainamo ve Bay, 1975)	48
3.4.5. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS)	49
3.5. Periodontal hastalığın sınıflandırılması	49
3.6. Dental Radyolojik Değerlendirme.....	49
3.7. Diş Eti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Elde Edilmesi	49
3.8. Biyokimyasal Analizler	51
3.9. Koroner Anjiyografi	52
3.10. SYNTAX Skorlaması	53
3.11. Koroner Arter Hastalığı Plazma Değerleri.....	53
3.12. İstatistiksel Analiz	53
4.BULGULAR.....	55
4.1. Demografik Bulgular.....	55
4.2. Koroner Arter Hastalığına İlişkin Bulgular	56
4.3. Periodontal Değişkenlere İlişkin Bulgular.....	57
4.4. DOS Sitokin Seviyelerine İlişkin Bulgular	58
4.4.1. DOS Nesfatin-1 Seviyelerine İlişkin Bulgular	59

4.4.2. DOS Endokan Seviyelerine İlişkin Bulgular	60
4.4.3. DOS IL-1 Seviyelerine İlişkin Bulgular	61
4.4.4. DOS TNF- α Seviyelerine İlişkin Bulgular	62
4.4.5. DOS VEGF-A Seviyelerine İlişkin Bulgular	63
4.4.6. DOS IL-6 Seviyelerine İlişkin Bulgular	64
4.5. Klinik Periodontal Parametreler ve DOS Sitokin Seviyeleri Korelasyonları .	65
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇLAR	76
7. KAYNAKLAR	77
8. ÖZGEÇMİŞ	95
9. EKLER.....	95
EK-1: Etik Kurul Onayı.....	96
EK-2: Etik Kurul Onayı.....	97
EK-3: Gönüllü Onam Formu	99
EK-4: Klinik Periodontal Parametre ve Anamnez Kayıt Formu	100

KISALTMALAR VE SİMGELER

AAP: Amerikan Periodontoloji Akademisi

AMİ: Akut Miyokard İnfarktüsü

BA: Bazofil

BoP: Problemadaki kanama yüzdesi

CRP: C Reaktif Protein

DOS: Diş eti Oluğu Sıvısı

EFP: Avrupa Periodontoloji Federasyonu

ELISA: Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay

EO: Eozinofil

Gİ: Gingival İndeks

HbA1c : Glikolize hemoglobin

HCT: Hematokrit

HDL: Yüksek densiteli lipoprotein

HGB: Hemoglobin

hs-CRP: Yüksek hassasiyetli C Reaktif Protein

HT: Hipertansiyon

ICAM-1: Hücreler arası yapışma molekülü-1

IL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterlökin-6

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KAS: Klinik Ataşman Seviyesi

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LDL: Düşük densiteli lipoprotein

LY: Lenfosit

MMP: Matriks Metalloproteinaz

MO: Monosit

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NE: Nötrofil

NO: Nitrik Oksit

NUCB2: Nükleobindin 2

PBS: Fosfatla Tamponlanmış Salin

PDL: Periodontal Ligament

PDW: Trombosit Dağılım Genişliği

PI: Plak İndeksi

PLT: Trombosit

RDW: Eritrosit dağılım genişliği

SCD: Sondlanabilir Cep Derinliği

SK: Sondlamada Kanama

SYNTAX: SYnergy between PCI with PCI with TAXUS and Cardiac Surgery

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör alfa

TRG: Trigliserid

WBC: Beyaz kan hücresi sayısı



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Sağlıklı Diş Eti.....	4
Şekil 2. 2017 Sınıflama Sistemi'nde tanılama yolu.....	7
Şekil 3. 2017 Periodontal Hastalıkların ve Durumların Sınıflandırılması.....	8
Şekil 4. Periodontal konak savunması, lökositlerin rolü	17
Şekil 5. Aterosklerozun patogenezi	23
Şekil 6. Enfeksiyöz ajanların aterosklerozu etkileme yollarıyla ilgili potansiyel mekanizma	27
Şekil 7. Periodontal ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklayan mekanizma	28
Şekil 8. Nesfatin-1'in yaygın klinik etkileri	35
Şekil 9. Endokan'ın yapısı	37
Şekil 10. Çalışma planı	46
Şekil 11. DOS örneklerinin toplanması	50
Şekil 12. ELİSA kiti.....	51
Şekil 13. A: Vortex cihazı (Isolab vortex shaker, Almanya), B: Santrifüj cihazı (Hanil Smart R17).....	51
Şekil 14: A: Yıkama cihazı (Diagnostic automation, Inc DAW 50), B: ELİSA Okuyucu (Spectrostar, BMG Labtech)	52

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Klinik uygulamada diş eti sağlığı veya dental plağa bağlı gingivitis için tanı tablosu	11
Tablo 2. Periodontal sınıflama	13
Tablo 3. Periodontitis derecelendirmesi	15
Tablo 4. SYNTAX skorlamasında kullanılan lezyon özellikleri	25
Tablo 5. SYNTAX skorlama algoritması.....	26
Tablo 6. Normallik Testi sonuçları.....	54
Tablo 7. Grupların demografik özellikleri.....	55
Tablo 8. Periodontitis gruplarının evre dağılımları	55
Tablo 9. SYNTAX değerlerinin cinsiyete dayalı karşılaştırılması.....	56
Tablo 10. As-P ve As-G gruplarının sistemik kardiyovasküler hastalık parametreleri karşılaştırması	56
Tablo 11. Grupların klinik periodontal parametrelerinin karşılaştırılması.....	57
Tablo 12. Hasta gruplarının DOS Elisa değerleri karşılaştırılması	58
Tablo 13. Gruplararası klinik periodontal parametreler ve DOS sitokin seviyelerinin karşılaştırılması.....	59
Tablo 14: Nesfatin-1, Endokan ve SYNTAX değerleri ile sosyodemografik ve diğer parametreler arasındaki korelasyonlar	66

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Gruplar arası Nesfatin-1 değerleri.....	60
Grafik 2: Gruplar arası Endokan değerleri	61
Grafik 3: Gruplar arası IL-1 değerleri.....	62
Grafik 4: Gruplar arası TNF- α değerleri.....	63
Grafik 5: Gruplar arası VEGF-A değerleri	64
Grafik 6: Gruplar arası IL-6 değerleri.....	65



ÖZET

PERİODONTAL HASTALIK-SAĞLIK VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR: PERİODONTAL KLİNİK PARAMETRELER VE DİŞ ETİ OLUĞU SIVISI BİYOBELİRTEÇLERİ NESFATİN-1, ENDOKAN, VEGF-A, IL-1, IL-6, TNF- α SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI

Betül IRIZ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ/ KONYA-2021

Giriş: Bu çalışmanın amacı; koroner anjiyografi ile ateroskleroz tespit edilen hastalarda ve sistemik sağlıklı bireylerde periodontal durum ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi, klinik periodontal parametreler ve Nesfatin-1, Endokan, IL-1, IL-6, TNF- α ve VEGF-A seviyelerini tespit ederek değerlendirmek ve sistemik olarak sağlıklı olan hastalar ile gruplar arası farklılıkları karşılaştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Diş Hekimliği Polikliniklerine başvuran; ateroskleroza ve periodontitise sahip (As-P) 30, ateroskleroza ve gingivitise sahip (As-G) 30, sistemik sağlıklı olup periodontitisi olan (S-P) 30 ve sistemik sağlıklı olup gingivitisi olan (S-G) 30 olmak üzere 120 birey dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen her bireyin klinik periodontal kayıtları alındıktan sonra, diş eti oluşu sıvısı (DOS) örnekleri elde edildi. DOS örneklerinde biyobelirteçlerin seviyesi ELISA ile tespit edilmiştir. Ateroskleroza olan hastaların rutin kayıtlarından HDL, LDL, trigliserid ve hemogram değerleri elde edilmiş, tüm katılımcıların vücut kitle indeks değerleri hesaplanmıştır. Biyobelirteç düzeyleri ile SYNTAX skoru, periodontal durum ve ateroskleroz arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: As-P hastalarının glikoz, HDL, LDL, TRG, PLT ve SYNTAX değerleri As-G hastalarından anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer hemogram değerlerinde ise bu iki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Vücut kitle indeks değerleri bakımından dört grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Plak indeksi ve gingival indeksi, sondlamada kanama ve sondlanabilir cep derinliği değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmakla birlikte en düşük değerler S-G hastalarında iken, en yüksek değer ise As-P hastalarında görülmüştür ($p<0,05$). DOS Nesfatin-1 seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmakta, en yüksek Nesfatin-1 değeri S-G hastalarında iken, en düşük değer ise As-P hastalarındadır ($p<0,05$). DOS Endokan, VEGF-A, IL-1, IL-6 ve TNF- α değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmakta, S-G hastalarında en düşük değerler görülürken, en yüksek değerler As-P hastalarında görülmüştür ($p<0,05$).

Sonuç: Gruplar karşılaştırıldığında proenflamatuvar mediatörlerin ve klinik periodontal parametrelerin aterosklerotik darlığa sahip hastalarda daha yüksek olduğu, Nesfatin-1'in ise antienflamatuvar karakterde olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diş Eti Oluğu Sıvısı, Kardiyovasküler Hastalık, Periodontal Hastalık

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study is; to evaluate the relationship between periodontal status and atherosclerosis in patients with atherosclerosis detected by coronary angiography and in systemically healthy individuals by detecting clinical periodontal parameters and levels of Nesfatin-1, Endocan, IL-1, IL-6, TNF- α and VEGF-A and systematically to evaluate the differences between healthy patients and groups comparatively.

Method: Applying to this study, Necmettin Erbakan University (NEU) Medical Faculty Cardiology and Dentistry Polyclinics; A total of 120 individuals were included, including 30 with atherosclerosis and periodontitis (As-P), 30 with atherosclerosis and gingivitis (As G), 30 with periodontitis (S-P) systemically healthy and 30 with gingivitis (S-G). After obtaining clinical periodontal records of each individual, samples of gingival crevicular fluid (GCF) were obtained. The level of biomarkers in GCF samples was determined by ELISA. HDL, LDL, triglyceride and hemogram values were obtained from the routine records of patients with atherosclerosis, and body mass index values of all participants were calculated. The relationship between biomarker levels and SYNTAX score, periodontal status and atherosclerosis was evaluated statistically.

Results: Glucose, HDL, LDL, TRG, PLT and SYNTAX values of AS-P patients were found to be significantly higher than As-G patients ($p < 0.05$). No significant difference was found between these two groups in terms of other hemogram values ($p > 0.05$). There was no significant difference between the four groups in terms of body mass index values ($p > 0.05$). Although there was a significant difference between the groups in terms of plaque index and gingival index, bleeding on probing and probing depth values, the lowest values were observed in S-G patients, while the highest values were observed in AS-P patients ($p < 0.05$). There is a statistically significant difference in GCF Nesfatin-1 levels between the groups, the highest value of Nesfatin-1 is in S-G patients and the lowest value is in As-P patients ($p < 0.05$). There was a statistically significant difference between the groups in terms of GCF Endocan, VEGF-A, IL-1, IL-6 and TNF- α values, while the lowest values were seen in S-G patients, the highest values were observed in As-P patients ($p < 0.05$).

Conclusion: When the groups were compared, it was concluded that proinflammatory mediators and clinical periodontal parameters were higher in patients with atherosclerotic stenosis, while Nesfatin-1 had anti-inflammatory character.

Keywords: Cardiovascular Disease, Gingival Crevicular Fluid, Periodontal Disease

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanlarda diş kayıplarının en önemli sebeplerinden biri olan periodontal hastalıklar, çevresel ve kalıtsal risk faktörlerinden etkilenebilen, kronik, multibakteriyal enfeksiyonlardır (Aysun Akpınar ve ark., 2012). Periodontal hastalıklar, toplumlarda oldukça yaygın görülmekle birlikte yetişkinlerde diş kayıplarının yaklaşık %70'inden sorumludur (Nawaz ve Jabar, 2015).

Periodontitis ile ilgili yapılan klinik çalışmalar periodontitisin sistemik enflamatuvar cevabı etkilediğini ve yüksek proenflamatuvar sitokin konsantrasyonlarıyla birlikte seyrettiğini ortaya koymaktadır (Eke ve ark., 2012). Periodontitisin sistemik bulguları ve sistemik hastalıklar ile ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda; diyabet, akut beyin felci, koroner kalp hastalığı, düşük doğum ağırlığı ve aspirasyon pnömonisi arasında önemli ilişkiler bulunduğu ileri sürülmektedir (Scannapieco ve ark., 2003; Michalowicz ve ark., 2006; Mealey ve Rose, 2008). Özellikle bazı bireylerde periodontitisin kardiyovasküler patolojiler için bir risk faktörü veya risk indikatörü olabileceğini öne süren kanıtlar mevcuttur ve bu bireylerdeki bu durum periodontitis-ateroskleroz sendromu ifadesi ile tanımlanmaya başlanmıştır (Bahekar ve ark., 2007).

Koroner arter hastalığı (KAH) başlıca ölüm nedenlerindendir (Onat, 2001). KAH'ın %99'unda etyolojik neden ateroskleroz olduğu bildirilmiştir (Sokolow ve Cheitlin, 1990). Ateroskleroz hayatın erken evrelerinde başlayan, akut koroner sendrom gibi trombotik komplikasyonlar oluşuncaya kadar belirti vermeyen, koruyucu kardiyolojide büyük öneme sahip bir hastalıktır (Charakida ve ark., 2006; Karabacak ve Özhan, 2011).

Periodontal hastalıklar ve KAH arasında güçlü ve çift yönlü bir ilişki olmakla birlikte her ikisi de etiyolojisi kronik enflamasyona bağlı hastalıklardır (Saini ve ark., 2010). Periodontal hastalıklarda bakteri plağı, koroner arter hastalıklarında, KAH risk faktörleri gibi tetikleyici faktörlerin varlığı ile birlikte oluşan konak immün enflamatuvar yanıtı sonucu çeşitli sitokinlerin salınmasıyla subklinik enflamasyon görülür (Tokgözoğlu, 2009a; Baltacıoğlu, 2015). Interlökin-1 (IL-1), Interlökin-6 (IL-6), Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α) hem periodontal hastalık hem de ateroskleroz patogenezinde rol oynayan başlıca sitokinlerden olup proenflamatuvar

karektere sahip mediatörlerdir (D'Aiuto ve ark., 2013). Sistemik enflamatuvar biyomarkerların yükselmesi KAH ile ilişkili olmakla birlikte, endotel disfonksiyonu aterogenezdaki erken değişiklik olarak kabul edilmektedir (I. Balta, Balta, Demirkol, ve ark., 2014). Endokan proenflamatuvar karakteristiğe sahip olup hücre adezyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynayan, yüksek plazma seviyeleri endotel disfonksiyonunu yansıtan bir KAH biyobelirtecidir (S. Balta ve Ozturk, 2015). Endokan seviyesinin çok sayıda sitokinin kontrolünde olduğu, TNF- α ve IL-1'in salınımını artırdığı, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü-A (VEGF-A) gibi proanjiogenez moleküllerin varlığında Endokan salınımında artış olduğu bildirilmiştir (Brevetti ve ark., 2006; W. Lee ve ark., 2014). Birçok çalışmada periodontal hastalık patogenezinde TNF- α ve VEGF-A'nın rolü gösterilmiş olmakla birlikte TNF- α 'nın, periodontal hastalığın iyileşme ve yıkım fazlarında aktif rol oynayan VEGF-A'nın da salınımını indüklediği bildirilmiştir (Page, 1991; Frank ve ark., 1995; Prapulla ve ark., 2007; Pradeep ve ark., 2011). Nesfatin-1, yakın zamanda tanımlanmış bir anoreksijenik peptiddir ve esas olarak beyinden ve yağ dokusundan salgılanır. Nesfatin-1'in antienflamatuvar ve antiapoptotik özelliklere sahip olduğu bildirilmekle birlikte proenflamatuvar ve apoptotik özelliklere sahip olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (Özsavcı ve ark., 2011; Tang ve ark., 2012; Jiang ve ark., 2013; Scotece ve ark., 2014; Ramanjaneya ve ark., 2015; Xia ve ark., 2018). Nesfatin-1 seviyesi ve KAH ilişkisi arasında da çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda KAH ile plazma Nesfatin-1 seviyesi pozitif korelasyon gösterirken, bazılarında KAH şiddeti ve SYNTAX (SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) skoru ile negatif korelasyon göstermektedir (Aliye Kuyumcu, 2018; Ibe ve ark., 2019).

Literatürde KAH ve periodontal hastalık ilişkisini değerlendiren çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte, kardiyovasküler ve periodontal hastalıklı bireylerde Nesfatin-1 ve Endokan düzeylerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır (Genco ve ark., 2002; J. D. Beck ve Offenbacher, 2005; Demmer ve Desvarieux, 2006; Friedewald ve ark., 2009). Bu çalışmanın amacı; anjiyografi ile aterosklerotik darlığı SYNTAX sistemine göre puanlanmış hastaların periodontal hastalık sınıflamasına göre teşhisi konulması, Nesfatin-1, Endokan, IL-1, IL-6, TNF- α ve VEGF-A biyomarker değerleri ile karşılaştırılması ve bunun sonucunda periodontal

hastalık ve KAH arası ilişkinin değerdendirilmesi ve her iki hastalık grubu için koruyucu tedavi yöntemlerinin gelişimine katkıda bulunmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Sağlık

Periodontal sağlık pratik bir biçimde enflamatuvar periodontal hastalık bulunmayan ve klinik olarak belirlenebilir bir enflamasyonun bulunmadığı bir durum olarak tarif edilebilir. Dolayısıyla periodontal sağlık tanısının ön şartı klinik olarak incelendiğinde gingivitis ve periodontitis ile ilişkili enflamasyonun ve bulgularının bulunmamasıdır. Periodontal sağlık bir kişide önceden mevcut olabileceği gibi periodontal tedavi sonrası da restore edilebilir.



Şekil 1: Sağlıklı Diş Eti

Sağlıklı diş etinde birleşim epiteli ve ona komşu bağ dokusunda sürekli olarak enflamatuvar hücre infiltratı mevcuttur (Page ve Schroeder, 1976). Bu düşük düzeyli reaksiyon diş eti oluşunda devamlı mevcut olan bakteriyel ürünlere ve plak bakterilerine karşılık oluşmaktadır. Transuda ve eksudadan oluşan diş eti oluşu sıvısı (DOS) dentogingival pleksustan ayrılan plazma proteinlerinin diş eti oluşuna ulaşmasıyla oluşmaktadır (Egelberg, 1967). Sağlıklı diş eti içerdiği çeşitli savunma mekanizmaları sayesinde mikrobiyal yapı ile sürekli uğraşarak gingivitis gelişimini önlemektedir. Bu savunma mekanizmaları; birleşim epitelinin bariyer görevi görmesi, epitel hücrelerinin oral kaviteye sürekli olarak dökülmesi, DOS'un sürekli olarak diş eti oluşunu yıkaması, DOS'da mikrobiyal ürünlere karşı antikor varlığı, nötrofil ve makrofajların fagositik fonksiyonudur. Sağlıklı diş etinde konak ile mikrobiyal yapı arasındaki denge gingivitis geliştiğinde bozulmaktadır (Lang ve Lindhe, 2015).

Mutlak periodontal sağlık rutin klinikte görülmez ancak nadir de olsa görülebilecek bir durumdur ve sondlamada kanama, cep varlığı, ataşman kaybı, radyografik kemik kaybı,  dem, p y formasyonu gibi tüm tanı parametreleri negatiftir. Histolojik düzeyde de enflamasyon bulunmaz ve periodonsiyumda anatomik bir değişiklik görülmez. Klinik sağlık ise sondlamada kanama ve DOS'daki iltihap indikatörlerinin ya hiç görülmediği ya da çok minimal düzeyde görülebildiği az sayıda izole alanda klinik diş eti iltihabının bazı bulgularının görülebildiği bir durumu tanımlar. Klinik sağlık anatomik olarak bozulmamış bir periodonsiyum üzerinde görülebileceği gibi azalmış bir periodonsiyum üzerinde de görülebilir. Bu non-periodontitis olgularında (diş eti çekilmesi bulunan kişiler, kron boyu yükseltmesi yapılan durumlar), yine gingivitis ve periodontitisi olan hastalarda başarılı bir periodontal tedavi sonrası klinik sağlık oluşturulabilir. Periodontitis  yk s  olan hastalar periodontal olarak 'stabil' hale geçebilirler.

Gingivitis tedavi edildiğinde klinik gingival sağlık oluşur bu da sondlamada kanamanın olmadığı ya da çok minimal olduğu, eritem,  dem, enflamasyon, ataşman ve kemik kaybının bulunmadığı bir durumdur.

Periodontitis tedavi edildiğinde klinik gingival sağlık oluşur bu da sondlamada kanamanın olmadığı ya da çok minimal olduğu, eritem,  dem ve enflamasyon bulgularının olmadığı ancak klinik ataşman kaybı ve kemik kaybının bulunduğu bir durumu tarif eder.

Periodontal sağlığın radyografik bulguları ise intact bir lamina dura, furkasyon alanlarında hiç kemik kaybı bulunmaması, alveoler kemik kretinin en koronal kısmı ile mine sement sınırı arasında ortalama olarak 2 mm mesafe olmasıdır. Periodontal ligament genişliği varyasyon gösterebildiği için periodontal sağlığın değerlendirilmesinde kullanışlı bir parametre olarak değerlendirilmemektedir.

2.2. Periodontal Hastalık

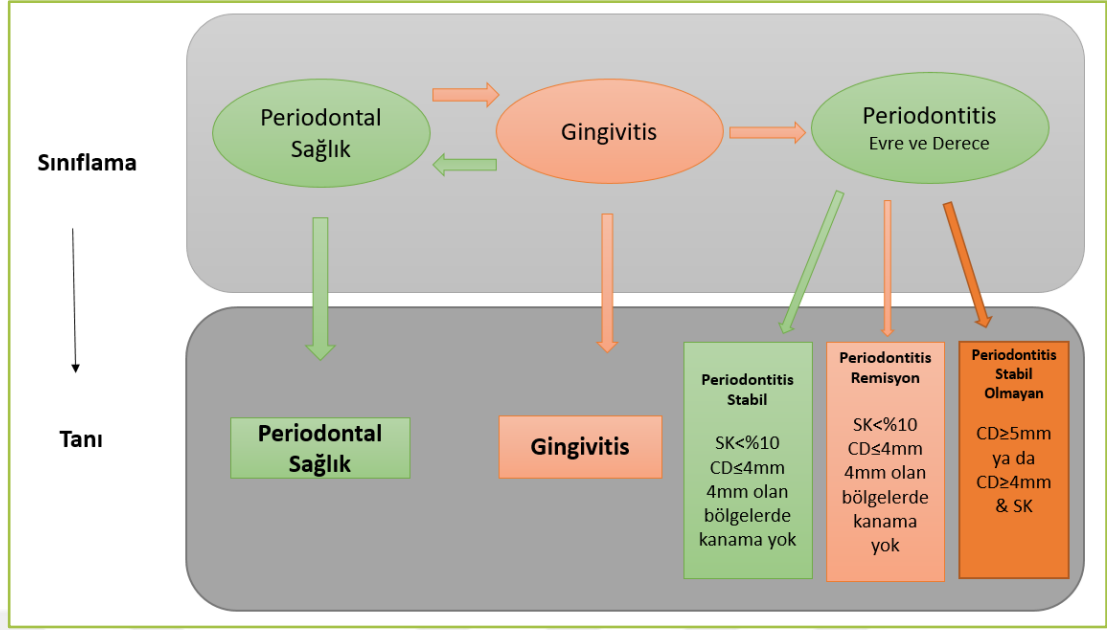
Periodontal hastalık, plak biyofilmi tarafından başlatılan ve diş etinde enflamasyona, periodontal doku yıkımına ve alveolar kemik kaybına neden olan enflamatuvar bir durumdur (D'aiuto ve ark., 2005). Bu hastalıklar patojenik mikroorganizmalar tarafından başlatılır. Patojenik bakteriler, gingival dokunun

mikrobiyal kolonizasyonunu önlemede etkili olan enflamatuvar cevabın ortaya çıkmasını tetikler. Bazı bireylerde bu patojenlere karşı aşırı konak cevabı ortaya çıkabilir ve bu durum periodontal dokuların yıkımı ile sonuçlanır. Bu durum birbirinden farklı sitokinler ve kemokinler gibi biyobelirteçlerin rol aldığı kompleks bir konak-mikrobiyal etkileşiminin ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Delima ve ark., 2002).

Hem fizyolojik hem de patolojik kemik rezorbsiyonunda ve kemiğin oluşumunda çeşitli sitokinlerin etkili olduğu gösterilmiştir (Q. Zhang ve ark., 2014). Osteoklast prekürsör hücreleri ve olgun osteoklastlarda; IL-1, IL-6, TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir. Bütün bu sitokinler ve enflamatuvar mediatörler yalnız başlarına veya birlikte rol alarak periodontitisin ilerlemesi ile karakterize periodontal doku yıkımını ve doku kaynaklı matriks metalloproteinazlar (MMP) ile kollajen doku yıkımını stimule etmektedir (McCormick, 2007).

2.3. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

Periodontal hastalıklar bugüne kadar çeşitli şekillerde sınıflandırılmış olup kabul edilen son sınıflama, 2017 Uluslararası Periodontoloji Çalıştay'ında kabul edilen sınıflamadır (Berglundh ve ark., 2018; Chapple ve ark., 2018; Jepsen ve ark., 2018; Papapanou ve ark., 2018). Periodontal ve peri-implant hastalıkları ve durumları için 2017 Dünya Çalıştay Sınıflandırma sistemi, 1999 Uluslararası Periodontal Hastalıklar Sınıflandırmasından bu yana ortaya çıkan hem biyolojik hem de klinik araştırmalardan elde edilen bilgilerdeki gelişmeleri karşılamak için geliştirilmiştir. Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP) ve Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) yönetim komitesi tarafından belirlenen amaç, genel diş hekimliği uygulamasında uygulanabilecek ve periodontal hastalıkların %95'inden fazlasını teşhis edebilecek bir sistem oluşturmak için toparlayıcı bir model benimsemektir. Yeni sınıflandırma ile, mevcut periodontal hastalığın şiddeti ve derecesi belirlenirken, ayrıca hastanın periodontitis için yatkınlığının ve/veya prognozunun belirlenmesi hedeflenmektedir. Sınıflandırma, gelecekte ortaya çıkacak, biyobelirteçler gibi klinik veya biyolojik ilerlemelere uyum sağlamak için düzenli olarak güncellenebilecek canlı bir sistemdir (Hirschfeld ve ark., 2019).



Şekil 2: 2017 sınıflama sisteminde tanılama yolu (Hirschfeld ve ark., 2019)

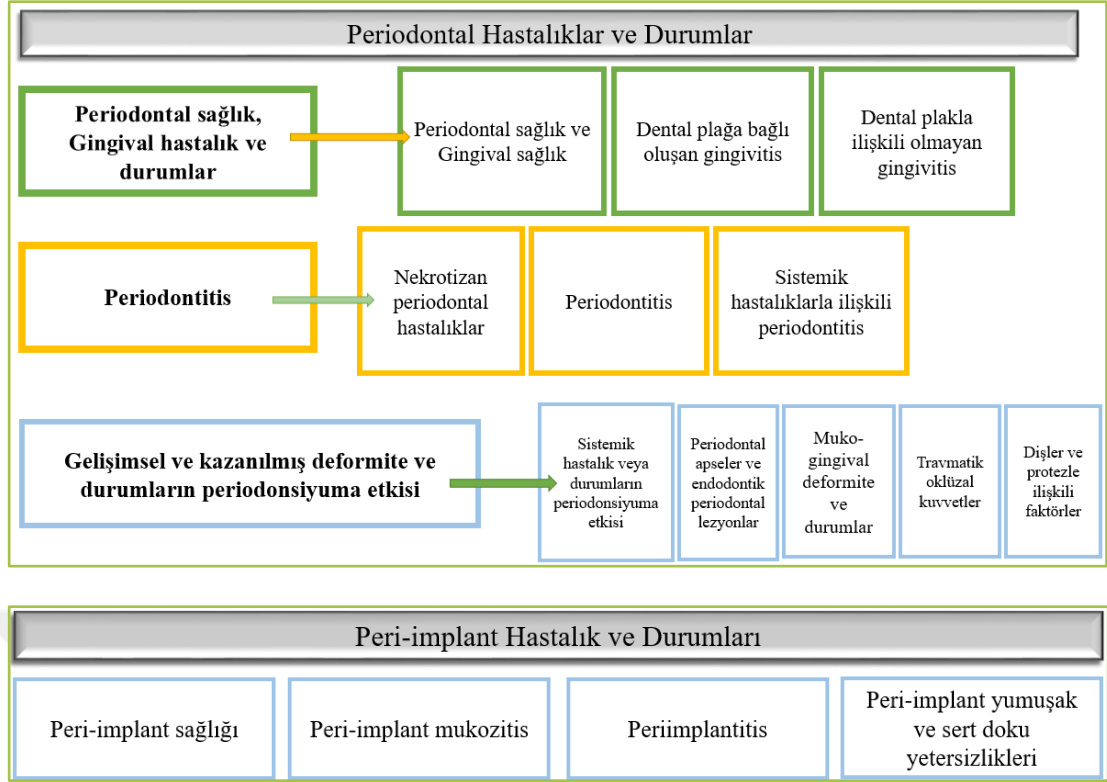
2017 sınıflandırma sisteminde tanılama yolu aşağıdaki aşamaları içerir:

- ✓ Periodontal hastalığın tipi ve kapsamının belirlenmesi ve periodontitis durumunda evrelendirilmesi ve derecelendirilmesi
- ✓ Mevcut sağlık / hastalık durumunun belirlenmesi (PPD ve BoP yoluyla)
- ✓ Son olarak, ilgili risk faktörleri, tanıda belirlenmelidir.

Risk faktörleri:

1. Şu an içilen sigara miktarı günde >10
2. Kontrolsüz diyabet

Hastalık geçmişini belirlemek amacıyla periodontitis derece ve evresi belirlenmiştir. Hastalık geçmişi, sondlamada kanama gibi temel teşhis yöntemleri ile doğrudan belirlenemez. Bu nedenle, hastanın geçmiş hastalık durumunun belirlenmesi, özellikle geçmişte periodontal tedavi gören hastalarda önemlidir. Ayrıca, başarılı bir şekilde tedavi edilen periodontitis hastası ömür boyu periodontitis hastası olarak kalır çünkü periodontal bakımın optimal olmadığı ve risk faktörlerinin kontrol edilmemesi durumunda hastalık herhangi bir zamanda ilerleyebilir (Hirschfeld ve ark., 2019).



Şekil 3: 2017 Periodontal hastalıkların ve durumların sınıflandırılması (Caton ve ark., 2018)

Bir hastaya periodontitis tanısı konduktan sonra evreleme ve derecelendirme yapılır.

EVRE: Periodontitisin evrenmesi (Tablo 2), hastalığın şiddetini yansıtmaktadır. Periodontitis tanısı konan bir hasta için, sadece radyografik kemik kaybına dayalı basit bir yöntemdir. Hastanın klinik takip radyografları mevcut değilse ataşman kaybı, mine sement birleşiminden mm olarak ölçülür. Kemik kaybı, ağızdaki herhangi bir bölgede en kötü değer olarak alınır; burada kemik kaybı, kök kırığı veya önceki cerrahi müdahale gibi bir nedenden ötürü değil, periodontitis nedeniyle ortaya çıkmıştır. Bir hastanın kemik seviyesinin, kökün apikal üçte birinde olmasında muhtemel ileri periodontal kemik kaybı nedeniyle dişlerini kaybettiği açıkça bilinen nadir durumlarda, hasta doğrudan Evre IV' e atanabilir (Hirschfeld ve ark., 2019).

DERECE: Derecelendirme hastanın periodontitise yatkınlığını yansıtır. Geçmişteki hastalık deneyimi, esas olarak hastanın yaşam seyri boyunca periodontal kemik kaybına neden olabilecek tüm risk faktörlerini barındırır (Machtei ve ark., 1999). Evreleme sürecinin bir parçası olarak belirlenen kemik kaybı yüzdesi zaman içindeki ortalama hastalık ilerleme oranını yansıtır. Ardışık radyografilerin değerlendirilmesi ile belirlenen ilerleme oranının kullanımı pek çok klinik durumda pratik değildir

Çünkü bu tür radyografiler nadiren bulunur ve kemik kaybı / yaş oranına kıyasla daha az güvenilirdir.

Periodontitis; karmaşık ve çok faktörlü bir hastalık olup, genetik, epigenetik, çevresel ve davranışsal faktörler mikrobiyal plağa karşı konak tepkisini etkiler. Kemik kaybı / yaş oranı yüzdesi; sigara içme ve kontrol edilemeyen / teşhis edilmemiş diyabet gibi risk faktörleri dahil olmak üzere, bir hastanın tüm nedensel faktörlerine ömür boyu maruz kalması nedeniyle geçmiş hastalık duyarlılığı hakkında fikir sahibi olunmasını sağlar. Risk faktörü profili, tanı ile birlikte saptanan tam bir periodontal değerlendirmenin üçüncü bölümünü oluşturmalı ve varsa risk faktörlerinin ortadan kaldırılması veya azaltılması periodontal yönetimin temel bir basamağı olmalıdır (Tonetti ve ark., 2018).

2.3.1. Gingivitis

Gingivitis, diş eti sulkusunda kolonize olan bakteriler ve konağın savunma cevabı arasındaki dengenin konak aleyhine bozulması ile ortaya çıkan ve dünya nüfusunun 3'te 2'sinden fazlasını etkileyen enflamatuvar bir rahatsızlıktır (Kinane, 2001; Sulaiman, 2006). Diş eti enflamasyonunun klinik belirtileri;  dem veya fibrozise bağlı diş eti konturlarında genişleme, diş eti renginin kırmızı veya mavimsi kırmızıya dönmesi, diş eti oluğu sıcaklığının artışı, sondlamada kanama (SK), diş eti eksudasının artışıdır (Loe, 1965; L e ve ark., 1965; Muhlemann, 1971; Haffajee ve ark., 1992).

Diş eti iltihabının ilk klinik göstergeleri SK ve artmış DOS'dur. SK eflamasyonun şiddetine, süresine bağlı olarak değişmektedir (Newman ve ark., 2011). Gingivitis patogenezi; başlangıç lezyonu, erken lezyon ve yerleşmiş lezyon olmak üzere 3 aşamada gelişim gösterir (Newman ve ark., 2002). Başlangıç lezyonunda kapiller dilatasyonun artması ile birlikte artmış kan akımı gibi vasküler değişiklikler izlenmekle birlikte, lökositlerin mikroorganizma aktivasyonuna cevabı ve endotel hücrelerinin uyarılması sonucu oluştuğundan bu evrede herhangi bir klinik bulgunun izlenmediği bildirilmiştir (Newman ve ark., 2002). Erken lezyon evresinde kapiller damar proliferasyonu ve kapiller ağların oluşumunun artması ve kollajen yıkımında artış olması neticesinde, diş etinde eritem ve sondlamada kanama gibi klinik belirtiler meydana gelmektedir (Amato ve ark., 1986) (Flieder ve ark.,

1966). Yerleşmiş lezyonda venöz kan akımında bozukluk ve kan akımında yavaşlama izlenmektedir. Hastalığın bu evresinde diş etindeki kızarıklık ve kanamada artış görülür (Newman ve ark., 2002). İlerlemiş lezyonda enflamasyon alveoler kemiği de etkilemiştir. Bu evre ‘periodontal yıkım safhası’ olarak da bilinir. İlerlemiş lezyon bulguları ise artık kronik periodontitis belirtileri göstermektedir (Lindhe ve ark., 1974).

Gingivada ‘dental plak biyofilm tarafından indüklenmeyen gingival hastalıklar’ ve ‘dental plak tarafından indüklenen gingivitis’ olmak üzere 2 geniş kategoride gingival hastalık görülür. Dental plak biyofilm tarafından indüklenmeyen gingival hastalıklar bakteriyel plağın sebep olmadığı ve dolayısıyla plağın eliminasyonu ile çoğu kez düzelmeyen bir dizi durumu kapsar. ‘Dental plağın indüklediği gingivitis’ bozulmamış periodonsiyum üzerinde gelişebileceği gibi azalmış periodonsiyum (non-periodontitis hastası ya da stabil periodontitis hastası) üzerinde de gelişebilir (Chapple ve ark., 2018).

Tablo 1. Klinik uygulamada diş eti sağlığı veya dental plağa bağlı gingivitis için tanı tablosu (Chapple ve ark., 2018)

BOZULMAMIŞ PERİODONSİYUM	SAĞLIKLI	GİNGİVİTİS
Ataşman kaybı	-	-
Sondlama derinliği (Pseudocep hariç)	≤3mm	≤3mm
Sondlamada kanama	<%10	>%10
Radyolojik kemik kaybı	-	-

AZALMIŞ PERİODONSİYUM (Non periodontitis)	SAĞLIKLI	GİNGİVİTİS
Ataşman kaybı	+	+
Sondlama derinliği (Pseudocep hariç)	≤3mm	≤3mm
Sondlamada kanama	<%10	>%10
Radyolojik kemik kaybı	+/-	+/-

TEDAVİ EDİLMİŞ (STABİL) PERİODONTİTİSLİ HASTA	SAĞLIKLI	PERİODONTİTİS HİKAYESİ OLAN GİNGİVİTİS HASTASI
Ataşman kaybı	+	+
Sondlama derinliği (Pseudocep hariç)	≤4mm (4mm veya daha derin kanamalı cep olmayacak) *	≤3mm
Sondlamada kanama	<%10	>%10
Radyolojik kemik kaybı	+	+

* Diş etinde kanamalı bölgelerinin görüldüğü, başarılı bir şekilde tedavi edilen periodontitis hastası, bu bölgelerde hastalık nüksü ve ataşman kaybı riski altındadır. Sondlama derinliği kanama ile 4 mm veya daha yüksek olduğunda, bu artık bir 'kapalı cep' değildir ve aktif periodontitis olduğu varsayılır. Kanama olmadan 5 mm veya 6 mm'lik daha yüksek sondlama derinliğinin, özellikle periodontal tedaviden hemen sonra aktif hastalığı temsil etmeyebileceğini belirtmek önemlidir.

- **Dental plak biyofilminin indüklediği gingivitis:** Bölgesel düzeyde şöyle tarif edilebilir: dental plak biyofilmi ile konağın immün-enflamatuvar yanıtı arasındaki etkileşim sonucunda oluşan, sadece diş eti ile sınırlı kalan ve periodontal ataşmana (sement, periodontal ligament ve alveol kemiği) uzanmayan bir enflamatuvar lezyondur. Plak azaltıldığında reversibl'dır. Hafif gingivitis: Alanların <%10, orta düzeyde gingivitis: %10-30, şiddetli gingivitis: >%30'dur.
- **Bozulmamış periodonsiyum üzerinde klinik gingival sağlık:** Sondlamada kanamanın olmadığı ya da çok minimal olduğu, eritem ve ödemin, hasta semptomlarının, ataşman ve kemik kaybının bulunmadığı bir durumdur. Fizyolojik kemik seviyesi mine seiment sınırının 1-3 mm apikalindedir.
- **Azalmış periodonsiyum üzerinde klinik gingival sağlık:** Sondlamada kanamanın olmadığı ya da çok minimal olduğu, eritem ve ödemin, hasta semptomlarının bulunmadığı ancak klinik ataşman kaybı ve kemik kaybının bulunduğu bir durumu tarif eder (Chapple ve ark., 2018).

2.3.2. Periodontitis

Periodontal hastalıklar, periodonsiyumda görülen kronik enflamatuvar durumlar olup çeşitli evreleri kapsar. Diş eti iltihabı olan gingivitis tedavi edilmediği durumda birleşim epiteli ve alveol kemiği etkileyip sonunda diş kaybına neden olabilir ki bu durum da hastada artık periodontitis durumu söz konusudur (Kinane ve ark., 2017). Kronik periodontitiste spesifik mikroorganizmalar, bunların ürünleri ve ürünlerine karşı gerçekleşen konak immünoenflamatuvar cevabı sonucu periodontal ligamette (PDL) ilerleyici yıkım gerçekleşir, sonucunda da ataşman kaybı meydana gelir ki periodontitisi gingivitisten ayıran en belirgin klinik belirteç ataşman kaybıdır. Klinik olarak ataşman kaybı; patolojik cep oluşumu, komşu alveoler kemik yapısının yükseklik ve yoğunluğunda azalma, diş eti çekilmesi şeklinde bulgular verir (Newman ve ark., 2011).

Periodontal cep, diş eti oluşu derinliğinin patolojik olarak artması şeklinde tanımlanmaktadır. Diş eti sulkus derinliğinin artışı, diş eti marjinin koronale ilerlemesi (gingival cep), diş eti ataşmanın apikale doğru yer değiştirmesi (periodontal cep) veya bu iki durumun kombinasyonu şeklinde gelişim

gösterebilmektedir (Lindhe ve ark., 1974). Periodontal cep kemik üstü ve kemik içi şeklinde iki türlü olmaktadır. Kemik üstü periodontal cepte cep tabanı alveoler kemiğin koronalinde yer alırken, kemik içi periodontal cepte cebin tabanı alveoler kemik seviyesinin apikalinde seviyelenmiştir (Newman ve ark., 2002).

Periodontal cep oluşumunun, diş eti oluşunun bağ doku duvarında gerçekleşen enflamatuvar değişiklikler sonucu başladığı bilinmektedir. Sağlık durumunda diş eti oluşunun bozulmamış epitel bariyer yapısı, sulkuler epitel ve birleşim epiteli, periodontal dokuları bakteriyel invazyona karşı korumaktadır. Sağlıktan hastalığa geçişte, artan mikroorganizma kolonizasyonuna bağlı olarak artan bakteri ürünlerinin, birleşim epiteline geçerek proenflamatuvar mediyatörlerin salınımını indüklediği ve kollajen fibrillerinde rezorbsiyon meydana geldiği bildirilmiştir. Bu invazyon ve yıkım sonucunda enflamatuvar hücre akımının ve ödemin artacağı raporlanmıştır (Deporter ve Cate, 1980; Kornman ve ark., 1997; Newman ve ark., 2002).

2.3.2.1. Periodontitis Evreleri

Tablo 2: Periodontal Sınıflama (Papapanou ve ark., 2018)

PERIODONTİTİS EVRELERİ		EVRE I: Hafif periodontitis	EVRE II Orta periodontitis	EVRE III Şiddetli periodontitis (Ek diş kaybı potansiyeli olan)	EVRE IV Şiddetli periodontitis (dentisyon kaybı potansiyeli olan)
Şiddet	En fazla kayıp olan alandaki interdental KAK	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5mm	≥ 5mm
	Radyografik Kemik Kaybı	Koronal üçlü (<%15)	Koronal Üçlü (%15-%33)	Kökün ortasına veya apikal üçlüsüne ilerleyen	Kökün ortasına veya apikal üçlüsüne ilerleyen
	Diş kaybı	Periodontal nedenli diş kaybı yok		Periodontal nedenli diş kayıpı ≤4 diş	Periodontal nedenli diş kayıpı ≥5 diş
Kompleks oluşu (Complexity)	Lokal SCD	Max.SCD≤4mm Genelde horizontal kemik kaybı	Max.SCD ≤5mm Genelde horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek olarak: SCD≥ 6mm Vertikal kemik kayıpı ≥ 3mm Furka tutulumu Sınıf II veya III Orta kret defekti	Evre III'e ek olarak: Kompleks tedavi gereksinim nedenleri: Çiğneme disfonksiyonu Sekonder oklüzal travma (mobilité derecesi≥2) Şiddetli kret defekti Bite kollaps, flaring 20 den az kalan diş (10 karşıt çift)
Boyut ve yayılım	Lokalize <%30 Generalize				

2.3.1.1.1. Evre I Periodontitis

Evre I Periodontitiste 1-2 mm ataşman kaybı görülmekle birlikte radyografik olarak çoğunlukla horizontal olmak üzere koronal üçlüde %15'den az kemik kaybı görüldüğü bildirilmiştir. Sondlamada cep derinliği 4mm veya daha az olup, periodontitise bağlı diş kaybı görülmemektedir. Hastalığın erken teşhisi, periodontal tedavi ve oral hijyen alışkanlıklarının düzeltilmesiyle kontrol altına alınmasını mümkün kılar. Periodontal sondlama periodontitisi teşhis etmek için altın standart olarak kabul görürken, tükürük ve diş eti oluşu sıvısı belirteçlerinin değerlendirilmesinin erken teşhisi kolaylaştıracağı bildirilmiştir (Tonetti ve ark., 2018).

2.3.1.1.2. Evre II Periodontitis

Evre II Periodontitiste 3-4 mm ataşman kaybı görülmekle birlikte radyografik olarak çoğunlukla horizontal olmak üzere %15-33 arasında kemik kaybı görüldüğü bildirilmiştir. Sondlamada cep derinliği 5mm veya daha az olup, periodontitise bağlı diş kaybı görülmemektedir. Hastalığın erken teşhisi, periodontal tedavi ve oral hijyen alışkanlıklarının düzeltilmesiyle kontrol altına alınmasını mümkün kılar (Tonetti ve ark., 2018).

2.3.1.1.3 Evre III Periodontitis

Evre III Periodontitiste ataşman kaybı 5mm den fazla olmakla birlikte radyografik kemik kaybı kökün orta veya apikal üçlüsüne kadar uzanabilmektedir. Periodontal nedenli 4 veya daha fazla diş kaybı görülebileceği bildirilmiştir. Sondlamada cep derinliğinin 6 mm veya daha fazla olduğu, sınıf 2 ve 3 furkasyon defektlerinin mevcut olabileceği, derin kemik içi rezorbsiyonların, alveoler sırt defektlerinin, furkasyon defektlerinin ve diş kayıplarının görülebileceği raporlanmıştır (Tonetti ve ark., 2018).

2.3.1.1.4. Evre IV Periodontitis

Evre IV Periodontitiste ataşman kaybı 5mm den fazla olmakla birlikte periodontal dokularda ciddi yıkım mevcuttur. Radyografik kemik kaybı kökün orta veya apikal üçlüsüne kadar uzanabilmektedir. Periodontal nedenli 5 veya daha fazla diş kaybı görülebileceği bildirilmiştir. Evre III Periodontitiste görülen bulgulara ilave

olarak Sınıf 2 veya daha fazla mobilite olabileceği ve çiğneme fonksiyon bozukluğu görülebileceği bildirilmiştir (Tonetti ve ark., 2018).

2.3.2.2. Periodontitis Derecesi

Tablo 3: Periodontitis Derecelendirmesi

Periodontitis DERECESİ			Derece A: Yavaş hızda ilerleme	Derece B: Orta hızda ilerleme	Derece C: Hızlı ilerleme
Primer kriter	Direkt hastalık ilerleme kanıtı	Longitudinal data (RKK veya KAK)	5 yıldan fazla kayıp yok	<2mm 5 yıldan fazla	≥2mm 5 yıldan fazla
	İndirekt hastalık ilerleme kanıtı	% Kemik kaybı/yaş	<0.25	0.25-1	>1
		Fenotip	Düşük düzeyde yıkımı olan fazla biyofilm	Biyofilme uyumlu yıkım	Mevcut biyofilme göre daha fazla yıkım: Hızlı ilerleme ve/veya erken başlangıçlı hastalık dönemlerini düşündüren spesifik klinik durumlar
Dereceyi modifiye ediciler	Risk faktörleri	Sigara	-	<10sigara/gün	≥10sigara/gün
		Dişabet	-	HbA1c<7	HbA1c≥7

2.3.2.2.1. Derece A Periodontitis

Hastalık ilerleme hızının yavaş olduğu bu tür hastalarda; interdental kemik kaybı/yaş oranı yüzdesi 0.25'ten küçük olmakla birlikte yoğun plak varlığına rağmen düşük dereceli yıkım olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda glisemik indeks değerinin normal olmasının yanısıra sigara kullanımının da olmadığı raporlanmıştır (Tonetti ve ark., 2018).

2.3.2.2.2. Derece B Periodontitis

Hastalık ilerleme hızının orta düzeyde olduğu bu tür hastalarda; interdental kemik kaybı/yaş oranı yüzdesi 0.25-1 arasında olmakla birlikte yoğun plak varlığına bağlı yıkım olduğu bildirilmiştir. Diabet hastalarında HbA1c değerinin 7 den küçük olduğu, hastalarda günde 10'dan az sigara kullanımının olduğu raporlanmıştır (Tonetti ve ark., 2018).

2.3.2.2.3. Derece C Periodontitis

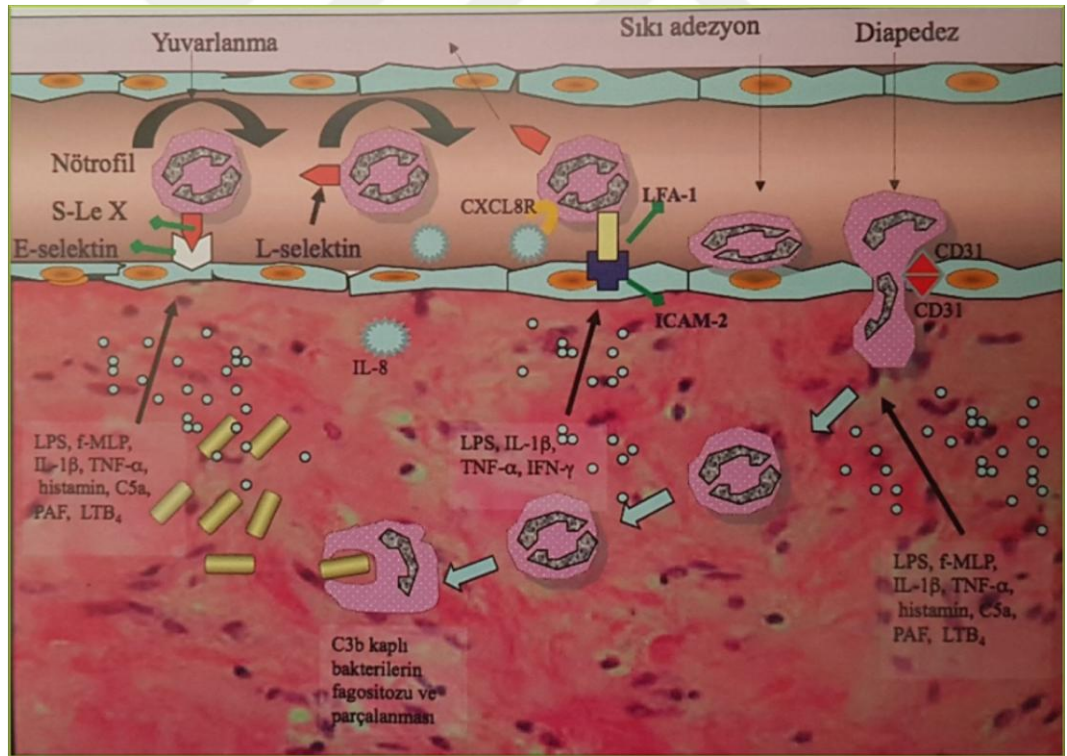
Hastalık ilerleme hızı ve kemik yıkımının ileri düzeyde olduğu bu tür hastalarda; interdental kemik kaybı/yaş oranı yüzdesi 1’den büyük olmakla birlikte diyabet hastalarında HbA1c değerinin 7 den büyük olduğu, hastalarda günde 10’dan fazla sigara kullanımının olduğu bildirilmiştir (Tonetti ve ark., 2018).

2.4. Periodontal Hastalık Patogenezi

Periodontitis başta olmak üzere, periodontal hastalıklar, dişin destek dokularını etkileyen, alveolar kemik kaybı, periodontal cep oluşumu ve sonunda diş kaybı ile sonuçlanan yıkıcı enflamatuvar bir süreçle karakterize kronik hastalıklar olup, diş eti enflamasyonunun ilk histopatolojik değişimi kapiller damarlarda genişleme ve artmış kan akımına bağlı meydana gelen damarsal değişimlerdir. Bu enflamatuvar değişiklik yerleşik lökositlerin mikrobiyal aktivasyona karşı gelişen cevabı ve ardından endotel hücrelerinin uyarılması ile gerçekleşmektedir (Lindhe ve ark., 1973; Williams, 1990). Periodontal hastalıkların, patogenezi incelendiğinde hastalıklara sebep olarak subgingival biofilmdeki *P.gingivalis*, *A.actinomycetemcomitans*, *T.forsythia*, *T.denticola*’yı kapsayan patojen mikrobiyanın doğal, enflamatuvar ve adaptif immün cevabı tetiklemesi sonucu ortaya çıktığı görülmüştür. Bu süreç yumuşak doku ve kemik gibi diş destekleyen dokuların yıkımı sonrasında dişin kaybı ile sonuçlanmıştır. Konağın sahip olduğu doğal immün cevap, hemostatik bir sistemden oluşmaktadır. Doğal immün cevaba ek olarak adaptif immün hücreler ve sitokinler özellikle de CD4+ T-hücreleri (T-helper) periodontal hastalıkların patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Edinsel immüitenin başlıca elemanları T ve B lenfositleri, antikorlar ve sitokinlerdir. İskeletsel homeostaz, kemiği şekillendiren osteoblastların ve osteoklastların aktivitesi arasındaki dinamik dengeye bağlıdır. Bu denge endokrin sistem tarafından, lenfosit ve makrofaj kaynaklı sitokinlere bağlı olarak osteoimmunolojik regülasyon gibi çeşitli düzenleyici sistemler tarafından kontrol altında tutulmaktadır (Silva ve ark., 2015).

Başlangıçtaki lezyonun tipik olarak, plak birikiminden itibaren 2 ila 4 gün içinde geliştiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu duruma muhtemelen gerçekte hiç rastlanmaz ve diş eti dokuları, subgingival biyofilmin sürekli varlığının bir sonucu

olarak her zaman düşük dereceli kronik enflamatuvar yanıt özellikleri göstermektedir. Başka bir deyişle, başlangıçtaki lezyon klinik olarak sağlıklı diş eti dokularında görülen histolojik tabloya karşılık gelir. Bu düşük dereceli iltihaplanma, vasküler ağın genişlemesi ve artmış vasküler geçirgenlik gösterir, böylece diş eti kapillerinden gelen nötrofiller ve monositlerin, bağ dokusu boyunca kemotaktik uyarının kaynağı olan diş eti sulkusundaki bakteri ürünlerine doğru göç etmesine izin verir. Diş eti kapillerinde hücreler arası yapışma molekülü-1 (ICAM-1) ve E-selektin gibi yapışma moleküllerinin regülasyonu, nötrofillerin kılcal damarlardan bağ dokularına göçünü kolaylaştırır. Damarlardan sıvı sızıntısının artması, lokal mikrosirkülasyondaki hidrostatik basıncı artırır ve bunun sonucunda DOS akışı artar. Artan DOS akışı, bakteri ürünlerini seyreltme etkisine sahiptir ve ayrıca bakterileri ve ürünleri için bir yıkama etkisi göstermektedir. Bununla birlikte, bakteriyel biyofilmin doğası göz önüne alındığında, bu şekilde sadece planktonik bakterilerin uzaklaştırılması muhtemeldir (Newman ve ark., 2011).



Şekil 4: Periodontal konak savunması, lökositlerin rolü (Ç. G., 2018)

Erken lezyon yaklaşık 1 hafta devam eden plak birikiminden sonra gelişir ve diş eti iltihabının erken klinik bulguları görülür. Diş eti, kılcal damarların çoğalması, mikrovasküler yatakların açılması ve devam eden vazodilatasyonun bir sonucu olarak eritematözdür (Lindhe ve Rylander, 1975). Artan vasküler geçirgenlik artmış

DOS akışına yol açar ve nötrofillerin damar dışına transmigrasyonu önemli ölçüde artar. Baskın immün sistem hücre tipleri nötrofiller ve lenfositler olup, dokulardan sulkusa göç ederler (Payne ve ark., 1975). Fibroblastlar, apoptoz yoluyla dejenere olarak lökositler için mevcut alanı artırırlar. Sulkuler epitelin apikal ve lateral bölgelerinde kollajen yıkımı meydana gelir. Bu epitel yapıların bazal hücreleri, bakterilere ve ürünlerine karşı sağlam bir bariyer sağlamak için çoğalmaya başlar ve daha sonra epitelin bağ dokularının kollajen yıkımının olduğu bölgelerine çoğaldığı görülebilir. Diş eti ödeminin bir sonucu olarak, diş eti biraz şişmiş gibi görünebilir ve buna göre diş eti sulkusu biraz daha derinleşir. Subgingival biyofilm bu ekolojik nişten yararlanır ve apikal olarak çoğalır ve böylece etkili plak kontrolünü daha zor hale getirir. Erken diş eti lezyonu süresiz olarak devam edebilir veya daha da ilerleyebilir.

Yerleşik lezyon kabaca klinisyenler tarafından “kronik diş eti iltihabı” olarak adlandırılır. Erken lezyondan yerleşmiş lezyona ilerleme uzun süreli uzaklaştırılamayan plak varlığı, konakçı duyarlılığı ve risk faktörleri (hem lokal hem de sistemik) dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır. Yerleşmiş lezyonda plazma hücreleri hakimdir (Page ve Schroeder, 1976). Kollajen yıkımı devam eder ve epitelin bağ dokusu boşluklarına daha fazla ilerlemesi söz konusudur. Nötrofiller dokularda birikir ve lizozomal içeriklerini hücre dışına bırakır, böylece daha fazla doku tahribatı oluşur. Nötrofiller yoğun şekilde kollajen boyunca göç ettikçe bu enzimler büyük miktarlarda iltihaplı diş eti dokularında üretilir. Birleşim epiteli ve sulkuler epitel, diş yüzeyine sıkıca bağlı olmayan, çok sayıda nötrofil içeren ve maddelerin altta yatan bağ dokusuna veya dışına geçişine izin veren daha geçirgen bir cep epiteline dönüşür. Cep epiteli ülser olabilir ve periodontal sondun geçişine daha az direnç gösterebilir, bu nedenle sondlamada kanama kronik diş eti iltihabının ortak bir özelliğidir. Etkili plak kontrolü yeniden sağlanırsa, bu enflamatuvar değişiklikler hala tamamen geri dönüşümlüdür.

İleri lezyon, diş eti iltihabından periodontitise geçişi işaret eder. Bu geçiş, uzun süreli uzaklaştırılamayan bakteri plağı varlığı, konakçı enflamatuvar yanıtı ve çevresel ve genetik risk faktörleri dahil birçok faktör tarafından belirlenir. Histolojik incelemelere göre, periodontal ligament ve alveolar kemiğe uzanan kollajen yıkımı vardır. Nötrofiller cep epitelinde ve periodontal cep tabanında baskınken, plazma hücreleri bağ dokularında baskındır. Birleşim epiteli, sağlam epitel bariyerini

korumak için kök yüzeyi boyunca apikal olarak kollajen yıkımı olan alanlara göç eder. Osteoklastik kemik rezorpsiyonu başlar ve kemik, bakterilerin kemiğe yayılmasını önlemek için bir savunma mekanizması olarak rezorbsiyon gösterir. Cep derinleştikçe, plak bakterileri apikal olarak bir niş içinde çoğalır, bu da periodontal patojenler olarak kabul edilen birçok türün kolonizasyonu için uygun ortam oluşturur. Periodontal cep, bakteriler için immün cevapla kolayca ortadan kaldırılamayan, nemli, hazır besin kaynağı ile korunan, ılık ve anaerobik bir ortam sunar. Doku hasarı esas olarak enflamatuvar yanıtta kaynaklanır. Periodontal ligamentte kollajen liflerinin yıkımı devam eder, kemik rezorpsiyonu ilerler, birleşim epitelini sağlam bariyeri korumak için apikal olarak göç eder ve sonuç olarak cep kademeli olarak derinleşir (Newman ve ark., 2011).

2.5. Periodontal Hastalıklar ve Sistemik Hastalıklar İlişkisi

Oral ortam vücutta önemli bir yer teşkil ettiğinden, periodontal hastalıklar ile bazı sistemik hastalıkların karşılıklı olarak birbirini etkilemektedir. Periodontal hastalıklar patojenlere karşı lokal ve sistemik konak cevabı geliştirmektedir (Erciyas ve ark., 2009). Periodontitisin, KAH'lar, diyabet gibi pek çok sistemik hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Lagervall ve ark., 2003). Hem KAH'lar hem de periodontitis enflamatuvar komponent içermektedir. Enfeksiyöz hastalık ve durumlar, KAH'lar için olası risk faktörü olarak dikkat çekmektedir. Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda kronik enfeksiyon hastalıklarının, aterogenez ve kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü olacağı önerilmektedir (Persson ve Persson, 2008). Aterosklerozis birçok faktörün karmaşık etkileşimi neticesinde ortaya çıkmaktadır (Pussinen ve ark., 2004). Miyokard infarktüsü, inme ve tromboembolik olaylar, aterosklerozis süreci sonunda görülmektedir. Aterosklerozis sürecinin gelişimi klinik belirtiler ortaya çıkmadan çok daha önce hayatın erken dönemlerinde başlar. Bu nedenle gelecekteki KAH riskinin belirlenebilmesi amacıyla birçok biyolojik gösterge hakkında çalışılmaktadır (J. D. Beck ve ark., 2005). Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada periodontitis ile KAH'lar arasında istatistiksel olarak önemli ilişkiler bulunmuştur (Mattila ve ark., 1989; DeStefano ve ark., 1993; J. Beck ve ark., 1996). İleri evre periodontitisli bireylerde, bu duruma karotid arterin orta ve alt kas tabakalarında kalınlık artışının eşlik etmesi, periodontitis patogenezinin aterosklerozis oluşumu için olası risk faktörü olabileceği hipotezini kuvvetlendiren bir bulgu olarak dikkat çekmektedir. Enfeksiyonlar ve doku yaralanması sonucu,

monosit, lenfosit ve endotelial hücrelerden çeşitli sitokinler salgılanmaktadır. IL-1, TNF- α ve IL-6 başlıca önemli proenflamatuvar sitokinlerdir (McCormick, 2007).

2.5.1. Periodontal Enfeksiyon ve Koroner Arter Hastalıkları

KAH'lar ve periodontal hastalıklar enflamatuvar komponent içermektedir. Enflamatuvar durum ve hastalıklar, olası KAH risk faktörü olarak dikkat çekmektedir. (Persson ve Persson, 2008). Kronik enflamasyon, periodontal hastalık ve KAH için ortak etyolojik neden olmakla birlikte, epidemiyolojik çalışmalar, periodontitisin KAH ilerlemesi üzerindeki etkisini belgelendirmiştir. Karotis ateromlarındaki oral patojen bulguları saptanması bu iki hastalığın ilişkilendirilmesine neden olmuştur. İki hastalık arasındaki olası mekanizma; iltihaplı ve ülserle diş eti epitelinden oral/periodontal patojenlerin infiltrasyonudur ki bu durum, vasküler dokuları etkileyen sistemik dolaşım boyunca oral patojenlerin translokasyonu ile sonuçlanır ve kardiyovasküler sistem için zararlı olan bir dizi enflamatuvar reaksiyon başlatır. Ek olarak, ülserli bölgeden proenflamatuvar sitokin ve kemokinin periodontal dokulardan kan dolaşımına karışması, hepatik akut faz proteinlerinin üretimine neden olabilir. Ayrıca kronik bakteriyemi ortaya çıktıkça, adaptif bağışıklık sistemi aktive olur. Periodontal patojenlere yanıt olarak üretilen antikorlar, lipidlerin damar duvarı içindeki hücrelere hareketini arttırmak için endotelial hücreler ile modifiye edilmiş düşük yoğunluklu lipoprotein arasında bir çapraz reaksiyonu tetikler. Bazı antikorlar ve enflamatuvar sitokinler T-lenfosit yanıtını indükler, böylece aterom içindeki makrofajları daha da aktive eder. Bu makul mekanizmalar, aterogenezin başlatılmasına ve yayılmasına katkıda bulunan faktörlerdir (Nguyen ve ark., 2015). 2000 yılında periodontitis hastalarının periferik kanında kardiyovasküler hastalıklara bağlı sistemik belirteçlerin araştırıldığı bir çalışmada; periodontitisin, daha yüksek sistemik CRP, IL-6 ve nötrofil seviyelerine neden olduğu ve sitokinlerin, aterosklerotik lezyonlarda enflamatuvar aktiviteyi artırabileceğini ve potansiyel olarak kardiyak veya serebrovasküler olay riskini artırabileceği sonucuna varılmıştır (Loos ve ark., 2000).

2.6. Kardiyovasküler Hastalıklar

KVH, kalp ve dolaşım sisteminin hastalıklarından oluşan, genel bir tanı kategorisi ile geniş ve kapsamlı bir terim olmakla beraber bu kapsam içinde koroner

arter hastalığı (KAH), inme, periferik arter hastalığı ve romatizmal kalp hastalığı yer almaktadır. KVVH'lar arasında en sık görülen KAH ve inmelere (Achidi ve Tangoh, 2010). KVVH'lar Türkiye ve gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. Kardiyovasküler durumların dünyada yaygınlaşması sebebiyle bu hastalıkların tanı ve tedavisine ilgi ile yaklaşılmış ve oldukça önemli gelişmeler sağlanmıştır. KVVH'ların tedavisinde süregelen gelişmelere rağmen, bu hastalıklar ölüm nedeni olarak birinci sırada yer almakta ve yaşam kalite ve standardını önemli derecede sınırlandırmaktadır (Cheng ve ark., 2018).

2.6.1. Koroner Arter Hastalıkları

KAH yüksek mortalite ve morbidite ile bağlantılıdır olguların %99'unda etiyolojik neden aterosklerozdur (Murray ve Lopez, 1997). Ülkemizde ise, %40.4 ile tüm ölüm nedenlerinin başındakardiyovasküler hastalıklar gelmektedir (Balcı ve ark., 2018). KAH; ateroskleroz nedeni ile koroner arterlerin daralması veya tıkanması durumu olmakla birlikte ilerlemesi ileri evrede kalp krizi ve ölüm ile sonlanabilmektedir (Nichols ve ark., 2013). Aterosklerotik lezyon ve durumların teşhisinin erken yapılabilmesi ve riskli lezyonların belirlenmesi kardiyovasküler hastalıkların azalmasında ciddi önem taşır (Schindler ve ark., 2007).

2.6.1.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz, damarların iç duvarında çeşitli maddelerin birikimine bağlı ortaya çıkan damar çeperindeki kalınlaşmayla bulgu veren hastalık durumudur. Ateromalar nedeniyle arter daralır ve kanın arter içindeki akışı sınırlanır. Aterosklerotik damar hastalığı, büyük ve orta boy arterlerde intima tabakasında ve altında lipid birikimi ve enflamasyonla seyreden kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Hastalık çeşitli risk faktörlerinin tetiklenmesiyle başlar ve ilerler. Koruyucu Kardiyoloji'nin en önemli hedeflerinden biri ateroskleroz progresyonu engellemektir (Tokgözoğlu, 2009b).

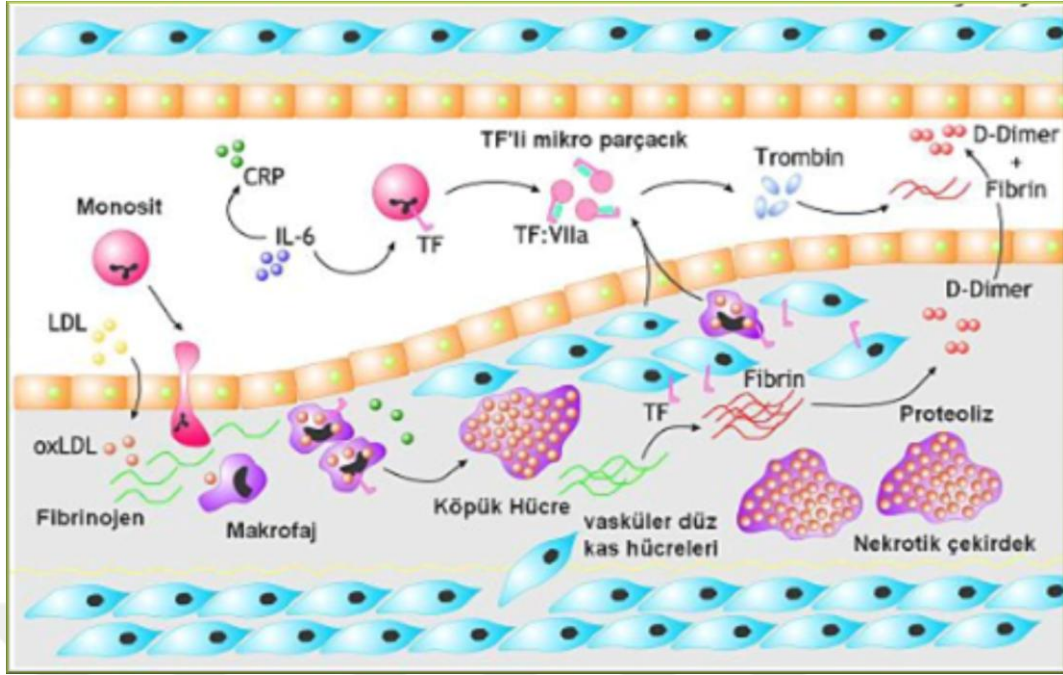
2.6.1.2. Aterom

Atardamar duvarı içten dışa doğru iç, orta ve dış olmak üzere üç katmandan oluşur. İç katman (tunica intima); endotel ile onun altında yer alan elastik bağ dokusundan oluşur. Orta katmanda (tunica media) daha çok kas dokusu egemendir.

Dış katman (tunica adventisya) ise bağdokusu yapısındadır (Zengin, 2012). Hastalığı başlatan asıl sebep olan ateroskleroz; genelde arter duvarının intima tabakasında sınırlı olmakla birlikte, arter duvarının diğer tabakaları da hastalıktan etkilenir. Başlangıçta intima tabakası lipidler ve enflamatuvar hücreler tarafından infiltre olur ve olayın ilerlemesi ile birlikte damar duvarında değişik derecelerde fibrozis gelişir ve bu yapıya "aterom plağı" adı verilir (Yılmaz ve ark., 2012).

2.6.1.3. Aterosklerozun Patogenezi

Ateroskleroz, sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi başta olmak üzere risk faktörlerinin etkisi ile başlar ve ilerler. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun patogenezinde ilk temel basamaktır (Ross, 1993). Ateromatöz plakların oluşumunda kronik enflamasyondakine benzer bir dizi kompleks hücresel olay rapor edilmiştir. Risk faktörleri sonucu meydana gelen metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Yapısı bozulan endotelden adhezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınması sonucu okside LDL ile yüklü monositler bölgeye gelerek subendotelyal bölgede depolanmaya başlar. Disfonksiyon ile tek sıra dizili endotel hücrelerinin seçici geçirgen özelliği ve antitrombotik yüzey özelliği bozulur. Ayrıca vazodilatasyondan vazokonstriksiyona, antitrombotik özellikten protromboza, antiproliferatif özellikten proliferatife doğru bir kayma söz konusu olduğu belirtilmiştir. Fonksiyonu bozulan, aktive endotel hücrelerinden adezyon molekülleri, sitokinler (IL-1, TNF- α), kemokinler (MCP-1, IL-8) ve büyüme faktörleri (PDGF, FGF) salgılanır (Koenig, 1999).



Şekil 5: Aterosklerozun Patogenezi (C. G., 2018)

Risk faktörleri elimine edilmezse plaktaki enflamasyon devam eder ve subendotelyal birikim giderek artar. İntimada biriken LDL kolesterol enflamatuvar yanıtın artmasına neden olur. T lenfositleri de intimada birikip proenflamatuvar sitokinlerin salınımına devam ederler. T hücrelerinin bir görevi de makrofajları aktive etmektir. Aktive makrofajlar aynı zamanda kollajen, MMP ve sitokin salınımını indükler. Bölgeye gelen düz kas hücreleri bir yandan kollajen bir yandan ekstraselüler matriks yapımına katkıda bulunarak plağı hem büyütüp hem de güçlendirirler. Böylece aterom plağı giderek büyür. Aterom plağında büyüme önce dışa doğru, daha sonra da içe doğru olur ve plak yavaş yavaş lümeni daraltır (Stemme ve ark., 1995).

2.6.1.4. Risk Faktörleri

Koroner arter hastalığında yer alan risk faktörleri temel olarak; değiştirilemeyen risk faktörleri ve değiştirilebilen risk faktörleri olarak ikiye ayrılmaktadır (Kurçer ve Özbay, 2011). Değiştirilemeyen risk faktörleri; yaş, cinsiyet ve genetik öykü iken, değiştirilebilen risk faktörleri; sigara kullanımı, stres, obezite, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, psikososyal durum, sedanter yaşam, egzersiz ve diğer kronik hastalıklar (Durusoy ve ark., 2010).

2.6.1.5. SYNTAX

KAH'ın ve akut koroner sendromların altın standart tanı ve tedavi yöntemi koroner anjiyografidir. Bu nedenle anjiyografi görüntülerine dayalı bazı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. SYNTAX skoru (SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) KAH anatomik ciddiyetini derecelendirmede kullanılan skorlama sistemlerinden biridir. Hem tanı hem de tedavi yöntemi olan koroner anjiyografi işleminin tedavi kısmında ise SYNTAX skorunun hesaplanması sonraki basamak olan revaskülarizasyon kısmında nasıl yol izlenmesi gerektiğine dair fikir vermektedir (Sianos ve ark., 2005). SYNTAX skoru bir bilgisayar programı aracılığı ile ardışık, interaktif bir dizi soru ile hesaplanır. Toplam 12 temel soruyu içerir. İki gruba bölünebilir. İlk üç soru dominansi, lezyonların toplam sayısı ve lezyonların bulunduğu damar segmentini kapsamaktadır. Koroner arter hastalığının ciddiyetini belirlemede anjiyografik olarak lezyon sayısı, fonksiyonel önemi ve lezyonun yerleşimi gibi özellikler kullanılarak hazırlanan SYNTAX skorlama sistemi, önemli veriler sunmaktadır (Sianos ve ark., 2005). Skorlamada her lezyon için ayrı olacak şekilde puan hesaplaması yapılır. Lezyon puanlarının toplanmasıyla SYNTAX skoru elde edilmekle birlikte 0-22 düşük, 23-32 orta, 33 ve üzeri yüksek olarak kabul edilir (Sousa-Uva ve ark., 2019). Buna göre özellikle diyabetik, sol ana koroner hastalığı ya da çoklu damar hastalığı olan hasta grubu perkutan koroner girişim veya koroner arter baypas greft operasyonu açısından değerlendirilir. Ayrıca yapılan son çalışmalara göre SYNTAX skorunun başka klinik durumlarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (D. Ozturk ve ark., 2016; Rencuzogullari ve ark., 2018).

SYNTAX skor değerlerindeki yükselmenin mortalite ve morbidite artışının göstergelerinden biri olduğu bildirilmiştir (Farooq ve ark., 2013). SYNTAX skoru ile belirlenen KAH şiddetinin PWV (pulse wave velocity) ile belirlenen arteriyal sertlikle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Z. Xiong ve ark., 2012). Son yıllarda yapılan başka bir çalışmada, yaşa bağlı SYNTAX skorunun prognostik değeri analiz edilmiş 75 yaş altı hastalarda bir-iki yıllık, 75 yaş üstü hastalarda ise bir yıllık ölüm riskinin göstergesi olduğu tespit edilmiştir (Eickhoff ve ark., 2018).

Tablo 4: SYNTAX skorlamasında kullanılan lezyon özellikleri (Bağcı, 2018)



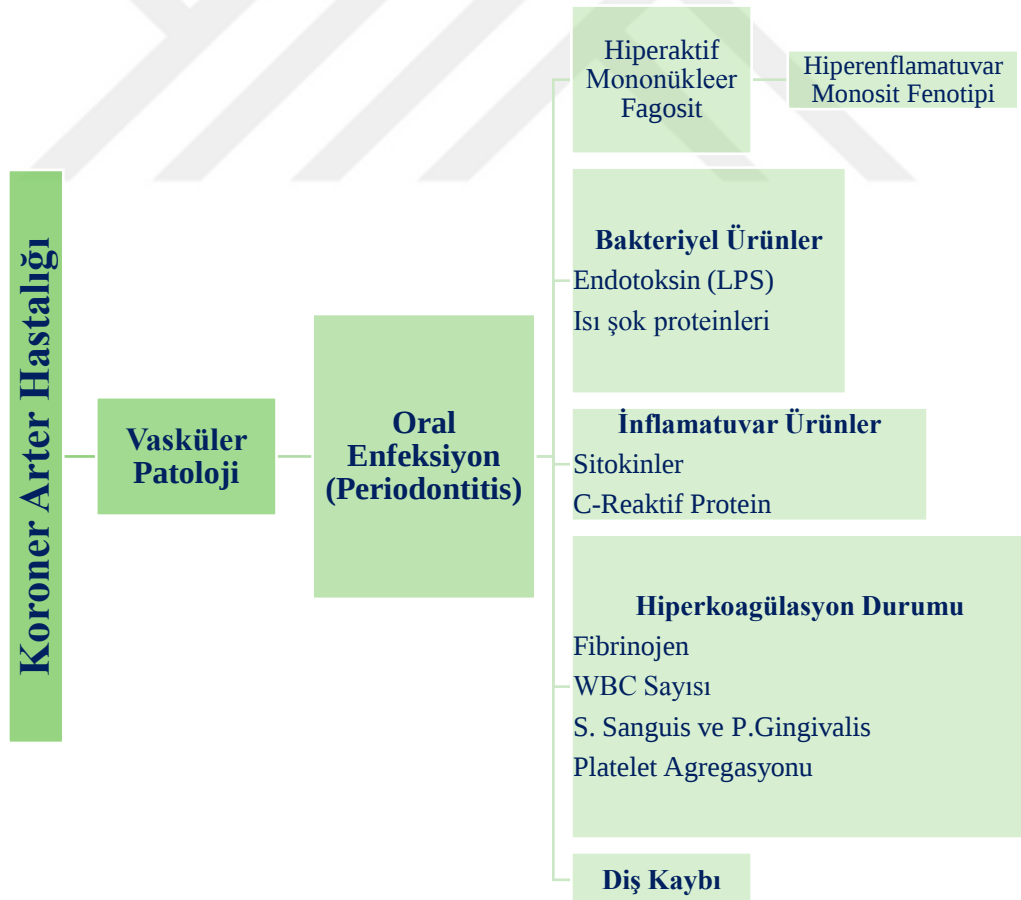
Tablo 5: SYNTAX skorlama algoritması (Bağcı, 2018)

Baskın Damar Sistemi
Lezyon Sayısı
Lezyon Başına Düşen Segment Sayısı
Tam Tıkanma • Etkilenen segment sayısı • Süre (>3 ay veya bilinmiyor) • Kör sonlanma • Köprüleşme • Tam tıkanma sonrası görülen ilk segment • Yan dal tutulumu
Trifurkasyon • Hasta segment sayısı
Bifurkasyon • Tipi • Ana damar ve yan dal arasındaki açılanma <70
Aorta Osteal Darlık
Ciddi Kıvrımlı Damar Yapısı
Lezyon Uzunluğu >20 mm
Ciddi Klasifikasyon
Trombüs Varlığı
Yaygın Hastalık/ Küçük damarlar

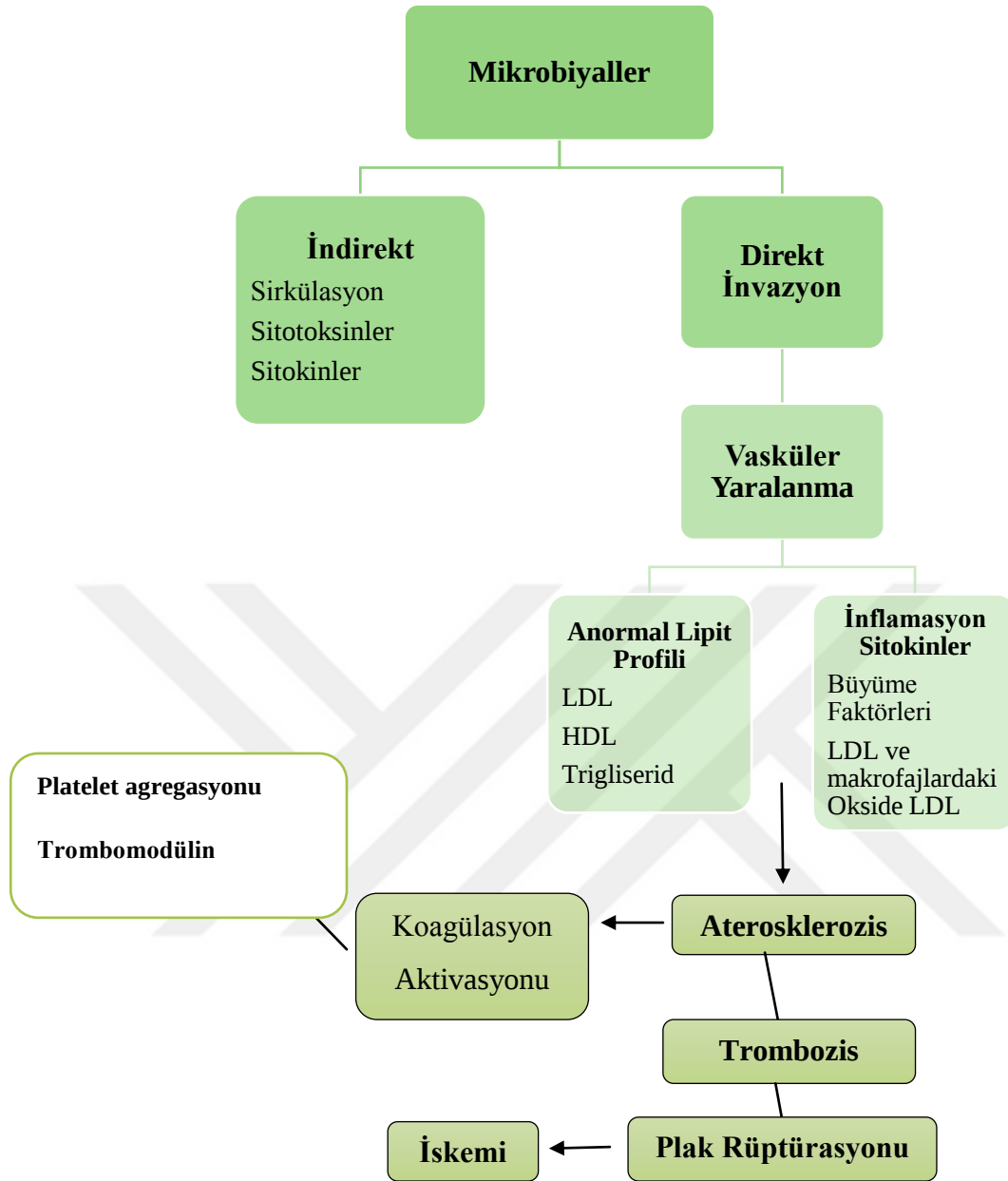
2.7. Periodontal Hastalık ve Aterosklerozis Arasındaki İlişki

Aterosklerozis ve miyokard infarktüsü birçok faktörün karmaşık birleşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır (Pussinen ve ark., 2004). Miyokard infarktüsü, inme ve tromboembolik olaylar, aterosklerozis süreci sonunda görülmektedir.

Aterosklerozis sürecinin gelişimi klinik belirtiler ortaya çıkmadan çok daha önce hayatın erken dönemlerinde başlamaktadır. Bu nedenle gelecekteki KAH riskinin belirlenebilmesi amacı ile çok sayıda biyolojik gösterge üzerinde çalışılmaktadır (J. D. Beck ve ark., 2005). Yapılan epidemiyolojik çalışmaların çoğunda periodontitis ile KAH'lar arasında istatistiksel olarak önemli ilişkiler bulunmuştur (Mattila ve ark., 1989; DeStefano ve ark., 1993; J. Beck ve ark., 1996). İlerlemiş düzeyde periodontitisli bireylerde karotid arterin orta ve alt kas tabakalarında kalınlık artışının eşlik etmesi, periodontitis patogenezinin aterom oluşumu ve sonuçta akut miyokard infarktüsü için risk faktörü olabileceği hipotezini destekleyecek niteliktedir. Bakteriyeminin akut epizodları ile karakterize olan ilerlemiş periodontitis diğer faktörlerle birlikte iskemik olayları tetikleyebilmektedir (Cueto ve ark., 2005). Enfeksiyonlar ve doku yaralanması sonucu, monosit, lenfosit ve endotelial hücrelerden çeşitli sitokinler salgılanmaktadır. IL-1, TNF- α ve IL-6 başlıca önemli proenflamatuvar sitokinlerdir (McCormick, 2007).



Şekil 6: Enfeksiyöz ajanların ateroskleroza etkileme yollarıyla ilgili potansiyel mekanizma (Demmer ve Desvarieux, 2006)



Şekil 7: Periodontal hastalıklar ve koroner arter hastalıkları arasındaki ilişkiyi açıklayan mekanizma (Li ve ark., 2000)

Periodontitis ve ateroskleroz arasındaki ilişki, periodontal lezyonlarla ilişkili bakteriler tarafından lokal veya sistemik olarak başlatılan ve sonrasında aterosklerotik lezyonun başlatılmasını veya yayılımını etkileyen enflamatuvar mekanizmalara dayandırılmaktadır (Harvey A Schenkein ve Loos, 2013). Literatürde KAH ve periodontal hastalığın arasındaki ilişkiyi açıklayan birkaç mekanizma (hipotez) ortaya konulmuştur:

2.7.1. Direk Mekanizma (Periodontal Patojenler Tarafından Oluşturulan Vasküler Enfeksiyon ve Bakteriyemi)

Ağız kaynaklı bakteriyemi, gingivitisli ve periodontitisli bireylerde rutin günlük ağız hijyen uygulamalarının veya dental prosedürlerin ardından oluşabilir. Diş fırçalamasından sonra oluşan bakteriyemi insidansı ile oral hijyen ve gingival hastalıkların bulguları arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir. Flora, ağzın farklı bölgelerinde değişkenlik göstermesine rağmen, aterosklerozla en yüksek potansiyel ilişkili alan periodontal ceptir. Periodontal bakteriyel ürünlerin, ateromatöz plakların çeşitli bölgelerinde yer aldığının gösterildiği bir çalışmada, 27 hastada torako-abdominal aortik anevrizma tamiri ve 35 hastada kapak değişimi gerçekleştirilmiş, kariyojenik *Streptococcus mutans* kalp kapaklarının % 69'unda ve ateromatöz plak örneklerinin %74'ünde saptanmıştır (Y. Nakashima ve ark., 1994). Haraszthy ve ark. endarterektomi örneğinin %80'inde *A.a.*, *T. forsythia*, *P. gingivalis* ve *P. intermedia* PCR analizinde pozitif tespit edilmiştir (Haraszthy ve ark., 2000; Fiehn ve ark., 2005). Son yıllarda yapılan araştırmalarda da diş eti enflamasyonu ve periodontitisin daha yüksek bakteriyemi indisansı gösterdiği belgelenmiştir (Tomás ve ark., 2012; Balejo ve ark., 2017)

2.7.2. İndirek Mekanizma

2.7.2.1. Sistemik Enflamasyon

Sistemik enflamasyonun belirlenmesini sağlayan biyobelirteçlerin başında C reaktif protein (CRP) gelmektedir. CRP; lipid taraması, metabolik sendrom ve Framingham risk skoruna ek prognostik bilgi sağlayan, ileride oluşabilecek kardiyovasküler olayların bağımsız bir prediktörüdür (Ridker, 2003; Ridker ve ark., 2008). Vücutta sistemik enflamasyona bağlı olarak artış gösteren CRP, TNF-alfa, IL-1, IL-6 gibi enflamatuvar belirteçler, benzer şekilde periodontal enflamasyonda da artış göstermektedir (Loos ve ark., 2000; Noack ve ark., 2001). Sağlıklı kontrollere göre periodontitis hastalarında, KAH ve periodontitis hastalarında, her iki duruma göre önemli ölçüde daha yüksek CRP seviyelerine dair kanıt vardır (Paquette, 2004; Chun ve ark., 2005; Maekawa ve ark., 2011; Demmer ve ark., 2013; Koppolu ve ark., 2013; Kocabaş ve ark., 2017).

2.7.2.2. Moleküler Benzerlik

Moleküler benzerliğin, doku patolojisi ya da otoimmuniteye yol açan T ya da B hücrelerinin çapraz aktivasyonunu üreten yabancı ya da kendi peptitleri arasındaki benzer sekanslar sonucu birbirini etkileyen bir mekanizma ortaya çıktığı düşünülmektedir (Kohm ve ark., 2003).

Periodontal hastalık ve ateroskleroz gelişimi yönünde ortak patofizyolojik mekanizmaların varlığı kanıtlanmıştır (Sanz ve ark., 2020). Sağlıklı kontrollere göre periodontitis hastalarında ve KAH ve periodontitis hastalarında her iki duruma göre anlamlı derecede daha yüksek fibrinojen ve trombosit aktivasyon belirteç seviyeleri olduğuna dair kanıt vardır (Arvanitidis ve ark., 2017; Swaroop Chandy ve ark., 2017). Mevcut kanıtlardan bazıları periodontitis ile KAH arasında ortak genetik risk faktörleri ve pleiotropi olduğunu bildirmişlerdir (Schaefer ve ark., 2015; Aarabi ve ark., 2017; Munz ve ark., 2018).

2.8. Sitokinler

Sitokinler, bir hücreden diğerine bilgi aktarımında görev alan küçük çözünür proteinlerdir. İnterlökinler, büyüme faktörleri, kemokinler ve interferonlar dahil olmak üzere 200'den fazla sitokin tanımlanmıştır. Bunların tümü, KAH ve periodontitis dahil olmak üzere hem pro hem de antiinflamatuvar süreçlerde temel roller oynayan karmaşık ağlar halinde düzenlenmiştir. Birçok çalışma, periodontitisli bireylerin, kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek konsantrasyonlarda proenflamatuvar sitokinlere sahip olduğunu göstermiştir (Gorska ve Nędzi-Góra, 2006). Ayrıca, hem KAH hem de periodontal hastalığı olan bireylerin, yalnızca KAH'lı bireylerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek sitokin konsantrasyonları gösterdiği tespit edilmiştir (Higashi ve ark., 2009). Önemli kanıtlar, sitokinlerin, endotel oluşumu sırasında, enflamatuvar süreçlerde, aterogenez ve KAH gelişimine aracılık etmedeki potansiyel ilgisini vurgulamaktadır (Ridker ve ark., 2000; Heeschen ve ark., 2003). Periodontal hastalık gelişimi ve periodontal tedavinin sitokin serum konsantrasyonları üzerindeki etkinliğini araştıran çalışmalarda interlökinlerin etkinliği görülmüştür. İnterlökinler, kendi reseptörlerine bağlanan salgısal proteinlerdir. İlk olarak lökositler arasındaki iletişimde rol oynadığı tespit edilmiştir, ancak şimdi tüm hücre türleri arasında bu rolü oynadıkları

bilinmektedir. İnterlökkinler, yaklaşık 37 alt grup içeren büyük bir ailedir; bunların arasında, KAH ve periodontal hastalık ile güçlü ilişkileri nedeniyle en çok çalışılanlar IL-1, -6, -8, -10 ve -18'dir (D'Aiuto ve ark., 2013).

Konak immünoenflamatuvar yanıtında, hem fizyolojik hem de patolojik kemik rezorbsiyonunda ve kemiğin oluşumu sırasında sitokinlerin güçlü etkisi olmakla birlikte osteoklast prekürsör hücreleri ve olgun osteoklastlarda; IL-1, IL-6, TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin reseptörlerinin de bulunduğu gösterilmiştir (Q. Zhang ve ark., 2014). Bütün bu sitokinler ve enflamatuvar mediatörler yalnız başlarına veya birlikte rol alarak periodontitisin ilerlemesi ile karakterize periodontal doku yıkımını ve aterogenez mekanizmasını stimule etmektedir (McCormick, 2007; D'Aiuto ve ark., 2013).

2.8.1. İnterlökkin-1 (IL-1)

İmmünitede, enflamasyonda, doku yıkımında ve hemostazında rol oynayan bir polipeptit olup, makrofajlar, monositler, lenfositler, vasküler hücreler, beyin hücreleri, deri hücreleri, fibroblastlar tarafından sentezlenmektedir. IL-1'in periodontal hastalıkların ilerlemesindeki önemli bir rolü de MMP'lerin üretimini indüklemesidir. Çeşitli çalışmalar artmış IL-1 sekresyonunun periodontal doku yıkımında önemli bir rol oynadığını bildirmişlerdir (Stashenko ve ark., 1987; Graves ve Cochran, 2003; McDevitt ve ark., 2003; Huynh- Ba ve ark., 2007). Periodontal hastalık gelişiminde önemli yer tutan IL-1'in ateroskleroz patogenezinde de rol aldığı bildirilmiştir (D'Aiuto ve ark., 2013). IL-1'in damar duvarı iltihabı, lökosit kemotaksisi ve adezyon veya plak yırtılması gibi aterojenezin karmaşık enflamatuvar sürecinde yer alan bir dizi anahtar olayı modüle ederek proaterojenik etki gösterdiği belirtilmiştir (Libby ve ark., 1995; Währe ve ark., 2004).

2.8.1.1. Nuclear Factor kappa B (NFkB) Geni

Enflamasyon, yara iyileşmesi ve immün cevapta rol oynayan mediatörlerdeki genetik varyasyonlar, her iki hastalık için ortak genetik predispozan olabilir. İnsan aterosklerotik lezyonlarından izole edilen Nuclear Factor kappa B (NF- κ B)'nin aterogenez sürecinde rol alan diğer genleri (adezyon molekülleri, sitokinler: IL-2, IL-6, büyüme faktörleri vb.) düzenlediği bilinmektedir (Romashkova ve Makarov, 1999). NF- κ B, periodontitisteki enflamasyon ve aterogenezdeki ortak

mekanizmalardan biri olabilir (Özer ve Demiralp, 2005). Periodonsiyumun yıkımında, lipopolisakkaritler ve endotoksinler gibi bakteriyel ürünlere verilen cevapta, konak doku monosit ve makrofajlarından salgılanan iltihabi sitokinlerin oldukça önemli olduğunu gösteren deliller vardır (Ataoglu ve ark., 2002; Oringer, 2002; Erdemir ve ark., 2004). NF-κB tarafından regule edilen çoğu genin periodontal hastalığın ilerleyişini kolaylaştırdığı rapor edilmiştir (Pahl, 1999). NF-κB, direk veya indirek yoldan TNF-α, interlökin 1β (IL-1β) gibi bazı iltihabi sitokinlerin ve periodontal doku yıkımından sorumlu olduğu bilinen MMP gibi proteinazların üretimini etkileyerek periodontal hastalıkların patogenezinde rol oynayabilir (H. Chen ve ark., 2000; Milward ve ark., 2007).

2.8.2. Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF-α)

TNF-α enflamatuvar yanıtın oluşmasına yol açan, protein olarak sentezlenen bir sitokindir. Gram negatif bakteri ve diğer mikroorganizmalara karşı oluşan akut enflamatuvar yanıtın temel mediatörüdür ve şiddetli enfeksiyonlarda meydana gelen sistemik komplikasyonların çoğundan sorumludur. Antitümöral aktivite, immün sistem modülasyonu, enflamasyon, anorexia, septik şok, viral replikasyon ve hematopoezde önemli rol oynar (Schulz ve ark., 2008). TNF-α, KAH'ların ve erkekler arasında toplam mortalitenin önemli bir bağımsız öngörücüsüdür (Tuomisto ve ark., 2006). İnsan ateromunda tespit edilebilir bir sitokin olduğu belirlenmekle birlikte insan aterosklerotik lezyonlarında, makrofajlar/köpük hücreleri, aktive edilmiş T hücreleri ve endotelyal hücreler tarafından salındığı bildirilmektedir (Barath ve ark., 1990; Reckless ve ark., 1999). Yapılan çalışmalar TNF-α'nın endotelyal disfonksiyonu indükleyebileceğini göstermiştir (Berk ve ark., 2001; Picchi ve ark., 2006). Ayrıca diğer sitokinlerin üretiminin yanı sıra kemokin ekspresyonunu, MMP-9 ekspresyonunu artırdığı, buna bağlı olarak plak instabilitesini artırdığı ve anjiyogenezi indüklediği bildirilmiştir (Leibovich ve ark., 1987; Saren ve ark., 1996; B. Zhao ve ark., 2003). Birçok çalışmada TNF-α'nın periodontal hastalıkların patogenezinde önemli rolleri olduğuna dair güçlü deliller sunulmuş ve kabul edilmiştir. TNF-α periodontal hastalığa sahip bireylerin DOS'unda artmış konsantrasyonlarda bulunduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (H. J. Lee ve ark., 1995; Hirose ve ark., 1997; Çanakcı ve Doğan, 2014).

2.8.3. Interlökin-6 (IL-6)

IL-6 uyarılmış monositler, fibroblastlar, endotel hücreler, T ve B lenfositler tarafından üretilen pleiotropik bir sitokindir. Yaralanma ve enfeksiyona karşı konak cevabında önemli bir role sahiptir. IL-1, TNF- α ve bakteriyel ürünlerin varlığında ve viral enfeksiyona karşı gelişen cevapta yüksek konsantrasyonlarda üretilir. Bu sitokin; makrofaj ve T hücrelerinin farklılaşması/aktivasyonu, B hücre farklılaşması ve gelişimi, hematopoezin uyarılması ve sinir farklılaşması gibi çeşitli etkilere sahiptir. IL-6, aynı zamanda akut enflamatuvar cevabın sınırlanmasında, negatif geri bildirim sağlamak ve TNF- α üretimini inhibe etmek gibi düzenleyici etkilere de sahiptir (Hirano ve ark., 1990; Terry ve ark., 2000; Periodontology, 2001). IL-6, akut faz proteinlerinin sentezinin işaretidir. IL-6 seviyeleri doku hasarı, enfeksiyonlar, iskemik hastalıklar, neoplazmalar ve travma ile artar (Wainstein ve ark., 2017). Son zamanlarda, KAH ile ilgili klinik araştırmalar, IL-6'nın KAH için artmış riskin bir göstergesi olabileceğini göstermiştir (Gotsman ve ark., 2008; Gerin ve ark., 2017).

2.8.4 VEGF-A (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü)

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) trombositlerden elde edilir ve endotel hücre proliferasyonunda, proteolitik enzim salgılanmasında ve kemotaksis yoluyla göçte önemli bir rol oynar (Shibuya, 2013). Özel büyüme faktörü olarak tanımlanan pro-anjiyojenik bir faktör olan VEGF-A, vasküler geçirgenliği ve anjiyogenezi indükler (Ferrara ve ark., 2003). Ek olarak, doğrudan hücre-hücre iletişimini, yara iyileşmesini ve doku rejenerasyonunu düzenlemek için de önemlidir (Grellier ve ark., 2009). TNF- α , periodontal sağlık ve yıkıcı koşullarda önemli roller oynayan VEGF-A'yı uyarır (Keles ve ark., 2010). Periodontal hastalığın ilerlemesiyle ilgili birçok çalışma, patolojik ve iyileşme dönemlerinde TNF- α ve VEGF-A'nın önemli rollerini göstermiştir (Page, 1991; Prapulla ve ark., 2007; Pradeep ve ark., 2011).

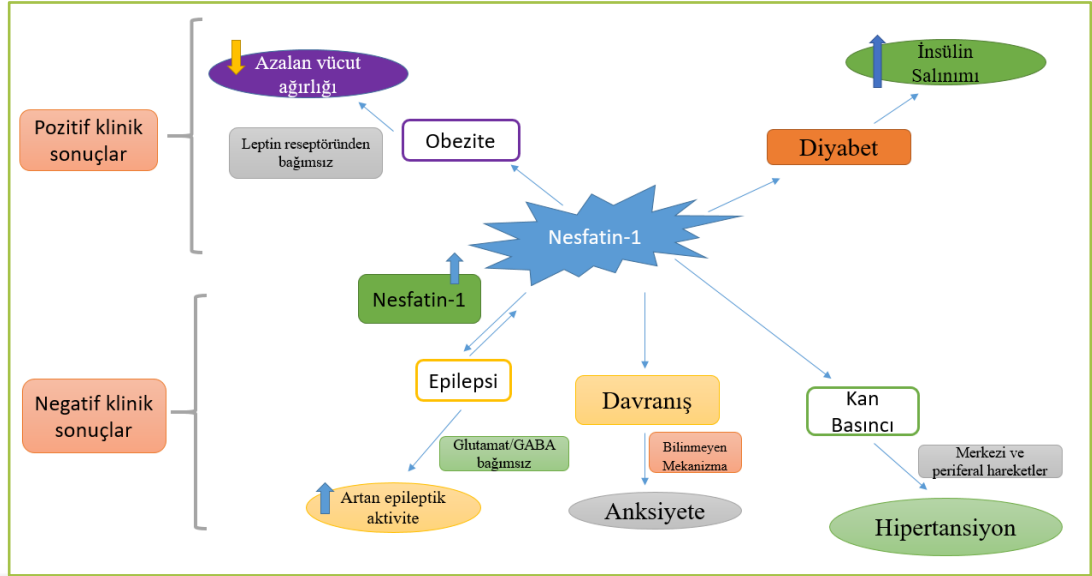
TNF- α düzeylerinin periodontal inflamasyonda arttığı yapılan çalışmalarda açıkça belirlenmişken, VEGF-A'nın periodontal inflamasyondaki rolü hakkında çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (Page, 1991; Van Dyke ve ark., 1993; Cetinkaya ve ark., 2007; Keles ve ark., 2010; Pradeep ve ark., 2011). Yapılan

çalışmalarda VEGF-A'nın periodontal hastalıkta iyileşme döneminde olduğu kadar lezyon yıkımında da rol oynadığı bulunmuştur (Keles ve ark., 2010; Pradeep ve ark., 2011).

Yapılan çalışmalar sonucunda bulunan bazı proteinlerin KAH gelişiminde önemli rolü bulunmuştur. Bunlardan Nesfatin-1 ve Endokan yeni tespit edilmiş ve hakkında çalışmalar yapılmakta olan iki önemli proteindir (Oh ve ark., 2006; Sarrazin ve ark., 2006; Garcia-Galiano ve ark., 2010; Stengel ve Taché, 2010).

2.8.5. Nesfatin-1

Nesfatin-1, 2006 yılında ilk kez Oh ve ark. tarafından keşfedilmiş olup, iştahı kontrol etmekten sorumlu olduğu ve hipotalamik çekirdeklerden salgılandığı gösterilmiştir. Nesfatin-1' in, Nükleobindin2 (NUCB2) 'den türeyen bir amino terminal fragmenti olup iştahın kontrolünde görev alır (Oh ve ark., 2006). Nesfatin-1'in, merkezi sinir sistemine (MSS) ek olarak periferik dokularda da bulunduğu gösterilmiştir. Spesifik olarak, periferik adipoz doku, mide mukozası, pankreas endokrin beta hücreleri ve testis dokusu tarafından salgılanır. Ayrıca Nesfatin-1, her iki yönde kan beyin bariyerinden geçebilir. İntravenöz enjeksiyondan sonra 20 dakika kanda stabildir (Pan ve ark., 2007; Garcia-Galiano ve ark., 2010; Stengel ve Taché, 2010). NUCB2, plazma zarı ve nöroplazmada bulunur. NUCB2, post-translasyonel modifikasyon için çeşitli bölümlere sahiptir. PC3/1 ve PC2 gibi özel prohormon dönüştürücü enzimler, Nesfatin-1, Nesfatin-2 ve Nesfatin-3'ü oluşturmak için NUCB2'yi dönüştürür. Nesfatin-2 ve -3' ün biyolojik etkinliği hakkında henüz kesin bir bilgi yoktur. Nesfatin-1 üç bölümden oluşur; N terminali (N23), orta kısım (M30) ve C terminali (C29). Orta kısım, Nesfatin-1'in aktif kısmı olarak tanımlanmaktadır. Nesfatin-1, fizyolojik etki olarak özellikle anoreksik etki için anahtar rolü oynar (Garcia-Galiano ve ark., 2010; Palasz ve ark., 2012). Gıda alımı ve kan şekeri regülasyonundaki etkilerine ek olarak Nesfatin-1'in kardiyak fonksiyon, su alımı, mide boşalması, stres yanıtları ve anksiyete kontrolünde de büyük rol aldığı bildirilmiştir (Mimee ve ark., 2012).



Şekil 8: Nesfatin-1'in yaygın klinik etkileri (Gülmez ve Atakişi, 2019)

Nesfatin-1'in en güçlü anoreksijenik peptitlerden olmasının yanında, hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde eksprese olduğu için diğer birçok peptit gibi kardiyovasküler fonksiyonun kontrolünde de önemli rol taşıdığı bildirilmiştir. Literatürde intravenöz (iv) Nesfatin-1 uygulanan sıçanlarda, uygulamayı takiben ortalama arteriyel basınç da önemli artışlar gözlenmiştir. Tedavi öncesi melanokortin-3/4 reseptör antagonisti (SHU9119-iv) veya α -adrenerjik antagonist (fentolamin-intraarteriyel) uygulanması ile Nesfatin-1 ile indüklenen ortalama arteriyel basınçtaki artışın ortadan kaldırıldığı gözlemlenmiştir. Nesfatin-1'in merkezi melanokortin sistemi ile etkileşime girerek sempatik sinir sistemi aktivasyonunu artırdığını ve bu yolla ortalama arteriyel basınçta artışa neden olduğunu düşündürmüştür (Yosten ve Samson, 2009). Farklı fonksiyonları keşfedilen Nesfatin-1'in kardiyovasküler kontrolde de rol aldığı ve hipertansiyona neden olabileceği düşünülmektedir.

Western blot ve qPCR ile sıçan kardiyak ekstraktlarında hem Nesfatin-1 proteini hem de NUCB2 mRNA'sının varlığı tespit edilmiştir. İzole ve Langendorff perfüze sıçan kalp preparatlarında, ekzojen Nesfatin-1'in koroner hareketliliği etkilemeden kasılma ve gevşemeyi bozduğu gözlenmiştir. Kesin bir kanıt bulunmamakla birlikte Nesfatin-1'in etkileri bilinmeyen bir metabotropik G-protein kenetli reseptör ile ilişkilendirilmektedir. Beslenme ve enerji dengesindeki rolüne ek olarak vasküler kontrolde de yer aldığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Angelone ve ark., 2013). Nesfatin-1'in beslenme ve artan kan basıncı üzerindeki etkisi kaldırılarak, melanokortin ve oksitosin reseptör antagonistleri ile yapılan

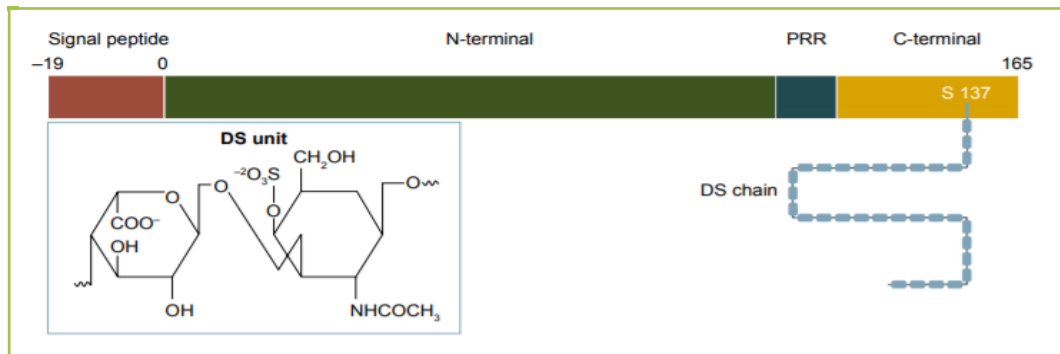
çalışmalarda; PVN'de, oksitosin ile birlikte lokalize olan Nesfatin-1'in, depolarizasyon yoluyla oksitosin salgılanmasını uyardığı ve melanokortin yolunu oksitosin ile aktive ettiğı görölmüş olup, hipertansif etkisinin, merkezi oksitosin ya da melanokortin yolakları ile ilişkili olduğı düşünölmüşür. Bununla birlikte, Nesfatin-1'in bu iki sistemi aynı anda veya belirli bir zamanda etkileyip etkilemediğine dair ayrıntılı bilgi henüz yoktur (Yosten ve Samson, 2009; Garcia-Galiano ve ark., 2010; Ramanjaneya ve ark., 2010). İntravenöz Nesfatin-1 uygulamasının, nitrik oksit (NO) üretiminin inhibisyonu yoluyla vazokonstriksiyonu indüklediğı ve yüksek tansiyona neden olduğı gösterilmiştir (Yamawaki ve ark., 2012). Başka bir çalışmada, kronik periferik Nesfatin-1 uygulamasının, özellikle kronik stres koşullarında, L-tipi Ca²⁺ kanalları α_1c alt birim proteininin ekspresyon seviyesini artırabildiğı gözlemlenmiş olup, Nesfatin-1'in kalp üzerindeki bu etkisinin kardiyomiyositlerde ciddi hasara yol açabileceğı varsayılmıştır (Ayada ve ark., 2015). Son zamanlarda yapılan bir cross-sectional çalışmada; KAH hastalarında plazma Nesfatin-1 düzeylerinin yüksek olduğı ve yüksek Nesfatin-1 düzeylerinin koroner ateroskleroz gelişiminde rol oynayabileceğini öne sürölmüşür (Ibe ve ark., 2019). Öte yandan, birçok kardiyo baskılayıcı peptidin (kromogranin-A türevli vazostatin ve katestatin; kalbi I/R hasarından koruduğı bilinmektedir (Cappello ve ark., 2007). Buna göre, bazal kardiyak performans üzerindeki olumsuz etkisine ek olarak, Nesfatin-1'in kardiyo koruma sağlayıp sağlayamayacağının araştırıldığı bir çalışmada; erken reperfüzyonda verilen Nesfatin-1'in miyokard I/R hasarına karşı önemli bir koruyucu etki oluşturduğı görölmüşür. Bu etkinin, infarktüs boyutunun belirgin şekilde azalması ve kontraktür gelişiminin azalması olarak ifade edilen iskemik kasılma fonksiyonunun belirgin iyileşmesi ile ortaya çıktığı söylenmiştir (Angelone ve ark., 2013; Cox ve ark., 2015).

Nesfatin-1'in tüm bu etkilerine ilaveten henüz tam olarak aydınlatılmamış önemli bir etkisi daha vardır: “Anti-enflamatuvar etki”. Literatürde bulunan bu konuda az sayıda ki çalışma bu görüşü destekler şekildedir. Yapılan bir hayvan çalışmasında; Nesfatin-1'in, travmatik beyin hasarı sonrası enflamatuvar yanıtlar ve nöronal hücre apoptozisi üzerindeki etkisi incelenmiş, subaraknoid kanama ile sıçan beyninde anti-enflamatuvar ve anti-apoptotik etkilere sahip olduğı gösterilmiştir. Ayrıca, Nesfatin-1'in, NF- κ B gen ekspresyonlarını önemli ölçüde baskıladığı, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 konsantrasyonlarını azalttığı, kaspaz-3 aktivitesini baskıladığı

travmatik sıçan beyin dokularında apoptotik nöronal hücrelerin sayısını azalttığı sonucuna varılmıştır. Bu bulgunun, Nesfatin-1'in yangıyı önlediğinin göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır (Tang ve ark., 2012). Son yıllarda yapılan çalışmalar Nesfatin-1'in yangı inhibisyonunda etkisi olduğunu göstermektedir. Nesfatin-1 tedavisinin, diabetik olmayan veya diabetik sıçanlarda cerrahi yaralara sahip dokuda IL-1 β seviyelerini baskıladığı bildirilmiştir (Solmaz ve ark., 2016). Nesfatin-1 tedavisi ile kolon dokusunda olası iyileşmeyi ve Nesfatin-1'in antienflamatuvar etki gösterdiği olası mekanizmayı göstermeyi amaçlayan başka bir hayvan çalışmasında; Nesfatin-1'in anti-apoptotik, nöroprotektif, antihiperglisemik, anksiyojenik, anoreksijenik, gastrik boşalmayı geciktirme ve kardiyovasküler kontroldeki rolüne ilaveten antienflamatuvar etkisi gösterilmiştir (Colmers, 2007; Stengel ve ark., 2009; Su ve ark., 2010; Özsavcı ve ark., 2011; Mimee ve ark., 2012; C. Ozturk ve ark., 2015).

2.8.6. Endokan

Endokan, aktive vasküler endotel tarafından sentezlenen ve salgılanan, serumda ölçülebilen 50 kDa'lık bir dermatansülfat proteoglikandır (Sarrazin ve ark., 2006). Başlangıçta Lassalle ve ark. tarafından bir insan endotel hücre DNA'sından klonlanmıştır (Lassalle ve ark., 1996). Endokan, böbrek distal tübüllerinin epitel hücreleri, vasküler endotel hücreleri, bronşlar ve akciğer alt mukozal bezleri tarafından salgılanır (S. Zhang ve ark., 2012). Dolaşımda tespit edilebilir ve anjiyogenezin ve endotelial hücre aktivasyonunun bir göstergesidir (Ozaki ve ark., 2014).



Şekil 9: Endokanın yapısı (Kechagia ve ark., 2016)

Yapılan çalışmalarda, Endokan'ın, enflamatuvar bozukluklarda ve hücre adezyonunu düzenleyici olarak endotel disfonksiyonunda önemli bir rol oynadığı

bildirilmiştir (I. Balta ve ark., 2013; Cox ve ark., 2015). Endokan, endotel geçirgenliğini tetikleyen VEGF-A'nın reseptörü üzerindeki etkilerini kolaylaştırarak endotel hücrelerini etkiler. Yapışma moleküllerinin eş zamanlı olarak yeniden düzenlenmesi, güçlü nötrofil ve monosit kemokin olan interlökin 8 (IL-8) ve monosit kemoatraktan protein 1'in (MCP-1) salınmasına yol açar. Bu şekilde, Endokan aktif damar endotelinde lökositlerin alımı, yapışması ve göçü için gerekli substratı sağlayan bileşenler üzerinde etki eder (Montalescot ve ark., 2013). Endotel disfonksiyonu, KAH gelişimine ilişkin ilk lezyondur (Lane ve ark., 2006). Aterosklerozun ilerlemesinde enflamasyon ve endotel disfonksiyon belirteçlerinin rolü çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır (Verma ve ark., 2003). Endokan bir dermatan sülfat proteoglikandır, enflamasyon ve tümör ilerlemesindeki rolü tarif edilmiştir (Bécharde ve ark., 2001). Endokan, kansere ek olarak kardiyovasküler hastalığa kadar uzanan, endotele bağlı patolojik bozukluklarda da rolü olan bir endotel disfonksiyon belirteci olabilir (I. Balta ve ark., 2013; I. Balta, Balta, Koryurek, ve ark., 2014). Endotel disfonksiyonu, yaygın olarak ateroskleroz gelişiminde ilk lezyon olarak kabul edilir (S. Balta ve ark., 2013). Önceki çalışmalar, birçok durumda, serum Endokan düzeylerinin hastalığın ciddiyeti ve hastalık sonuçlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-1 (LFA-1) için hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ile rekabet eder ve hücrel adezyon işlemine katılır. Endokan, KAH'ın erken teşhisinde yararlı olabilir (S. Balta ve ark., 2015). Hipertansiyon (HT), KAH için önemli bir risk faktörüdür. Endotel disfonksiyonunun HT gelişiminde rol oynadığına inanılmaktadır (Brandes, 2014). Endotel bağımlı vazodilatasyon ve enflamatuvar aktivasyonunun bozulması HT patogenezinde sorumlu faktörler olarak kabul edilir. Muhtemelen, bu yaygın yollardan dolayı HT'li hastalarda KAH riski artmaktadır (Hoff ve ark., 2003). Hipertansif KAH'lı hastalarda Endokan kan seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir (C. Xiong ve ark., 2015). Dahası, Endokan hipertansiflerde KAH'ın varlığı ve ciddiyeti ile bağımsız olarak ilişkilidir (Wang ve ark., 2015). Endokan'ın ekspresyonu, bir dizi sitokin ve büyüme faktörü ile düzenlenir. TNF- α , IL-1, Transformasyon Büyüme Faktörü-1 (TGF-1), Fibroblast Büyüme Faktörü-2 (FGF-2), VEGF-A'nın Endokan ekspresyonunu in vitro olarak indüklediği, İnterferon- γ (IFN- γ)'nın ise TNF- α kaynaklı Endokan upregülasyonunu baskıladığı görülmüştür (Scherpereel ve ark., 2003; X. Zhao ve ark., 2004; Dieterich ve ark., 2012). Endokan ekspresyonunun kontrolünde yer alan sinyal yolları yeterince tanımlanamamakla beraber, Endokan'ın VEGF aracılı indüksiyonunun

sırasıyla PKC / NF κ B ve PI3 K / AKT / FKHRL1 sinyal yolları ile pozitif ve negatif olarak düzenlendiği bulunmuştur (Rennel ve ark., 2007). Son araştırmalar Endokan ekspresyonunun kanser hücrelerinde NF κ B yolu ile hücre sağkalımını düzenleyebileceğini öne sürülmüştür (Abid ve ark., 2006; Kang ve ark., 2011)

Yakın zamanda 40 hastanın dahil edildiği bir çalışmada; diş eti oluşu sıvısı ölçümlerinde, periodontal hastalıklı bireylerde Endokan, VEGF-A ve TNF- α düzeylerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu, periodontal tedavilerin yapılmasının ardından her üç parametrede de anlamlı düşüş olduğu tespit edilmiştir (Türer ve ark., 2017). Yine yakın zamanda Kahire’de yapılan bir çalışmada; 30 hastada aftöz lezyonlar incelenmiş, kontrol grubuna göre aftöz ülserli bölgelerde Endokan ve VEGF seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu, bu biyobelirteçlerin aftöz ülserlerin özellikle yıkıcı fazlarında rol aldıkları ve ağrı durumunun Endokan ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Mahmoud ve ark., 2019).

2.9. Diş Eti Oluşu Sıvısı

Diş eti oluşu sıvısı (DOS) kendine özel yapısı nedeniyle periodontal sağlık ve hastalık hakkında bilgi verme potansiyeline sahiptir. Bu yapısı nedeniyle periodontal hastalığın teşhis basamağında önemli veriler sunmaktadır. DOS örneklerinin elde edilmesi girişimsel olmayan ve objektif değerlendirmeye izin veren bir süreç olması, bölgesel düzeyde incelemelere olanak vermesi tanısal potansiyelinin önemli bir unsurunu oluşturmaktadır (Hatipoğlu, 2010). DOS kan plazmasından köken alan, diş eti oluşunda farklı kompozisyonlarda bulunan ve diş eti oluşunun ekolojisini belirleme özelliğine sahip eksuda özelliklerini taşıyan bir biyolojik sıvıdır (Ebersole, 2003; Goodson, 2003). DOS’un içeriğindeki hücresel bileşenler (epitel, bakteri, lökositler, eritrositler, virüsler ve yan ürünleri), elektrolitler, bakteriyel-metabolik ürünler, sitokinler, konak ve bakteri kaynaklı enzim ve enzim ürünleri-inhibitörleri, immünoglobulinler sıvının karakteristik özelliklerini oluşturarak bu sıvının periodontal hastalık açısından önemini ortaya koymaktadır (Figueredo ve ark., 1999). DOS, damarlardaki sıvının mikrosirkülasyonu sırasında enflame periodontal dokuya, sulkusa ve periodontal cebe sızması ile oluşmaktadır. Bu sıvı enflame dokuyu geçtiğinde hastalığın yıkıcı sürecinde yer alan enzimler ve diğer moleküller hastalıklı bölgede toplanmaktadır (Page, 1992). DOS’taki bu enzim ve moleküllerin tespiti

hastalıkların patogenezi ile ilgili bilgilerin elde edilmesine, periodontal hastalık aktivitesinin izlenmesine, DOS'ta yer alan bu doku ve bakteri kaynaklı yıkım enzimlerinin incelenmesi ile aktif periodontal yıkımın olduğu evrelerin tespitine ve diagnostik testlerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (McCulloch, 1994).

Periodontal hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde en objektif yöntem, DOS düzeyi ve moleküler yapısının incelenmesidir. Ancak DOS hacmi hem çok az miktarda, hem de çok değişken olduğundan, günümüze kadar çok farklı DOS örnekleme yöntemi kullanılmıştır (K. Nakashima ve ark., 1994; Boström ve ark., 1999). Bu yöntemler gingival yıkama metodu, kapiller tüpler veya mikropipetler ile toplama metodu, kağıt şeritler ile toplama ve dişin etrafına oluk içine yerleştirilen iplikler kullanılarak toplama şeklindedir.

2.9.1. Gingival Yıkama Metodu

Bu teknikte diş eti sulkusuna sabit hacimli izotonik bir solüsyon sıkılır. Bir şırınga aracılığıyla bölgedeki DOS'un bir dilüsyonu elde edilir. Toplanan örnek hem hücreleri hem de plazma proteinlerini içerir. Bu yöntemde uygulama zordur. Bu tekniğin en büyük dezavantajı, aspirasyon ve reaspirasyon sırasında tüm sıvının toplanamamasıdır. Tam dilüsyon faktörü belirlenemediğinden, DOS hacmi ya da içeriğinin tam ölçümü de belirlenememektedir (Skapski ve Lehner, 1976)

2.9.2. Mikropipetler (Kapiller tüpler)

DOS ile ilgili erken dönem çalışmalarda standart sıvı hacmi toplamak için kapiller tüpler kullanılmış, fakat bunun DOS analizi için fizyolojik bir yaklaşım olmadığı belirtilmiştir (Bang ve ark., 1972). Bu yöntemde, çap ve uzunlukları standart olan kapiller tüpler diş eti oluşunun bulunduğu bölgeye yerleştirilir ve aspirasyon yardımı ile DOS elde edilir. Bu yöntemde DOS'un viskozitesi nedeniyle aspirasyon zor ve alınabilen sıvı miktarı oldukça azdır. Serum ile kontaminasyon riski diğer metodlarla kıyaslandığında fazladır. Bu yöntem özellikle DOS'un miktarının artmış olduğu periodontal hastalık varlığında uygundur. Kapiller tüplerin veya mikropipetlerin sulkusun girişine yerleştirilmesi ile bilinen hacimlerde ve hiç dilüsyona uğramamış doğal nitelikte bir DOS elde edilmesine karşın, iltihaplı alanlar dışında, bu yöntemle kısa sürede yeterli DOS elde edilememektedir (Griffiths, 2003).

2.9.3. Kağıt Şeritler

Uygulama kolaylığı nedeni ile çalışmalarda sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir. Kağıt şeritler ekstrasulkuler veya intrasulkuler metotla sulkus içerisine veya dışına yerleştirilir. Loe ve Holm Petersen 1965 yılında iç kenar epitelini irrite etmemek için kağıt şeritleri sulkusun ağzına 1 mm girerek yerleştirilmesi tekniğini tarif etmişlerdir (Orifice teknik). Bu amaçla ucu yuvarlatılmış kağıt şeritler kullanılabilmektedir (Page, 1992; A Akpınar, 2002). Ekstrasulkuler teknikte, kağıt şerit marjinal diş eti üzerine veya diş eti sulkusu ağzına yerleştirilir. Böylece şerit diş eti sulkusu girişinin üzerinde durmaktadır. Bu yöntemde örnekleme süresi uzun ve elde edilen sıvı miktarı azdır. Ayrıca bu yöntem ile irritasyonun en düşük seviyede olduğu bildirilmekle birlikte şeritlerin plak ve tükürük ile kontaminasyonu daha fazla olabilmektedir. (Lindhe ve ark., 1968). Oluk-içi yerleştirme yönteminde; irritasyon diğer yöntemlere göre daha fazla olmakla beraber, elde edilen sıvı miktarı daha fazla ve örnekleme süresi daha kısa olduğu ve daha fazla DOS hacmi sağladığı bilinmektedir ancak kağıt şeritlerin oluk içinde tabana kadar ulaşacak şekilde yerleştirilmesinin mekanik irritasyona neden olabileceği bildirilmiştir (Ozkavaf ve ark., 2001). DOS örneklemesinde yaygın olarak standart kağıt şeritler kullanılmaktadır. Yine DOS örnekleme süresi üzerinde farklı yaklaşımlar olmasına karşın literatürde daha çok 30sn süreyle yapılan örnekleme tercih edilmektedir (Rossomando ve ark., 1990; Atilla ve Kütükçüler, 1998).

Kandaki sitokinler, esas olarak oto-antikorlar, reseptör fragmanları ve a2-makroglobulin gibi proteinlere bağlıdır. Biyolojik sıvılarda sitokin konsantrasyonunu değerlendirmek için kullanılan en yaygın tekniğin, enzim bağlantılı immünosorbent testi olarak bilinen ELISA olduğu bildirilmiştir (Mire-Sluis ve ark., 1995; Mire-Sluis ve ark., 2004).

2.10. ELISA (Enzim Bağımlı İmmünabsorban Yöntem)

ELISA, 1970'lerde radyoimmunolojik yöntemle alternatif olarak geliştirilmiş olup temeli enzimatik reaksiyona dayanır. İndirekt, direkt, karşılaştırmalı, antikor-sandviç, çift-antikor sandviç, direkt hücresel, indirekt hücresel olmak üzere 6 farklı sistemi bulunan ELISA yönteminde, sistemlerin özünde antijen-antikor ilişkisi, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesinin incelenmesi vardır (Engvall ve ark.,

1971). Bugün düşük maliyetli oluşu, kolay uygulanabilirliği, kantitatifliği ve hassasiyeti sebebiyle immunolojik çalışmalarda sıklıkla ELISA yöntemi tercih edilmektedir. (Engvall, 2005). Bu çalışmada da objektif değerlendirmeyi sağlayacak, hızlı, duyarlılığı yüksek, basit, antijen tespitine dayalı ELISA testi kullanılmıştır.

2.11. Laboratuvar Verileri

Yağ dokusu adipositlerden oluşan bir bağ dokusu türevidir. Yağ hücresi membranında ve sitoplazmasında çeşitli hormon ve sitokinlere ait reseptörler bulunur (Bray ve ark., 2016). Bu reseptörlerin uyarılması ile oluşan sinyaller hücre fonksiyonlarını stimüle veya inhibe ederek düzenlemektedir. Yağ hücresinden, Nesfatin, TNF- α , IL-1, VEGF, IL-6 gibi çok sayıda adipokin salgılandığı saptanmıştır (Turgeon ve ark., 2006; Garcia-Galiano ve ark., 2010). Plazma adipokin konsantrasyonu vücut kitle indeksi ile ilişkili olduğu, obezitede dolaşımdaki düzeylerinin değişebildiği gösterilmiştir (Arita ve ark., 1999). Adipokin düzeyleri vücut yağ oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla ve açlık glukoz konsantrasyonu, sistolik ve diyastolik kan basıncı, total ve LDL-kolesterol konsantrasyonları ve trigliserit düzeyleri, HDL-kolesterol düzeyiyle ilişkilidir (Patel ve ark., 2006).

Nötrofil, lenfosit platelet sayıları sistemik enflamatuvar durum göstergelerindendir. Ayrıca yapılan çalışmalarda platelet, lenfosit, MPV, RDW değerlerinin olumsuz kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu vurgulanmıştır (C.-B. Chen ve ark., 2008; Azab ve ark., 2012; Zahorec, 2017).

Literatürdeki tüm bu bilgilerden yola çıkarak aterosklerozun periodontal hastalık ve şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca periodontal hastalık sürecinde gerçekleşen enflamatuvar olaylar ve bu olaylarda rol alan sitokinler, enzimler ve proteinlerin aterosklerozun gelişmesi sürecinde rol alan sitokin, enzim ve proteinler ile benzerlik gösterdiği birçok çalışmada bildirilmiştir. Buna bağlı olarak bu araştırmanın hipotezi aşağıdaki şekilde kurulmuştur:

2.12. Hipotez

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, periodontitis ile koroner arter hastalığı arasında bir ilişki olabileceğini öne sürmesine rağmen, oral enfeksiyonun KAH'lar üzerindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır (Bui ve ark., 2019). Artan

linik ve hayvan çalışmalarının sonuçları periodontal hastalık ve ateroskleroz arasında çift yönlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. İki hastalık arasındaki ilişkide birçok mekanizma olduğu bildirilmekle birlikte muhtemel ilişkinin enflamasyon olduğu öne sürülmüştür (Dave ve Van Dyke, 2008; H. A. Schenkein ve ark., 2020). IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin salınımı hem periodontal enflamasyonda hem de aterosklerotik rahatsızlıklarda arttığı görülmekle birlikte, periodontal enflamasyon sonucu salınan bu proenflamatuvar sitokinlerin sistemik dolaşıma geçip ateroskleroz gelişimini uyarabileceği, aterosklerotik plağı düzensizleştirebileceği ve iskemik inme olasılığını artırabileceği bildirilmiştir (Harvey A Schenkein ve Loos, 2013; Wytrykowska ve ark., 2016). Ayrıca enflamatuvar sitokinlerden olan VEGF-A'nın aterotrombozun farklı evrelerinin varlığını da gösterebileceği, KAH risk ve ciddiyetini tahmin etmede faydalı olabileceği, KAH'larda artmış plazma VEGF-A seviyelerinin, koroner lezyonun kritik bir aşamada olduğunu gösterebileceği belirtilmiştir (Ross, 1999; Ferns ve Saadeddin, 2002; Zhu ve ark., 2015). Enflamatuvar bozukluklarda ve hücre adezyonunu düzenleyici olarak endotel disfonksiyonunda önemli bir rol oynayan, yeni keşfedilen bir biyobelirteç olan Endokan'ın endotel üzerindeki etkisini VEGF-A aracılığıyla gerçekleştirdiği bildirilmekle birlikte, ateroskleroz gelişiminde endotel disfonksiyonunun belirteci olabileceği öne sürülmektedir (Montalescot ve ark., 2013; Cox ve ark., 2015). Nesfatin-1, yakın zamanda tanımlanmış, merak konusu olan bir anoreksijenik peptiddir ve esas olarak beyinden ve yağ dokusundan salgılanır. Nesfatin-1'in antienflamatuvar ve antiapoptotik özelliklere sahip olduğu bildirilmekle birlikte proenflamatuvar ve apoptotik özelliklere sahip olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (Özsavcı ve ark., 2011; Tang ve ark., 2012; Jiang ve ark., 2013; Scotece ve ark., 2014; Ramanjaneya ve ark., 2015; Xia ve ark., 2018). Nesfatin-1 ile ilgili diş hekimliği alanında bilinen bir çalışma bulunmamakla birlikte Endokan hakkında oldukça sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Dahası KAH ile periodontal durum hakkında Nesfatin-1 ve Endokan düzeyini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Literatürde saptanan bu bulgular doğrultusunda çalışmanın hipotezi; ateroskleroza ve periodontitise sahip hastalarda, ateroskleroza ve ginigivitise sahip hastalara göre ve ateroskleroza olan hastaların sistemik sağlıklı hastalara kıyasla daha yüksek DOS proenflamatuvar mediatörleri ve daha yüksek Endokan seviyesi, daha düşük Nesfatin-1 seviyesi göstermesidir.

Ateroskleroz ile periodontal hastalıklar arasındaki çift yönlü ilişkiye dair artan kanıtlara rağmen literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Dolayısıyla enflamatuvar kökenli ve toplumda görülme prevalansı yüksek bu iki hastalık arasındaki ilişkiyi kanıtlamaya yönelik daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda periodontal hastalık ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi açıklamaya katkıda bulunmayı amaçladık. Kardiyovasküler hastalıklar arasında görülme prevalansı ve mortalitesi en yüksek olan KAH olması ve KAH'ların erken bulgusunun ateroskleroz olması nedeniyle, koroner anjiyografi sonucu aterosklerotik darlık tespit edilen hastalarla sistemik sağlıklı hastaların periodontal parametreleri ve DOS sitokin seviyelerini karşılaştırmayı amaçladık.

Bu çalışmanın amacı; anjiyografi ile koroner arter hastalığı tespit edilip SYNTAX skorlaması belirlenen hastalarda periodontal durum ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi, Nesfatin-1, Endokan, IL-1, IL-6, TNF- α ve VEGF-A seviyelerini tespit ederek ve gruplar arasında karşılaştırarak değerlendirmektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

03.01.2020-23.10.2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı'na başvuran, son bir ay içerisinde koroner anjiyografi yaptırıp ateroskleroz teşhisi konulan, yaşları 37 ile 75 arası değişen 60 (39 erkek, 21 kadın) birey ve NEÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı'na başvuran sistemik olarak sağlıklı, yaşları 37 ile 75 arasında değişen (32 erkek, 28 kadın) 60 birey olmak üzere toplam 120 birey üzerinden yürütülen çalışmamızda; dahil edilen tüm hastalara klinik araştırmayla ilgili ayrıntılı bilgiler verildi ve yazılı onam alındı (Bkz. EK-3). Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (Toplantı Tarihi:9 Ekim 2019; Karar no:2019/235) ve Sağlık Bakanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Girişimsel Çalışmalar Kurulundan (Toplantı Tarihi: 10 Aralık 2019; Sayı no:66175679-514.11.01-E209546) onay alınarak başlandı (Bkz. EK-1, EK-2). Araştırmamız, cross-sectional bir çalışma olup hastalara herhangi bir cerrahi işlem uygulanmamış, rutin radyografik ve periodontal muayene ve periodontal ölçümler yapılmıştır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;

- Onam formunu imzalayıp çalışmaya katılmayı kabul eden,
- Üçüncü azı dişleri hariç en az 20 dişi olan 18 yaş üzerinde olan,
- Son bir yıl içerisinde herhangi periodontal tedavi yapılmamış olan,
- Son 6 ay antibiyotik kullanmamış olan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışma Dışı Kalma Kriterleri;

- Akut koroner sendrom nedeniyle başvuran ve troponin yüksekliği olan (ST elevasyonlu miyokard infarktüsü, ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü),
- Kronik böbrek hastalığı, diabet, aktif malignansi ve konnektif doku hastalığına sahip olan
- Acil dental tedavi ihtiyacı olan
- Hamilelik veya laktasyon döneminde olan,
- Sigara içen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Çalışma Grupları

Çalışmaya dahil edilen bireyler aşağıda gösterildiği şekilde 4 gruba ayrıldı:

As-G: Ateroskerozu olan, plağa bağlı gingivitis teşhisi konmuş 30 birey.

As-P: Ateroskerozu olan, stage 2 Grade B, stage 3 Grade B periodontitis teşhisi konmuş 30 birey.

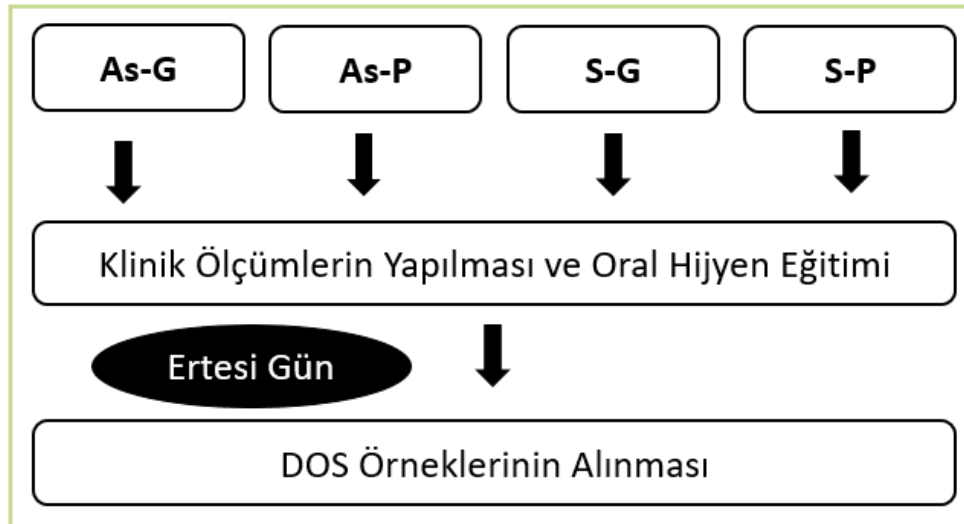
S-G: Sistemik olarak sağlıklı, plağa bağlı gingivitis teşhisi konmuş 30 birey.

S-P: Sistemik olarak sağlıklı, stage 2 Grade B, stage 3 Grade B periodontitis teşhisi konmuş 30 birey.

Çalışma kapsamında, dahil edilen tüm bireylerin yaş, cinsiyet, boy, kilo, sistemik hastalık durumu verileri kaydedildi. As gruplarının sistemik durum bilgileri ve kan değerleri rutin koroner anjiyografi öncesi alınmış olan verilerden elde edilirken, S gruplarının bilgileri hasta anamnez verilerinden elde edildi. Buna göre; sigara içen, diyabet ya da obezite tanısı olan bireyler çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Çalışma Planı

Çalışmanın başlangıcında, tüm bireylerde periodontal klinik ölçümler yapıldı. Tüm hastalara oral hijyen eğitimi (OHE) verildi. Ertesi gün DOS örnekleri alındı.



Şekil 10: Çalışma Planı

3.4. Klinik Periodontal Değerlendirme

Çalışmada değerlendirilen ölçümlerin birbirlerini olumsuz etkilememeleri için klinik ölçümler bir düzen içerisinde ve tek bir araştırmacı tarafından yapıldı. Ölçümler veri kayıt formlarına (EK-4) kaydedildi. Ölçümler sırasında Williams periodontal sond (Hu Friedy, Chicago, Illinois, USA) kullanıldı. Klinik değerlendirme için dişlerin 6 yüzeyinden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual, distolingual) ölçümler yapılmıştır ve değerlendirme için;

- Plak İndeksi (PI) (Silness ve Løe, 1964)
- Gingival İndeks (GI) (Løe ve Silness, 1963)
- Sondalanabilir Cep Derinliği (SCD)
- Sondalamada Kanama İndeksi (SKİ) (Muhlemann, 1971)
- Klinik Ataşman Seviyesi (KAS) olmak üzere 5 indeks kullanılmıştır.

3.4.1. Plak İndeksi (Silness ve Løe, 1964)

Periodontal sond (Williams periodontal sond) kullanılarak, bireylerin ağız hijyeni konusundaki durumlarını tayin etmek amacıyla her dişin meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal ve meziyo-lingual, mid-lingual, disto-lingual olmak üzere dişlerin 6 yüzeyinden plak indeksi elde edildi. Değerler toplanıp mevcut diş yüzey sayısına bölünerek ortalama değerler hesaplanmıştır. Kullanılan plak indeksi aşağıdaki gibidir.

0: Plak yok

1: Dişin çevresine ve serbest diş eti kenarına tutunmuş, gözle görülemeyen, plak boyası veya sond yardımıyla varlığı gözlenebilir ince bir film tabakası şeklinde mikrobiyal dental plak varlığı

2: Yumuşak eklentilerin diş eti cebi içerisinde veya dişin ve diş eti kenarının üzerinde çıplak gözle gözlenebilen orta düzeyde birikimi

3: Yumuşak eklentilerin diş eti cebi içerisinde ve/veya dişin ve diş eti kenarının üzerinde yoğun biçimde birikimi

3.4.2. Gingival İndeks (L  e ve Silness, 1963)

Diş eti bölgesindeki enflamasyonun belirlenmesi için tüm dişlerin altı yüzeyinden (meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal ve meziyo-lingual, mid-lingual, disto-lingual) periodontal sond yardımıyla   l  m yapıldı. Kullanılan gingival indeks aşağıdaki gibidir.

0: İnflamasyon yok

1: Diş etinin rengine ve yapısında hafif bir değişim şeklinde görülen hafif enflamasyon, sondalamada kanama mevcut değil

2: Orta düzeyde kırmızılık,   dem, parlaklık ve şişlik gösteren ve basınçla kanayan orta düzeyde enflamasyon

3: Belirgin kızarıklık ve şişlik gösteren, spontan kanayabilen, ülserasyon belirtisi olabilen, şiddetli enflamasyon

Elde edilen değerlerin toplamı, mevcut diş yüzey sayısına bölünerek ortalama değer hesaplandı.

3.4.3. Sondlamada Cep Derinliği

Mevcut tüm dişlerin altı yüzeyinde (meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal ve meziyo-lingual, mid-lingual, disto-lingual) marjinal diş eti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafe periodontal sond ile ölçülerek milimetrik olarak kaydedildi.   l  mlerde sondun, dişin uzun aksına paralel olmasına ve aşırı kuvvet uygulanmamasına dikkat edildi. Her diş için SCD değeri, ölçülen 6 değerin ortalamasının alınmasıyla elde edildi.

3.4.4. Sondlamada Kanama İndeksi (Ainamo ve Bay, 1975)

Bireylerin tüm dişlerinin altı yüzeyinde (meziyo-bukkal, mid-bukkal, distobukkal ve mezio-lingual, mid-lingual, disto-lingual), periodontal cepteki enflamasyondurumu ile ilgili bilgi vermesi amacıyla, periodontal cebin sondlanmasını takibenoluşan kanamaya göre var (+) veya yok (-) olarak kaydedildi. Toplam değerlerinortalaması aşağıdaki formüle göre yüzde olarak hesaplandı:

(Kanayan bölge sayısı / Sondalanan bölge sayısı)X 100

3.4.5. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS)

Sondlanan cep derinliği, serbest dişeti kenarı cep tabanı arası mesafe ölçülerek belirlenmiştir. Klinik ataşman kaybı ise mine sement sınırı-cep tabanı arası mesafe olarak kaydedilmiştir. Ölçümler 0.5 mm hassasiyetinde yapılmış olup, yarım skorlar en yakın tam sayıya tamamlanmıştır. Ölçümler altı bölgeden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual ve distolingual) yapıldı. KAS değerleri toplamının mevcut dişe ait ölçülen bölge sayısına bölünmesiyle ortalama KAS değeri hesaplandı.

3.5. Periodontal hastalığın sınıflandırılması

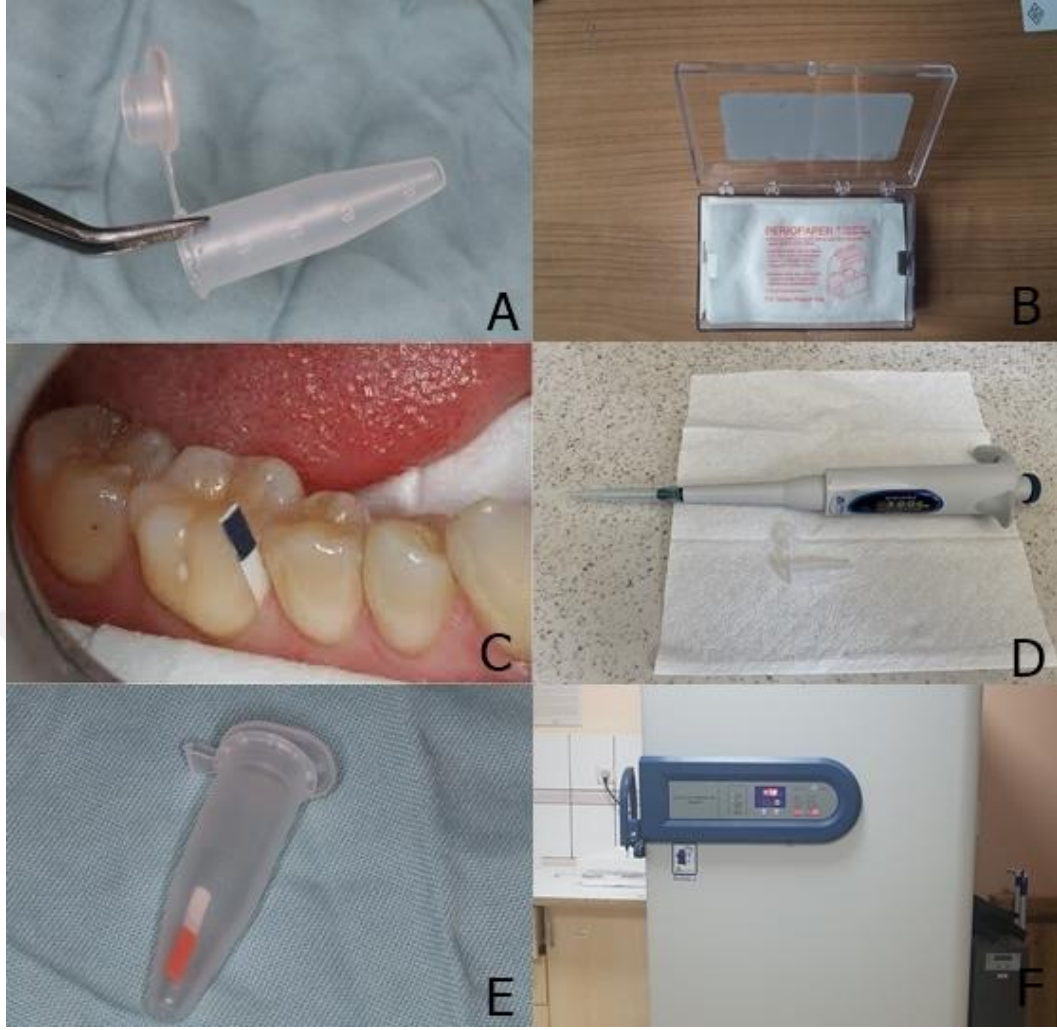
Periodontal hastalığın sınıflandırılmasında Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP) tarafından oluşturulan 2017 Periodontal Hastalık Sınıflaması kullanılmıştır.

3.6. Dental Radyolojik Değerlendirme

Bireylerden, interproksimal kemik seviyelerinin değerlendirilebilmesi ve doğru tanı koyabilmek için panoramik radyografiler (Morita, Veraviewepocs 3D F40, Japonya) alındı.

3.7. Diş Eti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Elde Edilmesi

DOS örnekleri periodontal muayene seansından sonraki seansta kağıt şeritler (Perio-paper, Oraflow Inc, New York, ABD) kullanılarak herhangi girişimsel bir işlem uygulanmadan önce alındı (Şekil 11). Periodontitis alanlarının seviyesini standardize etmek adına, DOS örnekleme için 5 ila 6 mm SCD gösteren altı interproksimal bölge seçildi. Gingivitis gruplarında, sondlama sırasında kanayan, sondalama derinlikleri 3 mm ve altında olan ve klinik ataşman kaybı içermeyen altı interproksimal bölge seçildi.



Şekil 11: DOS örneklerinin toplanması A: Eppendorf tüplerinin hazırlanması, B: Periapaperların hazırlanması, CD: Periapaperin interproximal diş eti oluğuna yerleştirilmesi (V. Ehlers ve ark., 2013), PBS solüsyonun mikropipetle eppendorfa yerleştirilmesi, F: Örneklerin -80 dolabına yerleştirilmesi

Örnekleme yapılmadan önce örneklemenin yapılacağı diş yüzeyi pamuk rulo tamponlarla izole edildi ve nazikçe kurutuldu. Supragingival plak diş etine dokunulmadan bir küret yardımı ile uzaklaştırıldı. Kağıt şeritlerin kan ve salya ile kontamine olmamasına dikkat edildi. Kan ve salya bulaşan kağıt şeritler çalışmaya dahil edilmedi (Cımasını, 1983). Şeritler diş eti cebi içine hafif bir direnç hissedilinceye kadar yerleştirilirken mekanik travma oluşturulmamasına dikkat edildi. Standardizasyonu sağlayabilmek için şeritler, diş eti oluğunda 30 saniye bekletilerek standart örnekleme süresi tanındı (I. Lamster ve ark., 1985; Griffiths, 2003). Ölçümün yapılmasını takiben kağıt şeritler, 200 uL (Araújo ve ark., 2018) fosfatla tamponlanmış salin (PBS) içeren 1,5 ml hacimli steril eppendorf tüplerine konuldu ve önce -20°C’de daha sonra analiz gününe kadar -80°C’de saklandı (Teles ve ark., 2010). Literatürde bazı çalışmalarda diş eti oluğundaki sıvıların total miktarının konsantrasyondan daha iyi bir gösterge olduğu belirtilmiştir. Bu

çalışmalarda konsantrasyonun direk olarak örnek hacminden etkilendiği ve total miktarın daha objektif sonuç verdiği savunulmuştur (I. B. Lamster ve ark., 1986; I. B. Lamster, 1997; Chatzopoulos ve ark., 2019) Biz de alışmamızda DOS total miktarını değerlendirdik.

3.8. Biyokimyasal Analizler

Nesfatin-1, Endokan, IL-1, IL-6, TNF- α , VEGF-A testleri ELISA kiti (Elabscience[®] Biotechnology Co., Ltd, Wuhan, China) ile çalışıldı (şekil 12). 96'lık pleytler kullanıldı.



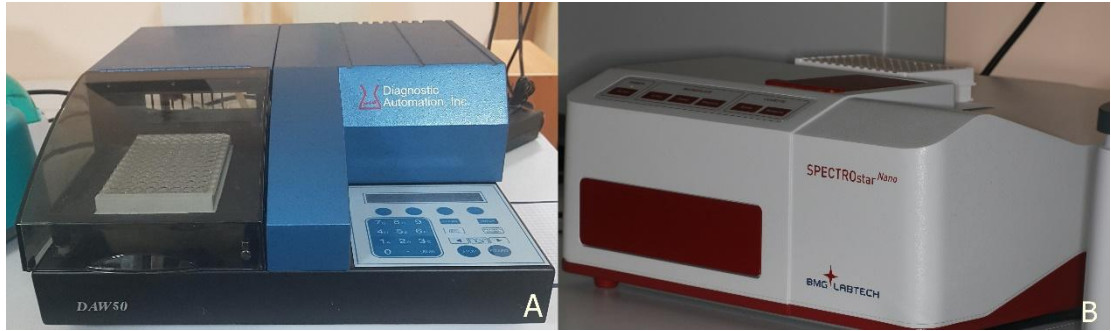
şekil 12: ELISA kiti (Elabscience[®] Biotechnology Co., Ltd, Wuhan, China)

Dondurulmuş olan örnekler vortekslenerek çözünme sağlandı. Vorteksleme işlemi 1 saat boyunca birer dakika aralıklarla gerçekleştirildi. Örnekler üretici firmanın önerileri doğrultusunda 10 dakika süreyle 1000*g'de 2-8 °C 30 dakika santrifüjlendi (şekil 13).



şekil 13: A: Vortex cihazı (Isolab Vortex Shaker[®], Almanya), B: Santrifüj cihazı (Hanil Smart R17[®])

Yıkamalar yıkayıcı ile yapıldı ve absorbens değerleri spektrofotometrik olarak belirlendi (Şekil 14A, Şekil 14B). Standart örnekler ile oluşturulmuş grafiğe göre total miktarlar belirlendi. Kitlerin tüm bileşenleri ve alınan örnekler çalışmaya başlanmadan önce oda ısısında bekletildi ve oda ısısına ulaştığı düşünüldüğünde testler çalışıldı. Örnek ve standartlardan 100 µl her kuyucuğa eklendi. Pleyt ışık almayacak şekilde kapatıldı. 37 °C’de 90 dakika inkübe edildi. Böylece örnekte bulunan antijenler pleytte bulunan antikor ile bağlanmış oldu. Tüm kuyucuktaki sıvı döküldü ve peçeteye sert bir şekilde 3-4 kez vurularak nemi alındı. Daha sonra üzerine 100 µl biotin işaretli antikor eklendi. Pleyt kapatıldı ve 37 °C’de 60 dk. inkübe edildi. Tüm sıvı dökülüp peçeteye sert bir şekilde vurulduktan sonra yıkama aşamasına geçildi. Yıkama işlemi 3 defa yapıldı. Yıkamadan sonra her bir kuyucuğa 100 µl HRP konjugat eklendi. Pleyt kapatıldı ve 37 °C’de 30 dk. inkübe edildi. Tüm sıvı dökülüp peçeteye sert bir şekilde vurulduktan sonra yıkama aşamasına geçildi. Yıkama işlemi 5 defa yapıldı. Tüm kuyucuklardaki sıvı uzaklaştırıldıktan sonra her bir kuyucuğa 90 µl substrat eklendi. Pleyt ışık görmeyecek şekilde kapatılıp ve 37 °C’de 15 dk. bekletildi. Üzerine 50 µL stop solüsyonu eklendi. Renk değişimi optik dansite 450 nm’de ELISA okuyucuda ölçüldü. Standart örnekler ile oluşturulmuş grafiğe göre total miktarlar belirlendi.



Şekil 14: A: Yıkama cihazı (Diagnostic automation, Inc DAW 50®), B: ELISA Okuyucu (Spectrostar®, BMG Labtech)

3.9. Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi rutin olarak nitrogliserin kullanılmadan yapıldı. Selektif koroner anjiyografi, Judkins tekniği ile çoklu projeksiyonlarda yapıldı. Ioversol (Optiray®, Quebec, Kanada) tüm hastalarda anjiyografi sırasında kontrast ajan olarak kullanıldı. Koroner anjiyogramlar, deneklerin klinik durumu ve laboratuvar ölçümleri hakkında bilgi sahibi olmayan bir girişimsel kardiyolog tarafından analiz

edildi. Normal bir segment, koroner anjiyografi temelinde ektazisiz veya darlık içermeyen bir koroner arter segmenti olarak tanımlandı.

3.10. SYNTAX Skorlaması

Koroner anjiyografi, standart femoral veya radyal yaklaşım yolları ile 6/7 F kateterler kullanılarak tecrübeli bir kardiyolog tarafından yapıldı. Tüm anjiyografik görüntüler koroner anjiyografi ünitesindeki cihaz belleğine otomatik olarak kaydedilerek SYNTAX skorlaması hesaplandı. SYNTAX skoru hesaplaması için alınmış anjiyografik görüntüler, olgu özelliklerinden habersiz şekilde tecrübeli bir girişimsel kardiyolog tarafından incelendi.

3.11. Koroner Arter Hastalığı Plazma Değerleri

Nesfatin, TNF- α , IL-1, VEGF, IL-6 sitokinleri adipokin olup, plazma konsantrasyonlarının vücut kitle indeksi ve plazma HDL, LDL, trigliserid düzeyleri ile ilişkili olduğundan, nötrofil, lenfosit, platelet sayıları ve MPV, RDW değerleri olumsuz kardiyovasküler olaylarla ilişkili olup sistemik enflamatuvar durum göstergelerinden olduğundan anjiyografi alınan hastaların hemogram verileri elde edilmiş olup vücut kitle indeks değerleri hesaplanmış, obezite tanısı alanlar çalışmaya dahil edilmemiştir (Arita ve ark., 1999; Patel ve ark., 2006; Turgeon ve ark., 2006; C.-B. Chen ve ark., 2008; Garcia-Galiano ve ark., 2010; Azab ve ark., 2012; Zahorec, 2017).

3.12. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada örneklem sayısının onaylanması için post-power analizi; G*Power® (Ver. 3.0.10, Franz Faul Universitat, Kiel, Almanya) programı kullanılarak yapılan G*Power® sonuçlarına göre; %95 güven aralığında $\alpha=0,05$ anlamlılık düzeyinde her bir gruptaki örnek sayısı 30, toplam 120 hasta olduğunda güç değerinin 0,703 olduğu ve etki değerinin 0,4 olduğu tespit edilmiştir. Araştırma kapsamında gerçekleştirilecek analizler için SPSS® 22 Paket Programı (IBM®, New York, ABD)'ndan yararlanılmıştır. Araştırma kapsamında verilerin normal dağılımı incelenmiş ve Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testi sonuçlarına göre p değerinin 0,05'den büyük olan değişkenlerin olması sebebiyle normal dağılımın kabul edilebileceği tespit edilmiştir. Bu nedenle parametrik testler (bağımsız

örneklem t testi, tek yönlü ANOVA testi) kullanılmıştır. Anova testinin anlamlı olması koşulunda Post-hoc testi olarak Tamhane T2 testinden yararlanılmıştır.

Tablo 6: Normallik Testi Sonuçları

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	İstatistik	df	P	İstatistik	df	p
PI	,109	28	,200*	,910	28	,020
GI	,094	28	,200*	,956	28	,285
SCD	,159	28	,068	,878	28	,004
KAS	,170	28	,038	,924	28	,043
IL-6	,195	28	,008	,823	28	,000
IL-1	,282	28	,000	,617	28	,000
TNF-α	,320	28	,000	,675	28	,000
Nesfatin-1	,338	28	,000	,587	28	,000
VEGF-A	,187	28	,013	,869	28	,002
Endokan	,252	28	,000	,807	28	,000

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamızda yer alan bireylere ait demografik bilgiler Tablo 7’de gösterilmiş olmakla birlikte, araştırma kapsamında 30 ateroskleroz periodontitis (As-P) 30 ateroskleroz gingivitis hastası (As-G) ve 30 sistemik sağlıklı periodontitis (S-P) 30 sistemik sağlıklı gingivitis (S-G) hastalarının bulguları değerlendirilmiştir.

Çalışmada; dört grup arasında cinsiyet, yaş ve vücut kütle indeksi (VKİ) bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 7: Grupların demografik özellikleri

		As-P (N: 30)	As-G (N: 30)	S-P (N: 30)	S-G (N: 30)	P
Cinsiyet	Kadın	6 (%20,0)	15 (%50,0)	13 (%43,3)	15 (%50,0)	0,056 ^y
	Erkek	24 (%80,0)	15 (%50,0)	17 (%56,7)	15 (%50,0)	
Yaş (yıl)		53,67±8,7 ^a	50,6±7,4 ^a	52,01±9,5 ^a	51,7±8,5 ^a	0,054 ^x
Boy (m)		1,68±0,07 ^a	1,67±0,08 ^a	1,70±0,06 ^a	1,69±0,08 ^a	0,324
Kilo (kg)		72,87±7,02 ^a	71,4±7,21 ^a	73,62±6,13 ^a	72,47±7,61 ^a	0,362
VKİ (kg/m ²)		25,84±1,32 ^a	25,60±1,16 ^a	25,40±1,35 ^a	25,26±1,19 ^a	0,248
Veriler ortalama ± standart sapma veya sayı (%) olarak gösterilmiştir. x: Mann Whitney U testi, y: Pearson Ki-Kare testi, üstel değer: a,b,c,d: Her bir özellik için aynı harfi taşıyan ortalamalar arasında fark anlamlı değil ($p>0,05$), farklı harfi taşıyan ortalamalar arasında fark anlamlı düzeydedir ($p<0,05$)						

As-P hastalarının %46,7’si stage II grubunda, %53,3’ü ise stage III grubunda yer almaktadır. Buna karşılık S-P hastalarının ise %60’ı stage II, %40’ı ise stage III grubunda yer almaktadır.

Tablo 8: Periodontitis gruplarının evre dağılımları

			Evre		Toplam
			II	III	
Grup	As-P	n	14	16	30
		%	46,7%	53,3%	100,0%
	S-P	n	18	12	30
		%	60,0%	40,0%	100,0%
Toplam		n	32	28	60
		n	53,3%	46,7%	100,0%

4.2. Koroner Arter Hastalığına İlişkin Bulgular

Hastalar SYNTAX skorlamasına göre değerlendirilmiş, As-G hastalarının SYNTAX skorları ortalamaları $3,10 \pm 3,68$ iken, As-P hastalarının SYNTAX skorları ortalamaları ise $16,76 \pm 28,00$ 'dir (Tablo 9). As-P hastalarının SYNTAX skorları Grup As-G hastalarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Ayrıca kadınların SYNTAX ortalamaları $3,00 \pm 3,79$ iken, erkek hastalarının ortalamaları ise $13,66 \pm 25,18$ 'dir. Kadın ve erkekler arasında SYNTAX değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p < 0,05$).

Tablo 9: SYNTAX Değerlerinin Cinsiyete Dayalı Karşılaştırılması

	Kadın (N: 21)	Erkek (N: 39)	p
SYNTAX (puan)	$3,00 \pm 3,79$	$13,66 \pm 25,18$	0,001

As-P ve As-G gruplarının sistemik kardiyovasküler hastalık parametreleri Tablo 10'da gösterildiği gibidir. Elde edilen sonuçlara göre her iki grup arasında; glikoz, HDL, LDL, TRG, PLT ve SYNTAX değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p < 0,05$). Diğer parametrelerde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 10: As-P ve As-G gruplarının sistemik kardiyovasküler hastalık parametreleri karşılaştırması

	As-G	As-P	p
Glikoz (mg/dl)	$93,66 \pm 7,98$	$103,68 \pm 8,07$	0,001*
HDL (mg/dl)	$44,13 \pm 11,80$	$34,16 \pm 5,74$	0,001*
LDL (mg/dl)	$83,11 \pm 28,67$	$100,95 \pm 24,58$	0,012*
TRG (mg/dl)	$107,88 \pm 34,95$	$163,64 \pm 79,44$	0,001*
WBC ($10^3/\mu L$)	$7,92 \pm 1,51$	$7,88 \pm 3,04$	0,946
NE ($10^3/\mu L$)	$4,76 \pm 1,35$	$5,54 \pm 2,66$	0,154
LY ($10^3/\mu L$)	$2,25 \pm 0,83$	$3,69 \pm 5,97$	0,196
MO ($10^3/\mu L$)	$0,54 \pm 0,31$	$0,58 \pm 0,19$	0,522
EO ($10^3/\mu L$)	$0,22 \pm 0,18$	$0,17 \pm 0,09$	0,214
BA ($10^3/\mu L$)	$0,04 \pm 0,02$	$0,03 \pm 0,04$	0,549
HGB (g/dl)	$13,70 \pm 1,78$	$13,50 \pm 1,86$	0,693
HCT (%)	$41,61 \pm 4,73$	$41,69 \pm 4,65$	0,947
RDW (%)	$14,11 \pm 1,45$	$14,11 \pm 1,18$	0,991
PLT ($10^3/\mu L$)	$267,66 \pm 80,86$	$22,796 \pm 50,44$	0,026*
PDW (fl)	$15,58 \pm 1,46$	$15,94 \pm 0,98$	0,260
SYNTAX (puan)	$3,10 \pm 3,68$	$16,76 \pm 28,00$	0,013

4.3. Periodontal Değişkenlere İlişkin Bulgular

Grupların klinik periodontal parametre değerleri Tablo 11’de gösterildiği gibidir. Elde edilen bulgulara göre;

Tablo 11: Grupların klinik periodontal parametrelerinin karşılaştırılması

	As-P (n: 30)	As-G (n: 30)	S-P (n: 30)	S-G (n: 30)	P
Plak İndeksi	2,50±0,35 ^b	1,83±0,44 ^a	1,98±0,52 ^a	1,34±0,28 ^c	0,001
Gingival İndeks	2,38±0,36 ^b	1,90±0,39 ^a	1,98 ±0,50 ^a	1,45±0,18 ^c	0,001
Cep Derinliği	4,27±0,65 ^b	2,60±0,43 ^a	3,41±0,47 ^d	1,71±0,28 ^c	0,001
Sondlamada Kanama	96,9±9,19 ^b	72,2±22,5 ^a	72,58±25,92 ^a	35,01±12,50 ^c	0,001
Klinik Ataşman Seviyesi	4,28±0,52 ^b	1,34±0,33 ^a	3,58±0,75 ^c	1,32±0,21 ^a	0,001

*a,b,c,d: Her bir özellik için aynı harfi taşıyan ortalamalar arasında fark anlamlı değil (p>0.05), farklı harfi taşıyan ortalamalar arasında fark anlamlı düzeydedir (p<0,05)

Plak indeksi değerleri sırasıyla As-P; 2,50±0,35, As-G; 1,83±0,44, S-P; 1,98±0,52, S-G; 1,34±0,28 olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Gruplar arasındaki detaylı farklılık incelendiğinde en düşük plak indeks değeri S-G hastalarda 1,34±0,28 iken, en yüksek değer ise As-P hastalarında 2,50±0,35’dir.

Gingival index değerleri sırasıyla As-P; 2,38±0,36, As-G; 1,90±0,39, S-P; 1,98 ±0,50, S-G; 1,45±0,18 olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Gruplar arasındaki detaylı farklılık incelendiğinde en düşük gingival indeks değeri S-G hastalarda 1,45±0,18 iken, en yüksek değer ise As-P hastalarında 2,38±0,36’dır.

Sondlanabilir cep derinliği değerleri sırasıyla As-P; 4,27±0,65, As-G; 2,60±0,43, S-P; 3,41±0,47, S-G; 1,71±0,28 olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Gruplar arasındaki detaylı farklılık

incelendiğinde en düşük cep derinliği S-G hastalarda $1,71\pm0,28$ iken, en yüksek değer ise As-P hastalarında $4,27\pm0,65$ 'dir.

Sondlamada kanama değerleri sırasıyla As-P; $96,9\pm9,19$, As-G; $72,2\pm22,5$, S-P; $72,58\pm25,92$, S-G; $35,01\pm12,50$ olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Gruplar arasındaki detaylı farklılık incelendiğinde en düşük sondlamada kanama değeri S-G hastalarda $35,01\pm12,50$ iken, en yüksek değer ise As-P hastalarında $96,90\pm9,19$ 'dur.

4.4. DOS Sitokin Seviyelerine İlişkin Bulgular

Dört grubun ELISA verileri tablo 13'de tek yönlü anova testi ile karşılaştırılmıştır;

Tablo 12. Hasta gruplarının DOS Elisa değerleri karşılaştırılması

	As-P (n: 30)	As-G (n: 30)	S-P (n: 30)	S-G (n: 30)	P
IL-6 (pg/ μ l)	$19,41\pm18,62^a$	$9,21\pm5,71^b$	$9,93\pm3,26^b$	$5,17\pm2,21^c$	0,001
IL-1 (pg/ μ l)	$40,26\pm28,23^a$	$17,89\pm20,28^b$	$13,47\pm10,46^b$	$5,15\pm4,76^c$	0,001
TNF-α (pg/ μ l)	$17,47\pm6,32^a$	$7,58\pm4,65^b$	$7,49\pm3,38^b$	$4,59\pm0,51^c$	0,001
VEGF-A (pg/ μ l)	$87,77\pm45,63^a$	$53,54\pm26,12^b$	$35,48\pm24,91^c$	$33,86\pm25,01^c$	0,001
Endokan (pg/ μ l)	$14,61\pm7,14^a$	$8,06\pm4,10^b$	$9,55\pm3,92^b$	$5,02\pm0,80^c$	0,001
Nesfatin-1 (pg/ μ l)	$9,31\pm1,12^a$	$10,77\pm4,87^a$	$21,05\pm12,92^b$	$27,12\pm15,18^b$	0,001

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

Tablo 13: Gruplararası klinik periodontal parametreler ve DOS sitokin seviyelerinin karşılaştırılması

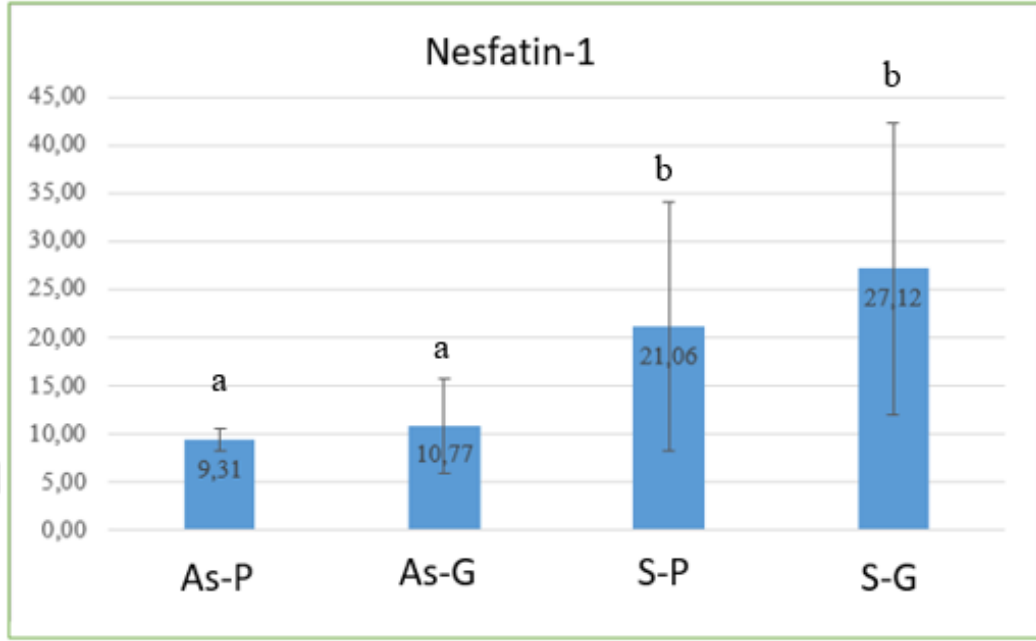
	As-P (n: 30)	As-G (n: 30)	S-P (n: 30)	S-G (n: 30)	P
Plak İndeksi	2,50±0,35 ^b	1,83±0,44 ^a	1,98±0,52 ^a	1,34±0,28 ^c	0,001
Gingival İndeks	2,38±0,36 ^b	1,90±0,39 ^a	1,98 ±0,50 ^a	1,45±0,18 ^c	0,001
Cep Derinliği	4,27±0,65 ^b	2,60±0,43 ^a	3,41±0,47 ^d	1,71±0,28 ^c	0,001
Sondlamada Kanama	96,9±9,19 ^b	72,2±22,5 ^a	72,58±25,92 ^a	35,01±12,50 ^c	0,001
Klinik Ataşman Seviyesi	4,28±0,52 ^b	1,34±0,33 ^a	3,58±0,75 ^c	1,32±0,21 ^a	0,001
IL-6 (pg/μl)	19,41±18,62 ^a	9,21±5,71 ^b	9,93±3,26 ^b	5,17±2,21 ^c	0,001
IL-1 (pg/μl)	40,26±28,23 ^a	17,89±20,28 ^b	13,47±10,46 ^b	5,15±4,76 ^c	0,001
TNF-α (pg/μl)	17,47±6,32 ^a	7,58±4,65 ^b	7,49±3,38 ^b	4,59±0,51 ^c	0,001
VEGF-A (pg/μl)	87,77±45,63 ^a	53,54±26,12 ^b	35,48±24,91 ^c	33,86±25,01 ^c	0,001
Endokan (pg/μl)	14,61±7,14 ^a	8,06±4,10 ^b	9,55±3,92 ^b	5,02±0,80 ^c	0,001
Nesfatin-1 (pg/μl)	9,31±1,12 ^a	10,77±4,87 ^a	21,05±12,92 ^b	27,12±15,18 ^b	0,001

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

4.4.1. DOS Nesfatin-1 Seviyelerine İlişkin Bulgular

Gruplar arası DOS Nesfatin-1 seviyeleri karşılaştırması Grafik-1’de gösterildiği gibidir. Nesfatin-1 değerleri sırasıyla As-P; 9,31±1,12, As-G; 10,77±4,87, S-P; 21,05±12,92, S-G; 27,12±15,18 olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Gruplar arasındaki detaylı

farklılık incelendiğinde en yüksek Nesfatin-1 değeri S-G hastalarda $27,12 \pm 15,18$ iken, en düşük değer ise As-P hastalarında $9,31 \pm 1,12$ 'dir.

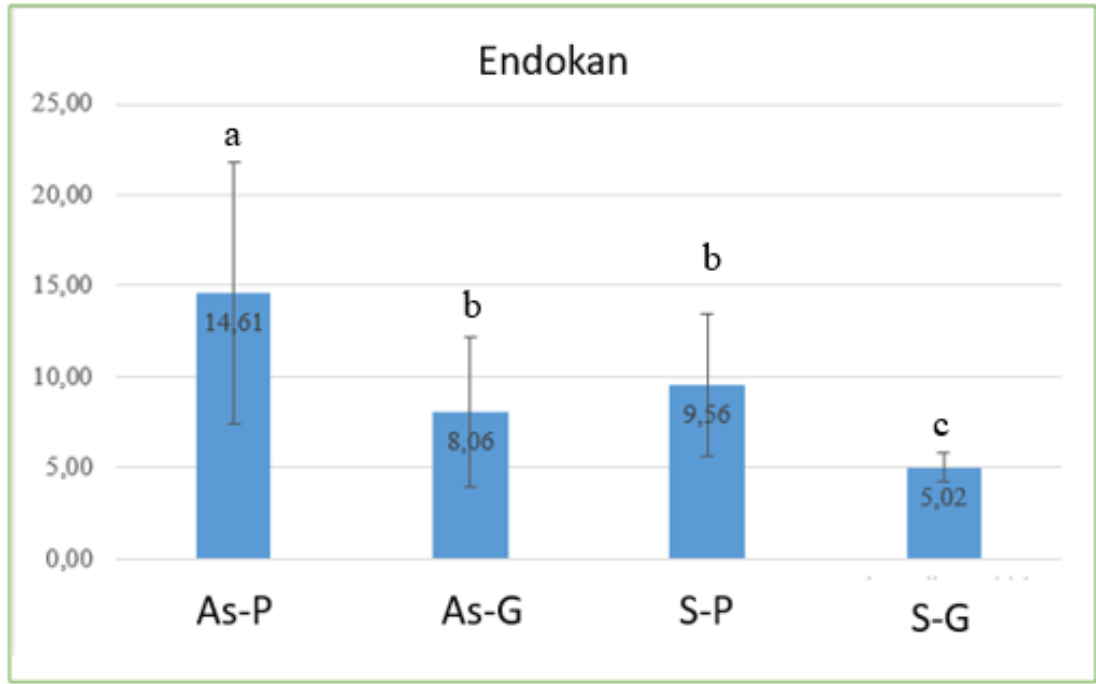


*a,b,c,d: Her bir özellik için aynı harfi taşıyan ortalamalar arasında fark anlamlı değil ($p > 0,05$), farklı harfi taşıyan ortalamalar arasında fark anlamlı düzeydedir ($p < 0,05$)

Grafik 1: Gruplar arası Nesfatin-1 değerleri

4.4.2. DOS Endokan Seviyelerine İlişkin Bulgular

Gruplar arası DOS Endokan seviyeleri karşılaştırması Grafik-2'de gösterildiği gibidir. Endokan değerleri sırasıyla As-P; $14,61 \pm 7,14$, As-G; $8,06 \pm 4,10$, S-P; $9,55 \pm 3,92$, S-G; $5,02 \pm 0,80$ olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p < 0,05$). Gruplar arasındaki detaylı farklılık incelendiğinde en düşük Endokan değeri S-G hastalarda $5,02 \pm 0,80$ iken, en yüksek değer ise As-P hastalarında $14,61 \pm 7,14$ 'tür.

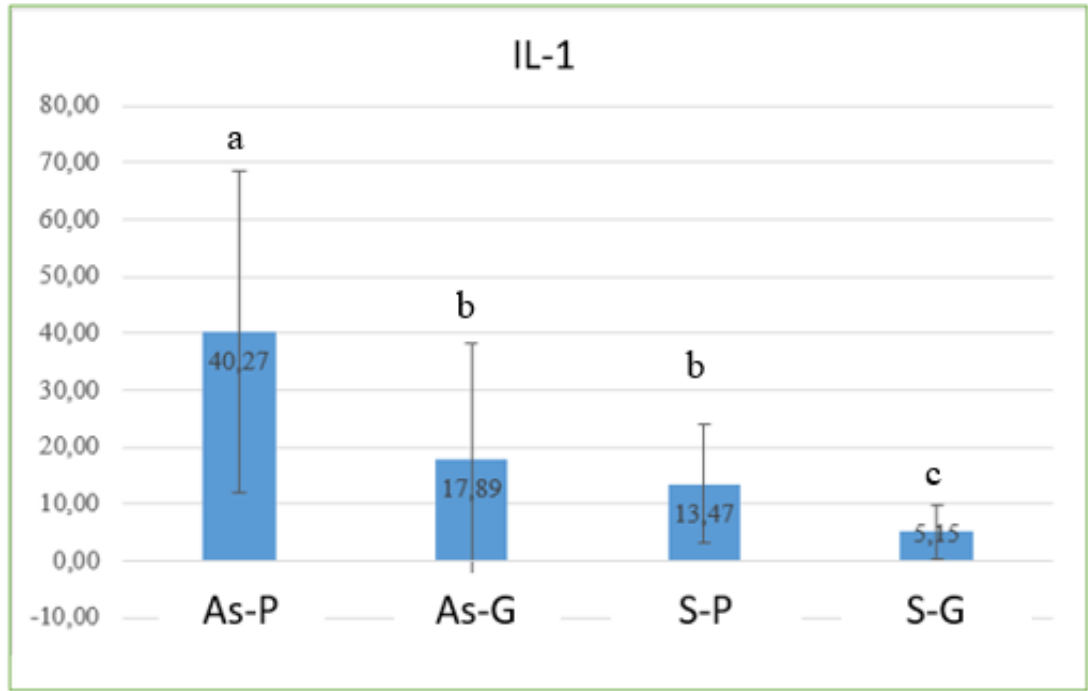


*a,b,c,d: Her bir özellik için aynı harfi taşıyan ortalamalar arasında fark anlamlı değil ($p>0,05$), farklı harfi taşıyan ortalamalar arasında fark anlamlı düzeydedir ($p<0,05$)

Grafik 2: Gruplar arası Endokan değerleri

4.4.3. DOS IL-1 Seviyelerine İlişkin Bulgular

Gruplar arası DOS IL-1 seviyeleri karşılaştırması Grafik-3'te gösterildiği gibidir. IL-1 değerleri sırasıyla As-P; $40,26\pm 28,23$, As-G; $17,89\pm 20,28$, S-P; $13,47\pm 10,46$, S-G; $5,15\pm 4,76$ olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Gruplar arasındaki detaylı farklılık incelendiğinde en düşük IL-1 değeri S-G hastalarda $5,15\pm 4,76$ iken, en yüksek değer ise As-P hastalarında $40,26\pm 28,23$ 'tür.

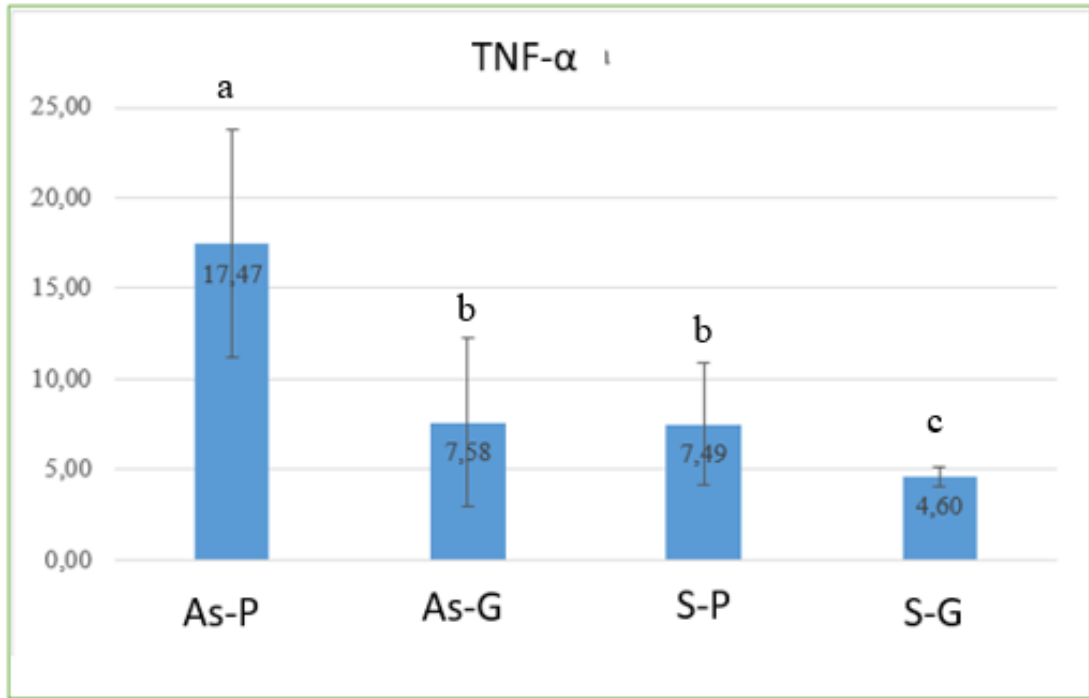


*a,b,c,d: Her bir özellik için aynı harfi taşıyan ortalamalar arasında fark anlamlı değil ($p>0.05$), farklı harfi taşıyan ortalamalar arasında fark anlamlı düzeydedir ($p<0,05$)

Grafik 3: Gruplar arası IL-1 değerleri

4.4.4. DOS TNF- α Seviyelerine İlişkin Bulgular

Gruplar arası DOS TNF- α seviyeleri karşılaştırması Grafik-4'te gösterildiği gibidir. IL-1 değerleri sırasıyla As-P; $17,47 \pm 6,32$, As-G; $7,58 \pm 4,65$, S-P; $7,49 \pm 3,38$, S-G; $4,59 \pm 0,51$ olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Gruplar arasındaki detaylı farklılık incelendiğinde en düşük TNF- α değeri S-G hastalarda $4,59 \pm 0,51$ iken, en yüksek değer ise As-P hastalarında $17,47 \pm 6,32$ 'dir.

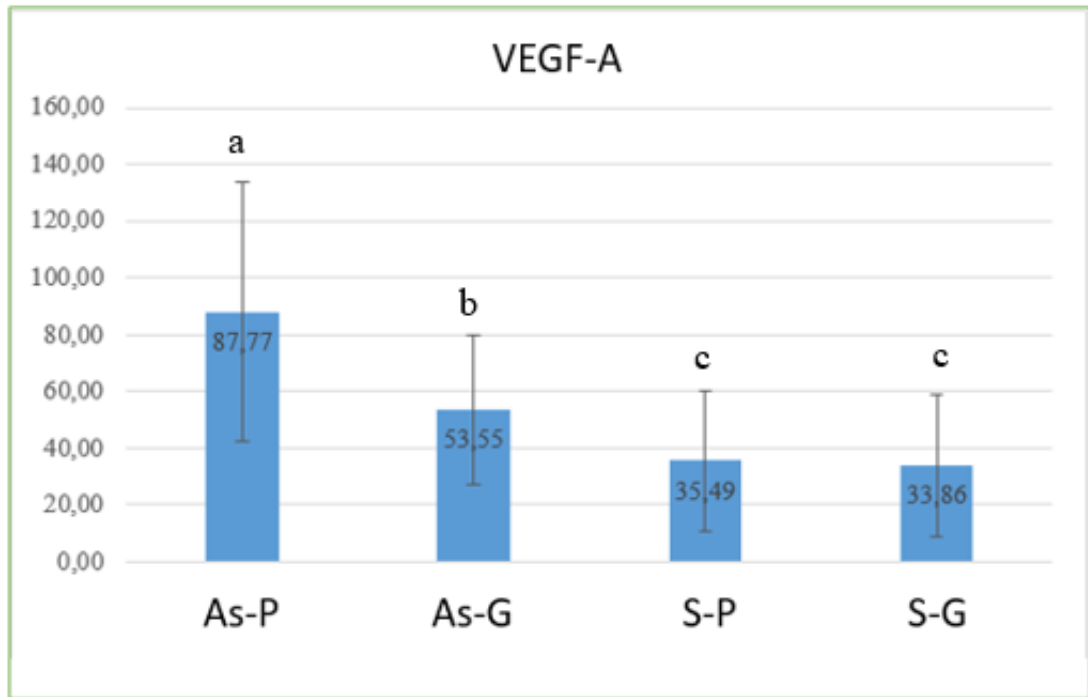


*a,b,c,d: Her bir özellik için aynı harfi taşıyan ortalamalar arasında fark anlamlı değil ($p>0.05$), farklı harfi taşıyan ortalamalar arasında fark anlamlı düzeydedir ($p<0,05$)

Grafik 4: Gruplar arası TNF- α değerleri

4.4.5. DOS VEGF-A Seviyelerine İlişkin Bulgular

Gruplar arası DOS VEGF-A seviyeleri karşılaştırması Grafik-5'te gösterildiği gibidir. VEGF-A değerleri sırasıyla As-P; $87,77\pm45,63$, As-G; $53,54\pm26,12$, S-P; $35,48\pm24,91$, S-G; $33,86\pm25,01$ olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Gruplar arasındaki detaylı farklılık incelendiğinde, en düşük VEGF-A değeri S-G hastalarda $33,86\pm25,01$ iken, en yüksek değer ise As-P hastalarında $87,77\pm45,63$ 'tür.

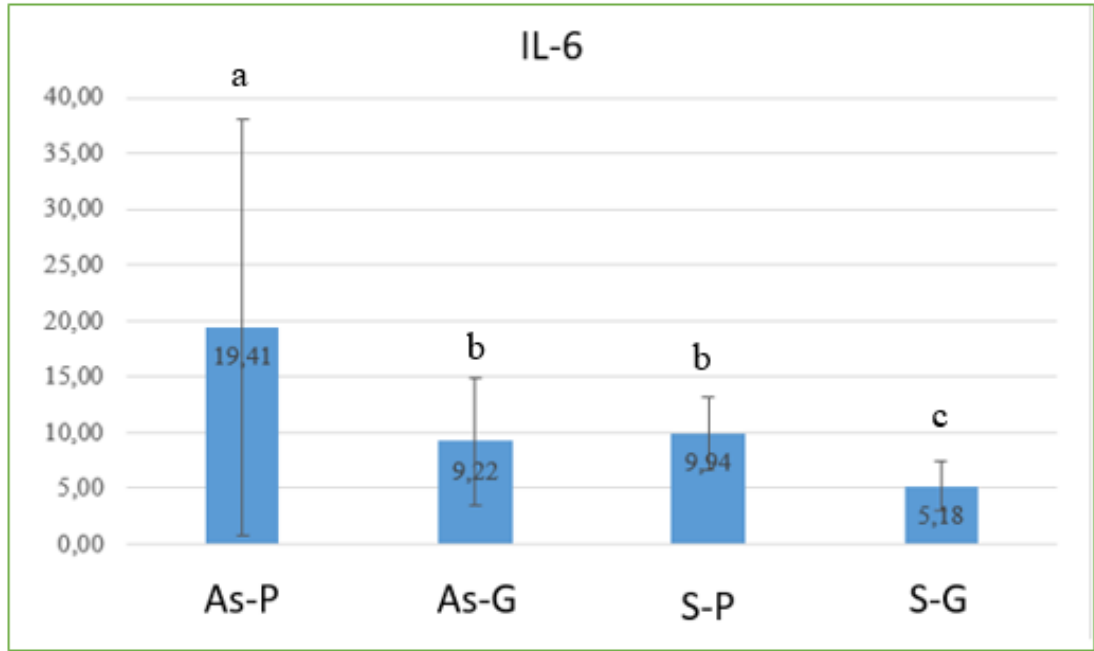


*a,b,c,d: Her bir özellik için aynı harfi taşıyan ortalamalar arasında fark anlamlı değil ($p>0,05$), farklı harfi taşıyan ortalamalar arasında fark anlamlı düzeydedir ($p<0,05$)

Grafik 5: Gruplar arası VEGF-A değerleri

4.4.6. DOS IL-6 Seviyelerine İlişkin Bulgular

Gruplar arası DOS IL-6 seviyeleri karşılaştırması Grafik-6'da gösterildiği gibidir. IL-6 değerleri sırasıyla As-P; $19,41 \pm 18,62$, As-G; $9,21 \pm 5,71$, S-P; $9,93 \pm 3,26$, S-G; $5,17 \pm 2,21$ olup; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Gruplar arasındaki detaylı farklılık incelendiğinde, en düşük IL-6 değeri S-G hastalarda $5,17 \pm 2,21$ 'de iken, en yüksek değer ise As-P hastalarında $19,41 \pm 18,62$ 'dir.



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

Grafik 6: Gruplar arası IL-6 değerleri

4.5. Klinik Periodontal Parametreler ve DOS Sitokin Seviyeleri Korelasyonları

Çalışma verileri değerlendirildiğinde, Nefsfatin-1 değeri VKİ., Endokan, IL-6, IL-1, TNF- α , VEGF-A ile negatif ve anlamlı bir korelasyon göstermiştir ($p<0,05$). Endokan ise IL-6, IL-1, TNF- α ile pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon göstermiştir ($p<0,05$). SYNTAX değerleri incelendiğinde ise Pİ, Gİ, sondlanabilir cep derinliği, KAS ve sondalamada kanama ile pozitif yönlü bir korelasyon gösterdiği belirlenmiştir ($p<0,05$).

Tablo 14: Nesfatin-1, Endokan ve SYNTAX değerleri ile sosyodemografik ve diğer parametreler arasındaki korelasyonlar

	r	p
Nesfatin-1- Yaş	-,027	,766
Nesfatin-1- Boy	-,010	,917
Nesfatin-1- Kilo	-,106	,247
Nesfatin-1- VKİ	-,192*	,035
Nesfatin-1-Endokan	-,225*	,014
Nesfatin-1-SYNTAX	-,045	,731
Nesfatin-1-Pİ	-,008	,932
Nesfatin-1-Gİ	,019	,840
Nesfatin-1-Cep Derinliği	-,027	,774
Nesfatin-1- KAS	,081	,383
Nesfatin-1- IL-6	-,222*	,015
Nesfatin-1-IL-1	-,260**	,004
Nesfatin-1- TNF-α	-,292**	,001
Nesfatin-1- VEGF-A	-,259**	,004
Nesfatin-1-SK	-,031	,739
Endokan - Yaş	-,075	,413
Endokan - Boy	-,073	,427
Endokan - Kilo	-,049	,598
Endokan - VKİ	,037	,685
Endokan-SYNTAX	,006	,965
Endokan-Pİ	,068	,464
Endokan-Gİ	,035	,706
Endokan-SCD	,215*	,019
Endokan- KAS	,432**	,000
Endokan- IL-6	,243**	,007
Endokan-IL-1	,415**	,000
Endokan- TNF-α	,438**	,000
Endokan- VEGFA	,166	,071
Endokan-SK	,032	,732
SYNTAX - Yaş	,195	,136
SYNTAX - Boy	,114	,384
SYNTAX - Kilo	,120	,359
SYNTAX - VKİ	,048	,717
SYNTAX -Pİ	,339**	,008
SYNTAX -Gİ	,355**	,005
SYNTAX -SCD	,374**	,004
SYNTAX - KAS	,337**	,009
SYNTAX - IL-6	,099	,454
SYNTAX -IL-1	,170	,193
SYNTAX - TNF-α	,268*	,038
SYNTAX - VEGF-A	,173	,185
SYNTAX -SK	,283*	,029

5. TARTIŞMA

Günümüzde periodontal enflamasyon; oral mikroorganizmaların, bakteriyel yan ürünlerin ve/veya enflamatuvar araçların dolaşım yoluyla, organizmanın diğer bölümleriyle etkileşime girebileceği bir enfeksiyon odağı olarak kabul edilmiş olup, en az 57 farklı sistemik patolojiyle ilişkilendirilmiş epidemiyolojik çalışma bildirilmiştir (Monsarrat ve ark., 2016). Yapılan çalışmalarda periodontopatojenlerin ve DNA, RNA gibi bileşenlerinin veya spesifik antijenlerinin; aterom plakları, plasenta, amniyotik kese, solunum yolu, pankreas, apendiks, kolon, BOS ve Alzheimer hastalarının beyinleri gibi farklı dokularda izole edildiği bildirilmiştir (Poole ve ark., 2013; Chou ve ark., 2018; Bui ve ark., 2019). Periodontitis, yüksek prevalansı ve KAH için bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi nedeniyle, artık hem Avrupa Kardiyoloji Derneği, hem de Amerikan Kalp Derneği tarafından artık bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir (Members: ve ark., 2012). Bugüne kadar yapılmış en büyük epidemiyolojik çalışmalardan biri olan Parokrank çalışmasında, 1600'den fazla İsveçli hastada, sigara içme alışkanlıkları, diabetes mellitus, eğitim yılı ve medeni durum gibi faktörlerin elimine edilerek gerçekleştirilmiş, periodontitis teşhisi konanlarda akut miyokard infarktüsü (AMI) için önemli oranda artmış risk olduğu bildirilmiştir. Vakaların %43'ü periodontitis tanısı almış olup, kontrol grubuna göre risk faktörlerinden bağımsız olarak AMI riski yaklaşık %30 daha yüksek bulunmuştur (Rydén ve ark., 2016). Marfil-Alvarez ve ark.'nın AMI boyutunun bir belirteci olan kandaki yüksek troponin I seviyesini değerlendirdiği başka bir çalışmada; anjiyoplasti yapılan 112 AMI hastasının %65.18'inin periodontitis olduğu ve periodontitis hastalarında daha yüksek troponin I seviyesi olduğu sonucuna varılmıştır (Marfil-Álvarez ve ark., 2014).

Ateroskleroz, koroner darlık neticesi meydana gelen, kardiyak olayların gelişiminde anahtar rol oynayan bir durum olduğu için, önlenmesi ve erken teşhisi koruyucu kardiyolojinin temel hedeflerindendir (Ulus ve Birdane, 2011). Periodontitisin, aterosklerozun önemli belirteci olan endotel disfonksiyonuna, intima-media tabakasının artan kalınlaşmasına bağlı olarak arteriyel darlığa katkıda bulunabileceği ve periodontal bakterilerin, bakteriyel bileşenlerin veya enflamatuvar araçların endotelde düzensizliğe neden olarak aterom plak oluşumuna sebep olabileceği bildirilmiştir (Moura ve ark., 2017; Mesa ve ark., 2019). Beukers ve ark. yaptığı bir çalışmada periodontitisin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak

ateroskleroz ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (Beukers ve ark., 2017). Biz de çalışmamızda koroner darlığı belirlemede altın standart olarak kabul gören koroner anjiyografi sonucu belirlenen SYNTAX skorlaması ile bireylerin periodontal durumlarını karşılaştırmayı amaçladık. Elde edilen bulgular doğrultusunda, periodontitise sahip olan hastaların gingivitis hastalarına göre daha yüksek SYNTAX skoruna sahip olduğu sonucuna varıldı.

Anaerobik gram-negatif bakterilerin hücre duvarını oluşturan LPS, bir glikolipid endotoksindir ve gram-negatif bakterilerin zarının ana bileşeni olup en önemli yüzey antijeni olarak kabul edilir. LPS kaynaklı endotoksemi, periodontitis ve KVH arasında olası moleküler aracı olarak görülmektedir. Liljestrand ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, koroner anjiyografi ile değerlendirilen koroner darlık derecesine göre gruplandırılan hastalarda, serum ve tükürük LPS seviyeleri periodontitis ve periodontal patojenler ile korelasyon göstermiştir. Serum LPS'si, periodontitis ve periodontopatojen sayımı ile ilişkili olmakla birlikte, daha fazla koroner darlık derecesine sahip olma riskine sahiptir. Araştırmacılar, periodontitisin, diğer risk faktörleri ile birlikte, daha yüksek KVH riskine katkıda bulunabilecek düşük dereceli sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (Liljestrand ve ark., 2017). Periodontitisli hastalarda koroner arter hastalık prevalansı sağlıklı bireylere göre %25-50 daha yüksek olduğu ve kişinin bildirdiği kötü ağız sağlığı ve periodontal hastalığa bağlı diş kaybı koroner aterosklerotik yük ile pozitif olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (Gomes ve ark., 2012). Biz de çalışmamızda ateroskleroza sahip bireylerle sistemik sağlıklı bireylerin periodontal klinik parametrelerini karşılaştırmayı amaçladık. Elde edilen bulgular doğrultusunda; literatürle uyumlu olarak ateroskleroza olan hastaların daha yüksek plak indeksi, kanama indeksi gösterdiği ve cep derinliği ortalamalarının daha yüksek olduğu sonucuna varıldı.

SYNTAX skor değerlerindeki yükselmenin mortalite ve morbidite artışının göstergelerinden biri olduğu bildirilmiştir (Farooq ve ark., 2013). Yakın zamanda akut koroner sendromlu hastalar üzerinden yürütülen bir çalışmada, SYNTAX skoru yüksek olan grupta düşük olan gruba göre daha düşük serum Nesfatin-1 düzeyi bulunmuştur (Kuyumcu ve ark., 2018). Çalışmamızda periodontal klinik parametreler ve DOS sitokin seviyeleri ile aterosklerotik darlık arasındaki ilişkiyi göstermek için SYNTAX skorlaması kullanıldı.

Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşından daha yüksek yaşta olmak, KAH bakımından risk oluşturur. Premenopoz dönemde kadında KAH riski, erkeğe göre 1/7 iken, yaş ilerledikçe bu oran birbirine gittikçe yaklaşır ve 70 yaş itibariyle eşit hale gelir (Parish ve ark., 1995). Bizim çalışmamızda, aterosklerotik darlığa saip olanların büyük çoğunluğunu erkelerin oluşturduğu ve erkek hastaların daha yüksek SYNTAX skoru gösterdiği sonucuna varıldı.

Sigara kullanımı hem periodontal hastalık hem de KAH için iyi tanımlanmış ortak risk faktörü olmakla birlikte, birçok çalışma sigaranın periodontitis ve ateroskleroz geliştirme prevalansını artırdığını bildirmektedir (Albandar ve ark., 2000; Alexandridi ve ark., 2018; Yu ve ark., 2018; Kantaria ve ark., 2020). Bununla birlikte, sigaranın bırakılması; sağlıklı veya AMI geçirmiş hastalarda, yaşam süresini uzatmakta ve yaklaşık 3-5 yıl içinde KAH riskini %50-80 oranında azaltmaktadır. Sigara içmenin; plazma fibrinojen düzeyini, trombosit aktivasyonunu, kan viskozitesini artırarak ve NO düzeyini azaltarak aterosklerotik riski yükselttiği gösterilmiştir (Parish ve ark., 1995) (Rosenberg ve ark., 1990). Birçok çalışma sigara içmenin tükürük ve DOS sitokin seviyesini etkilediğini belgelendirmiştir (Nishida ve ark., 2006; Sharma ve ark., 2011; BinShabaib ve ark., 2019; Karsiyaka Hendek ve ark., 2020). Yapılan araştırmalarda sigaraya atfedilen riskin çoğunluğunun 5 yıl içinde ortadan kalkabileceği bildirilmiştir (Rosenberg ve ark., 1990). Literatürde bildirilen sebeplerden dolayı çalışma sonuçlarımızı etkilememesi için çalışmamıza sigara içmeyen ya da sigara içmeyi bırakmasının ardından en az beş yıl geçmiş olan hastalar dahil edildi.

Diabet, endotel hasarının bağımsız bir nedeni olmakla birlikte, KAH için risk faktörüdür (Flegal, 1999; Lalić ve ark., 2018). Tip II diabette plazma insülin düzeyleri normal ya da yükselmiş olabileceği gibi insülin rezistansı söz konusudur. Glukozun insülin ile başlayan regülasyonunda hücresel düzeyde bir defekt söz konusudur. Bu durum, ateroskleroz oluşumuna neden olabilmektedir (Rewers ve ark., 2004). Öte yandan diabetli hastalarda periodontal hastalık sıklığı ve şiddetinde anlamlı artış olduğu ispatlanmış olmasının yanısıra diabetin altıncı ve en sık komplikasyonlarından biri olarak kabul edilmektedir (Poyrazoğlu ve ark., 2009). Diabet sonucu görülen metabolik bozukluklar ve mikroanjiopatiler periodontal dokulardaki doku direncini olumsuz yönde etkilemektedir. İltihabi yanıtta artış, infeksiyonlara yatkınlık ve kollagen yapım-yıkım hızında azalma periodontal

hastalığa yatkınlığa neden olmaktadır. Diabet periodontal sağlığı olumsuz yönde etkilerken, periodontal infeksiyonların da glisemik kontrolü olumsuz etkilediği bilinmektedir (Mealey ve Oates, 2006; Tunes ve ark., 2010). Çalışma sonuçlarımızı etkileyebileceği için diabet ve romatoid artrit gibi enflamatuvar rahatsızlığa sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Periodontal hastalıklar, kompleks mikroflorası ve oluşturduğu konak yanıtı ile spesifik hastalık belirteçlerini tanımlamayı zorlaştırmaktadır. Periodontal hastalık tanısında kullanılan sondalamada kanama, cep derinliği, klinik ataşman seviyesi ve radyolojik kemik miktarı gibi klinik periodontal parametreler, hastalığın şiddetinin, prognozunun ve tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, diş eti oluğu sıvısı, tükürük ve serum örneklerinde tespit edilebilen çeşitli biyobelirteçler bu konuda bize umut ışığı olmaktadır (Sahin Ata ve ark., 2019). İmmün cevabın ve biyobelirteç tayininin, invaziv olmayan bir yöntem olan DOS elde edilmesiyle incelenmesi periodontal hastalıkların diağnoz ve etiyopatogenezi açısından önemlidir. DOS'un kolay, tekrarlanabilir ve atravmatik bir şekilde elde edilebilmesi, periodontal hastalıklarda lokal yıkım alanında bulunması ve serum kaynaklı olması gibi avantajları ile sık yararlanılan bir araştırma metodu olmuştur (Nakashima ve ark., 1996; Armitage, 2004). Biz de çalışmamızda, periodontal enflamasyonda rol oynayan IL-1, IL-6, TNF- α , VEGF-A, Nesfatin-1, Endocan sitokinlerini inceleyebilmek için DOS örnekleri elde etmeyi ve klinik periodontal durumla, DOS sitokin düzeyleri ilişkisini incelemeyi amaçladık. Bireylerin tüm ağız bulgularının yanında, periodontitis alan spesifik bir hastalık olduğu için, örnekleme bölgesinin klinik ölçümleri ile sitokin düzeylerini incelemeyi uygun gördük. Bazı çalışmalarda dişeti oluğundaki sıvıların total miktarının konsantrasyondan daha iyi bir gösterge olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmalarda konsantrasyonun direk olarak örnek hacminden etkilendiği ve total miktarın daha objektif sonuç verdiği savunulmuştur (I. B. Lamster ve ark., 1986; I. B. Lamster, 1997; Chatzopoulos ve ark., 2019). Çalışmamızda DOS total miktarı değerlendirildi.

Periodontal hastalık, sistemik yayılım gösteren bir biyofilm enfeksiyonudur (Offenbacher ve Beck, 2005). Enflamasyon, kardiyovasküler hastalık ve periodontal hastalık için altta yatan ortak patogeneiz mekanizmalarından birisidir. Büyük ölçüde gram negatif anaerob olan periodontal mikroorganizmalar diş eti sulkusunda biyofilm içinde yaşarlar ve periodontal cep bu mikroorganizmaların özgül ekolojik

habitatıdır. Bu oral organizmalar sadece periodontal cep biyofilminde kalmaz, ülserce cep endotelinden invaze olarak, dolaşım yoluyla farklı dokulara ulaşabilirler. Polimeraz zincir reaksiyonu yöntemleriyle tespit edildiği üzere, ateromatöz plaklar içinde kolonileşen periodontal organizmalara ilişkin raporlar da bulunmaktadır. Dolaşımın bu patojenlere tekrar tekrar maruz kalması, endotelial enflamatuvar aktivasyon ve fonksiyonel bozukluk için açık bir fırsat sağlamaktadır (Offenbacher ve Beck, 2005). Ateroskleroz, KAH patogenezinde önemli bir rol oynar. Enflamatuvar sitokinler, endotelial hücre aktivasyonuna yol açmakta ve KAH olan hastalarda enflamatuvar yanıtlara katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle ateroskleroz, damarların bir tür kronik immün/enflamatuvar hastalığı olarak tanımlanmıştır. Birçok araştırmacı enflamasyonun KAH üzerindeki etkisini araştırmıştır. Bu çalışmalar, inflamasyonun KAH'nin başlamasında ve yayılmasında anahtar rol oynadığını göstermiştir (Ferns ve Saadeddin, 2002; Yan ve Hansson, 2007). Periodontal ve kardiyovasküler hastalıklar ortak risk faktörlerine ve benzer patogeneze mekanizmasına sahip oldukları için ve yapılan birçok çalışmada bu durum gösterildiği için periodontal hastalıklar ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Garcia ve ark., 2001; Members: ve ark., 2012). Periodontal hastalık ve ateroskleroz ortak patogenezinde pek çok farklı mekanizma olmasına rağmen, gerek insan gerekse hayvan çalışmalarında iki hastalık arasındaki bağlantının nedeninin enflamasyon olduğu sonucuna varılmıştır. Düşük dereceli sistemik enflamasyon ile sonuçlanan, kan dolaşımına bakteriyel ürünlerin ve enflamasyon mediatörlerinin geçişi ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır (J. D. Beck ve ark., 2000; Dave ve Van Dyke, 2008). Enflamasyon, bağışıklık hücreleri tarafından sürekli olarak üretilen sitokinler ve kemokinler ağı tarafından yönlendirilir ve sürdürülür. Sitokinlerin kalitatif profili genellikle T yardımcı (Th) hücreleri olarak da bilinen CD4⁺ T lenfositlerinin alt kümeleri tarafından belirlenir (Mosmann ve Sad, 1996). Periodontitisli hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde artmış IL- 1, IL-6 ve TNF- α serum seviyeleri bulunmuştur (Górska ve ark., 2003; Cardoso ve ark., 2018). Periodontal hastalığın, ateroskleroz ve artmış akut kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olan IL-6 gibi enflamasyon medyatörlerinin artmış plazma seviyeleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Offenbacher ve Beck, 2005; Kurita-Ochiai ve ark., 2015). Endotel disfonksiyonu/aktivasyonu, aterosklerozun patogenezindeki en erken adımdır (Cole ve ark., 2010). Enflamatuvar sitokinler ayrıca aterotrombozun farklı aşamalarının varlığını da gösterebilir ve KAH'ın risk ve

ciddiyetini tahmin etmede yararlı olabilir (Ferns ve Saadeddin, 2002). Aterosklerotik plaklarda bulunan VEGF, monositlerin ve endotelial adezyon moleküllerinin toplanmasını düzenler (Ross, 1999). Koroner arter hastalığı olan hastalarda artmış plazma VEGF seviyeleri, koroner lezyonun kritik bir aşamada olduğunu gösterebilir ve koroner arter hastalığı olan hastalarda VEGF artışı revaskülarizasyon ihtiyacının bir göstergesi olarak kullanılabilir (Kucukardali ve ark., 2008). Enflamatuvar mediatörlerin incelenmesi, hem periodontal hem de kardiyovasküler hastalıklar için, tanısal test veya risk değerlendirmesi geliştirmede yardımcı olabilir (Zhu ve ark., 2015). Yakın zamanda yapılan bir sistematik derlemede, başta C-reaktif protein ve IL-6 olmak üzere yüksek enflamatuvar belirteç seviyeleri ile iki hastalık arasında ortak bir ilişki olduğunu gösterilmiştir (Almeida ve ark., 2018). Çalışmamızda ateroskleroza olan hastalar ile sistemik sağlıklı bireylerin DOS proenflamatuvar sitokin seviyelerini karşılaştırmayı amaçladık. Elde edilen bulgular doğrultusunda literatür ile uyumlu olarak; proenflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6 ve TNF- α değerlerinin ateroskleroza yatkınlık ve periodontal enflamasyonla pozitif korelasyon gösterdiği sonucuna varıldı.

VEGF-A ekspresyonunun, periodontal hastalığın iyileşme süresi ile lezyon yıkım aşamasından daha büyük bir ilişkisi olabileceği bildirilmiştir (Cetinkaya ve ark., 2007). Keles ve ark. tarafından VEGF-A ekspresyonunun periodontal hastalığın sürdürülmesi ve periodontal doku hasarı ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (Keles ve ark., 2010). Pradeep ve ark., DOS ve serum VEGF-A konsantrasyonlarının, hastalığın yoğunluğu ile orantılı olarak progresif artışlar gösterdiğini ve periodontal hastalığın tedavisinden sonra azaldığını bildirmişlerdir (Pradeep ve ark., 2011). Benzer şekilde, başka bir çalışmada, periodontitte VEGF-A düzeylerinin arttığı ve periodontal tedaviden sonra azaldığı bildirilmiştir (Prapulla ve ark., 2007). Biz de benzer şekilde çalışmamızda DOS Endokan seviyesi ve endotel disfonksiyonunu karşılaştırmak için dos VEGF-A seviyesini incelemeyi uygun gördük. Elde edilen bulgular doğrultusunda; DOS VEGF-A seviyesinin SYNTAX skoru ve periodontal enflamasyon şiddetiyle pozitif korelasyon göstermiştir.

Yakın zamanlarda yağ dokusundan doku savunma hücreleri olarak salınan, aynı zamanda proenflamatuvar ve antienflamatuvar etkileri de bulunan adipokinler olarak adlandırılan bazı proteinler rapor edilmiştir (Kukla ve ark., 2011).

Nesfatin-1 yeni keşfedilen bir adipokin olup, beslenme, iştah, insülin ve glukoz metabolizması, enerji dengesi, kan basıncının düzenlenmesi, lipid metabolizması, koagülasyon, vasküler remodeling ve inflamasyon gibi vücudun çeşitli işlevlerinde rol oynamaktadırlar. Nesfatin-1'in, NF- κ B gen ekspresyonlarını önemli ölçüde baskıladığı, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 konsantrasyonlarını azalttığı, kaspaz-3 aktivitesini baskıladığı travmatik sıçan beyin dokularında apoptotik nöronal hücrelerin sayısını azalttığı sonucuna varılmıştır. Bu bulgunun, Nesfatin-1'in yangıyı önlediğinin göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır (Tang ve ark., 2012). Nesfatin-1 tedavisi ile kolon dokusunda olası iyileşmeyi ve Nesfatin-1'in antienflamatuvar etki gösterdiği olası mekanizmayı göstermeyi amaçlayan başka bir hayvan çalışmasında; Nesfatin-1'in anti-apoptotik, nöroprotektif, antihiperglisemik, anksiyojenik, anoreksijenik, gastrik boşalmayı geciktirme ve kardiyovasküler kontroldeki rolüne ilaveten antienflamatuvar etkisi gösterilmiştir (Colmers, 2007; Stengel ve ark., 2009; Su ve ark., 2010; Özsavcı ve ark., 2011; Mimee ve ark., 2012; C. Ozturk ve ark., 2015). Yakın zamanda yapılan bir başka hayvan deneyinde; Nesfatin-1'in akut pankreatid modelinde antioksidan özellik gösterdiği ve hasarı baskıladığı bulgulanmıştır (Buzcu, 2019). Nesfatin-1'in antienflamatuvar ve antiapoptotik özelliklere sahip olduğu bildirilmekle birlikte proenflamatuvar ve apoptotik özelliklere sahip olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (Özsavcı ve ark., 2011; Tang ve ark., 2012; Jiang ve ark., 2013; Scotece ve ark., 2014; Ramanjaneya ve ark., 2015; Xia ve ark., 2018). Öte yandan başka bir çalışmada; majör depresyonu olan hastalarda; artmış plazma Nesfatin-1 seviyeleri, majör depresif bozukluğu olan hastalarda kortikosteron, IL-6 ve CRP seviyeleri ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Xia ve ark., 2018). Ibe ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; KAH olan hastalar olmayanlara göre daha yüksek serum Nesfatin-1 seviyeleri göstermiştir (Ibe ve ark., 2019). Diğer taraftan 2018 yılında yapılan bir başka çalışmada; KAH'a sahip bireylerde, olmayanlara göre daha düşük serum Nesfatin-1 seviyeleri gözlenmiş olup SYNTAX skoru ile Nesfatin-1 düzeyi negatif korelasyon göstermiştir (Kuyumcu ve ark., 2018). Yakın tarihte yapılan bir başka çalışmada; koroner arter baypas operasyonu geçiren hastaların, operasyon öncesi ve operasyon sonrası 3. ay serum Nesfatin-1 seviyeleri incelenmiş ve başarılı reperfüzyonu öngören umut vaadedici bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (Kirisci ve ark., 2020). Bir başka çalışmada da serum Nesfatin-1 düzeyinin koroner arter darlığı ile ters orantılı olduğu bulunmuştur (A. Kuyumcu, 2018). Hakkında çelişkili sonuçlar bulunan ve merak

konusu olan Nesfatin-1 hakkında henüz literatürde diş hekimliğı alanında çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda elde edilen bulgular doğrultusunda; DOS Nesfatin-1 seviyesi SYNTAX skoru ve periodontal enflamasyon şiddeti ile negatif korelasyon göstermiştir. Bu sonuç literatürde Nesfatin-1 için antienflamatuvar olduğu yönünde rapor edilen sonuçlar ile uyumludur (Özsavcı et al., 2011).

Endokan, endotel hücreleri tarafından salınan bir molekül olup, salınımındaki artış; endotel aktivasyonu (enflamasyon) ve neovaskülarizasyonun bir belirtecidir. Ayrıca vasküler patoloji için bir belirteç ve kardiyovasküler hastalığı ile güçlü bir şekilde ilişkili bir enflamasyon aracıdır (Kose ve ark., 2015). Bilimsel veriler, Endokan'ın ateroskleroz başlangıcında aktif olan patofizyolojik mekanizmalar içinde görüldüğünü göstermiştir (Kali ve Shetty, 2014; Çimen ve ark., 2020). Yapılan çalışmalarda serum Endokan düzeylerinin sistolik kan basıncı, diabetes mellitus ve antihipertansif ajanların kullanımından etkilendiğı bildirilmiştir (Efe ve ark., 2018). Enflamasyon, aterosklerozun patogenezinde önemli bir rol oynar. Enflamatuvar hücreler, proteinler ve vasküler hücrelerden gelen yanıtlar, aterosklerozun başlaması ve ilerlemesi, plak instabilitesi ve rüptürasyonu dahil olmak üzere aterosklerozun farklı aşamalarının patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır (Zakynthinos ve Pappa, 2009). Çalışmalar, tümör progresyonu sırasında ve enflamatuvar bozukluklarda hastaların plazmasında yüksek Endokan seviyelerinin gözlemlendiğini göstermiştir. Bu da endotel aktivasyonu veya disfonksiyonu için potansiyel biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmaların ışığında Menon ve ark., aterosklerotik lezyon oluşumunda Endokan'ın rolünü araştırmışlardır. Menon ve ark., yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin aterosklerotik plaklarında Endokan ekspresyonunu araştırmışlar ve bu plaklarda Endokan'ın yüksek oranda eksprese edildiğini ortaya çıkarmışlardır (Menon ve ark., 2011). Kose ve ark.'nın Endokan ve akut koroner sendrom arasındaki ilişkiyi ve KAH şiddeti ile serum Endokan düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırdığı bir çalışmada; kontrol grubuna kıyasla akut koroner sendromlu hastalarda serum Endokan seviyelerinde anlamlı bir artış görülmesinin yanı sıra Endokan seviyeleri ile hastalıklı epikardiyal damarların sayısı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca Endokan'ın KAH yükünü tahmin edebileceğı sonucuna ulaşmışlardır (Kose ve ark., 2015). Kundi ve ark.'nın serum Endokan seviyesinin KAH şiddeti ve hastane içi mortalite ile potansiyel ilişkisini değerlendirdiğı bir çalışmada, hastaneye yatışta yüksek Endokan seviyesinin, bu

hastalarda daha kötü kardiyovasküler sonuçların ve yüksek SYNTAX skorlarının bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (Kundi ve ark., 2017). Semet E ve ark., serum Endokan düzeylerinin koroner kollateral gelişim ile ilişkisini göstermiştir. Çalışma, potansiyel bir anjiyogenetik molekül olan VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü-1) düzeylerinin, kollatarelili iyi olan hastalarda arttığı ve serum Endokan düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği sonucuna varmıştır. Ayrıca, serum endokan seviyeleri, hs-CRP (yüksek hassasiyetli C-reaktif protein) ile negatif korelasyon göstermiştir (Emet ve ark., 2017). Gök M. ve ark. düşük endokan düzeylerinin bağımsız olarak iyi koroner kollateral dolaşım ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Ayrıca, önceki çalışmadan farklı olarak endokan seviyelerinin hs-CRP ile anlamlı ve pozitif olarak ilişkili olduğunu bulmuşlardır (Gök ve ark., 2018).

Türer ve ark.'nın 2017 yılında periodontitisi olan bireyler üzerinden yürüttükleri bir çalışmada; periodontal tedavi öncesi ve sonrası DOS ve serum Endokan, TNF- α , VEGF-A düzeyleri değerlendirmişler, periodontal tedavi sonrası Endokan, TNF- α , VEGF-A düzeylerinde düşüş gözlemlenmesi sonucu, DOS ve serum Endokan seviyeleri periodontal hastalığın enflamatuvar evresi ile bağlantılı olabileceği ve artmış Endokan seviyelerinin periodontitiste tanısal değere sahip olabileceğini bildirmişlerdir (Türer ve ark., 2017). Literatürde serum Endokan düzeyi ile koroner arter hastalıkları arasındaki ilişkiye dair çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte Endokan seviyesi ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi araştıran oldukça sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır ayrıca koroner arter hastalığı, periodontal hastalık ve Endokan seviyesi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma mevcut değildir (Türer ve ark., 2017; Mahmoud ve ark., 2019; Tayman ve ark., 2020). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda; DOS Endokan seviyesi, DOS biyobelirteçleri ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi karşılaştırdık ve elde edilen bulgular doğrultusunda; DOS Endokan seviyesi SYNTAX skoru ve periodontal enflamasyon şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği sonucuna ulaşıldı.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada; anjiyografi ile koroner arter hastalığı tespit edilen hastalarda periodontal durum ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi, Nesfatin-1, Endokan, IL-1, IL-6, TNF- α ve VEGF-A seviyelerini tespit ederek ve sistemik olarak sağlıklı olan ve arteroskleroza sahip Periodontitis ve gingivitis hastalarındaki durum üzerine etkilerini karşılaştırarak değerlendirdik. Bu çalışmanın sonuçlarına göre:

1. Ateroskleroza sahip bireyler yüksek periodontal enflamasyon parametreleri göstermişlerdir. Plak ve gingival indeks ortalamaları koroner arter hastası olan grupta daha yüksek bulunmuştur. Sonlamada kanama değerleri için ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark gözlenmiştir.
2. Cep derinliği ortalaması ve patolojik cep olan diş sayısının her iki analizin sonuçlarına göre de ateroskleroza sahip hasta grubunda anlamlı derecede daha fazla olduğu gözlenmiştir.
3. Oral durum değerlendirildiğinde sağlıklı gruba göre gingivitis, periodontitis ve diş kaybının koroner arter hastalığıyla istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğu saptanmıştır.
4. IL-1, IL-6 ve TNF- α proenflamatuvar mediatörlerinin ortalama değerinin ateroskleroza sahip gingivitis, periodontitis gruplarında sistemik sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu bulunmuş ve söz konusu değerler ateroskleroza olan grupta SYNTAX skoru ile koreli olarak periodontitise sahip olanlarda gingivitis grubuna oranla; sistemik sağlıklı periodontitis grubunda gingivitis grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur.
5. VEGF-A mediatörünün ortalama değerinin; ateroskleroza sahip gingivitis, periodontitis gruplarında sistemik sağlıklı gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur.
6. Nesfatin-1 mediatörünün ortalama değerinin; ateroskleroza sahip gingivitis, periodontitis gruplarında sistemik sağlıklı gruba göre istatistiksel anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.
7. Endokan mediatörünün ortalama değerinin; ateroskleroza sahip gingivitis, periodontitis gruplarında sistemik sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

- Aarabi, G., Zeller, T., Seedorf, H., Reissmann, D., Heydecke, G., Schaefer, A., & Seedorf, U. (2017). Genetic susceptibility contributing to periodontal and cardiovascular disease. *Journal of Dental Research*, 96(6), 610-7.
- Abid, M. R., Yi, X., Yano, K., Shih, S.-C., & Aird, W. C. (2006). Vascular endocan is preferentially expressed in tumor endothelium. *Microvascular research*, 72(3), 136-45.
- Achidi, E. A., & Tangoh, D. A. (2010). Risk assessment of cardiovascular disease among staff of the University of Buea, South Western Cameroon. *Journal of Public Health and Epidemiology*, 2(9), 251-61.
- Ainamo, J., & Bay, I. (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International dental journal*, 25(4), 229.
- Akpınar, A. (2002). Marakoğlu İ. Dişeti oluşu sıvısı ve toplama yöntemleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 5, 45-8.
- Akpınar, A., Toker, H., & Çalışır, M. (2012). Periodontoloji kliniğine başvuran hastalarda periodontal durum ve sistemik hastalıkların değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Dental Journal*, 15(2), 93-100.
- Albandar, J. M., Streckfus, C. F., Adesanya, M. R., & Winn, D. M. (2000). Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *Journal of periodontology*, 71(12), 1874-81.
- Alexandridi, F., Tsantila, S., & Pepelassi, E. (2018). Smoking cessation and response to periodontal treatment. *Aust Dent J*, 63(2), 140-9. doi:10.1111/adj.12568
- Almeida, A. P., Fagundes, N. C., Maia, L. C., & Lima, R. R. (2018). Is there an association between periodontitis and atherosclerosis in adults? A systematic review. *Current vascular pharmacology*, 16(6), 569-82.
- Amato, R., Caton, J., Poison, A., & Espeland, M. (1986). Interproximal gingival inflammation related to the conversion of a bleeding to a nonbleeding state. *Journal of periodontology*, 57(2), 63-8.
- Angelone, T., Filice, E., Pasqua, T., Amodio, N., Galluccio, M., Montesanti, G., . . . Cerra, M. (2013). Nesfatin-1 as a novel cardiac peptide: identification, functional characterization, and protection against ischemia/reperfusion injury. *Cellular and molecular life sciences*, 70(3), 495-509.
- Araújo, I., Albuquerque-Souza, E., Aguiar-Oliveira, M., Holzhausen, M., Oliveira-Neto, L., Salvatori, R., . . . Ribeiro, A. (2018). Immunological and microbiological periodontal profiles in isolated growth hormone deficiency. *Journal of periodontology*, 89(11), 1351-61.
- Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Takahashi, M., Maeda, K., Miyagawa, J.-i., . . . Miyaoka, K. (1999). Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and biophysical research communications*, 257(1), 79-83.
- Armitage, G. C. (2004). Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis. *Periodontology 2000*, 34(1), 109-19.
- Arvanitidis, E., Bizzarro, S., Rodriguez, E. A., Loos, B. G., & Nicu, E. A. (2017). Reduced platelet hyper-reactivity and platelet-leukocyte aggregation after periodontal therapy. *Thrombosis journal*, 15(1), 1-10.
- Ataoglu, H., Alptekin, N. O., Haliloglu, S., Gursel, M., Ataoglu, T., Serpek, B., & Durmus, E. (2002). Interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid: Correlation with clinical parameters and effect of smoking. *Clinical oral implants research*, 13(5), 470-6.
- Atilla, G., & Kütükçüler, N. (1998). Crevicular Fluid Interleukin-1 β , Tumor Necrosis Factor- α , and Interleukin-6 Levels in Renal Transplant Patients Receiving Cyclosporine A. *Journal of periodontology*, 69(7), 784-90.

- Ayada, C., Turgut, G., & Turgut, S. (2015). The effect of Nesfatin-1 on heart L-type Ca^{2+} channel $\alpha_1\text{c}$ subunit in rats subjected to chronic restraint stress. *Bratislavske lekarske listy*, 116(5), 326-9.
- Azab, B., Shah, N., Akerman, M., & McGinn, J. T. (2012). Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 34(3), 326-34.
- Bağcı, A. (2018). Koroner Arter Hastalığında SYNTAX Skorunun Yeri. *SDU Journal of Health Science Institute/SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9(4).
- Bahekar, A. A., Singh, S., Saha, S., Molnar, J., & Arora, R. (2007). The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *American heart journal*, 154(5), 830-7.
- Balcı, A. S., Kolaç, N., Şahinkaya, D., Yılmaz, E., & Nirgiz, C. (2018). Ofis Çalışanlarında Kardiyovasküler Hastalık Riski ve Bilgi Düzeyi. *Türk J Cardiovasc Nurs*, 9(18), 1-6.
- Balejo, R. D. P., Cortelli, J. R., Costa, F. O., Cyrino, R. M., Aquino, D. R., Cogo-Müller, K., . . . Cortelli, S. C. (2017). Effects of chlorhexidine preprocedural rinse on bacteremia in periodontal patients: a randomized clinical trial. *Journal of Applied Oral Science*, 25(6), 586-95.
- Balta, I., Balta, S., Demirkol, S., Celik, T., Ekiz, O., Cakar, M., . . . Iyisoy, A. (2014). Aortic arterial stiffness is a moderate predictor of cardiovascular disease in patients with psoriasis vulgaris. *Angiology*, 65(1), 74-8.
- Balta, I., Balta, S., Demirkol, S., Mikhailidis, D., Celik, T., Akhan, M., . . . Kilic, S. (2013). Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease. *British Journal of Dermatology*, 169(5), 1066-70.
- Balta, I., Balta, S., Koryurek, O. M., Demirkol, S., Mikhailidis, D. P., Celik, T., . . . Kurt, Y. G. (2014). Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(2), 291-6.
- Balta, S., Demirkol, S., Celik, T., Kucuk, U., Unlu, M., Arslan, Z., . . . Haqmal, H. (2013). Association between coronary artery ectasia and neutrophil-lymphocyte ratio. *Angiology*, 64(8), 627-32.
- Balta, S., Mikhailidis, D. P., Demirkol, S., Ozturk, C., Celik, T., & Iyisoy, A. (2015). Endocan: a novel inflammatory indicator in cardiovascular disease? *Atherosclerosis*, 243(1), 339-43.
- Balta, S., & Ozturk, C. (2015). The relation between CD40 ligand and coronary artery disease. *Cardiology*, 131(2), 107.
- Baltacıoğlu, E. (2015). Konak Modülasyon Terapi Nedir, Periodontal Hastalıklarda Niçin Gereklidir? *Türkiye Klinikleri Periodontoloji-Özel Konular*, 1(3), 1-8.
- Bang, J., Rosenbush, C., Ahmad-Zadeh, C., & Cimasoni, G. (1972). Isoenzymes of lactic dehydrogenase in human gingival fluid. *Helvetica odontologica acta*, 16(2), 89.
- Barath, P., Fishbein, M. C., Cao, J., Berenson, J., Helfant, R. H., & Forrester, J. S. (1990). Detection and localization of tumor necrosis factor in human atheroma. *The American journal of cardiology*, 65(5), 297-302.
- Béchar, D., Scherpereel, A., Hammad, H., Gentina, T., Tsicopoulos, A., Aumercier, M., . . . Lassalle, P. (2001). Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *The Journal of Immunology*, 167(6), 3099-106.
- Beck, J., Garcia, R., Heiss, G., Vokonas, P. S., & Offenbacher, S. (1996). Periodontal disease and cardiovascular disease. *Journal of periodontology*, 67, 1123-37.
- Beck, J. D., Eke, P., Heiss, G., Madianos, P., Couper, D., Lin, D., . . . Offenbacher, S. (2005). Periodontal disease and coronary heart disease: a reappraisal of the exposure. *Circulation*, 112(1), 19-24.
- Beck, J. D., & Offenbacher, S. (2005). Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *Journal of periodontology*, 76, 2089-100.

- Beck, J. D., Slade, G., & Offenbacher, S. (2000). Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. *Periodontology 2000*, 23(1), 110-20.
- Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M. G., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Camargo, P. M., . . . Figuero, E. (2018). Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89, S313-S8.
- Berk, B. C., ABE, J. I., Min, W., Surapisitchat, J., & Yan, C. (2001). Endothelial atheroprotective and anti-inflammatory mechanisms. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 947(1), 93-111.
- Beukers, N. G., van der Heijden, G. J., van Wijk, A. J., & Loos, B. G. (2017). Periodontitis is an independent risk indicator for atherosclerotic cardiovascular diseases among 60 174 participants in a large dental school in the Netherlands. *J Epidemiol Community Health*, 71(1), 37-42.
- BinShabaib, M., ALHarthi, S. S., Akram, Z., Khan, J., Rahman, I., Romanos, G. E., & Javed, F. (2019). Clinical periodontal status and gingival crevicular fluid cytokine profile among cigarette-smokers, electronic-cigarette users and never-smokers. *Archives of oral biology*, 102, 212-7.
- Boström, L., Linder, L. E., & Bergström, J. (1999). Smoking and crevicular fluid levels of IL-6 and TNF- α in periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 26(6), 352-7.
- Brandes, R. P. (2014). Endothelial dysfunction and hypertension. *Hypertension*, 64(5), 924-8.
- Bray, G. A., Frühbeck, G., Ryan, D. H., & Wilding, J. P. (2016). Management of obesity. *The lancet*, 387(10031), 1947-56.
- Brevetti, G., Schiano, V., & Chiariello, M. (2006). Cellular adhesion molecules and peripheral arterial disease. *Vascular medicine*, 11(1), 39-47.
- Bui, F. Q., Almeida-da-Silva, C. L. C., Huynh, B., Trinh, A., Liu, J., Woodward, J., . . . Ojcius, D. M. (2019). Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomedical journal*, 42(1), 27-35.
- Buzcu, H. (2019). Nesfatin-1'in sıçan akut pankreatit modelinde etkileri ve alta yatan mekanizmanın araştırılması.
- Cappello, S., Angelone, T., Tota, B., Pagliaro, P., Penna, C., Rastaldo, R., . . . Cerra, M. C. (2007). Human recombinant chromogranin A-derived vasostatin-1 mimics preconditioning via an adenosine/nitric oxide signaling mechanism. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 293(1), H719-H27.
- Cardoso, E. M., Reis, C., & Manzaneres-Céspedes, M. C. (2018). Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgraduate medicine*, 130(1), 98-104.
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L., Jepsen, S., Kornman, K. S., . . . Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of periodontology*, 89, S1-S8.
- Cetinkaya, B. O., Keles, G. C., Ayas, B., Sakallioğlu, E. E., & Acikgoz, G. (2007). The expression of vascular endothelial growth factor in a rat model at destruction and healing stages of periodontal disease. *Journal of periodontology*, 78(6), 1129-35.
- Chapple, I. L., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., . . . Goldstein, M. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89, S74-S84.
- Charakida, M., Tousoulis, D., & Stefanadis, C. (2006). Early atherosclerosis in childhood: diagnostic approaches and therapeutic strategies. *International journal of cardiology*, 109(2), 152-9.

- Chatzopoulos, G. S., Mansky, K. C., Lunos, S., Costalonga, M., & Wolff, L. F. (2019). Sclerostin and WNT-5a gingival protein levels in chronic periodontitis and health. *Journal of periodontal research*, 54(5), 555-65.
- Chen, C.-B., Su, Y.-C., Huang, T.-T., Ho, H.-C., Chang, Y.-T., Tung, Y.-T., & Lee, W.-C. (2008). Differentially expressed serum haptoglobin alpha chain isoforms with potential application for diagnosis of head and neck cancer. *Clinica chimica acta*, 398(1-2), 48-52.
- Chen, H., Cox, S., Eley, B., Mäntylä, P., Rönkä, H., & Sorsa, T. (2000). Matrix metalloproteinase-8 levels and elastase activities in gingival crevicular fluid from chronic adult periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(5), 366-9.
- Cheng, F., Zhang, M., Wang, Q., Xu, H., Dong, X., Gao, Z., . . . Qin, F. (2018). Tooth loss and risk of cardiovascular disease and stroke: a dose-response meta analysis of prospective cohort studies. *Plos one*, 13(3), e0194563.
- Chou, S.-H., Tung, Y.-C., Wu, L.-S., Chang, C.-J., Kung, S., & Chu, P.-H. (2018). Severity of chronic periodontitis and risk of gastrointestinal cancers: A population-based follow-up study from Taiwan. *Medicine*, 97(27).
- Chun, Y. H. P., Chun, K. R. J., Olguin, D. A., & Wang, H. L. (2005). Biological foundation for periodontitis as a potential risk factor for atherosclerosis. *Journal of periodontal research*, 40(1), 87-95.
- Cimasoni, G. (1983). Crevicular fluid updated. Monographs in Oral. *Science*, 12.
- Cole, J. E., Georgiou, E., & Monaco, C. (2010). The expression and functions of toll-like receptors in atherosclerosis. *Mediators of inflammation*, 2010.
- Colmers, W. F. (2007). Less fat with nesfatin. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 18(4), 131-2.
- Cox, L. A., van Eijk, L. T., Ramakers, B. P., Dorresteijn, M. J., Gerretsen, J., Kox, M., & Pickkers, P. (2015). Inflammation-induced increases in plasma endocan levels are associated with endothelial dysfunction in humans in vivo. *Shock*, 43(4), 322-6.
- Cueto, A., Mesa, F., Bravo, M., & Ocaña-Riola, R. (2005). Periodontitis as risk factor for acute myocardial infarction. A case control study of Spanish adults. *Journal of periodontal research*, 40(1), 36-42.
- Çanakcı, C., & Doğan, G. (2014). Tumour Necrosis Factor Alpha Levels In Gingival Crevicular Fluid Of Periodontitis Patients With/Without Mtdna Deletion In Gingival Tissue. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 24(2), 170-7.
- Çimen, T., Akyel, A., & Efe, T. H. (2020). Reply to the Letter to the Editor entitled “Role of endothelial dysfunction and endocan in atherosclerosis: Point of origin or end point?”. *Angiology*, 71(5), 478-.
- D'aiuto, F., Graziani, F., Tete, S., Gabriele, M., & Tonetti, M. (2005). Periodontitis: from local infection to systemic diseases. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 18(3 Suppl), 1-11.
- D'Aiuto, F., Orlandi, M., & Gunsolley, J. C. (2013). Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *Journal of periodontology*, 84, S85-S105.
- Dave, S., & Van Dyke, T. (2008). The link between periodontal disease and cardiovascular disease is probably inflammation. *Oral diseases*, 14(2), 95-101.
- Delima, A. J., Karatzas, S., Amar, S., & Graves, D. T. (2002). Inflammation and tissue loss caused by periodontal pathogens is reduced by interleukin-1 antagonists. *The Journal of infectious diseases*, 186(4), 511-6.
- Demmer, R. T., & Desvarieux, M. (2006). Periodontal infections and cardiovascular disease: the heart of the matter. *The Journal of the American Dental Association*, 137, S14-S20.
- Demmer, R. T., Trinquart, L., Zuk, A., Fu, B. C., Blomkvist, J., Michalowicz, B. S., . . . Desvarieux, M. (2013). The influence of anti-infective periodontal treatment on C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Plos one*, 8(10), e77441.

- Deporter, D., & Cate, A. T. (1980). Collagen resorption by periodontal ligament fibroblasts at the hard tissue-ligament interfaces of the mouse periodontium. *Journal of periodontology*, 51(8), 429-32.
- DeStefano, F., Anda, R. F., Kahn, H. S., Williamson, D. F., & Russell, C. M. (1993). Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Bmj*, 306(6879), 688-91.
- Dieterich, L. C., Mellberg, S., Langenkamp, E., Zhang, L., Zieba, A., Salomäki, H., . . . Kraus, T. (2012). Transcriptional profiling of human glioblastoma vessels indicates a key role of VEGF-A and TGF β 2 in vascular abnormalization. *The Journal of pathology*, 228(3), 378-90.
- Durusoy, E., Yıldırım, T., & Altun, A. (2010). Koroner arter hastalığı poliklinik takibi. *Balkan Medical Journal*, 2010(1), 13-8.
- Ebersole, J. L. (2003). Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontology 2000*, 31(1), 135-66.
- Efe, S., Demirci, K., Ozturk, S., Gurbuz, A., Poci, N., Kilicgedik, A., . . . Kirma, C. (2018). Serum endocan levels in patients with cardiac syndrome X. *Herz*, 43(4), 359-63.
- Egelberg, J. (1967). The topography and permeability of vessels at the dento-gingival junction in dogs. *Journal of periodontal research. Supplement*, 1, 1-39.
- Ehlers, V., Callaway, A., Hortig, W., Kasaj, A., & Willershausen, B. (2013). Clinical parameters and aMMP-8-concentrations in gingival crevicular fluid in pregnancy gingivitis. *Clinical laboratory*, 59(5-6), 605-611.
- Eickhoff, M., Schüpke, S., Khandoga, A., Fabian, J., Baquet, M., Jochheim, D., . . . Theiss, H. (2018). Age-dependent impact of the SYNTAX-score on longer-term mortality after percutaneous coronary intervention in an all-comer population. *Journal of geriatric cardiology: JGC*, 15(9), 559.
- Eke, P. I., Dye, B., Wei, L., Thornton-Evans, G., & Genco, R. (2012). Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *Journal of Dental Research*, 91(10), 914-20.
- Emet, S., Elitok, A., Onur, I., Kocaaga, M., Bilge, A. K., Oflaz, H., . . . Adalet, K. (2017). Endocan: a novel biomarker associated with well-developed coronary collateral circulation in patients with stable angina and chronic total occlusion. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 43(1), 60-7.
- Engvall, E. (2005). Perspective on the historical note on EIA/ELISA by Dr. RM Lequin. *Clinical chemistry*, 51(12), 2225-.
- Engvall, E., Jonsson, K., & Perlmann, P. (1971). Enzyme-linked immunosorbent assay. II. Quantitative assay of protein antigen, immunoglobulin G, by means of enzyme-labelled antigen and antibody-coated tubes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure*, 251(3), 427-34.
- Erciyas, K., Üstün, K., Pahlivan, Y., & Onat, A. M. (2009). Romatoid artrit ve periodontal sağlık. *Gaziantep Medical Journal*, 15(3), 1-4.
- Erdemir, E. O., Duran, I., & Haliloglu, S. (2004). Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF- α in patients with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(2), 99-104.
- Farooq, V., Serruys, P. W., Bourantas, C. V., Zhang, Y., Muramatsu, T., Feldman, T., . . . Stähle, E. (2013). Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation*, 128(2), 141-51.
- Ferns, G. A., & Saadeddin, S. M. (2002). Markers of inflammation and coronary artery disease. *Medical science monitor*, 8(1), RA5-RA12.
- Ferrara, N., Gerber, H.-P., & LeCouter, J. (2003). The biology of VEGF and its receptors. *Nature medicine*, 9(6), 669-76.
- Fiehn, N. E., Larsen, T., Christiansen, N., Holmstrup, P., & Schroeder, T. V. (2005). Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *Journal of periodontology*, 76(5), 731-6.

- Figueredo, C., Ribeiro, M., Fischer, R., & Gustafsson, A. (1999). Increased interleukin-1 β concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *Journal of periodontology*, 70(12), 1457-63.
- Flegal, K. M. (1999). Blood lipid levels in type 2 diabetes: What are the effects of diet? *Diabetes care*, 22(10), 1605.
- Flieger, D., Sun, C., & Schneider, B. (1966). Chemistry of normal and inflamed human gingival tissues. *Periodontics*, 4(6), 302-7.
- Frank, S., Hübner, G., Breier, G., Longaker, M. T., Greenhalgh, D. G., & Werner, S. (1995). Regulation of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. Implications for normal and impaired wound healing. *Journal of Biological Chemistry*, 270(21), 12607-13.
- Friedewald, V. E., Kornman, K. S., Beck, J. D., Genco, R., Goldfine, A., Libby, P., . . . Roberts, W. C. (2009). The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of periodontology*, 80(7), 1021-32.
- G., C. (2018). Periodontoloji ve İmplantoloji.
- G., Ç. (2018). Periodontoloji ve İmplantoloji. 1, 214.
- Garcia-Galiano, D., Navarro, V. M., Gaytan, F., & Tena-Sempere, M. (2010). Expanding roles of NUCB2/nesfatin-1 in neuroendocrine regulation. *Journal of Molecular Endocrinology*, 45(5), 281-90.
- Garcia, R. I., Henshaw, M. M., & Krall, E. A. (2001). Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontology 2000*, 25(1), 21-36.
- Genco, R., Offenbacher, S., & Beck, J. (2002). Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. *The Journal of the American Dental Association*, 133, 14S-22S.
- Gerin, F., Durmuş, E., Yaman, A., Sünbül, M., Mammadov, C., Bozbay, M., . . . Kıvrak, T. (2017). Relation of interleukin-6 level with coronary artery disease severity in patients undergoing coronary angiography. *city*, 70, 7.
- Gok, M., Kundi, H., Kiziltunc, E., Topcuoglu, C., & Ornek, E. (2018). Endocan levels and coronary collateral circulation in stable angina pectoris: a pilot study. *Angiology*, 69(1), 43-8.
- Gomes, M. S., Chagas, P., Padilha, D. M. P., Caramori, P., Hugo, F. N., Schwanke, C. H. A., & Hilgert, J. B. (2012). Association between self-reported oral health, tooth loss and atherosclerotic burden. *Brazilian Oral Research*, 26(5), 436-42.
- Goodson, J. M. (2003). Gingival crevice fluid flow. *Periodontology 2000*, 31(1), 43-54.
- Górska, R., Gregorek, H., Kowalski, J., Laskus-Perendyk, A., Syczewska, M., & Madaliński, K. (2003). Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(12), 1046-52.
- Gorska, R., & Nędzi-Góra, M. (2006). The effects of the initial treatment phase and of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and MMP-8, MMP-9, and TIMP-1 levels in the saliva and peripheral blood of patients with chronic periodontitis. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 54(6), 419-26.
- Gotsman, I., Stabholz, A., Planer, D., Pugatsch, T., Lapidus, L., Novikov, Y., . . . Lotan, C. (2008). Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? *The Israel medical association journal*, 10(7), 494.
- Graves, D. T., & Cochran, D. (2003). The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *Journal of periodontology*, 74(3), 391-401.
- Grellier, M., Bordenave, L., & Amedee, J. (2009). Cell-to-cell communication between osteogenic and endothelial lineages: implications for tissue engineering. *Trends in biotechnology*, 27(10), 562-71.
- Griffiths, G. S. (2003). Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, 31(1), 32-42.

- Gülmez, C., & Atakişi, O. (2019). Yeni Hormonlar: R-Spondin-1, Nesfatin-1 ve İrisin. *Caucasian Journal of Science*, 6(1), 37-50.
- Haffajee, A., Socransky, S., & Goodson, J. (1992). Subgingival temperature (I). Relation to baseline clinical parameters. *Journal of Clinical Periodontology*, 19(6), 401-8.
- Haraszthy, V., Zambon, J., Trevisan, M., Zeid, M., & Genco, R. (2000). Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *Journal of periodontology*, 71(10), 1554-60.
- Hatipoğlu, H. (2010). Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) Elde Etme Sürecine Etki Eden Potansiyel Faktörler. *Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 31(2), 69-81.
- Heeschen, C., Dimmeler, S., Hamm, C. W., Fichtlscherer, S., Boersma, E., Simoons, M. L., & Zeiher, A. M. (2003). Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 107(16), 2109-14.
- Higashi, Y., Goto, C., Hidaka, T., Soga, J., Nakamura, S., Fujii, Y., . . . Chayama, K. (2009). Oral infection-inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 206(2), 604-10.
- Hirano, T., Akira, S., Taga, T., & Kishimoto, T. (1990). Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunology today*, 11, 443-9.
- Hirose, K., Isogai, E., Miura, H., & Ueda, I. (1997). Levels of Porphyromonas gingivalis fimbriae and inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid from adult human subjects. *Microbiology and immunology*, 41(1), 21-6.
- Hirschfeld, J., Higham, J., Chatzistavrianou, D., Blair, F., Richards, A., & Chapple, I. L. (2019). Systemic disease or periodontal disease? Distinguishing causes of gingival inflammation: a guide for dental practitioners. Part 1: immune-mediated, autoinflammatory, and hereditary lesions. *British Dental Journal*, 227(11), 961-6.
- Hoff, J. A., Daviglius, M. L., Chomka, E. V., Krainik, A. J., Sevrakov, A., & Kondos, G. T. (2003). Conventional coronary artery disease risk factors and coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 30,908 healthy individuals. *Annals of epidemiology*, 13(3), 163-9.
- Huynh-Ba, G., Lang, N. P., Tonetti, M., & Salvi, G. (2007). The association of the composite IL-1 genotype with periodontitis progression and/or treatment outcomes: a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 34(4), 305-17.
- Ibe, S., Kishimoto, Y., Niki, H., Saita, E., Umei, T., Miura, K., . . . Momiyama, Y. (2019). Associations between plasma nesfatin-1 levels and the presence and severity of coronary artery disease. *Heart and vessels*, 34(6), 965-70.
- Jepsen, S., Caton, J. G., Albandar, J. M., Bissada, N. F., Bouchard, P., Cortellini, P., . . . Fan, J. (2018). Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S219-S29.
- Jiang, L., Bao, J., Zhou, X., Xiong, Y., & Wu, L. (2013). Increased serum levels and chondrocyte expression of nesfatin-1 in patients with osteoarthritis and its relation with BMI, hsCRP, and IL-18. *Mediators of inflammation*, 2013.
- Kali, A., & Shetty, K. R. (2014). Endocan: a novel circulating proteoglycan. *Indian journal of pharmacology*, 46(6), 579.
- Kang, Y. H., Ji, N. Y., Lee, C. I., Lee, H. G., Kim, J. W., Yeom, Y. I., . . . Park, P. J. (2011). ESM-1 silencing decreased cell survival, migration, and invasion and modulated cell cycle progression in hepatocellular carcinoma. *Amino acids*, 40(3), 1003-13.
- Kantaria, M., Buleishvili, M., Kipiani, N. V., Ormotsadze, G., & Sanikidze, T. (2020). RISK-FACTORS OF CORONARY ARTERY DISEASE (REVIEW). *Georgian Med News*(299), 78-82.
- Karabacak, A., & Özhan, H. (2011). Aterosklerozdan Koruyan Faktörler. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji-Özel Konular*, 4(1), 31-4.

- Karsiyaka Hendek, M., Kisa, U., & Olgun, E. (2020). The effect of smoking on gingival crevicular fluid peptidoglycan recognition protein-1 level following initial periodontal therapy in chronic periodontitis. *Oral Dis*, 26(1), 166-72. doi:10.1111/odi.13207
- Kechagia, M., Papassotiriou, I., & Gourgoulisanis, K. I. (2016). Endocan and the respiratory system: a review. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 11, 3179.
- Keles, G. C., Cetinkaya, B. O., Eroglu, C., Simsek, S. B., & Kahraman, H. (2010). Vascular endothelial growth factor expression levels of gingiva in gingivitis and periodontitis patients with/without diabetes mellitus. *Inflammation Research*, 59(7), 543-9.
- Kinane, D. F. (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 25(1), 8-20.
- Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 1-14.
- Kirisci, M., Yardimci, M. M., Kocarslan, A., Sokmen, A., Doganer, A., & Gunes, H. (2020). Nesfatin 1: a promising biomarker predicting successful reperfusion after coronary artery bypass surgery. *Bratisl Lek Listy*, 121(4), 282-6. doi:10.4149/bll_2020_043
- Kocabaş, H. Z., Özkan Karaca, E., İnce Kuka, G., Tunar, O. L., & Gürsoy, H. (2017). Kardiyovasküler hastalık periodontal sağlık ilişkisi. *7tepe Klinik Dergisi*, 13(3), 61-6.
- Koenig, W. (1999). Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *European heart journal supplements*, 1(T), T19-T26.
- Kohm, A. P., Fuller, K. G., & Miller, S. D. (2003). Mimicking the way to autoimmunity: an evolving theory of sequence and structural homology. *Trends in microbiology*, 11(3), 101-5.
- Koppolu, P., Durvasula, S., Palaparthi, R., Rao, M., Sagar, V., Reddy, S. K., & Lingam, S. (2013). Estimate of CRP and TNF-alpha level before and after periodontal therapy in cardiovascular disease patients. *Pan African Medical Journal*, 15(1).
- Kornman, K. S., Page, R. C., & Tonetti, M. S. (1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000*, 14(1), 33-53.
- Kose, M., Emet, S., Akpınar, T. S., Kocaaga, M., Cakmak, R., Akarsu, M., . . . Tukek, T. (2015). Serum endocan level and the severity of coronary artery disease: a pilot study. *Angiology*, 66(8), 727-31.
- Kucukardali, Y., Aydogdu, S., Ozmen, N., Yonem, A., Solmazgul, E., Ozyurt, M., . . . Aydogdu, A. (2008). The relationship between severity of coronary artery disease and plasma level of vascular endothelial growth factor. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 9(2), 66-70.
- Kukla, M., Mazur, W., Bułdak, R. J., & Żwirska-Korczala, K. (2011). Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines—visfatin, chemerin and vaspin—in chronic hepatitis. *Molecular Medicine*, 17(11), 1397-410.
- Kundi, H., Balun, A., Cicekcioglu, H., Karayigit, O., Topcuoglu, C., Kilinckaya, M. F., . . . Ornek, E. (2017). Admission endocan level may be a useful predictor for in-hospital mortality and coronary severity index in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology*, 68(1), 46-51.
- Kurçer, M. A., & Özbay, A. (2011). Koroner arter hastalarında uygulanan yaşam tarzı eğitim ve danışmanlığının yaşam kalitesine etkisi. *Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 11(2).
- Kurita-Ochiai, T., Jia, R., Cai, Y., Yamaguchi, Y., & Yamamoto, M. (2015). Periodontal disease-induced atherosclerosis and oxidative stress. *Antioxidants*, 4(3), 577-90.
- Kuyumcu, A. (2018). Akut Miyokard İnfarktüsu Geçiren Bireylerin Beslenme Durumu ile Serum Nesfatin-1 Düzeyi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.
- Kuyumcu, A. (2018). The relationship between nesfatin-1 and carotid artery stenosis. *Scand Cardiovasc J*, 52(6), 328-34. doi:10.1080/14017431.2018.1547840

- Kuyumcu, M. S., Kuyumcu, A., Yayla, Ç., Özbay, M. B., Ünal, S., Açar, B., . . . Samur, G. (2018). The relationship between nesfatin-1 levels and SYNTAX score in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. *Acta Cardiologica Sinica*, 34(5), 386.
- Lagervall, M., Jansson, L., & Bergström, J. (2003). Systemic disorders in patients with periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(4), 293-9.
- Lalić, K., Nedeljković, M., Jotić, A., Babić, R., Rajković, N., Popović, L., . . . Stošić, L. (2018). Endothelial dysfunction of coronary arteries in subjects without diabetes: an association with both insulin resistance and impaired insulin secretion response. *Diabetes research and clinical practice*, 139, 179-87.
- Lamster, I., Hartley, L. J., Oshrain, R., & Gordon, J. (1985). Evaluation and modification of spectrophotometric procedures for analysis of lactate dehydrogenase, beta-glucuronidase and arylsulphatase in human gingival crevicular fluid collected with filter-paper strips. *Archives of oral biology*, 30(3), 235-42.
- Lamster, I. B. (1997). Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. *Annals of periodontology*, 2(1), 123-37.
- Lamster, I. B., Oshrain, R. L., & Gordon, J. M. (1986). Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: considerations in data reporting based on analysis of individual crevicular sites. *Journal of Clinical Periodontology*, 13(8), 799-804.
- Lane, H. A., Smith, J. C., & Davies, J. S. (2006). Noninvasive assessment of preclinical atherosclerosis. *Vascular health and risk management*, 2(1), 19.
- Lang, N. P., & Lindhe, J. (2015). *Clinical periodontology and implant dentistry*, 2 Volume Set: John Wiley & Sons.
- Lassalle, P., Molet, S., Janin, A., Van der Heyden, J., Tavernier, J., Fiers, W., . . . Tonnel, A.-B. (1996). ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *Journal of Biological Chemistry*, 271(34), 20458-64.
- Lee, H. J., Kang, I. K., Chung, C. P., & Choi, S. M. (1995). The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 22(11), 885-90.
- Lee, W., Ku, S. K., Kim, S. W., & Bae, J. S. (2014). Endocan elicits severe vascular inflammatory responses in vitro and in vivo. *Journal of cellular physiology*, 229(5), 620-30.
- Leibovich, S. J., Polverini, P. J., Shepard, H. M., Wiseman, D. M., Shively, V., & Nuseir, N. (1987). Macrophage-induced angiogenesis is mediated by tumour necrosis factor- α . *Nature*, 329(6140), 630-2.
- Li, X., Kolltveit, K. M., Tronstad, L., & Olsen, I. (2000). Systemic diseases caused by oral infection. *Clinical microbiology reviews*, 13(4), 547-58.
- Libby, P., Sukhova, G., Lee, R. T., & Galis, Z. S. (1995). Cytokines regulate vascular functions related to stability of the atherosclerotic plaque. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 25, S9-12.
- Liljestrand, J. M., Paju, S., Buhlin, K., Persson, G. R., Sarna, S., Nieminen, M. S., . . . Pussinen, P. J. (2017). Lipopolysaccharide, a possible molecular mediator between periodontitis and coronary artery disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(8), 784-92.
- Lindhe, J., Attström, R., & Björn, A. L. (1968). Influence of sex hormones on gingival exudation in gingivitis-free female dogs. *Journal of periodontal research*, 3(4), 273-8.
- Lindhe, J., Hamp, S. E., & Löe, H. (1973). Experimental periodontitis in the beagle dog. *Journal of periodontal research*, 8(1), 1-10.
- Lindhe, J., & Rylander, H. (1975). Experimental gingivitis in young dogs. *European journal of oral sciences*, 83(6), 314-26.
- Lindhe, J., Schroeder, H., Page, R., Münzel-Pedrazzoli, S., & Hugoson, A. (1974). Clinical and stereologic analysis of the course of early gingivitis in dogs. *Journal of periodontal research*, 9(5), 314-30.

- Loe, H. (1965). Absence and presence of fluid normal and inflamed gingivae. *Periodontics*, 3, 171-7.
- Loos, B. G., Craandijk, J., Hoek, F. J., Dillen, P. M. W. v., & Van Der Velden, U. (2000). Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *Journal of periodontology*, 71(10), 1528-34.
- Löe, H., & Silness, J. (1963). Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta odontologica scandinavica*, 21(6), 533-51.
- Löe, H., Theilade, E., & Jensen, S. B. (1965). Experimental gingivitis in man. *The Journal of Periodontology*, 36(3), 177-87.
- Machtei, E. E., Hausmann, E., Dunford, R., Grossi, S., Ho, A., Davis, G., . . . Genco, R. J. (1999). Longitudinal study of predictive factors for periodontal disease and tooth loss. *Journal of Clinical Periodontology*, 26(6), 374-80.
- Maekawa, T., Tabeta, K., Kajita-Okui, K., Nakajima, T., & Yamazaki, K. (2011). Increased expression of C-reactive protein gene in inflamed gingival tissues could be derived from endothelial cells stimulated with interleukin-6. *Archives of oral biology*, 56(11), 1312-8.
- Mahmoud, E. A., Moneim, W.-A., Shaker, O. G., & Ghalwash, D. M. (2019). Expression of endocan and vascular endothelial growth factor in recurrent minor aphthous ulcers. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 11(6), e534.
- Marfil-Álvarez, R., Mesa, F., Arrebola-Moreno, A., Ramírez-Hernández, J., Magán-Fernández, A., O'Valle, F., . . . Catena, A. (2014). Acute myocardial infarct size is related to periodontitis extent and severity. *Journal of Dental Research*, 93(10), 993-8.
- Mattila, K. J., Nieminen, M. S., Valtonen, V. V., Rasi, V. P., Kesäniemi, Y. A., Syrjälä, S. L., . . . Jokinen, M. J. (1989). Association between dental health and acute myocardial infarction. *Bmj*, 298(6676), 779-81.
- McCormick, R. K. (2007). Osteoporosis: integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility. *Alternative Medicine Review*, 12(2), 113.
- McCulloch, C. (1994). Host enzymes in gingival crevicular fluid as diagnostic indicators of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 21(7), 497-506.
- McDevitt, M. J., Russell, C. M., Schmid, M. J., & Reinhardt, R. A. (2003). Impact of Increased Occlusal Contact, Interleukin-1 Genotype, and Periodontitis Severity on Gingival Crevicular Fluid IL-1 β Levels. *Journal of periodontology*, 74(9), 1302-7.
- Mealey, B. L., & Oates, T. W. (2006). Diabetes mellitus and periodontal diseases. *Journal of periodontology*, 77(8), 1289-303.
- Mealey, B. L., & Rose, L. F. (2008). Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 15(2), 135-41.
- Members:, A. T. F., Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Ž., . . . Boysen, G. (2012). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*, 33(13), 1635-701.
- Menon, P., Kocher, O. N., & Aird, W. C. (2011). Endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1), a novel secreted proteoglycan stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and migration. In: Am Heart Assoc.
- Mesa, F., Magan-Fernandez, A., Castellino, G., Chianetta, R., Nibali, L., & Rizzo, M. (2019). Periodontitis and mechanisms of cardiometabolic risk: novel insights and future perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1865(2), 476-84.

- Michalowicz, B. S., Hodges, J. S., DiAngelis, A. J., Lupo, V. R., Novak, M. J., Ferguson, J. E., . . . Mitchell, D. A. (2006). Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *New England Journal of Medicine*, 355(18), 1885-94.
- Milward, M., Chapple, I., Wright, H., Millard, J., Matthews, J., & Cooper, P. (2007). Differential activation of NF- κ B and gene expression in oral epithelial cells by periodontal pathogens. *Clinical & Experimental Immunology*, 148(2), 307-24.
- Mimee, A., Smith, P. M., & Ferguson, A. V. (2012). Nesfatin-1 influences the excitability of neurons in the nucleus of the solitary tract and regulates cardiovascular function. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 302(11), R1297-R304.
- Mire-Sluis, A. R., Barrett, Y. C., Devanarayan, V., Koren, E., Liu, H., Maia, M., . . . Shores, E. (2004). Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. *Journal of immunological methods*, 289(1-2), 1-16.
- Mire-Sluis, A. R., Gaines-Das, R., & Thorpe, R. (1995). Immunoassays for detecting cytokines: what are they really measuring? *Journal of immunological methods*, 186(2), 157.
- Monsarrat, P., Blaizot, A., Kémoun, P., Ravaud, P., Nabet, C., Sixou, M., & Vergnes, J. N. (2016). Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(5), 390-400.
- Montalescot, G., Sechtem, U., Achenbach, S., Andreotti, F., Arden, C., Budaj, A., & Bugiardini, R. (2013). Task Force Members. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 34(38), 2949-3003.
- Mosmann, T. R., & Sad, S. (1996). The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunology today*, 17(3), 138-46.
- Moura, M. F., Navarro, T. P., Silva, T. A., Cota, L. O. M., Soares Dutra Oliveira, A. M., & Costa, F. O. (2017). Periodontitis and endothelial dysfunction: Periodontal clinical parameters and levels of salivary markers interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of metalloproteinases-2 complex, and nitric oxide. *Journal of periodontology*, 88(8), 778-87.
- Muhlemann, H. (1971). Gingival sulcus bleeding-a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta*, 15, 107-13.
- Munz, M., Richter, G. M., Loos, B. G., Jepsen, S., Divaris, K., Offenbacher, S., . . . Bruckmann, C. (2018). Genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease and periodontitis reveals a novel shared risk locus. *Scientific reports*, 8(1), 1-10.
- Murray, C. J., & Lopez, A. D. (1997). Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *The lancet*, 349(9063), 1436-42.
- Nakashima, K., Demeurisse, C., & Cimasoni, G. (1994). The recovery efficiency of various materials for sampling enzymes and polymorphonuclear leukocytes from gingival crevices. *Journal of Clinical Periodontology*, 21(7), 479-83.
- Nakashima, K., Giannopoulou, C., Andersen, E., Roehrich, N., Brochut, P., Dubrez, B., & Cimasoni, G. (1996). A longitudinal study of various crevicular fluid components as markers of periodontal disease activity. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(9), 832-8.
- Nakashima, Y., Plump, A. S., Raines, E. W., Breslow, J. L., & Ross, R. (1994). ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree. *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology*, 14(1), 133-40.
- Nawaz, M., & Jabar, M. (2015). Association of Systemic Diseases on Tooth Loss and Oral Health. *Journal of Biomedical Sciences*, 4(1), 1.
- Newman, M. G., Takei, H., Klokkevold, P. R., & Carranza, F. A. (2011). *Carranza's clinical periodontology*: Elsevier health sciences.

- Newman, M. G., Takei, H. H., & Carranza, F. A. (2002). Carranza's clinical periodontology [CD]/edited by Michael G. Newman, Henry H. Takei, Fermin A. Carranza.
- Nguyen, C., Kim, J., Quan, V., Nguyen, B., & Tran, S. (2015). Periodontal associations in cardiovascular diseases: the latest evidence and understanding. *Journal of oral biology and craniofacial research*, 5(3), 203-6.
- Nichols, M., Townsend, N., Scarborough, P., & Rayner, M. (2013). Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *European heart journal*, 34(39), 3028-34.
- Nishida, N., Yamamoto, Y., Tanaka, M., Maeda, K., Kataoka, K., Nakayama, K., . . . Shizukuishi, S. (2006). Association between passive smoking and salivary markers related to periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(10), 717-23.
- Noack, B., Genco, R. J., Trevisan, M., Grossi, S., Zambon, J. J., & De Nardin, E. (2001). Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *Journal of periodontology*, 72(9), 1221-7.
- Offenbacher, S., & Beck, J. D. (2005). A perspective on the potential cardioprotective benefits of periodontal therapy. In: Elsevier.
- Oh, S., Shimizu, H., Satoh, T., Okada, S., Adachi, S., Inoue, K., . . . Hashimoto, K. (2006). Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature*, 443(7112), 709.
- Onat, A. (2001). Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis*, 156(1), 1-10.
- Oringer, R. (2002). Modulation of the host response in periodontal therapy. *Journal of periodontology*, 73(4), 460-70.
- Ozaki, K., Toshikuni, N., George, J., Minato, T., Matsue, Y., Arisawa, T., & Tsutsumi, M. (2014). Serum endocan as a novel prognostic biomarker in patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of Cancer*, 5(3), 221.
- Ozkavaf, A., Aras, H., Huri, C., Yamalik, N., Kilinç, A., Kilinç, K., & Caglayan, F. (2001). Analysis of factors that may affect the enzymatic profile of gingival crevicular fluid: sampling technique, sequential sampling and mode of data presentation. *Journal of oral science*, 43(1), 41-8.
- Ozturk, C., Oktay, S., Yuksel, M., Akakin, D., Yarat, A., & Kasimay Cakir, O. (2015). Anti-inflammatory effects of nesfatin-1 in rats with acetic acid-induced colitis and underlying mechanisms. *J Physiol Pharmacol*, 66(5), 741-50.
- Ozturk, D., Celik, O., Erturk, M., Kalkan, A. K., Uzun, F., Akturk, I. F., . . . Yildirim, A. (2016). Utility of the logistic clinical syntax score in the prediction of contrast-induced nephropathy after primary percutaneous coronary intervention. *Canadian Journal of Cardiology*, 32(2), 240-6.
- Özer, D. Ö., & Demiralp, B. (2005). PERİODONTİTİS KARDİYOVASKÜLER HASTALIĞA NEDEN OLUR MU? *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2005(2), 62-70.
- Özsavcı, D., Erşahin, M., Şener, A., Özakpınar, Ö. B., Toklu, H. Z., Akakin, D., . . . Yeğen, B. Ç. (2011). The novel function of nesfatin-1 as an anti-inflammatory and antiapoptotic peptide in subarachnoid hemorrhage-induced oxidative brain damage in rats. *Neurosurgery*, 68(6), 1699-708.
- Page, R. C. (1991). The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *Journal of periodontal research*, 26(3), 230-42.
- Page, R. C. (1992). Host response tests for diagnosing periodontal diseases. *Journal of periodontology*, 63, 356-66.
- Page, R. C., & Schroeder, H. E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 34(3), 235-49.
- Pahl, H. L. (1999). Activators and target genes of Rel/NF-κB transcription factors. *Oncogene*, 18(49), 6853.
- Pałasz, A., Krzystanek, M., Worthington, J., Czajkowska, B., Kostro, K., Wiaderkiewicz, R., & Bajor, G. (2012). Nesfatin-1, a unique regulatory neuropeptide of the brain. *Neuropeptides*, 46(3), 105-12.

- Pan, W., Hsueh, H., & Kastin, A. J. (2007). Nesfatin-1 crosses the blood-brain barrier without saturation. *peptides*, 28(11), 2223-8.
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., . . . Graziani, F. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89, S173-S82.
- Paquette, D. W. (2004). The periodontal-cardiovascular link. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995)*, 25(9), 681-2, 5-92; quiz 94.
- Parish, S., Collins, R., Peto, R., Youngman, L., Barton, J., Jayne, K., . . . Cederholm-Williams, S. (1995). Cigarette smoking, tar yields, and non-fatal myocardial infarction: 14000 cases and 32000 controls in the United Kingdom. *Bmj*, 311(7003), 471-7.
- Patel, D. A., Srinivasan, S. R., Xu, J.-H., Chen, W., & Berenson, G. S. (2006). Adiponectin and its correlates of cardiovascular risk in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism*, 55(11), 1551-7.
- Payne, W., Page, R. C., Ogilvie, A., & Hall, W. (1975). Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *Journal of periodontal research*, 10(2), 51-64.
- Periodontology, A. A. o. (2001). *Glossary of periodontal terms*: American Academy of Periodontology.
- Persson, G. R., & Persson, R. E. (2008). Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. *Journal of Clinical Periodontology*, 35, 362-79.
- Picchi, A., Gao, X., Belmadani, S., Potter, B. J., Focardi, M., Chilian, W. M., & Zhang, C. (2006). Tumor necrosis factor- α induces endothelial dysfunction in the prediabetic metabolic syndrome. *Circulation research*, 99(1), 69-77.
- Poole, S., Singhrao, S. K., Kesavalu, L., Curtis, M. A., & Crean, S. (2013). Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *Journal of Alzheimer's Disease*, 36(4), 665-77.
- Poyrazoğlu, Ş., Nurçin, S., Yeşil, S., Kafaoğlu, M., & FIRATLI, E. (2009). Tip 1 diyabetli hastaların periodontal hastalık açısından değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi*, 9(1), 25-8.
- Pradeep, A., Prapulla, D., Sharma, A., & Sujatha, P. (2011). Gingival crevicular fluid and serum vascular endothelial growth factor: their relationship in periodontal health, disease and after treatment. *Cytokine*, 54(2), 200-4.
- Prapulla, D. V., Sujatha, P. B., & Pradeep, A. (2007). Gingival crevicular fluid VEGF levels in periodontal health and disease. *Journal of periodontology*, 78(9), 1783-7.
- Pussinen, P. J., Alfthan, G., Tuomilehto, J., Asikainen, S., & Jousilahti, P. (2004). High serum antibody levels to Porphyromonas gingivalis predict myocardial infarction. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 11(5), 408-11.
- Ramanjaneya, M., Chen, J., Brown, J. E., Tripathi, G., Hallschmid, M., Patel, S., . . . Tan, B. K. (2010). Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology*, 151(7), 3169-80.
- Ramanjaneya, M., Tan, B. K., Rucinski, M., Kawan, M., Hu, J., Kaur, J., . . . Lehnert, H. (2015). Nesfatin-1 inhibits proliferation and enhances apoptosis of human adrenocortical H295R cells. *J Endocrinol*, 226(1), 1-11.
- Reckless, J., Rubin, E. M., Verstuyft, J. B., Metcalfe, J. C., & Grainger, D. J. (1999). Monocyte chemoattractant protein-1 but not tumor necrosis factor- α is correlated with monocyte infiltration in mouse lipid lesions. *Circulation*, 99(17), 2310-6.
- Rencuzogullari, I., Çağdaş, M., Karakoyun, S., Yesin, M., Gürsoy, M. O., Artaç, İ., . . . Tanboga, I. H. (2018). Propensity score matching analysis of the impact of Syntax score and Syntax score II on new onset atrial fibrillation development in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Annals of Noninvasive Electrophysiology*, 23(2), e12504.

- Rennel, E., Mellberg, S., Dimberg, A., Petersson, L., Botling, J., Ameer, A., . . . Cross, M. J. (2007). Endocan is a VEGF-A and PI3K regulated gene with increased expression in human renal cancer. *Experimental cell research*, 313(7), 1285-94.
- Rewers, M., Zaccaro, D., D'Agostino, R., Haffner, S., Saad, M. F., Selby, J. V., . . . Savage, P. (2004). Insulin sensitivity, insulinemia, and coronary artery disease: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes care*, 27(3), 781-7.
- Ridker, P. M. (2003). Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 107(3), 363-9.
- Ridker, P. M., Danielson, E., Fonseca, F. A., Genest, J., Gotto Jr, A. M., Kastelein, J. J., . . . MacFadyen, J. G. (2008). Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New England Journal of Medicine*, 359(21), 2195-207.
- Ridker, P. M., Rifai, N., Stampfer, M. J., & Hennekens, C. H. (2000). Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*, 101(15), 1767-72.
- Romashkova, J. A., & Makarov, S. S. (1999). NF- κ B is a target of AKT in anti-apoptotic PDGF signalling. *Nature*, 401(6748), 86.
- Rosenberg, L., Palmer, J. R., & Shapiro, S. (1990). Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *New England Journal of Medicine*, 322(4), 213-7.
- Ross, R. (1993). The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 362(6423), 801-9.
- Ross, R. (1999). Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England Journal of Medicine*, 340(2), 115-26.
- Rossomando, E., Kennedy, J., & Hadjimichael, J. (1990). Tumour necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Archives of oral biology*, 35(6), 431-4.
- Rydén, L., Buhlin, K., Ekstrand, E., de Faire, U., Gustafsson, A., Holmer, J., . . . Nygren, Å. (2016). Periodontitis increases the risk of a first myocardial infarction: a report from the PAROKRANK study. *Circulation*, 133(6), 576-83.
- Sahin Ata, Ö., Özkan, Y., & Çanakçı, C. (2019). PERİODONTAL ENFEKSİYONUN TEŞHİS VE PROGNOZUNDA UMUT VADEDEN BİYOBELİRTEÇLER.
- Saini, R., Saini, S., & Saini, S. R. (2010). Periodontal diseases: a risk factor to cardiovascular disease. *Annals of cardiac anaesthesia*, 13(2), 159.
- Sanz, M., Marco Del Castillo, A., Jepsen, S., Gonzalez-Juanatey, J. R., D'Aiuto, F., Bouchard, P., . . . Wimmer, G. (2020). Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol*, 47(3), 268-88. doi:10.1111/jcpe.13189
- Saren, P., Welgus, H. G., & Kovanen, P. T. (1996). TNF-alpha and IL-1beta selectively induce expression of 92-kDa gelatinase by human macrophages. *The Journal of Immunology*, 157(9), 4159-65.
- Sarrazin, S., Adam, E., Lyon, M., Depontieu, F., Motte, V., Landolfi, C., . . . Delehedde, M. (2006). Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1765(1), 25-37.
- Scannapieco, F. A., Bush, R. B., & Paju, S. (2003). Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Annals of periodontology*, 8(1), 54-69.
- Schaefer, A. S., Bochenek, G., Jochens, A., Ellinghaus, D., Dommisch, H., Güzeldemir-Akçakanat, E., . . . Weinspach, K. (2015). Genetic evidence for PLASMINOGEN as a shared genetic risk factor of coronary artery disease and periodontitis. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 8(1), 159-67.
- Schenkein, H. A., & Loos, B. G. (2013). Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *Journal of periodontology*, 84, S51-S69.

- Schenkein, H. A., Papapanou, P. N., Genco, R., & Sanz, M. (2020). Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontol 2000*, 83(1), 90-106. doi:10.1111/prd.12304
- Scherpereel, A., Gentina, T., Grigoriu, B., S  n  chal, S., Janin, A., Tscopoulos, A., . . . Lassalle, P. (2003). Overexpression of endocan induces tumor formation. *Cancer research*, 63(18), 6084-9.
- Schindler, T. H., Zhang, X.-L., Vincenti, G., Mhiri, L., Lerch, R., & Schelbert, H. R. (2007). Role of PET in the evaluation and understanding of coronary physiology. *Journal of nuclear cardiology*, 14(4), 589-603.
- Schulz, S., Machulla, H. K., Altermann, W., Klapproth, J., Zimmermann, U., Gl  ser, C., . . . Reichert, S. (2008). Genetic markers of tumour necrosis factor α in aggressive and chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(6), 493-500.
- Scotece, M., Conde, J., Abella, V., López, V., Lago, F., Pino, J., . . . Gualillo, O. (2014). NUCB2/nesfatin-1: A new adipokine expressed in human and murine chondrocytes with pro-inflammatory properties, an in vitro study. *Journal of Orthopaedic Research*, 32(5), 653-60.
- Sharma, M., Bairy, I., Pai, K., Satyamoorthy, K., Prasad, S., Berkovitz, B., & Radhakrishnan, R. (2011). Salivary IL-6 levels in oral leukoplakia with dysplasia and its clinical relevance to tobacco habits and periodontitis. *Clinical oral investigations*, 15(5), 705-14.
- Shibuya, M. (2013). Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *The Journal of Biochemistry*, 153(1), 13-9.
- Sianos, G., Morel, M.-A., Kappetein, A. P., Morice, M.-C., Colombo, A., Dawkins, K., . . . Mohr, F. W. (2005). The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*, 1(2), 219-27.
- Silness, J., & L  e, H. (1964). Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta odontologica scandinavica*, 22(1), 121-35.
- Silva, N., Abusleme, L., Bravo, D., Dutzan, N., Garcia-Sesnich, J., Vernal, R., . . . Gamonal, J. (2015). Host response mechanisms in periodontal diseases. *Journal of Applied Oral Science*, 23(3), 329-55.
- Skapski, H., & Lehner, T. (1976). A crevicular washing method for investigating immune components of crevicular fluid in man. *Journal of periodontal research*, 11(1), 19-24.
- Sokolow, M., & Cheitlin, M. (1990). MD. Coronary Heart Disease. *Clinical Cardiology, A Lange Medical Book. 15th ed*1990, 145-224.
- Solmaz, A., Bahadır, E., G  l    ek, O. B., Yi  itba  , H.,   elik, A., Karag  z, A., . . . Ye  en, B.   . (2016). Nesfatin-1 improves oxidative skin injury in normoglycemic or hyperglycemic rats. *peptides*, 78, 1-10.
- Sousa-Uva, M., Neumann, F.-J., Ahlsson, A., Alfonso, F., Banning, A. P., Benedetto, U., . . . Head, S. J. (2019). 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 55(1), 4-90.
- Stashenko, P., Dewhirst, F. E., Peros, W. J., Kent, R. L., & Ago, J. M. (1987). Synergistic interactions between interleukin 1, tumor necrosis factor, and lymphotoxin in bone resorption. *The Journal of Immunology*, 138(5), 1464-8.
- Stemme, S., Faber, B., Holm, J., Wiklund, O., Witztum, J. L., & Hansson, G. K. (1995). T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(9), 3893-7.
- Stengel, A., Goebel, M., Wang, L., Rivier, J., Kobelt, P., M  nnikes, H., . . . Tach  , Y. (2009). Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor. *Endocrinology*, 150(11), 4911-9.
- Stengel, A., & Tach  , Y. (2010). Nesfatin-1—role as possible new potent regulator of food intake. *Regulatory peptides*, 163(1-3), 18-23.

- Su, Y., Zhang, J., Tang, Y., Bi, F., & Liu, J.-N. (2010). The novel function of nesfatin-1: anti-hyperglycemia. *Biochemical and biophysical research communications*, 391(1), 1039-42.
- Sulaiman, A. A. (2006). *Studies of cytokine gene polymorphisms and microbiology in aggressive periodontitis*: The University of Manchester (United Kingdom).
- Swaroop Chandy, K. J., Sankaranarayanan, A., Issac, A., Babu, G., Wilson, B., & Joseph, J. (2017). Evaluation of C-reactive protein and fibrinogen in patients with chronic and aggressive periodontitis: a clinico-biochemical study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 11(3), ZC41.
- Tang, C.-H., Fu, X.-J., Xu, X.-L., Wei, X.-J., & Pan, H.-S. (2012). The anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of nesfatin-1 in the traumatic rat brain. *peptides*, 36(1), 39-45.
- Tayman, M. A., Önder, C., Kurgan, Ş., Serdar, M. A., & Günhan, M. (2020). Endocan (ESM-1) levels in gingival crevicular fluid correlate with ICAM-1 and LFA-1 in periodontitis. *Braz Oral Res*, 35, e005. doi:10.1590/1807-3107bor-2021.vol35.0005
- Teles, R. P., Gursky, L. C., Faveri, M., Rosa, E. A., Teles, F. R., Feres, M., . . . Haffajee, A. D. (2010). Relationships between subgingival microbiota and GCF biomarkers in generalized aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(4), 313-23.
- Terry, C. F., Loukaci, V., & Green, F. R. (2000). Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation. *Journal of Biological Chemistry*, 275(24), 18138-44.
- Tokgözoğlu, L. (2009a). Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 37(4), 1-6.
- Tokgözoğlu, L. (2009b). Dislipidemi, ateroskleroz ve hassas plaklar: Atorvastatinin ateroskleroz ve plak yapısına etkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş-Arch Turk Soc Cardiol*, 37, 11-6.
- Tomás, I., Diz, P., Tobías, A., Scully, C., & Donos, N. (2012). Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(3), 213-28.
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology*, 89, S159-S72.
- Tunes, R. S., Foss-Freitas, M. C., & Nogueira-Filho, G. d. R. (2010). Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. *J Can Dent Assoc*, 76(35), 1-7.
- Tuomisto, K., Jousilahti, P., Sundvall, J., Pajunen, P., & Salomaa, V. (2006). C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality. *Thrombosis and haemostasis*, 95(03), 511-8.
- Turgeon, J. L., Carr, M. C., Maki, P. M., Mendelsohn, M. E., & Wise, P. M. (2006). Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: Insights from basic science and clinical studies. *Endocrine reviews*, 27(6), 575-605.
- Türer, Ç. C., Durmuş, D., Ballı, U., & Güven, B. (2017). Effect of non-surgical periodontal treatment on gingival crevicular fluid and serum endocan, vascular endothelial growth factor-A, and tumor necrosis factor-alpha levels. *Journal of periodontology*, 88(5), 493-501.
- Ulus, T., & Birdane, A. (2011). Koroner Kalp Hastalığının Tedavisinde Bireysel Yaklaşım ve Koruyucu Tedavi Kavramları. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji-Özel Konular*, 4(3), 75-83.
- Van Dyke, T. E., Lester, M. A., & Shapira, L. (1993). The role of the host response in periodontal disease progression: implications for future treatment strategies. *Journal of periodontology*, 64, 792-806.
- Verma, S., Buchanan, M. R., & Anderson, T. J. (2003). Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*, 108(17), 2054-9.

- Wæhre, T., Yndestad, A., Smith, C., Haug, T., Tunheim, S. H., Gullestad, L., . . . Damås, J. K. (2004). Increased expression of interleukin-1 in coronary artery disease with downregulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation*, 109(16), 1966-72.
- Wainstein, M. V., Mossmann, M., Araujo, G. N., Gonçalves, S. C., Gravina, G. L., Sangalli, M., . . . Costa, F. G. (2017). Elevated serum interleukin-6 is predictive of coronary artery disease in intermediate risk overweight patients referred for coronary angiography. *Diabetology & metabolic syndrome*, 9(1), 1-7.
- Wang, X.-s., Yang, W., Luo, T., Wang, J.-m., & Jing, Y.-y. (2015). Serum endocan levels are correlated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with hypertension. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 19(3), 124-7.
- Williams, R. C. (1990). Periodontal disease. *New England Journal of Medicine*, 322(6), 373-82.
- Wytrykowska, A., Prosba-Mackiewicz, M., & Nyka, W. M. (2016). IL-1 β , TNF- α , and IL-6 levels in gingival fluid and serum of patients with ischemic stroke. *Journal of oral science*, 58(4), 509-13.
- Xia, Q.-R., Liang, J., Cao, Y., Shan, F., Liu, Y., & Xu, Y.-Y. (2018). Increased plasma nesfatin-1 levels may be associated with corticosterone, IL-6, and CRP levels in patients with major depressive disorder. *Clinica chimica acta*, 480, 107-11.
- Xiong, C., Zhao, Z.-w., Chen, Z.-y., Wu, L.-z., Luo, Y.-k., Hu, F.-d., . . . Chen, L.-l. (2015). Elevated human endothelial cell-specific molecule-1 level and its association with coronary artery disease in patients with hypertension. *Journal of Investigative Medicine*, 63(7), 867-70.
- Xiong, Z., Zhu, C., Zheng, Z., Wang, M., Wu, Z., Chen, L., & Chen, Y. (2012). Relationship between arterial stiffness assessed by brachial-ankle pulse wave velocity and coronary artery disease severity assessed by the SYNTAX score. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 13326.
- Yamawaki, H., Takahashi, M., Mukohda, M., Morita, T., Okada, M., & Hara, Y. (2012). A novel adipocytokine, nesfatin-1 modulates peripheral arterial contractility and blood pressure in rats. *Biochemical and biophysical research communications*, 418(4), 676-81.
- Yan, Z. q., & Hansson, G. K. (2007). Innate immunity, macrophage activation, and atherosclerosis. *Immunological reviews*, 219(1), 187-203.
- Yılmaz, M., Sayın, Y., & Tel, H. (2012). Koroner Anjiyografi Yapılacak Hastaların İşlem Öncesi Bilgi Gereksinimleri ve Anksiyete Düzeyleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences*, 4(2), 55-65.
- Yosten, G. L., & Samson, W. K. (2009). Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain: possible interaction with the central melanocortin system. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 297(2), R330-R6.
- Yu, Y., Doucette-Stamm, L., Rogus, J., Moss, K., Zee, R., Steffensen, B., . . . Kornman, K. (2018). Family History of MI, Smoking, and Risk of Periodontal Disease. *Journal of Dental Research*, 97(10), 1106-13.
- Zahorec, R. (2017). Neutrophil-to-lymphocyte ratio. Sixteen-year-long history since publication of our article in Bratislava Medical Journal. *Bratisl Lek Listy*, 118(6), 321-3.
- Zakynthinos, E., & Pappa, N. (2009). Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *Journal of cardiology*, 53(3), 317-33.
- Zengin, H. (2012). Ateroskleroz patogenezi. *Deneyisel ve Klinik Tıp Dergisi*, 29(3s), 101-6.
- Zhang, Q., Chen, B., Yan, F., Guo, J., Zhu, X., Ma, S., & Yang, W. (2014). Interleukin-10 inhibits bone resorption: a potential therapeutic strategy in periodontitis and other bone loss diseases. *BioMed research international*, 2014.
- Zhang, S., Zuo, L., Zhou, Q., Gui, S., Shi, R., Wu, Q., . . . Wang, Y. (2012). Expression and distribution of endocan in human tissues. *Biotechnic & Histochemistry*, 87(3), 172-8.

- Zhao, B., Stavchansky, S. A., Bowden, R. A., & Bowman, P. D. (2003). Effect of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α on gene expression in human endothelial cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 284(6), C1577-C83.
- Zhao, X., Ramsey, K. E., Stephan, D. A., & Russell, P. (2004). Gene and protein expression changes in human trabecular meshwork cells treated with transforming growth factor- β . *Investigative ophthalmology & visual science*, 45(11), 4023-34.
- Zhu, H., Lin, X., Zheng, P., & Chen, H. (2015). Inflammatory cytokine levels in patients with periodontitis and/or coronary heart disease. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(2), 2214.



8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Betül IRIZ

Doğum Tarihi : 12.09.1990

Adres : Büyüksinan Mah. Ankara Cad. Umutevler Sit. Karatay-KONYA

Tel : 05437322311

Mail : dt_betul06@hotmail.com

Eğitim Bilgileri

Uzmanlık : NEÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Bölümü

Başlangıç Tarihi : 24.10.2017

Lisans : Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2009-2014)

Lise : Nurettin Karaoğuz Vakfı Anadolu Lisesi (2004-2008)

9. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı

MERAM TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU																															
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Periodontal Hastalık-Sağlık ve Kardiyovasküler Hastalıklar: Periodontal Klinik Parametreler ve Dişeti Oluğu Sıvısı Biomarkerları Nesfatin-1, Endocan, VEGF-A, IL-1, IL-6, TNF-α Seviyelerinin Belirlenmesi ve Karşılaştırılması"																														
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU																															
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Belge Adı</th> <th>Tarihi</th> <th>Versiyon Numarası</th> <th colspan="3">Dili</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ</td> <td>23.05.2019</td> <td>V:1</td> <td>Türkçe ☒</td> <td>İngilizce ☐</td> <td>Diğer ☐</td> </tr> <tr> <td>BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU</td> <td>23.09.2019</td> <td>V:1</td> <td>Türkçe ☒</td> <td>İngilizce ☐</td> <td>Diğer ☐</td> </tr> <tr> <td>OLGU RAPOR FORMU</td> <td>23.08.2019</td> <td>V:1</td> <td>Türkçe ☒</td> <td>İngilizce ☐</td> <td>Diğer ☐</td> </tr> <tr> <td>ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ</td> <td></td> <td></td> <td>Türkçe ☐</td> <td>İngilizce ☐</td> <td>Diğer ☐</td> </tr> </tbody> </table>	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	23.05.2019	V:1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	23.09.2019	V:1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	OLGU RAPOR FORMU	23.08.2019	V:1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili																												
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	23.05.2019	V:1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐																										
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	23.09.2019	V:1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐																										
OLGU RAPOR FORMU	23.08.2019	V:1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐																										
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐																										
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Belge Adı</th> <th>Tarihi</th> <th>Açıklama</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SIGORTA</td> <td>☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ARAŞTIRMA BÜTÇESİ</td> <td>☒</td> <td>18.07.2019</td> </tr> <tr> <td>BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU</td> <td>☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IRAN</td> <td>☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>YILLIK BİLDİRİM</td> <td>☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>SONUÇ RAPORU</td> <td>☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ</td> <td>☐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>DİĞER:</td> <td>☒</td> <td>-Uzmanlık Tez çalışması olduğuna dair belge -Özgeçmiş Formları -Bilimsel Yayınlar</td> </tr> </tbody> </table>	Belge Adı	Tarihi	Açıklama	SIGORTA	☐		ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	18.07.2019	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		IRAN	☐		YILLIK BİLDİRİM	☐		SONUÇ RAPORU	☐		GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		DİĞER:	☒	-Uzmanlık Tez çalışması olduğuna dair belge -Özgeçmiş Formları -Bilimsel Yayınlar			
Belge Adı	Tarihi	Açıklama																													
SIGORTA	☐																														
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	18.07.2019																													
BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐																														
IRAN	☐																														
YILLIK BİLDİRİM	☐																														
SONUÇ RAPORU	☐																														
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐																														
DİĞER:	☒	-Uzmanlık Tez çalışması olduğuna dair belge -Özgeçmiş Formları -Bilimsel Yayınlar																													
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019/235 Tarih: 25 Eylül 2019 Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.																														
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU																															
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu																														
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Mehmet AK																														
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza																									
Prof. Dr. Mehmet AK	Ruh Sağlığı ve Hasta.	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐																										
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet UYAR	Halk Sağlığı	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐																										
Dr. Öğr. Üyesi İpek DUMAN	Tıbbi Farmakoloji	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐																										
Prof. Dr. Sema TUNCER	Anesteziyoloji ve Reanimasyon.	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒																										
Prof. Dr. A.Sadık GİRİŞGİN	Acil Tıp	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐																										
Prof. Dr. Nazmi ZENGİN	Göz Hastalıkları	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐																										
Prof. Dr. Müslim YURTCU	Çocuk Cerrahisi	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐																										
Prof. Dr. Figen GÜNEY	Nöroloji	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒																										
Prof. Dr. Resul YILMAZ	Çocuk Sağlığı ve Hast.	Selçuklu Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒																										
Doç. Dr. Z. Işık SOLAK	Fizyoloji	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐																										
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim KILIÇ	Tıbbi Biyokimya	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐																										
Osman ÖZKAN	Sağ. meslek mensubu olmayan üye	Selçuklu Belediyesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐																										
Av. Muhammed BAYSAL	Hukuk	Serbest	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒																										
Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet AK İmza:																															

EK-2: Etik Kurul Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

10.12.2019

Sayı : 66175679-514.11.01-E.209546
Konu : Klinik Araştırma [19-AKD-163]

Sayın Doç. Dr. Elif ÖNCÜ
Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı
KONYA

İlgi : Kurum evrak kayıt 08.11.2019 tarih, E.411635 e-takip no'lu yazınız.

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Araştırmanın Adı:	Periodontal Hastalık-Sağlık ve Kardiyovasküler Hastalıklar: Periodontal Klinik Parametreler ve Diş Eti Oluğu Sıvısı Biyomarkerları Nesfatin-1, Endocan, VEGF-A, IL-1, IL-6, TNF-Alpha Seviyelerinin Belirlenmesi ve Karşılaştırılması
Koordinatör:	Doç. Dr. Elif ÖNCÜ
Koordinatör Merkez:	Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	N.E.Ü Meram Tıp Fak. KAEK

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırma sırasında kullanılan araştırma ürünlerinden, araştırmada uygulanan işlemlerden ya da rutin tedavilerinde klinik araştırma gereğince uygulanacak kısıtlamalardan dolayı araştırmaya katılan gönüllülerde oluşabilecek zararlar ile araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı'na ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Araştırmada kullanılan ürünlere ait Türkçe etiket örneğinin hazırlanması ve araştırma ürünlerinin üretiminin İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak yapılması,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman [https:// www.turkiye.gov.tr/saglik-titeck-ebys](https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titeck-ebys) adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : ZmxXM0FyQ3NRS3k0SHY3M0FyM0Fy



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay 15. Dairesi'nin 13/12/2017 tarihli ve E.2014/9560- K.2017/7507 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak iptal kararı verilmiştir. Buna göre araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Protokol	23.05.2019	1.0
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	23.09.2019	1.0
Olgu Rapor Formu	23.08.2019	1.0
Bütçe	18.07.2019	-
Etik Kurul Kararı	25.09.2019	2019/235

İlgi yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Araştırma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.

Yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Nihan BURUL BOZKURT
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00 - Fax : (0 312) 218 34 60

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titeck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : ZmxXM0FyQ3NRS3k0SHY3M0FyM0Fy

EK-3: Gönüllü Onam Formu

23.09.2019

Versiyon No:1

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ HASTA ONAM FORMU

Yapmayı planladığımız "Periodontal Hastalık-Sağlık ve Kardiyovasküler Hastalıklar: Periodontal Klinik Parametreler ve Diş eti Oluğu Sıvısı Biomarkerları Nesfatin-1, Endocan, VEGF-A, IL-1, IL-6, TNF- α Seviyelerinin Belirlenmesi ve Karşılaştırılması" isimli çalışmamız bu konuda yapılan ilk araştırma olması ile mevcut bilgilere önemli katkı sağlayacaktır.

Çalışmamız 120 hasta olmak üzere toplamda 120 kişi üzerinde gerçekleştirilecektir. Çalışmamızın amacı; kalp hastalıklarıyla diş eti hastalıkları arasındaki bağlantıyı araştırmaktır. Çalışmanın amacına ulaşması için rutin olarak kliniğimizde tüm hastalara uygulanan diş eti muayenesiz (ağız içi aynası ve ölçüm amaçlı milimetrik çizgileri bulunan bir tür cetvel görevi gören periodontal sonda ile rutin muayenesiz yapılacaktır) yapılacak ve rutin diş eti seviyesi ve diş eti sağlığı ile ilgili ölçümlerinizi (ağız içi aynası ve periodontal sonda kullanılarak diş eti çekilmesi iltihabi kanama olup olmaması ölçümleri) alınacak olup, kağıt konlar kullanılarak diş eti oluğu sıvısı örneği alınacaktır. Kağıt konlar çok ince ve küçük kağıt şeritler olup diş eti boşluğuna (rutin diş ipi kullanımınız sırasında ipi yerleştirdiğiniz boşluk- diş eti oluğu) yerleştirilip saniyeler içinde boşluktaki sıvı ile ıslanması sağlanıp alınacaktır. Herhangi girişimsel, invaziv ya da can yakıcı bir işlem uygulanmayacaktır. Bunların dışında herhangi bir şey talep edilmeyecektir. Diş eti oluğu sıvısı diş eti hastalıkları ve bazı genel sistemik hastalıklar sırasında artabilen ve içinde hastalıkların belirtisi olabilecek vücutumuzda bulunan bazı biyolojik materyalleri barındırabilecek bir sıvıdır. Yukarıda bahsedilen kağıt şeritler kullanılarak diş eti sıvısı örneği alınmasıyla ve bu örneğin incelenmesiyle diş eti hastalıkları ve kalp hastalıkları arasındaki bağlantı hakkında bilgi sahibi olmayı amaçlamaktayız. Bu basit yöntem ile çalışmamıza katkı sağlayabilirsiniz. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmayı bırakma hakkına da sahipsiniz. Çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Yapılan bu çalışma katılımcı için herhangi bir risk taşımamaktadır. Çalışma boyunca katılımcıdan herhangi bir mali destek istenmeyecektir. Katılımcının bilgileri gizli tutulacaktır. Araştırma sırasında gözlenen sonuçlar gerekirse yayın olarak kullanılacaktır. Gönüllü araştırmaya katılmak istemediği durumda herhangi bir zamanda vazgeçip araştırmadan ayrılma hakkına sahiptir. Çalışma süreci içinde herhangi bir nedenle başvurulmak istenirse; N.E.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı doktoru Doç. Dr. Elif ÖNCÜ 05053468207 nolu telefon numarasından ve oncu.elif@hotmail.com mail adresinden ulaşılabilir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu Klinik Araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon/faks no.)

Tarih

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı soyadı:

İmzası:

...

EK-4: Klinik Periodontal Parametre ve Anamnez Kayıt Formu

Adı Soyadı:

Yaş:

Cinsiyet:

Medikal Öykü:

Dental Öykü:

Dental Teşhis:

[illegible]