



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

**KARDİYOVASKÜLER VE PERİODONTAL HASTALIKLI**  
**BİREYLERDE PERİODONTAL TEDAVİNİN SALYA OMEGA-3**  
**SEVİYELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Kübra KARAKOÇ GÜVENÇ**  
**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof.Dr. Özlem FENTOĞLU**

**Bu Tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri**  
**Koordinasyon Birimi tarafından TDH-2019-6953 proje numarası ile**  
**desteklenmiştir.**

**ISPARTA-2021**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

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

**Adı Soyadı:** Kübra KARAKOÇ GÜVENÇ

**Tez Savunma Tarihi:** 17.11.2021

**Tezin Adı:** Kardiyovasküler ve Periodontal Hastalıklı Bireylerde Periodontal Tedavinin Salya Omega-3 Seviyeleri Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi

**Tez Danışmanı** : Prof. Dr. Özlem FENTOĞLU  
Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD

**Üye** : Prof. Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ  
Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD

**Üye** : Prof. Dr. Özlem FENTOĞLU  
Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD

**Üye** : Doç. Dr. Kemal ÜSTÜN  
Akdeniz Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD

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

**Prof. Dr. Timuçin BAYKUL**

**Dekan**

## **BEYAN**

*“Kardiyovasküler ve Periodontal Hastalıklı Bireylerde Periodontal Tedavinin Salya Omega-3 Seviyeleri Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi”* adlı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tüm tez çalışmam boyunca etik dışı bir davranışımın olmadığını, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak belirttiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında telif haklarımı ihlal edici herhangi bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

### **Tezi Hazırlayan**

Arş. Gör. Dt. Kübra KARAKOÇ GÜVENÇ

İmza

### **Danışman**

Prof. Dr. Özlem FENTOĞLU

İmza

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi, tecrübe ve birikimlerini benimle paylaşarak, gece gündüz demeden bana yardım eli uzatan, bir anne ilgisi ile her konuda desteğini hissettiğim, akademik vizyonu ile de öğrencisi olmaktan büyük gurur duyduğum, bundan sonraki meslek hayatımda da görüş ve önerileri ile yanımda olmasını umduğum sayın hocam Prof. Dr. Özlem FENTOĞLU' na,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman benden esirgemeyerek mesleğe hazırlanmama büyük katkı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ, Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU ve Prof. Dr. Zuhâl YETKİN AY' a,

Berber çalışmaktan mutluluk duyduğum, uzmanlık eğitimimde her zaman yanımda olan, bundan sonra da her zaman yanımda olacaklarını bildiğim çok değerli arkadaşlarım Uzm. Dt. Elif TEKE, Uzm. Dt. Ayşe Rabia IŞIK, Uzm. Dt. Aykut TAN ve diğer tüm asistan arkadaşlarım ile Süleyman Demirel Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimimin başladığı ilk günden beri yanımda olan, birlikte çalışmak ve zaman geçirmekten büyük keyif aldığım, bir meslektaş ve arkadaş olmanın ötesinde aileden biri olarak saydığım kıymetli dostum Uzm. Dt. Nagihan KOÇ' a,

Tez hazırlık dönemimdeki yardımları için sevgili Yeşim Muzaffer ESKİ' ye,

Yaşamım boyunca bana destek olan, eğitime büyük emek veren ve sahip olduğum tüm ilkeleri kazanmamı sağlayan sevgili annem Emine KARAKOÇ ve sevgili babam Basri KARAKOÇ' a, ikinci bir anne gibi bana kol kanat geren maddi manevi her türlü desteği ile her zaman yanımda olan canım ablam Esra KARAKOÇ' a, diş hekimliği mesleğini seçmemi sağlayan, hayatım boyunca en zor zamanlarımda hep yanımda olan, sevgili ablam Uzm. Dr. Elif Bilge YILDIRIM' a, öz abim gibi gördüğüm her koşulda yanımda olan değerli eşi Hüseyin YILDIRIM' a ve varlığı ile hayatıma neşe saçan güzel kızım Ezgi' me,

Tüm zorlukları göğüsleyerek birlikte üstesinden geldiğim, varlığından büyük güç aldığım, her zaman desteğini hissettiğim, çok sevgili eşim Mehmet GÜVENÇ' e

ve tezimin her aşamasına en az benim kadar hakim olan tüm bu süreçteki her zorluğu bir küçücük gülüşüyle atlattığım, mutluluk kaynağım canım oğlum Aksel' e,

Sevgi ve saygılarımı sunarak tüm içtenliğim ile teşekkür ederim.

Kübra KARAKOÇ GÜVENÇ



# İÇİNDEKİLER

|   |             |
|---|-------------|
| <b>KABUL ve ONAY SAYFASI</b> .....                        | <b>ii</b>   |
| <b>BEYAN</b> .....  | <b>iii</b>  |
| <b>TEŞEKKÜR</b> .....                                     | <b>iv</b>   |
| <b>İÇİNDEKİLER</b> .....                                  | <b>vi</b>   |
| <b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....               | <b>ix</b>   |
| <b>TABLolar DİZİNİ</b> .....                              | <b>xii</b>  |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....                              | <b>xiii</b> |
| <b>1.GİRİŞ</b> .....                                      | <b>1</b>    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....                            | <b>2</b>    |
| 2.1. Kardiyovasküler Hastalıklar.....                     | 2           |
| 2.1.1.Ateroskleroz .....                                  | 2           |
| 2.1.2. Ateroskleroz Patogenezi.....                       | 3           |
| 2.1.3. Kardiyovasküler Hastalıklarda Risk Faktörleri..... | 4           |
| 2.1.3.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri .....             | 5           |
| 2.1.3.1.1. Yaş.....                                       | 5           |
| 2.1.3.1.2. Cinsiyet .....                                 | 5           |
| 2.1.3.1.3. Aile Öyküsü .....                              | 5           |
| 2.1.3.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri .....           | 6           |
| 2.1.3.2.1. Sigara Kullanımı .....                         | 6           |
| 2.1.3.2.2. Hipertansiyon .....                            | 6           |
| 2.1.3.2.3. Dislipidemi .....                              | 7           |
| 2.1.3.2.4. Diyabetes Mellitus .....                       | 7           |
| 2.1.3.2.5. Obezite .....                                  | 8           |
| 2.1.3.2.6. Sedanter Yaşam.....                            | 9           |
| 2.2. Periodontal Hastalıklar.....                         | 9           |
| 2.2.1. Periodontal Hastalıkların Etiyolojisi .....        | 10          |
| 2.2.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması.....   | 10          |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.2.3. Gingivitis.....  | 14        |
| 2.2.4. Periodontitis .....  | 16        |
| 2.2.4.1. Periodontitis Tedavisi.....  | 17        |
| 2.2.5. Periodontal Hastalıklarda Risk Faktörleri .....                      | 20        |
| 2.3. Kardiyovasküler Hastalık ve Periodontal Hastalık İlişkisi .....        | 21        |
| 2.3.1. Direkt Mekanizma.....  | 22        |
| 2.3.2. İndirekt Mekanizma .....   | 23        |
| 2.4. Periodontal Tedavinin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkisi ..... | 24        |
| 2.5. Omega-3 Yağ Asitleri .....   | 25        |
| 2.5.1. İnflamasyonda Araşidonik Asit Metabolizması.....                     | 27        |
| 2.5.2. İnflamasyonun Çözülmesinde Araşidonik Asit Metabolizması.....        | 28        |
| 2.5.2.1. Lipoksinler .....  | 29        |
| 2.5.2.2. Resolvinler .....  | 30        |
| 2.5.2.3. Protektinler.....  | 31        |
| 2.5.2.4. Maresinler .....   | 32        |
| 2.6. İnflamasyonun Çözülmesinde Neden Omega 3'ler?.....                     | 32        |
| 2.7. Kardiyovasküler Hastalık ve Omega-3 İlişkisi .....                     | 33        |
| 2.8. Periodontal Hastalıklar ve Omega-3 İlişkisi .....                      | 36        |
| <b>3.GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>   | <b>41</b> |
| 3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....                                 | 41        |
| 3.2. Çalışma Dışı Kalma Kriterleri .....                                    | 41        |
| 3.3. Çalışma Popülasyonunun Oluşturulması .....                             | 42        |
| 3.4. Çalışma Tasarımı .....   | 42        |
| 3.5. Salya Örneklerinin Toplanması.....                                     | 44        |
| 3.6. Serum Parametrelerinin Elde Edilmesi .....                             | 44        |
| 3.7. Klinik Periodontal Değerlendirme .....                                 | 45        |
| 3.7.1. Plak İndeksi.....  | 45        |
| 3.7.2. Gingival İndeks .....  | 45        |
| 3.7.3. Sondlamada Kanama Yüzdesi.....                                       | 46        |
| 3.7.4. Periodontal Cep Derinliği .....                                      | 46        |

|  |            |
|--|------------|
| 3.7.5. Klinik Ataşman Seviyesi.....  | 46         |
| 3.8. Biyokimyasal Analizler.....   | 47         |
| 3.8.1. Salya Örneklerinde ELISA Yöntemi ile LXA4, PD1, RvE1, RvD1 ve MaR1 Seviyelerinin Belirlenmesi ..... | 47         |
| 3.9. İstatistiksel Analizler.....  | 48         |
| <b>4. BULGULAR .....</b>   | <b>49</b>  |
| 4.1.Çalışma Grubunun Sosyodemografik ve Antropometrik Özellikleri.....                                     | 49         |
| 4.2. Klinik Periodontal Parametreler.....  | 52         |
| 4.3. Sistemik Serum Kardiyovasküler Hastalık Parametreleri.....  | 53         |
| 4.4. Salya Omega-3 Biyokimyasal Parametreler .....   | 55         |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>   | <b>57</b>  |
| <b>6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>  | <b>76</b>  |
| <b>7.ÖZET.....</b>   | <b>78</b>  |
| <b>SUMMARY .....</b>   | <b>80</b>  |
| <b>KAYNAKLAR.....</b>  | <b>82</b>  |
| <b>EKLER.....</b>  | <b>114</b> |
| Ek 1. Çalışma Anket Formu.....   | 114        |
| Ek 2. Periodontal Kayıtlar.....  | 115        |
| Ek 3. Serum Parametreleri .....  | 116        |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <i>A. Actinomycetemcomitans</i> | : <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> |
| <b>ABD</b>                      | : Amerika Birleşik Devletleri                  |
| <b>AHA</b>                      | : Amerikan Kalp Derneği                        |
| <b>ALA</b>                      | : $\alpha$ -linolenik asit                     |
| <b>ANUG</b>                     | : Akut nekrotizan ülseratif gingivitis         |
| <b>APA</b>                      | : Amerikan Periodontoloji Akademisi            |
| <b>ATL</b>                      | : Aspirin-indüklü lipoksin                     |
| <b>BA</b>                       | : Bazofil                                      |
| <i>C.Pneumoniae</i>             | : <i>Chlamyphila pneumoniae</i>                |
| <b>CD</b>                       | : Cep derinliği                                |
| <b>COX</b>                      | : Siklooksijenaz                               |
| <b>CRP</b>                      | : C-reaktif protein                            |
| <b>ÇDYA</b>                     | : Çoklu doymamış yağ asitleri                  |
| <b>DHA</b>                      | : Dokosaheksaenoik asit                        |
| <b>DM</b>                       | : Diyabetes mellitus                           |
| <b>DSÖ</b>                      | : Dünya Sağlık Örgütü                          |
| <b>EFP</b>                      | : Avrupa Periodontoloji Federasyonu            |
| <b>EO</b>                       | : Eozinofil                                    |
| <b>EYA</b>                      | : Esansiyel yağ asidi                          |
| <i>F. nucleatum</i>             | : <i>Fusobacterium nucleatum</i>               |
| <b>FGF</b>                      | : Fibroblast büyüme faktörü                    |
| <b>Gİ</b>                       | : Gingival indeks                              |
| <i>H. influenzae</i>            | : <i>Haemophilus Influenzae</i>                |
| <i>H. pylori</i>                | : <i>Helicobacter Pylori</i>                   |
| <b>HCT</b>                      | : Hematokrit                                   |
| <b>HDL</b>                      | : Yüksek yoğunluklu lipoprotein                |
| <b>HGB</b>                      | : Hemoglobin                                   |
| <b>HMG-CoA</b>                  | : Hidroksimetilglutaril koenzim A redüktaz     |
| <b>HSP</b>                      | : Isı şok proteini                             |
| <b>HPETE</b>                    | : Hydroxyeicosatetraenoic asit                 |
| <b>ICAM-1</b>                   | : İnterselüler adezyon molekülü-1              |
| <b>IDF</b>                      | : Uluslararası Diyabet Federasyonu             |
| <b>IFN</b>                      | : İnterferon                                   |
| <b>IGF</b>                      | : İnsülin benzeri büyüme faktörü               |

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b>IL</b>                   | : İnterlökin   |
| <b>İBÇM</b>                 | : İleri basamak inflamasyon çözücü lipid molekülleri |
| <b>KAH</b>                  | : Koroner arter hastalığı                            |
| <b>KAS</b>                  | : Klinik ataçman seviyesi                            |
| <b>KVH</b>                  | : Kardiyovasküler hastalık                           |
| <b>LA</b>                   | : Lineloik asit                                      |
| <b>LDL</b>                  | : Düşük yoğunluklu lipoprotein                       |
| <b>LOX</b>                  | : Lipooksijenaz                                      |
| <b>Lp(a)</b>                | : Lipoprotein a                                      |
| <b>LPS</b>                  | : Lipopolisakkarit                                   |
| <b>LT</b>                   | : Lökotrien  |
| <b>LX</b>                   | : Lipoksin   |
| <b>LY</b>                   | : Lenfosit   |
| <b>MaR</b>                  | : Maresin  |
| <b>MCP-1</b>                | : Monosit kemoatraktan protein-1                     |
| <b>MI</b>                   | : Miyokard infarktüsü                                |
| <b>MMP</b>                  | : Metalloproteinaz                                   |
| <b>MO</b>                   | : Monosit  |
| <b>NE</b>                   | : Nötrofil   |
| <b>NF-KB</b>                | : Nükleer faktör kappa B                             |
| <b>NLR</b>                  | : Nötrofil lenfosit oranı                            |
| <b>ox-LDL</b>               | : Oksidatif olarak modifiye olmuş LDL                |
| <b><i>P. Gingivalis</i></b> | : <i>Porphyromonas gingivalis</i>                    |
| <b>PAI-1</b>                | : Plazminojen aktivatör inhibitör                    |
| <b>PD</b>                   | : Protektin  |
| <b>PDW</b>                  | : Trombosit dağılım genişliği                        |
| <b>PG</b>                   | : Prostaglandin                                      |
| <b>PI</b>                   | : Plak indeksi                                       |
| <b>PLT</b>                  | : Trombosit  |
| <b>PMNL</b>                 | : Polimorfonükleer lökositler                        |
| <b>RDW</b>                  | : Eritrosit dağılım genişliği                        |
| <b>ROS</b>                  | : Reaktif oksijen türleri                            |
| <b>Rv</b>                   | : Resolvin   |
| <b>SK%</b>                  | : Sondlamada kanama yüzdesi                          |
| <b>SDÜ</b>                  | : Süleyman Demirel Üniversitesi                      |
| <b><i>T. Forsythia</i></b>  | : <i>Tanerella Forsythia</i>                         |

|                |  |
|----------------|--|
| <b>TEKHARF</b> | : Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri |
| <b>TK</b>      | : Total kolesterol   |
| <b>TNF</b>     | : Tümör nekrotizan faktör                                  |
| <b>TRG</b>     | : Trigliserid  |
| <b>VCAM-1</b>  | : Vasküler adezyon molekülü-1                              |
| <b>VKİ</b>     | : Vücut kitle indeksi                                      |
| <b>VLDL</b>    | : Çok düşük yoğunluklu lipoprotein                         |
| <b>vWF</b>     | : Von Willebrand faktör                                    |
| <b>WBC</b>     | : Beyaz kan hücresi  |
| <b>ω</b>       | : Omega  |



## TABLolar DİZİNİ

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablo 1.</b> Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri (28).....                                    | 4  |
| <b>Tablo 2.</b> 2018 yılında kabul edilen periodontal hastalıkların ve durumların sınıflandırılması (84)..... | 12 |
| <b>Tablo 3.</b> Sosyodemografik ve antropometrik özellikler .....   | 49 |
| <b>Tablo 4.</b> Sosyodemografik ve antropometrik özellikler (Diş fırçalama sıklığı) .....                     | 50 |
| <b>Tablo 5.</b> Sosyodemografik ve antropometrik özellikler (Arayüz temizliği)..                              | 51 |
| <b>Tablo 6.</b> Sosyodemografik ve antropometrik özellikler .....   | 52 |
| <b>Tablo 7.</b> Klinik periodontal parametreler .....   | 53 |
| <b>Tablo 8.</b> Sistemik kardiyovasküler hastalık parametreleri .....   | 54 |
| <b>Tablo 9.</b> Salya Omega – 3 biyokimyasal parametreler.....  | 56 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|   |    |
|---|----|
| <b>Şekil 1.</b> Aterosklerotik lezyonların başlaması ve ilerlemesi (26). .....  | 4  |
| <b>Şekil 2.</b> 1999 yılında kabul edilen APA periodontal hastalık ve durum sınıflandırılması (84) .....                      | 11 |
| <b>Şekil 3.</b> İnflamasyonda lipid medyatörleri arası geçiş (202) .....  | 29 |
| <b>Şekil 4.</b> Çoklu doymamış yağ asitleri olan $\omega$ -6 ve $\omega$ -3' lerden köken alan lipid medyatörleri (223) ..... | 32 |
| <b>Şekil 5.</b> Çalışma tasarımı .....  | 44 |



# 1.GİRİŞ

Kardiyovasküler ve periodontal hastalıklar, inflamasyon ve çözülme basamaklarıyla ortak bir patogenezi paylaşabilen (1), yüksek mortalite veya morbidite oranlarıyla önemli halk sağlığı patolojilerindedir (2, 3).

Günümüzde kalıcı ve kontrolsüz inflamasyonun kardiyovasküler hastalıklar (KVH), nörodejeneratif hastalıklar, metabolik sendrom ve periodontal hastalıklar gibi halk sağlığını ilgilendiren birçok hastalıkta önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu hastalıklara karşı ideal yanıt, tam çözülme sağlayan, kendi kendini sınırlayan bir inflamatuvar mekanizmadır. Çözünürlük fazı, biyosentetik aktif bir süreç olup, inflamatuvar yanıtların çözülmesini uyaran endojen kimyasal araçlar süper ailesi tarafından yönetilmektedir (4).

İleri basamak inflamasyon çözücü lipid molekülleri (İBÇM), endojen araşidonik asit metabolizmasından ve diyet omega-3 ( $\omega$ -3) çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) nden elde edilen lipid analoglarıdır (5). İBÇM' ler nötrofil göçüne izin vererek akut inflamasyonun oluşmasını sağlarken, nötrofil apoptozisindeki önemli etkileri, inflamasyonun çözülmesini sağlayarak, kronik hale dönüşümünü engellemektir (5, 6). Son yıllarda, söz konusu endojen lipoksijenaz (LOX) metabolitlerinin periodontal hastalık patogenezi ve periodontal konak modülasyonundaki etkileri de dikkat çekidir (7).

Literatürde KVH ve periodontal hastalık ilişkisini ortak risk faktörleriyle değerlendiren çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte, kardiyovasküler ve periodontal hastalıklı bireylerde periodontal tedavinin LOX sistemi analogları üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile amacımız; homojen olarak oluşturulmuş KVH' li ve periodontitisli bir popülasyonda, salya  $\omega$ -3 seviyelerinin değerlendirilmesidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Tüm hayati organları etkileyen KVH' ler, günümüz sanayileşmiş ülkelerinde morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerindendir (8). Amerikan Kalp Derneği (AHA)' nin 2016 yılı kalp hastalığı ve inme istatistik verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde 20 yaş üzerindeki 15.5 milyon kişide KVH bulunmaktadır (9). Ülkemizde 1990' da başlayan ve düzenli olarak sürdürülen bir kardiyovasküler tıp projesi olan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının sonuçlarına göre, 20 yaş üzeri her 1000 erkeğin 90' ında ve kadınların da 71' inde KVH bulunmaktadır. 45-74 yaş aralığı baz alınarak yapılan değerlendirmede ülkemiz Avrupa ülkeleri ile kıyaslandığında koroner arter hastalığına (KAH) bağlı ölümlerin, Avrupa ülkelerinden daha yüksek seviyede olduğu görülmektedir. Nüfusumuz gelişmekte olan ülkelere benzer olarak genç yapıdayken, KVH' ye bağlı ölüm oranının yaşlı nüfusa sahip ülkelerdeki kadar yüksek olması, bugün de gelecek için kaygı uyandırmaktadır (10).

Kardiyovasküler hastalıklar; iskemi, KAH, periferik arter hastalığı, hipertansiyon, dislipidemi, diyabetes mellitus (DM), infektif endokardit ve akut miyokard infarktüsü (MI) gibi çeşitli hastalıkları içermekle birlikte tüm bunların altında yatan ana patoloji aterosklerozdur (11).

#### 2.1.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz genellikle yaşamın erken döneminde başlayan büyük ve orta boy elastik musküler arterlerde endotel hasarı ve buna bağlı konak lezyon oluşumuna neden olan kronik, progresif, uzun asemptomatik döneme sahip inflamatuvar bir hastalıktır (12, 13).

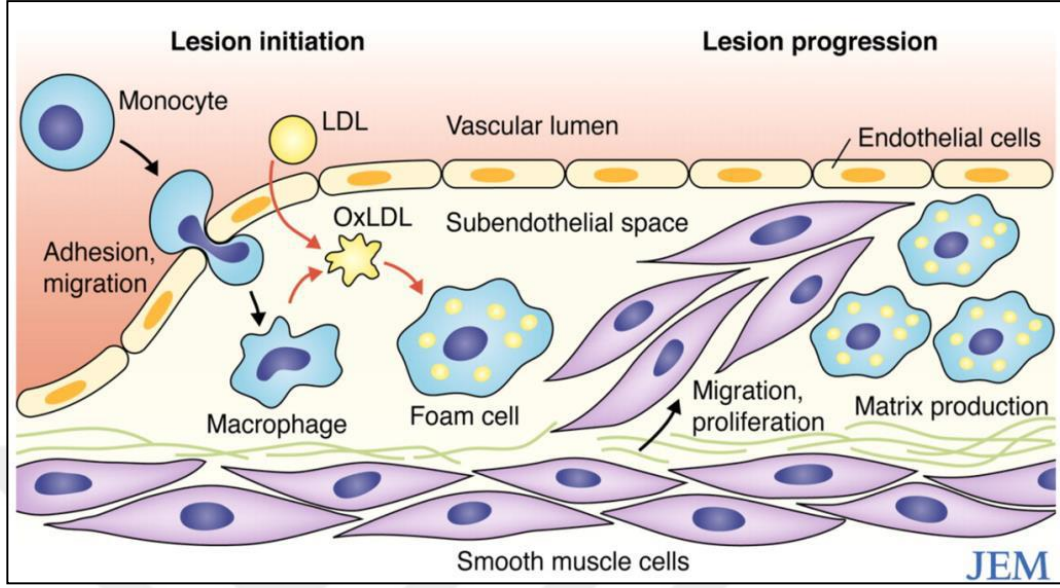
Kronik, ilerleyici, lipitten zengin santral bölüm içeren ve intimada yer alan yağlı fibröz plaklar ile karakterize olan hastalık progresyonu dinamik bir süreç olup arteriyel duvarda remodeling ile ilişkilidir (12, 14). Aterosklerotik lezyonlar aterom veya aterosklerotik plak adı verilen, damar lümenini daraltıp altındaki mediyayı zayıflatan intimal lezyonlardır (15). Aterosklerotik plağın gitgide genişlemesi sonucu

damar lümeninde ciddi derecede darlığa ulaşan mekanik obstrüksiyon meydana gelmektedir (16). Aterosklerozun en sık görüldüğü yerler koroner ve serebral arterler ile aortadır (17). Ateroskleroz görülen arterlerin ve etkilenen bölgenin özelliğine göre değişik klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır (12).

### **2.1.2. Ateroskleroz Patogenezi**

Ateroskleroz patogenezi için birçok görüş bildirilmiştir. Son zamanlarda en çok vurgulanan ve kabul gören hipotez ise “hasara karşı cevap” hipotezidir (18). Ross tarafından ortaya atılan bu hipotezin temel unsuru mekanik, metabolik, immünolojik olaylar ile infeksiyonlar gibi birçok sebeple gerçekleşebilen endotel disfonksiyonudur (19). Endotel hasarı ardından proinflamatuvar sinyallerin etkisi ile adezyon molekülleri (intersetüler adezyon molekülü-1 [ICAM-1], vasküler adezyon molekülü-1 [VCAM-1], E-selectin, P-selectin) nin ekspresyonu ve kemoatraktan (interlökin-8 [IL-8], monosit kemoatraktan protein-1 [MCP-1], trombin) ların artışı sonucunda platelet agregasyonu ve lökosit migrasyonu gerçekleşmektedir (20). Proinflamatuvar sinyallerin etkisi ile endotel apoptozu başlamaktadır. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ler ve özellikle yakın zamanda ilgi çeken oksidatif olarak modifiye olmuş LDL (ox-LDL) intima tabakasının altında birikerek aterogenez oluşumuna katkıda bulunur (21). Endotelyal plazma membranında kolesterol/fosfolipid oranı yükseldiğinde membran viskozitesi artmasına bağlı olarak endotelin meydana gelen strese karşı koyması engellenir. Böylece endotel hücreleri birbirinden ayrılır (22). Endotel hasarı sonrasında, monositler endotelyal hücreler aracılığıyla subendotelyal alana geçer ve çöpçü hücreler olan makrofajlara dönüşürler (21). Makrofajlar, çöpçü reseptörleri aracılığıyla modifiye ve ox-LDL’ yi alırlar. Lipidlerin makrofajlarca alınması ile köpük hücreleri (foam cells) oluşur (23). Bu esnada, damarların intima ve media tabakası arasındaki düz kas hücreleri, miyogenezisi uyaran metalloproteinaz (MMP) ları salgılamaktadır (24). Düz kas hücrelerinin büyümesi fibrozise ve fibröz plak oluşumuna neden olmaktadır. Aterosklerotik olaylar sırasında endotel, trombositler, monositler ve makrofajlardan çok çeşitli kemotaktik faktörler, adezyon molekülleri, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanır. Gelişen inflamasyon sonrasında düz kas hücresi göçü ve proliferasyonu

gerçekleşir (25). Sonuçta aterosklerotik plak oluşumuna ek olarak gelişen intimal hiperplazi de damar lümenini daraltır ve tıkar (21).



**Şekil 1.** Aterosklerotik lezyonların başlaması ve ilerlemesi (26).

### 2.1.3. Kardiyovasküler Hastalıklarda Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörlerinden oluşur (26). Bireylerde KVH gelişme riskinin tahmin edilmesi koruyucu yaklaşımlar ve tedavi açısından önemlidir (27).

**Tablo 1.** Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri (28)

|   |                                   |
|---|-----------------------------------|
| <b>Değiştirilemez risk faktörleri</b>   | Yaş                               |
|   | Cinsiyet                          |
|   | Aile Öyküsü                       |
| <b>Değiştirilebilir risk faktörleri</b> | Dislipidemi                       |
|   | DM                                |
|   | Obezite                           |
|   | Sedanter Yaşam                    |
|   | Meyve sebze tüketiminin az olması |
|   | Düzenli alkol alımı               |

### **2.1.3.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri**

#### **2.1.3.1.1. Yaş**

Kardiyovasküler hastalıkların insidansı ve prevalansı yaş ile doğru orantılı olarak artmaktadır (28). Aterosklerotik lezyonların başlangıcı çocukluk çağına dayanmasına rağmen koroner kalp hastalığının ortaya çıkması ve buna bağlı ölüm gerçeğleşmesi ileri yaşlarda olmaktadır (29). Erkeklerde 45, kadınlarda ise 55 yaş üzerinin KVH için güçlü bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (30). Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasına göre Türkiye’de yaşayan bireyler için geçen her on yıl KVH riskini erkeklerde 1.8 kat, kadınlarda 1.9 kat arttırmaktadır (10).

#### **2.1.3.1.2. Cinsiyet**

Kardiyovasküler hastalıkların erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (31). 65 yaş altı erkeklerde, kadınlara oranla KVH mortalitesi beş kat, insidansı ise üç kat daha yüksektir (32). Kadın ve erkek arasındaki koroner ateroskleroz farkı menapozdan sonra azalmaktadır (33). Kadınlarda menapozla birlikte östrojen seviyeleri azalmakta, koroner kalp hastalığı insidansında belirgin bir artış olmaktadır (34). Menapoz sonrası kadınlarda östrojen tedavisinin uygulanması da kardiyovasküler riski değiştirmemektedir (35).

#### **2.1.3.1.3. Aile Öyküsü**

Aile öyküsü erken yaşta KVH geçiren birinci derece bir akrabanın olması anlamına gelmektedir (36). Erken yaşta KVH geçiren ailedeki kişi sayısı arttıkça risk de doğru orantılı bir şekilde artmaktadır. Aile öyküsü bulunanlarda hastalık gelişme riskinin dört kat arttığı belirtilmiştir (37).

Amerikan Kardiyoloji Koleji Vakfı/Amerikan Kalp Birliği (ACCF/AHA), asemptomatik hastalarda risk değerlendirmesi için aile hikayesinin öğrenilmesini önermektedir. Fakat ateroskleroza genetik yatkınlık için pratikte kullanımı kabul edilen bir tarama testi bulunmamaktadır. Bununla birlikte ACCF/AHA, asemptomatik hastalarda risk değerlendirmesi için genetik tarama yapılmasını önermemektedir (38).

### **2.1.3.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri**

#### **2.1.3.2.1. Sigara Kullanımı**

Tütün kullanımı nedeniyle dünya genelinde her altı saniyede bir kişi yaşamını yitirmektedir. Araştırmalar sigaraya bağlı ölümlerin önümüzdeki yıllarda daha da artacağını ve 2030 yılında yaklaşık sekiz milyona ulaşacağını göstermektedir (39). Aktif sigara kullanımının aterosklerotik hastalıklar ile birlikteliği ve ilişkisi uzun yıllardan beri bilinmektedir. İşkemik kalp hastalıkları sigara kaynaklı ölümlerin %35-40' ını oluşturmaktadır. Tüketilen sigara sayısı ne kadar yüksekse risk de o kadar yüksektir (40). Sigara içme ve KVH arasında yaş, cinsiyet ve ırktan bağımsız güçlü bir doz-risk ilişkisi tespit edilmiştir (41). Sigara içenlerde artmış KAH prevalansına ek olarak KAH olanların sigara içmeye devam etmesiyle hastalığa bağlı ölümlerinin arttığı bilinmektedir (42). Ayrıca pasif sigara içiminin de ateroskleroz riskini ciddi derecede artırdığı gösterilmiştir (43).

Sigara kullanımı sempatik tonus, kan basıncı ve miyokardın oksijen tüketiminde akut artış meydana getirmektedir. Uzun süre sigara kullanımı sonucu aterosklerotik süreç hızlanmakta, endotel bağımlı vazodilatasyon bozulmakta ve LDL oksidasyonu meydana gelmektedir (44, 45). Nikotin epinefrin salınımını arttırarak trombosit oluşumunu ve agregasyonunu arttırmaktadır (46). Yapılan çalışmalarda sigarayı bırakmanın yaşa, cinsiyete, ikamet edilen ülkeye ve müdahalenin süresine bakılmaksızın KVH ve ölüm riskini azalttığı bulunmuştur (47).

#### **2.1.3.2.2. Hipertansiyon**

Hipertansiyon arteriyel kan basıncının normal sınırların üzerinde seyretmesidir. 140 mmHg' nin üzerindeki sistolik kan basıncı ve 90 mmHg' nin üzerindeki diyastolik kan basıncı hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (48). Aterosklerotik kardiyovasküler olayların yaklaşık %35' i hipertansiyon nedeniyle meydana gelmektedir. KVH riski hipertansif bireylerde, normotansif bireylere göre 2-3 kat daha yüksektir. KVH riskinin belirlenmesinde kan basıncı için eşik değerin olmadığı, kan basıncı yükselmesine bağlı olarak riskin de arttığı bilinmektedir (49). Birçok hipertansif hastada kardiyovasküler risk; hipertrigliseridemi, glikoz

intoleransı ve obezite gibi önceden mevcut olan risk faktörleriyle şiddetlenir. Bu yüzden tek başına hipertansiyonun koroner kalp hastalıklarına bağlı mortalite ve morbidite üzerine etkisini değerlendirmek zordur (50).

#### **2.1.3.2.3. Dislipidemi**

Dislipidemi, plazma lipoprotein seviyelerinin normal değerlerinin dışına çıkması veya lipoproteinlerin fonksiyonel bozukluğunu ifade etmektedir (51). Dislipidemi, plazma lipoprotein ve trigliserid düzeyinin yükselmesi olarak belirtilmektedir ve KVVH gelişiminde rol oynayan en önemli tedavi edilebilir risk faktörlerinden birisidir (32). Genetik kökenli olabileceği gibi aşırı yağlı, kolesterol ve karbonhidrattan zengin beslenme gibi çevresel faktörlerin etkisiyle de ortaya çıkabilmektedir (52). Dislipidemi sıklığı tüm dünyada bireylerin yeme alışkanlıklarının değişmesiyle giderek artmaktadır (53).

Yapılan çalışmalarda plazmadaki total kolesterol (TK) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) seviyelerindeki artış ateroskleroz oluşumuna yol açarken, plazma LDL ile TK seviyelerindeki azalmanın ise aterosklerozun gerilemesine neden olduğu gösterilmiştir (54). Damar intimasında biriken LDL inflamatuvar yanıt gelişimine neden olarak ateroskleroz oluşumuna katkı sunarken, plazma LDL kolesterol seviyesinin 40 mg/dl düşmesi KVVH' leri 1/5 oranında azaltmaktadır (55).

Kardiyovasküler hastalıklar için birincil risk faktörü olarak düşünülen dislipidemi, "metabolik hipotez" ile beraber ateroskleroz patogenezinde inflamasyonun etkisinin kanıtlanmasıyla, günümüzde inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir (56).

#### **2.1.3.2.4. Diyabetes Mellitus**

Diyabetes mellitus sürekli tıbbi bakım gerektiren, insülin eksikliği veya insülin etkisi altındaki kusurlar nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, kronik, geniş spektrumlu bir metabolik bozukluktur (57). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2017 yılı verilerine göre dünyada 425 milyon (%8.8) DM' li birey bulunduğu ve 352 milyon kişinin ise tip 2

DM riski altında olduğunu belirtmiştir (58). Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP) -I ve TURDEP-II verilerine göre son yıllarda tip 2 DM prevalansı yetişkin Türklerde büyük oranda artmış ve %7.2' den %13.7' ye çıkmıştır (59). Tip 2 DM' nin MI, inme, nöropati, körlük ve ölüm gelişme riskinin 2 ile 4 kat arttırdığı bildirilmektedir (60). DM ile birlikte KAH riski erkeklerde 2-3, kadınlarda ise 3-5 kat artış göstermektedir (61).

Amerikan Kalp Derneği, DM' yi bir “kardiyovasküler hastalık” olarak tanımlamaktadır (62). Diyabete bağlı gelişen hiperglisemi glikolizasyonu artırıp toksik etki yaratmakta ve endotel fonksiyonlarının bozulmasına neden olmaktadır (63). Ateroskleroza neden olan DM mekanizmaları; düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), artmış LDL, yüksek lipoprotein a (Lp(a)) konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, LDL glikasyonu, artmış fibrinojen ve trombosit agregasyonu, artmış plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör (vWF) seviyesi ve hiperinsülinemidir (26, 64). Diyabetik hastalarda hiperglisemi, hiperlipidemi ve/veya hipertansiyon ile ilişkili trombosit agregasyonundaki artış, insülin benzeri büyüme faktörlerinde (IGF) ki eksiklik DM hastalarında KVH' ye yatkınlığı açıklayan faktörler olarak belirtilmektedir (65).

TEKHARF çalışmasına göre Tip 2 DM görülme sıklığının, ülkemizdeki erişkin nüfusta yaklaşık 2 milyon olduğu, bu durumun KVH' ler açısından endişeleri arttırdığı vurgulanmıştır (10).

#### **2.1.3.2.5. Obezite**

Vücut kitle indeksi (VKİ) ndeki artış olarak tanımlanan obezite, tüm dünyada artan yaygınlığı ve birçok ülkede epidemik nitelik kazanması ile önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir (66). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 yılında, 1.9 milyardan fazla yetişkinin aşırı kilolu, 650 milyondan fazla yetişkinin ise obez olduğunu bildirmiştir. Dünya genelinde obezite yaygınlığı 1975' ten beri neredeyse üç katına çıkmış ve görülme sıklığı da giderek artmıştır (67). Obezite tanısı VKİ ile konulmaktadır. VKİ 25.0 ile 29.9 arasında ise obezite öncesi,  $\geq 30$  ise obez olarak

tanımlanır (68). Obezite KVH ile ilişkili mortalite ve morbidite oranlarında ciddi artışa yol açmaktadır (69).

Obezite ile genelde birçok risk faktörü birliktelik gösterir. Analizler obezitenin hipertansiyon, DM ve dislipidemi gibi risk faktörlerini kontrol ettikten sonra KVH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (50). Bütün obez kişilerde koroner riskin eşdeğer olduğunun söylenmesi mümkün değildir.

#### **2.1.3.2.6. Sedanter Yaşam**

Fiziksel olarak inaktif olmanın KVH riskini arttırdığı, düzenli fiziksel aktivitenin ise kolesterol seviyesinin azaltılması, DM'nin kontrol altına alınması, kan basıncı ve kilo kontrolünün sağlanması gibi olumlu etkileriyle KVH riskini azalttığı bulunmuştur (70). Hareketsiz olmak harcanan enerjiyi azaltarak obezite, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi risk faktörlerinin oluşmasına neden olmaktadır. Düzenli yapılan fiziksel aktivite ile kan lipid düzeyleri azalmakta, HDL düzeyleri artmakta, kan basıncı düşmekte ve insüline duyarlılık azalmaktadır (71). Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında sedanter yaşamın proinflamatuvar etkiye sebep olduğu bulunmuştur (10).

## **2.2. Periodontal Hastalıklar**

Periodonsiyum sement, periodontal ligament, alveoler kemik ve dişetinden oluşan diş destekleyen ve çevreleyen yapılar olarak tanımlanır (72). Periodontal hastalık esas olarak mikrobiyal dental plak patojenlerine karşı konağın verdiği immün-inflamatuvar yanıt sonucunda gelişen, periodonsiyumun tüm patolojilerini kapsayan, ilerleyerek diş kaybına neden olabilen infeksiyöz bir hastalıktır (73). Bununla birlikte, periodontal hastalıkların başlaması ve ilerlemesi mikrobiyolojik, sosyal ve davranışsal, sistemik ve genetik faktörler gibi diğer faktörlerden etkilenir (74).

Periodontal hastalıklar dünya genelinde en sık görülen infeksiyöz hastalıklardandır (3). Türkiye'de 2012 yılında 1400 kişide yapılan bir çalışmada bireylerin %51.9' unda gingivitis, %31.4' ünde kronik periodontitis, %1.4' ünde agresif periodontitis tespit edilmiş olup, bireylerin yalnızca %0.3' ü periodontal

sağlıklı olarak bildirilmiştir (75). Epidemiyolojik çalışmalarda, hastalığın ileri formlarının dişi destekleyen yapılarda artmış yıkıma ve diş kaybına neden olduğu, bu durumun dünya genelinde nüfusun %10-15' ini etkilediği bildirilmiştir (76).

### **2.2.1. Periodontal Hastalıkların Etiyolojisi**

Periodontal hastalıkların epidemiyolojisine ilişkin anlayışımız yalnızca hastalığın doğal geçmişi ve dağılımı hakkındaki gelişen bilgilerimizden değil, değişen ölçüm metodolojilerinden de etkilenerek, son 50 yılda önemli ölçüde değişmiştir (77). Periodontal hastalık mikrobiyal etkenler ve bu etkenlere karşı konağın verdiği immün cevap arasındaki etkileşime bağlı olarak meydana gelen, aynı zamanda sistemik ve genetik faktörlerden de etkilenen inflamatuvar bir hastalıktır (78).

Patojen bakteriler, sahip oldukları virülans faktörleri ile konak dokularda yıkıma neden olmaktadır (79). Periodontitisin patogenizinde bakterilerin yanı sıra, çevresel faktörler ve sistemik nedenler de önemli bir rol oynamaktadır (80). Aynı zamanda genetik faktörlerin de hastalığa yatkınlığı arttırıp, hastalığın seyri ve şiddetini etkileyebileceği düşünülmektedir (81). Bakteriyel plak periodontopatojenleri hastalığı başlatan primer etiyolojik ajan olsa da, bu mikroorganizmalara karşı oluşan konak cevabı hastalığın ilerlemesi ve şiddetinde önemli bir rol oynamaktadır (82).

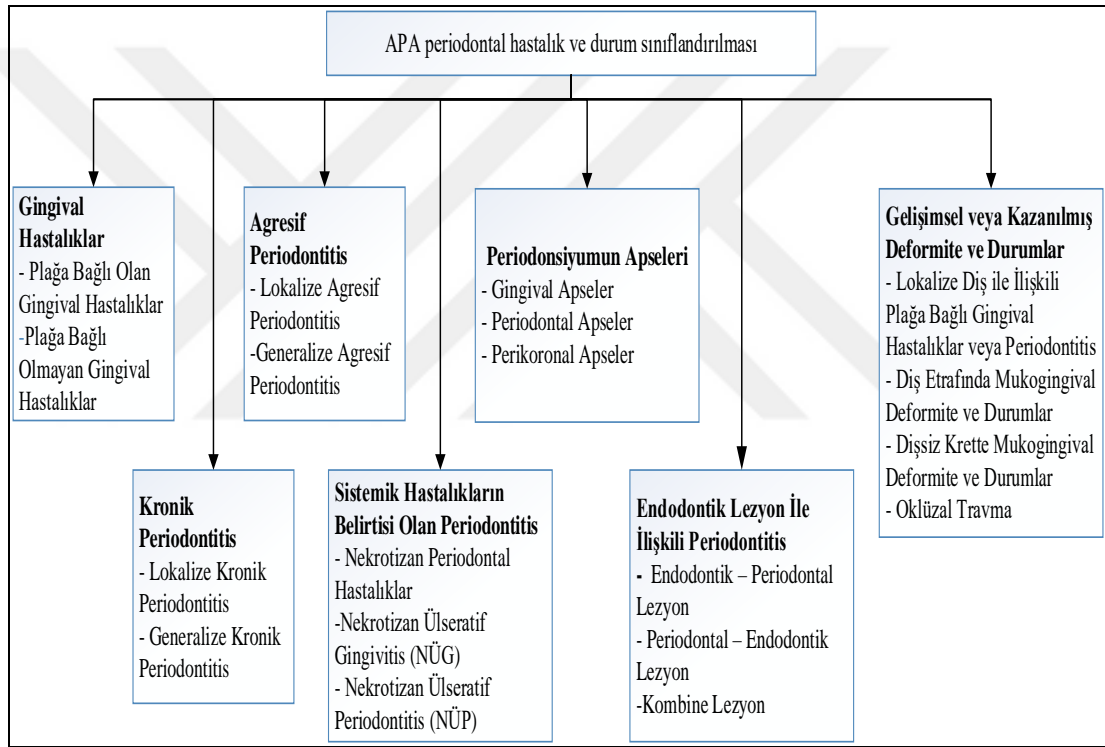
Mikroorganizmaların ve plak ekolojisinin temelde yatan katkılarının yanı sıra inflamatuvar ve konak tepkilerini açıklayan büyük adımlar atılmış olsa da, risk duyarlılığı ve önleme etkinliği ile ilgili hala bilinmeyen çok şey vardır (77).

### **2.2.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması**

Hastalıkların etiyolojisini, patogenezi ve tedavisini düzenli bir şekilde bilimsel olarak inceleyecek bir çerçeve sağlamak için sınıflandırma sistemleri gereklidir. Periodontal hastalıkların etiyopatogeneziindeki kavramlar ve periodontal hastalıklarla ilgili temel anlayışımız geçtiğimiz yüzyıllarda gelişmiş ve önemli ölçüde değişmiştir. Paradigmadaki değişiklikleri her zaman periodontal hastalığın sınıflandırmasındaki kavramsal değişiklikler takip etmiştir. İlk sınıflandırma

sistemleri hastalıkların klinik özelliklerine (1870-1920) dayanmakta iken, daha sonra klasik patoloji kavramları (1920-1970) dikkate alınmış ve şu anda periodontal hastalıkların infeksiyöz etiyolojisi ve konak yanıtı kavramları sınıflandırmanın temelini oluşturmaktadır (1970 -günümüz) (83).

2017 Dünya Çalıştay' nda, Amerikan Periodontoloji Akademisi (APA) ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP)' nun katkılarıyla periodontal hastalık ve durumlar yeniden sınıflandırılmıştır. 1999 yılında yapılan son sınıflandırma güncellenmiş, periodontal hastalık ve durumlar üç ana başlık altında toplanmıştır (84).



**Şekil 2.** 1999 yılında kabul edilen APA periodontal hastalık ve durum sınıflandırılması (84)

**Tablo 2.** 2018 yılında kabul edilen periodontal hastalıkların ve durumların sınıflandırılması (84)

| Periodontal Durumlar ve Hastalıklar | Periodontal Sağlık, Gingival Durum ve Hastalıklar | Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık                 | Bozulmamış Periodonsiyumda Gingival Sağlık  |
|-------------------------------------|---|---|---|
|                                     |   |   |   |
|                                     |   | Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis                   | Sadece Biyofilmle İlişkili Gingivitis<br>Sistemik ya da Lokal Risk Faktörleri ile İlişkili<br>İlaca Bağlı Dişeti Büyümeleri   |
|                                     |   | Dental Biyofilm Kaynaklı Olmayan Gingivitis           | Genetik/Gelişimsel Rahatsızlıklar<br>Spesifik İnfeksiyonlar<br>İnflamatuvar ve İmmün Durumlar<br>Reaktif Durumlar<br>Neoplazmlar<br>Hormonal, Beslenme ve Metabolik Hastalıklar<br>Travmatik Lezyonlar<br>Dişeti Renklenmeleri                  |
|                                     | Periodontitis                                     | Nekrotizan Periodontal Hastalıklar                    | Nekrotizan Gingivitis<br>Nekrotizan Periodontitis<br>Nekrotizan Stomatit  |
|                                     |   | Periodontitis   | Durum; Olayın Şiddetine ve Karmaşıklığına Bağlı (Evre 1,2,3,4)<br>Genişlik ve Yayılıma Göre (Lokalize, Generalize, Molar-İnsizör Yayımlı)<br>Derece; Tedaviye Cevaba Göre, Süreci Belirleyen Kanıtlara ve Risk Faktörlerine Göre (Derece A,B,C) |
|                                     |   | Sistemik Hastalıkların Belirtisi Olarak Periodontitis |   |

**Tablo 2.** 2018 yılında kabul edilen periodontal hastalıkların ve durumların sınıflandırılması (84) (devam)

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| <b>Periodontal Durumlar ve Hastalıklar</b> | <b>Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar</b> | <b>Periodontal Destek Dokuları Etkileyen Sistemik Durumlar veya Hastalıklar</b>  | <p>Periodontal İnflamasyonu Etkileyerek Periodontal Doku Yıkımını Majör Olarak Etkileyen Sistemik Bozukluklar</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Genetik Bozukluklar<ul style="list-style-type: none"><li>○ İmmünolojik Bozukluklar ile Görülen Hastalıklar</li><li>○ Oral Mukoza ve Gingival Dokuları Etkileyen Hastalıklar</li><li>○ Bağ Dokuyu Etkileyen Hastalıklar</li><li>○ Metabolik ve Endokrin Bozukluklar</li></ul></li><li>• Kazanılmış İmmünyetmezlik Hastalıkları</li><li>• İnflamatuvar Hastalıklar</li></ul> |
|  |  | <b>Periodontal Hastalıkların Patogenezini Etkileyen Diğer Sistemik Bozukluklar</b><br>Periodontitisten Bağımsız Olarak Periodontal Dokuların Kaybına Neden Olan Sistemik Bozukluklar | <ul style="list-style-type: none"><li>• Neoplazmlar</li><li>• Periodontal Dokuları Etkileyen Diğer Bozukluklar</li></ul>   |
|  |  | Periodontal Abseler ve Endodontik-Periodontal Lezyonlar  |  |
|  |  | Mukogingival Durumlar ve Deformiteler  |  |
|  |  | Travmatik Okluzal Kuvvetler  |  |
|  |  | Diş ve Protez Kaynaklı Faktörler   |  |

**Tablo 2.** 2018 yılında kabul edilen periodontal hastalıkların ve durumların sınıflandırılması (84) (devam)

|   |  |
|---|--|
| <b>Peri-implant Durumlar ve Hastalıklar</b> | Peri-implant Sağlık                            |
|   | Peri-implant Mukozitis                         |
|   | Peri-implantitis                               |
|   | Peri-implant Yumuşak ve Sert Doku Bozuklukları |

Tarih bize, bir sınıflandırma sistemi doğurmak için çok çaba sarf edildiğini, ancak bunun hızla karşıt ya da yeni fikirler üretmek için yapıldığını öğretmiştir. Genel olarak periodontitisin anlaşılmasına yönelik büyük adımlar atılmış olsa da, etiopatogenezin gerçek doğası konusunda tam bir hedefe ulaşamamıştır. O zamana kadar infeksiyöz etiolojiye dayalı herhangi bir sınıflandırma uygun olmayacaktır. Bu nedenle anlaşılması kolay ve tedavi ihtiyaçlarına dayalı bir sınıflandırma, bu noktada daha etkili olacaktır (85).

Yüzyıllardan beri süre gelen bu sınıflandırma sistemi değişim ve gelişim süreci önümüzdeki yıllarda karşımıza pek çok yenilik sunacaktır.

### 2.2.3. Gingivitis

Gingivitis en yaygın periodontal hastalıktır ve dünya nüfusunun %80' inden fazlasını etkilemektedir (86). Oral hijyen alışkanlıklarının bırakılması sonrası 10-20 gün arasında ortaya çıkan, dişeti dokularının bakteriyel plak birikimine karşı oluşturduğu, geri dönüşebilen lokal infeksiyonel bir hastalıktır (87, 88). Periodontal hastalık için bakteri varlığı zorunlu olsa da pek çok doku hasarı inflamatuvar belirteçler ve serbest radikallerden kaynaklanmaktadır (89). İnflamatuvar medyatörlerin varlığı koruyucu bir bariyer olan epitel fonksiyonunu olumsuz etkilemektedir. İnflame dişeti dokusu histolojik olarak incelendiğinde ülsere epitel gözlenmektedir. Ülsere epitelin tamiri epitel hücrelerinin rejeneratif ve proliferatif aktivitesine ve doku yıkımına neden olan ajanların uzaklaştırılmasına bağlıdır (90). Gingivitisin klinik bulguları arasında renk değişikliği, ödem, spontan veya

sondalamada kanama, bıçak sırtı formunun ve pürüklülüğün kaybolması yer alır. Gingivitisde ataçman kaybı yoktur ve radyografta görüntü vermez (91).

Gingivitisin patogeneğinde, birbirini takip eden ve her birinin ayrı karakterde olduğu dört evre tanımlanır.

**a) Başlangıç Lezyonu:** Dental plak birikiminin başlangıcından sonraki 2-4 gün arasında ortaya çıkar. Lezyon subkliniktir, sadece histolojik olarak tespit edilmektedir. Plak birikimiyle birlikte birleşim epiteline komşu damar duvarlarında belirgin değişimler oluşur (87). Nötrofil infiltrasyonu sonucunda konakta akut inflamatuvar cevap başlar (92).

**b) Erken Lezyon:** Plak birikimini takiben 4-7 gün sonra ortaya çıkar. Artan inflamasyon sonucunda kapiller proliferasyon ve buna bağlı eritem meydana gelir. Sondalamada kanama ortaya çıkar ve klinik olarak gingivitis tablosu gelişir. Birleşim epiteli altındaki bağ dokusu primer olarak polimorfonükleer lökositler (PMNL) i içerirken lenfositler ve makrofajlarda artış gözlenir. Bu lenfositlerin de %75' ini T hücreleri oluşturur (82).

**c) Yerleşmiş Lezyon:** Plak birikiminin başlangıcından sonraki 14-21. günler civarında ortaya çıkar. Bu lezyon kronik gingivitis olarak ifade edilir. Bu aşamada venöz dolaşım bozulur. Dişetinde renk değişikliği meydana gelir. Primer olarak plazma hücreleri baskındır (93). Yerleşmiş lezyonda kolajen yıkımı devam etmesine rağmen kemik yıkımı gözlenmez (94).

**d) İlerlemiş Lezyon:** Yerleşmiş lezyon ile aynı hücresel yapılanma ve özelliklere sahip olmasına rağmen esas fark ataçman ve kemik kaybı oluşmasıdır. Yerleşmiş lezyon yıllarca sürebilir, kendiliğinden kaybolabilir veya ilerlemeden stabil kalabilir. Bu durum başarılı bir konak savunmasına örnek gösterilebilir. Ancak lezyon ilerlemeye devam ederse ilerlemiş lezyon olarak adlandırılan periodontitise dönüşebilmektedir (73). Gingivitisten periodontitise geçiş olarak tanımlanan bu lezyonda T hücreleri yerini B hücrelerine bırakır (95).

Periodontal hastalığın en yaygın şekli olan gingivitis, doğrudan diş kaybına neden olmamakla birlikte, tedavisi periodontitisi önlemek için önemlidir (96).

#### 2.2.4. Periodontitis

Periodontitis, dişin destek dokularında inflamasyona, ilerleyen ataçman ve kemik kaybına neden olan infeksiyöz bir hastalıktır. Periodontal cep oluşumu ve/veya dişeti çekilmesi ile karakterizedir (97). Periodontitiste inflamasyonun ilerleyişi kronik ve yıkıcıdır. İnflamatuvar hücre infiltratına makrofajlar ve plazma hücreleri hakimdir (98).

Periodontal sağlık bakteri popülasyonunun konakçı ile bir arada bulunduğu ve her iki dokuda da onarılamaz bir hasarın olmadığı bir denge durumudur. Bu dengenin kaybı periodonsiyumda bağ dokusunun yıkımına ve periodontitis gelişimine neden olmaktadır (99). Kronik periodontitis hastalığının en sık görülen formu olarak kabul edilmektedir. Başlangıcı her yaşta olabilirken, en fazla yetişkinlerde tespit edilir. Hastalığın prevelans ve şiddeti yaşla beraber artar (83). Periodontitis tüm dişleri aynı oranda etkilememektedir. Hastalık gelişimi sırasında lokalize alevlenmeler ve ara sıra meydana gelen remisyonlar görülmektedir (95). Periodontitis gelişimi, genetik yatkınlık tarafından yönetilen ve tip 2 DM, sigara kullanımı, beslenme, psikolojik stres gibi pek çok sistemik ve lokal hazırlayıcı faktöre bağlı olan bir süreçtir. Periodontitis için en önemli risk faktörü gingival marjinde plak biyofilminin akümüülasyonudur. Bu durum da disbiyozise, yıkıcı konak inflamatuvar immün cevabın başlamasına neden olmaktadır. Bu nedenle periodontal hastalığın önlenmesinde plağın uzaklaştırılması ve kontrolü önem taşımaktadır (100).

Mikrobiyal türler çoğalıp akut yanıtta veya defektif immün cevaptan dolayı elimine edilemediğinde inflamatuvar reaksiyon uzamakta ve periodontal inflamasyon kronik hale gelmektedir. Bu durum patojenlerin hayatta kalması için besin kaynağı oluşturmaktadır. Kronik ve ilerleyen periodontal hastalık çözülemeyen inflamasyon, fibrozis ve fonksiyon kaybıyla karakterizedir. Bu faz lineer değildir ve episodik bir patern izlemektedir. Bu durum çözülmez ise alveoler kemik ve periodontal ligament hasarına bağlı olarak bağ doku ataçmanı apikale göç eder. Sürekli gelişip organize olan biyofilm çok sayıda farklı bakteri toplulukları barındırır (101).

Subgingival plaktan izole edilen gram (-) basil ve hareketli bakterilerin periodontal hastalığın başlaması, ilerlemesi ve aktif doku yıkımı ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (102). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.

*actinomycetemcomitans*) çeşitli *Bacteroides* ve *Porphyromonas* türleri, *Wolinella recta* ve *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) gibi spesifik bazı bakterilerin özel virülans faktörlerine sahip oldukları ve periodontitise has doku yıkımından sorumlu oldukları bilinmektedir (103).

#### **2.2.4.1. Periodontitis Tedavisi**

Günümüzde periodontal tedavinin amacı periodontal dokulardaki inflamasyonun ortadan kaldırılması, mevcut patojenik mikrofloranın sağlıklı mikrofloraya dönüştürülmesi, oluşan periodontal yıkımın tamiri ve/veya rejenerasyonu ile dentisyonun sağlıklı duruma geri döndürülmesi ve hastaya göre belirlenmiş aralıklarla idame periodontal tedavi ile hastalığın nüksünün önlenmesidir (104).

Periodontal tedavi 4 ana fazda ele alınmaktadır:

- Sistemik faz (Bu fazda hedef sistemik hastalıkların oluşturduğu inflamasyon durumunu kontrol altına alıp periodontal doku yıkımı üzerine olan etkilerini ortadan kaldırmaktır. Bu amaçla hastalar diyet, kilo kontrolü ve sigarayı bırakma protokolleri hakkında bilgilendirilir. Fiziksel egzersizlerine yönelik tavsiyeler verilir. Bu aşamada atlanmaması gereken bir başka konu ise hastaların psikolojik açıdan da değerlendirilmeleridir) (105).
- Cerrahi olmayan periodontal tedavi fazı
- Cerrahi periodontal tedavi fazı
- Destekleyici periodontal tedavi fazı ( idame periodontal tedavi fazı) dır.

Cerrahi olmayan periodontal tedavi tek başına bir tedavi yöntemi olmakla birlikte diğer tedavi fazlarının da temelini oluşturmaktadır (106). Cerrahi olmayan periodontal tedavi kapsamında hastanın periodontal hastalığı konusunda bilgilendirilmesi, ağız hijyen eğitiminin verilmesi, diş yüzeyi temizliği, kök yüzeyi düzleştirilmesi ve lokal etiyolojik faktörlerin ortadan kaldırılması işlemleri yer alır (107). Plak ve diştaşı uzaklaştırılarak biyolojik reataçman oluşması için ortam sağlanır (108). Tedavi sonucunda kök yüzeyini örten eklentilerin uzaklaştırılmasıyla biyofilm mikroorganizmalarının sayısı azalır ve biyofilmin ekolojisi bozulur.

Böylece konak, mikroorganizmalarla daha kolay başa çıkabilir ve yumuşak dokudaki inflamatuvar değişikliklerin azalması sonucunda elde edilen cep derinliği (CD) nde azalma ile hasta dentogingival alandaki mikrobiyal rekolonizasyonu daha iyi kontrol edebilecek hale gelir (104). Plak ve diş taşı mine üzerine yüzeysel tutunup penetre olmaz. Bu nedenle sadece mine yüzeyinden plak ve diş taşının kaldırılması ile pürüzsüz ve temiz bir yüzey oluşturmak tek başına yeterli olmaktadır (109). Kök yüzeyi için ise yıllar içerisinde farklı görüşler öne sürülmüştür. 1970 ve 1980' lerde bakteriyel endotoksinlerin sementin içerisine penetre oldukları düşüncesine dayanarak kontamine kök yüzeylerinin agresif olarak düzleştirilmesi görüşü hakimdi (110). Daha sonraları yapılan deneysel çalışmalarda endotoksinlerin sement içerisine tam penetre olmayıp yüzeye gevşek olarak bağlandıklarının gösterilmesiyle kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemleri, biyofilm ve diş taşının etkin bir şekilde uzaklaştırıldığı en az seviyede sement dokusunun kaldırılmasını amaçlamıştır (111, 112). Bu nedenle günümüzde kök yüzeyi düzleştirilmesi sıklıkla kök debridmanı olarak anlaşılmaktadır.

Günümüze kadar hastalar 3 farklı başlangıç periodontal tedavi yaklaşımı ile tedavi edilmiştir.

**Konvansiyonel başlangıç periodontal tedavi:** Her kadranın diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesinin 1 veya 2 hafta arayla farklı seanslarda yapıldığı en eski başlangıç periodontal tedavi yöntemidir (113).

**Tüm ağız dezenfeksiyon başlangıç periodontal tedavi:** Periodontal tedavi sonrası azalan mikroorganizmaların, rezidüel periodontal ceplerden, tükürükten, bukkal epitel, dil yüzeyi, ağız tabanı gibi diğer bölgelerden kaynaklanarak rekolonize olmaları ile hastalığın rekürrensı söz konusu olabilmektedir (114). Bu kontaminasyonu önlemek amacıyla tüm ağız dezenfeksiyon kavramı ortaya atılmıştır. Bu yöntemde periodontal patojenlerin 24 saat içinde eliminasyonu veya baskılanması söz konusudur. Aynı zamanda tüm periodontal ceplerin, dil yüzeyinin ve tüm ağız boşluğunun lokal antibakteriyel ajan olan klorheksidin ile dezenfeksiyonu da sağlandığından periodontal ceplerin rekolonizasyonu geciktirilmektedir. Tüm ağız dezenfeksiyon başlangıç periodontal tedavide seanslardan sonra %1' lik klorheksidin jelle dil yüzeyi dil kazıyıcısıyla 60 saniye

kazınır, %0.2' lik klorheksidin solüsyonu ile bir dakika boyunca iki kez gargara yaptırılır, %0.2' lik klorheksidin spreyle farinks dezenfekte edilir (115).

**Tüm ağız başlangıç periodontal tedavi:** Klorheksidin veya başka bir antimikrobiyal ajan kullanılmaksızın 24 saat içinde 2 seansta uygulanan tedavidir (116).

Yapılan çalışmalarda tüm ağız dezenfeksiyon tedavi yaklaşımı, her yarım çenede birer hafta arayla gerçekleştirilen klasik cerrahi olmayan periodontal tedavi ile karşılaştırmıştır ve sonuçları tüm ağzın tek seferde dezenfeksiyonunun, her yarım çenede birer hafta ara ile gerçekleştirilen diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesinden oluşan klasik periodontal tedaviden anlamlı derecede daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir (115, 117). Klorheksidinin elde edilen başarılı tedavi sonuçları üzerinde önemi bir role sahip olup olmadığını incelemek amacıyla yapılan değerlendirmelerde her iki grup arasındaki farkın oldukça az olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, her yarım çeneye uygulanan diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi işlemlerine kıyasla, 24 saat içerisinde yapılan tüm ağız dezenfeksiyon veya dezenfeksiyonsuz diş yüzeyi temizliği işlemleri ile daha iyi klinik iyileşme ve daha başarılı patojen mikroorganizma eliminasyon sonuçları elde edilmiştir. Bu başarılı sonuçların klorheksidinin yararlı etkisinden ziyade, tüm ağzın aynı gün içinde tedavi edilmesinin bir sonucu olduğu kararına varılmıştır (116, 117). Hasta açısından da daha az seans sayısı içermesi daha iyi tolere edilebilir olarak değerlendirilmiştir (118).

Cerrahi olmayan periodontal tedavi, periodontitis tedavisinde en önemli aşamadır. Yapılan çalışmalar, başlangıç periodontal tedavi sonrasında sondalamada kanamanın azaldığı, subgingival bölgede inflamasyonun çözüldüğü, sondalanabilir CD' nin azaldığı ve hastalık ilerlemesinin durduğunu göstermektedir (119-122).

Başlangıç periodontal tedavi 6 mm' ye kadar olan periodontal ceplere uygulandığında inflamasyon azalmakta ve CD sığlaşmaktadır. 6 mm' yi aşan ceplerde ise her zaman kesin başarı sağlanamadığı, kök anatomisi, furkasyon tutulumu varlığı, kemik defekti morfolojisi, dişlerin çene arkı içindeki pozisyonu, diş restorasyonları ile hekimin bilgi ve becerisi gibi faktörlerin tedavi prognozunu

etkilediği bilinmektedir (123, 124). Ancak tedavinin başarısı sadece hekime bağlı değildir. Hastanın günlük ağız bakımını doğru yapabilmesi de çok önemlidir. Doğru fırçalama ve arayüz temizliği ile oluşan mikrobiyal dental plak düzenli olarak uzaklaştırılmalıdır (125). Günümüzde periodontal tedavide lazerler ve antimikrobiyal ajanlar da kullanılabilir ancak bu ek tedaviler doğru bir mekanik periodontal tedavi ile birlikte kullanıldığında fayda sağlamaktadır (126).

### **2.2.5. Periodontal Hastalıklarda Risk Faktörleri**

Periodontal hastalıkların başlaması ve ilerlemesinde, plak ve konakçı savunma sistemine ek olarak tanınan bazı yatkınlık faktörleri ve spesifik risk faktörleri üzerine çalışmalar yapılmıştır (127, 128).

Periodontal yıkım etiyolojisinde diş yüzeyleri ve dentogingival birleşimde plak akümülasyonu esas başlatıcı ajan olduğu için plak birikimini arttıran her türlü lokal etken hastalığın gelişim ve ilerleyişine neden olmaktadır (129). Diş taşı, subgingival alana doğru aşırı uzanan restorasyon kenarları, subgingival alana ilerleyen çürük lezyonları, taşkın dolgular, uyumsuz restorasyon kenarları, ataçman ve kemik kaybına bağlı olarak açığa çıkan furkasyon bölgeleri, kök yüzeyindeki oluk ve konkaviteler periodontal hastalıkların lokal risk faktörleri olarak sayılabilir (130).

Konağa ait sistemik risk faktörleri ise epidemiyolojik çalışmalar ile tanımlanmıştır (131). Periodontitisin ilişkili olduğu sistemik durumlar arasında KVH, DM, obezite, metabolik sendrom, osteoporoz, düşük diyet kalsiyum ve D vitamini eksikliği gibi hastalıklar ile romatizmal hastalıklar sayılabilir (132). DM ve periodontal hastalık arasında çift yönlü bir ilişki bulunmaktadır (133). Diyabetik hastalarda, DM olmayan bireylere göre periodontal infeksiyonlar sıktır. Periodontal hastalık gelişmi ve ilerleyişi daha hızlı ve şiddetli olmaktadır (134). Obezitenin, insülin direnci ve kronik inflamasyon da dahil olmak üzere birçok metabolik durumla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Metabolik sendromun nedeni tam olarak anlaşılamasa da, insülin direnci ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Metabolik sendrom için risk faktörleri arasında yaş, ırk, obezite, DM, hipertansiyon, KVH ve polikistik over sendromu sayılabilir. Metabolik sendrom tanımlanan kişilerde sistemik inflamatuvar yanıt daha şiddetli seyretmektedir (135). Postmenapozal dönemde

östrojen seviyesi ve alveol kemik yoğunluğu değişimi arasında bir ilişki olduğu, osteoporozun alveol kemiği trabeküllerini zayıflatarak yıkıma karşı koymasını engellediği bildirilmektedir (136, 137). Çeşitli çalışmalar osteoporozu önlemek veya tedavi etmek için kullanılan kalsiyum ve D vitamini takviyelerinin periodontitis üzerine yararlı etkileri olduğunu göstermektedir (138).

Kişisel risk faktörleri arasında cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı yer almaktadır. Erkeklerde periodontal hastalık riski kadınlara göre yüksektir (135). Uzun yıllar sigara kullanımının, periodontal hastalık ve diş kaybı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (139). Alkol kullanımında ise hastalığın şiddeti doza bağımlı bir şekilde etkilenebilmektedir (140).

Periodontal hastalık ile psikolojik stres arasında da bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Özellikle de emosyonel stresin akut nekrotizan ülseratif gingivitis (ANUG) üzerinde etkisinin olduğu iddia edilmektedir. Ayrıca genetik faktörler de periodontal hastalık gelişiminde önemli rol oynayabilmektedir (141). Klinisyenler hastalık oluşması potansiyel bireylere, periodontal hastalığın önlenmesi veya tedavi yönetimine yardımcı olmak amacıyla farklı tavsiyelerde bulunabilmektedir (135). Periodontal hastalık ve sistemik hastalık arasındaki çift yönlü ilişki hastaya anlayabileceği ölçüde anlatılmalı, buna göre yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir.

### **2.3. Kardiyovasküler Hastalık ve Periodontal Hastalık İlişkisi**

Kardiyovasküler hastalıklar için tanımlanan risk faktörleri hastalığın klinik ve epidemiyolojik özelliklerini tamamen açıklayamamaktadır. Yüzyıldan fazla bir süre önce oral sepsis ve diş çekimleri, infektif endokardit nedenleri olarak öne sürülmüştür (142). Yirminci yüzyılın ortalarına gelindiğinde ise destekleyici bilimsel kanıtların eksikliği, sistemik hastalıkların bir nedeni olarak ağız hastalığına odaklanmayı geri plana atmıştır. Bu odak 20 yıl önce, kronik periodontal hastalıklar ve aterosklerotik vasküler hastalık arasında potansiyel bir bağlantı olduğuna dair raporlardan sonra yeniden canlanmıştır (143, 144). 1989 yılında periodontitis ve koroner kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada yakın zamanda MI geçmişi olan hastalarda, sağlıklı kontrollere göre

anlamli derecede yuiksek kombine cürük, periodontitis, periapikal lezyonlar ve perikoronit düzeyleri olduğu rapor edilmiştir (145).

Periodontal hastalıklar ile KVH arasındaki ilişkinin araştırıldığı birçok çalışmada yaş, cinsiyet, DM, kolesterol seviyeleri, kan basıncı, obezite, sigara içme durumu, beslenme alışkanlıkları, ırk / etnik köken, eğitim ve sosyoekonomik durum gibi birçok risk faktörü ile ilgili düzenleme yapıldıktan sonra bağlantının çift taraflı pozitif olduğu bildirilmiştir (146, 147). Periodontal hastalık ve KVH' ler birçok ortak faktör içeren multifaktöriyel inflamatuvar durumlardır ve patogeneizde en önemli ilişkinin inflamasyonun hastalıkların ilerlemesi üzerindeki etkisi olduğu belirtilmektedir (148). Ancak periodontal hastalıklar ile KVH arasındaki ilişkiyi araştıran epidemiyolojik çalışmalarda birbiri ile çelişen sonuçlar da bulunmuştur. Bazı araştırmalar periodontal hastalıkların KVH için bir risk faktörü olduğunu bildirmiş (147, 149-152), bazıları ise periodontal hastalık ile KVH arasında bir bağlantı olmadığını belirtmişlerdir (153).

Kardiyo vasküler hastalık için bağımsız risk faktörü olan mikrobiyal ve periodontal infeksiyonlar arasındaki ilişkiyi gösteren biyolojik mekanizmalar tamamiyle anlaşılamamış ve ilişki henüz tam anlamıyla kurulamamıştır (99). Bununla birlikte literatürde KVH ve periodontal hastalığın arasındaki olası ilişkiyi açıklayan birkaç hipotez ortaya konulmuştur. Periodontal patojenlerin oluşturduğu infeksiyon ve inflamatuvar cevabın KVH oluşumundaki rolü direkt veya indirekt mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir (154).

### **2.3.1. Direkt Mekanizma**

Yetişkin oral florasında milyonlarca bakteri bulunmaktadır (155). Periodontal bakteri ve bakteri ürünlerinin periferel dolaşıma geçip, sırasıyla endotel disfonksiyonuna, inflamasyona ve ateroskleroza sebep olabilecekleri vurgulanmıştır (156). Oral kökenli bakteriyemi, genellikle çiğneme ve diş fırçalama sırasında meydana gelir. Periodontitisli bireylerde diş fırçalama veya çiğneme gibi günlük davranışlar bile bakteriyemiye neden olabilmektedir (149, 157). Tedavi edilmeyen periodontitise sahip kişiler bu süreci yıllarca, gün içinde birçok kez yaşarlar böylece

periodontitis mevcudiyetinde bakteriyeminin yoğunluk ve sıklığı artar. Sonuç olarak tekrarlayan bakteriyemi vasküler endotelde hasara neden olabilmektedir (158).

1999' dan beri çalışmalarda aterosklerotik lezyonlarda çeşitli oral bakteriler tespit edilmiştir (159). Yapılan bir çalışmada ise aterosklerotik plakların %100' ünde *Porphyromonas gingivalis* (*P. Gingivalis*), %84' ünde *F. nucleatum*, %48' inde *Tanerella Forsythia* (*T. Forsythia*), yaklaşık %28' inde *Chlamydomphila pneumoniae* (*C.Pneumoniae*), yaklaşık %4' ünde *Helicobacter Pylori* (*H. pylori*) ve *Haemophilus İnfluenzae* (*H. influenzae*) gözlenmiştir (160). Literatürde sıklıkla *P.gingivalis* üzerinde durulmaktadır. *P.gingivalis*' in proteolitik enzimleri protrombin, ve trombotik eğilimi artırmakta ve ayrıca trombosit agregasyonu, hiperkoagülasyon ve trombüse yol açabilmektedir (161).

Periodontal patojen yükünün doğrudan değerlendirildiği başka bir çalışmada ise artmış patojen yükünün, klinik koroner kalp hastalığı varlığıyla pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiştir (162).

İntima-media kalınlaşması ile ölçülen karotis aterosklerozunun değerlendirildiği başka bir çalışmada ise geleneksel risk faktörleri için ayarlama yapıldıktan sonra karotis aterosklerozunun, patojenitesi yüksek periodontal bakterilerin varlığı ile arttığı bildirilmiştir (145). Ateroskleroz ile bu ilişki, dört etiyolojik periodontal patojene (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythensia* ve *Treponema denticola*) özgüdür. Toplamda bilinen 11 periodontopatojenin değerlendirildiği bir çalışmada, artan ateroskleroz ile kontrol bakteri grubu arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır (163, 164). Bu sonuçlar, periodontal infeksiyonların ateroskleroza olası katkı rolünün bugüne kadarki en doğrudan kanıtıdır.

### 2.3.2. İndirekt Mekanizma

Bu hipoteze göre inflamasyona bağlı olarak dolaşımdaki sitokin seviyesi artar, vasküler endotelyal hasar oluşur ve bu da ateroskleroza yol açar (165). Periodontal patojenler kaynaklı lipopolisakkaritler (LPS) bakteriyemi sonrasında endotel üzerine direkt etki gösterebildikleri gibi; C-reaktif protein (CRP), IL-1, IL-6, tümör nekrotizan faktör (TNF)- $\alpha$  ve prostoglandin (PG) E2 gibi çeşitli medyatörlerin

salınımına da neden olarak inflamatuvar hücre birikimini sağlamaktadır (166, 167). Sistemik inflamasyonu ölçme konusunda çalışılmış en geçerli belirteç CRP' dir. Daha önce KVH geçmişi olmayan kişilerde yapılan bir çalışmada, yüksek CRP düzeyinin, MI, inme, periferel arter hastalıkları ve ani kalp krizi gibi vasküler hastalıkların önde gelen bir belirteci olduğu bildirilmiştir (168). Vücutta sistemik inflamasyona bağlı olarak artış gösteren CRP, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 gibi inflamatuvar belirteçler, benzer şekilde periodontal inflamasyonda da artış gösterir (169).

Periodontal hastalık ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi gösteren, olası bir mekanizma da “moleküler benzerlik” tir. Moleküler benzerliğin doku patolojisi ya da otoimmuniteye yol açan T ya da B hücrelerinin çapraz aktivasyonunu üreten yabancı ya da kendi peptitleri arasındaki benzer sekanslardan kaynaklandığı düşünülmektedir (170). Bu hipotezde, ateroskleroz gelişiminin bakteriyel ısı şok proteinlerine (HSP) karşı bağışıklık tepkisi ile tetiklendiği vurgulanmaktadır. İnfeksiyon sırasında, bağışıklık sistemi kendi HSP' si ve bakteriyel HSP arasındaki farkı tespit edemeyebilir. Kendi HSP' lerine duyarlı hale gelen T hücreleri aktive edilebilir ve bakteriyel HSP' lere karşı antikor üretilebilir, süreç benzer antijenik yapılar nedeniyle bir otoimmün tepkiye neden olabilir. Bulgular *P.gingivalis* HSP' sinin kanda dolaştığını ve sonunda endotel ile çapraz reaksiyona girdiğini gösterir niteliktedir (156).

#### **2.4. Periodontal Tedavinin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkisi**

Periodontal tedavinin KVH riskini veya komplikasyonlarını değiştirip değiştirmediği henüz kesinleşmemiştir. Yayınlanan çalışmaların çoğunda, farklı periodontal tedavi biçimlerinin sistemik inflamasyon belirteçleri veya subklinik KVH belirteçleri üzerindeki etkileri incelenmiştir (171).

Periodontal tedavinin CRP, IL-6 ve TNF- $\alpha$ ' nın da dahil olduğu akut faz belirteçlerinin seviyelerinde meydana getirdiği değişikliklerin değerlendirildiği bazı çalışmalarda periodontal tedavi sonrasında bu medyatörlerin serum seviyelerinde azalma gözlemlendiği (172-174); bazı çalışmalarda ise bu çalışmaların aksine,

periodontal tedavi sonrası akut faz reaktanlarının serum seviyelerinde değişiklik gözlenmediği bildirilmiştir (175, 176).

İnflamatuvar belirteçler dışında periodontal tedavinin lipid profilleri üzerine olan etkileri de farklı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Sistemik olarak sağlıklı bireylerde periodontal tedaviyi takiben iki ay sonra serum lipid profilinin değerlendirildiği bir çalışmada; plazma trigliserid, TK, LDL ve HDL düzeylerinde azalma gözlenmekle birlikte, özellikle plazma TK ve LDL düzeylerindeki azalmanın anlamlı olduğu belirtilmiştir (177).

Hiperkolesterolemili bireylerde periodontal tedavinin trigliserid, TK, LDL, VLDL ve HDL gibi metabolik parametreler üzerine etkisini değerlendirildiği bir çalışmada tedavi sonrası 3. ayda yapılan analizlere göre TK ve LDL seviyelerinde önemli azalmalar meydana gelmiş, periodontal tedavinin hiperlipideminin metabolik kontrolü üzerine yararlı etkileri rapor edilmiştir (178).

Hiperlipidemili ve kronik periodontitis tanısı konulmuş hastalara uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 3 aylık dönemdeki lipid parametrelerindeki değişimlerinin kıyaslandığı bir başka çalışmada ise antilipemik tedaviye ilave olarak uygulanan periodontal tedavinin TK ve LDL seviyelerinde antilipemik tedavi öncesine göre oldukça anlamlı bir düşüşe neden olduğu bildirilmiştir (179). Bulgular, periodontal tedavinin sistemik inflamasyon belirteçlerinde azalmaya ve aterojenik lipid seviyelerinde olumlu değişikliklere sebep olabileceğini göstermektedir.

## 2.5. Omega-3 Yağ Asitleri

Yağ tüketiminin yaşamın devamı için gerekli olduğu ilk kez 1929 yılında yağsız diyet verilen farelerde büyüme geriliği, hastalık ve ölümün meydana geldiği bir çalışmada bildirilmiştir (180). Organizmada sentezlenemeyen, dışarıdan besinlerle alınması gereken, alınmadığı zaman yetersizlik sonucu kendine özgü semptomlara neden olan yağ asitlerine esansiyel yağ asidi (EYA) denir. EYA, insan ve diğer memeliler için gerekli olan ÇDYA' dır (181).

Vücutta  $\omega$ -3 ve  $\omega$ -6 olmak üzere iki çeşit EYA bulunmaktadır.  $\omega$ -3 serisi 18 karbon ve üç çift bağ içeren  $\alpha$ -linolenik asitten (ALA, 18:3),  $\omega$ -6 serisi ise 18 karbon

ve iki çift bağ içeren linoleik asitten (LA, 18:2) köken alır. Linoleik yağ asidi kanola, soya fasülyesi, mısır ve ayçiçek yağı gibi birçok bitki tohumu ve bitkisel yağlarda; ALA yağ asidi ise keten, chia gibi bitkilerin tohumlarında ve deniz ürünlerinde bulunmaktadır. LA ve ALA' nın yiyeceklerle alınması durumunda memelilerde sentezlenemeyen LA' dan elongasyon ve desatürasyon sonucu  $\omega$ -6 yağ serisi olan araşidonik yağ asidi (AA, 20:4), ALA' dan ise eikosapentaenoik asit (EPA, 20:5), dokozapentaenoik asit (DPA, 22:5) ve dokozaheksaenoik asit (DHA, 22:6) gibi  $\omega$ -3 serisi yağ asitleri sentezlenmektedir (182). ALA' dan sentezlenen EPA ve DHA büyüme ve normal hücrel işlevler için elzem besin öğeleridir.

Omega-3 yağ asitlerinin önemi 1970' li yıllarda Grönland eskimoları üzerinde yapılan araştırmalarda fark edilmiştir. Geleneksel besinleri yüksek oranda yağ içermesine rağmen, eskimoların kalp ve romatizmal hastalıklar, astım ve endüstriyel ülkelerde sıklıkla görülen pek çok hastalığa karşı dirençli oldukları gözlenmiştir (183). Bunun nedeninin doymamış yağları içeren balık etleri ve deniz memelilerinin yağlarını yaygın olarak tüketmeleri olduğu ileri sürülmüştür (184).

Diyetteki LA ve ALA' nın doku  $\omega$ -3 ve  $\omega$ -6 ÇDYA düzeylerini korumada önemli roller oynadığı tespit edilmiştir. Antiinflamatuvar ve proinflamatuvar eikosanoidlerin üretiminde  $\omega$ -6 ve  $\omega$ -3 ÇDYA' ların rekabet eden rolleri nedeniyle, sağlığı korumak için bu yağ asitlerinin dengeli alınması gerekmektedir. Sağlık yararları için önerilen  $\omega$ -6/  $\omega$ -3 yağ asidi oranı 1:1-2:1'dir (182). Mevcut batı diyeti (185),  $\omega$ -3 yağ asitleri bakımından nispeten yetersiz olup;  $\omega$ -6 yağ asitleri bakımından (10-20: 1) çok yüksektir (186).

Omega-6/omega-3 yağ asitlerinin dengesi, yaşam döngüsü boyunca homeostazın, normal gelişimin ve ruh sağlığının korunmasında önemli bir belirleyicidir. Günümüz batı diyetlerinde bulunan aşırı miktarda  $\omega$ -6 ÇDYA ve çok yüksek  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 oranı; KVH, kanser, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar dahil birçok hastalığın patogenezi teşvik eder ve normal beyin gelişimini engeller. Eski çağlardan günümüze kadar gelen dönemde diyet içeriği değişmiş ve  $\omega$ -3 içeriği fazla olan gıdaların tüketimi modern tarımla birlikte yerini  $\omega$ -6 içeriği yüksek gıdalara bırakmıştır. Günümüz batı diyeti, yüksek  $\omega$ -6 ve düşük  $\omega$ -3 yağ asidi alımı ile karakterize edilirken, insan genetik profilinin olduğu paleolitik dönemde,  $\omega$ -6 ve  $\omega$ -

3 yağ asitleri arasında bir denge vardı. Bugün insanoğlu, genetik yapımızın seçildiği ortamdan farklı bir beslenme ortamında yaşamaktadır. Bu nedenle diyet evrimsel anlayışla tutarlı olması için  $\omega$ -6 ve  $\omega$ -3 yağ asitleri açısından dengelenmelidir. Bu denge  $\omega$ -6 yağ asitleri bakımından zengin yağların alımını azaltarak ve  $\omega$ -3 'lerden zengin yağların alımını arttırarak sağlanabilir. Beyindeki  $\omega$ -6 ve  $\omega$ -3 yağ asitlerinin oranı 1:1 ile 2:1 arasındadır ve bu yapılan çalışmaların evrimsel yönlerinden elde edilen verilerle uyumludur. Bu nedenle sağlık için hedef oran 1:1 ile 2:1 olmalıdır (187).

### 2.5.1. İnflamasyonda Araşidonik Asit Metabolizması

İnflamasyon, enfeksiyona karşı konağın savunma mekanizması olarak tanımlanır ve patojenlerin ortadan kaldırılması ile başlayan süreci, dokuların onarımı ile devam ettirerek vücutta infekte olmuş yapıların homeostazını sağlar (188). İnflamatuvar süreç antiinflamatuvar sitokinlerin salgılanması, proinflamatuvar sinyallerin engellenmesi ve inflamatuvar medyatörlerin bağlanacağı reseptörlerin kayba uğramasını içeren çeşitli mekanizmalar ile düzenlenebilir (189). Lipit kaynaklı EYA türevlerinden oluşan eikozanoidler inflamatuvar yanıtta rol oynamaktadır (190). ÇDYA' dan biri olan ve hücre membran fosfolipidlerinin bir komponenti olarak bulunan AA, PG' leri, tromboksanları ve lökotrienleri (LT) içeren eikozanoidlerin öncüsüdür (191). Eikozanoidler, ÇDYA' nın oksijenli metabolitleri olup vücuttaki tüm ana yollarda tanımlanır ve birçok temel fizyolojik reaksiyona katılırlar. Aynı zamanda eikozanoidler memelilerin tüm doku ve vücut sıvılarında bulunup fizyolojik süreçte, hastalıklarla savaşmada önemli rollere sahiptir. Memelilerdeki eikozanoidlerin sentezi AA' dan siklooksijenaz (COX), LOX ve sitokrom p-450 yolları ile gerçekleşir (192).

Prostaglandinler, membran ÇDYA metabolizmasından türetilen biyoaktif lipidlerdir ve hücre bölünmesi, immün yanıtlar ve yara iyileşmesi dahil olmak üzere bir dizi biyolojik süreçte önemli rol oynarlar. Sentezlandıkları yerlere yakın etki gösterirler ve kısa ömürlüdürler (193). PG' ler COX yolu ile oluşurlar ve 10 alt sınıfa sahiptirler; bunlardan D, E, F, G, H ve I inflamasyonda en önemli olanlardır (194). Her bir grup çok sayıda alt gruplar içerir ve PGE1, PGE2, PGF1 vb. şekilde isimlendirilirler. İnsan vücudunda en fazla bulunan primer PG ise PGE2' dir (193).

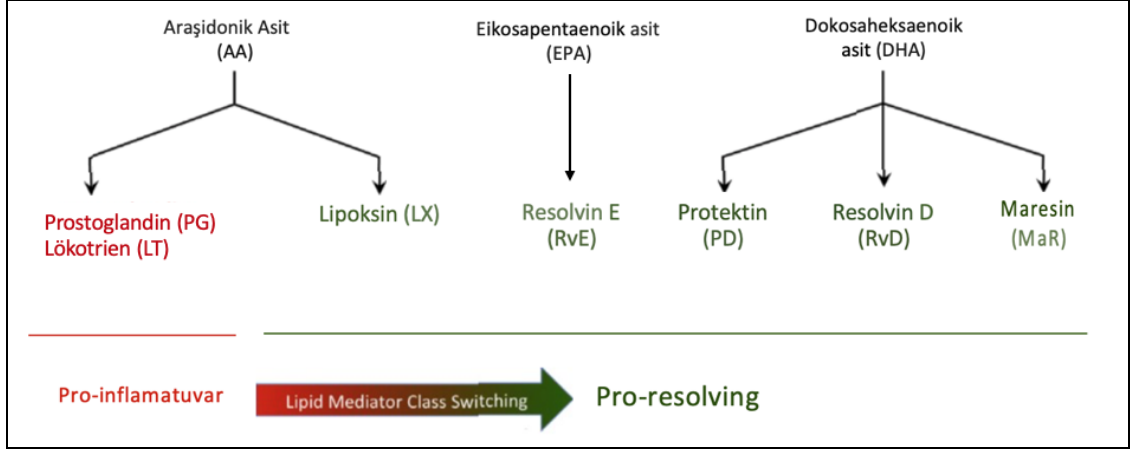
PG' ler vazodilatasyon, vasküler geçirgenlik, ödem, ağrı, ateş gibi birçok biyolojik olayda görev alırlarken, nötrofil ve monosit kemotaksisinde de immün düzenleyici olarak rol oynarlar (195). PGE2, proinflamatuvar özelliklere sahip olmanın yanı sıra COX enzimini inhibe ederek akut inflamasyonu tersine çevirebilir (196).

Tromboksanlar da PG' ler gibi doymamış yağ asitlerinden köken alan COX ürünleridir. Tromboksanlar çeşitli doku ve hücrelerde farklı etki oluştururlar. En belirgin etkileri damar ve bronş düz kaslarının kasılması ve trombosit agregasyonudur (197).

Araşidonik asit metabolizmasından LOX yolu ile sentezlenen LT' ler; inflamasyon ve alerjik reaksiyonlarda, konak savunma mekanizmasında ve bazı kronik inflamatuvar hastalıkların gelişiminde rol oynayan biyolojik aktif lipid medyatörlerdir. İlk olarak lökositlerde tespit edilmiş olup özellikle granülositler, monositler/makrofajlar ve mast hücrelerince üretilip parakrin etki gösterirler (198). Çok kuvvetli vazokonstriksiyon ve bronkokonstriksiyona neden olurlar. Vasküler geçirgenliği artırmakta histaminden yüzlerce kat daha güçlüdürler (199).

### **2.5.2. İnflamasyonun Çözülmesinde Araşidonik Asit Metabolizması**

İnflamatuvar yanıtın esas amacı inflamasyonun çözülmesi ile homeostazın sağlanmasıdır (200). Geleneksel olarak proinflamatuvar medyatörlerin katabolize olmasıyla inflamasyonun sonlanacağı düşünülmekteyken, günümüzde çözülmenin farklı hücrel olaylar ve endojen kimyasal medyatörler tarafından aktif olarak yürütüldüğü görüşü öne çıkmaktadır. Akut inflamasyonun rezolüsyon fazında başlangıçta, klasik PG ve LT' ler gibi, inflamasyonun kardinal belirtilerini aktive eden ve güçlendiren medyatörler üretilirken, daha sonra  $\omega$ -3 ve  $\omega$ -6 esansiyel yağ asitlerinin metabolize olmasıyla oluşan lipoksinler (LX), resolvinler (Rv), protektinler (PD) ve son olarak keşfedilen maresinler (MaR) gibi endojen lipid medyatörleri biyosentezlenir (201). Lipid profilindeki bu değişime "Lipid Mediator Class Switching" denilmektedir. Bu değişim, LX biyosentezinde yer alan enzimlerin transkripsiyonel düzenlemesini sağlayan COX türevi PGE2 ve PGD2 tarafından yönetilmektedir (202).



Şekil 3. İnflamasyonda lipid medyatörleri arası geçiş (202)

### 2.5.2.1. Lipoksinler

Lipoksinler infeksiyon, yaralanma veya inflamatuvar uyarılara yanıt olarak  $\omega$ -6 yağ asidi olan AA' dan LOX yoluyla enzimatik olarak sentezlenen, etkin şekilde antiinflamatuvar ve ileri basamak çözücü özelliklere sahip, biyoaktif endojen lipid medyatörleridir (203). Başlangıçta lökositlerden izole edilmesine rağmen LX biyosentezinde üç ana yol vardır. Bunlar; mukozal ve vasküler hücre-hücre etkileşimleri, trombosit-lökosit etkileşimleri ve membran fosfolipidleri ile biyosentezin başlaması olarak gözlenir. LX oluşumu farklı hücre tiplerinde, farklı LOX' ler ile AA' nın farklı karbonlarına moleküler oksijen bağlanması sonucu gerçekleşir (204).

Primer mekanizma bronş epitelyal hücreleri veya monositlerde 15-LOX ve 5-LOX enzimleri ile gerçekleşmektedir (205). LX biyosentezinde 15-LOX ile başlatılan yol ilk defa 1984 yılında gösterilmiştir (203). Bu çalışmada AA' nın 15C pozisyonunda moleküler oksijen ilavesinin LX üretimi için gerekli olduğu gösterilmiştir. C15 pozisyonuna oksijen katıldığı zaman AA, lökositlerde 5-LO için substrat olan 15-Hydroxyeicosatetraenoic aside (15-HPETE) dönüştürülür. Bu molekülden oksijenizasyon ve ardından gelen enzimatik hidroliz ile LXA4 ve LXB4 üretimi gerçekleşir. LXA4 ve LXB4 vazoaktif moleküllerdir ve lökosit fonksiyonlarını düzenlerler (206). 15-LO ile başlayan LX sentezi sırasında 5-LO aktivasyonu LT sentezini bloke eder. Bu durum LT ve LX sentezi arasında ters bir ilişki olduğunu gösterir (207).

İkinci mekanizma lökositlerde, epitel ve endotel hücrelerde ve trombositlerde 12-LO ve 5-LO enzimleriyle gerçekleşir. AA lökositlerde 5-LOX ile LTA<sub>4</sub>' e dönüştürülür. Sentezlenen LTA<sub>4</sub> trombositler tarafından alınıp 12-LOX' un LX sentaz aktivitesi aracılığıyla LXA<sub>4</sub> ve LXB<sub>4</sub>' e dönüştürülmektedir (204).

Üçüncü mekanizmada ise aspirin tarafından tetiklenen sentetik bir yoldur. LX' in karbon 15 epimerleri olan 15-epi-LXA<sub>4</sub> ve 15-epi-LXB<sub>4</sub>' ün sentezinde aspirin, COX-2 ve 5-LOX rol oynamaktadır. Aspirin ise COX-2' yi geri dönüşümsüz olarak asetilleyerek, PG sentezini inhibe eder. Aspirin-indüklü lipoksin (ATL) potansiyel endojen antiinflamatuvar medyatör olarak görev yapar ve doğal LX' lere kıyasla nötrofil adezyonunu ve hücre proliferasyonunu inhibe etmede daha güçlüdür (208).

Lipoksinler uyarılara yanıt olarak hızla sentezlenip lokal olarak etki gösterir ve sonrasında hızlı bir şekilde enzimatik yolla inaktif hale gelir (209). LXA<sub>4</sub> ve LXB<sub>4</sub> çok az miktarlarda üretiliyor olmalarına rağmen son derece potent medyatörler olup inflamasyonun çözülmesinde kilit rol oynarlar. LX' ler inflamasyon bölgesine PMN infiltrasyonunu durdurur, vasküler permeabilitenin normal seviyeye dönmesini sağlar, mononükleer hücrelerin non-inflamatuvar göçünü artırır ve apoptotik PMN' lerin makrofajlarca toplanmasını sağlayarak inflamasyonun çözülmesini hızlandırır (205). LX' ler aynı zamanda IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokin üretimini de arttırarak mevcut lökositlerin ortamdan uzaklaştırılmasına da katkı sağlamaktadırlar (210). Ayrıca nükleer faktör kapp B (NF-KB) aktivasyonunun inhibisyonu, LT biyosentezinin önlenmesi, süperoksit üretiminin inhibisyonu ve lökosit kemotaksisinin düzenlenmesi gibi farklı pek çok işlevleri de vardır (211). LXB<sub>4</sub> kimyasal ve biyolojik olarak daha az stabil olup, in vitro olarak izomerlerine çok hızlı dönüştüğü için LXA<sub>4</sub> kadar geniş çapta çalışılmamıştır (212).

#### **2.5.2.2. Resolvinler**

Omega-3 yağ asitlerinden köken alan Rv' ler, akut inflamasyonun çözülmesi sırasında aktif olarak sentezlenir ve kemoatraktanların, nötrofillerin birikimini durdurarak antiinflamatuvar etki gösterir (213). Diyetle alınan ω-3 önce ALA' ya daha sonra desatürasyon işlemlerinin ardından EPA' ya dönüştürülür. EPA ise

sırasıyla elongaz ve desaturaz enzimleri ile DHA' ya dönüştürülür. EPA sitokrom P450 ile 18-hidroperoksit-EPA (18-HPEPE)' ya sonrasında 5- LOX ile 5S-hidroksi-18-hidroksi-EPA (5S-18 HEPE)' ya dönüşür. Bu metabolit redükte olarak RvE2' ye dönüşür. 5S-18 HEPE enzimatik oksidasyon yolu ile RvE1' e dönüşür. DHA sitokrom P450 ile 17Rhidroperoksit-DHA (17R-HDHA)' ya dönüşür ve bu metabolit bir dizi enzimatik reaksiyon ve 15- LOX ile RvD serisine dönüşür.

Resolvin D serisinin güçlü antiinflamatuvar etkisi vardır. RvD makrofaj, Th-2 ve mikroglial hücrelerde sentezlenir. Antiinflamatuvar etkisini PMNL infiltrasyonunu ve makrofajlardan IL-1 $\beta$ , IL-6 sentezini azaltarak yapar (214).

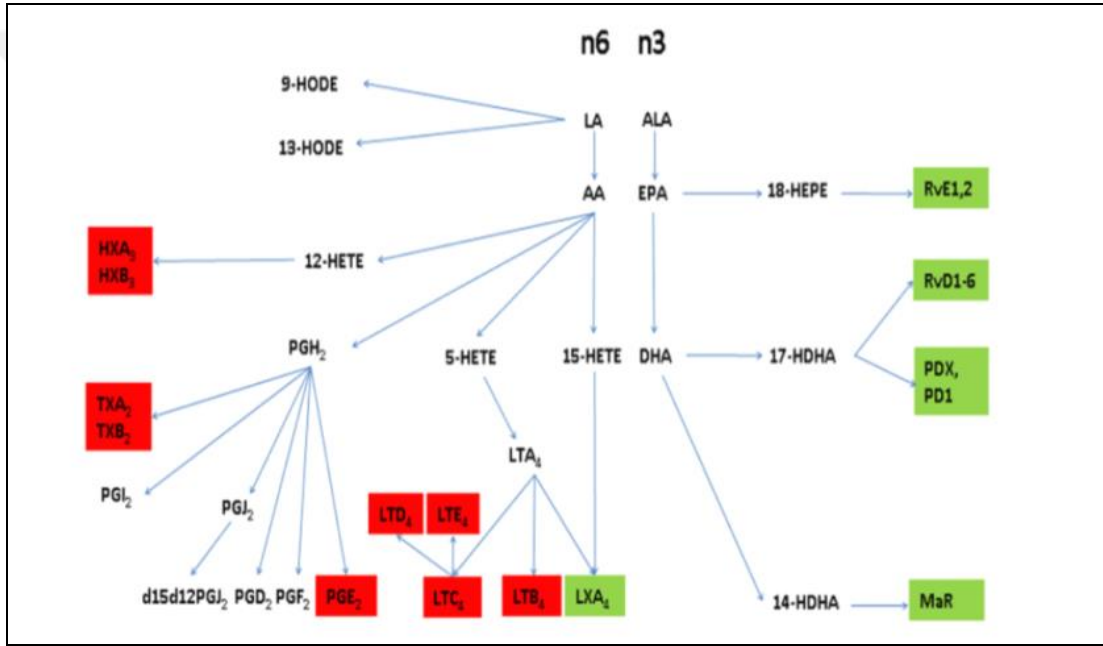
Resolvin E1 ile yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda antiinflamatuvar etkisi görülmüştür. Antiinflamatuvar etkisini kompleks yollarla göstermektedir. Nötrofiller üzerinde LTB4 reseptörlerini bloke ederek nötrofilin migrasyonunu engeller. IL-8 ile olan yanıtı azaltarak nötrofillerin kemotaktik etkisini önler. Böylece akut inflamasyona bağlı oluşabilecek doku hasarının önüne geçer. Makrofajlarda IL-12 reseptör sentezini inhibe ederek migrasyonu ve sitokin (TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-2) salgılanmasını azaltarak kronik inflamasyona bağlı gelişebilecek doku hasarını önler. Trombosit degranülasyonunu engelleyerek antitrombotik etki gösterir (215).

### **2.5.2.3. Protektinler**

Protektinler, DHA' dan D serisi Rv' lere ek olarak, LOX aracılı bir yolak ile sentezlenirler (216). Bu yolakta PD1 biyosentetik bir ara madde olan 17-hidroksi-DHA (17-HDHA)' dan oluşturulur ve sonrasında hızlı bir şekilde lökositlerce PD1 veya nöroprotektin olarak bilinen 10R, 17S-Dihidroksidokosaheksaenoik (17S-HDHA) asit olarak sabitlenir (217). PD1, Th-2 fenotipine sahip periferik kan lenfositleri tarafından üretilmektedir. PD' nin görevleri arasında, TNF- $\alpha$  ve interferon- $\gamma$  (IFN) salgılanmasını azaltmak, T hücresi göçünü bloke etmek ve T hücresi apoptozisini teşvik etmek bulunur (218). Ayrıca özellikle beyin ve retinada reaktif oksijen türleri (ROS) ile indüklenen hasarlarda oksidatif stresle ilişkili inflamasyonu çözüme kabiliyeti yüksektir (219).

#### 2.5.2.4. Maresinler

Maresinler, makrofajlar tarafından esansiyel yağ asidi DHA kaynaklı üretilen ve tanımlanan en yeni İBÇM' lerdir. Makrofajlarda 14-hidroksi-dokosaheksaenoik (14-HDHA) aside dönüştürülerek sentezlenir (220). MaR1 ve MaR2 olmak üzere 2 tipi vardır. MaR1, PG veya LTB<sub>4</sub> tarafından paylaşılan bir eylem olan insan makrofaj eferositozunu uyarmada RvD1' den biraz daha güçlü görünmektedir (221). Hem MaR1 hem de MaR2, apoptotik PMNL' nin klirensini etkili bir şekilde uyarır, MaR1 ayrıca doku rejenerasyonunu destekler ve inflamatuvar nöropatik ağrıyı hafifletir (222).  $\omega$ -3 ve  $\omega$ -6' dan oluşan medyatörler şekil 4' te gösterilmiştir.



Şekil 4. Çoklu doymamış yağ asitleri olan  $\omega$ -6 ve  $\omega$ -3' lerden köken alan lipid medyatörleri (223)

#### 2.6. İnflamasyonun Çözülmesinde Neden Omega 3'ler?

İnflamasyon bir hastalık durumu değil sağlıklı yaşam için dengede olması gereken bir sistemdir. İnflamatuvar yanıtın temel amacı, dokunun homeostazise dönmesini etkileyen faktörleri tespit etmek ve ortamdan uzaklaştırmaktır. Geleneksel olarak proinflamatuvar medyatörlerin katabolize olmasıyla inflamasyonun sonlanacağı düşünülmekteyken, son yıllarda, inflamasyonun çözülmesinin aktif ve agonistik ilişkili bir süreç olduğu anlaşılmıştır (224).

İnflamatuvar yanıtın şiddeti ve süresini, birbirini etkileyen ve giderek şiddetlenen reaksiyonların toplam sonucu belirler. Kontrolsüz konak tepkileri karşısında, hastalıklı ve yaralı dokuların doku mühendisliği, rejenerasyonu ve rekonstrüksiyonu önemli ölçüde engellenir (225). Akut inflamasyonun ideal sonucu tam çözülmedir (226). Kontrolsüz akut inflamasyon; doku hasarına, kronik inflamasyona, doku skarlaşmasına ve fibroza yol açabilir (227). Bunun için de hem konak savunması hem de etkene ait koşullar önem taşır. Etkeni bilmek çalışmaları nispeten kolaylaştırır, hücre içi mekanizmaları çözmek ise oldukça çaba ve uzun zaman gerektirmektedir (228).

Steroidler, steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve antihistaminikler gibi bugüne kadar incelenen antiinflamatuvarların çoğu, akut inflamatuvar yanıtın başlangıcında ortaya çıkan ve inflamasyonun kardinal belirtilerini kontrol eden anahtar proinflamatuvar aracı yolları bloke eder. Bu mevcut yöntem, inflamatuvar hastalıkların çoğunun tedavisi için kullanılsa da, yan etkileri de vardır (205). Kronik hastalıkların yaygınlığı yanı sıra oldukça etkili, tolere edilebilir ve güvenli terapötiklerin geliştirilmesindeki zorluklar düşünüldüğünde, inflamasyonun düzenlenmesinin karmaşıklığı hakkındaki anlayışımızı değerlendirmeye ve yeterince kontrol edebilecek endojen antiinflamatuvar ajanlar geliştirmeye oldukça ihtiyaç vardır (224).

Bu yeni immünomodülasyon ve doku koruma arenasında, EPA ve DHA türevi kimyasal medyatörlerin yeni aileleri yani İBÇM' ler "rezolüsyon agonistleri" olarak nitelendirilir (229). Bu nedenle, inflamatuvar çözülme agonistlerinin, inflamatuvar hastalıklar ve rejeneratif tıp için ilaç geliştirmede umut verici bir geleceği olması muhtemeldir. Buna en iyi örnek dünya çapında en yaygın kullanılan ilaçlardan ikisinin, aspirin ve glukokortikoidlerin, in vivo etki mekanizmaları olarak, endojen çözüm araçları üretme özelliğine sahip oldukları yönündeki son bulgulardır (230).

## **2.7. Kardiyovasküler Hastalık ve Omega-3 İlişkisi**

Omega-3' lerin KVH' lere faydaları üzerine çok sayıda epidemiyolojik ve gözlemsel çalışma yayınlanmıştır. Bu ilişki ilk defa 1944 gibi erken bir tarihte,

balina, fok ve balık bakımından zengin bir diyet tüketen Grönland Eskimolarında KVH' nin nadir olduğunun tespiti ile öne sürülmüş ve bu konuda çalışmalar başlatılmıştır (231). Bir dizi popülasyon çalışması ve meta-analiz,  $\omega$ -3 yağ asitleri ve KVH arasındaki ilişkiyi incelemiş ve  $\omega$ -3 yağ asitleri tüketimi ile ölümcül KVH arasında ters ilişki olduğu bildirilmiştir. Geniş popülasyonlu çalışmalar özellikle diyetle alımı artan  $\omega$ -3 yağ asitlerinin, daha düşük kalp yetmezliği ve felç riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (232, 233).

Omega-3 yağ asitlerinin faydaları kan basıncı, kardiyak fonksiyon, arteriyel uyum, vasküler reaktivite ve lipidler dahil olmak üzere çok sayıda fizyolojik yolu ve kardiyovasküler risk faktörünü değiştirme kapasitesi ile ilgilidir.  $\omega$ -3' ler ayrıca antiplatelet, antiinflamatuvar, proresolving ve antioksidatif etkilere sahiptir. Bununla birlikte kan basıncı, kalp hızı, lipidler ve vasküler reaktivite üzerinde farklı etkileri vardır (234-236).

Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizleri,  $\omega$ -3 yağ asitlerinin kan basıncını düşürdüğünü göstermektedir. Özellikle, en büyük etkilerin 45 yaşın üzerindeki ve hipertansif bireylerde olduğu bildirilmiştir (237). Yetişkinlerde sistolik kan basıncında 2 mmHg azalma, koroner ölümden %4 düşüş ve inmede %6 azalma ile ilişkilidir (238).

İnsan çalışmaları ve deneysel hayvan modelleri,  $\omega$ -3 yağ asitlerinin kan basıncını düşürücü etkilerinin kısmen vasküler fonksiyondaki gelişmelerden kaynaklandığına dair ikna edici kanıtlar sağlamaktadır (234).  $\omega$ -3 takviyeyi takiben kan basıncı değişiklikleri, dislipidemik hastalarda endotel ve düz kas fonksiyonunda önemli iyileşmeler ve azalmış vazokonstriktör yanıtları ile ilişkilendirilmiştir (239).

Artan kalp atım hızı, kardiyovasküler ölüm, özellikle ani ölüm için bir risk faktörüdür (240). Bir meta-analizde  $\omega$ -3 yağ asitlerinin kalp atım hızını 1.6 vuru/dakika azalttığı bildirilmiştir (29).

Omega-3 yağ asitlerinin TK ve LDL üzerinde çok az etkisi vardır ancak HDL' yi artırırlar (241, 242).  $\omega$ -3 yağ asitlerinin en büyük etkisi rapor edilen %20-30' luk azalmalarla TRG' ler üzerindedir (236).  $\omega$ -3 yağ asitlerinin dislipidemik hastalarda lipid düşürücü tedaviyi tamamlayabileceği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada statin tedavisine ek olarak  $\omega$ -3 yağ asitlerinin, azalmış plazma trigliseridleri ve artmış HDL

ile lipid profilinde optimal değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir.  $\omega$ -3 yağ asitlerinin yüksek dozları, hipertrigliserideminin tedavisinde yardımcı tedaviye de faydalı olabilir (243).

Omega-3 yağ asitlerinin, AA' dan türetilen bir vazokonstriktör olan tromboksan A<sub>2</sub>'yi azalttığı ve diyetle alınan  $\omega$ -3 yağ asitlerini takiben trombotik, endotelial ve vasküler tepkilerin olumlu şekilde etkilendiği ileri sürölmüştür (244).

Omega-3 yağ asitlerinin antiinflamatuvar ve immünomodölatör etkileri, inflamatuvar eikosanoidlerin ve LT' lerin, sitokinlerin, oksidatif stresin azalması, endotel ve hücre-hücre aktivasyonunun ve immün hücre fonksiyonunun değiştirilmesiyle gerçekteşir (245). Artan kanıtlar, anormal serbest radikal üretiminin hücreyel yapılar üzerindeki stresi arttırdığını ve kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar ve kanser dahil bir dizi insan hastalığının patogenezinin temelini oluşturan moleküler yollarda değişikliklere neden olduğunu göstermektedir.  $\omega$ -3 yağ asitlerinin oksidatif stresi azaltma mekanizmalarının, azalmış lökosit aktivasyonu ve immünomodölatör etkilerinden kaynaklandığı belirtilmektedir (246).

Omega-3 yağ asitlerinin ateromplak morfolojisini değiştirebileceğine dair bazı kanıtlar vardır, bu da stabiliteyi arttıracadığını düşündürür. Bu bulgular,  $\omega$ -3 yağ asitlerinin iskemik kardiyovasküler olayları azalttığı önemli bir mekanizmayı temsil edebilir. Bu bağlamda yapılan bir çalışmada, karotis endarterektomi geçiren karotis aterosklerotik hastalığı olanların aterosklerotik plağına  $\omega$ -3 yağ asitlerinin kolayca dahil edildiğini ve bunun plakta daha az makrofaj sayısıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (247).

Mevcut kanıtlar,  $\omega$ -3 yağ asitlerinin, bir dizi kardiyometabolik risk faktörünü faydalı bir şekilde etkilediği kavramını güçlü bir şekilde desteklemektedir. Balığın diyetle alınması, sürekli olarak daha düşük kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm, felç ve MI ile ilişkilendirilmiştir. AHA,  $\omega$ -3 yağ asitleri ile tedaviyi, KVH' lerin ikincil önlenmesi ve yaygın KVH olan hastalarda ani kardiyak ölüm riskini azaltması ve kalp yetmezliği olan hastalarda olumsuz ikincil sonuçların önlenmesi açasından önermektedir (248). Atrial fibrilasyon ve hipertansiyonda bir miktar fayda olsa da, herhangi bir kesin tavsiyeyi desteklemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (249).

## 2.8. Periodontal Hastalıklar ve Omega-3 İlişkisi

Periodontal hastalık, periodontopatojen bakterilerin ve yüksek seviyelerde proinflatuvar sitokinlerin varlığı gibi faktörlerin kombinasyonu ile oluşur (250). İnflatuvar sitokinlerin, AA kaynaklı eikosanoidlerin ve diğer inflamatuvar ajanların varlığı konak dokuda onarılamaz hasar oluşumu adına çok önemlidir (251). Son zamanlarda, yağ asitlerinin kronik inflamasyon patogenezindeki etkisi ve özellikle periodontal hastalıklara olan etkisine ilgi artmıştır (252).

Yağ asitleri ile periodontitis arasındaki ilişki az sayıda çalışmada gösterilmiştir. Bunlardan bazıları  $\omega$ -6 yağ asitlerini periodontitis grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulurken; bazılarında ise kronik periodontitisli hastalarda gingivitisli hastalara göre EPA ve DHA düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Kemiğin yeniden şekillenmesinin sayısız faktörü arasında, AA metabolitlerinin sitokinlerle birlikte lokal etkisi çok önemli unsurlardandır. Yapılan çalışmalarda  $\omega$ -6 kaynaklı AA' nın periodontal destrüksiyonu olan hastalarla ilişkili olduğu gösterilirken,  $\omega$ -3 türevlerinin sonuçları tartışmalıdır (252-254).

Lipoksinlerin ana işlevlerinden biri, antiinflamatuvar sürecin ayırt edici özelliği olan PMN' lerin toplanmasını, kemotaksiyi ve endotelden geçişi engellemektir. LX' lerin periodontal inflamasyon ve alveolar kemik rezorbsiyonu üzerinde koruyucu bir role sahip olduğunun öne sürülmesiyle, periodontal hastalık patogenezi ve konak modülasyonunda da bir çığır açılmıştır (255). Diğer sistemik hastalıklarda LX' lerin rolü kapsamlı bir şekilde araştırılmışsa da, bunların periodontal hastalığın patogenezindeki rolü henüz netlik kazanmamıştır (256).

Çeşitli çalışmalarda periodontitiste LX' lerin koruyucu rolleri araştırılmıştır (223, 257). Agresif periodontitisli hastalar periodontal hastalığı olmayan sağlıklı kontrollere göre daha yüksek LXA4 seviyelerine sahip iken,  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 oranlarında ise düşüş olduğu bildirilmiştir (223). Periodontal hastalık durumu ile LXA4 arasındaki ilişkiyi değerlendiren başka bir çalışmada, periodontitis grubunda diş eti oluşu sıvısındaki ortalama LXA4 konsantrasyonunun periodontal sağlıklı gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu rapor edilmiştir (256). Yapılan başka bir çalışmada ise generalize agresif periodontitisi olan sigara içenlerde, kronik periodontitisli sigara içenlere göre DOS LXA4 seviyelerinin anlamlı olarak düşük olduğu ve generalize

agresif periodontitisli sigara içmeyenlerde, kronik periodontitisi olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük oranda DOS LXA4 seviyeleri bildirilmiştir (258).

Resolvinler, akut inflamatuvar cevabın aktif çözülmesini indükleyen negatif feedback döngüsünü sağlarlar (221). Ayrıca lökosit infiltrasyonunun kesilmesini ve monositlerin toplanmasını başlatırlar (259, 260). İnflamasyonun çözülmesinin bu doğal araçları, doku onarımını ve bakteriyel klirensi aktif olarak destekler ve konak savunmasını engellemek yerine geliştirir (227). DHA kaynaklı D serisi Rv' lerin hücre farklılaşmasında çok önemli bir rol oynadığı, aktive edilmiş Th1 ve Th17 hücrelerinin oluşumunu önleyerek ve düzenleyici T hücrelerinin farklılaşmasını artırarak çözülme teşvik ettiği gösterilmiştir (261). RvD1 proliferasyonu, periodontal ligament göçü ve yara kapanma oranını artırır, ayrıca fibroblast büyüme faktörü (FGF) üretimi ile yara iyileşmesi ve doku yenilenmesinin aktif koordinasyonunda potansiyel bir bağlantı sağlar (262).

EPA kaynaklı RvE1' in ise nötrofil infiltrasyonunu inhibe ettiği, nötrofil apoptozisini indüklediği, apoptotik nötrofilleri ve bakterileri fagositize eden makrofajları çektiği ve eferositoz yoluyla kronik inflamatuvar lezyonları temizlediği iyi bilinmektedir (263). Yapılan hayvan çalışmalarında RvE1' in periodontitis tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (264). RvE1, periodonsiyumda homeostaza dönüşü kolaylaştıran inflamatuvar doku hasarını ve osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu önlemektedir (265).

Endojen Rv seviyelerinin değerlendirildiği az sayıda çalışma mevcut olmakla birlikte, agresif periodontitisli ve gingivitisli bireylerde yapılan bir çalışmada serum, salya ve DOS Rv seviyelerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (223).

Periodontal hastalık ve sağlık durumlarında, salyadaki İBÇM seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmada, PD seviyeleri periodontitis grubu ile güçlü, bağımsız bir ilişki göstermiştir. Bozulmuş İBÇM sinyal yolunun periodontal patogeneze için önemli bir mekanizma sağlayabileceği üzerinde durulmuştur (266). Yakın zamanda KVH ve periodontal hastalıklı bireylerde yapılan başka bir çalışmada ise sistemik sağlıklı gingivitis grubunda protektin seviyelerinin en yüksek olduğu; ayrıca salya

PD seviyesi ile klinik periodontal parametreler arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulunduğu tespit edilmiştir (267).

Maresin 1 ilk olarak makrofajlarda güçlü bir proresolving lipid medyatörü olarak tanımlanmıştır (220). Prorezolüsyon etkilerine ek olarak, MaR' ın ayrıca doku rejenerasyonunu desteklediği ve inflamatuvar nöropatik ağrıyı hafiflettiği bildirilmiştir (222). Lokalize agresif periodontitis hastalarından alınan hücrelerde, MaR1 biyosentezinin düzensiz olduğu ve fagositlerinin (nötrofiller ve makrofajlar), *P. gingivalis* ve *A.actinomycetemcomitans*' ı fagositize etme ve öldürme kabiliyetinin bozulmuş olduğu tespit edilmiş, eksojen MaR1 uygulaması, nötrofillerde ve makrofajlarda bu bozukluğu kısmen onarmış, hücre içi ROS üretimini, fagosit alımını ve periodontal patojenlerin temizlenmesini artırmıştır (228). *P. gingivalis* lipopolisakariti ile indüklenen periodontal ligament ile MaR1' in etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada ise MaR1 ile tedavinin periodontal ligament hücrelerinde sağ kalımı arttırdığı ve periodontal ligament hücrelerinde apoptozisi doza bağlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (268). KVH ve peridontal hastalıklı bireylerde yapılan çalışmada ise salya MaR1 düzeyinin KVH-periodontitis grubunda en yüksek seviyede bulunduğu tespit edilmiştir (267).

Periodontitisli ve periodontal tedavi sonrası dişeti dokularında İBÇM' lerin lipid medyatörleri ve reseptör gen ekspresyon profillerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, dişeti papil bölgesinden biyopsi alınmış ve PCR kullanılarak metabololipidemik analizler yapılmıştır. Lipid medyatörlerinin profilleri ve reseptör gen ekspresyonu, üç grup arasında önemli ölçüde farklı bulunmuştur. Tedavi öncesi periodontitiste altı lipid medyatörü, 5-HETE, 15-HETE (lipoksin yolu); 15(S)-HEPE, 4-HDHA, 7-HDHA ( resolvin yolu) ve 17-HDHA (protektin yolu) seviyeleri, tedavi sonrası periodontitise göre anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir. Sağlıklı gruptaki BLT1 (E serisi resolvin medyatörü) ekspresyonu, tedavi öncesi ve sonrası periodontitis deneklerinden önemli ölçüde daha yüksek bulunmuş. Tedaviden önce periodontitiste GPR18 (RvD2 reseptörü) ekspresyonu tedaviden sonra periodontitise göre önemli ölçüde daha yüksek iken, tedavi öncesi periodontitiste GPR32 (D serisi resolvin reseptörü) ekspresyonu tedavi sonrası periodontitise göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. İBÇM' lere karşılık gelen gen reseptörlerin periodontitiste yetersiz olduğu görülmüştür.

Metabololipidomik sonuçlar, İBCM (LPXA4, RvD1, PD1, MaR1)' lerin hiçbirinin üç grup arasında önemli ölçüde farklı düzeylerde olmadığını göstermiştir (269).

Beslenme alışkanlıkları ve periodontitis prevelansının değerlendirildiği bir çalışmada, ABD popülasyonunda  $\omega$ -3 yağ asidi alımının, özellikle DHA ve EPA' nın periodontitis ile ters orantılı olduğu bulunmuştur (270). Bunun yanı sıra periodontitisin  $\omega$ -3 yağ asitleri ile tedavi edilmesinin, iskemik serebrovasküler hastalık dahil inflamasyonla ilişkili diğer kronik hastalıkları önlemede ek bir faydası olabileceği ifade edilmiştir (146).

Genel olarak literatür incelendiğinde KVH ve periodontal hastalık patogenezerinde  $\omega$ -3' lerin rollerini ortaya koyan çalışmalar bulunmakla birlikte, iki hastalığa sahip bireylerde periodontal tedavinin endojen  $\omega$ -3 seviyeleri üzerindeki etkileri yönüyle değerlendirildiği klinik bir çalışma bulunmamaktadır.

Periodontal tedavi sonuçlarının değerlendirilmemiş olması ve sınırlı örneklem büyüklüklerinde serum ve DOS gibi invaziv yöntemlerle yapılan klinik değerlendirmeler, iki hastalık ilişkisindeki olası çift yönlü mekanizmaya dair yorumları güçleştirmektedir. Üstelik, periodontal hastalığın sistemik etkileri ve periodontal tedavinin konak modülasyonundaki yeri düşünüldüğünde kardiyovasküler ve periodontal hastalıklı bireylerde periodontal tedavinin klinik KVH ve periodontal hastalık belirteçleri ile bu endojen lipid analogları üzerine etkilerinin değerlendirilmesi önem kazanmaktadır.

Bu gerekçeler doğrultusunda hipotezimiz; “kardiyovasküler ve periodontal hastalık tedavisinin endojen  $\omega$ -3 seviyeleri ile ilişkili olabileceği” temeli üzerine kurulmuştur.

Bu bağlamda hedeflerimiz ise;

- Kardiyovasküler ve periodontal hastalıklı bireylerde, KVH tedavisi ve periodontal tedavi fazlarını takiben klinik KVH ve periodontal parametrelerin değerlendirilmesi
- Kardiyovasküler ve periodontal hastalıklı bireylerde, KVH tedavisi ve periodontal tedavi fazlarını takiben endojen  $\omega$ -3' ler olarak salya LPXA4, RvE1, RvD1, PD1 ve MaR1 seviyelerinin değerlendirilmesi

- Kardiyovasküler ve periodontal hastalık ilişkisinin salya  $\omega$ -3 seviyeleri ile klinik periodontal ve sistemik parametreler bakımından değerlendirilmesi, kardiyovasküler ve periodontal hastalıklı bireylerde sistemik ve periodontal tedavi fazlarına dikkat çekilerek, hasta yaşam kalitesinin artırılmasına katkıda bulunmaktadır.



### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanan (08.07.2018 tarihli toplantısından 125 sayılı karar) çalışmamız, SDÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı polikliniklerinde, aşağıda belirtilen dahil etme ve dışlama kriterleri kapsamında oluşturulan KVH' li ve periodontitisli bireyler üzerinde yürütülmüştür.

#### 3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
- Statin başlama endikasyonu olan KVH (KAH, hipertansiyon, ve hiperlipidemi gibi)' si bulunmak
- Kronik periodontitise sahip olmak (Periodontitisli bireyler Eke ve arkadaşlarına göre CD ve KAK değerleri ile interproksimal alan sayısı göz önüne alınarak hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmıştır).
- En az 10 dişe sahip olmak

**Hafif Periodontitis:**  $\geq 2$  interproksimal alanda  $KAK \geq 3$  mm ve  $\geq 2$  interproksimal alanda  $CD \geq 4$  mm (aynı dişte olmayacak şekilde) ya da 1 bölgede  $CD \geq 5$  mm.

**Orta Şiddetli Periodontitis:**  $\geq 2$  interproksimal alanda  $KAK \geq 4$  mm (aynı dişe olmayacak şekilde) ya da  $\geq 2$  interproksimal alanda  $CD \geq 5$  mm olan hastalar orta şiddetli periodontitis,

**Şiddetli Periodontitis:**  $\geq 2$  interproksimal alanda  $KAK \geq 6$  mm (aynı dişte olmayacak şekilde) ve  $\geq 1$  interproksimal alanda  $CD \geq 5$  mm olan hastalar şiddetli periodontitis olacak şekilde sınıflandırılmıştır (271).

#### 3.2. Çalışma Dışı Kalma Kriterleri

- Konjenital kalp hastalıkları (atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, fallot teratolojisi)

- Atriyal fibrillasyon veya herhangi bir ciddi aritmi, orta veya ciddi kalp kapağı hastalıkları
- Bağ dokusu hastalıkları (romatoid artrit, ankilozan spondilit vb.), karaciğer ve b6brek yetmezliği, akut veya kronik infeksiyon varlığı, hematolojik hastalıklar, astım, hormonal bozukluklar, hamilelik veya laktasyon gibi durumlar sahip olan bireyler
- DM mevcudiyeti
- Sigara kullanımı
- Son 3 ay içinde antibiyotik ya da antiinflamatuvar ilaç kullananlar ile son 6 ay içinde periodontal tedavi almış olanlar ve başka bir çalışmada yer alan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

### **3.3. Çalışma Popülasyonunun Oluşturulması**

Bu çalışmaya 01.09.2018-15.01.2019 tarihleri arasında SDÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı' na başvuran ve statin grubu ilaç başlama endikasyonu olan, katılmaya g6nll olup, bilgilendirilmiş g6nll olur onam formunu imzalayan, yaşları 34-65 arasında değişen 25 (9 kadın, 16 erkek) birey dahil edildi. Hastaların tümüne 10 mg rosuvastatin başlandı.

Tüm bireylerin yaş, cinsiyet, 6đrenim düzeyi, vücut ağırlığı, boy, günlük diş firalama ve arayüz temizliği alışkanlıkları ve kullandıkları ilaçlar (antikoagülan ve antihipertansif olarak) ile ilgili bilgileri kaydedildi. Hastaların boy ve vücut ağırlığı verilerine g6re VKİ değerleri  $\text{kg/m}^2$  cinsinden hesaplandı. Balık yeme alışkanlıkları da "balık tüketmeyen, haftada 1, iki haftada 1, ayda 1" olacak şekilde kategorize edildi. Ayrıca günlük fiziksel aktivite ve egzersiz alışkanlıkları da kaydedildi.

### **3.4. Çalışma Tasarımı**

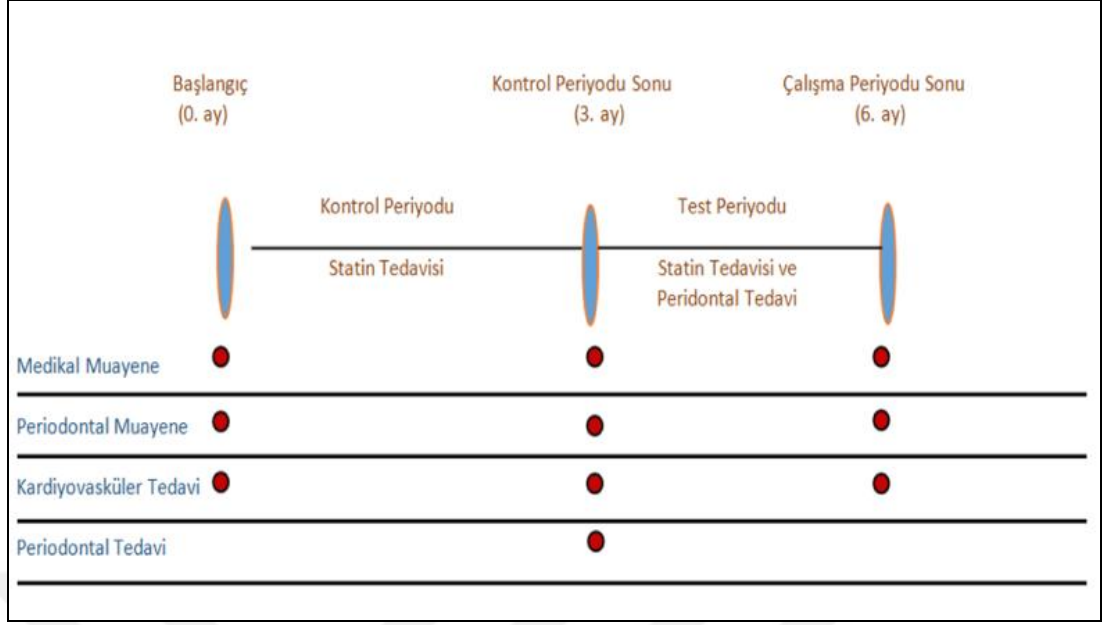
Çalışmaya katılan tüm bireylerin tıbbi muayeneleri aynı kardiyoloji hekimi (FA) tarafından yapılarak, tüm hastalara 10mg' lık rosuvastatin grubu ilaç başlandı. Tüm hastalar fiziksel egzersiz ve KVH diyeti açısından motive edildi.

Çalışma popülasyonunun dental muayeneleri aynı klinisyen (KKG) tarafından yapıldı. Katılımcılardan fakültemize başvuranlar 6lmlerde

standardizasyon sağlanması adına sabah saatlerinde aç olarak serum örneklerinin alınması için Kardiyoloji Polikliniğine sevk edildi. Tüm katılımcıların uyarılmamış total salya örnekleri alındı. Periodontal parametrelerin klinik ölçümleri tam ağız kaydedildi ve plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), CD, klinik ataçman seviyesi (KAS) ve sondlamada kanama yüzdesi (SK%) kaydedildi. Tüm değerlendirmeler Williams periodontal sondu ile yapıldı. Başlangıçta klinik periodontal ölçümleri, serum ve salya örnekleri alınan hastaların tıbbi tedavilerine hiçbir şekilde müdahalede bulunulmadı. Hastalara sistemik periodontal tedavi fazı kapsamında (periodontitisin başlangıç ve ilerlemesi için tanınan risk faktörlerini ortadan kaldıran ya da azaltan tüm sağlık davranış değişikliği müdahalelerini içeren risk faktörü kontrolü) yaşam kalitesini arttırmaya yönelik önerilerde bulunuldu. Tıbbi literatürden elde edilen genel kanıtlar, fiziksel egzersiz (aktivite) müdahalelerinin teşvik edilmesinin ve kilo vermenin hem tedaviyi hem de kronik hastalıkların uzun vadeli yönetimini iyileştirebileceğini göstermektedir (105). Bu nedenle katılımcılarımız daha sağlıklı beslenmeye yönelik olumlu davranış değişikliği ve fiziksel aktivite artışı konusunda teşvik edildi. Oral hijyen eğitimi verildi. Hastalara başlangıçta periodontal tedavi verilmedi.

Tüm bireyler, statin tedavisi aldıkları 3 aylık bir süre sonunda yeniden değerlendirildi. Üç aylık kontrol periyodunun sonunda, tüm katılımcılardan tekrar serum örnekleri ve uyarılmamış total salya örnekleri alındı. Periodontal tedavi öncesinde klinik periodontal parametreleri not edildi. Sonrasında supragingival temizlik ve cilalama dahil olmak üzere cerrahi olmayan periodontal tedavi 24 saat içerisinde tamamlanacak şekilde, subgingival debridman tüm ağız olarak gerçekleştirildi. Hastalar bu dönemde de mevcut KVH tedavilerine devam ettiler. Kök yüzeyi düzleştirilmesinden bir ay sonra, çalışma popülasyonunun daha ileri cerrahi tedavi ihtiyaçlarını belirlemek için periodontal parametreler kaydedildi.

Periodontal tedavi sonrası 3. ayda (başlangıca göre 6. ayda) hastalar tekrar çağırıldı ve yine öncelikle serum örnekleri istendi. Ardından katılımcıların uyarılmamış salya örnekleri alındı ve klinik periodontal parametreler tekrar not edildi. Çalışma tasarımı şekil 5' te gösterilmiştir.



Şekil 5. Çalışma tasarımı

### 3.5. Salya Örneklerinin Toplanması

Uyarılmamış total salya örnekleri periodontal muayeneden önce hastanın başı öne eğik ve salyanın pasif olarak akmasına izin verilecek şekilde 10 dakika boyunca tek kullanımlık bir plastik bardağa biriktirilerek elde edildi. Toplanan örnekler hacmi steril enjektör ile ölçülerek mL cinsinden kaydedildi ve Eppendorf (Eppendorf MR 5415, Germany) tüplere porsiyonlanarak etiketlendi. Eppendorf tüpler parafilm ile sarıldı ve çalışma gününe kadar saklanmak üzere -80 °C' lik dondurucuya konuldu.

### 3.6. Serum Parametrelerinin Elde Edilmesi

Çalışmamıza katılan bireylerin serum örneklerinden, beyaz kan hücresi sayısı (WBC), nötrofil sayısı (NE), lenfosit sayısı (LY), monosit sayısı (MO), eozinofil sayısı (EO), bazofil sayısı (BA), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), eritrosit dağılım genişliği (RDW), trombosit sayısı (PLT), trombosit dağılım genişliği (PDW), glikoz, HDL, LDL, trigliserid (TRG), TK, nötrofil lenfosit oranı (NLR), TK-HDL oranı (TK/HDL) değerleri kaydedildi.

### **3.7. Klinik Periodontal Değerlendirme**

Çalışmaya dahil olan tüm bireylere klinik periodontal parametreler (Pİ, Gİ, CD, SK% ve KAS) ve radyografik değerlendirmeyi içeren periodontal muayene yapıldı. Mevcut diş sayıları belirlenerek ve klinik periodontal ölçümler ağızda var olan dişler üzerinden (3. molar dişler hariç) kaydedildi. Klinik periodontal kayıtlar, kendi içinde kalibre olmuş tek bir araştırmacı (KKG) tarafından, Williams periodontal sondu (Hu Friedy, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak gerçekleştirildi.

#### **3.7.1. Plak İndeksi**

Çalışmaya katılan gönüllülerin ağız hijyen düzeylerinin belirlenmesi amacı ile yapılan plak ölçümünde Sillness ve Løe' nin (272) Pİ sınıflaması kullanıldı. Bu indekse göre;

0: Dişeti bölgesinde plak yok.

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

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

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

Tüm dişlerin dört yüzeyinden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, midlingual) 0.5 mm çapında Williams sondu kullanılarak alınan değerlerin toplamı, mevcut diş yüzey sayısına bölünerek ortalama değerler hesaplanmıştır.

#### **3.7.2. Gingival İndeks**

Gingival inflamasyonun derecesini ölçmek için Løe ve Sillness'in (273) Gİ sınıflaması kullanıldı. Bu indekse göre;

0: Sağlıklı dişeti dokusu.

1: Hafif inflamasyon: Hafif renk değişikliği ve hafif ödem varlığı, sondlamada kanama yok.

2: Orta derecede inflamasyon: Kırmızılık ve ödem varlığı, sondlamada kanama yok.

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

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

### **3.7.3. Sondlamada Kanama Yüzdesi**

Periodontal sondun gingival sulkus içinde hafif bir basınç uygulanarak gezdirilmesiyle, dişetinde kanamanın mevcudiyeti değerlendirildi. Sond cepten çıkarıldıktan sonra 30 saniye beklendi. Kanamanın olduğu bölgelerde (+), kanamanın olmadığı bölgelerde (-) işaretleri kullanıldı. Toplam değerlerin ortalaması yüzde cinsinden hesaplandı (274).

### **3.7.4. Periodontal Cep Derinliği**

Periodontal CD, her dişin altı noktasından (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual ve distolingual) ölçüldü. Dişlerin uzun eksenine paralel olarak konumlandırılan periodontal sond ile hafif direnç hissedilene kadar dişeti kenarından periodontal cep tabanına olan mesafe milimetre cinsinden ölçüldü. Cep derinlikleri toplamı mevcut dişe ait ölçülen bölge sayısına bölünerek ortalama CD değeri hesaplandı.

### **3.7.5. Klinik Ataşman Seviyesi**

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

### 3.8. Biyokimyasal Analizler

Eppendorf tüplere alınan salya örnekleri +4°C' lik 800 g' de 10 dakika santrifüjlenerek (Eppendorf MR 5415, Germany) çözünmemiş partiküllerin çökmesi sağlandı. Salya örneklerinin süpernatant kısımları biyokimyasal analizlerde kullanılmak üzere analiz tarihine kadar -80°C' de bekletildi.

#### 3.8.1. Salya Örneklerinde ELISA Yöntemi ile LXA4, PD1, RvE1, RvD1 ve MaR1 Seviyelerinin Belirlenmesi

Salya LXA4 (Cusabio Biotech, Wuhan, China ), PD1 (YL Biont Company, Shanghai, China), RvE1 (Mybiosource, San Diego, CA, USA;), MaR1 ve RvD1 (Cayman Chemical Co, Ann Arbor, MI, USA) seviyeleri ticari ELISA kitleri kullanılarak kitin öngördüğü protokollere göre belirlendi. ELISA analizinde salya örnekleri LXA4 1:20; MaR1, RvD1 ve RvE1 1:2 oranında seyreltilerek kullanıldı. PD1 ölçümünde ise salya örnekleri seyreltme işlemi yapılmadı. Her bir analitin konsantrasyonunun belirlenmesinde, MaR1 ve RvD1 için durdurma çözeltisi olarak üretici firma tarafından sağlanan 200 µl Ellman reaktifi ilave edilirken, LXA4, PD1 ve RvE1 için üretici firma tarafından sağlanan 50 ul 2,5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisi kullanıldı. Pleytlerin optik absorbans değerleri, MaR1 ve RvD1 için 412 nm' de; LXA4, PD1 ve RvE1 için 450 nm' de ELISA okuyucusunda (Epoch, BioTek Instruments, USA) ölçüldü.

LXA4, PD1 ve RvE1 sonuçları belirlenmesinde her bir ELISA kitine ait kalibratörlerin ve örneklerin 450 nm' de mikrotiter pleyt okuyucusunda okumaları yapılarak belirlendi. Kalibratörler ikili olarak çalışıldı. Ortalama kalibratör "0" absorbans değerleri kalibratör ve serum örneklerinin absorbans değerlerinden çıkartıldı. Elde edilen farklı konsantrasyonlardaki kalibratör absorbanslarına karşılık gelen konsantrasyonların kalibrasyon grafikleri semi-logaritmik olarak Master Plex<sup>®</sup> programı kullanılarak 4-parametrelili lojistik regresyon yöntemi ile belirlendi. Salya örneklerinin LXA4, PD1 ve RvE1 konsantrasyonları standart grafiğe göre belirlendi.

MaR1 ve RvD1 sonuçlarının belirlenmesinde öncelikle NSB kuyucuklarının ortalama absorbans değeri B<sub>0</sub> kuyucuklarının ortalama absorbans değerinden çıkartılarak düzeltilmiş maksimum bağlanma değerleri elde edildi. Örnek ve

standartların bağlanma değerleri (B) düzeltilmiş maksimum bağlanma değerlerine bölünerek B/B<sub>0</sub> değerleri elde edildi. MaR1 standart konsantrasyonlarına (x eksen) karşılık gelen B/B<sub>0</sub> değerleri (y eksen) kullanılarak 4-parametrelili lojistik uyum ile standart grafikleri çizildi. Salya örneklerinin MaR1 konsantrasyonları her bir örneğin B/B<sub>0</sub> değerlerine göre standart grafikten belirlendi.

Salya örneklerindeki analit konsantrasyonlarını belirlemek için kullanılan standart grafiklerin R<sup>2</sup> değerleri LXA4 için 0.9994, PD1 için 0.9982, RvE1 için 0.9998, MaR1 için 0.9989 ve RvD1 için 0.9986 olarak bulundu. Üreticilere göre, kullanılan ELISA kitlerinin sensitivitesi LXA4 için 0,156 pg/mL, PD1 için 0,96 pg/mL, RvE1 için 1,0 pg/mL, MaR1 için 9,6 pg/mL ve RvD1 için 15 pg/mL' dir. Ayrıca, üreticilere göre LXA4, PD1, RvE1, RvD1 ve MaR1 ELISA kitlerinin hem gün-içi hem de günler-arası varyasyon katsayılarını % 15' ten daha düşük olarak belirlemişlerdir.

### **3.9. İstatistiksel Analizler**

Çalışma verilerinin analizinde SPSS for Windows 20.0 istatistik paket programı kullanıldı (275). Sürekli verilerin normal dağılım varsayımlarını sağlaması durumu Kolmogorov Simirnov testi ile kontrol edildi. Normalite varsayımını sağlayan parametrelerin analizinde parametrik, sağlamayan parametrelerin analizinde ise non-parametrik testler kullanıldı. Parametrik verilerin analizlerinde Repeated ANOVA, parametrik olmayan verilerin analizinde ise Friedman testlerinden yararlandı. Tanımlayıcı parametreler ve sınıflandırılmış değişkenler ki-kare bağımsızlık testi ile incelendi. Anlamlılık değeri (p<0.05) olarak belirlendi.

## 4. BULGULAR

### 4.1.Çalışma Grubunun Sosyodemografik ve Antropometrik Özellikleri

Çalışma popülasyonumuzu yaşları 34 ile 65 [(yaş ortalama ve standart sapma (54,32± 8,35)] arasında değişen, 16' sı erkek ve 9' u kadın olmak üzere toplam 25 birey oluşturdu. Sosyodemografik ve antropometrik verilerin dağılımı Tablo 3, tablo 4, tablo 5 ve tablo 6' da gösterilmiştir. Tüm bireyler çalışma periyodunu eksiksiz bir şekilde tamamlamış, kardiyoloji ve periodontoloji hekimlerinin önerilerine uymaya çalıştıklarını belirtmişlerdir. Kesitsel dizaynda hazırlanan çalışmamızda katılımcılarımızın hiçbirinde gingivitis saptanmamıştır. KVH' si de bulunan bir popülasyon olduğu göz önüne alındığı zaman bu bulgu şaşırtıcı değildir. Katılımcılardan 10' u günlük hayatlarına en az bir saatlik yürüyüş eklediklerini ve katılımcıların tamamı gün içerisinde su tüketimini arttırıp, meyve sebze tüketimi bakımından daha dengeli bir beslenme düzenine geçtiklerini bildirdi.

**Tablo 3.** Sosyodemografik ve antropometrik özellikler

|                              |   | <b>Frekans</b> | <b>Yüzde</b> |
|------------------------------|---|----------------|--------------|
|                              |   | N (25)         | (%)          |
| <b>Cinsiyet</b>              | Kadın                                   | 9              | 36           |
|                              | Erkek                                   | 16             | 64           |
| <b>Öğrenim Düzeyi</b>        | Okuryazar                               | 1              | 4            |
|                              | İlköğretim                              | 9              | 36           |
|                              | Lise                                    | 10             | 40           |
|                              | Üniversite                              | 5              | 20           |
| <b>Balık Tüketimi</b>        | Balık tüketmeyen                        | 8              | 32           |
|                              | Haftada 1 tüketen                       | 2              | 8            |
|                              | 2 Haftada 1 tüketen                     | 5              | 20           |
|                              | Ayda 1 tüketen                          | 10             | 40           |
| <b>Kullanılan İlaçlar</b>    | Antikoagülan-Statın                     | 9              | 36           |
|                              | Antikoagülan-Statın-<br>Antihipertansif | 9              | 36           |
|                              | Statın                                  | 4              | 16           |
|                              | Statın-Antihipertansif                  | 3              | 12           |
| <b>Periodontitis Şiddeti</b> | Hafif                                   | 12             | 48           |
|                              | Orta                                    | 13             | 52           |

**Tablo 4.** Sosyodemografik ve antropometrik özellikler (Diş fırçalama sıklığı)

| Başlangıç                |   | 0. ay - 3. ay           |                          | 0. ay - 6. ay            |                          | 3. ay - 6. ay            |                          |                          |
|--------------------------|---|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Diş Fırçalama Sıklığı    |   | 2-3 günde bir fırçalama | Günde bir defa fırçalama | Günde iki defa fırçalama | Günde bir defa fırçalama | Günde iki defa fırçalama | Günde bir defa fırçalama | Günde iki defa fırçalama |
| Nadiren diş fırçalama    | n | 1                       | 4                        | 0                        | 3                        | 2                        | 0                        | 0                        |
|                          | % | 50                      | 36.4                     | 0                        | 60                       | 10                       | 0                        | 0                        |
| 2-3 günde bir fırçalama  | n | 1                       | 4                        | 0                        | 1                        | 4                        | 2                        | 0                        |
|                          | % | 50                      | 36.4                     | 0                        | 20                       | 20                       | 40                       | 0                        |
| Günde bir defa fırçalama | n | 0                       | 3                        | 8                        | 1                        | 10                       | 3                        | 8                        |
|                          | % | 0                       | 27.3                     | 66.7                     | 20                       | 50                       | 60                       | 40                       |
| Günde iki defa fırçalama | n | 0                       | 0                        | 4                        | 0                        | 4                        | 0                        | 12                       |
|                          | % | 0                       | 0                        | 33.3                     | 0                        | 20                       | 0                        | 60                       |
| P                        |   | P=0.01                  |                          | P=0.078                  |                          | P=0.003                  |                          |                          |

İstatistiksel olarak anlamlı farklılıklar koyu renk ile boyanmıştır ( $p<0.05$ ).

0. ay - 3. ay: Başlangıç ve sadece KVH tedavisi alınan dönemin kıyaslanması

0. ay - 6. ay: Başlangıç ve periodontal tedavi sonrası 3. ayın kıyaslanması

3. ay - 6. ay: Sadece KVH tedavisi yapılan dönem ile hem KVH hem de periodontal tedavi yapılan dönemin kıyaslanması

Başlangıçta 5 kişi nadiren diş fırçalarken, 3. ayda 1 kişinin 2-3 günde bir fırçalamaya, 4 kişinin ise günde bir defa diş fırçalamaya geçtiği; 2-3 günde bir fırçalayan 5 kişiden 4'ünün günde bir defa fırçalamaya, günde bir defa fırçalayan 11 kişiden 8'inin ise günde iki defa fırçalamaya geçtiği gözlemlendi. Başlangıç ve 3. ay arasındaki diş fırçalama sıklığı değişimi istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.01$ , Tablo 4). Başlangıç ve 6. ay kıyaslandığı zaman; nadiren diş fırçalayan 5 kişiden 3'ünün günde bir, 2'sinin ise günde iki defaya, günde 2-3 defa fırçalayan 5 kişinin 1'inin günde bir, 4'ünün günde iki defaya, günde bir defa fırçalayan 11 kişiden ise 10'unun günde iki defaya geçtiği ve bu değişimin ( $p=0.078$ , Tablo 4) anlamlı olmadığı

belirlendi. 3. ve 6. ay kıyaslandığı zaman ise; 2-3 günde bir fırçalayan 2 kişinin günde 1' e, günde bir defa fırçalayan 11 kişinin 8' inin günde iki defaya döndüğü ve bu değişimin (p=0.003, Tablo 4) istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi.

**Tablo 5.** Sosyodemografik ve antropometrik özellikler (Arayüz temizliği)

| Başlangıç        | 0. ay - 3. ay |                | 0. ay - 6. ay |                |                | 3. ay - 6. ay |                |                |     |
|------------------|---------------|----------------|---------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|-----|
| Arayüz Temizliği | Düzensiz      | Günde bir defa | Düzensiz      | Günde bir defa | Günde iki defa | Düzensiz      | Günde bir defa | Günde iki defa |     |
| Düzensiz         | n             | 12             | 12            | 4              | 16             | 4             | 4              | 8 <sub>a</sub> | 0   |
|                  | %             | 100            | 92.3          | 100            | 94.1           | 100           | 100            | 47.1           | 0   |
| Günde bir defa   | n             | 0              | 1             | 0              | 1              | 0             | 0              | 9              | 4   |
|                  | %             | 0              | 7.7           | 0              | 5.9            | 0             | 0              | 52.9           | 100 |
| P                | P=0.327       |                | P=0.783       |                |                | P=0.018       |                |                |     |

İstatistiksel olarak anlamlı farklılıklar koyu renk ile boyanmıştır (p<0.05).

0. ay - 3. ay: Başlangıç ve sadece KVH tedavisi alınan dönemin kıyaslanması

0. ay - 6. ay: Başlangıç ve periodontal tedavi sonrası 3. ayın kıyaslanması

3. ay - 6. ay: Sadece KVH tedavisi yapılan dönem ile hem KVH hem de periodontal tedavi yapılan dönemin kıyaslanması

Başlangıçta düzensiz arayüz temizliği uygulayan 24 kişiden 12' sinin 3. ay sonunda günde bir defa arayüz temizliği uygulamaya geçtiği ve bu değişimin (p=0.327, Tablo 5) anlamlı olmadığı görüldü. 6. ay sonunda ise; başlangıçta düzensiz arayüz temizliği uygulayan 24 kişiden 12' si günde bir defa, 4' ü ise günde iki defa arayüz temizliği uygulamaya geçti. Başlangıç ve 6. ay arayüz temizliği sıklığı açısından önemli bir değişim gözlenmedi (p=0.783, Tablo 5). 3. ve 6. ay kıyaslandığı zaman ise; 3. ayda düzensiz arayüz temizliği uygulayan 12 kişiden 8' inin günde bir defaya, günde bir defa arayüz temizliği uygulayan 13 kişiden 4' ünün ise günde iki defaya geçtiği ve bu değişimin anlamlı düzeyde olduğu bulundu (p=0.018, Tablo 5).

**Tablo 6.** Sosyodemografik ve antropometrik özellikler

| Değişkenler               | Aylar | Ortalama | Medyan | SS  | Min | Max  | iqr | P           |              |           |
|---------------------------|-------|----------|--------|-----|-----|------|-----|-------------|--------------|-----------|
|                           |       |          |        |     |     |      |     | 0. ay-3. ay | 0. ay-6. ay  | 3.ay-6.ay |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> )  | 0. ay | 27.5     | 26.9   | 4.7 | 21  | 43.2 | 3.6 |             |              |           |
|                           | 3. ay | 27.1     | 26.3   | 4.6 | 21  | 42.5 | 3.6 | 0.198       | <b>0.002</b> | 0.312     |
|                           | 6. ay | 26.7     | 26.2   | 4.2 | 21  | 40.7 | 2.9 |             |              |           |
| Diş Sayısı                | 0. ay | 23.5     | 25     | 4.4 | 13  | 29   | 6   |             |              |           |
|                           | 3. ay | 23.5     | 25     | 4.4 | 13  | 29   | 6   | 1.000       | 1.000        | 1.000     |
|                           | 6. ay | 23.4     | 25     | 4.4 | 13  | 29   | 5.5 |             |              |           |
| Tükürük Akış Hızı (ml/dk) | 0. ay | 0.5      | 0.5    | 0.1 | 0   | 0.7  | 0.2 |             |              |           |
|                           | 3. ay | 0.5      | 0.5    | 0.1 | 0   | 0.6  | 0.1 | 0.664       | 0.444        | 0.692     |
|                           | 6. ay | 0.5      | 0.5    | 0.1 | 0   | 0.7  | 0.1 |             |              |           |

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, SS: Standart Sapma, Iqr: Çeyrekler açıklığı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılıklar koyu renk ile boyanmıştır (p<0.05).

0. ay - 3. ay: Başlangıç ve sadece KVH tedavisi alınan dönemin kıyaslanması

0. ay - 6. ay: Başlangıç ve periodontal tedavi sonrası 3. ayın kıyaslanması

3. ay - 6. ay: Sadece KVH tedavisi yapılan dönem ile hem KVH hem de periodontal tedavi yapılan dönemin kıyaslanması

Çalışma grubundaki bireylerin başlangıçtan 6. aya kadar olan süreçte VKİ değerlerinde azalma olduğu ve bu azalmanın sadece başlangıç ve 6. ay arasındaki değişim için önemli olduğu gözlemlendi (p=0.002, Tablo 6). Çalışma periyodu süresince diş sayısında gözlenen azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05, Tablo 6) Tükürük akış hızındaki değişim açısından da çalışma periyodları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05, Tablo 6).

#### 4.2. Klinik Periodontal Parametreler

Çalışma grubunda tüm klinik periodontal parametrelerde (CD, KAS, SK%, Pİ, Gİ) tüm zamanlarda azalma tespit edildi. Bu değişim sadece SK% için başlangıç ve 3. ay arasında anlamlı bulunmazken (p>0.05); diğer tüm değişkenlerdeki azalmalar tüm zamanlarda anlamlı idi (p<0.01, Tablo 7). Başlangıç ve 3 ay, başlangıç ve 6. ay, 3. ay ve 6. ay kıyaslandığı zaman CD için p değerleri sırasıyla 0.007, 0.000,

0.001(Tablo 7) olarak bulundu. KAS için 0.009, 0.000, 0.000 (Tablo 7); SK% için 0.198, 0.000, 0.000 (Tablo 7); Pİ için 0.003, 0.000, 0.001 (Tablo 7) ve son olarak Gİ için 0.009, 0.000, 0.000 (Tablo 7) olarak bulundu. Klinik periodontal parametrelerdeki değişimin anlamlılık düzeyi başlangıç ile kıyaslandığında 6. ayda (periodontal tedaviyi takiben) 3. aydakine (sadece KVH tedavisini takiben) kıyasla belirgindi.

**Tablo 7.** Klinik periodontal parametreler

|                     | Aylar        | Ortalama | Medyan | SS    | Min   | Max    | Iqr   | P             |              |              |
|---------------------|--------------|----------|--------|-------|-------|--------|-------|---------------|--------------|--------------|
|                     |              |          |        |       |       |        |       | 0. ay - 3. ay | 0. ay -6. ay | 3. ay- 6. ay |
| <b>CD ort (mm)</b>  | <b>0. ay</b> | 2.70     | 2.60   | 0.50  | 1.60  | 3.80   | 0.60  | <b>0.007</b>  | <b>0.000</b> | <b>0.001</b> |
|                     | <b>3. ay</b> | 2.60     | 2.60   | 0.50  | 1.50  | 3.60   | 0.60  |               |              |              |
|                     | <b>6. ay</b> | 2.10     | 2.00   | 0.40  | 1.30  | 2.70   | 0.70  |               |              |              |
| <b>KAS ort (mm)</b> | <b>0. ay</b> | 3.10     | 3.00   | 0.80  | 1.80  | 5.70   | 0.60  | <b>0.009</b>  | <b>0.000</b> | <b>0.000</b> |
|                     | <b>3. ay</b> | 3.10     | 2.90   | 0.70  | 1.80  | 5.50   | 0.60  |               |              |              |
|                     | <b>6. ay</b> | 2.50     | 2.40   | 0.70  | 1.60  | 4.70   | 0.70  |               |              |              |
| <b>SK%</b>          | <b>0. ay</b> | 96.90    | 100.00 | 15.40 | 23.10 | 100.00 | 0.00  | 0.198         | <b>0.000</b> | <b>0.000</b> |
|                     | <b>3. ay</b> | 91.20    | 95.20  | 15.90 | 23.10 | 100.00 | 11.10 |               |              |              |
|                     | <b>6. ay</b> | 20.60    | 20.00  | 12.70 | 4.50  | 61.50  | 12.20 |               |              |              |
| <b>Pİ</b>           | <b>0. ay</b> | 1.82     | 1.83   | 0.36  | 1.19  | 2.75   | 0.32  | <b>0.003</b>  | <b>0.000</b> | <b>0.001</b> |
|                     | <b>3. ay</b> | 1.53     | 1.50   | 0.27  | 1.02  | 2.15   | 0.37  |               |              |              |
|                     | <b>6. ay</b> | 1.05     | 1.03   | 0.16  | 0.74  | 1.35   | 0.26  |               |              |              |
| <b>Gİ</b>           | <b>0. ay</b> | 1.70     | 1.72   | 0.31  | 1.06  | 2.35   | 0.35  | <b>0.009</b>  | <b>0.000</b> | <b>0.000</b> |
|                     | <b>3. ay</b> | 1.46     | 1.42   | 0.26  | 0.83  | 1.94   | 0.33  |               |              |              |
|                     | <b>6. ay</b> | 0.93     | 0.89   | 0.16  | 0.66  | 1.25   | 0.20  |               |              |              |

PI: Plak İndeksi, GI: Gingival İndeks, SK: Sondlamada Kanama, CD: Cep Derinliği, KAS: Klinik Ataşman Seviyesi, SS: Standart Sapma, Iqr: Çeyrekler açıklığı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılıklar koyu renk ile boyanmıştır (p<0.05).

0. ay - 3. ay: Başlangıç ve sadece KVH tedavisi alınan dönemin kıyaslanması

0. ay - 6. ay: Başlangıç ve periodontal tedavi sonrası 3. ayın kıyaslanması

3. ay - 6. ay: Sadece KVH tedavisi yapılan dönem ile hem KVH hem de periodontal tedavi yapılan dönemin kıyaslanması

### 4.3. Sistemik Serum Kardiyovasküler Hastalık Parametreleri

Sistemik serum KVH parametreleri açısından değerlendirildiğinde, WBC ve LDL seviyelerinde 6. ayda başlangıca göre gözlenen azalmalar anlamlı idi (p=0.049, P=0.011 Tablo 8). TRG, TK ve TK/HDL seviyelerinde tüm zamanlarda azalma

izlenirken, bu azalma sadece KVH tedavisi alınan dönemde (başlangıç ve 3. ay karşılaştırıldığında) anlamlı değilken ( $p>0.05$ ), periodontal tedavi yapılan 3. ay ve 6 ay kıyaslanıldığı zaman (sırasıyla  $p=0.033$ ,  $p=0.017$ ,  $p=0.04$  Tablo 8) anlamlı, KVH tedavisi ile birlikte periodontal tedavi yapılan 6. ay sonunda başlangıç ile kıyaslanıldığında ise (sırasıyla  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$  Tablo 8) yüksek anlamlı bulunmuştur.

**Tablo 8.** Sistemik kardiyovasküler hastalık parametreleri

|                               | Aylar | Ortalama | Medyan | SS   | Min   | Max   | Igr  | P             |               |               |
|-------------------------------|-------|----------|--------|------|-------|-------|------|---------------|---------------|---------------|
|                               |       |          |        |      |       |       |      | 0. ay - 3. ay | 0. ay - 6. ay | 3. ay - 6. ay |
| WBC<br>( $10^3/\mu\text{L}$ ) | 0. ay | 8.00     | 7.90   | 2.06 | 4.00  | 13.40 | 2.65 | 0.312         | <b>0.049</b>  | 1.000         |
|                               | 3. ay | 7.31     | 7.70   | 1.97 | 3.20  | 10.00 | 2.70 |               |               |               |
|                               | 6. ay | 7.09     | 7.10   | 2.15 | 0.60  | 10.60 | 2.55 |               |               |               |
| NE<br>( $10^3/\mu\text{L}$ )  | 0. ay | 4.81     | 4.42   | 1.75 | 2.60  | 11.70 | 1.45 | 0.272         | 0.207         | 0.852         |
|                               | 3. ay | 4.33     | 4.30   | 1.27 | 1.90  | 7.20  | 1.60 |               |               |               |
|                               | 6. ay | 4.29     | 4.20   | 1.11 | 1.90  | 6.80  | 0.90 |               |               |               |
| LY<br>( $10^3/\mu\text{L}$ )  | 0. ay | 2.49     | 2.39   | 1.04 | 0.90  | 4.70  | 1.75 | 0.459         | 0.717         | 0.707         |
|                               | 3. ay | 2.36     | 2.20   | 0.92 | 0.80  | 4.70  | 1.10 |               |               |               |
|                               | 6. ay | 2.43     | 2.30   | 0.94 | 0.90  | 4.00  | 1.45 |               |               |               |
| MO<br>( $10^3/\mu\text{L}$ )  | 0. ay | 0.55     | 0.50   | 0.17 | 0.36  | 1.00  | 0.20 | 0.136         | 0.145         | 0.802         |
|                               | 3. ay | 1.03     | 0.60   | 1.55 | 0.30  | 6.80  | 0.35 |               |               |               |
|                               | 6. ay | 1.14     | 0.60   | 2.00 | 0.30  | 9.40  | 0.35 |               |               |               |
| EO<br>( $10^3/\mu\text{L}$ )  | 0. ay | 0.17     | 0.20   | 0.12 | 0.00  | 0.50  | 0.10 | 0.162         | 0.118         | 0.478         |
|                               | 3. ay | 0.35     | 0.20   | 0.63 | 0.00  | 2.40  | 0.20 |               |               |               |
|                               | 6. ay | 0.41     | 0.20   | 0.76 | 0.00  | 3.50  | 0.25 |               |               |               |
| BA<br>( $10^3/\mu\text{L}$ )  | 0. ay | 0.06     | 0.00   | 0.10 | 0.00  | 0.50  | 0.10 | 0.386         | 0.2           | 0.491         |
|                               | 3. ay | 0.10     | 0.00   | 0.23 | 0.00  | 0.90  | 0.10 |               |               |               |
|                               | 6. ay | 0.13     | 0.01   | 0.25 | 0.00  | 1.10  | 0.10 |               |               |               |
| HGB<br>(g/dl)                 | 0. ay | 14.46    | 14.40  | 1.52 | 11.50 | 18.00 | 2.20 | 0.234         | 0.269         | 0.113         |
|                               | 3. ay | 13.70    | 14.30  | 3.15 | 1.20  | 17.40 | 2.50 |               |               |               |
|                               | 6. ay | 15.80    | 15.00  | 6.28 | 11.10 | 45.20 | 1.65 |               |               |               |
| HCT<br>(%)                    | 0. ay | 42.69    | 42.10  | 3.98 | 35.70 | 53.20 | 5.25 | 0.487         | 0.257         | 0.158         |
|                               | 3. ay | 42.29    | 42.00  | 5.06 | 28.50 | 51.70 | 7.00 |               |               |               |
|                               | 6. ay | 44.62    | 44.00  | 9.06 | 35.50 | 85.20 | 4.65 |               |               |               |
| RDW<br>(%)                    | 0. ay | 16.38    | 13.80  | 8.08 | 12.90 | 46.30 | 1.00 | 0.981         | 0.461         | 0.363         |
|                               | 3. ay | 16.34    | 13.90  | 7.23 | 12.30 | 40.60 | 1.60 |               |               |               |
|                               | 6. ay | 15.38    | 14.10  | 4.74 | 12.40 | 36.00 | 1.15 |               |               |               |

**Tablo 8.** Sistemik kardiyovasküler hastalık parametreleri (devam)

|                                      | Aylar | Ortalama | Medyan | SS    | Min    | Max    | Igr    | P             |               |               |
|--------------------------------------|-------|----------|--------|-------|--------|--------|--------|---------------|---------------|---------------|
|                                      |       |          |        |       |        |        |        | 0. ay - 3. ay | 0. ay - 6. ay | 3. ay - 6. ay |
| <b>PLT</b><br>(10 <sup>3</sup> /Ml.) | 0. ay | 229.08   | 225.00 | 48.52 | 138.00 | 340.00 | 45.50  | 0.328         | 0.229         | 0.907         |
|                                      | 3. ay | 221.76   | 214.00 | 47.52 | 106.00 | 337.00 | 56.00  |               |               |               |
|                                      | 6. ay | 221.00   | 222.00 | 37.69 | 122.00 | 290.00 | 50.00  |               |               |               |
| <b>Glikoz</b><br>(mg/dl)             | 0. ay | 95.35    | 98.27  | 11.58 | 63.00  | 112.92 | 12.09  | 0.628         | 0.914         | 0.417         |
|                                      | 3. ay | 96.41    | 96.81  | 6.17  | 87.23  | 105.36 | 12.52  |               |               |               |
|                                      | 6. ay | 95.13    | 95.89  | 8.69  | 69.60  | 113.00 | 12.12  |               |               |               |
| <b>HDL</b><br>(mg/dl)                | 0. ay | 44.50    | 43.00  | 8.48  | 28.66  | 68.30  | 9.93   | 0.933         | 0.665         | 0.462         |
|                                      | 3. ay | 44.40    | 43.51  | 8.10  | 33.59  | 67.20  | 11.44  |               |               |               |
|                                      | 6. ay | 43.84    | 43.04  | 8.82  | 32.17  | 65.30  | 16.14  |               |               |               |
| <b>LDL</b><br>(mg/dl)                | 0. ay | 125.33   | 128.00 | 48.74 | 29.00  | 255.00 | 75.10  | 0.537         | <b>0.011</b>  | 0.359         |
|                                      | 3. ay | 116.56   | 117.00 | 48.49 | 36.00  | 249.13 | 64.40  |               |               |               |
|                                      | 6. ay | 103.30   | 95.39  | 47.09 | 44.00  | 250.73 | 60.50  |               |               |               |
| <b>TRG</b><br>(mg/dl)                | 0. ay | 152.83   | 150.11 | 67.37 | 70.68  | 284.18 | 100.67 | 0.413         | <b>0.000</b>  | <b>0.033</b>  |
|                                      | 3. ay | 136.25   | 125.25 | 61.86 | 36.47  | 280.20 | 89.87  |               |               |               |
|                                      | 6. ay | 123.28   | 120.27 | 54.84 | 38.34  | 270.00 | 89.06  |               |               |               |
| <b>TK</b><br>(mg/dl)                 | 0. ay | 202.22   | 205.00 | 47.63 | 117.00 | 284.84 | 52.59  | 0.102         | <b>0.000</b>  | <b>0.017</b>  |
|                                      | 3. ay | 185.29   | 193.00 | 42.72 | 103.23 | 275.00 | 58.39  |               |               |               |
|                                      | 6. ay | 163.83   | 157.19 | 45.88 | 95.17  | 270.00 | 79.45  |               |               |               |
| <b>TK/<br/>HDL</b>                   | 0. ay | 4.67     | 4.89   | 1.10  | 2.87   | 7.15   | 1.73   | 0.472         | <b>0.000</b>  | <b>0.04</b>   |
|                                      | 3. ay | 4.27     | 4.17   | 0.91  | 2.80   | 6.06   | 1.57   |               |               |               |
|                                      | 6. ay | 3.82     | 3.45   | 0.98  | 2.11   | 5.66   | 1.54   |               |               |               |
| <b>NLR</b>                           | 0. ay | 2.44     | 2.09   | 1.84  | 0.81   | 9.75   | 1.64   | 0.276         | 0.26          | 0.976         |
|                                      | 3. ay | 2.08     | 2.07   | 0.80  | 0.93   | 3.60   | 1.13   |               |               |               |
|                                      | 6. ay | 2.09     | 1.75   | 0.95  | 1.00   | 3.83   | 1.55   |               |               |               |

WBC: beyaz kan hücresi, NE: nötrofil, LY: lenfosit, MO: monosit, EO: eoziofil, BA: bazofil, HGB: hemoglobin, HCT: hematokrit, PLT: trombosit, RDW: eritrosit dağılım genişliği, PDW: trombosit dağılım genişliği, HDL: yüksek densiteli lipoprotein, LDL: düşük densiteli lipoprotein, TRG: trigliserid, TK: total kolesterol, (NLR) nötrofil/lenfosit oranı. SS: Standart Sapma, Iqr: Çeyrekler açıklığı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılıklar koyu renk ile boyanmıştır (p<0.05).

0. ay - 3. ay: Başlangıç ve sadece KVH tedavisi alınan dönemin kıyaslanması

0. ay - 6. ay: Başlangıç ve periodontal tedavi sonrası 3. ayın kıyaslanması

3. ay - 6. ay: Sadece KVH tedavisi yapılan dönem ile hem KVH hem de periodontal tedavi yapılan dönemin kıyaslanması

#### 4.4. Salya Omega-3 Biyokimyasal Parametreler

Salya  $\omega$ -3 seviyeleri açısından değerlendirildiğinde LPXA4, PD1, RvE1, RvD1 ve MaR1 seviyelerinde tüm zamanlarda azalma olduğu saptanmıştır. Bu azalma PD1 ve RvD1 değerlerinde 6. ayda yani KVH ve periodontal tedavi

uygulanan dönemde başlagıca göre anlamlılık teşkil etmiştir (sırasıyla p=0.033, p=0.034 Tablo 9). RvE1 değeri sadece KVH tedavisi yapıldığı dönemde anlamlı azalma gösterirken (p=0.033 Tablo 9), KVH ile birlikte periodontal tedavinin de yapıldığı 6. ay ve başlangıç kıyaslanıldığında yüksek anlamlılık göstermektedir (p=0.001 Tablo 9). Mar1 seviyesindeki azalma ise KVH tedavisi ile birlikte periodontal tedavinin uygulandığı 6.ay ve başlangıç kıyaslanıldığı zaman anlamlı (p=0.022 Tablo 9), sadece KVH tedavisi alınan 3. ay ve başlangıç kıyaslanıldığı zaman ise yüksek anlamlı (p=0.003 Tablo 9) bulunmuştur.

**Tablo 9.** Salya Omega - 3 biyokimyasal parametreler

|                          | Aylar        | Ortalama | Medyan | Ss     | Min   | Max     | iqr    | 0.ay -3.ay   | 0.ay -6.ay   | 3.ay - 6.ay |
|--------------------------|--------------|----------|--------|--------|-------|---------|--------|--------------|--------------|-------------|
| <b>LPX A4</b><br>(pg/mL) | <b>0. ay</b> | 12.27    | 11.13  | 374    | 6.92  | 20.1    | 4.88   | 0.581        | 0.118        | 0.442       |
|                          | <b>3. ay</b> | 11.64    | 10.8   | 5.52   | 4.78  | 33.5    | 5.25   |              |              |             |
|                          | <b>6. ay</b> | 10.68    | 10.46  | 3.32   | 3.73  | 15.18   | 5.2    |              |              |             |
| <b>PD1</b><br>(pg/mL)    | <b>0. ay</b> | 172.41   | 146.67 | 104.83 | 25.38 | 358.5   | 154.46 | 0.609        | <b>0.033</b> | 0.609       |
|                          | <b>3. ay</b> | 152.19   | 144.5  | 58.58  | 49.46 | 269.8   | 105.37 |              |              |             |
|                          | <b>6. ay</b> | 128.24   | 101.2  | 71.08  | 25.6  | 350.5   | 91     |              |              |             |
| <b>RvE1</b><br>(pg/mL)   | <b>0. ay</b> | 1.29     | 1.24   | 0.18   | 1.03  | 1.81    | 0.25   | <b>0.033</b> | <b>0.001</b> | 0.867       |
|                          | <b>3. ay</b> | 1.16     | 1.17   | 0.11   | 0.81  | 1.34    | 0.12   |              |              |             |
|                          | <b>6. ay</b> | 1.12     | 1.11   | 0.19   | 0.75  | 1.66    | 0.18   |              |              |             |
| <b>RvD1</b><br>(pg/mL)   | <b>0. ay</b> | 228.75   | 181.01 | 223.12 | 2.57  | 1121.17 | 185.62 | 0.157        | <b>0.034</b> | 0.287       |
|                          | <b>3. ay</b> | 160.36   | 138.75 | 111.91 | 50.58 | 552.37  | 108.88 |              |              |             |
|                          | <b>6. ay</b> | 131.97   | 92.87  | 75.9   | 49.78 | 336.25  | 105.04 |              |              |             |
| <b>MaR1</b><br>(pg/mL)   | <b>0. ay</b> | 578.4    | 337.03 | 859.63 | 9.4   | 3899.24 | 450.94 | <b>0.003</b> | <b>0.022</b> | 1.000       |
|                          | <b>3. ay</b> | 211.5    | 125.51 | 229.26 | 35.18 | 1074    | 149.62 |              |              |             |
|                          | <b>6. ay</b> | 223.4    | 207.51 | 143.68 | 45.65 | 532.68  | 209.36 |              |              |             |

LPX A4: Lipoksin A4, PD1: Protektin, RvE1: Resolvin E1, RvD1: Resolvin D1, MaR1: Maresin 1. SS: Standart Sapma, Iqr: Çeyrekler açıklığı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılıklar koyu renk ile boyanmıştır (p<0.05).

0. ay - 3. ay: Başlangıç ve sadece KVH tedavisi alınan dönemin kıyaslanması

0. ay - 6. ay: Başlangıç ve periodontal tedavi sonrası 3. ayın kıyaslanması

3. ay - 6. ay: Sadece KVH tedavisi yapılan dönem ile hem KVH hem de periodontal tedavi yapılan dönemin kıyaslanması

## 5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada önde gelen ölüm sebeplerinden birisidir. Bu hastalık grubunda ateroskleroza bağlı olarak gelişen KAH ise meydana getirdiği yüksek mortalite nedeniyle dikkat çekmektedir (276). İnflamasyonun ateroskleroz gelişimi üzerindeki etkisi KAH ile diğer inflamatuvar hastalıklar arasında bir ilişki oluşturabileceğini düşündürmüştü ve bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmıştır (277-280).

Kardiyovasküler ve periodontal hastalıkların birçok ortak predispozan faktörü mevcuttur (165). Örneğin, her iki hastalığın da daha yaşlı, erkek, eğitim durumu düşük, finansal kaynakları daha az, sigara içen, hipertansif, stresli ve sosyal olarak izole kişilerde ortaya çıkması daha olasıdır. Ateroskleroz benzeri inflamatuvar süreç sonrası gelişen, gram (-) bakterilerce oluşturulan kronik, kompleks bir infeksiyon olan periodontal hastalıkların, ateroskleroz patogeneğinde rol alabileceği ve KVH için risk teşkil edebileceği düşünülmektedir (107).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkinlerde temel risk faktörü ölçümleri ile çeşitli spesifik hastalık ve durumların gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmak için Beslenme Epidemiyolojik Takip Çalışması gerçekleştirilmiştir. Çalışma verilerine göre, periodontitisli yetişkinlerde (erkekler ve kadınlar), periodontal hastalık ve KVH'yi etkilediği bilinen risk faktörleri kontrol edildikten sonra, ortalama 14 yıllık bir takip süresi boyunca KVH insidansının %25 arttığı bildirilmiştir (281).

Önceleri periodontal infeksiyonların sadece periodonsiyumda lokalize olduğu ileri sürülmüşse de günümüzde bu görüş tamamen değişmiştir (282). İnflamasyonun periodonsiyumdan derin dokulara direkt olarak yayılması, periodontal bakterilerin sistemik dolaşıma penetre olması ve TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin periodonsiyumdan dolaşıma geçmesi gibi mekanizmaların periodontal hastalık ve sistemik hastalık ilişkisinde rol oynadığı düşünülmektedir (283). KAH'ye sahip bireylerde periodontal hastalığa bağlı inflamasyonun aterosklerozda koruyucu rolü olan nitrik oksit (NO) seviyesinin azalması ile ilişkili endotel disfonksiyonu olduğu bildirilmiştir (284). Endotelyal disfonksiyon KAH patogenezinin erken mekanizmalarından birisidir (285). Yapılan çalışmalar başarılı

periodontal tedaviden sonra endotel disfonksiyonunun önemli ölçüde düzeldiğini göstermektedir (286, 287). Periodontitisin ilerlemesinin durdurulmasının KVH, ateroskleroz, diyabet gibi sistemik hastalıkların şiddeti üzerine de etki edeceği düşünülmektedir (288).

İleri basamak inflamasyon çözücü lipid molekülleri, LOX metabolizmasından ve diyet  $\omega$ -3 İBÇM'lerden elde edilen lipid analoglarıdır (5). İBÇM'ler nötrofil göçüne izin vererek akut inflamasyonun oluşmasını sağlarken, nötrofil apoptozisindeki önemli etkileri, inflamasyonun çözülmesini sağlayarak, kronik hale dönüşümünü engellemektedir (6). Son yıllarda, lipid ve lipoprotein metabolizmasındaki bozuklukların KVH ve periodontal hastalık ilişkisinde kilit rol oynadığına dair güçlü kanıtlar elde edilmiştir. Söz konusu endojen lipooksijenaz metabolitlerinin periodontal hastalık patogenezi ve periodontal konak modülasyonundaki etkileri de dikkat çekicidir (1, 289).

Literatürde KVH ve periodontal hastalık ilişkisini ortak risk faktörleriyle değerlendiren çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte, kardiyovasküler ve periodontal hastalıklı bireylerde periodontal tedavinin lipooksijenaz sistemi analogları üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda; homojen olarak oluşturulmuş KVH'li ve periodontitisli bir popülasyonda, salya LPXA4, PD1, RvE1, RvD1 ve MaR1 seviyelerini değerlendirdik.

Çalışmamız nispeten küçük olsa da; KVH ve periodontal hastalık ilişkisini etkileyebilecek modifiye edilebilir risk faktörleri (konjenital kalp hastalığı, bağ dokusu, akciğer ve hematolojik hastalığı bulunanlar, karaciğer ve böbrek yetmezliği, akut ve kronik infeksiyonu bulunanlar, sigara kullananlar, DM, hamilelik veya laktasyonda olanlar) ne sahip olan bireylerin çalışma dışı bırakılmasıyla mümkün olabildiğince homojen bir hasta popülasyonunda yürütülmüştür. KVH ve periodontal hastalıkların multifaktöriyel etyolojisi ve counfounding (karıştırıcı) faktörlerin iki hastalık fenotipine olan etkileri dikkate alınarak, sistemik veya periodontal hastalığı olmayan sağlıklı bir kontrol grubunun oluşturulmasından ziyade, aynı hasta popülasyonuna ait, çalışma periyodları arasındaki klinik biyokimyasal ve periodontal belirteçlerin karşılaştırılmasının, iki hastalık tedavisi ile oluşan sistemik ve lokal

etkilere yönelik yorumlarımızı daha da güçlendirebileceği düşünülmüştür. Çalışma popülasyonumuzu, çalışma periyodunu eksiksiz olarak tamamlayan toplam 25 hasta oluşturdu. Kesitsel bir çalışma dizaynı ile yürütülen çalışmamızda, hastaların yaş ortalaması  $54,32 \pm 8,35$  olup, erkek sayısı kadınlara (9 kadın 15 erkek) göre yüksekti. Yaş ve cinsiyetin KVH ve periodontal hastalık için modifiye edilemeyen önemli risk belirteçleri olduğu dikkate alındığında, çalışma dizaynımızın hipotez-sonuç ilişkisi yorumlamamıza katkı sağlayabileceği düşünülebilir.

Katılımcıların öğrenim düzeyleri kaydedildi ve katılımcıların çoğunluğunu (%40) lise mezunu bireyler (okuryazar %4, ilköğretim %36, üniversite %20) oluşturdu. Öğrenim düzeyinin her iki hastalık için önemli bir belirteç olduğu bilinmektedir (290, 291). Eğitim seviyesi arttıkça hasta farkındalığının ve sağlık kontrollerine verilen önemin arttığı bildirilmiştir. Çalışmamızda da katılımcıların çoğunluğu lise mezunu olup, çalışma tasarımında başarı ile yer aldılar.

Çalışma popülasyonumuzu Isparta ve çevre bölgelerinde yaşayan bireyler oluşturdu. Bu bölge ülkemizde göller yöresi olarak adlandırılmakta ve yerel halk balık tüketimini tatlı su balıklarından karşılamaktadır. Çalışmamızda katılımcılar deniz balığı yeme alışkanlıkları açısından değerlendirildi. Katılımcıların büyük kısmının (%32) hiç deniz balığı tüketmediği ve yine yüksek oranda katılımcının (%40) ayda bir defa deniz balığı tükettiği kaydedildi.

Çalışma popülasyonumuzda KVH için mevcut ilaç kullanım oranları değerlendirildiğinde antikoagülan ve statin kullanımının %36, antikoagülan, statin ve antihipertansif kullanımının %36, statin ve antihipertansif kullanımının %12 ve sadece statin kullanımının ise %16 olduğu kaydedildi.

Kolesterol düşürücü ilaçlar olarak bilinen, statinler olarak anılan HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, “hidroksimetilglutaril koenzim A redüktaz” enzim inhibisyonuna neden olarak KAH ve hiperlipidemi tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (292). Statinlerin KVH’ lerde morbidite ve mortaliteyi düşürmeleri kolesterol düşürücü etkilerine bağlansa da, bu çalışmaların alt grup analizleri ve daha sonra yapılan diğer çalışmalar, statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinin yanısıra pleiotropik etkilerinden kaynaklandığını göstermiştir. Endotel fonksiyonlarının düzeltilmesi, NO biyosentezinin dengelenmesi ve antioksidan, antiinflamatuvar ve

immünsüpresif etkilere bağı plak stabilizasyonu, statinlerin pleiotropik etkileri arasında yer alırken (293), söz konusu etkideki temel mekanizma ise özellikle LX üretimindeki artışı indüklemeleri ile açıklanmıştır (294). Son yıllarda plazma lipid seviyesi ve periodontal hastalık arasındaki ilişki dikkati çekmiş ve araştırmacılar tarafından özellikle statin kullanımının periodontal hastalık üzerindeki etkileri incelenmeye başlanmıştır. Periodontal sağlık ve hiperlipidemi arasındaki ilişki üzerine birçok çalışma bulunmaktadır (295-299). Hiperlipidemi teşhisi konmuş kronik periodontitisli hastalarda periodontal tedavi sonrasında plazma lipid seviyesinde anlamlı düzeyde azalma olduğu bildirilmiştir (300). Statin kullanımının periodontal konak modülasyonu açısından altın standart olarak görülmesi endojen lipoksin analogları olan  $\omega$ -3 sentezini arttırmaları ile ilişkilendirilmiştir (301). Statinler elde edilişlerine göre doğal ve sentetik olarak ikiye ayrılırlar. Doğal statinler mevastatin, lovastatin, pravastatin grupları iken sentetik statinleri serivastatin, fluvastatin, atorvastatin ve rosuvastatin grupları oluşturur (293). Rosuvastatin, diğer statinlerden farklı olarak, HMG-CoA redüktaza daha güçlü bağlanma özelliğine sahiptir. Kapsamlı bir şekilde metabolize edilmez ve ilaç etkileşimleri için düşük bir eğilime sahiptir (302). Bu nedenle çalışmamıza rosuvastatin grubu ilaç kullanma endikasyonu olan katılımcılar dahil edildi.

Periodontitis oluşumunun kan basıncında artışa yol açarak arteriyel hipertansiyon riskini arttırdığı gösterilmiştir. Periodontitis ayrıca antihipertansif tedavinin etkisizliğine de yol açabilir. Bazı girişimsel çalışmalar, periodontitis tedavisinin arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncını düşürdüğünü göstermiştir (303). Antihipertansif ajanlar ve periodontal dokular üzerindeki etkilerinin araştırıldığı pek çok çalışma kalsiyum kanal blokerlerinin meydana getirdiği gingival hiperplazi üzerine yoğunlaşmıştır (304-306). Çalışmamıza katılan bireyler arasında kalsiyim kanal blokeri kullanan yoktu. Çalışmamızda 8 kişi anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü, 4 kişi ise beta bloker grubu antihipertansif ilaç tedavisi almakta idi. ACE inhibitörleri ile antihipertansif tedavi gören hastalarda periodontitisin seyrinin takip edildiği bir çalışmada, ACE inhibitörlerinin, kronik periodontitisin yaygınlığını arttırabileceği bildirilmiştir (307). Beta bloker kullanımının periodontal dokular üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir deneysel periodontitis çalışmasında, osteoklast aktivitesinin baskılanıp alveolar

kemik ve ataçman seviyesinin korunduğu saptanmıştır. Bu bulgular beta blokerlerin periodontitisin önlenmesinde etkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Antikoagülan ilaç kullanımı dental literatürde geniş yer almakla birlikte araştırma konuları daha çok postoperatif kanama üzerine yoğunlaşmıştır (308-310). Katılımcılarımızın statin tedavisine ek olarak kullandığı bu ilaçlara bağlı çoklu sinerjistik ya da antagonistik etkiler de gözardı edilmemelidir.

Periodontal hastalık ve KVH için ortak bir risk faktörü olan sigara (311) aterosjenezi doğrudan hızlandırıp hemostatik bozukluklar yaratarak KVH' leri tetiklemekte (312), PMNL kemotaktik ve fagositik yeteneğini olumsuz yönde etkileyip bakteriyel plağa karşı konak yanıtını değiştirerek periodontal hastalıklara zemin hazırlamaktadır (313). Sigara içen bireylerde periferik kan lökositlerinde kemotaktik defekt bulunduğu, WBC ve NE' lerin de sayıca arttığı ortaya konulmuştur (314). Sigara içmek periodontal hastalığın prevalansını, şiddetini ve konak cevabını etkilemektedir. Bu nedenle sigara içiminin periodontal tedavi başarısını da olumsuz yönde etkileyeceği düşünülmektedir (315, 316). Sigara içen bireyler, içmeyenlerle ve eski içicilerle karşılaştırıldıklarında immün cevap azalmakta, cerrahi ve cerrahi olmayan tedavi sonrası zayıf iyileşme görülmektedir (317). Yapılan bazı çalışmalarda cerrahi olmayan tedavi sonrası ceph derinliğinde azalmanın, sigara içmeyenlerde sigara içenlere kıyasla istatistiksel olarak daha fazla olduğu bulunmuştur (318, 319). Benzer şekilde KAS kazanımı da sigara içen bireylerde daha düşüktür (320). Sigaranın gerek KVH, gerekse periodontal hastalık patogenezi, fenotipi ve iki hastalığın tedavi sonuçlarındaki önemli etkileri dikkate alınarak, çalışmamıza sigara kullanmayan bireyler dahil edilmiştir.

Çalışmanın başında, katılımcılara KVH ilaç tedavisine ek olarak, lipid bozukluklarının tedavisinin önemli bir bileşeni olan fiziksel egzersiz ve beslenme şekli gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerisi ile oral hijyen eğitimi verildi. Tüm hastalar çalışma sırasında doktorun tavsiyelerine uyduğunu belirtti, ancak daha fazla izleme gerçekleştirilmedi. Ayrıca, rutin tıbbi kontroller sırasında yağ kütlesini ölçmek mümkün değildi. Sonuç olarak, VKİ' nin vücut bileşimindeki değişimler için bir ölçüm olarak kullanılmasına karar verildi. Obezite, DSÖ tarafından "sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesi" olarak tanımlanan kronik, inflamatuvar, multifaktöriyel bir hastalıktır ve patogenezinde

adipoz dokudaki aşırı yağ birikimine bağlı inflamasyon varlığı rol oynamaktadır. Kliniği tartı (kg)/ boy (m)<sup>2</sup> şeklinde hesaplanan VKİ oranının 30 kg/m<sup>2</sup> veya daha fazla olması ile ifade edilen obezite gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın bir durumdur (67). Obezitenin periodontal hastalığın ilerlemesi için sigaradan sonraki en önemli risk belirleyicisi olduğu öne sürülmüştür (321). Klinik periodontal parametreler ve VKİ ilişkisi değerlendirmelerinin yanı sıra, obezite ile periodontal hastalıkların inflamatuvar süreçte birbirlerini etkileyebilecek biyolojik mekanizmalarının araştırıldığı çalışmalar adipoz dokudan salgılanan proinflamatuvar sitokin artışına bağlı subklinik kronik inflamasyon iki hastalığın çift yönlü ilişkisine çok önemli kanıtlar sağlamaktadır (322). Çalışma popülasyonumuzda obez birey yoktu. Bireylerin başlangıçtan 6. aya kadar olan süreçte VKİ değerlerinde azalma olduğu saptandı. Bu azalmanın başlangıç ve 6. ay arasında anlamlı bulunması hastaların tavsiyelerimize uyarak çalışmaya katılım motivasyonlarının yüksek olduğunu düşündürdü. Ayrıca VKİ değerindeki düşüşün klinik periodontal parametrelerdeki iyileşmeye ek olarak serum inflamatuvar belirteçlerindeki azalmayı da destekleyebileceğini düşündürdü.

Kötü ağız hijyeni mevcudiyetinin KVH riskini arttırdığı düşünülmektedir (323). Yapılan çalışmalarda kötü ağız sağlığı ve KVH arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır (324). Kötü ağız hijyenine sahip bireylerde, yüksek KVH gelişimi riski bulunmaktadır. Ayrıca KVH' li bireylerde, düzelmiş kötü oral hijyeninin sistemik durumu da olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir (323, 325). Ağız bakımının gerçekleştirilmesinde en etkili plak kontrolü yöntemi diş fırçalamadır (326). Ayrıca, ADA (2019) interprokimal bölge temizliği için günde bir kez diş ipi kullanmayı tavsiye etmektedir (327). Bulgularımıza göre katılımcıların diş fırçalama sıklığı tüm periyodlarda artış göstermekle birlikte başlangıç ve 3. ay ile 3. ay ve 6. ay kıyaslanıldığı zaman (sırasıyla p=0.01, p=0.003) artış anlamlı bulunmuştur. Benzer şekilde arayüz temizliği alışkanlıkları da zamanla gelişme göstermekle birlikte sadece 3. ay ve 6. ay kıyaslanıldığı zaman bu değişim anlamlıdır (p=0.018). Bu sonuçlara göre hastalarımızda periodontal tedavi uygulanmayan dönemde de oral hijyen farkındalığı oluşmuştur. Oral hijyendeki artış KVH serum parametrelerindeki iyileşmeye katkı sağlamış olabilir.

Diş kaybı, ciddi periodontal hastalığın bir belirticidir (328). Diş kaybı ile birlikte mevcut periodontal hastalığın KVH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (329). Yapılan çalışmalarda 10' dan az sayıda dişi olan bireylerde artmış KAH gelişme riski rapor edilirken, mevcut diş sayısı ile KAH sıklığı arasındaki önemli bir ilişki olduğu bildirilmiştir (328). Çalışmamıza 10' dan az sayıda dişi bulunan katılımcı dahil edilmedi ve çalışma periyodu süresince hastaların mevcut diş sayısında anlamlı bir değişim saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Tükürük akış hızının, oral sağlığın sürdürülmesinde önemi büyüktür. Yetişkinlerde uyarılmamış tükürük akış hızı 0,3-0,5 ml/dk' dır (330). Azalmış salya hacmi hem kardiyovasküler hem de periodontal hastalıklar için ortak risk faktörü olarak kabul edilmektedir (165). Çalışmamıza katılan bireylerde tüm periyodlarda tükürük akış hızının 0.5 ml/dk ortalamasında olduğu ve çalışma süresince de dikkat çekici bir değişim olmadığı saptandı ( $p>0.05$ ).

Periodontal dokulardaki inflamasyonun kontrol altına alınarak doku yıkımı ve hastalığın ilerlemesini durduran, hastanın uzun vadede sağlıklı ve fonksiyonel bir ağız ortamına kavuşmasını sağlayan başlangıç periodontal tedavi, tüm terapötik yaklaşımların temelini oluşturmaktadır. Periodontal tedavinin inflamatuvar-metabolik kontrole olan etkileri, periodontal ve sistemik hastalık ilişkisinin çift yönlü mekanizmasını desteklerken, tıbbi ve periodontal konak modülasyonu için bir altın standart olduğuna dair hipotezlere önemli kanıtlar sağlamaktadır (331). Diğer bir adı ile cerrahi olmayan periodontal tedavi periodontal hastalık tedavisinde hem supragingival ve hem de subgingival dental plak ve diştaşını uzaklaştırarak biyolojik reataçman için uygun kök yüzeyi oluşturmayı amaçlamaktadır (332). Cerrahi olmayan periodontal tedavide uygulanan tedavi protokolleri çeşitlilik göstermektedir. Geleneksel tedavi yöntemi aşamalı olarak gerçekleştirilen diş yüzey temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerini içerirken, seans sayısının azaltılması ve meydana gelebilecek çapraz kontaminasyon riskini azaltmak amacıyla tüm ağız tedavi protokolü de uygulanabilmektedir (333). Tüm ağız tedavi protokünün rekolonizasyonu önlemede daha başarılı olduğu bildirilmiştir (334). Rekolonizasyon fikrinden yola çıkılarak 24 saat içinde tüm ağız diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesinin klorheksidin ile dezenfeksiyonla kombine edildiği tüm ağız dezenfeksiyon başlangıç periodontal tedavi konsepti önerilmiştir (115). Kronik

periodontitis tedavisinde tüm ağız dezenfeksiyon başlangıç periodontal tedavinin, başlangıç periodontal tedaviye kıyasla daha üstün mikrobiyolojik ve klinik sonuçlar gösterdiği çalışmalar mevcuttur (114, 115, 335). Klorheksidin kullanmadan 24 saat içinde tek seansta gerçekleştirilen tüm ağız başlangıç periodontal tedavinin klinik ve mikrobiyolojik açıdan, tüm ağız dezenfeksiyon başlangıç periodontal tedavi ile benzer etkinlikte olduğu sonucuna varılmıştır. Burdan yola çıkılarak tüm ağız tedavi protokolleri arasında farklılık bulunmadığı, geleneksel tedaviye olan üstünlüğün klorheksidin kullanımına bağlı değil mekanik temizliğe bağlı olduğu bildirilmiştir (116). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda seanslar arası meydana gelebilecek bir çapraz infeksiyon ihtimalinden kaçınmak, hastaların tedavi seanslarını azaltmak açısından “tüm ağız kök yüzeyi düzleştirilmesi” protokolü uygulanmıştır.

Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası en büyük değişimler 1 ile 3 ay içinde gerçekleşirken tam iyileşme ve onarımın ise takip eden 9 ile 12 ay içinde olacağını bildiren çalışmalar mevcuttur (336, 337). İyileşmenin tamamlanması ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla belirli bir süre beklenilmesi önerilmiştir (338, 339). Kök yüzeyi düzleştirilmesi sonrası açılan dentin tübüllerinin 3-4 ay içerisinde rekolonizasyon için rezervuar görevi görebileceği (340) düşüncesi ile çalışmamızda başlangıç periodontal tedavi sonrası ikinci değerlendirme süresi 3 ay olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda tüm periyodlarda hastaların mevcut periodontal durumları ve uygulanan tedavinin etkinliğini belirlemek amacıyla Pİ, Gİ, CD, SK% ve KAS parametreleri kullanıldı. Hastanın sadece anlık oral hijyen durumunu tespit etmek amacıyla Silness–Löe Pİ kullanıldı. Mevcut periodontal inflamasyonun şiddetinin değerlendirilmesi için Löe-Silness Gİ değerleri kaydedildi. Gİ’ e göre daha objektif sonuçlar gösteren periodontal hastalığın durumu hakkında bilgi veren bir klinik indikatör olan SK% (341) ile periodontal cep içindeki inflamasyonun değerlendirilebilmesi amaçlandı (342). CD ölçümüyle mevcut periodontal hastalığın varlığı, şiddeti ve CD’ deki değişim ile periodontal tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesi amaçlandı. Periodontal yıkım seviyesinin değerlendirilmesi amacıyla da KAS parametresi kaydedildi. İncelenen tüm klinik periodontal parametrelerde tüm zamanlarda azalma saptandı. SK% başlangıç ve 3. ay kıyaslandığında anlamlı bulunmazken ( $p>0.05$ ), diğer tüm değişkenler tüm

periyotlarda yüksek anlamlı azalma ( $p<0.01$ ) gösterdi. Çalışma dizaynına göre hastalara periodontal tedavi uygulanmadan sadece KVH tedavisi alınan dönemde bu değerlerin azalması OHE sonrası hasta motivasyonuna bağlı olarak iyileşme sağlandığını gösterebilir. Periodontal hastalık ve tedavisi özellikle immün ve inflamatuvar yanıtlarla etkileşime giren kortikostreoid,  $\omega$ -3 ve statin gibi ilaç gruplarından etkilenebilir (343). VKİ değerlerindeki düşüş de klinik periodontal parametrelerdeki iyileşmeye katkı sağlamış olabilir. KVH tedavisi görmekte olan tüm katılımcılarımız antiinflamatuvar etkinliğe sahip statin türevi ilaç kullanmaktaydı. Periodontal tedavinin uygulanmadığı dönemde klinik periodontal parametrelerdeki iyileşme dental plağın da uzaklaştırılması ile statin türevi ilaçların antiinflamatuvar etkinliğinin artması ile ilişkilendirilebilir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası yeterli plak kontrolü sağlandığında klinik periodontal parametrelerde iyileşme gözlemlendiği bilinmektedir (344). Çalışmamızın bu klinik bulguları literatür ile uyumlu olarak uygulanan periodontal tedavinin etkili olduğu ve hastalıklı periodontal dokuların sağlığına kavuştuğunun göstergesidir.

Beyaz kan hücresi sayısı, ateroskleroz için önemli bir risk belirleyicisidir ve KVH' ye bağlı ölüm riskinin artmasıyla doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur (345, 346). Trombosit ve lökositlerin periodontopatojenler tarafından stimülasyona daha duyarlı olabileceği (347) ve aktive edilmiş trombosit ve lökositlerin artan aterotrombotik aktiviteye katkıda bulunabileceği varsayılmıştır (348, 349). WBC' lerin sayısındaki artış, ağırlıklı olarak periodontal lezyonun kilit katılımcıları olan ve aynı zamanda gelecekteki koroner kalp hastalığının güçlü bir bağımsız belirleyicisi olarak kabul edilen polimorfonükleer hücrelerin artışına bağlanmaktadır (350, 351). Çalışmalar, periodontitisli hastaların kontrollere kıyasla yüksek WBC ve trombosit seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir (348, 352). Generalize agresif periodontitisli bireylerde, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası WBC sayısının incelendiği bir çalışmada periodontal tedaviyi takiben WBC, nötrofil ve trombosit sayılarının önemli ölçüde azaldığı izlenmiştir (353). Periodontitisli ve sağlıklı kişilerde kan basıncı ve WBC sayısının ölçüldüğü bir çalışmada periodontitisli deneklerde WBC sayısının, periodontitisli olmayan deneklere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (354). Orta ve şiddetli periodontitis ile sağlıklı periodontal dokulara sahip bireylerde WBC sayısı ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi araştıran bir

başka çalışmada sonuçlar, hem orta hem de şiddetli periodontitiste, lenfosit, toplam lökosit ve önemli ölçüde nötrofil sayısının arttığını göstermiştir (355). Yapılan bir başka çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla periodontitis hastalarında WBC ve trombosit seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuş (356). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak periodontal tedavi sonrasında WBC sayısında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ( $p=0.049$ ). Hastaların sadece KVH tedavisi aldığı dönemde de WBC sayılarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ( $p>0.05$ ) düşüş saptandı. KVH tedavisi ile birlikte periodontal tedavi sonrasındaki bu anlamlı düşüş, periodontitisin artan WBC sayısı ile ilişkili olabileceğini ve periodontitis-KVH ilişkisini açıklayan bir yol olabileceğini düşündürmektedir. Trombosit sayısı açısından değerlendirildiğinde, literatüre benzer şekilde (356) başlangıç, 3. ay ve 6. ay değerlendirmelerimizde azalma ( $p>0.05$ ) tespit edilmiştir.

Lökositler ve özellikle nötrofiller aterogeneizde önemli bir rol oynamaktadır (357). Nötrofiller aynı zamanda periodontal hastalığın patogenezinde de anahtar bir konuma sahiptir (358). Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) sistemik inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinde yeni bir belirteç olarak görülmekte, genellikle subklinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir (359). Doğan ve arkadaşları NLR' nin periodontal sistemik hastalık ilişkisinde önemli bir belirteç olabileceğini ve hiperlipidemik periodontitisli bireylerde, periodontitis olmayan bireylere kıyasla yüksek NLR seviyesi bildirmişlerdir (258). Kronik periodontitisli ve diyabetik bireylerde şiddetli periodontitis ile NLR' nin arttığı bildirilmiş ve NLR' nin periodontal ve sistemik koşullar arasındaki ilişkide potansiyel bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir (360). Agresif periodontitisli bireylerde yapılmış bir çalışmada ise, periodontal sağlıklı kontrol grubuna kıyasla artmış nötrofil, azalmış lenfosit oranları bildirilmiştir (361). Çalışmamızda katılımcıların NLR değeri tüm periyotlarda değerlendirilmiş ve oranın başlangıca göre, 3. ve 6. aylarda düşüş gösterdiği ( $p >0.05$ ) saptanmıştır.

Periferik kandaki NLR kadar RDW' de sistemik inflamasyonu gösteren ve basit bir tam kan sayımı (hemogram) tetkiki ile kolayca elde edilen bir belirteçtir. Son zamanlarda özellikle KVH morbidite ve mortalitesinin belirlenmesinde RDW ile yapılan çalışmalar ilgi çekmektedir (362, 363). Obez olmayan hipertansif hastalarda daha yüksek periodontal inflame yüzey alanının (PISA) RDW varyasyon katsayısı ile

pozitif korelasyon gösterebileceği hipotezini test etmek amacıyla yapılan bir çalışmada, çok değişkenli regresyon modelleri, PISA' nın, periodontitisli olmayan bir gruba kıyasla periodontitis grubunda RDW için önemli bir öngörücü olduğunu göstermiştir. Hipertansif ve hipertansif olmayan periodontitis gruplarındaki RDW artışı, inflamasyon ve kırmızı hücre morfolojisinin patojenik değişimi arasındaki önemli ilişkiyi destekler görünmektedir (364). Çalışmamızda başlangıca göre 3. ve 6. aylarda RDW değerinde azalma saptandı ( $p>0.05$ ). Ancak, 6. aydaki düşüşün 3. aydakine göre daha belirgin olması, periodontal tedavinin etkinliği ile ilişkilendirilebilir.

Aterosklerotik lezyonlarda hematomların varlığı gösterilmiştir (365). Farklı çalışmalarda kan HGB düzeylerinin endotel disfonksiyonu ile ilişkisi olduğu saptanmıştır (366, 367). HCT ise, tam kanda eritrositlerin kapladığı hacmin yüzde olarak ölçüsüdür (368). Çalışmalar, kronik periodontitisli hastalarda eritrosit sayılarının ve HGB düzeylerinin azaldığını göstermiştir ve bu durumun kronik hastalık anemisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (369). Generalize agresif periodontitisli hastaların, periodontal olarak sağlıklı kontroller ile kıyaslandığı bir çalışmada test grubunun daha düşük eritrosit sayılarına ve daha düşük HGB seviyelerine sahip olma eğiliminde olduğu gösterilmiş ve bu durum kronik periodontitis gibi generalize agresif periodontitisin kronik hastalık anemisi riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (370). Periodontitisli ve periodontal sağlıklı 800' den fazla hastanın katıldığı bir çalışmada, azalmış lökosit, nötrofil, HCT ve HGB sayıları ile sadece lökositozun değil, aynı zamanda "iltihap anemisine" eğilimin de periodontitisin tipik özellikleri olduğu öne sürülmüştür (371). Kaynaklarda periodontal tedavinin aneminin düzelmesiyle sonuçlanabileceği bildirilmiştir (372). Bununla birlikte anemi ve periodontitis arasında ilişki olmadığını rapor eden çalışmalar da mevcuttur (369, 373). Evre 3 periodontitisli ve periodontal sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, WBC, MCV, HGB ve HCT seviyeleri, RDW, PLT, NE ve LY sayıları, katılımcılarının tam kan sayımı test sonuçlarına göre değerlendirilmiştir. PLT, WBC, NE ve MCV değerleri periodontitis grubunda anlamlı olarak yüksek bulunurken, iki çalışma grubu arasında, HGB, HCT, MCV, RDW, PLT ve LY sayıları açısından anlamlı fark bulunamamıştır (374). Bununla birlikte çalışma sonuçları genellikle HGB ve HCT değerlerinin periodontal

durumdan etkilendiğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda HGB ve HCT değerleri 3. ayda başlangıca göre azalırken ( $p>0.05$ ), 6. ay ölçümlerinde artmış olarak tespit edildi ( $p>0.05$ ). Bu bağlamda, sonuçlarımız periodontal tedavinin HGB ve HCT seviyelerinde artışa neden olduğunu gösteren raporlarla desteklenmekte ve statin tedavisine ek olarak uygulanan periodontal tedavinin HGB ve HCT artışlarıyla metabolik inflamatuvar kontroldeki rolüne dikkat çekmektedir.

Periodontal sağlık ve dislipidemi arasındaki ilişki pek çok çalışmada gösterilmiştir. Hiperlipidemik bireyler sistemik sağlıklı bireylere göre daha şiddetli periodontitise sahip iken, periodontal yıkımın derecesi plazma lipid seviyeleri ile pozitif yönde anlamlı bir ilişki göstermektedir. Trigiserid, LDL ve TK seviyeleri periodontitis hastalarında periodontal açıdan sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin derecede artmaktadır (295, 297, 375). Periodontal tedavi şeklinden bağımsız olarak tedavi sonucu lipid parametrelerinde anlamlı bir azalma tespit eden tüm çalışmalarda, uygulanan periodontal tedavinin etkisi tedavi öncesi hiperlipideminin şiddeti ile doğru orantılı olarak seyretmektedir (295, 296, 298, 352, 375-377). Bu çalışmalardaki bulgular, periodontal tedavinin başarılı bir şekilde uygulanmasının, lokal periodontal semptomlarda azalma yanısıra, hiperlipideminin metabolik kontrolü üzerinde yararlı etkiler sağlayabileceği yönündedir.

Periodontal tedavinin lipid parametreleri üzerine olan etkisini değerlendiren çalışmalar incelendiğinde farklı sonuçlar da izlenmiştir. Pussinen ve ark. (2004) (378), D'Aiuto ve ark. (2005) (379) ve Lösche ve ark. (2005) (380) bu değerlerde herhangi bir değişiklik bulamamış, Kıran ve ark (2005) (381) ve Kallio ve ark. (2008) (382) trigliserid ve HDL' de anlamlı bir artış bulmuşlardır. D'Aiuto ve ark. (2006) (383) ve Öz ve ark. (2007) (384) çalışmalarında ise periodontal tedavi sonrasında TK ve LDL'de anlamlı bir azalma saptamışlar buna ilave olarak, Öz ve ark. (2007) (384) tedavi sonrası HDL değerlerinde anlamlı artış rapor etmişlerdir. Çalışmamızda 3. ay ve 6. ayda yapılan ölçümlere göre lipid profilinde iyileşme izlendi. LDL, TRG ve TK ölçümündeki azalmalar 6.ayda başlangıca göre anlamlı (sırasıyla  $p=0.011$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ) bulundu. Ayrıca trigliserid ve TK ölçümündeki azalmalar 6.ayda 3. aya göre anlamlılık gösterdi (sırasıyla  $p=0.033$ ,  $p=0.017$ ). Çalışmamızda geleneksel serum lipid belirteçleri dışında, TK/HDL oranı da kaydedildi. Yapılan son çalışmalarda ateroskleroz riskini belirlemede sadece lipid

düzeylerini belirlemek yerine, lipoproteinlerin ve bunların bazı kombine edilmiş oranlarının (TK/HDL, LDL/TK, LDL/HDL) kullanılmasının ve bu oranların artmış bulunmasının koroner arter hastalık şiddeti ve yaygınlığı ile daha güçlü bir istatistiksel bağlantıyı ifade ettiği bildirilmiştir (385). Koroner kalp hastalığı ve DM' si olmayan hastaların 11 yıl prospektif olarak takip edildiği bir çalışmada yüksek TK/HDL düzeylerine sahip bireylerde artmış koroner kalp hastalığı riski bildirilmiştir (386). Bir başka çalışmada TK/HDL oranı sistemik olarak sağlıklı gingivitislielerde periodontal sağlıklılara göre artış göstermiştir (387). Çalışmamızda ise bu oran başlangıç ve 6. ay kıyaslanıldığı ( $p=0.000$ ) zaman ile 3. ay ve 6. ay kıyaslanıldığı ( $p=0.04$ ) zaman anlamlı düşüşler göstermiştir. Lipid parametrelerindeki düşüşlerin anlamlılık dereceleri dikkate alındığında ise LDL, trigliserid, TK ve TK/HDL oranlarındaki düşüşlerin periodontal tedavi periyodunun sonunda daha belirgin olduğu görülmektedir. Bu durum statin rejimini de içeren KVH tedavisinin pleiotropik etkileri yanısıra, lokal eklenilerin uzaklaştırılmasıyla gerçekleştirilen geleneksel periodontal tedavinin dişeti inflamasyonundaki çözülme etkisi ile ilişkilendirilen sistemik etkisi ile açıklanabilir (179). Çalışma popülasyonumuz ataşman kaybı değerlerinin yüksek olduğu şiddetli periodontitis olgularının aksine hafif ve orta şiddetli periodontal hastalıklı bireylerden oluşmaktaydı. Dolayısıyla periodontal tedaviyi takiben, klinik periodontal parametrelerde, ataşman seviyesinden ziyade özellikle kanama ve cep skorlarında gözlenen düşüşler şaşırtıcı değildir.

İBÇM'ler nötrofil göçüne izin vererek akut inflamasyonun oluşmasını sağlarken, nötrofil apoptozisindeki önemli etkileri, inflamasyonun çözülmesini sağlayarak, kronik hale dönüşümünü engellemektedir (5, 6). Endojen agonist / reseptör aracılıklı bir mekanizma ile sağlanan bu çözülmenin en büyük avantajı, geleneksel antiinflamatuvar / antagonistik bazlı terapötik yan etkilerin bertaraf edilmesidir (5). Bu  $\omega$ -3 serilerinin KVH ve periodontal hastalık varasındaki ilişkiyi gösterebilecek biyobelirteçler olabileceği ve periodontal tedavinin endojen  $\omega$ -3 seviyelerini değiştirebileceği düşüncesiyle, çalışmamızda KVH'lı ve periodontal hastalıklı bireylerde periodontal tedavinin LPXA4, PD1, RvE1, RvD1 ve MaR1 seviyeleri üzerine etkilerini ELISA yöntemi değerlendirdik. Çalışmamızda söz konusu parametreler salya örneklerinde ELISA yöntemi ile değerlendirildi.

Salya majör ve minör tükürük bezi sekresyonları, dökülmüş hücreler, yiyecek artıkları, antibakteriyel komponentler, bakteriler, çeşitli enzimler ve DOS' dan oluşan mukozal bir sıvıdır (388). Salya değerlendirilirken total veya özel bir beze yönelik olarak değerlendirilebilir. Uyarılmamış salyanın, ağız içindeki hastalık varlığını gösterebileceği belirtilmiştir (389). Son yıllarda lokal olarak mikrobiyal ve konak cevabını kapsayan biyokimyasal medyatörleri içermesinden dolayı, birçok çalışmada periodontal hastalık aktivitesinin izlenmesinde ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır (390-392). Kan ile benzer biyolojik yönleri olan salyanın, kolay ve invaziv olmayan bir şekilde elde edilmesi, ucuz ve kolay saklama olanakları, infeksiyon riskinin düşük olması ve içerdiği biyokimyasal medyatörlerle konak cevabını yansıtabilmesi nedeniyle periodontal hastalık aktivitesinin saptanmasında faydalı bir belirteçtir (393). Bu sebeplerden dolayı çalışmamıza katılan bireylerde, LPXA4, PD1, RvE1, RvD1 ve MaR1 seviyeleri total salya örnekleri üzerinden değerlendirilmiştir.

İBÇM' lerin değerlendirilmesinde spektrofotometri, iyontoforez gibi çeşitli metodolojik teknikler kullanılmakla birlikte (223, 269), temeli antijen-antikor ilişkisini ve antikora bağlanmış enzimin aktivitesini araştırma üzerine dayanan ELISA yöntemi; özel eğitim görmüş personele ihtiyaç göstermemesi, kantitatifliği, yüksek hassasiyeti, düşük maliyetli oluşu, kolay ve hızlı uygulanabilirliği nedeniyle çalışmalarda çok sık tercih edilmektedir. Mikroskopik yöntemlerle karşılaştırmalı çalışmalarda ELISA' nın en az mikroskopik yöntemler kadar duyarlı olduğu görülmüştür (394, 395). Çalışmamızda da bu veriler doğrultusunda salya İBÇM parametrelerinin değerlendirilmesinde analizlerde ELISA yöntemi kullanıldı.

Endojen konak modülasyonunun temelleri araşidonik asit metabolizmasının lipooksijenaz sisteminden derivate LX' in antiinflamatuvar etkilerinin gösterilmesi ile atılırken, Rv, PD ve MaR' ları içeren İBÇM' ler, LX benzeri pro-çözünürlük özellikleri ile akut inflamasyonun çözülme fazını düzenleyen ve lezyonların iyileşmesini destekleyen reseptör agonistleridir (5). Lipooksijenaz sistemi,  $\omega$ -3 ÇDYA' ni EPA'dan üretilen RvE1 serilerine ve DHA'dan üretilen RvD1, PD1 ve MaR1'leri içeren İBÇM' lere sentezlemektedir. DHA metabolomuna ait olan ve eikosanoid profillerini değiştiren PD ve MaR1, inflamasyon, tromboz ve vasküler

disfonksiyona bağlı kardiyovasküler olayların önlenmesinde etkin rol oynamaktadır (6).

Periodontitisli ve periodontal tedavi sonrası dişeti dokularında İBÇM' lerin lipid medyatörleri ve reseptör gen ekspresyon profillerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, dişeti papil bölgesinden biyopsi alınmış ve PCR kullanılarak metabololipidemik analizler yapılmıştır. Sonuçlar, İBÇM (LPXA4, RvD1, PD1, MaR1)' lerin hiçbirinin üç grup arasında önemli ölçüde farklı düzeylerde olmadığını göstermiştir (269).

Literatürde KVH ve periodontal hastalıklı bireylerde periodontal tedavinin söz konusu lipid analogları üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle sonuçlarımız sistemik olarak sağlıklı kabul edilen, periodontal hastalıklı popülasyonlarda yürütölen çalışma sonuçlarıyla ve kendi içinde tartışılmaya çalışılacaktır.

TÜBİTAK (1001-107S506-SBAG-3583) tarafından desteklenen 'Hiperlipidemi ve Periodontal Hastalık İlişkisinin Çift Yönlü Değerlendirilmesi' başlıklı bir projede Fentoğlu ve arkadaşları hiperlipidemi ve periodontal hastalık varlığında DOS LXA4/PGE2 oranında periodontal hastalık şiddetiyle orantılı bir azalma bildirmişlerdir (396). Doğan ve ark. ise periodontitis için kazanılmış risk faktörlerine sahip bireylerde yürüttükleri çalışmalarında ve sistemik olarak sağlıklı periodontitisli grupta sistemik olarak sağlıklı olmayan periodontitisli gruba göre artmış serum LXA4 seviyeleri bildirmişlerdir (258). Elabdeen ve ark. agresif periodontitisli bireylerde DOS, serum ve salyada  $\omega$ -3 ve  $\omega$ -6 oranlarını değerlendirmişlerdir. Agresif periodontitisli bireylerde, kontrol grubuna kıyasla DOS' da LXA4, RvD1, RvD2, salya ve serum LXA4, serum PD1, RvD2 ve MaR seviyelerinde anlamlı olmayan artışlar bildirmişlerdir (223). Deneysel bir çalışmada, stabil LX analogu uygulamasını takiben bölgeye PMNL akışının kesildiği, sağlıklı bireylerin aksine, sadece lokalize agresif periodontitisli bireylerde PMNL' lerin LXA4 üretimi gerçekleştirdiği belirtilmiştir (397). Kronik periodontitisli hastalarda DOS LXA4 seviyelerinin araştırıldığı bir çalışmada. periodontitis grubunda, periodontal olarak sağlıklı gruba göre ortalama LXA4 daha düşük bulunmuştur (256). Sigaranın periodontal hastalığı olan ve olmayan hastalarda dişeti oluğu sıvısı

LXA4 düzeylerine etkisi değerlendirildiği bir çalışmada sigara içiminin DOS LXA4 düzeyinde düşüşe sebep olduğu bildirilmiştir (398). Periodontal sağlıklı ve kronik periodontitisli bireylerde DOS ve salya LXA4 seviyelerinin kıyaslandığı bir tez çalışmasında kronik periodontitis grubunda salya örneklerinde LXA4 seviyeleri sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken, periodontal tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (399). Çalışmamızda da LXA4 konsantrasyonları her iki çalışma periyodu (3. ay ve 6. ay) sonunda başlangıca göre azalma ( $p>0.05$ ) gösterdi.

Bölümümüzde yürütülen bir tez çalışmasında Önal ve ark. KVH' li ve periodontitisli hastalarda endojen son nesil İBÇM' ler olan PD ve MaR seviyelerini değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar sistemik olarak sağlıklı gingivitisli grupta, salya PD düzeylerinin önemli ölçüde artarken, salya MaR seviyelerinin ise KVH' li periodontitisli bireylerde artış gösterdiğini rapor etmişlerdir (267). LXA4, PD1, RvE1 ve MaR1 salya düzeylerinin periodontal sağlık/hastalık durumunun bir göstergesi olup olmadığını belirlemeyi amaçlayan kesitsel bir vaka-kontrol çalışmasında, sağlıklı kontrollere kıyasla periodontitis hastalarında önemli ölçüde azalmış salya LXA4 ve artmış salya PD1/MaR1 seviyeleri tespit edildi. Söz konusu çalışmanın sonuçlarına göre, RvE1 için anlamlı bir fark gözlenmezken azalmış LXA4 ve artan PD1/MaR1 salya seviyeleri ile periodontitis arasında güçlü/bağımsız bir ilişki bildirilmiştir (266). Agresif periodontitisli bireylerde DOS, serum ve salyada  $\omega$ -3 ve  $\omega$ -6 oranlarını değerlendirildiği bir çalışmada agresif periodontitisli bireylerde, kontrol grubuna kıyasla serum PD1 seviyelerinde anlamlı olmayan artış bildirilmiştir (223). Çalışmamızda başlangıç ve 6. ay değerleri karşılaştırıldığında, PD1 seviyelerinde azalma ( $p=0.033$ ) saptanmıştır.

Resolvin serileri, LOX sistemindeki agonistik etkileşimin gerek PD gerekse MaR olarak bilinen son kuşak İBÇM prekürsörleridir. EPA metabolomu RvE1 serileri, aynı zamanda DHA metabolomu olan RvD1 ve MaR1 serileri içinde prrekürsördür. Hastürk ve ark. RvE1' in kemik de dahil olmak üzere, patolojik doku kayıplarında tam bir rejenerasyon sağlayabileceğine dikkat çekmişlerdir (265). Yine Hastürk ve ark. bir hayvan modelinde oral/topikal RvE1 uygulamasının periodontitis tarafından indüklenen aterosjenezi azaltırken, periodontitis yokluğunda, vasküler inflamasyonu ve aterosjenezi önlediğini rapor etmişlerdir. Vasküler inflamasyonun,

özellikle RvE serileri gibi inflamasyon çözücü endojen araçları, aterojenik olayların önlenmesinde yeni bir yaklaşım olarak dikkat çekmektedir (289). Deneysel periodontitisli sıçanlarda yapılan in vivo deneyler, RvE1 solüsyonu ile lokal tedavinin, inflamatuvar hücre infiltrasyonunu ve diş eti dokularında inflamasyonla ilişkili genlerin ekspresyonunu baskıladığını göstermiştir (400). Sıçanlarda *P.gingivalis* ile indüklenen periodontitis modelinde lokal RvE1 solüsyonunun lokal etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, RvE1 ile topikal tedavinin, yumuşak ve sert periodontal doku rejenerasyonu sağlayarak ligatür kaynaklı periodontitisi önlediğini göstermiştir. Deney boyunca periodontal mikrobiyota seviyesindeki değişiklikleri araştırmak için DNA dama tahtası analizinin de yapıldığı söz konusu çalışmada, *P. gingivalis* varlığında biyofilmdeki diğer bakteriler de artarken, RvE1 ile tedavi edilen grupta yerleşik mikroflora normal seviyelerine dönmüştür. Bununla birlikte, plasebo grubunda, periodontal hastalık ilerlemiş ve *P. gingivalis*, *A.a.* ve *F. nucleatum*'u içeren mikroflora daha karmaşık hale gelmiştir (7). Çalışmamızda salya RvE1 seviyeleri değerlendirildiğinde tüm çalışma periyodlarında başlangıca göre azalma gözlenmiş olup, 6. aydaki azalmanın anlamlılık derecesi 3.aydakine göre çok daha belirdir (sırasıyla p=0,001, p=0.033).

RvD1'in diş çevresindeki yumuşak ve sert dokuların rejenerasyonu sırasında yara iyileşmesi için kritik olan insan periodontal ligament fibroblastlarının işlevi üzerindeki etkisini belirlemek üzere yapılan bir çalışmada primer hücreler, periodontal hastalığı olmayan üç kişiden alınan biyopsilerden kültürlenmiştir. RvD1'in, temel FGF salınımının yanı sıra, periodontal ligament fibroblast proliferasyonunu ve yara kapanmasını önemli ölçüde arttırdığı saptanmıştır (262). Bir başka çalışmada, *P. gingivalis*' e maruz kaldığında RvD1'in insan dişeti fibroblastları ve sitokin ekspresyonu üzerindeki etkilerini incelemiş ve RvD1 ile tedavinin, *P. gingivalis*' in sitotoksitesini ve virülans faktörlerini kullanma kabiliyetini değiştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu azaltarak büyüme faktörlerinin sentezini arttırdığı rapor edilmiştir (401). Söz konusu çalışmalar, RvD1'in yara iyileşmesinde potansiyel bir etkiye sahip olduğunu ve inflamasyonun çözülerek ve dişeti doku yenilenmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Çalışmamızda salya RvE1' de olduğu gibi RvD1 seviyeleri de her iki

çalışma periyodunda azalma gösterdi. Ancak RvD1 seviyesindeki düşüş sadece 6. ayda başlangıca göre anlamlı idi( $p=0.034$ ).

Sistemik sağlıklı üç hastanın gömülü 20 yaş dişlerinin çekimi sonrasında IL-1- $\beta$  ve TNF- $\alpha$  ile stimülasyon altında periodontal ligament hücrelerinin bir in vitro modelinde, MaR1 ve RvE1'in etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada MaR1 ve RvE1'in, inflamasyon mevcudiyetinde, özelleşmiş kök hücrelerin rejeneratif özelliklerini iyileştirdiği gösterilmiştir (402). Lokalize agresif periodontitisli hastalarda MaR1' in eksojen uygulamasının, fagositozu ve periodontal patojenlerin öldürülmesini arttırdığı ayrıca hücre içi ROS oluşumunu stimüle ederek, bu hastalardaki bozulmuş savunma sistemini düzeltebileceği rapor edilmiştir (228). Dört sağlıklı insandan alınan küçük azı dişlerinin kök yüzeyinden izole edilen periodontal ligament hücrelerine lipopolisakkarit uygulaması ile MaR1' in etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada ise MaR1 ile tedavinin periodontal ligament hücrelerinde sağ kalımı arttırdığı ve lipopolisakkarit ile uyarılmış periodontal ligament hücrelerinde apoptozisi doza bağlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (268). Sonuçlarımız doğrultusunda, salya MaR1 seviyeleri de PD1, RvD1 seviyeleri gibi iki çalışma periyodunda başlangıca göre düşüş göstermiştir. Ancak PD1 ve RvD1 seviyelerinden farklı olarak, MaR1 seviyeleri başlangıç ile karşılaştırıldığında 3.aydaki düşüşün 6. aydakine oranla daha belirgin olması dikkat çekicidir (sırasıyla,  $p=0.003$  ve  $p=0.022$ ). PD1, RvD1 ve MaR1 serilerinin DHA metabolomundan kaynaklı İBÇM' ler olduğu ve reseptör agonizmasının inflamasyonun çözülmesinde ortak patogenezi hedeflediği dikkate alındığında sonuçlarımız şaşırtıcı değildir. MaR1 açısından başlangıca göre 6. aydan ziyade özellikle KVH tedavisi ile (3. ayda) gözlenen düşüşler, bir taraftan KVH tedavisinin akut etkileri ile kontrol edilmeye çalışılan inflamasyonun, periodontal tedavi ile oluşan sistemik etkilerin doku homeostazisi ile dengeleme çabası şeklinde yorumlanabilir. Diğer İBÇM' ler ile kıyaslandığında MaR1' in inflamasyonun en son metaboliti olup, en çok makrofaj fonksiyonlarını belirleyen bir lipid analogu olduğu göz ardı edilmemelidir (192). Nitekim Önal ve arkadaşları salya PD1 seviyelerinin kardiyovasküler ve periodontal sağlıkta artarken, MaR1 seviyelerinin hastalık durumunda arttığına, ve agonistik bir mekanizmayla çalışan bu lipid analoglarının oksidatif dengedekine benzer şekilde CDYA dengesi ile inflamasyonu çözebileceklerine vurgu yapmışlardır.

Bulgularımıza göre, statin kullanım periyodunda ve statin kullanımı ile birlikte periodontal tedavi, salya LPXA4, PD1, RvE1, RvD1 ve MaR1 seviyelerinde önemli düşüŖlere neden olmuŖtur. Statin kullanımının periodontal hastalıklı bireylerde klinik periodontal parametreler ve inflamatuvar belirteçlere etkisi bilinmektedir (403). Statinlerin antiinflamatuvar, antioksidan ve güçlü rejeneratif potansiyeli içeren pleiotropik etkileri, büyük ölçüde lipooksijenaz sistemine olan etkileri ile açıklanmaktadır (404). PD1, MaR1 ve RvD1' in DHA metabolomuna ait olduğu ve eikosanoid profillerini deđiŖtirebileceđi dikkate alındığında (5), agonistik-reseptör aracılıklı etki mekanizmalarının farklı zaman periyotlarında farklı lipid analoglarını (LX ya da  $\omega$ -3) etkileyebileceği düşünölebilir. Statin tedavisini takiben 6. ayda (periodontal tedaviyi takiben 3. ayda) baŖlangıca göre gözlenen önemli azalmalar, sistemik ve mekanik tedavilerin kümölatif bir etkisi olarak yorumlanabilir. Periodontal tedavi ile birlikte salya PD1, RvE1 ve RvD1 parametrelerindeki düşüŖün, tek baŖına statin tedavisine oranla daha belirgin olması, periodontal tedaviye bağlı sistemik etkinin serum İBÇM' ler ile dengelenmeye çalıŖılması ile açıklanabilir.

ÇalıŖma popölyasyonlarının farklı demografik özellikleri (KVH klinik özellikleri ve farklı ilaç kullanımları, beslenme tipi, diyet, fiziksel aktivite vb.) değerlendirilen örneklerin biyolojik özellikleri (serum, DOS ya da salya) ve İBÇM moleküllerinin farklı değerlendirme yöntemleri (spektrofotometrik, ya da ELISA) çalıŖma sonuçları arasındaki farklılıkları bir dereceye kadar açıklayabilse de daha büyük popölyasyonlarda gerçekleştirilecek kohort dizaynları, söz konusu lipooksijenaz sistemi biyomoleküllerinin periodontal hastalık patogenezindeki rollerine dair yorumları güçlendirecektir.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Kardiyovasküler ve periodontal hastalıklı bireylerde periodontal tedavinin salya endojen inflamasyon çözücü lipid molekülleri (LPXA4, PD1, RvE1, RvD1 ve MaR1) üzerine etkilerinin kesitsel olarak değerlendirildiği çalışmamızda;

- Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası klinik periodontal parametrelerde iyileşme izlenmiştir.
- Periodontal tedaviyi takiben başlangıca göre WBC ve LDL seviyelerindeki azalmalar yalnızca KVH tedavisindeki düşüşe göre daha belirgindir.
- Trigliserid, TK, TK/HDL ve MaR1 oranlarındaki azalmalar başlangıca göre değerlendirildiğinde yalnızca KVH tedavisi alınan dönemde, KVH ile birlikte periodontal tedavi alınan döneme göre daha yüksek düşüş izlenmiştir.
- Periodontal tedavi sonrasında PD1, RvD1 ve RvE1 seviyesi ölçümleri başlangıca göre anlamlı azalma göstermiştir.

Sonuçlarımız birbiri ile etkileşim içerisinde olan KVH ve periodontal hastalıkların tedavilerinin endojen omega-3 seviyeleri ile ilişkili olabileceği hipotezini desteklemektedir. Bu bağlamda çalışmamız bu endojen inflamasyon çözücülerin kardiyovasküler ve periodontal konak modülasyonundaki yerlerinin belirlenmesine yönelik çalışmalara ışık tutması bakımından öncü ve önemli olabilecektir.

Ülkemizde KVH ve periodontal hastalığa sahip daha geniş kitlelerde kohort dizaynları ile yapılabilecek çalışmalara ilave olarak klinik öncesi hayvan çalışmaları ile de endojen omega-3' lerin ve reseptörlerinin, inflamasyon ile ilişkili hastalıkların tedavisinde yeni yaklaşımlar için bir temel sağlayabileceğine dair daha fazla kanıt sunulabilecektir.

Periodontal hastalık tedavisi ve KVH ilişkisinde omega-3' ler gibi ileri basamak inflamasyon çözücü endojen lipid mekanizmalarının aydınlığa kavuşturulması; inflamasyonun çözülmesi, spesifik hücresel ve moleküler

mekanizmalar yoluyla doku rejenerasyonunun desteklenmesi, iki hastalığın önlenmesi ve tedavisinde yeni konak modülasyon stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olurken, hastaların yaşam kalitesinin artırılması adına halk sağlığı açısından da önemli olabilecektir.



## 7.ÖZET

### **Kardiyovasküler Hastalıklı Bireylerde Periodontal Tedavinin Salya Endojen İnflamasyon Çözücü Lipid Molekülleri (LPXA4, PD1, RvE1, RvD1 ve MaR1) Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi**

Kardiyovasküler hastalık ve periodontitis inflamasyon ve çözülme basamaklarıyla ortak patogeneze sahiptir. Literatürde iki hastalık ilişkisini değerlendiren çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte kardiyovasküler ve periodontal hastalıklı bireylerde, periodontal tedavinin salya endojen  $\omega$ -3 seviyeleri üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile amacımız; KVH' li ve periodontitisli homojen bir popülasyonda, iki hastalık tedavisinin salya LPXA4, PD1, RvE1, RvD1 ve MaR1 seviyelerine etkilerinin değerlendirilmesidir.

Çalışmamıza SDÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Poliklinikleri'ne başvuran yaşları 34-65 arasında değişen, statin tedavisine başlanılan KVH' li ve periodontitisli toplam 25 (16 erkek ve 9 kadın) birey dahil edildi.

Katılımcıların sosyodemografik ve antropometrik özellikleri kaydedildi. Tüm hastalardan başlangıçta, KVH tedavisini takiben 3. ayda ve periodontal tedaviyi takiben 6. ayda venöz kan örneklerinden WBC, NE, LY, MO, EO, BA, HGB, HCT, RDW, PLT, glikoz, HDL, LDL, TRG, TK, TK/HDL ve NLR oranları kaydedildi. Uyarılmamış total salya örnekleri ile LPXA4, PD1, RvE1, RvD1, MaR1 seviyeleri ELISA yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca tüm bireylerden Pİ, Gİ, CD, SK% ve KAS' yi içeren klinik periodontal parametreler elde edildi. Verilerin analizinde SPSS 20.0 paket programı kullanıldı.

Klinik periodontal parametrelerde (Pİ, Gİ, CD, SK%, KAS) tüm zamanlarda azalma tespit edildi. Bu değişim sadece SK% için başlangıç ve 3. ay arasında anlamlı bulunmazken ( $p>0.05$ ); diğer tüm değişkenlerdeki azalmalar tüm zamanlarda anlamlı idi ( $p<0.05$ ). VKİ, serum WBC ve LDL seviyeleri 6. ayda, TRG, TK ve TK/HDL seviyeleri ise, 6. ayda başlangıç ve 3. aya göre önemli düşüş gösterdi ( $p<0.05$ ). LPXA4, PD1, RvE1, RvD1 ve MaR1 seviyelerinde tüm zamanlarda azalma gözlemlendi. PD1 ve RvD1 seviyelerindeki düşüşler 6. ayda başlangıça göre anlamlı

iken; RvE1 ve MaR1 değerleri için ise, 3. ve 6. aylarda başlangıca göre anlamlı ( $p<0.05$ ) düşüş gösterdi.

Çalışmamız bu konuda nc olup, periodontal tedavinin salya inflamasyon çözücü lipid molekülleri üzerine etkilerini değerlendiren yeni çalışmalara ışık tutması bakımından önemli olabilecektir. Kardiyovasküler ve periodontal hastalıklı bireylerde sistemik ve periodontal tedavi fazlarına dikkat çekilmesi, hasta yaşam kalitesinin arttırılması adına önemli bir adım oluşturabilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyovasküler hastalık, periodontal tedavi, inflamasyon çözücü lipid molekülleri



## SUMMARY

### **The effects of periodontal treatment on salivary endogenous pro-resolving lipid mediators (LPXA4, PD1, RvE1, RvD1 and MaR1) in patients with cardiovascular disease**

Cardiovascular disease and periodontitis have a common pathogenesis with inflammation and resolution steps. Although there are many studies evaluating the relationship between the two diseases in the literature, there is no study evaluating the effects of periodontal treatment on salivary endogenous  $\omega$ -3 levels in individuals with cardiovascular and periodontal diseases. In this study, it was aimed to evaluate the effects of CVD and periodontal treatments on salivary endogenous pro-resolving lipid mediator levels in a homogeneous population with CVD and periodontitis.

A total of 25 (16 male and 9 female) individuals who were started on statin therapy and had periodontitis, aged between 34-65 years, who applied to SDU Faculty of Medicine, Cardiology and Dentistry Faculty Periodontology Department Polyclinics were included in this study.

The sociodemographic and anthropometric characteristics of the participants were recorded. Clinical periodontal parameters (PI, GI, PD, BOP, CAL) were obtained from all patients with venous blood and unstimulated total saliva samples at baseline, at 3 months following CVD therapy, and at 6 months following periodontal therapy. WBC, NE, LY, MO, EO, BA, HGB, HCT, RDW, PLT, glikoz, HDL, LDL, TRG, TK, TK/HDL and NLR ratios were evaluated. Saliva LPXA4, PD1, RvE1, RvD1 and MaR1 levels were evaluated by ELISA. SPSS 20.0 program was used for data analysis.

The sociodemographic and anthropometric characteristics of the participants were recorded. Clinical periodontal parameters (PI, GI, PD, BOP, CAL) were obtained from all patients with venous blood and unstimulated total saliva samples at baseline, at 3 months following CVD therapy, and at 6 months following periodontal therapy. WBC, NE, LY, MO, EO, BA, HGB, HCT, RDW, PLT, glikoz, HDL, LDL, TRG, TK, TK/HDL and NLR ratios were evaluated. Saliva LPXA4, PD1, RvE1,

RvD1 and MaR1 levels were evaluated by ELISA. SPSS 20.0 program was used for data analysis.

A decrease was detected in clinical periodontal parameters (PI, GI, PD, BOP, CAL) at all times. While this change was not significant only for BOP between baseline and 3rd month ( $p>0.05$ ); decreases in all other variables were significant at all times ( $p<0.05$ ). A significant decrease was observed in body mass index, serum WBC and LDL levels at 6 months compared to baseline ( $p<0.05$ ). The decreases in TRG, TC, and TC/HDL levels were significant at baseline and 3 months compared to 6 months ( $p<0.05$ ). The decreases in PD1 and RvD1 levels were significant at 6 months compared to baseline, salivary RvE1 and MaR1 values decreased significantly ( $p<0.05$ ) at 3 and 6 months compared to baseline.

Our results may be important in terms of shedding light on new studies evaluating endogenous lipid analogs in the relationship between cardiovascular and periodontal disease. Drawing attention to the systemic and periodontal treatment phases in individuals with cardiovascular and periodontal disease will be an important step in increasing the quality of life of the patient.

**Key-words:** Cardiovascular disease, periodontal treatment, pro-resolving lipid molecules

## KAYNAKLAR

1. Hasturk H, Kantarci A. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontology* 2000. 2015;69(1):255-73.
2. Collins DR, Tompson AC, Onakpoya IJ, Roberts N, Ward AM, Heneghan CJ. Global cardiovascular risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease in adults: systematic review of systematic reviews. *BMJ Open*. 2017;7(3):e013650.
3. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res*. 2012;91(10):914-20.
4. Chiang N, Serhan CN. Specialized pro-resolving mediator network: an update on production and actions. *Essays Biochem*. 2020;64(3):443-62.
5. Serhan CN, Dalli J, Colas RA, Winkler JW, Chiang N. Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2015;1851(4):397-413.
6. Jain A, Aggarwal K, Zhang P. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(3):441-5.
7. Hasturk H, Kantarci A, Ohira T, Arita M, Ebrahimi N, Chiang N, et al. RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. *The FASEB journal*. 2006;20(2):401-3.
8. Luepker RV. Cardiovascular disease: rise, fall, and future prospects. *Annual review of public health*. 2011;32:1-3.
9. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Annals of translational medicine*. 2016;4(13):256.
10. Onat A CG, Yüksel H. TEKHARF, Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük. *Logos Yayıncılık İstanbul*. 2017:20-8.
11. Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease? *Journal of lipid research*. 2005;46(3):389-403.
12. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-74.
13. Mitchell ME, Sidawy AN. The pathophysiology of atherosclerosis. *Seminars in vascular surgery*. 1998;11(3):134-41.

14. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362(6423):801-9.
15. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell and tissue research*. 2009;335(1):191-203.
16. ZENGİN H. Ateroskleroz patogenezi. *Journal of experimental and clinical medicine*. 2012;29(3s):101-6.
17. O'Flaherty M S-MS, Capewell S, Jørgensen T. Epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease: scope of the problem and its determinants. *The ESC Textbook of Preventive Cardiology 2015*.
18. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med*. 1992;326(5):310-8.
19. Kumar. V. *Robbins Basic Pathology*.: 10th ed. Elsevier Inc; 2018.
20. Van Dyke TE, van Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. *J Periodontol*. 2013;84(4 Suppl):S1-7.
21. Reaven PD. Mechanisms of atherosclerosis: role of LDL oxidation. *Adv Exp Med Biol*. 1994;366:113-28.
22. Stocker R, Keaney JF, Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2004;84(4):1381-478.
23. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Nerem RM. The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin Cardiol*. 1991;14(2 Suppl 1):I1-16.
24. Prochnau D, Lehmann M, Straube E, Figulla HR, Rödel J. Human cytomegalovirus induces MMP-1 and MMP-3 expression in aortic smooth muscle cells. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2011;58(4):303-17.
25. Van der Wal AC, Das PK, Tigges AJ, Becker AE. Adhesion molecules on the endothelium and mononuclear cells in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol*. 1992;141(6):1427-33.
26. Tanrıverdi B, Savaş Tetik Ş. Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri. 2017.
27. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The lancet*. 2016;388(10046):761-75.

28. GÖRENEK B, BİRDANE A, ÜNALIR YA. Kadınlarda Koroner Arter Hastalığı: Risk Faktörleri, Klinik Tablolar, Tanı ve Tedavi Yaklaşım Farklılıkları. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2000;28(1):60-9.
29. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart disease and stroke statistics–2015 update: a report from the American Heart Association Circulation. 2015;131(4):e29-e322.
30. Öztürk S, Öztürk S. Approach of dyslipidemia; as a cardiovascular risk factor. Abant Med J. 2012;1:89-93.
31. Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel JP. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. Bmj. 2001;323(7304):75-81.
32. Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı (2015-2020).; [Available from: <https://www.tkd.org.tr/TKDDData/Uploads/files/Turkiye-kalp-ve-damarhastaliklarionleme-ve-kontrol-programi.pdf>. (Erişim Tarihi:10.02.2019).
33. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. Ann Intern Med. 1976;85(4):447-52.
34. Ridker P. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. N Engl j Med. 2005;352:20-8.
35. Deniz Acar R AM, Atamaner O, Aytekin S, Bozçalı Polat E, Çelik HG., Çelik Ö CEB, Dinçer İ, Gazi E, Gülmez Ö, Kayıkçıoğlu M., Keser N ÖN, Yaşar Saatçi A, Şahinarslan A, Türklü Tan S, Tokgözoğlu, L YA, Yıldımürk Ö, Çiçek Yılmaz D, Yılmaz N. Kadınlarda kalp damar hastalıklarına yaklaşım. Turk Kardiyol Dern Ars. 2018;46:1-44.
36. Güleç S. Kalp damar hastalıklarında global risk ve hedefler. Türk Kardiyol Dern Arş. 2009;37:3-5.
37. Telfair J, Shelton TL. Educational attainment as a social determinant of health. N C Med J. 2012;73(5):358-65.
38. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society of Atherosclerosis Imaging

and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(25):e50-e103.

39. Doğanay S, Sözmen K, Kalaça S, Belgin Ü. Türkiye’de toplumda sigara içme sıklığı nasıl değişiyor? *Türkiye Halk Sağlığı Dergisi*. 2012;10(2):93-115.
40. Health UDo, Services H. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and ...; 2004.
41. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med*. 2000;160(7):939-44.
42. Schulz AJ, Israel BA, Mentz GB, Bernal C, Caver D, DeMajo R, et al. Effectiveness of a walking group intervention to promote physical activity and cardiovascular health in predominantly non-Hispanic black and Hispanic urban neighborhoods: findings from the walk your heart to health intervention. *Health Education & Behavior*. 2015;42(3):380-92.
43. BAŞAR E. Pasif sigara içiminin kardiyak etkileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2000;28(4):239-44.
44. Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S, DeVoe MC, Eales-Reynolds L-J. Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: an in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation*. 2003;107(18):2342-7.
45. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Jama*. 1998;279(2):119-24.
46. Onat A, Özhan H, Can G, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S. Kardiyometabolik risk profilini şekillendirmede aile geliri: Cinsiyete bağlı farklılıkların da incelendiği prospektif bir çalışma. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2006;34(8):471-8.
47. Tekkeşin N, Kılınç C, Ökmen AŞ. Türk erişkinlerde Framingham Risk Faktörlerinin araştırılması. *Journal of Clinical & Experimental Investigations/Klinik ve Deneysel Arastirmalar Dergisi*. 2011;2(1).
48. Hipertansiyon T. Böbrek Hastalıkları Derneği. Türkiye’nin Tansiyonunu Ölçüyoruz Projesi İstatistik analiz raporu. 2008;20.

49. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1291-7.
50. Kingsley CM, Gupta SC. How to reduce the risk of coronary artery disease. Teaching patients a healthy life-style. *Postgrad Med*. 1992;91(4):147-50, 53-4, 57-60.
51. E. B. Dislipidemi Tanımı, Etiyolojisi ve Sınıflandırması. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology Special Topics*. 2018;11(1):6-9.
52. Nelson RH. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Prim Care*. 2013;40(1):195-211.
53. ONAT A. Kombine Hiperlipidemi'nin Halkımızdaki Sıklığı, Eşlik Eden Risk Faktörleri ve Koroner Nisbi Riski: TEKHARF Çalışması Verilerine Dayalı Yaklaşım. *TÜRK KARDİYOLOJİ DERNEĞİ ARŞİVİ*. 1998;26(7):425-31.
54. Vollmer E, Brust J, Roessner A, Bosse A, Burwikel F, Kaesberg B, et al. Distribution patterns of apolipoproteins A1, A2, and B in the wall of atherosclerotic vessels. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1991;419(2):79-88.
55. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
56. Stapleton PA, Goodwill AG, James ME, Brock RW, Frisbee JC. Hypercholesterolemia and microvascular dysfunction: interventional strategies. *J Inflamm (Lond)*. 2010;7:54.
57. Temel Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*. 9. Baskı Ankara: Miki Yayıncılık; 2017. p. 20-4.
58. International Diabetes Federation, ; 2017 [Available from: <https://www.idf.org/>]
59. İ. S. Diyabetes mellitus multidisipliner yaklaşımla tanı, tedavi ve izlem In: Ş. İ, editor. *Diyabetes mellitus epidemiyolojisi*. 3 ed. Deomed İstanbul Medikal Yayıncılık; 2009. p. 11-35.
60. Gregg EW, Cheng YJ, Saydah S, Cowie C, Garfield S, Geiss L, et al. Trends in death rates among US adults with and without diabetes between 1997 and 2006: findings from the National Health Interview Survey. *Diabetes care*. 2012;35(6):1252-7.
61. Isik S, Delibasi T, Berker D, Aydın Y, Güler S. Kalp hastalıklarında diyabet yönetimi/Management of diabetes in cardiac diseases. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi: AKD*. 2009;9(3):238.

62. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100(10):1134-46.
63. ERGİN E, AKIN S, KAZAN S, ERDEM ME, TEKÇE M, ALİUSTAOĞLU M. Diyabetik Hastalarda Lipit Profili: Farkındalık ve Tedavideki Başarı Oranlarımız. *J Kartal TR*. 2013;24(3):157-63.
64. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(5):946-53.
65. Ö. D. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 1988;2(5):149-50.
66. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obesity facts*. 2008;1(2):106-16.
67. [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
68. YILMAZ F, YARDIMCI H. Beden kütle indeksinin infertilite üzerine etkisi. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2015.
69. Verbovoy AF, Pashentseva AV, Sharonova LA. [Obesity and cardiovascular system]. *Klin Med (Mosk)*. 2017;95(1):31-5.
70. Yeşil P, Altıok M. Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve kontrolünde fiziksel aktivitenin önemi. *Türk Kardiyoloji Derneği Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi*. 2012;3(3):39-48.
71. Athyros VG, Katsiki N, Doumas M, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Effect of tobacco smoking and smoking cessation on plasma lipoproteins and associated major cardiovascular risk factors: a narrative review. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(10):1263-74.
72. Nanci A, Bosshardt DD. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontology 2000*. 2006;40:11-28.
73. The pathogenesis of periodontal diseases. *J Periodontol*. 1999;70(4):457-70.
74. Brown LF, Beck JD, Rozier RG. Incidence of attachment loss in community-dwelling older adults. *J Periodontol*. 1994;65(4):316-23.
75. AKPINAR A, Toker H, ÇALIŞIR M. Periodontoloji kliniğine başvuran hastalarda periodontal durum ve sistemik hastalıkların değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Dental Journal*. 2012;15(2):93-100.

76. PAPAPANOU PN LJ. Clinical Periodontology and Implant Dentistry 6th edn Blackwell2003. 125–66. p.
77. Dye BA. Global periodontal disease epidemiology. *Periodontology* 2000. 2012;58(1):10-25.
78. Nunn ME. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontology* 2000. 2003;32:11-23.
79. Henderson B, Poole S, Wilson M. Bacterial modulins: a novel class of virulence factors which cause host tissue pathology by inducing cytokine synthesis. *Microbiological reviews*. 1996;60(2):316-41.
80. da Silva AM, Newman HN, Oakley DA. Psychosocial factors in inflammatory periodontal diseases. A review. *J Clin Periodontol*. 1995;22(7):516-26.
81. Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts. *J Periodontol*. 1992;63(4 Suppl):338-55.
82. Lindhe J LN, Karring T. . Textbook of clinical periodontology and implant dentistry. . 5th ed, ed. UK,: Blackwell Publishing Ltd.; (2008). .
83. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4(1):1-6.
84. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S1-s8.
85. Lazarus FJ, Varadhan KB, George JP, Hadal KC. Periodontal disease classification: controversies, limitations and the road ahead--a proposed new classification. *J Int Acad Periodontol*. 2012;14(4):84-90.
86. Corbet EF, Zee KY, Lo EC. Periodontal diseases in Asia and Oceania. *Periodontology* 2000. 2002;29:122-52.
87. Loe H, Theilade E, Jensen SB. EXPERIMENTAL GINGIVITIS IN MAN. *J Periodontol*. 1965;36:177-87.
88. Syndergaard B, Al-Sabbagh M, Kryscio RJ, Xi J, Ding X, Ebersole JL, et al. Salivary biomarkers associated with gingivitis and response to therapy. *J Periodontol*. 2014;85(8):e295-303.
89. Preshaw PM. Host response modulation in periodontics. *Periodontology* 2000. 2008;48:92-110.
90. NEWMAN MG TH, KLOKKEVOLD PR and CARRANZA FA. Carranza's Clinical Periodontology-E-Book: Expert Consult: : Elsevier health sciences. s.; (2014)

91. Tatakis DN, Trombelli L. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. I. Background review and rationale. *J Clin Periodontol.* 2004;31(4):229-38.
92. Dixon DR, Bainbridge BW, Darveau RP. Modulation of the innate immune response within the periodontium. *Periodontology 2000.* 2004;35:53-74.
93. Reynolds JJ, Meikle MC. Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontology 2000.* 1997;14:144-57.
94. Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am.* 2005;49(3):491-516, v.
95. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000.* 2001;25:8-20.
96. Tonetti MS, Chapple IL, Jepsen S, Sanz M. Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases: Introduction to, and objectives of the 11th European Workshop on Periodontology consensus conference. *J Clin Periodontol.* 2015;42 Suppl 16:S1-4.
97. Williams RC. Periodontal disease. *New England Journal of Medicine.* 1990;322(6):373-82.
98. Kinane DF LJ. Pathogenesis of periodontitis. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry.* 1998:189-225.
99. Jin LJ, Chiu GK, Corbet EF. Are periodontal diseases risk factors for certain systemic disorders--what matters to medical practitioners? *Hong Kong Med J.* 2003;9(1):31-7.
100. Chapple IL, Van der Weijden F, Doerfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D, et al. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *J Clin Periodontol.* 2015;42 Suppl 16:S71-6.
101. Hasturk H, Kantarci A, Van Dyke TE. Oral inflammatory diseases and systemic inflammation: role of the macrophage. *Front Immunol.* 2012;3:118.
102. Tsubura S, Mizunuma H, Ishikawa S, Oyake I, Okabayashi M, Katoh K, et al. The effect of *Bacillus subtilis* mouth rinsing in patients with periodontitis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases.* 2009;28(11):1353-6.
103. Kornman KS. Host modulation as a therapeutic strategy in the treatment of periodontal disease. *Clin Infect Dis.* 1999;28(3):520-6.
104. Caffesse RG, Mota LF, Morrison EC. The rationale for periodontal therapy. *Periodontology 2000.* 1995;9:7-13.

105. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, et al. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*. 2020;47 Suppl 22(Suppl 22):4-60.
106. Carranza FA TH. Carranza's clinical periodontology. . Newman MG TH, Klokkevold PR, Carranza FA., editor. Missouri: St louis: Saunders Elsevier; 2006. 626-9 p.
107. Dentino A, Lee S, Mailhot J, Hefti AF. Principles of periodontology. *Periodontology 2000*. 2013;61(1):16-53.
108. Gross AJ, Paskett KT, Cheever VJ, Lipsky MS. Periodontitis: a global disease and the primary care provider's role. *Postgraduate medical journal*. 2017;93(1103):560-5.
109. Pattison A PG. Scaling and root planing. . In: Newman MG TH, Klokkevold PR, Carranza FA. , editor. Carranza's Clinical Periodontology. 10 ed. Missouri: St louis; : Saunders Elsevier; 2006. p. 749-97.
110. Aleo JJ, De Renzis FA, Farber PA, Varboncoeur AP. The presence and biologic activity of cementum-bound endotoxin. *Journal of periodontology*. 1974;45(9):672-5.
111. Hughes F, Smales F. Immunohistochemical investigation of the presence and distribution of cementum-associated lipopolysaccharides in periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*. 1986;21(6):660-7.
112. Moore J, Wilson M, Kieser J. The distribution of bacterial lipopolysaccharide (endotoxin) in relation to periodontally involved root surfaces. *Journal of clinical periodontology*. 1986;13(8):748-51.
113. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy: II. Severely advanced periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 1984;11(1):63-76.
114. Bollen CM, Quirynen M. Microbiological response to mechanical treatment in combination with adjunctive therapy. A review of the literature. *Journal of periodontology*. 1996;67(11):1143-58.
115. Quirynen M, Bollen C, Vandekerckhove B, Dekeyser C, Papaioannou W, Eyssen H. Full-vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *Journal of dental research*. 1995;74(8):1459-67.
116. Quirynen M, Mongardini C, De Soete M, Pauwels M, Coucke W, Van Eldere J, et al. The rôle of chlorhexidine in the one-stage full-mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis: Long-term clinical and microbiological observations. *Journal of clinical periodontology*. 2000;27(8):578-89.

117. Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF. Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. II. Microbiological findings. *J Clin Periodontol.* 2004;31(2):141-8.
118. Quirynen M, De Soete M, Dierickx K, van Steenberghe D. The intra-oral translocation of periodontopathogens jeopardises the outcome of periodontal therapy. A review of the literature. *J Clin Periodontol.* 2001;28(6):499-507.
119. Badersten A, Nilvéus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. V. Patterns of probing attachment loss in non-responding sites. *J Clin Periodontol.* 1985;12(4):270-82.
120. Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *J Clin Periodontol.* 2002;29 Suppl 2:6-16.
121. Greenstein G. Periodontal response to mechanical non-surgical therapy: a review. *J Periodontol.* 1992;63(2):118-30.
122. Lowenguth RA, Greenstein G. Clinical and microbiological response to nonsurgical mechanical periodontal therapy. *Periodontology 2000.* 1995;9:14-22.
123. Delatola C, Adonogianaki E, Ioannidou E. Non-surgical and supportive periodontal therapy: predictors of compliance. *J Clin Periodontol.* 2014;41(8):791-6.
124. Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky SS, Haffajee AD. Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1984;11(7):448-58.
125. Darby I. Non-surgical management of periodontal disease. *Aust Dent J.* 2009;54 Suppl 1:S86-95.
126. Newman MG TH, Klokkevold PR, Carranza FA. . Carranza's clinical periodontology. . Ciancio SG MA, editor. Missouri: St louis,: Saunders Elsevier; 2014. 515-24 p.
127. Beck JD, Koch GG, Rozier RG, Tudor GE. Prevalence and risk indicators for periodontal attachment loss in a population of older community-dwelling blacks and whites. *J Periodontol.* 1990;61(8):521-8.
128. Grossi SG, Genco R, Machtet E, Ho A, Koch G, Dunford R, et al. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *Journal of periodontology.* 1995;66(1):23-9.
129. Zambon JJ. Periodontal diseases: microbial factors. *Annals of periodontology.* 1996;1(1):879-925.

130. Lindhe J, Lang NP, Karring T. Clinical periodontology and implant dentistry: Blackwell munksgaard Oxford; 2008.
131. Genco RJ, LÖE H. The role of systemic conditions and disorders in periodontal disease. *Periodontology 2000*. 1993;2(1):98-116.
132. Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, Jared HL, Lieff S, McKaig RG, et al. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(1):29-36.
133. Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clinical cardiology*. 1997;20:II-11-II-7.
134. Kopelman P. Health risks associated with overweight and obesity. *Obesity reviews*. 2007;8:13-7.
135. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2013;62(1):59-94.
136. Payne JB, Zachs NR, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil K. The association between estrogen status and alveolar bone density changes in postmenopausal women with a history of periodontitis. *Journal of periodontology*. 1997;68(1):24-31.
137. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Annals of periodontology*. 2001;6(1):197-208.
138. Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Calcium and the risk for periodontal disease. *Journal of periodontology*. 2000;71(7):1057-66.
139. Heasman L, Stacey F, Preshaw P, McCracken G, Hepburn S, Heasman P. The effect of smoking on periodontal treatment response: a review of clinical evidence. *Journal of clinical periodontology*. 2006;33(4):241-53.
140. Tezal M, Grossi SG, Ho AW, Genco RJ. Alcohol consumption and periodontal disease: the third national health and nutrition examination survey. *Journal of clinical periodontology*. 2004;31(7):484-8.
141. Novak M NK. Chronic periodontitis. In: Newman MG TH, Klokkevold PR, Carranza FA., editor. *Carranza's clinical periodontology 10th ed.* ed. Missouri: St louis; : Saunders Elsevier; 2006. p. 494-9.
142. Miller WD. The human mouth as a focus of infection. *The Lancet*. 1891;138(3546):340-2.
143. Gomes MS, Hugo F, Hilgert J, Sant'Ana Filho M, Padilha D, Simonsick EM, et al. Apical periodontitis and incident cardiovascular events in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. *International endodontic journal*. 2016;49(4):334-42.

144. Mattila K. Dental infections as a risk factor for acute myocardial infarction. *European heart journal*. 1993;14:51-3.
145. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *British medical journal*. 1989;298(6676):779-81.
146. Janket S-J, Baird AE, Chuang S-K, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2003;95(5):559-69.
147. Joshipura KJ, Hung H-C, Rimm EB, Willett WC, Ascherio A. Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(1):47-52.
148. Tonetti MS, Van Dyke TE, workshop\* wgotjEA. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAPWorkshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of periodontology*. 2013;84:S24-S9.
149. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol*. 1996;67(10 Suppl):1123-37.
150. Demmer RT, Desvarieux M. Periodontal infections and cardiovascular disease: the heart of the matter. *The Journal of the American Dental Association*. 2006;137:S14-S20.
151. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, Genco R, Goldfine A, Libby P, et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of periodontology*. 2009;80(7):1021-32.
152. Genco R, Offenbacher S, Beck J. Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. *The Journal of the American Dental Association*. 2002;133:14S-22S.
153. Mattila KJ, Asikainen S, Wolf J, Jousimies-Somer H, Valtonen V, Nieminen M. Age, dental infections, and coronary heart disease. *Journal of dental research*. 2000;79(2):756-60.
154. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol*. 2013;40 Suppl 14(0 14):S51-69.
155. Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, Michalowicz BS, Noll J, Bahrani-Mougeot FK, et al. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc*. 2009;140(10):1238-44.

156. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13 Suppl 4:3-10.
157. Lopes-Virella MF, Virella G. Immunological and microbiological factors in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1985;37(3):377-86.
158. Silver JG, Martin AW, McBride BC. Experimental transient bacteraemias in human subjects with varying degrees of plaque accumulation and gingival inflammation. *J Clin Periodontol.* 1977;4(2):92-9.
159. Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J.* 1999;138(5 Pt 2):S534-6.
160. Ford PJ, Gemmell E, Hamlet SM, Hasan A, Walker PJ, West MJ, et al. Cross-reactivity of GroEL antibodies with human heat shock protein 60 and quantification of pathogens in atherosclerosis. *Oral Microbiol Immunol.* 2005;20(5):296-302.
161. Grossi SG. Dental plaque attack: The connection between periodontal disease, heart disease and diabetes mellitus. *Compendium.* 2001;22(1):13-20.
162. Spahr A, Klein E, Khuseyinova N, Boeckh C, Muche R, Kunze M, et al. Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CORODONT) study. *Arch Intern Med.* 2006;166(5):554-9.
163. Consensus report. Periodontal diseases: pathogenesis and microbial factors. *Ann Periodontol.* 1996;1(1):926-32.
164. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998;25(2):134-44.
165. Garcia RI, Henshaw MM, Krall EA. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontology 2000.* 2001;25:21-36.
166. Woodward M, Rumley A, Tunstall-Pedoe H, Lowe GD. Associations of blood rheology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Br J Haematol.* 1999;104(2):246-57.
167. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(4):972-8.
168. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease,

- stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132-40.
169. Heslop CL, Frohlich JJ, Hill JS. Myeloperoxidase and C-reactive protein have combined utility for long-term prediction of cardiovascular mortality after coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1102-9.
  170. Kohm AP, Fuller KG, Miller SD. Mimicking the way to autoimmunity: an evolving theory of sequence and structural homology. *Trends Microbiol*. 2003;11(3):101-5.
  171. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(20):2520-44.
  172. Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, Takeuchi K, Kurihara M, Takashiba S, et al. Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2003;74(8):1231-6.
  173. Taylor BA, Tofler GH, Carey HM, Morel-Kopp MC, Philcox S, Carter TR, et al. Full-mouth tooth extraction lowers systemic inflammatory and thrombotic markers of cardiovascular risk. *J Dent Res*. 2006;85(1):74-8.
  174. Vidal F, Figueredo CMS, Cordovil I, Fischer RG. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. *Journal of periodontology*. 2009;80(5):786-91.
  175. Ide M, McPartlin D, Coward P, Crook M, Lumb P, Wilson R. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *Journal of clinical periodontology*. 2003;30(4):334-40.
  176. Yamazaki K, Honda T, Oda T, Ueki-Maruyama K, Nakajima T, Yoshie H, et al. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *Journal of periodontal research*. 2005;40(1):53-8.
  177. D'aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti M. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *Journal of dental research*. 2005;84(3):269-73.
  178. FENTOĞLU ÖY, AYKAÇ YTD. Hiperkolesterolemili hastalarda periodontal tedavinin hastalığın metabolik kontrolüne etkisinin değerlendirilmesi: Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı; 2006.

179. Fentoğlu Ö, Sözen T, Öz S, Kale B, Sönmez Y, Öztürk Tonguç M, et al. Short-term effects of periodontal therapy as an adjunct to anti-lipemic treatment. *Oral diseases*. 2010;16(7):648-54.
180. Burr GO, Burr MM. Nutrition classics from *The Journal of Biological Chemistry* 82:345-67, 1929. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *Nutr Rev*. 1973;31(8):248-9.
181. Goodhart RS, Shils M. *Modern nutrition. Health and Disease*. 1980.
182. Uzdil Z, Saka M. Yağ Asitlerinin İnflamasyonla İlişkili Süreçlere Etkisinin Değerlendirilmesi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2020;48(2):68-74.
183. Bang HO, Dyerberg J. Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos. *Acta Med Scand*. 1972;192(1-2):85-94.
184. Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr*. 1975;28(9):958-66.
185. Rothwell NJ, Stock MJ. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature*. 1979;281(5726):31-5.
186. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. *Arch Intern Med*. 1988;148(1):36-69.
187. Simopoulos AP. Importance of the omega-6/omega-3 balance in health and disease: evolutionary aspects of diet. *World Rev Nutr Diet*. 2011;102:10-21.
188. Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D, et al. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr*. 2013;109 Suppl 1:S1-34.
189. Innes JK, Calder PC. Omega-6 fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018;132:41-8.
190. Piper K, Garelnabi M. Eicosanoids: Atherosclerosis and cardiometabolic health. *J Clin Transl Endocrinol*. 2020;19:100216.
191. Canbolat E. ARAŞİDONİK ASİT METABOLİTLERİNİN OLUŞUM MEKANİZMASI VE BAZI HASTALIKLARDAKİ ROLÜ. *Ejovoc (Electronic Journal of Vocational Colleges)*.5(6):20-9.
192. Yuan D, Zou Q, Yu T, Song C, Huang S, Chen S, et al. Ancestral genetic complexity of arachidonic acid metabolism in Metazoa. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(9):1272-84.
193. Park JY, Pillinger MH, Abramson SB. Prostaglandin E2 synthesis and secretion: the role of PGE2 synthases. *Clinical immunology*. 2006;119(3):229-40.

194. Kalinski P. Regulation of immune responses by prostaglandin E2. *The Journal of Immunology*. 2012;188(1):21-8.
195. Harris SG, Padilla J, Koumas L, Ray D, Phipps RP. Prostaglandins as modulators of immunity. *Trends in immunology*. 2002;23(3):144-50.
196. Gilroy DW, Colville-Nash P, Willis D, Chivers J, Paul-Clark M, Willoughby D. Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties. *Nature medicine*. 1999;5(6):698-701.
197. Vane JR. Prostaglandins as mediators of inflammation. *Adv Prostaglandin Thromboxane Res*. 1976;2:791-801.
198. Rouzer CA, Matsumoto T, Samuelsson B. Single protein from human leukocytes possesses 5-lipoxygenase and leukotriene A4 synthase activities. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(4):857-61.
199. Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res*. 1991;26(3 Pt 2):230-42.
200. Van Dyke TE, Kornman KS. Inflammation and factors that may regulate inflammatory response. *J Periodontol*. 2008;79(8 Suppl):1503-7.
201. Bannenberg G, Serhan CN. Specialized pro-resolving lipid mediators in the inflammatory response: An update. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801(12):1260-73.
202. Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol*. 2001;2(7):612-9.
203. Serhan CN, Hamberg M, Samuelsson B. Lipoxins: novel series of biologically active compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1984;81(17):5335-9.
204. Serhan C. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins. *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*. 1999;373.
205. Serhan CN. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:101-37.
206. Serhan CN, Romano M. Lipoxin biosynthesis and actions: role of the human platelet LX-synthase. *Journal of lipid mediators and cell signalling*. 1995;12(2-3):293-306.
207. Brezinski ME, Serhan CN. Selective incorporation of (15S)-hydroxyicosatetraenoic acid in phosphatidylinositol of human neutrophils: agonist-induced deacylation and transformation of stored hydroxyicosanoids. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990;87(16):6248-52.

208. Claria J, Serhan CN. Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1995;92(21):9475-9.
209. Clish CB, Levy BD, Chiang N, Tai H-H, Serhan CN. Oxidoreductases in lipoxin A4 metabolic inactivation: a novel role for 15-oxoprostaglandin 13-reductase/leukotriene B4 12-hydroxydehydrogenase in inflammation. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(33):25372-80.
210. Schwab JM, Chiang N, Arita M, Serhan CN. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature*. 2007;447(7146):869-74.
211. Fierro IM, Serhan CN. Mechanisms in anti-inflammation and resolution: the role of lipoxins and aspirin-triggered lipoxins. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34(5):555-66.
212. Maddox JF, Colgan SP, Clish CB, Petasis NA, Fokin VV, Serhan CN. Lipoxin B4 regulates human monocyte/neutrophil adherence and motility: design of stable lipoxin B4 analogs with increased biologic activity. *The FASEB Journal*. 1998;12(6):487-94.
213. Recchiuti A. Resolvin D1 and its GPCRs in resolution circuits of inflammation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2013;107:64-76.
214. Kohli P, Levy BD. Resolvins and protectins: mediating solutions to inflammation. *Br J Pharmacol*. 2009;158(4):960-71.
215. Lee TH, Mencia-Huerta JM, Shih C, Corey EJ, Lewis RA, Austen KF. Effects of exogenous arachidonic, eicosapentaenoic, and docosahexaenoic acids on the generation of 5-lipoxygenase pathway products by ionophore-activated human neutrophils. *J Clin Invest*. 1984;74(6):1922-33.
216. Chee B, Park B, Fitzsimmons T, Coates AM, Bartold PM. Omega-3 fatty acids as an adjunct for periodontal therapy-a review. *Clin Oral Investig*. 2016;20(5):879-94.
217. Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Lu Y, Siegelman J, Baer T, et al. Anti-inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes. *J Immunol*. 2006;176(3):1848-59.
218. Anderson P, Delgado M. Endogenous anti-inflammatory neuropeptides and pro-resolving lipid mediators: a new therapeutic approach for immune disorders. *J Cell Mol Med*. 2008;12(5b):1830-47.
219. Belayev L, Mukherjee PK, Balaszczuk V, Calandria JM, Obenaus A, Khoutorova L, et al. Neuroprotectin D1 upregulates Iduna expression and provides protection in cellular uncompensated oxidative stress and in experimental ischemic stroke. *Cell Death Differ*. 2017;24(6):1091-9.

220. Serhan CN, Yang R, Martinod K, Kasuga K, Pillai PS, Porter TF, et al. Maresins: novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions. *J Exp Med*. 2009;206(1):15-23.
221. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. *Immunity*. 2014;40(3):315-27.
222. Serhan CN, Dalli J, Karamnov S, Choi A, Park CK, Xu ZZ, et al. Macrophage proresolving mediator maresin 1 stimulates tissue regeneration and controls pain. *Faseb j*. 2012;26(4):1755-65.
223. Elabdeen HR, Mustafa M, Szklenar M, Rühl R, Ali R, Bolstad AI. Ratio of pro-resolving and pro-inflammatory lipid mediator precursors as potential markers for aggressive periodontitis. *PLoS One*. 2013;8(8):e70838.
224. Grover V, Malhotra R, Kapoor A, Singh J, Sachdeva S. Proresolution mediators and receptors: novel drug targets for enhancing pharmacological armamentarium against periodontal inflammation. *Infect Disord Drug Targets*. 2013;13(1):75-84.
225. Lumelsky NL. Commentary: engineering of tissue healing and regeneration. *Tissue Eng*. 2007;13(7):1393-8.
226. Rock KL, Kono H. The inflammatory response to cell death. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:99-126.
227. Serhan CN, Yacoubian S, Yang R. Anti-inflammatory and proresolving lipid mediators. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:279-312.
228. Wang CW, Colas RA, Dalli J, Arnardottir HH, Nguyen D, Hasturk H, et al. Maresin 1 Biosynthesis and Proresolving Anti-infective Functions with Human-Localized Aggressive Periodontitis Leukocytes. *Infect Immun*. 2015;84(3):658-65.
229. Hong S, Tjonahen E, Morgan EL, Lu Y, Serhan CN, Rowley AF. Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) brain cells biosynthesize novel docosahexaenoic acid-derived resolvins and protectins-Mediator lipidomic analysis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2005;78(1-4):107-16.
230. Gilroy DW. The role of aspirin-triggered lipoxins in the mechanism of action of aspirin. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*. 2005;73(3-4):203-10.
231. Sinclair HM. The diet of canadian indians and eskimos. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1953;12(1):69-82.
232. Alexander DD, Miller PE, Van Elswyk ME, Kuratko CN, Bylsma LC, editors. A meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies

of eicosapentaenoic and docosahexaenoic long-chain omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk. *Mayo Clinic Proceedings*; 2017: Elsevier.

233. Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clinical Cardiology: An International Indexed and Peer-Reviewed Journal for Advances in the Treatment of Cardiovascular Disease*. 2009;32(7):365-72.
234. Chin J. Marine oils and cardiovascular reactivity. Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids. 1994;50(5):211-22.
235. Mori TA, Woodman RJ. The independent effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on cardiovascular risk factors in humans. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2006;9(2):95-104.
236. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(20):2047-67.
237. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation*. 1993;88(2):523-33.
238. Stamler J, Rose G, Stamler R, Elliott P, Dyer A, Marmot M. INTERSALT study findings. Public health and medical care implications. *Hypertension*. 1989;14(5):570-7.
239. Mori TA, Watts GF, Burke V, Hilme E, Puddey IB, Beilin LJ. Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men. *Circulation*. 2000;102(11):1264-9.
240. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger Jr RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *American heart journal*. 1987;113(6):1489-94.
241. Harris WS. n-3 fatty acids and lipoproteins: comparison of results from human and animal studies. *Lipids*. 1996;31(3):243-52.
242. Mori TA, Bao DQ, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin LJ. Dietary fish as a major component of a weight-loss diet: effect on serum lipids, glucose, and insulin metabolism in overweight hypertensive subjects. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;70(5):817-25.
243. Chan D, Watts G, Mori T, Barrett P, Beilin L, Redgrave T. Factorial study of the effects of atorvastatin and fish oil on dyslipidaemia in visceral obesity. *European journal of clinical investigation*. 2002;32(6):429-36.
244. Knapp HR, Reilly IA, Alessandrini P, FitzGerald GA. In vivo indexes of platelet and vascular function during fish-oil administration in patients with atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(15):937-42.

245. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *British journal of clinical pharmacology*. 2013;75(3):645-62.
246. Giordano E, Visioli F. Long-chain omega 3 fatty acids: molecular bases of potential antioxidant actions. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2014;90(1):1-4.
247. Thies F, Garry JM, Yaqoob P, Rerkasem K, Williams J, Shearman CP, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2003;361(9356):477-85.
248. Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM, Wu JH, Lichtenstein AH, Costello RB, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid (fish oil) supplementation and the prevention of clinical cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(15):e867-e84.
249. Nestel P, Clifton P, Colquhoun D, Noakes M, Mori TA, Sullivan D, et al. Indications for omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid in the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Heart, Lung and Circulation*. 2015;24(8):769-79.
250. Page RC, Beck JD. Risk assessment for periodontal diseases. *Int Dent J*. 1997;47(2):61-87.
251. Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *J Dent Res*. 2003;82(2):82-90.
252. Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Battino M, Granados S, Morillo JM, Bompadre S, et al. Periodontitis is associated with altered plasma fatty acids and cardiovascular risk markers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(2):133-9.
253. Figueredo CM, Martinez GL, Koury JC, Fischer RG, Gustafsson A. Serum levels of long-chain polyunsaturated fatty acids in patients with periodontal disease. *J Periodontol*. 2013;84(5):675-82.
254. Requirand P, Gibert P, Tramini P, Cristol JP, Descomps B. Serum fatty acid imbalance in bone loss: example with periodontal disease. *Clin Nutr*. 2000;19(4):271-6.
255. Serhan CN, Jain A, Marleau S, Clish C, Kantarci A, Behbehani B, et al. Reduced inflammation and tissue damage in transgenic rabbits overexpressing 15-lipoxygenase and endogenous anti-inflammatory lipid mediators. *J Immunol*. 2003;171(12):6856-65.
256. Tarannum F, Faizuddin M. Effect of Alox-15 Polymorphism on GCF Levels of Lipoxin-A4 in Chronic Periodontitis: A Preliminary Study. *Braz Dent J*. 2017;28(2):140-7.

257. Zhou XY, Wu P, Zhang L, Xiong W, Li YS, Feng YM, et al. Effects of lipoxin A(4) on lipopolysaccharide induced proliferation and reactive oxygen species production in RAW264.7 macrophages through modulation of G-CSF secretion. *Inflamm Res.* 2007;56(8):324-33.
258. Doğan B, Fentoğlu Ö, Kırzioğlu FY, Kemer ES, Köroğlu BK, Aksu O, et al. Lipoxin A4 and Neutrophil/Lymphocyte Ratio: A Possible Indicator in Achieved Systemic Risk Factors for Periodontitis. *Med Sci Monit.* 2015;21:2485-93.
259. Chiurchiù V, Leuti A, Maccarrone M. Bioactive Lipids and Chronic Inflammation: Managing the Fire Within. *Front Immunol.* 2018;9:38.
260. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature.* 2014;510(7503):92-101.
261. Chiurchiù V, Leuti A, Dalli J, Jacobsson A, Battistini L, Maccarrone M, et al. Proresolving lipid mediators resolvins D1, resolvins D2, and maresin 1 are critical in modulating T cell responses. *Sci Transl Med.* 2016;8(353):353ra111.
262. Mustafa M, Zarrouh A, Bolstad AI, Lygre H, Mustafa K, Hasturk H, et al. Resolvin D1 protects periodontal ligament. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2013;305(6):C673-9.
263. Keinan D, Leigh NJ, Nelson JW, De Oleo L, Baker OJ. Understanding resolvins signaling pathways to improve oral health. *Int J Mol Sci.* 2013;14(3):5501-18.
264. Bostanci N, Belibasakis GN. *Porphyromonas gingivalis*: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiol Lett.* 2012;333(1):1-9.
265. Hasturk H, Kantarci A, Goguet-Surmenian E, Blackwood A, Andry C, Serhan CN, et al. Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. *J Immunol.* 2007;179(10):7021-9.
266. Tobón-Arroyave SI, Isaza-Guzmán DM, Gómez-Ortega J, Flórez-Alzate AA. Salivary levels of specialized pro-resolving lipid mediators as indicators of periodontal health/disease status. *J Clin Periodontol.* 2019;46(10):978-90.
267. Önal MA, Fentoğlu Ö, Aksoy F, Calapoğlu M, Varol E, Orhan H. Salivary levels of last generation specific pro-resolving lipid mediators (SPMs) (protectin and maresin) in patients with cardiovascular and periodontal disease: A case-control study. *J Periodontal Res.* 2021.
268. Du L, Li Y, Liu W. Maresin 1 regulates autophagy and inflammation in human periodontal ligament cells through glycogen synthase kinase-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin pathway under inflammatory conditions. *Arch Oral Biol.* 2018;87:242-7.
269. Ferguson B, Bokka NR, Maddipati KR, Ayilavarapu S, Weltman R, Zhu L, et al. Distinct Profiles of Specialized Pro-resolving Lipid Mediators and

- Corresponding Receptor Gene Expression in Periodontal Inflammation. *Front Immunol.* 2020;11:1307.
270. Naqvi AZ, Buettner C, Phillips RS, Davis RB, Mukamal KJ. n-3 fatty acids and periodontitis in US adults. *J Am Diet Assoc.* 2010;110(11):1669-75.
271. Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol.* 2012;83(12):1449-54.
272. Silness J, Loe H. PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. II. CORRELATION BETWEEN ORAL HYGIENE AND PERIODONTAL CONDITION. *Acta Odontol Scand.* 1964;22:121-35.
273. Loe H, Silness J. PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. I. PREVALENCE AND SEVERITY. *Acta Odontol Scand.* 1963;21:533-51.
274. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 1975;25(4):229-35.
275. I IC. *BM SPSS Statistics for Windows.* Armonk, NY2011.
276. WHO. The World Health Report - shaping the future. 2003 [Available from: <http://www.who.int/whr/2003/en>].
277. Glurich I, Grossi S, Albin B, Ho A, Shah R, Zeid M, et al. Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. *Clinical and Vaccine Immunology.* 2002;9(2):425-32.
278. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine.* 2005;352(16):1685-95.
279. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444(7121):860-7.
280. Ruparelia N, Choudhury R. Inflammation and atherosclerosis: what is on the horizon? *Heart.* 2020;106(1):80-5.
281. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Bmj.* 1993;306(6879):688-91.
282. Hannigan E, O'Connell DP, Hannigan A, Buckley LA. Soluble cell adhesion molecules in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. *J Periodontol.* 2004;75(4):546-50.
283. Paquette DW. The periodontal infection-systemic disease link: a review of the truth or myth. *J Int Acad Periodontol.* 2002;4(3):101-9.
284. Higashi Y, Goto C, Hidaka T, Soga J, Nakamura S, Fujii Y, et al. Oral infection-inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial

- dysfunction in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2009;206(2):604-10.
285. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005;111(3):363-8.
  286. Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R, et al. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J*. 2005;149(6):1050-4.
  287. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*. 2007;356(9):911-20.
  288. Ebersole JL, Graves CL, Gonzalez OA, Dawson D, 3rd, Morford LA, Huja PE, et al. Aging, inflammation, immunity and periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2016;72(1):54-75.
  289. Hasturk H, Abdallah R, Kantarci A, Nguyen D, Giordano N, Hamilton J, et al. Resolvin E1 (RvE1) attenuates atherosclerotic plaque formation in diet and inflammation-induced atherogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015;35(5):1123-33.
  290. Celeste RK, Oliveira SC, Junges R. Threshold-effect of income on periodontitis and interactions with race/ethnicity and education. *Rev Bras Epidemiol*. 2019;22:e190001.
  291. Winkleby MA, Jatulis DE, Frank E, Fortmann SP. Socioeconomic status and health: how education, income, and occupation contribute to risk factors for cardiovascular disease. *Am J Public Health*. 1992;82(6):816-20.
  292. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78.
  293. Ersanl M. Dislipidemi tedavisinde statinlerin önemi.
  294. Birnbaum Y, Ye Y, Lin Y, Freeberg SY, Nishi SP, Martinez JD, et al. Augmentation of myocardial production of 15-epi-lipoxin-a4 by pioglitazone and atorvastatin in the rat. *Circulation*. 2006;114(9):929-35.
  295. Cutler CW, Shinedling EA, Nunn M, Jotwani R, Kim BO, Nares S, et al. Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect? *J Periodontol*. 1999;70(12):1429-34.
  296. Fentoğlu Ö, Öz G, Taşdelen P, Uskun E, Aykaç Y, Bozkurt FY. Periodontal status in subjects with hyperlipidemia. *Journal of periodontology*. 2009;80(2):267-73.

297. Katz J, Flugelman MY, Goldberg A, Heft M. Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Periodontol.* 2002;73(5):494-500.
298. Moeintaghavi A, Haerian-Ardakani A, Talebi-Ardakani M, Tabatabaie I. Hyperlipidemia in patients with periodontitis. *J Contemp Dent Pract.* 2005;6(3):78-85.
299. Morita M, Horiuchi M, Kinoshita Y, Yamamoto T, Watanabe T. Relationship between blood triglyceride levels and periodontal status. *Community Dent Health.* 2004;21(1):32-6.
300. Pejdic A, Kesic L, Brkic Z, Pesic Z, Mirkovic D. Effect of periodontal treatment on lipoproteins levels in plasma in patients with periodontitis. *South Med J.* 2011;104(8):547-52.
301. Estanislau IMG, Terceiro IRC, Lisboa MRP, Teles PdB, Carvalho RdS, Martins RS, et al. Pleiotropic effects of statins on the treatment of chronic periodontitis—a systematic review. *British journal of clinical pharmacology.* 2015;79(6):877-85.
302. Kapur NK. Rosuvastatin: a highly potent statin for the prevention and management of coronary artery disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007;5(2):161-75.
303. Surma S, Romańczyk M, Witalińska-Łabuzek J, Czerniuk MR, Łabuzek K, Filipiak KJ. Periodontitis, Blood Pressure, and the Risk and Control of Arterial Hypertension: Epidemiological, Clinical, and Pathophysiological Aspects-Review of the Literature and Clinical Trials. *Curr Hypertens Rep.* 2021;23(5):27.
304. Bajkovec L, Mrzljak A, Likic R, Alajbeg I. Drug-induced gingival overgrowth in cardiovascular patients. *World J Cardiol.* 2021;13(4):68-75.
305. Matsuda S, Okanobu A, Hatano S, Kajiya M, Sasaki S, Hamamoto Y, et al. Relationship between periodontal inflammation and calcium channel blockers induced gingival overgrowth-a cross-sectional study in a Japanese population. *Clin Oral Investig.* 2019;23(11):4099-105.
306. Pradhan S, Mishra P. Gingival enlargement in antihypertensive medication. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2009;48(174):149-52.
307. Rodrigues M, Barbirato D, Luiz RR, Scharfstein J, Salles GF, Feres-Filho EJ. Effect of antihypertensive therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors on chronic periodontitis: a case-control study. *Oral Dis.* 2016;22(8):791-6.
308. Bajkin BV, Bajkin IA, Petrovic BB. The effects of combined oral anticoagulant-aspirin therapy in patients undergoing tooth extractions: a prospective study. *J Am Dent Assoc.* 2012;143(7):771-6.

309. Bajkin BV, Vujkov SB, Milekic BR, Vuckovic BA. Risk factors for bleeding after oral surgery in patients who continued using oral anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc.* 2015;146(6):375-81.
310. Pototski M, Amenábar JM. Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. *J Oral Sci.* 2007;49(4):253-8.
311. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontitis-systemic disease associations in the presence of smoking--causal or coincidental? *Periodontology 2000.* 2002;30:51-60.
312. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(3):509-15.
313. Kinane DF, Chestnutt IG. Smoking and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000;11(3):356-65.
314. Fredriksson MI, Figueredo CM, Gustafsson A, Bergström KG, Asman BE. Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins. *J Periodontol.* 1999;70(11):1355-60.
315. Haber J, Kent RL. Cigarette smoking in a periodontal practice. *J Periodontol.* 1992;63(2):100-6.
316. Nassrawin NA. Effect of smoking on the response to nonsurgical periodontal therapy. *East Mediterr Health J.* 2010;16(2):162-5.
317. Tonetti MS. Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):88-101.
318. Wan CP, Leung WK, Wong MC, Wong RM, Wan P, Lo EC, et al. Effects of smoking on healing response to non-surgical periodontal therapy: a multilevel modelling analysis. *J Clin Periodontol.* 2009;36(3):229-39.
319. Williams RC, Paquette DW, Offenbacher S, Adams DF, Armitage GC, Bray K, et al. Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial. *J Periodontol.* 2001;72(11):1535-44.
320. Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF. Impact of smoking on the clinical, microbiological and immunological parameters of adult patients with periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005;32(9):973-83.
321. Hein C, Batista EL, Jr. Obesity and cumulative inflammatory burden: a valuable risk assessment parameter in caring for dental patients. *J Evid Based Dent Pract.* 2014;14 Suppl:17-26.e1.
322. Modéer T, Blomberg C, Wondimu B, Lindberg TY, Marcus C. Association between obesity and periodontal risk indicators in adolescents. *Int J Pediatr Obes.* 2011;6(2-2):e264-70.

323. ÇETİNKAYA BÖ, KELEŞ GÇ, KÖPRÜLÜ D, KESKİNER İ, YEŞİLDAĞ O, AÇIKGÖZ G. Periodontal hastalığın kardiovasküler hastalık risk faktörleri ile ilişkisi. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2005;6(2):77-82.
324. Buhlin K, Gustafsson A, Håkansson J, Klinge B. Oral health and cardiovascular disease in Sweden: results of a national questionnaire survey. *Journal of clinical periodontology*. 2002;29(3):254-9.
325. Sanchez P, Everett B, Salamonson Y, Redfern J, Ajwani S, Bhole S, et al. The oral health status, behaviours and knowledge of patients with cardiovascular disease in Sydney Australia: a cross-sectional survey. *BMC oral health*. 2019;19(1):1-9.
326. Levine R, Lowe CS. *The scientific basis of dental health education: a policy document: Health Education Authority London; 1996.*
327. Information. DoS, editor *Floss/Interdental Cleaners*. . ADA/American Dental Association Oral Health Topics, ; 2019.
328. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2007;154(5):830-7.
329. Elter JR, Champagne CM, Offenbacher S, Beck JD. Relationship of periodontal disease and tooth loss to prevalence of coronary heart disease. *J Periodontol*. 2004;75(6):782-90.
330. Sreebny LM. Saliva in health and disease: an appraisal and update. *Int Dent J*. 2000;50(3):140-61.
331. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontology 2000*. 2013;62(1):218-31.
332. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17038.
333. Greenstein G. Full-mouth therapy versus individual quadrant root planning: a critical commentary. *J Periodontol*. 2002;73(7):797-812.
334. Zijng V, Meijer HF, Lie MA, Tromp JA, Degener JE, Harmsen HJ, et al. The recolonization hypothesis in a full-mouth or multiple-session treatment protocol: a blinded, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2010;37(6):518-25.
335. Mongardini C, van Steenberghe D, Dekeyser C, Quirynen M. One stage full-versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. I. Long-term clinical observations. *J Periodontol*. 1999;70(6):632-45.

336. Badersten A, Nilvéus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1981;8(1):57-72.
337. Preshaw PM, Lauffart B, Zak E, Jeffcoat MK, Barton I, Heasman PA. Progression and treatment of chronic adult periodontitis. *J Periodontol.* 1999;70(10):1209-20.
338. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL, Jr., Socransky SS. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 1997;24(5):324-34.
339. Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Dyer JK, Bates RE, Jr. Evaluation of four modalities of periodontal therapy. Mean probing depth, probing attachment level and recession changes. *J Periodontol.* 1988;59(12):783-93.
340. Adriaens PA, Adriaens LM. Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. *Periodontology 2000.* 2004;36:121-45.
341. Lang NP, Joss A, Orsanic T, Gusberti FA, Siegrist BE. Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *J Clin Periodontol.* 1986;13(6):590-6.
342. Chaves ES, Wood RC, Jones AA, Newbold DA, Manwell MA, Kornman KS. Relationship of "bleeding on probing" and "gingival index bleeding" as clinical parameters of gingival inflammation. *Journal of clinical periodontology.* 1993;20(2):139-43.
343. Alani A, Seymour R. Systemic medication and the inflammatory cascade. *Periodontology 2000.* 2014;64(1):198-210.
344. Axelsson P, Lindhe J. The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *Journal of clinical periodontology.* 1981;8(4):281-94.
345. Danesh J, Muir J, Wong YK, Ward M, Gallimore JR, Pepys MB. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. A population-based study. *Eur Heart J.* 1999;20(13):954-9.
346. Lee CD, Folsom AR, Nieto FJ, Chambless LE, Shahar E, Wolfe DA. White blood cell count and incidence of coronary heart disease and ischemic stroke and mortality from cardiovascular disease in African-American and White men and women: atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol.* 2001;154(8):758-64.
347. Nicu EA, Van der Velden U, Nieuwland R, Everts V, Loos BG. Elevated platelet and leukocyte response to oral bacteria in periodontitis. *J Thromb Haemost.* 2009;7(1):162-70.
348. Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG, Frostegård J, Klinge B. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *European heart journal.* 2003;24(23):2099-107.

349. Papapanagiotou D, Nicu EA, Bizzarro S, Gerdes VE, Meijers JC, Nieuwland R, et al. Periodontitis is associated with platelet activation. *Atherosclerosis*. 2009;202(2):605-11.
350. Sambashivaiah S, Rebentish PD. One stage vs. Two stage Non-surgical Periodontal therapy and their effect on WBC count. *International Journal of Clinical Dental Science*. 2010;1(1).
351. Yoshida Y, Imaki M, Nishida K, Tanada S. Epidemiological study of periodontal disease and white blood cell count among employees in a company. *Journal of Occupational Health*. 1997;39(2):92-4.
352. Monteiro AM, Jardini MA, Alves S, Giampaoli V, Aubin EC, Figueiredo Neto AM, et al. Cardiovascular disease parameters in periodontitis. *Journal of periodontology*. 2009;80(3):378-88.
353. Christan C, Dietrich T, Hägewald S, Kage A, Bernimoulin JP. White blood cell count in generalized aggressive periodontitis after non-surgical therapy. *Journal of clinical periodontology*. 2002;29(3):201-6.
354. Inoue K, Kobayashi Y, Hanamura H, Toyokawa S. Association of periodontitis with increased white blood cell count and blood pressure. *Blood pressure*. 2005;14(1):53-8.
355. Pejčić A, Kesić L, Pešić Z, Mirković D, Stojanović M. White blood cell count in different stages of chronic periodontitis. *Acta Clinica Croatica*. 2011;50(2):159-67.
356. Al-Rasheed A. Elevation of white blood cells and platelet counts in patients having chronic periodontitis. *The Saudi dental journal*. 2012;24(1):17-21.
357. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1638-43.
358. Kantarci A, Oyaizu K, Van Dyke TE. Neutrophil-mediated tissue injury in periodontal disease pathogenesis: findings from localized aggressive periodontitis. *Journal of periodontology*. 2003;74(1):66-75.
359. Ates S, Oksuz H, Dogu B, Bozkus F, Ucmak H, Yanit F. Can mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio be used as a diagnostic marker for sepsis and systemic inflammatory response syndrome? *Saudi medical journal*. 2015;36(10):1186.
360. Acharya AB, Shetty IP, Jain S, Padakannaya I, Acharya S, Shettar L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in chronic periodontitis before and after nonsurgical therapy. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2019;23(5):419.

361. Shi D, Meng H, Xu L, Zhang L, Chen Z, Feng X, et al. Systemic inflammation markers in patients with aggressive periodontitis: a pilot study. *Journal of periodontology*. 2008;79(12):2340-6.
362. Cerşit S, Kalçık M, Öcal L, Bayam E. Association between atrial fibrillation and red cell distribution width in patients with acute coronary syndrome. *Medeniyet Medical Journal*. 2018;33(2):89-93.
363. Niccoli G, Lanza GA, Spaziani C, Altamura L, Romagnoli E, Leone AM, et al. Baseline systemic inflammatory status and no-reflow phenomenon after percutaneous coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2007;117(3):306-11.
364. Sridharan S, Sravani P, Rao RJ. Coefficient of variation of red cell distribution width has correlations to periodontal inflamed surface area in non-obese hypertensive patients. *J Int Acad Periodontol*. 2021;23(2):106-14.
365. Balla G, Jacob HS, Eaton JW, Belcher JD, Vercellotti GM. Hemin: a possible physiological mediator of low density lipoprotein oxidation and endothelial injury. *Arterioscler Thromb*. 1991;11(6):1700-11.
366. Sonmez A, Yilmaz MI, Saglam M, Kilic S, Eyileten T, Uckaya G, et al. The relationship between hemoglobin levels and endothelial functions in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(1):45-50.
367. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Gulec M, Kilic S, Eyileten T, et al. Hemoglobin is inversely related to flow-mediated dilatation in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2009;75(12):1316-21.
368. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol*. 2005;76(11 Suppl):2106-15.
369. Gorustovich AA, Steimetz T, Giglio MJ, Guglielmotti MB. A histomorphometric study of alveolar bone modeling and remodeling under experimental anaemia and polycythaemia in rats. *Arch Oral Biol*. 2006;51(3):246-51.
370. Anand PS, Sagar DK, Ashok S, Kamath KP. Association of aggressive periodontitis with reduced erythrocyte counts and reduced hemoglobin levels. *J Periodontal Res*. 2014;49(6):719-28.
371. Nibali L, Darbar U, Rakmanee T, Donos N. Anemia of inflammation associated with periodontitis: Analysis of two clinical studies. *J Periodontol*. 2019;90(11):1252-9.
372. Seigel EH. Total erythrocyte, leucocyte and differential white cell counts of blood in chronic periodontal disease. *J Dent Res*. 1945;24:270.

373. Wakai K, Kawamura T, Umemura O, Hara Y, Machida J, Anno T, et al. Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1999;26(10):664-72.
374. Ustaoglu G, Erdal E, İnanır M. Does periodontitis affect mean platelet volume(MPV) and plateletcrit (PCT) levels in healthy adults? *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020;66(2):133-8.
375. Lösche W, Karapetow F, Pohl A, Pohl C, Kocher T. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2000;27(8):537-41.
376. Izumi A, Yoshihara A, Hirotomi T, Miyazaki H. The relationship between serum lipids and periodontitis in elderly non-smokers. *J Periodontol.* 2009;80(5):740-8.
377. Nibali L, D'Aiuto F, Griffiths G, Patel K, Suvan J, Tonetti MS. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. *J Clin Periodontol.* 2007;34(11):931-7.
378. Pussinen PJ, Jauhiainen M, Vilkuna-Rautiainen T, Sundvall J, Vesanen M, Mattila K, et al. Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. *Journal of lipid research.* 2004;45(1):139-47.
379. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res.* 2005;84(3):269-73.
380. Lösche W, Marshal GJ, Apatzidou DA, Krause S, Kocher T, Kinane DF. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and plasma lipids in patients with destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2005;32(6):640-4.
381. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdoğan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2005;32(3):266-72.
382. Kallio KA, Buhlin K, Jauhiainen M, Keva R, Tuomainen AM, Klinge B, et al. Lipopolysaccharide associates with pro-atherogenic lipoproteins in periodontitis patients. *Innate Immun.* 2008;14(4):247-53.
383. D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J.* 2006;151(5):977-84.
384. Oz SG, Fentoglu O, Kilicarslan A, Guven GS, Tanrtover MD, Aykac Y, et al. Beneficial effects of periodontal treatment on metabolic control of hypercholesterolemia. *South Med J.* 2007;100(7):686-91.

385. Naito HK. The association of serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins with coronary artery disease assessed by coronary arteriography. *Ann N Y Acad Sci.* 1985;454:230-8.
386. Arsenault BJ, Rana JS, Stroes ES, Després JP, Shah PK, Kastelein JJ, et al. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: respective contributions of non-high-density lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, and the total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio to coronary heart disease risk in apparently healthy men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2009;55(1):35-41.
387. Fentoğlu Ö, Koçak H, Sütçü R, Kırzıoğlu FY. Periodontal Hastalıklı ve Hiperlipidemili Bireylerde Salya Malondialdehit, Süperokist Dismutaz, Glutasyon, ve Glutasyon Peroksidaz Seviyelerinin Değerlendirilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2010;1(2):69-81.
388. Mandel ID. The functions of saliva. *J Dent Res.* 1987;66 Spec No:623-7.
389. Tsai CC, Chen HS, Chen SL, Ho YP, Ho KY, Wu YM, et al. Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2005;40(5):378-84.
390. Glimvall P, Wickström C, Jansson H. Elevated levels of salivary lactoferrin, a marker for chronic periodontitis? *J Periodontal Res.* 2012;47(5):655-60.
391. Sexton WM, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson DR, 3rd, Ebersole JL, Miller CS. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *J Clin Periodontol.* 2011;38(5):434-41.
392. Zhang L, Henson BS, Camargo PM, Wong DT. The clinical value of salivary biomarkers for periodontal disease. *Periodontology 2000.* 2009;51:25-37.
393. Kaufman E, Lamster IB. Analysis of saliva for periodontal diagnosis--a review. *J Clin Periodontol.* 2000;27(7):453-65.
394. Marques FR, Cardoso LV, Cavasini CE, Almeida MC, Bassi NA, Almeida MT, et al. Performance of an immunoenzymatic assay for *Cryptosporidium* diagnosis of fecal samples. *Braz J Infect Dis.* 2005;9(1):3-5.
395. Silva CV, Ferreira MS, Gonçalves-Pires Mdo R, Costa-Cruz JM. Detection of *Cryptosporidium*--specific coproantigen in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients by using a commercially available immunoenzymatic assay. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2003;98(8):1097-9.
396. Fentoğlu. PDÖ. Periodontal Hastalık ve Hiperlipidemi İlişkisinin Çift Yönlü Değerlendirilmesi (TÜBİTAK-1001)(107S506-SBAG-3583 nolu proje).
397. Pouliot M, Clish CB, Petasis NA, Van Dyke TE, Serhan CN. Lipoxin A(4) analogues inhibit leukocyte recruitment to *Porphyromonas gingivalis*: a role for

- cyclooxygenase-2 and lipoxins in periodontal disease. *Biochemistry*. 2000;39(16):4761-8.
398. Lütüoğlu M, Aydoğdu A, Sakallioğlu EE, Alaçam H, Pamuk F. Gingival crevicular fluid interleukin-8 and lipoxin A4 levels of smokers and nonsmokers with different periodontal status: a cross-sectional study. *J Periodontal Res*. 2016;51(4):471-80.
399. Türkmen E. Kronik periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavinin endojen anti-inflamatuar lipid mediatör düzeyleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi: Ordu University; 2019.
400. Lee CT, Teles R, Kantarci A, Chen T, McCafferty J, Starr JR, et al. Resolvin E1 Reverses Experimental Periodontitis and Dysbiosis. *J Immunol*. 2016;197(7):2796-806.
401. Khaled M, Shibani NA, Labban N, Batarseh G, Song F, Ruby J, et al. Effects of resolvin D1 on cell survival and cytokine expression of human gingival fibroblasts. *J Periodontol*. 2013;84(12):1838-46.
402. Albuquerque-Souza E, Schulte F, Chen T, Hardt M, Hasturk H, Van Dyke TE, et al. Maresin-1 and Resolvin E1 Promote Regenerative Properties of Periodontal Ligament Stem Cells Under Inflammatory Conditions. *Front Immunol*. 2020;11:585530.
403. Fentoğlu Ö, Köroğlu BK, Hiçyılmaz H, Sert T, Özdem M, Sütçü R, et al. Pro-inflammatory cytokine levels in association between periodontal disease and hyperlipidaemia. *J Clin Periodontol*. 2011;38(1):8-16.
404. Spite M, Serhan CN. Novel lipid mediators promote resolution of acute inflammation: impact of aspirin and statins. *Circ Res*. 2010;107(10):1170-84.

## EKLER

### Ek 1. Çalışma Anket Formu

Ad- Soyad:

Yaş:

Telefon:

numarası:

Tarih:

Seans:

Dosya

|                           |                          |                       |                             |                       |  |                       |            |                       |
|---------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------|--|-----------------------|------------|-----------------------|
| Cinsiyet:                 | Kadın                    | <input type="radio"/> | Erkek                       | <input type="radio"/> |  |                       |            |                       |
| Öğrenim Düzeyi:           | Okuryazar                | <input type="radio"/> | İlköğretim                  | <input type="radio"/> | Lise                                       | <input type="radio"/> | Üniversite | <input type="radio"/> |
| Balık Tüketimi:           | Tüketmiyor               | <input type="radio"/> | Haftada Bir                 | <input type="radio"/> | İki Haftada Bir                            | <input type="radio"/> | Ayda bir   | <input type="radio"/> |
| Kullanılan İlaçlar:       | Antikoagülan +<br>Statin | <input type="radio"/> | Antihipertansif +<br>Statin | <input type="radio"/> | Antikoagülan +<br>Antihipertansif + Statin | <input type="radio"/> | Statin     | <input type="radio"/> |
| Dış Fırçalama:<br>Sıklığı | 2-3 Günde bir            | <input type="radio"/> | Günde bir                   | <input type="radio"/> | Günde iki                                  | <input type="radio"/> |            |                       |
| Arayüz Temizliği:         | 2-3 Günde bir            | <input type="radio"/> | Günde bir                   | <input type="radio"/> | Günde iki                                  | <input type="radio"/> |            |                       |
| Boy:                      |                          |                       | VKİ:                        |                       |  |                       |            |                       |
| Kilo:                     |                          |                       |                             |                       |  |                       |            |                       |
| Dış Sayısı:               |                          |                       |                             |                       |  |                       |            |                       |
| Tükürük Akış Hızı :       |                          |                       |                             |                       |  |                       |            |                       |

## Ek 2. Periodontal Kayıtlar

| MAKSİLLA                | 17 | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |
|-------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Plak İndeksi            |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gingival İndeks         |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Sondlamada Kanama       | B  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                         | L  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Cep Derinliği           | B  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                         | L  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Dişeti Çekilmesi        | B  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                         | L  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Klinik Ataşman Seviyesi | B  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                         | L  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

| MANDİBULA               | 47 | 46 | 45 | 44 | 43 | 42 | 41 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 |
|-------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Plak İndeksi            |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Gingival İndeks         |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Sondlamada Kanama       | B  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                         | L  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Cep Derinliği           | B  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                         | L  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Dişeti Çekilmesi        | B  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                         | L  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Klinik Ataşman Seviyesi | B  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                         | L  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

Ortalamalar: Pİ: Gİ: SK%: CD: KAS:

### Ek 3. Serum Parametreleri

|             |                |
|-------------|----------------|
| <b>WBC:</b> | <b>RDW:</b>    |
| <b>NE:</b>  | <b>PLT:</b>    |
| <b>LY:</b>  | <b>MO:</b>     |
| <b>GLİ:</b> | <b>EO:</b>     |
| <b>HDL:</b> | <b>BA:</b>     |
| <b>LDL:</b> | <b>HGB:</b>    |
| <b>TG:</b>  | <b>HCT:</b>    |
| <b>TK:</b>  | <b>TK/HDL:</b> |