

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ALT EKSTREMİTE PERİFERİK ARTER HASTALIĞINA
SAHİP BİREYLERDE DİŞETİ OLUĞU SIVISI/SERUM
PENTRAKSİN-3/İNERLÖKİN-1 β SEVİYELERİ VE
PERİODONTAL SAĞLIK ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Hazırlayan
Dt. Merve ÜNLÜ ÇALAPKORUR**

**Danışman
Prof. Dr. B. Arzu ALKAN**

Doktora Tezi

**Mayıs 2015
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ALT EKSTREMİTE PERİFERİK ARTER HASTALIĞINA
SAHİP BİREYLERDE DİŞETİ OLUĞU SIVISI/SERUM
PENTRAKSİN-3/İTERLÖKİN-1 β SEVİYELERİ VE
PERİODONTAL SAĞLIK ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Hazırlayan
Dt. Merve ÜNLÜ ÇALAPKORUR**

**Danışman
Prof. Dr. B. Arzu ALKAN**

(Doktora Tezi)

**Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından TDK-2014-5434 nolu proje ile desteklenmiştir.**

**Mayıs 2015
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Hazırlayan

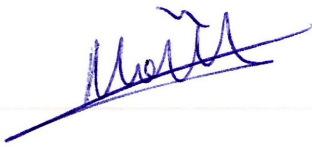
Dt. Merve ÜNLÜ ÇALAPKORUR



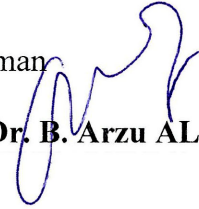
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Alt Ekstremitte Periferik Arter Hastalığına Sahip Bireylerde Dişeti Oluğu Sıvısı/Serum Pentraksin-3/İnterlökin-1 β Seviyeleri ve Periodontal Sağlık Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi” adlı Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

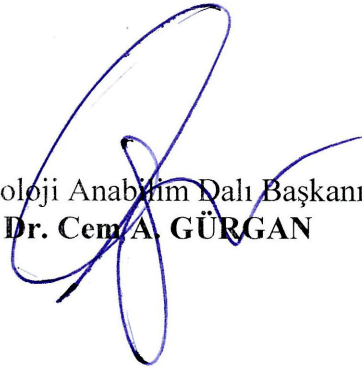
Hazırlayan

Dt. Merve ÜNLÜ ÇALAPKORUR

Danışman

Prof. Dr. B. Arzu ALKAN

Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Cem A. GÜRGAN



Prof. Dr. B. Arzu ALKAN danışmanlığında **Dt. Merve ÜNLÜ ÇALAPKORUR** tarafından hazırlanan “**Alt Ekstremitte Periferik Arter Hastalığına Sahip Bireylerde Dişeti Oluğu Sıvısı/Serum Pentraksin-3/İnterlökin-1 β Seviyeleri ve Periodontal Sağlık Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Periodontoloji** Anabilim Dalında **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

25/05/2015

JÜRİ

İmza

Danışman : Prof. Dr. B. Arzu ALKAN
(Periodontoloji ABD)

Üye : Prof. Dr. Cem A. GÜRGAN
(Periodontoloji ABD)

Üye : Doç. Dr. Nükhet KÜTÜK
(Ağız, Diş, Çene Cerrahisi ABD)

Üye : Doç. Dr. Murat İnanç CENGİZ
(Periodontoloji ABD)

Üye : Doç. Dr. Şükrü ENHOŞ
(Periodontoloji ABD)

.....

.....

.....

.....

.....

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../2015

Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince ve tezimin hazırlanması sırasında bilgisi, deneyimi, sabrı ve özverisiyle bana yardımcı olup destek veren Sayın Hocam ve Danışmanım Prof. Dr. B. Arzu ALKAN'a, doktora eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Prof. Dr. Cem A. GÜRGAN'a, Doç. Dr. Servet KESİM'e, Yrd Doç. Dr. İnci DEVRİM'e, Yrd Doç. Dr. Zekeriya TAŞDEMİR'e, doktora eğitim hayatıma renk katan asistan arkadaşlarıma, Prof. Dr. Yiğit AKÇALI'ya, Yrd. Doç. Dr. Ebru SAATÇİ'ye, Dr. Rukiye Derin ATABEY'e, çalışmalarım süresince birçok fedakârlıklar gösterip beni destekleyerek her an yanımda olan çok sevgili eşim Bekir'e ve yaşamımın her döneminde yanımda olup bana destek olan aileme teşekkür ederim.

Merve ÜNLÜ ÇALAPKORUR

Kayseri, Mayıs 2015

**ALT EKSTREMİTE PERİFERİK ARTER HASTALIĞINA SAHİP
BİREYLERDE DİŞETİ OLUĞU SIVISI/SERUM PENTRAKSİN-
3/İNERLÖKİN-1 β SEVİYELERİ VE PERİODONTAL SAĞLIK ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Merve ÜNLÜ ÇALAPKORUR

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Periodontoloji Anabilim Dalı

Doktora Tezi, Mayıs 2015

Danışman: Prof. Dr. B. Arzu ALKAN

ÖZET

Periferik arter hastalığı aterosklerotik hastalıkların önemli bir klinik bulgusudur ve periodontal hastalıklarla ilişkisini araştıran çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmanın amacı periferik arter hastalığı bulunan bireylerdeki periodontal durum ile serum ve dişeti oluğu sıvısında (DOS) interlökin-1beta (IL-1 β), pentraxin-3 (PTX3) ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri arasındaki ilişkinin incelenmesidir. Çalışmaya katılan bireyler ABI ölçümünü takiben PAH'ına sahip olup olmama durumlarına göre 2 gruba ayrılmıştır: I. Grup: Periferik arter hastalığı bulunmayan (ABI >0.9) (N=20 kişi; 18 erkek, 2 kadın, yaş ortalaması=57.40), II. Grup Periferik arter hastalığına sahip olan (ABI $\leq$ 0.9) (N=40 kişi; 32 erkek, 8 kadın, yaş ortalaması=60.45) İki grup arasında yaş, cinsiyet, sigara içiciliği, diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi açısından fark gözlenmemiştir (p>0.05). Periferik arter hastalığına sahip bireylerde sağlıklı bireylere göre periodontitis görülme sıklığı ve $\geq$ 5 mm cepli bölge sayısı anlamlı şekilde daha fazla bulunmuştur (p<0.05). Serum ve DOS IL-1 β , PTX3, Hs-CRP seviyeleri arasında iki grup arasında anlamlı fark mevcut değildir (p>0.05). Çalışmamız risk faktörleri (yaş, sigara, diyabet, hipertansiyon, vücut kitle indeksi) kontrol altına alındığında periodontitisin PAH riskini yaklaşık 6 kat artırdığını ortaya koymuştur. Bu çalışmanın bulguları periodontitisin PAH için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Periferik arter hastalığı; periodontal hastalık; interlökin-1 beta; pentraxin-3.

**THE ASSOCIATION BETWEEN PENTRAXIN-3, INTERLEUKIN-1 BETA
LEVELS IN GINGIVAL CERVICULAR FLUID AND SERUM, AND
PERIODONTAL HEALTH IN PATIENS WITH LOW EXTREMITÉ
PERIPHERAL ARTERY DISEASE**

Dt. Merve ÜNLÜ ÇALAPKORUR

**Erciyes University, Graduate School of Health Sciences
Department of Periodontology Dentistry
Ph. D. Thesis, May 2015
Supervisor: Prof. Dr. B. Arzu ALKAN**

ABSTRACT

Peripheral artery disease (PAD) is one of the major manifestations of atherosclerosis and studies which investigated the association between PAD and periodontal diseases are few in number. The aim of this study was to evaluate the association between periodontal health and gingival crevicular fluid (GCF)/serum C-reactive protein (CRP), interleukin-1 beta (IL-1 β) and pentraxin-3 (PTX3) levels in patients with PAD. Patients were divided in two groups according to the presence of PAD which was defined using ankle-brachial index (ABI). Group 1: patients without PAD (ABI >0.9) (N=20; 18 male, 2 female, the mean age was 57.40 years); Group 2; patients with PAD (ABI $\leq$ 0.9) (N=40; 32 male, 8 female, age average=60.45 $\pm$ 9.94). There was no significant difference between two groups in terms of age, sex, smoking status, hypertension, diabetes and hyperlipidemia (p>0.05). The prevalence of periodontitis and number of sites with pocket depth $\geq$ 5 mm were significantly higher in group 2 (p<0.05). The levels of IL-1 β , PTX3 and CRP in GCF and serum did not differ between the two groups (p>0.05). Periodontitis increased 6 fold the risk of having PAD after adjusting for risk factors (age, smoking, hypertension, body mass index). In conclusion, the findings of this study suggest that periodontitis could be a risk factor for PAD.

Key words: Peripheral artery disease; periodontal disease; interleukin-1 beta; pentraxin-3.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
ŞEKİLLER LİSTESİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Ateroskleroz	4
2.1.1.Ateroskleroz Patogenezi	4
2.1.2. Ateroskleroz Gelişiminde İnflamasyon	6
2.2 Aterosklerozun klinik bulguları.....	8
2.3. Periferik arter hastalığı	9
2.3.1. Periferik Arter Hastalığı Risk Faktörleri	9
2.3.1.1. Sigara İçiciliği.....	9
2.3.1.2. Yaş	10
2.3.1.3. Hipertansiyon.....	10
2.3.1.4. Diyabet.....	10
2.3.1.5. Hiperlipidemi	11
2.3.1.6. Kronik Renal Yetmezlik	11
2.3.1.7. Hiperhomosisteinemi	11

2.3.1.8. Lipoprotein a (Lpa)	11
2.3.1.9. C - Reaktif Protein	12
2.3.2. Periferik Arter Hastalığının Tanısı	12
2.3.3. Periferik Arter Hastalığının Sınıflandırılması	14
2.4. Periodontal Hastalık	15
2.4.1. Periodontal Hastalıkların Epidemiyolojisi.....	15
2.4.2. Periodontal Hastalık Sınıflaması	15
2.4.3. Periodontal Hastalıkların Patofizyolojisi.....	17
2.4.4. Periodontal Hastalıkta Oluşan Kronik İnflamasyon	18
2.4.4.1. C-Reaktif Protein	19
2.4.4.2. Pentraxin-3.....	20
2.4.4.3. İnterlökin-1 β	21
2.5. Dişeti Oluğu Sıvısı	22
2.5.1. DOS Toplama Yöntemleri.....	24
2.6. Periodontal Hastalık ve Sistemik Hastalık İlişkisi	26
2.6.1. Periodontal Enfeksiyon ve Ateroskleroz	27
2.6.2. Periodontal hastalık Periferik Arter Hastalık İlişkisi.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Periferik Arter Hastalığının Değerlendirilmesi	34
3.2. Klinik Periodontal Değerlendirme	35
3.2.1. Plak İndeksi	36
3.2.2. Gingival İndeks.....	36
3.2.3. Sondalamada Kanama	36
3.2.4. Sondalanan Cep Derinliği, Klinik Ataşman Kaybı	37
3.3. Çürük Kayıp Dolgulu Dişler (DMFT) İndeksi.....	37
3.3.1. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Toplanması	37
3.3.2. Periotron 8000 Cihazının Kalibrasyonu ve DOS Hacimlerinin Hesaplanması	38

3.3.3. Serum Örneklerinin Toplanması.....	39
3.4. Biyokimyasal Analizler	40
3.4.1. Serum ve DOS IL-1 β , PTX3, Hs-CRP'nin Enzyme Linked Immunosorbant Assay (ELISA) ile Analizleri	40
3.5. İstatistiksel Yöntem	46
4. BULGULAR	48
4.1. Demografik Bulgular.....	48
4.2. Hastaların Sahip Olduğu Sistemik Hastalıklara Ait Bulgular	50
4.3. Klinik Periodontal ve Dental Bulgular	51
4.4. Seruma Ait Biyokimyasal Bulgular	52
4.5. DOS ve Serum Sitokin\Akut Faz Protein Seviyelerine Ait Bulgular.....	52
4.6. Korelasyon Analizi Bulguları.....	53
4.7. Lojistik Regresyon Analizi.....	54
4.8. Gözlemci İçi Güvenirliliğe Ait Bulgular	55
5. TARTIŞMA	56
EKLER.....	86
EK-1: ETİK KURUL KARARI	86
EK-2: GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	89
EK 3. HASTA DEĞERLENDİRME FORMLARI.....	91
ÖZGEÇMİŞ	95

KISALTMALAR

A.a.	: Aggregatibacter actinomycetemcomitans
AB	: Ayak Bileği Basıncı
ABI	: Ayak-bileği Kol İndeksi
ANCOVA	: Kovaryans Analizi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTA	: Bilgisayarlı tomografi anjiyografi
CD	: Cep Derinliği
CRP	: C-Reaktif Protein
DMFT	: Çürük, Kayıp Ve Dolgulu Dişleri
DOS	: Diş Eti Oluğu Sıvısı
ELAM-1	: Endotelyal lökosit adezyon molekülü-1
ELISA	: Enzyme Linked İmmunosorbant Assay
GI	: Gingival İndeksi
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
Hs-CRP	: Yüksek duyarlı C-Reaktif Protein
ICAM-1	: Hücreler arası adezyon molekülü 1
ICAM-2	: Hücreler arası adezyon molekülü 2
IDL	: Orta Yoğunluklu Lipoprotein
IFN- γ	: Interferon γ
IgG	: İmmun globülin G
IL-1	: İnterlökin-1
IL-1 β	: İnterlökin-1beta
IL-1 α	: İnterlökin-1alfa
IL-4	: İnterlokın 4
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlokın 8
IL-10	: İnterlokın-10

IL-18	: Interlokin-18
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KAK	: Klinik Ataşman Kaybı
KAS	: Klinik Ataşman Seviyesi
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
Lp(a)	: Lipoprotein-a
LPS	: Lipopolisakkarit
MCP-1	: Monosit kemotaktik proteini-1
MI	: Miyokard İnfaktüsü
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MRA	: Manyetik rezonans anjiyografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NF-κB	: Nükleer faktör-kappa B
NO	: Nitrik Oksit
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PGE2	: Prostaglandin E2
PI	: Plak İndeksi
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
PTX	: Pentraxin
PTX3	: Pentraxin-3
RA	: Romatoid Artrit
SCD	: Sondalamada Cep Derinliği
SK	: Sondalamada Kanama
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
TLR	: Toll Like Reseptör
TNF	: Tümör Nekroz Faktör

TT	: Treadmill Test
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Alt Ekstremitte İskemisinin Değerlendirilmesi	13
Tablo 2.	Leriche-Fontaine klasifikasyonu	14
Tablo 3.	Rutherford-Becker klasifikasyonu	14
Tablo 4.	Dişeti hastalıklarının sınıflaması	16
Tablo 5.	Üretici firma önerileri doğrultusunda standart solüsyonların hazırlanması ..	41
Tablo 6.	Gruplara ait demografik verilerin karşılaştırılması	49
Tablo 7.	Gruplara ait boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerlerinin karşılaştırılması	49
Tablo 8.	Grupların Sistemik Hastalık mevcudiyeti yönünden karşılaştırılması	50
Tablo 9.	Gruplara ait klinik periodontal ve DMFT verilerinin karşılaştırılması.	51
Tablo 10.	Gruplara ait biyokimyasal bulguların karşılaştırılması	52
Tablo 11.	DOS ve serum sitokin\akut faz proteini seviyelerinin gruplar arası karşılaştırması.....	53
Tablo 12.	İncelenen parametreler arasındaki korelasyon değerleri	54
Tablo 13.	Risk faktörlerinin PAH ile ilişkisi (Lojistik Regresyon Modeli). Bağımsız değişkenler periodontitis, yaş, sigara, diyabet, hipertansiyon, VKİ.....	55
Tablo 14.	Gözlemci içi güvenilirliğe ait bulgular	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Ateroskleroz gelişimi	5
Şekil 2.	Köpük Hücrelerinin Oluşumu	7
Şekil 3.	İmmun Mekanizmaların Tetiklenmesi	8
Şekil 4.	Periodontal hastalığın sistemik yayılımı ve damarlar üzerine etkileri ile ilgili model.....	31
Şekil 5.	Dopler cihazı	35
Şekil 6.	“Orifice Metodu” kullanılarak DOS örneğinin alınması	38
Şekil 7.	Periotron 8000 cihazı	38
Şekil 8.	Periotron skor-µl karşılığı	39
Şekil 9.	Vakumlu tüple antekubital venöz damardan periferik kan alınması	39
Şekil 10.	Örneklerin 2000x rpm’de 20 dakika santrifüj edilmesi.	40
Şekil 11.	Elisa kit içeriği	41
Şekil 12.	İnkübatör	42
Şekil 13.	Kuyucuklara kromojen solüsyon eklendikten sonra	42
Şekil 14.	Elisa kiti ile analiz öncesi serum/DOS örnekleri	42
Şekil 15.	Elisa mikropate optik okuyucu.....	43
Şekil 16.	SERUM PTX3 için standart eğrisi	43
Şekil 17.	DOS PTX3 için standart eğrisi.....	44
Şekil 18.	Serum IL-1beta için standart eğrisi	44
Şekil 19.	DOS IL-1beta için standart eğrisi.....	45
Şekil 20.	Serum Hs-CRP için standart eğrisi	45
Şekil 21.	DOS Hs-CRP için standart eğrisi	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontitis, dişlerin çevresindeki sert ve yumuşak dokuları etkileyen , klinik olarak periodontal cep oluşumu, alveoler kemik kaybı ve bunu izleyen diş kaybıyla karakterize inflamatuvar ve enfeksiyöz bir hastalıktır. Son yıllarda yapılan çalışmalar periodontitisin subklinik kronik bir hastalık gibi sistemik inflamatuvar cevaba katıldığını ve yüksek serum C-Reaktif Protein (CRP), Interlökin-6 (IL6), Interlökin-1 (IL1) ve Tümör Nekroz Faktör (TNF) konsantrasyonlarıyla birlikte seyrettiğini ortaya koymaktadır (1,2). Araştırmacılar periodontitis ile diyabet ,akut beyin felci , koroner kalp hastalığı , düşük doğum ağırlığı ve aspirasyon pnömonisi arasında önemli ilişkiler bulunduğunu ileri sürmektedirler (3-6). Özellikle bazı bireylerde periodontitisin kardiyovasküler patolojiler için bir risk faktörü veya risk indikatörü olabileceğini öne süren kanıtlar mevcuttur ve bu bireylerdeki bu durum periodontitis-ateroskleroz sendromu ifadesi ile tanımlanmaya başlanmıştır (7).

Tüm dünyada ölümün primer nedeni olan ateroskleroz, hiperinflamatuvar durumlarla ilişkili olan kronik hallerden biridir. Aterogenez; endotelyal hücrelerin ve düz kas hücrelerinin aşırı ekstrasellüler stimülüse maruz kalması sonucu ortaya çıkan çok etkenli bir süreçtir (3,8). DeStefano ve ark.'nın çalışmasında, periodontitisli bireylerin hafif şiddetteki periodontal hastalığa sahip bireylere göre %25 oranında daha fazla koroner kalp hastalığı riski taşıdığı öne sürülmüştür (9). Periodontal hastalık ile ateroskleroz arasındaki klinik ilişki koroner anjiyografi kullanılarak incelenmiştir. Bir çalışmada, periodontal hastalığın radyografik olarak şiddetiyle koroner ateroskleroz arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (10). Serum total kolesterol, CRP ve plazma fibrinojen gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörleri, periodontal hastalık ve artmış kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi açıklamada rol oynayabilir (8,11).

Aterosklerotik lezyonlar, intima ve altında fokal kalınlaşmalar olarak görülmektedir. Kalınlaşan bölgenin içeriğini vasküler endotelyal hücreler, düz kas hücreleri, bağ

dokusu ile lipit depolanması ve kandan gelen inflamatuvar ve immün hücreler oluşturmaktadır. Günümüzde ateroskleroz, multifaktöriyel, başlangıcından ilerlemesine kadar her basamağında kronik inflamasyonun rol aldığı ve her risk faktörünün altta yatan inflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. İmmün mekanizmaların metabolik risk faktörleri ile etkileşimi sonucu hastalık başlar ve ilerler (12-14).

İnflamasyon, hastalığın başlangıcı ile ilerlemesinin yanı sıra plak yırtılmasında, trombüs oluşumunda, anjina, miyokard infarktüsü (MI) , periferik arter hastalığı (PAH) ve inme gibi klinik tabloların gelişiminde de rol oynamaktadır (15-17).

İnflamatuvar sürecin ateroskleroz gelişimindeki önemi dikkate alındığında, inflamatuvar belirteçlerin ölçülerek aterosklerozun varlığı/şiddetinin gösterilebilmesi ve inflamasyona yönelik tedaviler ile aterosklerozun yavaşlatılması ya da durdurabilmesi mümkün olabilecektir (15).

C-Reaktif Protein (CRP) akut enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında salınan bir akut faz reaktanıdır. C-Reaktif Protein'in temel görevi patojen mikroorganizmalarda fosfokolinin, hasarlı veya nekrotik konakçı hücrelerinde de fosfolipidlerin bağlanmasıdır. Bu bağlanmayla CRP, kompleman sistemi aktive edip, fagosit yapışmasını sağlayarak patojenik mikroorganizmaların veya nekrotik hücrelerin konaktan uzaklaştırılması işlemini başlatır (18). C-Reaktif Protein düzeyinin yüksek olması, plakta lipit birikimini tetikleyen inflamasyon göstergesidir ve direkt olarak endotel işlev bozukluğuna yol açmaktadır. Altmış beş yaş üzeri kadın ile erkeklerin 10 yıl süreyle izlendiği bir çalışmada geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak yüksek CRP düzeyi artmış kardiyovasküler riski göstermiş ve prognostik bilgi sağlamıştır (19). Aterosklerotik plaktaki CRP mRNA, karaciğerdekinin 7 katı, normal damarlardakinin ise 10 katı düzeyde bulunmuştur (20). Koroner kalp hastalığının gelişmesinde serum CRP seviyelerinin 1mg/l den az olması düşük risk, 1-3 mg/l olması orta risk, 3mg/l fazla olması ise yüksek risk olarak değerlendirilmektedir (19). Dişeti oluğu sıvısı (DOS) CRP varlığı ELISA ile, plazma CRP varlığı ise nefelometre ile ölçülür. DOS CRP seviyeleri sağlıklı ve hastalıklı grupta anlamlı farklara birçok çalışmada ulaşmamıştır (21). Tükürük CRP seviyesi periodontal hastalığın şiddetiyle ilişkili bulunmuştur (22).

Pentraksinler (PTX) inflamasyonun ve akut faz reaksiyonun konvansiyonel kullanılan belirteçleridir. Çok fonksiyonlu birçok alt yapıya sahip moleküller olup, uzun ve kısa olarak ikiye ayrılırlar. CRP uzun, pentraksin-3 (PTX-3) kısa pentraxinlerin prototipidir. Pentraksin-3 humoral immunitenin başlatılmasında, hücre tanınmasında ve inflamasyonun düzenlenmesinde önemli rolü vardır. C-reaktif protein ucuz ve rahat ulaşılabilir bir inflamatuvar belirteçtir (23-25). Pentraksin-3 ise hastalığın aktivitesini belirleyen gerçek bağımsız bir inflamatuvar belirteçtir. Pentraksinler kronik hastalıkların tanısını ve prognozunu sensitif ve spesifik şekilde tahmin ederler. Periodontal hastalığın tanısında da PTX'ler kullanılabilir (25).

Interlökin-1 α (IL-1 α) ve Interlökin-1 β (IL-1 β) kemik rezorbsiyonu, ateş, prostoglandin sentezinin başlatılması ve T-hücre aktivasyonu gibi farklı etkileri vardır (26). Interlökin-1 β 'nın PTX3 salınımında da kritik rolü vardır. Interlökin-1 β 'nın periodontitisli hastalarda gingival biyopsi ve DOS'ta artığı gösterilmiştir. Periodontal yapının bozulmasında kritik öneme sahip olan IL-1 β kemik yıkımı ve bağ dokusu yıkımında potent bir indükleyicidir (27).

Çalışmamız bilgilerimiz dahilinde periodontitis ve periferik arter hastalığı arasındaki ilişkiyi DOS'da bulunan inflamatuvar belirteçleri kullanarak inceleyen ilk çalışma olmasının yanısıra, PTX3'ün bu ilişkinin incelenmesinde kullanıldığı tek çalışma olması yönünden de özgün değer taşımaktadır. Çalışmamızın amaçları:

1. ERÜ Kalp Damar Cerrahisi Bölümünde tedavi görmekte olan bireylerden oluşan hasta grubunda DOS ve Serum IL-1 β , yüksek duyarlı C-reaktif protein (Hs-CRP) ve PTX3 seviyeleri ile klinik periodontal durum arasındaki ilişkiyi ortaya koymak,
2. İncelenen sitokin (IL-1 β) ve akut faz proteinlerinin DOS ve serum seviyeleri arasında korelasyon olup olmadığını belirlemek,
3. Periodontitisin PAH için bir risk faktörü olup olmadığını saptamaktır.

Bu çalışma sonucunda periodontal hastalık ile alt ekstremitte PAH arasındaki ilişkiyi açıklamak için önemli bilgiler sağlanması planlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz; orta ve büyük çaplı arterlerin, intima ve media tabakalarında önce endotel fonksiyon bozuklukları ile başlayan, sonra aterosklerotik plak gelişimi ile süregelen, hayatın çok erken dönemlerinden itibaren kesintisiz devam eden yaygın yapısal bir hastalıktır (12). İskemik kalp hastalığının, inmenin, ve ekstremitelerdeki gangrenlerin asıl nedenidir. Amerika, Avrupa ve Japonya'daki ölümlerin %50'sinden sorumludur.

Endotel yapının bozulması ve inflamasyonun, aterosklerozun başlamasında ve ilerlemesinde önemli rolleri vardır. Ateroskleroz, arter intimasında aterojenik lipoproteinlerin birikmesi yanında karmaşık bir inflamatuvar ve fibroproliferatif yanıtın sonucu olarak meydana gelir (13).

2.1.1.Ateroskleroz Patogenezi

Ateroskleroz oluşumu ile ilgili çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Günümüzde kabul gören teori damar duvarında gelişen inflamasyonun ateroskleroza başlattığı ve ilerlettiğidir (13).

Aterosklerozun temel lezyonu ateromatöz ya da fibröz-yağlı plaktır. Ateroskleroz yıllar içinde gelişir ve semptom vermeden kalabilir. Orta ve büyük boy damarların iç tabakasını tutar ve damar lümenini daraltır.

Aterosklerozun aşamaları şunlardır:

- 1) Erken lezyon: yağlı çizgiler.
- 2) İlerlemiş lezyon: fibröz plak.

3) Komplike olmuş lezyon: ülserasyon, kalsifikasyon veya hemoraji (gangren, anevrizma veya infarktüse yol açabilir).

Bu süreçte lipidler, lipoproteinler, trombositler ve pıhtılaşma faktörleri rol alır. Fibröz plak oluşumunun aşamaları:

- Düz kas hücrelerinin proliferasyonu.
- Düz kas hücrelerini çevreleyecek şekilde büyük miktarlarda bağ dokusu matriks proteinlerinin (kolajen ve elastik lifler, proteoglikanlar) depolanması. Bu, fibröz doku plak yapısının temelidir.
- Köpük hücrelerinde lipid depolanması ve lipid kitle. Lipid kitle esas olarak dolaşımdan gelen kolesterol ile meydana gelir, lokal olarak sentezlenmez. Monositlerden dönüşen makrofajlar düşük yoğunluk lipoprotein (LDL) kolesterol olarak köpük hücreleri haline gelirler. Köpük hücresi, aterosklerotik plağın ayırıcı bir elemanıdır ve damar duvarına yerleşir (şekil1).



Şekil 1. Ateroskleroz gelişimi (12)

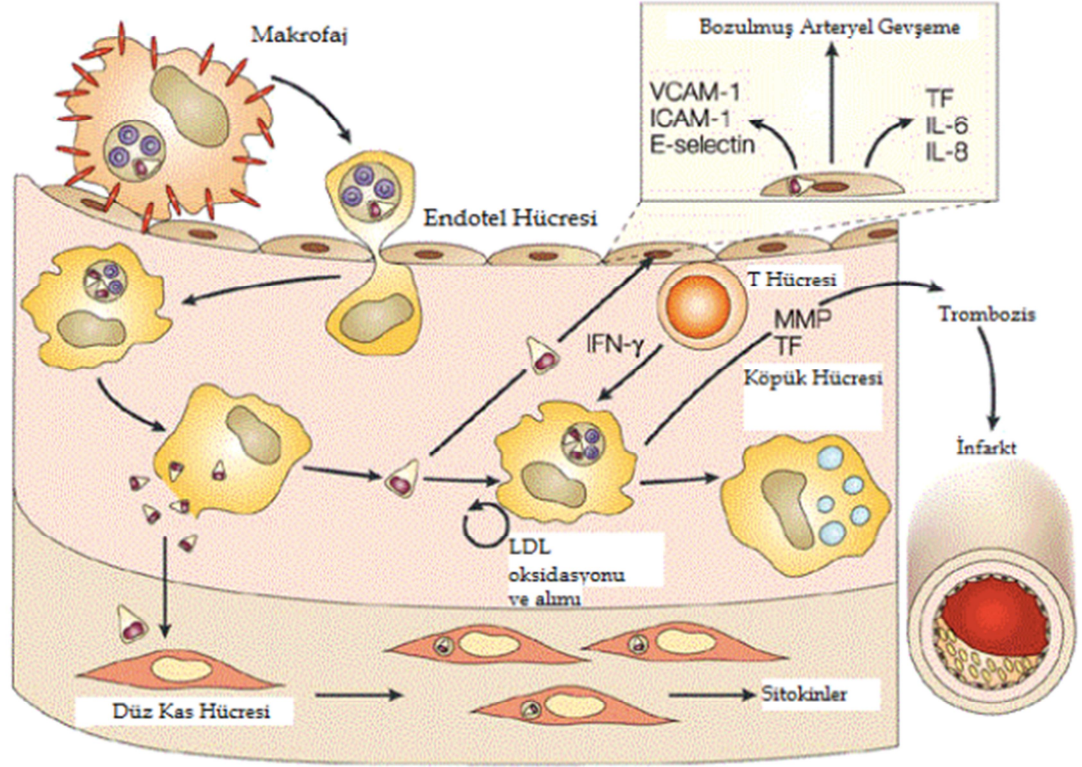
Erken lezyon; intimada, subendotelyal alanda lipid, makrofaj ve düz kas hücrelerinin birikimidir. Tüm erken lezyonların ilerleyerek daha komplike olmuş aterosklerotik lezyonlara dönüşüp dönüşmediği açık değildir.

İlerlemiş lezyonlar yani fibröz plaklar ilerleyen yaşlarda daha sık görülür, ancak hiperlipidemilerin bazı genetik tiplerinde genç yaşlarda da görülebilir. Fibröz plak komplike olmaya başladıkça kan akımı etkilenmeye başlar (28,29).

2.1.2. Ateroskleroz Gelişiminde İnflamasyon

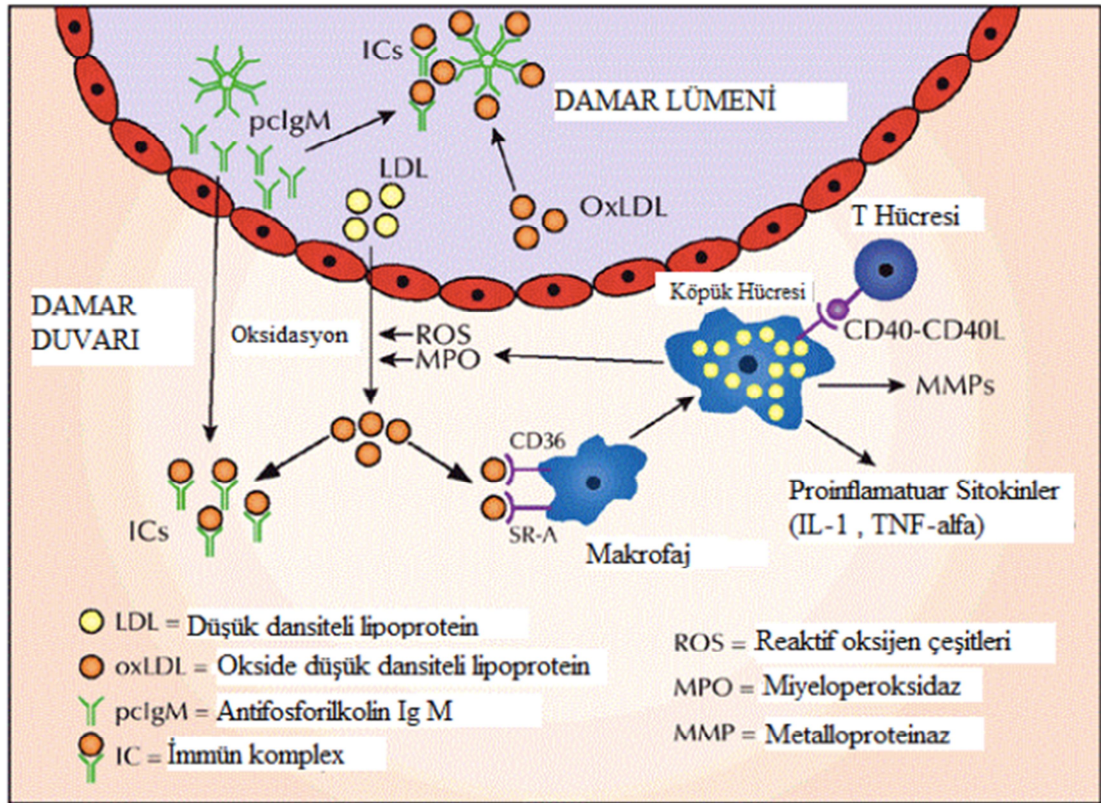
Son çalışmalar endotelyal disfonksiyonun ateroskleroz temelinde rol oynadığını; fakat inflamasyonun aterosklerozun her basamağında en göze çarpan özellik olduğunu göstermiştir. Bu sürecin merkezinde rol alan hücreler; endotelyal, inflamatuvar ve düz kas hücreleridir. Endotelyal disfonksiyon; endotelin bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombosit yapısını bozar. Bunun sonucunda gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur. Endotelde gevşeme ile kasılma, pro-trombojenite-antitrombojenite, proliferasyon antiproliferasyon arası denge bozulur (14).

Sıçanlarda uygulanan genetik çalışmalar, ateroskleroz basamaklarının anlaşılmasında çok önemli yer tutmaktadır. Hiperkolesterolemi gibi aterojenik uyarılara maruz kalan deney hayvanında ilk saptanan değişiklikler subendotelyal intimada serum lipidlerinin ve endotel yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin görülmesidir. Plazmada LDL düzeyleri yükseldiğinde çok miktarda LDL endotelden geçerek intimaya girer. Bu bölgede mikrodamarlar yetersiz olduğu için LDL'nin intimadan eliminasyonu sınırlıdır. Düşük yoğunluklu lipoprotein, intimada agregasyon, oksidasyon ve LDL partiküllerinin parçalanmasını içeren bir seri modifikasyona uğrar. Düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonu ile ortaya çıkan modifiye LDL bazıları endotel hücrelerini aktive eden sinyal molekülleri olarak rol oynayabilir.



Şekil 2. Köpük Hücrelerinin Oluşumu (14)

Çeşitli inflamatuvar uyarılar ve okside LDL ile aktive olmuş endotel hücreleri, aktive T hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar; adezyon moleküllerini (vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1), hücreler arası adhezyon molekülü 1, 2 (ICAM-1, 2)), sitokinleri (interlökin1,4,6(IL-1, IL-6, IL-4), Tümör nekrozu faktörü (TNF)), kemokinleri (monosit kemotaktik proteini-1(MCP-1), IL-8) ve büyüme faktörlerini (trombosit kökenli büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü) salgılar. Bu ajanlar makrofaj hücrelerini uyarır. Aktifleşen makrofaj, $TNF\alpha$ ve IL-1 gibi inflamatuvar sitokinleri salgılar, proteolitik enzimleri açığa çıkarır ve büyük miktarlarda toksik oksijen ve nitrik oksit (NO) radikallerini üretir. Tümör nekrozu faktörü alfa, prokoagulan aktiviteyi uyarır ve endotel yüzeyinde fibrinolitik ve antifibrinolitik faktörler arasındaki dengeyi değiştirir. Söz konusu bu etkilerin tümü ateroskleroza başlatır (15) (şekil3).



Şekil 3. İmmün Mekanizmaların Tetiklenmesi (15)

2.2 Aterosklerozun klinik bulguları

Uzun bir inkübasyon süresi sonrası ateroskleroz, damarda genellikle daralmaya bazen de anevrizma ve ektaziye neden olan genişlemeye yol açarak semptomlar oluşturur. Ateroskleroz genellikle orta ve büyük çaplı arterleri tutar ve plaklar oluşturur. Plak komplikasyonları arasında kalsifikasyon, plak yırtılması, trombüs oluşumu ve anevrizma sayılabilir. Klinik açıdan en fazla öneme sahip olan trombüs oluşumudur. Patolojik incelemelerde plak trombüsleri açısından iki süreç ortaya konmuştur (16). Bunlar; endotel erozyonu ve plak yırtılmasıdır. İnflamasyonda, makrofajların başlattığı yıkım sürecinde endotel yüzeyinde erozyon gelişebilmektedir (17). Ateroskleroz tuttuğu arterin lokalizasyonuna göre bulgular verir. Koroner arter aterosklerozu kardiyak iskemiye yol açarken periferik arter tutulumu daha çok alt ekstremitelerde iskemiye yol açar.

2.3. Periferik arter hastalığı

Periferik arter hastalığı, koroner ve intrakraniyal akım dışındaki arteriyel kan akışı sırasında damarlarda daralma ve tıkanıklıkla sonuçlanan ilerleyici bir durumdur. Öte yandan, PAH abdominal aortun aterosklerotik daralması sonucunda bacaklardaki arterlerde egzersiz sırasında ya da dinlenme durumunda arteriyel akışın azalması biçiminde de tanımlanmaktadır (31).

Periferik arter hastalığı, sistemik ateroskleroz durumunda, morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilen yaygın bir durumdur. Tedavi edilmemesi kalp krizi ve ölüm riskini artırabilmektedir. Kardiyovasküler risk faktörlerinin eliminasyonunun aterosklerozun ilerlemesini geciktirdiği, kardiyovasküler olayları azalttığı, hayatta kalmayı ve yaşam kalitesini artırdığı bilinen bir gerçektir (31). Periferik arter hastalığının beraberinde koroner arter hastalıklarının (KAH)'da bulunması nedeniyle, kardiyovasküler risk faktörlerinin eliminasyonu bu hastalar için de oldukça faydalıdır. Bununla birlikte, ateroskleroz PAH'da, KAH'dakine göre daha az kontrol edilmektedir (32).

En sık gözlenen semptomu egzersizle gelen bacak kaslarındaki ağrı olarak tanımlanan 'intermitan kladikasyon'dur (33) . Tüm dünyada alt ekstremité PAH %3-12 sıklığında görülmektedir (34). Amerika Birleşik Devletlerin'de anormal ayak bileği-kol indeksi (ABI) esas alındığında 65 yaş üstü bireylerde konsensüsde PAH görülme sıklığı %15-20 oranında değişmektedir.

2.3.1. Periferik Arter Hastalığı Risk Faktörleri

2.3.1.1. Sigara İçiciliği

Sigara içiciliği, ateroskleroz ve PAH gelişiminde kontrol altına alınabilen bir risk faktörüdür. Sigara içiciliğinin sebep olduğu ateroskleroz patogenezinde birçok faktörün katkı sağladığı gösterilmiştir. Bunlar; vazokonstriksiyona neden olan sempatik sistem aktivite artışı, düşük yoğunluklu lipoproteinnin oksidasyonu, endotelden kaynaklı doku plazminojen aktivatörünün inhibe olması, fibrinojen konsantrasyonun yükselmesi, trombosit aktivitesinin yükselmesi, plak doku faktörü ve endotel disfonksiyonunda artıştır. Sigara içiciliğinin azalması, bacak şikayetlerinin ciddiyetini, PAH'ın ilerlemesini, bacak iskemisini ve amputasyonunu azaltmaktadır (34).

Çalışmalar, PAH'ın en önemli klinik bulgusu olan bacak iskemisinin sigara içicilerinin %16'sında saptandığına, sigarayı bırakıldıktan sonra 7 yıllık izlem çalışmasında bu hastalarda bacak iskemisinin görülmemiştir. Sigarayı bırakmak, PAH'ın uzun dönem komplikasyonlarının, MI ve ölüm riskinin azalmasını sağlamaktadır. Beş yıllık hayatta kalmaya bakıldığında, sigarayı bırakan semptomatik PAH hastalarının mortalitesi, sigaraya devam edenlere göre yarı yarıya azdı (34).

2.3.1.2. Yaş

PAH çoğunlukla yaşlılarda görülür. 60 yaş altında prevalansı %5'dir ve hastaların %20'si 75 yaş üzerindedir. Framingham çalışmasında, 30-44 yaş aralığındaki erkeklere nispeten, 65-74 yaş aralığındaki erkeklerde PAH riski 10 kat artmaktadır. Aynı çalışmada kadınlarda da yaşla riskin önemli biçimde arttığını vurgulamaktadır (35,36).

2.3.1.3. Hipertansiyon

Framingham çalışması donelerini yeniden düzenleyen Joint National Komitesi, hipertansiyonun PAH'ın temel risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışma hipertansiyonun PAH gelişme riskini 1,75 kat artırdığını ortaya koymaktadır (37).

2.3.1.4. Diyabet

Diyabetik PAH hastalarının histolojik açıdan diyabetik olmayanlara benzemekle birlikte önemli farklılıkları da bulunmaktadır. Diyabetik olan ve olmayan hastalarda klinik farklar (aterosklerotik sürecin hızlı ilerlemesi, kronik kritik iskemi sıklığı, ayak ülseri ve gangren ve alt ekstremitelerin amputasyonu) ve tedavi farklılıkları (cerrahi rekonstrüksiyon ve endovasküler rekanalizasyonun gerçekleştirilebilmesine yönelik sınırlılıklar) mevcuttur (38). Ayrıca diyabetik PAH hastalarında, diyabetik olmayanlara göre arteriyel kalsifikasyon mühim oranda daha sık görülmektedir (38).

Diyabet, PAH ve iskemik aterosklerozun risk faktörlerindendir. Damar duvarlarına zararlı etkilerinden dolayı aterogenez riskini yükseltmektedir. Ayrıca kan hücreleri üzerinde de, belirgin trombosit agresyonu, hiperkoagülabilitate ve fibrinojen düzeyinin artması gibi etkilere yol açmaktadır. Kladikasyon şikayeti olan diyabetiklerde

amputasyon riski %20; 5 yıllık ölüm oranı ise %50'dir (38). Diyabetlilerde, diyabetli olmayanlara göre 2,7 kat daha fazla PAH riski bulunduğunu belirtmektedir (38).

2.3.1.5. Hiperlipidemi

Hiperlipidemi, aterosklerotik risk faktörlerinin başta gelenlerinden biridir. Hiperlipidemi, vasküler duvarın ve endotelin normal homeostatik fonksiyonunun bozulması neden olarak ateroskleroza neden olmaktadır. PAH hastalarında, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği ile beraber olan metabolik sendroma benzer dislipidemi eğilimi bulunmaktadır. Statinler gibi lipid azaltıcı ajanların, koroner olay riskini, serebrovasküler olayları ve PAH hastalarındaki ateroskleroz oluşumunu rölatif olarak azalttığı düşünülmektedir (31).

2.3.1.6. Kronik Renal Yetmezlik

Kronik renal yetmezlik, PAH için bağımsız bir risk faktörüdür. PAH prevalansı diyaliz hastalarında %30, üçüncü evre ve daha yukarıdaki kronik böbrek hastalarında ise, %22'dir. PAH'ın, 70 yaştan üzerinde ve diyalizin son aşamasındaki hastalarda oranı %46'dır (31).

2.3.1.7. Hiperhomosisteinemi

Serumda yüksek homosistein konsantrasyonu, PAH, KAH, serebrovasküler hastalık (SVH) için bağımsız risk faktörlerinden biridir ve kardiyovasküler nedenli ölüm riskini artırmaktadır. PAH ve hiperhomosisteinemi birlikteliği erken ölüm ile ilişkilendirilmiştir. Homosistein, vasküler endotel hücrelerinde oksidatif stress artışı ile aterogenezi artırmaktadır. Homosistein, LDL oksidasyonunu artırır, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu neden olur ve bu değişkenler aterosklerozun hızlanmasına neden olur (39).

2.3.1.8. Lipoprotein a (Lpa)

Lipoprotein a, LDL kolesterole benzer biçimde, glikoproteine bağlanan ve erken ateroskleroz ve tromboz ile ilişkilendirilen bir kolesteroldür. Bir çalışmada, Lp(a) nın PAH' ın gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (39).

2.3.1.9. C - Reaktif Protein

Plazma C-reaktif protein, karaciğerin sitokinlere verdiği tepki ile oluşan sistemik inflamasyonun göstergesi olabilir ve bu durum ateroskleroz ve kardiyovasküler risklerin artmasına neden olur. Ridker ve arkadaşları total kolesterol/ yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol oranı ile CRP'nin birlikte gelecekteki, aralıklı kladikasyon semptomlarının bağımsız ve güçlü birer habercisi olduğunu belirtmektedirler (39).

2.3.2. Periferik Arter Hastalığının Tanısı

Tanı için detaylı bir anamnez ve fizik muayene gereklidir. Segmentel basınç ölçümü, ABI, yürüyüş bandı egzersiz testi, nabız hacmi kaydı, doppler ultrasonografi, duplex ultrasonografi, manyetik rezonans anjiyografi (MRA), bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA), kontrast anjiyografi gibi tetkikler PAH tanısında kullanılmaktadır (34).

ABI, PAH tanısında en sık kullanılan invaziv olmayan tanısal bir testtir. ABI değeri $\leq 0,90$ olan ve %50'den fazla darlığa sahip hastalarda ABI spesifitesinin anjiyografi ile karşılaştırıldığında %83,3 - %99,0 arasında değiştiği belirtilmiştir. Ayak bileğinden ölçülen tansiyonun koldaki tansiyona oranı olarak tanımlanmaktadır. ABI normal değeri 1,0-1,20 arasındadır. Vasküler kladikasyonda değeri 0,5-0,9 arasında, istirahat ağrısı ve ülser bacak lezyon durumlarında 0,5'in altında izlenir. Ayak bileği basıncının (AB) 40 mm Hg'dan az olduğu durumlarda kritik uzuv iskemisi vardır ve eğer doku kaybı varsa iyileşme olasılığı çok azdır (34).

Yürüyüş bandı egzersiz testi PAH tanı ve değerlendirilmesinde önemli yeri bulunan bir tetkiktir. Hasta 2 mil/saatte yürütülür ve %12 lik artışlar yapılır. Özellikle atipik kladikasyon yakınmaları olan hastalarda semptomların vasküler nedeni olduğunun gösterilmesi ve intermitan kladikasyon derecesinin belirlenmesi amacıyla kullanılır. Bu test ile klasik semptomları olan ancak relatif olarak normal ABI'e sahip hastalar ortaya çıkarılır. Hastalar 5 dakika boyunca veya semptomlar hastayı durmaya zorlayana kadar yürütülür. Semptomların lokalizasyon ve karakteri, egzersiz sonrası AB da düşüş ve normal bazal değerlere dönüş zamanı önemli tanısal parametrelerdir. AB'nın egzersiz sonrası 50 mm Hg'nın altına düşmesi vasküler kladikasyonu tanımlar. Bazal değerlere

dönüşün 5 dakikadan uzun sürmesi çoklu seviyede hastalık varlığı ve zayıf kollateral varlığına işaret eder (40).

Tablo 1. Alt Ekstremitte İskemisinin Değerlendirilmesi (40)

Klinik Bulgular	ABI	Ayak Parmak Basıncı	Treadmill Test(TT)/PVR
Aseptomatik	$\geq 1,0$	Brakial basıncın %80 i	Normal TT
Hafif kladikasyon	$>0,8$	>60 mm Hg	Tti tamamlar, Egzersiz sonrası AB <50 mm Hg
Orta-şiddetli kladikasyon	$0,4-0,8$	>40 mm Hg	TT'i tamamlayamaz, Egzersiz sonrası AB <50 mm Hg
İskemik dinlenme ağrısı	$<0,4$	<30 mm Hg	Metatarsal PVR düz ya da minimal pulsatil
Doku kaybı	$<0,5$	<40 mm Hg	Ayak bileği PVR düz, nadiren pulsatil
Tehdit altında uzuv	$<0,15$		Duyulamayan Doppler arteriyel sinyali, ancak ayak bileğinde duyulabilir, hafif duyu ya da motor kayıp
İrreversibl iskemi	0		Ayak bileğinde de duyulamayan arteriyel sinyal, anestetik ve paralize uzuv

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), arteriyel ağacın 3 boyutlu olarak rekonstrüksiyonunu yapabilir ve MRG anjiyografi ile iyi görüntülenemeyen alt ekstremitte damarlarını görüntüleyebilir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) lezyonların boyutunu, yaygınlığını ve karakterini saptamada ve endovasküler tedaviye aday hastaları belirlemede oldukça yararlıdır. Koroner Arter Hastalığının şiddeti ile orantılı olan koroner kalsifikasyonu belirleyebilmesi nedeniyle kardiovasküler riski belirlemede de yararlıdır. Koroner arter greft patensisi değerlendirilebilir. Üç boyutlu rekonstrüksiyon mümkündür (41).

2.3.3. Periferik Arter Hastalığının Sınıflandırılması

Alt ekstremité PAH'nin klinik evrelemesinde Fontaine sınıflaması (1954) uzun yıllar kullanılmıştır (Tablo 2). Bugün, daha nesnel ölçütlerin kullanıldığı Rutherford klasifikasyonu (34) onun yerini almıştır (Tablo 3).

Tablo 2. Leriche-Fontaine Klasifikasyonu (34)

Evre	Semptom	Patofizyoloji	Patofizyoloji Klasifikasyon
1	Aseptomatik/efor ağrısı	Rölatif hipoksi	Sessiz arteriyopati
2A	efor ağrısı/ağrısız yürüme mesafesi>200m	Rölatif hipoksi	Stabilize arteriyopati, invalid olmayan klodikasyon
2B	Ağrısız yürüme mesafesi<200m	Rölatif hipoksi	Stabilize arteriyopati, invalid olmayan klodikasyon
3A	İstirahat ağrısı, ayakbileği arteriyel basıncı >50 mmHg	Kutanöz hipoksi, doku asidozisi, iskemik nörit	Stabilize arteriyopati, invalid olmayan klodikasyon
3B	İstirahat ağrısı, ayakbileği arteriyel basıncı <50 mmHg	Kutanöz hipoksi, doku asidozisi, iskemik nörit	Evolütif arteriyopati
4	Trofik lezyonlar, nekroz/gangren	Kutanöz hipoksi, doku asidozisi, iskemik nörit	Evolütif arteriyopati

Tablo 3. Rutherford-Becker Klasifikasyonu (34)

G	K	Klinik tanım	Objektif kriter
0	0	Aseptomatik: Hemodinamik olarak önemli oklüzyon hastalığı yok	Normal treadmill veya stress test (reaktif hiperemi test)
1	1	Hafif kladikasyon	Treadmill egzersizlerini tamamlar, pe AP>50 mmHg Fakat BP'dan 25 mmHg daha küçük (istirahat değerinden en az 20 mmHg küçük)
	2	Orta kladikasyon	Kategori 1-3 arasında
	3	Şiddetli kladikasyon	Treadmill Egzersizini tamamlayamaz; pe AP<50 mmHg
2	4	İskemik istirahat ağrısı	İstirahat AP<60 mmHg, düz/ ancak pulzatil ayakbileği/ metatarsal PVR; TP<30 mmHg
3	5	Minör doku kaybı: İyileşmeyen ülser, diffüz pedal iskemili fokal gangren	İstirahat AP<40 mmHg, ayakbileği/metatarsal PVR düz/ ancak pulzatil; TP<40 mmHg
	6	Majör doku kaybı: Ülserasyon/gangren; Transmetarsal düzeyin üstüne uzanma, daha uzun kurtarma olmaksızın işlevsel ayak	Kategori 5'deki gibi

2.4. Periodontal Hastalık

Periodontal hastalık dişi destekleyen dokuların kronik inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Periodontal hastalığa neden olan bir grup spesifik mikroorganizma; periodontal ligament, sement, alveolar kemik ve diş etinden oluşan periodonsiyumun yıkımına yol açar. Periodontal hastalıklar iltihaba bağlı olarak dişetinde oluşan renk, şekil ve kıvam değişikliği, sondalamada kanama, periodontal cep oluşumu ve/veya dişeti çekilmesiyle birlikte gözlenen ataçman kaybı, dişlerde mobilite ve diş kaybı olarak bulgu verebilir (42). Hastalığın histopatolojik bulguları ise periodontal cep oluşumu, birleşim epitelinin mine-sement sınırının apikaline doğru yer değiştirmesi, cep epitelinde yoğun polimorfonükleer lökosit birikimi, makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinden zengin iltihabi hücre topluluğunun oluşumu olarak özetlenebilir (43).

2.4.1. Periodontal Hastalıkların Epidemiyolojisi

Periodontal hastalıklar önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda tek bir periodontal hastalık tanımlaması kullanılmaması nedeniyle epidemiyolojik veriler farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devleti'nde yapılan bir çalışmada 13 yaş üzeri hastalarda gingivitis görülme sıklığı %53, periodontal cep bulunma sıklığı ise %21 olarak bulunmuştur (44). Amerikan popülasyonunda yapılan bir başka araştırmada 64 milyonluk bir toplumu temsil eden 30 yaş üzeri 3742 kişiden oluşan örneklem grubunda periodontitis görülme sıklığı %47 bulunmuştur. Bu çalışmada yer alan hastaların %8,7 'sinde hafif, %30'unda orta, %8,5'inde şiddetli düzeyde periodontitis mevcut olduğu tespit edilmiştir (45).

2.4.2. Periodontal Hastalık Sınıflaması

Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından yapılan çalıştayda belirlenen periodontal hastalık sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflama şu şekildedir (tablo4):

Tablo 4. Dişeti Hastalıklarının Sınıflaması (42)

1. Dişeti Hastalıkları	• Plağa bağlı dişeti hastalıkları • Plağa bağlı olmayan dişeti hastalıkları
2. Kronik Periodontitis	• Lokalize • Generalize
3. Agresif Periodontitis	• Lokalize • Generalize
4. Sistemik hastalıkların oluşturduğu periodontitis	
5. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar	• Nekrotizan ülseratif gingivitis • Nekrotizan ülseratif periodontitis
6. Periodonsiyum Apseleri	• Endodontik-periodontal lezyon • Periodontal-endodontik lezyon • Kombine lezyon
7. Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitis	• Endodontik-periodontal lezyon • Periodontal-endodontik lezyon • Kombine
8. Gelişimsel ve Kazanılmış Deformiteler ve Durumlar	• Plağa bağlı dişeti hastalıkları veya periodontitis oluşumuna yatkınlık oluşturan lokalize diş kaynaklı faktörler • Diş etrafındaki mukogingival deformiteler ve durumlar • Dişsiz alanlar üzerindeki mukogingival deformiteler ve durumlar • Okluzal travmalar

Kronik periodontitis ve agresif periodontitis yaygınlık ve şiddetine göre sınıflandırılabilir. Hastalıktan etkilenen bölge oranı %30'dan az veya eşit ise "lokalize", %30'dan fazla ise "generalize" olarak kabul edilir. Klinik ataçman kaybı 1 veya 2 mm ise "hafif", 3 veya 4 mm ise "orta", 5 mm veya daha fazla ise "şiddetli" olarak sınıflandırılır (45).

2.4.3. Periodontal Hastalıkların Patofizyolojisi

Periodontal hastalığın etyolojisinde rol oynayan primer faktör bakterilerdir. Birçok mikrobik tür için oral kavite önemli ve devamlı bir giriş yeridir. Konak ve konakçı arasındaki ekolojik etkileşimler hastalığın şiddetini belirler. Pek çok enfeksiyon hastalığından farklı olarak periodontal hastalıklar ekzojen bakterilerin hızlı çoğalmasından ziyade kommensal bakterilerin fazla çoğalması sebebiyle oluşur (46).

Periodontitis gibi kompleks hastalıkların patogenezinin anlaşılabilmesi için immün sistem ve inflamatuvar yanıtın nasıl düzenlendiğinin bilinmesi gerekir. Periodontal hastalıklar dental biyofilmdeki bakterilere karşı verilen inflamatuvar yanıt sonucunda gelişir. Ancak periodontitisten sorumlu asıl patojen mikroorganizmaların ne olduğu ise bulunamamıştır. Bazı spesifik mikroorganizmalar hastalığı ilerlemiş formları ile ilişkili bulunmuş olsada, bazı kişilerde bu mikropların bulunması hastalığın ilerlemesi ile ilişkili bulunmamıştır. İmmün sistem ve inflamasyon düzenlenmesi hastaların hastalığa yatkınlığını belirler. Bu ilişki ayrıca çevresel etkenler tarafından da düzenlenir (47).

Periodonsiyumda görülen başlıca iki hastalık vardır. Bunlardan ilki olan gingivitiste hastalık dişeti epitelinin yumuşak doku kompartmanı ve bağ dokusu ile sınırlı kalmıştır. Periodontitis ise dişin destek dokularının inflamasyonu olup ilerleyici ataçman kaybı ve kemik yıkımı ile seyreder. İki durumda da dento-ginigival bölgede bakteri akümüasyonu mevcuttur ancak spesifik mikroorganizma ile ilişkisi net olarak ortaya konulamamıştır. Konak mikrobiyal saldırıya inflamatuvar hücrelerini periodontal göndererek cevap verir (48).

İlk inflamasyon bir hastalıktan ziyade mikrobik kümeleşmeye fizyolojik bir cevap olarak düşünülmelidir. Bu safhadaki hastalığın klinik bulgusu diştışı formasyonu ve dişeti inflamasyonunun eşlik ettiği supraginival ve subgingival plak formasyonudur. Eğer plak kaldırılırsa hemostaz sağlanır, aksi durumda bir patolojiye dönüşür. Periodontal lezyonlar ‘başlangıç’, ‘erken’, ‘yerleşik’ ve ‘ilerlemiş’ olarak 4’e ayrılır (49):

‘Başlangıç lezyon’u bakteriyel filme karşı dirençli lökosit ve endotel hücrelerinin reaksiyonudur. Bu evrede klinik olarak inflamasyon bulgusu yoktur ancak histolojik olarak doku değişiklikleri vardır. Bakterilerin ürettiği metabolik ürünler birleşim epiteli hücrelerini tetikleyip vazodilatasyona neden olan nöropeptid ve sitokinlerin salınmasına yol açar. Nötrofiller kemokinlere yanıt olarak damar dışına çıkarak inflamasyon bölgesine yerleşirler. ‘Erken lezyon’da bağ dokusunda bulunan nötrofillerin sayısı artar ve makrofaj, lenfosit, plazma ve mast hücreleri görülür. Kompleman proteinleri aktive olur (50). Klinik olarak kanama ve dişeti oluğu sıvısı hacminde artış görülür.

‘Yerleşik Lezyon’ başlangıç immun yanıttan kazanılmış immun yanıtı geçiş olarak tanımlanabilir. Makrofajlar, plazma hücreleri, T ve B lenfositler baskındır. Kan akımı bozulmuştur. Kollojenolitik aktivite ve fibroblastlar tarafından kollajen üretimi artmıştır. Bu aşamada klinik olarak dişetinde kanama ve renk kontur değişikliği görülür (51).

İlerlemiş lezyonda ise histolojik ve klinik olarak geri dönüşümsüz ataçman kaybı ve kemik kaybının gözleendiği periodontitis durumudur. İnflamatuvar lezyon derindir ve alveol kemiği etkilenmiştir.

2.4.4. Periodontal Hastalıkta Oluşan Kronik İnflamasyon

Periodontal lezyonlar lokal ve sistemik inflamasyona yol açabilirler. Bu lezyonlar bakteriyemi yoluyla birçok sistemik hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Periodontal hastalıklarda bakteriyel toksinlere sistemik yanıt ve monositik inflamatuvar yanıt diyabet ve ateroskleroz gibi sistemik hastalıklarda kronik inflamasyon ile ilişkili bulunmuştur (52). Periodontal hastalığın şiddeti arttıkça gram-negatif bakteriler ağızda çoğalmaya başlar. Gram negatif bakterilerin biyofilmde kolonize olmasıyla dendritik hücreler, nötrofiller, monosit/makrofajlar ve B-T hücre lenfositleri aşırı immün yanıt üretirler. Biofilme karşı matriks metalloproteinaz ve kemik rezorbsiyon yollarının aktive olması periodontal bağ dokusunun harabiyetine yol açar (53). Dişeti epiteli harabiyete uğrayan periodontal bağ dokusu ataçmanına göç ederek diş etrafında ülser periodontal cep oluşturur. Periodontal cep derinleştikçe biyofilmi temizlemek zorlaşır ve hastalığın şiddeti artar. Orta-şiddetli periodontitise sahip hastalarda periodontal cep alanı etkilenen diş sayısı ve cep oluşumunun büyüklüğüne göre 8-20 cm² arasında değişir (54). Bu

bölge dikkate alındığında periodontal cepler sistemik inflamasyon için önemli bir kaynaktır. Hastalık ilerledikçe TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, CRP ve pentraksin-3 gibi proinflamatuvar sitokinler artmakta (55), serum lipopolisakkarit/endotoksin seviyeleri yükselmektedir. Endotoksinler monosit kaynaklı TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar ajanların salınmasına, bu proinflamatuvar sitokinler de karaciğerden akut faz reaktanlarının salgılanmasına neden olur. Özellikle P. Gingivalis'in lipopolisakkariti (LPS) IL-1 β , TNF- α , prostaglandin E2 (PGE2) ve matriksmetalloproteinazlar (MMP) için güçlü bir indükleyicidir (30). Birçok çalışmada periodontal hastalıklarda sistemik proinflamatuvar maddelerin arttığı bulunmuştur. Kronik periodontitisli hastalarda CRP, IL-6, IL-18, IL-4, haptoglobulin ve fibrinojenin serumda arttığı gösterilmiştir (56).

2.4.4.1. C-Reaktif Protein

C-reaktif protein ilk kez Tillet ve Francis tarafından akut inflamasyona sahip hastada pnömokok bakterisinin C-(capsuler) polisakkarid'ne karşı reaksiyona giren bir madde olarak bulunmuştur. Önceleri kanser hastalarında yüksek seviyelerde bulunduğu için patolojik bir madde olarak düşünülmüş ancak hepatik olarak sentezlendiği aydınlatıldıktan sonra doğal bir protein olduğu sonucuna varılmıştır. C-reaktif protein pentamerik yapıda duyarlı ancak spesifik olmayan akut faz reaktanıdır ve IL-6, IL-1 β ve TNF- α tarafından salınımı düzenlenir (57).

C-reaktif protein dolaşımda pentraksin ailesinin bir üyesi olup, doğuştan gelen bağışıklıkta önemli bir role sahiptir. C-reaktif protein kardiyovasküler hastalık üzerine yapılan birçok araştırmada çalışılmış olmasına rağmen aterotrombotik süreçteki direkt rolüne ya da inflamatuvar durumun basit bir belirteci olduğuna dair tartışmalar devam etmektedir. Ancak son zamanlarda CRP'nin aterotrombotik süreçte önemli görevleri olduğu düşüncesi baskındır (18). C-reaktif protein damarsal kırılabilirliği birkaç mekanizma ile etkilemektedir; lokal adezyon moleküllerinin endotelial plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 ekspresyonunu artırmakta, NO biyoaktivitesini azaltmakta, makrofajlar tarafından LDL geri alımını değiştirmekte ve aterotrombotik lezyonların kompleman ile kolonize olmasını sağlamaktadır (19). C-reaktif proteinin yüksek olması miyokard infarktüsü, inme, periferik arter hastalığı ve ani kardiyak ölüm için bağımsız bir risk faktörüdür (20).

Periodontal hastalıklarda serumda kontrol grubuna göre CRP seviyelerinin yükseldiği bulunmuştur. IL-1, IL-6 ve TNF- α periodontal lezyonlardan salınmaktadır (22). Bu sitokinler CRP'nin karaciğerden salınmasına neden olmaktadır. Periodontal hastalıklarda CRP seviyesinin yükseldiği ve periodontal tedavi ile azaldığı gösterilmiştir (21). Periodontitisli hastalarda periodontal patojenlerin yüksek konsantrasyonu CRP seviyesinin yükselmesi ile ilişkilidir. Dye ve arkadaşları periodontitisli hastalarda yüksek *Porphyromonas gingivalis* serum titresinin CRP seviyelerinde yükselme ile bağımsız ilişkili bulunmuştur. Buna karşılık *A. Actinomycetemcomitans* ve *P. gingivalis* seviyelerinin yükselmesi CRP ile ilişkili bulunmamıştır (58).

Kumar ve arkadaşları kronik periodontitisli hastalarda CRP'nin dişeti oluşu sırasında yükselmesinin hastalığın aktivitesini göstermede daha anlamlı olduğunu bulmuştur (59). Cerrahi dışı tedavinin DOS'ta CRP azaltılmasında ve inflamasyonun derecesini, kollajen yıkımı ve kemik yıkımını gösteren biobelirteçlerin azalmasında etkili bulunmuştur (59).

Kronik periodontitiste serumda CRP seviyeleri yükselebilmektedir. İnflamatuvar faktörlerin yükselmesi aterosklerotik lezyonlarda inflamatuvar aktivenin artmasına neden olabilir. Potansiyel olarak kardiyovasküler olaylar için bir risk faktörü oluşturabilir. Deneysel olarak gösterilmekle birlikte periodontal hastalıkların kontrolü kardiyovasküler hastalıkların toplumda azaltılmasına yardımcı olabilir.

2.4.4.2. Pentraxin-3

Pentraxin-3 uzun pentraxin proteinlerin prototipi olup yapısal olarak CRP ile ilişkilidir. Periferik dokularda yerleşik, doğuştan gelen immun hücreler tarafından inflamatuvar hücreler, bakteriyel sitotoksinler ve Toll like reseptör (TLR) aktivasyonu cevap olarak PTX3 salgırlar. Pentraksin-3, endotel hücrelerinde IL-1 β indüklenmiş gen ve fibroblastlarda TNF-a indüklenmiş gen olarak ilk kez uzun bir PTX olarak klonlanmıştır (60,61).

PTX3 inflamatuvar uyarıya yanıt olarak salınır. TNF- α , IL-1 β , LPS gibi mikrobiyal stimulatörler ve periodontal dokuda bulunan nötrofil, fibroblast, monosit, dendritik hücreler, epitel hücreler, vasküler düz kas hücreleri, adipositlerin dış membran

proteinlerine yanıt olarak PTX3 salınır (23). Bu yüzden nerdeyse her türlü infeksiyonda PTX3 salınır. Periodontitisde PTX3 seviyeleri yükselmektedir. Normalde PTX3 plazma seviyeleri çok düşüktür ancak infeksiyon, otoimmün veya dejeneratif hastalıklar gibi inflamasyon durumlarında seviyeleri yükselir. Pentraksin-3 vasküler endotel hücrelerinden ve makrofajlardan salındığı için inflamatuvar durumu direkt olarak göstermektedir. C-reaktif protein'in tersine ekstrahepatik salınımı olması sebebiyle hastalık aktivitesinin gerçek bir göstergesidir (23). Bu yüzden PTX3'ün DOS'da veya plazmada ölçülmesi periodontal bozulmanın veya doku yıkımının gösterilmesinde kullanılabilir. Pradeep ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada periodontal doku yıkım miktarı ile DOS ve plazmadaki PTX3 seviyelerinin kolere olduğu bulunmuştur. Tüm klinik parametreler ile kolere olduğu gösterilmiştir (24). DOS'taki PTX3 düzeylerinin periodontal hastalıktaki inflamasyon derecesini belirlemek için uygun bir marker olduğu bulunmuştur. Başka bir çalışmada kronik böbrek yetersizliği ilişkili periodontitis hastalarında PTX3 seviyeleri ile periodontal parametreler arasında güçlü ilişki bulunmuş ve periodontal hastalığın kronik böbrek yetersizliği için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (25).

PTX3'ün ateroskleroz gibi birçok kronik inflamatuvar hastalıkta yükseldiği bulunmuştur. Miyokard infarktüsü, anstabil 21 anjina pectoris için erken bir belirteç olduğu bulunmuştur. Aterosklerozun patogeneğinde PTX3'ün rolü olduğu düşünülmektedir. Kardiyovasküler hastalıklarda, kronik böbrek yetersizliğinde, romatoid artritte, preeklemside, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında PTX3'ün prognostik değeri bulunmuştur (61).

2.4.4.3. İnterlökin-1 β

İnterlökin-1 ilk kez 1984 yılında, Auron tarafından insan periferik kanındaki monositlerden klonlanmıştır (62). İnterlökin-1 pluripotenttir ve çok fazla sayıda hücreden üretilir (63). Temel hücresel kaynakları monosit, makrofaj ve polimorfonükleer lökosit (PMNL)' lerdir (63). Bunların dışında; epitelyal hücreler, cilt keratinositleri, gingival ve dermal fibroblastlar, B hücreleri, langerhans hücreleri ve osteositler tarafından da üretilir (64). Salgılanan IL-1 düzeyi, farklı hücre tiplerinde değişiklikler gösterir. Kan makrofajlarının IL-1' in ana kaynağı olduğu rapor edilmiştir (64). İnterlökin-1 kan hücresi dışında ve immün hücre olmayan hücrelerden de

salgılanabilmesiyle ve vücuttaki hemen hemen tüm hücreleri etkileyebilme özelliği ile diğer mediyatör moleküllerden ayrılır (26). Üretimi kortikosteroidler, prostaglandinler, IFN- γ , IL-10 ve IgG otoantikörleri tarafından inhibe edilir

Interlökin-1 periodontal hastalıklarda önemli bir sitokindir (63). Başlıca α ve β olmak üzere iki formu vardır. IL-1 α ve IL-1 β aminoasit düzeyinde sadece %27 benzerlik göstermelerine rağmen; IL-1 α ve IL-1 β ortak biyolojik fonksiyonlara sahiptirler. IL-1 β , IL-1 α 'dan 10-50 kat daha yüksek düzeyde sentezlenir ve pro-inflamatuvar özellikleri daha güçlüdür. IL-1 α , büyük oranda hücre membranı ile ilişkilidir ve nekroz; apoptozis gibi hücre devamlılığının bozulduğu durumlarda salınır (65).

Interlökin-1beta kemik yıkımı doğrudan ve matrix metalloproteinazları aktive eden prostoglandin E2'nin salgılanmasını sağlayarak indirek olarak uyarır. İmmunositleri uyararak nötrofil parçalanmasını ve kollajen sentezinin inhibisyonunu sağlar. Interlökin-1 β periodontal hastalıklarda ataçman kaybı ve kemik rezorbsiyonunda önemli görevleri vardır (65).

Birçok çalışmada IL-1 β seviyeleri DOS'da ve periodontal doku biyopsilerinde sağlıklı gönüllülere göre arttığı gösterilmiştir. Ayrıca inflamatuvar cevap ve periodontal doku yıkımı ile doğrudan ilişkili bulunmuştur. Interlökin-1'in total miktarı ve dokudaki konsantrasyonu ile periodontal hastalıkta görülen iltihap ve yıkım arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada; IL-1 β 'nın hastalıklı gingival dokuda arttığı, Gingival indeks (GI), plak indeksi (PI), daha az oranda da periodontal cep ile doku IL-1 β konsantrasyonu ve iltihabi hücre infiltrasyonu yüzdesi arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç, iltihaplı dokuda saptanan total IL-1 β düzeyinin periodontal hastalığın klinik şiddeti ve histopatolojik bulgularıyla uyum gösterdiğini ortaya koymuştur (27).

2.5. Dişeti Oluğu Sıvısı

Dişeti oluğu sıvısı, konak-biyofilm reaksiyonu sonucu inflamasyona bağlı oluşan ajan ve doku ürünlerinden zengin serum transudasıdır (66). Dişeti oluğu sıvısı üzerine çalışmalar uzun yıllardır sürmektedir. Waerhaug, 1950'lerde diş eti oluğunun anatomisi ve fizyoloji üzerine ilk çalışmaları yapmıştır. Dişeti oluğu sıvısının oluşumu ve

fizyolojisi 1950 ve 1960'lı yıllardaki çalışmalar ile periodontal hastalık için önemli bir belirteç olarak kullanılabileceği anlaşılmıştır. Enzimler öncü olmak üzere DOS'daki proteinlerin mevcudiyeti ve işlevleri çalışma alanı olmuştur. Harap olmuş periodontal dokulardan salınan enzimlerin, periodontal teşhisdeki önemli yeri sonradan anlaşılmıştır. Dişeti oluğu sıvısındaki kollajenaz ve elastazın öncelikle nötrofillerden salındığı ve işlevlerinin, diş etindeki inflamasyon ve cep derinliği ile kolere olduğu bulunmuştur (67).

Proteinler, sitokinler, antikorlar, mikrobiyal antijenler ve doku ve bakteri kaynaklı enzimlerden meydana gelen bu karmaşık sıvı, periodontal hastalıkların değerlendirmesinde çok önemlidir. Dişeti oluğu sıvısının içeriğindeki bu moleküller periodontal hastalığın durumu ve tedaviye yanıtın bir belirticidir. *P. Gingivalis* ve *Treponema denticola* gibi bazı patojenler geniş spektrumlu nötral proteinazlar salgırlar. Bu proteinazlar 15 periodontitis hastalarının plak ve DOS örneklerinde tespit edilebilirler. Tüm bu maddeler periodontal doku harabiyetini gösterir (67,68).

Periodontal hastalıkta DOS miktarının ve/veya akış hızının artışı ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur (69-72). İnsanlarda yapılan bir çalışmada klinik iltihap ve DOS akışı ile birlikte klinik histolojik iltihabi bulgular arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (70). Benzer bir çalışmada da iltihabın klinik ve histolojik ölçümleri ile DOS akışı arasında orta seviyede ilişkili olduğundan bahsedilmiştir (72).

Dişeti oluğu sıvısının birçok görevi vardır. Bu görevler şu şekilde sıralanabilir: Küçük miktarlardaki DOS akışı periodontal alan üzerinde büyük etki meydana getirir. Plak devamlı olarak DOS akışına maruz kalır. Bundan dolayı DOS oluşumu ve akışı, bakteri birikimini azaltan mekanik bir faktör olarak, gingival sulkustaki bakterilerin kontrolünü sağlayan önemli etkenlerden biridir. Dişeti oluğu sıvısının dışa doğru akışı, dentogingival alanda tutunmuş nitelikte olmayan bakterileri uzaklaştırarak ve metabolik yan ürünlerinin ve toksinlerinin konsantrasyonlarını azaltır. Aynı zamanda DOS, içerisinde bulunan antimikrobiyal bileşenler ve enzimler ise doğrudan bakteriyel kolonizasyon bölgesine taşıyarak sürekli olarak dentogingival boşluğu yıkar ve antikorlar ile kompleman enzimleri gibi serum kaynaklı antimikrobiyal bileşenleri bölgeye taşır ve böylelikle subgingival plak üzerinde mevcut olan bakteriler sürekli olarak antimikrobiyal bileşen etkisine maruz kalır. Ağız ortamına akarak tükürüğe

katılır ve tükürüğün bir parçası haline gelir. Tükürüğe içerisinde bulunan immünoglobulinler, antibakteriyel bileşenler ve antioksidan özellikleri ile katkıda bulunur. İçerisinde bulunan immünoglobulinler gingivada yerel bir koruma sağlarken, tükürüğe karışıtklarında ise genel ağız savunmasına da katkıda bulunurlar.

Dişeti oluğu sıvısı ve periodonsiyumun antimikrobiyal savunma mekanizması, birleşim epitelinin yapısının devamında önemli bir role sahiptir. Dişeti oluğu sıvısı, koronalde yer alan direkt diş tutunmuş hücreler için önemli olan yaşamsal şartları oluşturur. Aynı zamanda içerisinde bu hücrelerin yaşamsal fonksiyonlarını ve davranışlarını etkileyebilen çeşitli biyolojik olarak aktif, çeşitli molekülleri barındırır. Bu biyolojik olarak aktif olan maddeler, dentogingival alanda aynı diş yüzeyi için rekabet halinde olan birleşim epiteli hücreleri ile ağızdaki bakterileri etkileyebilme özelliğine sahiptir. Sağlıklı sulkusta çok az miktarda DOS olsa bile birleşim epitelinin hem lateral ve vertikal boyutlarını hem de yapısal özelliklerini normal şekilde devam ettirebilmesini sağlar (73).

2.5.1. DOS Toplama Yöntemleri

DOS'un toplanmasında çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Her bir tekniğin kendi içerisinde avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Bu teknikler ile DOS toplandığı zaman önemli olan plak, tükürük ve kan ile kontaminasyon olmamasıdır.

a. Kapiller Tüpler veya Mikropipetler ile Toplama

Bu yöntemde ilk olarak örnek toplanacak alanın izolasyonu sağlanır ve ardından çap ve uzunlukları standart olan kapiller tüpler cep içerisine yerleştirilir. Dişeti oluğu sıvısı, kapilleraktivite ile tüp içerisinde birikmeye başlar. Tüpün hacmi bilindiğinden dolayı toplanan sıvının hacmi kolaylıkla hesaplanabilir. Bu yöntem ile doğal, seyreltilmemiş DOS elde edilmektedir. Bu yöntem daha çok DOS'ta hacim artışının beklendiği periodontal hastalıklı bireylerde tercih edilmektedir; fakat DOS miktarının az olduğu sağlıklı dişetinde sıvının toplanabilmesi ve hacminin hesaplanabilmesi oldukça zordur. Yeterli miktarda örnek toplayabilmek 30 dakikaya kadar uzayabilir ve tüpü bu kadar uzun süre ağızda tutmak sıkıntı oluşturabilir. Aynı zamanda elde edilen örneğin tümünün tüpten uzaklaştırılması esnasında da zorluklarla karşılaşılabilir (74).

b. Gingival Yıkama Metodu

Bu yöntemin mantığı, dişeti oluşunun bilinen özellikte ve miktarda sıvı ile yıkanması ve bu sıvının geri toplanmasıdır. Böylece hücresel bileşenler ve plazma proteinlerini içeren dilüe edilmiş bir DOS toplanmış olur. Bu metotta örneklerin elde edileceği bölge pamuk rulolar ile izole edilir ve özel solüsyonlar ile yıkanır. Ardından bir mikro şırınga aracılığıyla DOS ve bölgeye verilen sıvı geri toplanır. Bu yöntemde en büyük sıkıntılar sıvının geri kazanımı esnasında görülmektedir. Sıvının yıkama sonrasında olarak elde edilmesi mümkün olmayabilir. DOS'un hem içerik hem de hacim olarak doğru tespiti yapılamayabilir (74).

c. Dişeti Oluğu İçerisine Yerleştirilen İplikler

Bu teknikte uygulama açısından bazı dezavantajlar söz konusudur. Dişeti oluşu içerisine uygulama sırasında dişeti mekanik olarak uyarılır ve DOS'un akış hızında artış meydana gelir. Aynı zamanda travmatik bir tekniktir. Bu yüzden enflamasyonlu bölgelerde ipin kan ile kontamine olma ihtimali oldukça yüksektir. Bu tür dezavantajlarından dolayı tercih edilen bir yöntem değildir (74).

d. Emici Kağıt Şerit Yöntemi

Bu yöntemde DOS elde edilebilmesi için dişeti oluşu etrafına farklı şekillerde yerleştirilen kağıt şeritler kullanılmaktadır. Emici kağıt şeritler klinikte en fazla kullanılan yöntemdir. Bunun nedeni de tekniğin bazı avantajlara sahip olmasıdır. Bu avantajlar; ayrı ayrı bölgelere uygulanabilmesi, çabuk ve kolay bir yöntem olması ve doğru uygulandığında yöntemler arasında en az travmatik olanı olmasıdır. Emici kağıt şerit yöntemi klinikte iki şekilde uygulanabilmektedir (74).

1- İntrakrevikular Teknik: Bu yöntem kendi içerisinde ikiye ayrılmaktadır. Bunlardan biri derin oluk içi yöntemdir. Brill tarafından önerilen yöntemde kağıt şerit dişeti oluşu içerisinde tabanda direnç hissedilinceye kadar ilerletilmektedir (75). Fakat kağıt şeritler tabana kadar ilerletildiğinde irritasyona bağlı olarak DOS akışı hızı artabilir ve kağıt şerit kanla kontamine olabilir. Bir başka oluk içi yöntem ise sıg oluk içi yöntemdir. Bu yöntem Rudin ve ark. tarafından geliştirilmiştir (70).

2-Ekstrakrevikular Teknik: Bu teknikte kağıt şerit oluk içerisine konumlandırılmaz. Kağıt şerit dişin bukkal yüzeyinde oluk girişine yakın bir şekilde konumlandırılır. Bu yöntemin sulkusa etkisi minimaldir. Örnekleme süresi uzun ve toplanan DOS miktarı azdır. Aynı zamanda kağıt şeritin konumundan dolayı da salya ve plak kontaminasyon riski artış göstermektedir (74).

2.6. Periodontal Hastalık ve Sistemik Hastalık İlişkisi

İnflamatuvar periodontal hastalıklar birçok sistemik hastalıkla ilişkilidir. Periodontal enfeksiyon ve inflamasyon belki gebelik hariç sistemik hastalıklara neden olması için yıllar geçmesi gerekmektedir. Birçok epidemiolojik çalışma yaşla artan biyolojik olarak kompleks diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, akciğer hastalıkları, romatoid artirit, kanserler, erektil disfonksiyon, böbrek hastalıkları ve demans gibi hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (3). Son yıllarda bilinen genetik, davranışsal ve çevresel etkenlere göre ayarlanmış çalışmalarda da bu ilişkiden bahsedilmiştir.

Diyabet ve periodontal hastalıklarda çift taraflı ilişki bulunmuştur. Diyabetli hastalarda periodontal hastalığın daha sık ve ciddi seyrettiği ortaya konmuştur. 1993 yılında Loe periodontal hastalığın diyabette 6. Komplikasyon olabileceğini önermiştir. Periodontal hastalığın diyabetli hastalarda insülin direncini artırdığı ve glisemik kontrolü bozduğu gösterilmiştir. Ayrıca periodontal tedavi sonrası glisemik kontrolün düzeldiği gösterilmiştir (4).

Periodontal hastalıklar ile kötü gebelik sonuçları ilişkili bulunmuştur. Gebelikte periodontal hastalığın ilerlemesi geleneksel gebelik risklerinden ve sosyoekonomik durumdan bağımsız olarak gebeliğin çok erken sonlanımı ile ilişkili bulunmuştur. Erken doğum ve düşük doğum ağırlığı enfeksiyonun bir sonucu olarak LPS gibi bakteriyel ürünlerin ve maternal inflamatuvar mediyatörlerin aracılığı ile gerçekleşmektedir (5).

Periodontal hastalıklar solunum yolu hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur. Oral kavite mikroorganizmaları direkt olarak solunum yollarına aspire edilebilirler. Özellikle yüksek riskli nozokomiyal enfeksiyonlar olmak üzere solunum yolları enfeksiyonlarının başlamsı ve ilerlemesi için periodontal hastalıklar bir risk faktörüdür. Ayrıca kötü oral

hijyen ve periodontitis kronik obstrüktif akciğer hastalıkları ile ilişki bulunmuş ve periodontal tedavinin bu hastalıkları azalttığı gösterilmiştir (6).

Oral enfeksiyonların romatoid artirit (RA) gelişmesi ve ilerlemesinde katkısı olduğu tıp literatüründe yaklaşık 200 yıldır tartışılmaktadır. *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, and *Tannerella forsythia* gibi gram-negatif ve anaerob periodontal patojenler RA'lı hastaların serum ve sinovyal sıvılarında tespit edilmiştir. RA ilişkili antikorlar ile *P. Gingivalis*'in anlamlı ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Yeni tanı almış RA hastalarının periodontitis sıklığının çok yüksek olduğu bulunmuştur (76).

2.6.1. Periodontal Enfeksiyon ve Ateroskleroz

Tüm dünyada ölümün primer nedeni olan ateroskleroz, hiperinflamatuvar durumlarla ilişkili olan kronik hallerden biridir. Aterogenez; endotelial hücrelerin ve düz kas hücrelerinin aşırı ekstrasellüler stimülüse maruz kalması sonucu ortaya çıkan çok etkenli bir süreçtir (8). Histolojik olarak aterosklerotik plaklar iyileşmekte olan inflamatuvar lezyonlarla benzerlik göstermektedir ve buna dayanarak oluşumlar ile ilgili olarak Dr. Russell Ross yaralanmaya cevap hipotezini ortaya atmıştır (77). Aterosklerozun patogeneğinde endotelial disfonksiyon, subendotelial bölgede lipid birikimi ve oksidasyonu, lökosit kemotaksisi, düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve son olarak da plak yırtılması önemli yer tutar. Plak içi inflamasyonun fibröz başın incelmesinde, plak yırtılmasında, ve trombozda rol aldığını ve akut koroner sendromlara, inme, ve geçici iskemik ataklara kadar giden klinik istenmeyen hadiselerle neden olduğu önerilmektedir. Bu yüzden aterosklerotik hastalıklarda kullanılmak üzere geliştirilen olan yeni ilaçların çoğunluğunun antiinflamatuvar etkileri vardır (8).

Periodontal enfeksiyonun sistemik inflamasyondaki rolünü gösteren direkt kanıt insan karotid aterom plaklarında periodontal patojenlerin bulunması ile elde edilmiştir (78). Endarterektomi ile elde edilen 50 karotid aterom; *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.) , *Tannerella forsythia*, *P. gingivalis*, ve *Prevotella intermedia* periodontal patojenlerine özgü sentetik oligonükleotid probalar kullanarak PCR ile bakteriyel rDNA tahlil edilmiştir. Numunelerin %30'unda *Tannerella forsythia* için, %26'sında *P. gingivalis* için, %18'inde A.a. için, ve %14'ünde *P. intermedia* müspet bulunmuştur. Aterom plaklarının %18'inde *Chlamidia pneumoniae* DNA'sı

bulunmuştur. Uzun süredir, *Chlamidia pneumoniae* gibi aterosklerozla ilişkilendirilen enfeksiyöz mikroorganizmalar gibi periodontal patojenlerin de aterosklerotik plaklarda bulunabileceği ve aterosklerozun gelişmesinde direkt rollerinin bulunabileceği fikri bu çalışmalar tarafından desteklenmektedir (8).

Nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) inflamatuvar yanıtın birçok yerinde kontrolü olan indüklenebilen bir nükleer transkripsiyon faktörüdür. Çeşitli inflamatuvar uyarılar (LPS, TNF- α , IL-1 β) hücrelerden nükleer translokasyon ve NF- κ B'in transkripsiyonu indüklerler. NF- κ B, makrofaj aktivasyonu ve düz kas hücre proliferasyonunun düzenlenmesinden sorumludur. Periodontal enfeksiyon ile ateroskleroz arasındaki ilişki, NF- κ B'nin kronik periodontal enfeksiyonlardan gelen LPS, TNF- α ve IL-1 β gibi uyarılar tarafından sürekli uyarılması yoluyla da açıklanmaktadır. NF- κ B'nin bu aktivasyonu makrofajları sitimule eder ve onları fazlaca proenflamatuvar sitokinler salgılamayı uyarır, bunun sonucunda vasküler yapı üzerindeki inflamatuvar etkileri şiddetlendirir (8).

Periodontal hastalıklar ile ateroskleroz arasında ilişki kuran bir diğer mekanizma periodontal bakterilere karşı ısı-şok proteinleri ilgilidir. Bunlar kalpteki ısı-şok proteinleri ile çapraz reaksiyona girerler (8). Isı-şok proteinlerine karşı bu antikorlar periodontal hastalık bulunan kişilerde bulunmaktadır ve ateroskleroz oluşumu ile ilişkili olabilirler (79).

Aterosklerotik plak oluşumunun ilk safhalarında dolaşımdaki monositler vasküler endotelyuma tutunurlar. Bu tutunma, endotelyal hücre yüzeyinde aralarında ICAM-1, endotelyal lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1) ve VCAM-1'de bulunan değişik adezyon molekülleri sayesinde olur. Bu adezyon molekülleri, bakteriyel LPS, prostaglandinler ve proenflamatuvar sitokinlerin de aralarında bulunduğu bazı tetikleyiciler tarafından sentezi artırılır. Endotelyal hücre sırasına tutunduktan sonra monositler endotelyuma geçerler ve arteriyel intimanın altına geçerler. Monositler dolaşımdaki LDL'leri okside haldeyken fagosit eder ve köpük hücreleri oluşturur (11).

Arterin mediasında monositler makrofajlara da dönüşebilir. Sonra da IL-1, TNF- α , ve PGE2 gibi aterosklerotik yangıyı genişleten sitokinler üretilir. Fibroblast büyüme faktörü ve platelet kaynaklı büyüme faktörü gibi mitojenik faktörler media içerisinde düz kas ve

kollajen proliferasyonunu artırıp arteriyel duvarı kalınlaştırır. Ateromatöz plak oluşumu ve damar duvarının kalınlaşması lümeni daraltır ve bir süre sonra damardan yeterli kan akışını sağlamaz. Ateromatöz plak ruptüründen sonra sıklıkla arteriyel tromboz oluşur. Plak ruptürü sonucu dolaşımdaki kan, arteriyel kollajene ve monositlerden ve makrofajlardan gelen, plateletleri ve koagülasyon yolunu uyaran doku faktörüne maruz kalır. Pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu ile trombüs oluşur ve bu durum damarı tıkayıp anstabil anjina veya MI gibi iskemik olaylara sebep olur. Trombüs damar duvarından ayrılıp yine damarı tıkayabilecek bir emboliye sebep olabilir ve yine MI veya serebral infarktüs (inme) gibi istenmeyen olaylara sebep olur (11).

Periodontal hastalık ile ateroskleroz arasındaki klinik ilişki koroner anjiyografi kullanılarak incelenmiştir. Bir çalışmada, periodontal hastalığın radyografik olarak şiddetiyle koroner ateroskleroz arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (10). Başka bir çalışmada ise, arteriyel stenozu olmayan hastalara nispeten bir veya daha fazla epikardiyal arterinde stenozu olan kişilerde periodontitis yaygınlığı ve şiddeti anlamlı olarak daha fazlaydı (80). Bununla birlikte, veriler periodontal hastalık ve kardiyovasküler hastalık için ortak faktörler olan yaş ve sigara kullanımını da göz önünde bulunduracak şekilde ayarlandıktan sonra istatistiksel anlamlılık kaybolmaktadır. Bu çalışma, periodontal hastalık ile diğer hastalıklar ilişkilendirilirken ortak olan risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması gerekliliğini göstermektedir (8). Periodontitis ve kardiyovasküler hastalık için ortak olan risk faktörleri sigara, yaş, ırk, erkek cinsiyeti, stres, düşük sosyoekonomik seviye, yaşam şekli ve diyabet gibi faktörlerdir. Genetik olarak da benzer risk faktörleri de paylaşıyor olabilir (8,10).

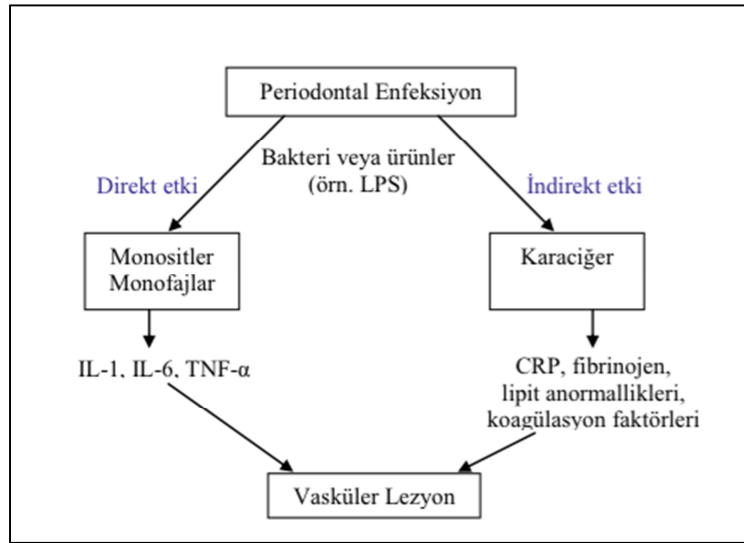
Aterosklerozun diğer belirteçleri bakımından 45 ve üzeri yaştaki periodontitisli bireylerle periodontitisi olmayanları karşılaştıran bir çalışmada ise ana karotid arterler, internal karotid arterler, ve karotid arterlerin bifurkasyolarındaki intima media kalınlığı cross-sectional ultrason değerlerinden elde edilen ortalama intima media kalınlığı, CRP, fibrinojen, vonWillebrand faktörü değerleri; ve mikroalbuminüri ölçümleri yapılmıştır ve bitewing radyograflar kullanılarak alveolar kemik kaybı yüzdeleri hesaplanmıştır. Veriler istatistiksel olarak hem olduğu gibi hem de risk faktörlerine göre ayarlanarak değerlendirilmiştir. Avrupalı bireyleri içeren bu çalışmada gruplar arasında ana karotid arter ve karotid arter bifurkasyo intima media kalınlığı benzerken, internal karotid arter kalınlığı bakımından risk faktörlere göre ayarlandıktan sonra da devam eden anlamlı bir

fark bulunmuştur ve şiddetli periodontitis grubunda en fazladır. C-reaktif protein ve vonWillebrand faktörü değerleri hastalarda daha yüksek bulunmuş ancak intima-media kalınlığı ile ilişkili bulunmamıştır. Diğer değerler için anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Buna dayanarak Avrupa’lı bireylerde periodontal hastalık ile ateroskleroz arasında bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (81). Bir başka çalışmada ise idrar endotel disfonksiyonun bir göstergesi olan albümin/ kreatinin oranı periodontal hastalıkla ilişkili bulunmuştur (82).

Birçok kanıt periodontal infeksiyonun miyokard infarktüsü, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Bir metaanalizde periodontal hastalığın diğer risk faktörleri ayarlandıktan sonra koroner arter hastalığında 1,14 kat relatif risk artışına sebep olduğu bulunmuştur (7). Periodontal inflamasyon CRP, TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi sistemik inflamatuvar markerların yükseldiği bulunmuştur. Sistemik inflamasyon hücresel aktivasyona sebep olup hücre adezyon molekülleri, toll like reseptörler, matriks metalloproteinaz ve Nükleer faktör kappa-B aktivasyonuna sebep olur. Bu mediyatörler endotelyumu, monositleri ve plateletleri etkileyerek proaterojenik etki oluşturabilir. Bu durum plak rüptürüne sebep olarak kardiyak kötü sonlanımlara neden olabilir (83).

Periodontal hastalık ile ateroskleroz arasında ilişki kuran bir diğer potansiyel mekanizma periodontal bakterilere karşı antikor oluşumu ile sonuçlanan immün yanıtlarla ilgilidir, ki bunlar kalpteki ısı-şok proteinleri ile çapraz reaksiyon gösteren bakteriyel ısı-şok proteini antikorlarını de içerir (84). Isı-şok proteinlerine karşı bu otoreaktif antikorlar periodontal hastalıklı kişilerde bulunmaktadır ve aterom oluşumu ile ilişkili olabilirler (85).

Epidemiyolojik olarak aterosklerotik hastalılar ile periodontal hastalıklar arasındaki ilişki sıklıkla araştırılmıştır. Bu çalışmaların birçoğunda periodontal hastalıkların diğer risk faktörlerine göre istatistiksel olarak ayarlandıktan sonra da aterosklerotik hastalıklar riskini artırdığı gösterilmiştir. 2008’de Japonya’da 29,909 hasta ile yapılan çalışmada periodontitis ya da diş kaybının koroner arter hastalığı riskini erkeklerde 1,51 kat, bayanlarda 1,48 kat artırdığı gösterilmiştir (86). İsveç’te yapılmış bir diğer vaka-kontrol çalışmasında yaş ve sigara için istatistiksel olarak ayarlandıktan sonra koroner arter hastalığı riskini 5,74 kat artırdığı gösterilmiştir (87).



Şekil 4. Periodontal hastalığın sistemik yayılımı ve damarlar üzerine etkileri ile ilgili model (8)

2.6.2. Periodontal hastalık Periferik Arter Hastalık İlişkisi

Periferik arter hastalığı sistemik aterosklerozun bir komplikasyonu olup periferik arterlerde lümen daralması ve ekstremitelere iskemisine yol açan bir hastalıktır. Her ne kadar periferik arter hastalığı kalp damar hastalıklarına bağlı ölümü 2-6 kat artırsa da klinisyenler tarafından diğer aterosklerotik hastalıklar kadar önem verilmemektedir (31). Periodontal hastalık ile periferik arter hastalığı ilişkisi birçok çalışmada araştırılmıştır (88-91).

Amerika’da yapılan normal yaşlanma ve doğrusal diş takip çalışmasında 25-30 yıllık takipte periodontal hastalığın periferik arter hastalığı riskini 2,6 kat artırdığı gösterilmiştir (88). Yaş, kilo, vasküler hastalık geçmişi ve sigara kullanımına göre istatistiksel olarak ayarlandıktan sonra da periodontal hastalığın periferik arter hastalığı riskini 2,27 kat artırdığı gösterilmiştir (88). Bir diğer takip çalışmasında başlangıçta kalp-damar hastalığı olmayan 45,136 kişi 12 yıl boyunca takip ediliyor. Takipte 342 hastada periferik arter hastalığı gelişiyor (89). Geleneksel kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine istatistiksel olarak ayarlandıktan sonra periodontal hastalık hikayesi 1,41 kat, herhangi bir diş kaybı 1,39 kat periferik arter hastalığı gelişme rölatif riskini artırmaktadır. Periodontal hastalık hikayesi olan erkeklerde diş kaybı rölatif risk 1,88 kat artırmaktadır. Üstelik periodontal hastalık hikayesi olmayan hastalarda diş kaybı

periferik arter hastalığı ile ilişkili bulunmamıştır (89). Diğer çalışmada 30 periferik arter hastası, 30 kontrol grubunun değerlendirildiği çalışmada 4 mm ve üzeri ataçman kaybının periferik arter hastalığı riskini 6 kat artırdığı bulunmuştur. Bir diğer çalışmada periodontal hastalık ile periferik arter hastalığının birbiri ile ilişkili olduğu ve serum IL-6 ve TNF-a düzeylerinde artış olduğu bulunmuştur (90). 212 genç bayan hastanın katıldığı çalışmada CRP seviyeleri yükselmeden periodontitis ile periferik arter hastalığının birli için bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur (91).

Birçok çalışmada iki ana etki mekanizmadan bahsedilmektedir. Orta ve şiddetli periodontitis sistemik inflamasyonu artırmaktadır. CRP ve diğer inflamatuvar belirteçler kanda yükselmektedir. Tedavi ile belirteçlerin azaldığı bulunmuştur. İkinci mekanizma ağız mikroorganizmalarının aterom plağında da bulunmasıdır. Tedavi edilmemiş periodontitisde 10^8 - 10^{12} gram negatif bakteri her bir dişin periodontal cebi çevresinde ve ülser epiteliumda bulunmaktadır. Bu mikroorganizmalar aynı zamanda aterom plağında da bulunmaktadır (50).

Bu iki hastalık arasında direk olmayan etkileşimler de vardır. İki hastalık için risk faktörü olan durumlar mevcuttur. Bu risk faktörlerini doğrudan kontrol etmek her zaman mümkün değildir. Sigara her iki hastalık için de risk faktörüdür. Bir çalışmada 55 yaş altı sigara içmeyen bayanlarda periodontal hastalığın kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir (92). Diyabetli hastalarda periodontal tedavinin kardiyovasküler hastalığı azalttığı halen kesin değildir. Obezite de TNF- α gibi sitokinlerin sistemik olarak yükselmesine neden olan bir durumdur. Obezite ve periodontal hastalık bu mekanizma ile ilişkili olabilir (93). Dislipidemi periodontitisli hastalarda yaygındır. Özellikle trigliserid ve total kolesterol düzeylerinde artma tespit edilmiştir (94). Hipertansiyon prevalansının periodontitisli hastalarda arttığı gösterilmiştir. Hipertansiyonun periodontal hastalıklar için risk faktörü olduğu bilinmemektedir. Ancak sistemik inflamasyon hipertansiyonun bir karakteristiğidir ve iki hastalık arasındaki ilişkiyi açıklayabilir (95).

Ayrıca depresyon, fiziksel inaktivite, periodontal hastalık ve kardiyovasküler hastalık aile hikayesi, ileri yaş ve erkek cinsiyet kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerdir ve periodontal hastalıklarda da sıklıkla bulunur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Eylül 2014–Şubat 2015 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvuran, yaşları 34 ile 79 arasında değişen 10 kadın ve 50 erkek olmak üzere toplam 60 (yaş ortalaması: $59,43 \pm 10,37$) birey dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin seçiminde;

1. Tüm bireylerin son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanmamış olmalarına,
2. Hastaların son üç ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş olmalarına,
3. Hastalarda üçüncü molar dişler hariç minimum 10 dişin bulunmasına,
4. Bayan hastalarda hamilelik ve emzirme durumunun bulunmamasına dikkat edilmiştir.

Dahil olma kriterlerine uyan hastalara, araştırmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verildikten sonra, onayları alınarak gönüllü olur formu imzalatılmıştır (EK–1). Çalışma onayı Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (Toplantı tarihi: 13/06/2014, Karar no: 96681246/187) alınmıştır.

Çalışmaya katılan bireyler ABI ölçümünü takiben PAH'ına sahip olup olmama durumlarına göre 2 gruba ayrılmıştır: I. Grup: Periferik arter hastalığı bulunmayan ($ABI > 0.9$) (N=20 kişi; 18 erkek, 2 kadın, yaş ortalaması= 57.40 ± 11.16), II. Grup Periferik arter hastalığına sahip olan ($ABI \leq 0.9$) (N=40 kişi; 32 erkek, 8 kadın, yaş ortalaması= 60.45 ± 9.94) (klodikan, istirahat ağrısı, ülser ve kangren gibi atrofik değişiklikler mevcudiyeti). Periferik arter hastalığı tanısı Periferik Arter Hastalığı Değerlendirme Formu ve Modifiye Rose Klodikasyo Anket Formundan elde edilen veriler ve ABI değerleri dikkate alınarak konmuştur.

3.1. Periferik Arter Hastalığının Değerlendirilmesi

Periferik Arter Hastalığı Değerlendirme Formu

Tüm hastalar için demografik bilgiler, sistemik sağlık öyküsü, sigara, alkol ve obezite gibi risk faktörleri, aile öyküsü, kan basıncı ve EKG bulguları gibi fizik muayene bulgularını içeren periferik arter hastalığı değerlendirme formu doldurulmuştur (EK-2).

Modifiye Rose Kladikasyo Anket Formu

Tüm hastalara yürüme veya istirahat halinde bacaklarında hissettikleri ağrıya dair bilgileri içeren sorulardan oluşan Modifiye Rose Kladikasyo anketi uygulanmıştır.

Ayak Bileği-Brakiyal İndeksi(ABI)

Periferik Arter Hastalığı teşhisi ABI (40) kullanılarak konulmuştur. Ayak bileğinden ölçülen tansiyonun koldaki tansiyona oranı olarak tanımlanan ABI'nin, PAH olmayan bireylerdeki normal değeri >0.9 iken, PAH'a sahip bireylerde bu değer 0,9-0.0 arasındadır. Ayak bileği-brakiyal indeksi kalibre edilmiş bir araştırıcı tarafından "Dopplex ABILITY – Automatic Ankle Brachial Index System" (©Huntleigh Healthcare Limited, England) kullanılmak suretiyle hasta supin pozisyonunda iken ölçülmüştür (şekil5). Ölçüm öncesi hastaların en az 10 dakika istirahat etmiş olmalarına dikkat edilmiştir. Ayak ve koldaki kan basınçları, kol ve ayak bileği üzerine tansiyon aletinin manşonunun yerleştirilmesini takiben Doppler cihazı ile ölçülmüştür. İşlem şu sırayla gerçekleştirilmiştir:

1. Manşon yerleştirilir
2. Doppler ile atardamar nabızı duyulur.
3. Manşon nabız sesi duyulmaz hale gelinceye kadar şişirilir.
4. Manşon içindeki hava yavaşça indirilirken, nabzın Doppler ile duyulmaya başladığı nokta kan basıncı değeri olarak kaydedilir.

Her iki kol ve bacakta ölçüm yapıldıktan sonra ayak bileğinden ölçülen tansiyon koldaki tansiyona oranlanarak ABI değeri elde edilir. Çalışmamızda en düşük ABI değerine sahip olan taraf dikkate alınmıştır.



Şekil 5. Dopler cihazı

Biyokimyasal Kan Analizleri

Çalışmamıza katılan hastaların LDL, HDL, kolesterol, açlık kan şekeri değerlerini belirlemek üzere kan örnekleri alınmıştır.

3.2. Klinik Periodontal Değerlendirme

Erciyes Üniversitesi Kalp Damar Cerrahisi bölümünde tetkikleri tamamlanan tüm hastalar Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji kliniğine gönderilmiştir. Klinik ve radyografik muayeneleri de yapılan hastaların klinik periodontal değerlendirmesinde, ağızdaki tüm dişlerin 6 yüzeyinden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual, distolingual) plak indeksi (96), gingival indeks (97), sondalamada kanama (SK), sondalanan cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman kaybını (KAK) içeren periodontal ölçümler Williams işaretli periodontal sondası kullanılarak aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiştir.

3.2.1. Plak İndeksi (96)

0: Serbest dişeti kenarında plak yok,

1: Serbest dişeti kenarı ve komşu diş yüzeyine tutunmuş film şeklinde ve sonda yardımı ile görülebilen plak,

2: Dişeti cebi içerisinde ve komşu diş yüzeyinde çıplak gözle izlenebilen orta derecede plak,

3: Dişeti cebi ve komşu diş yüzeyinde yoğun bir şekilde plak varlığı.

3.2.2. Gingival İndeks (97)

0: Sağlıklı dişeti,

1: Hafif inflamasyon, dişetinde hafif renk değişikliği, sondalamada kanama mevcut değil,

2: Orta derecede inflamasyon, dişetinde kırmızılık ve parlaklık, sondalamada kanama mevcut,

3: Şiddetli inflamasyon, dişetinde belirgin kırmızılık ve ülserasyon, spontan kanamaya eğilim.

3.2.3. Sondalamada Kanama

Ainamo&Bay tarafından 1975 yılında tanımlanmıştır (98). Sondalanan bölgelerde kanama var (+) veya yok (-) şeklinde kaydedilmekte ve aşağıdaki formülle % olarak hesaplanmaktadır.

$$\frac{\text{Kanayan bölge sayısı}}{\text{Sondalanan bölge sayısı}} \times 100$$

3.2.4. Sondalanan Cep Derinliği, Klinik Ataşman Kaybı

Sondalanan cep derinliği, serbest dişeti kenarı-cep tabanı arası mesafe ölçülmek suretiyle belirlenmiştir. Klinik ataşman kaybı ise mine sement sınırı-cep tabanı arası mesafe olarak kaydedilmiştir. Ölçümler 0.5 mm hassasiyetinde yapılmış olup, yarım skorlar en yakın tam sayıya tamamlanmıştır.

Yapılan klinik değerlendirmeler sonucunda, dişlerinin $\geq 30\%$ 'undan fazlasında ≥ 5 mm sondalanan cep derinliğine ve radyografik olarak 30% 'dan fazla kemik kaybına sahip olan bireyler generalize kronik periodontitis, dişlerinin 30% 'undan azında bu bulgulara sahip olan bireylere ise lokalize kronik periodontitis tanısı konmuştur (45). Klinik inflamasyon bulguları (sondalamada kanama, ödem, kızarıklık) olan ve radyografik kemik kaybı bulunmayan bireyler ise gingivitis hastası olarak kabul edilmiştir (99).

3.3. Çürük Kayıp Dolgulu Dişler (DMFT) İndeksi

Hastalarımızın çürük, kayıp ve dolgulu dişleri (DMFT) indeksi kullanılarak kaydedilmiştir (100). Bu indekse göre D: çürük (decayed), M:kayıp (missing), F:herhangi bir işlem (dolgu, kanal tedavisi, kron, köprü vs) görmüş (filled) diş olarak değerlendirilmiştir. Her bir hasta için çürük, kayıp ya da dolgulu dişlerin toplamından total DMFT değerleri hesaplanmıştır.

3.3.1. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Toplanması

Dişeti oluğu sıvısı örnekleri, sondalanan cep derinliğinin ≥ 5 mm olduğu hastalarda, bir keser bir premolar ve bir molar dişin en derin iki cebinden alınırken, cep derinliğinin < 5 mm olduğu hastalarda, aynı dişlerin meziobukkal ve distopalatal yüzeylerinden alınmıştır. Örnekler klinik periodontal ölçümlerden bir gün sonra toplanmıştır. Dişeti oluğu sıvısı, pamuk rulolarla dişlerin izole edilmesini ve dişteki plağın uzaklaştırılmasını takiben, bölge dikkatle hava ile kurutulduktan sonra "Orifice" metodu (204) ile kalibre steril kağıt stripler (PerioPaper, Oroflow®) kullanılmak suretiyle 30 sn içinde toplanmıştır (Şekil 6). Her hastaya ait DOS örneklerinin hacimleri Periotron 8000® (oraflow Inc.) cihazında ölçülmüş (Şekil 7) ve kağıt stripler Hs-CRP, Ptx3 ve IL-1 β analizi için tek bir ependorf tüpünde toplanmıştır. Kan ve tükürükle kontamine olan kağıt stripler çalışmaya dahil edilmemiştir.



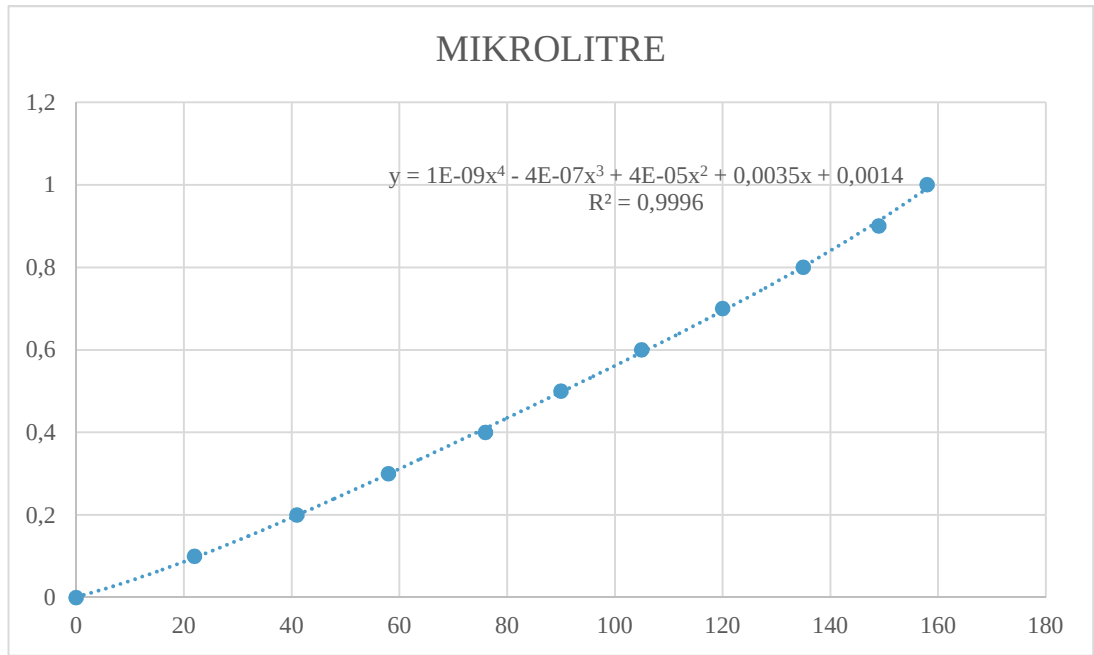
Şekil 6. “Orifice Metodu” kullanılarak DOS örneğinin alınması.



Şekil 7. Periotron 8000 cihazı

3.3.2. Periotron 8000 Cihazının Kalibrasyonu ve DOS Hacimlerinin Hesaplanması

Periotron cihazının kalibrasyonu için hacmini bildiğimiz serum emdirilmiş farklı kağıt stripler periotron cihazında beşer defa ölçüldükten sonra çıkan değerlerin ortalaması hesaplandı. Daha sonra çıkan bu değerler sonucunda bu noktalardan geçen eğri grafiği oluşturularak bir denklem elde edildi (Şekil 7). Alınan örnekler sonucu periotronda okunan değerler bu denklemde yerine koyularak μ l'ye çevrildi.



Şekil 8. Periotron skor-µl karşığı

3.3.3. Serum Örneklerinin Toplanması

Tüm hastalardan katkı içermeyen kırmızı kapaklı vakumlu tüplerle antekubital venöz damardan alınan periferik kan (Şekil 9), oda sıcaklığında tam pıhtılaşma gerçekleşinceye kadar bekletildikten sonra 2000 x rpm’de 20 dakika santrifüj edilmiştir (Şekil 10). Üstte kalan en az 1 ml’lik serum numuneleri Hs-CRP, Ptx3 ve IL-1 β analizleri için üç ayrı ependorf tüpüne aktarılmıştır.



Şekil 9. Vakumlu tüple antekubital venöz damardan periferik kan alınması.



Şekil 10. Örneklerin 2000x rpm’de 20 dakika santrifüj edilmesi.

Alınan tüm DOS ve serum örnekleri aynı tarihte yapılacak analize kadar -86 derecede saklanmıştır.

Serum ve DOS örneklerinin analizi Erciyes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünde enzyme linked immunosorbant assay (ELISA) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

3.4. Biyokimyasal Analizler

3.4.1. Serum ve DOS IL-1 β , PTX3, Hs-CRP’nin Enzyme Linked Immunosorbant Assay (ELISA) ile Analizleri

DOS örneklerinin analizi için kağıt striplerin bulunduğu herbir eppendorf tüpüne 500 μ l fosfatla tamponlu salin (pH 7,4) eklenmesini takiben örnekler vortekslenerek çözünme sağlandı. Vorteksleme işlemi 1 saat boyunca birer dakika aralıklarla gerçekleştirildi.

IL-1 β , PTX3, Hs-CRP düzeylerini ölçmek için sandviç ELISA ölçüm metoduna göre tasarlanmış kitler (SunRed ELISA kitleri) kullanılmıştır (Şekil 11).



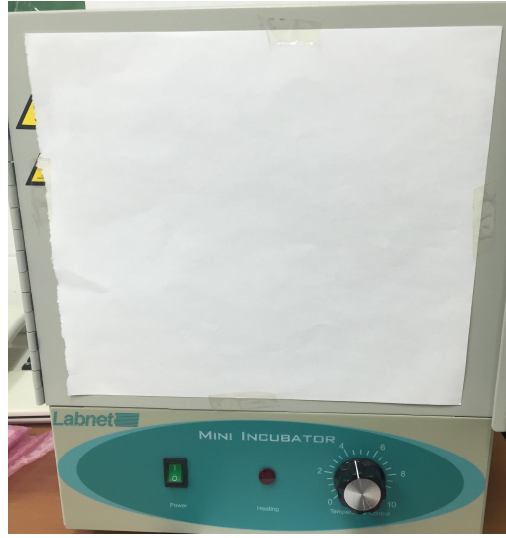
Şekil 11. Elisa kit içeriği.

Monoklonal antikorundan oluşan kuyucuklara sırasıyla: 40µl örnekler, 10 µl biotin bağlı monoklonal antikor, 50µl streptavidin-HRP solüsyonları eklendi. Membran kapatılarak hafifçe çalkalandıktan sonra 60 dakika 37°Cde inkübe edildi (Şekil 12). Standart kuyucuklarına 50 µl standart solüsyon (tablo 5), 50 µl streptavidin-HRP solüsyonu eklendi. Kör kuyucuklarına ise sadece kromojen A,B ve durdurucu solüsyonlar eklendi (Şekil 13).

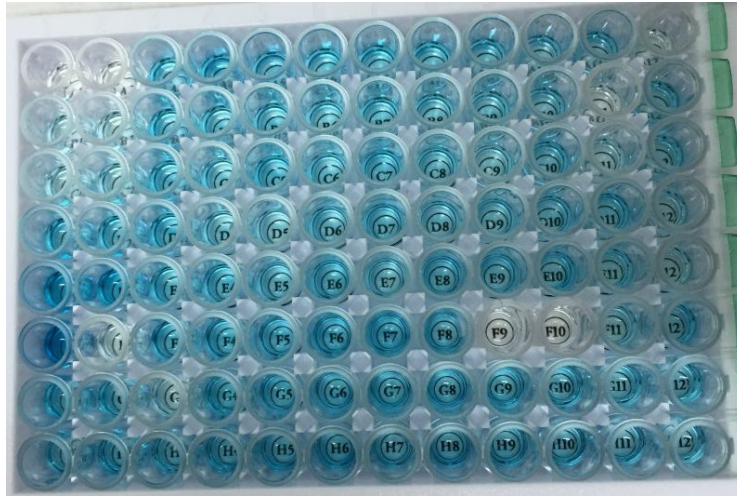
Kuyucuklar 300µl seyreltilmiş yıkama solüsyonuyla 5 kez yıkandıktan sonra kuyucuklara önce 50µl kromojen A daha sonra 50µl kromojen B solüsyonu eklendi. Mikroplaka nazikçe karıştırıldıktan sonra karanlık ortamda 37°C de inkübe edildi. Daha sonra kuyucuklara 50µl stop solüsyonu eklenerek enzimatik reaksiyon durduruldu (Şekil14).

Tablo 5. üretici firma önerileri doğrultusunda standart solüsyonların hazırlanması

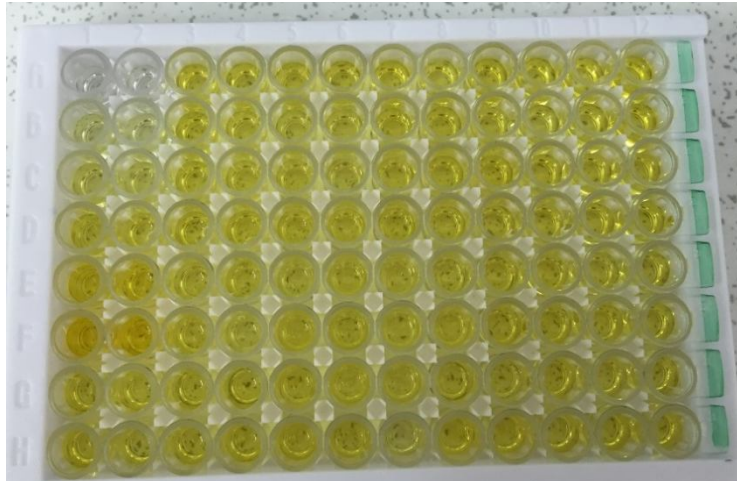
4800pg/mL	Standart No.5	120µl Orijinal Standart+120µl standart solüsyon
2400pg/mL	Standart No.4	120µl Standart No.5+120µl standart solüsyon
1200pg/mL	Standart No.3	120µl Standart No.4+120µl standart solüsyon
600pg/mL	Standart No.2	120µl Standart No.3+120µl standart solüsyon
300pg/mL	Standart No.1	120µl Standart No.2+120µl standart solüsyon



Şekil 12. İnkübatör.

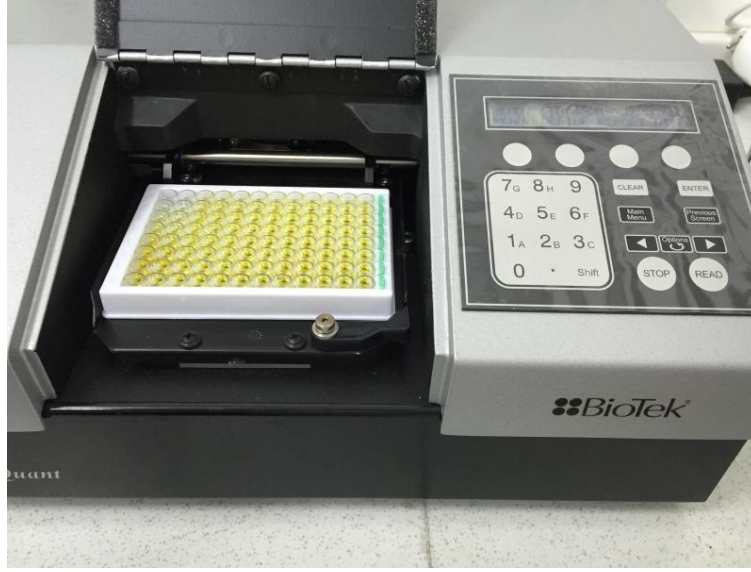


Şekil 13. Kuyucuklara kromojen solüsyon eklendikten sonra.

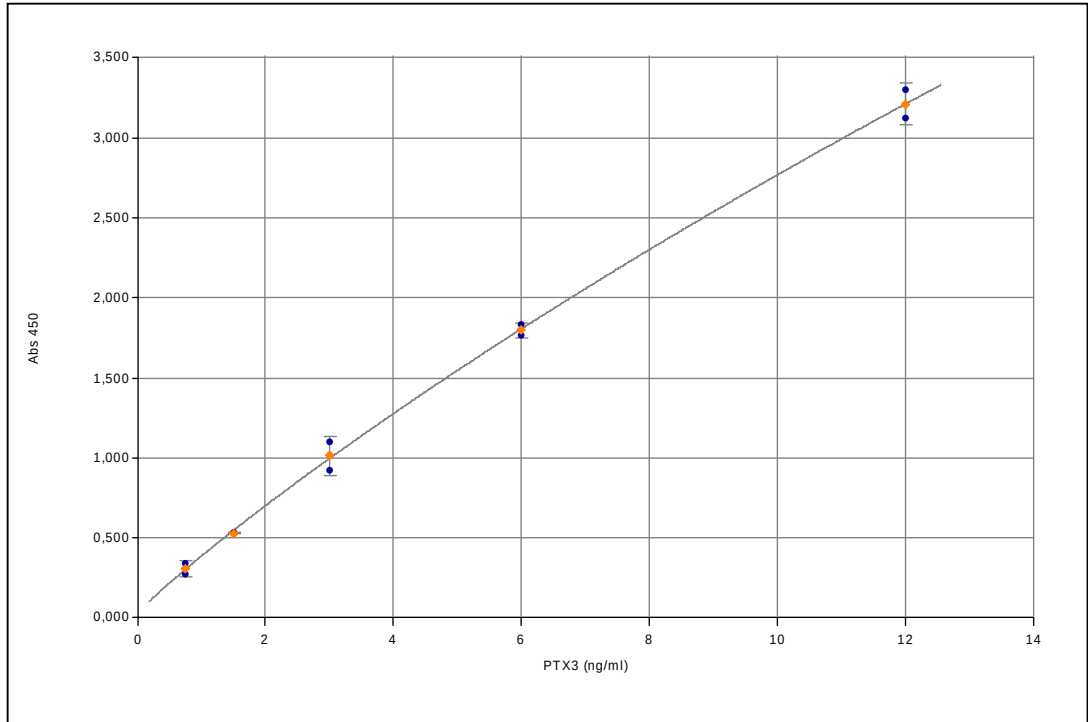


Şekil 14. Elisa kiti ile analiz öncesi serum/DOS örnekleri.

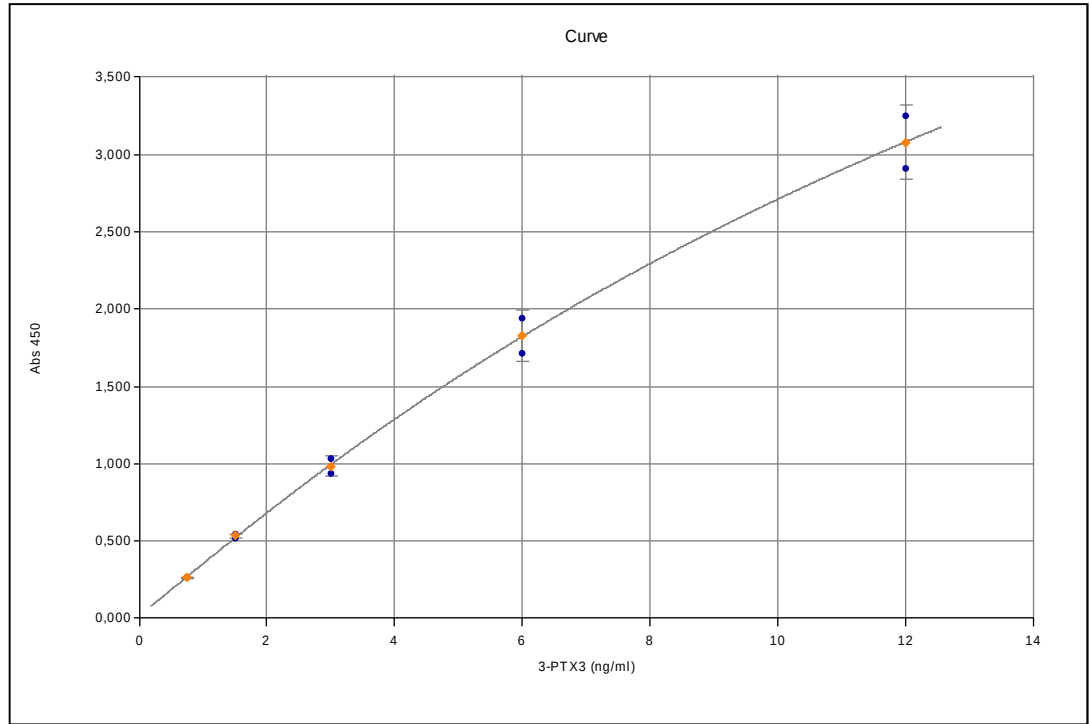
Kuyucuklarda oluşan rengin şiddeti, mikropłaka optik okuyucusunda (BioTek) 450 nm’de okunarak absorbans ölçümleri yapıldı (şekil 15). Bu işlem PTX3, IL-1 β , Hs-CRP için DOS ve serumda olmak üzere tekrarlandı. Oluşturulan standart eğri değerleri her bir sitokin için serum ve DOS olmak üzere sırasıyla pg/ml, ng/ml ve mg/L olarak ifade edilmiştir (Şekil 16, 17, 18, 19, 20, 21).



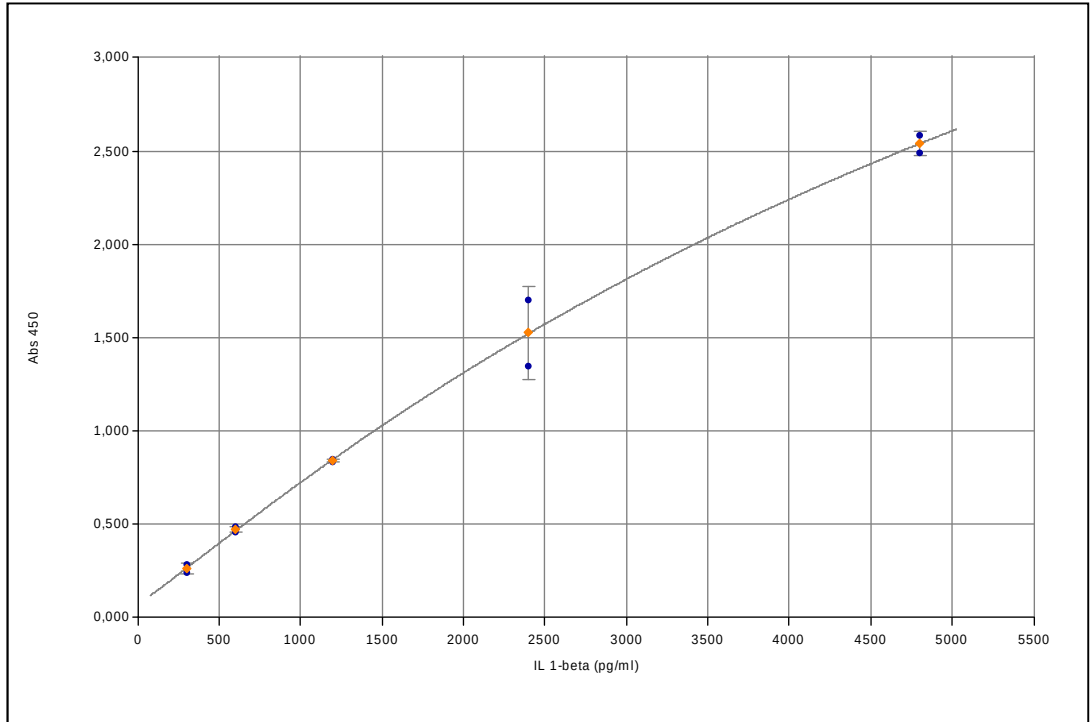
Şekil 15. Elisa mikropłate optik okuyucu.



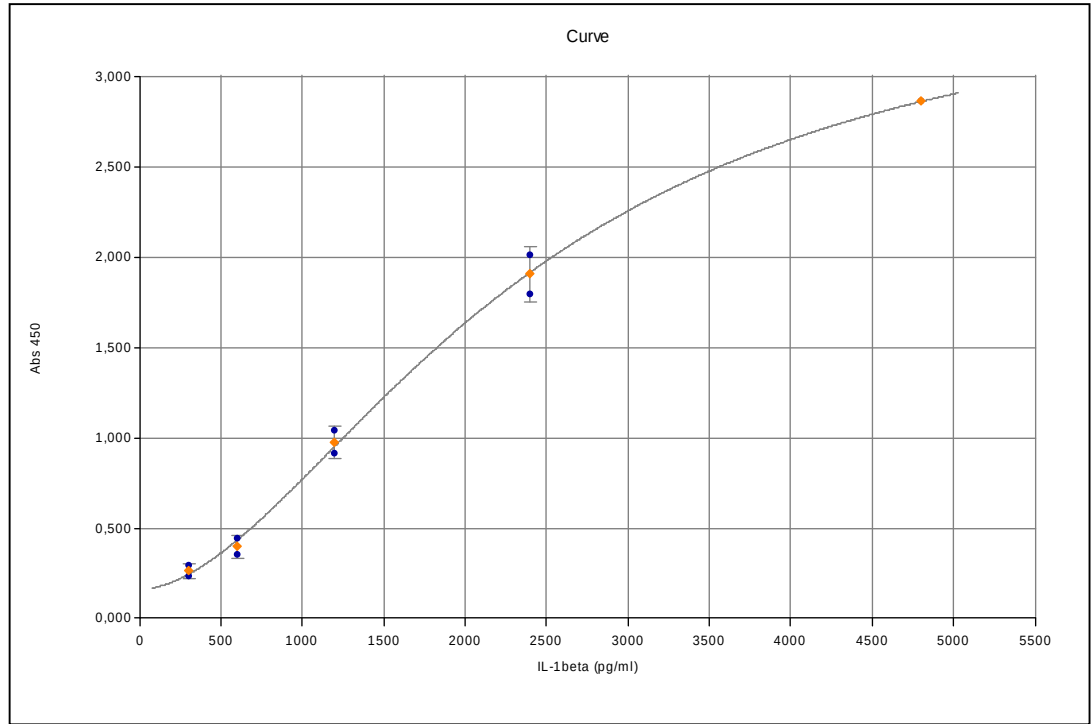
Şekil 16. SERUM PTX3 için standart eğrisi.



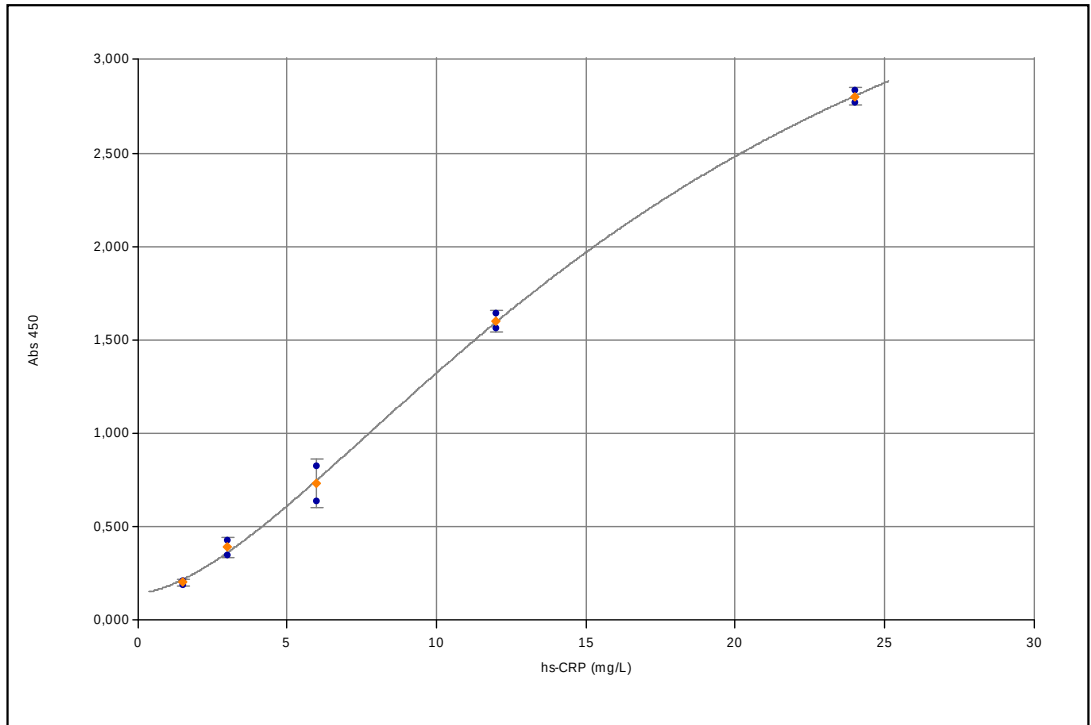
Şekil 17. DOS PTX3 için standart eğrisi.



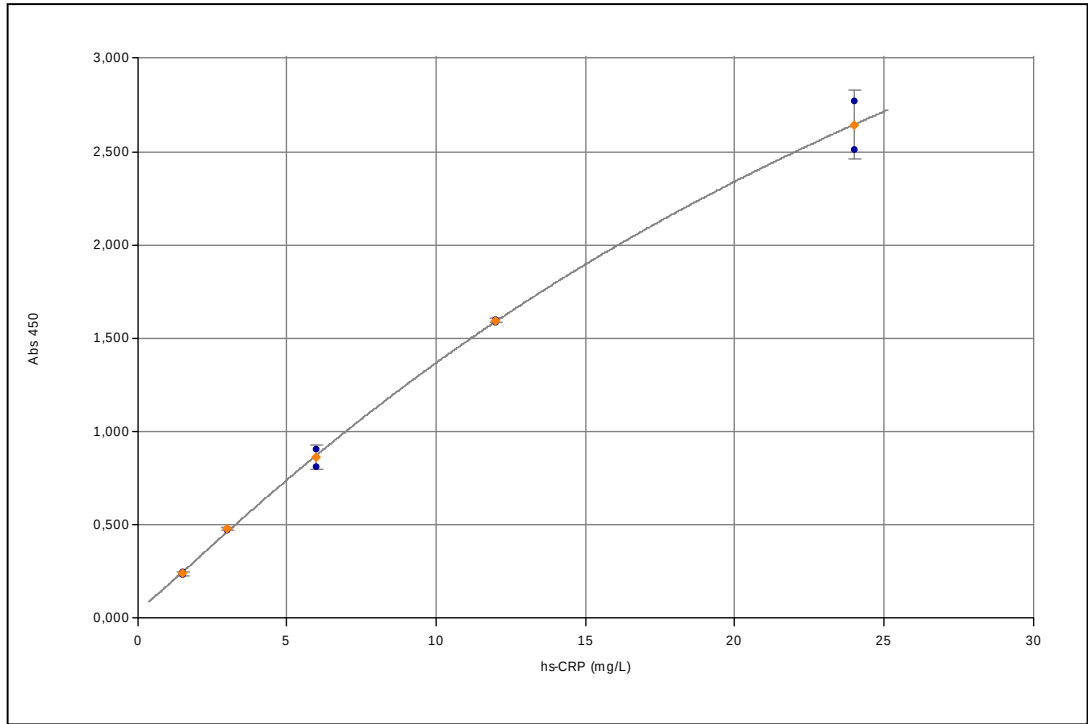
Şekil 18. Serum IL-1beta için standart eğrisi.



Şekil 19. DOS IL-1beta için standart eğrisi.



Şekil 20. serum Hs-CRP için standart eğrisi.



Şekil 21. DOS Hs-CRP için standart eğrisi.

IL-1 β kitinin analitik duyarlılığı 15.013 pg/ml olup, ölçüm aralığı 20-8000 pg/ml'dir. Kitin deney içi güvenirliliği %4,07'ye eşit veya altında, deney arası güvenirliliği ise %4,94'e eşit veya altında bulunmuştur.

Hs-CRP kitinin analitik duyarlılığı 0.112 mg/L olup, ölçüm aralığı 0.15-40 mg/L'dir. Kitin deney içi güvenirliliği %4,07'ye eşit veya altında, deney arası güvenirliliği ise %4,94'e eşit veya altında bulunmuştur.

PTX3 kitinin analitik duyarlılığı 0.051 ng/ml olup, ölçüm aralığı 0.08-20 ng/ml'dir. Kitin deney içi güvenirliliği %4,07'ye eşit veya altında, deney arası güvenirliliği ise %4,94'e eşit veya altında bulunmuştur

3.5. İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 istatistik (IBM Corp., Armonk, New York, USA) paket programında değerlendirildi. Verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan verilere parametrik testler uygulanırken, uymayanlara nonparametrik testler uygulandı. Serum ve dışıti oluğu

sıvısı sitokin seviyelerinin gruplar arasında karşılaştırılması için yaş, cinsiyet, diyabet, Hipertansiyon ve vücut kitle indeksi (VKİ) verilerine göre düzeltmeler yapılarak Kovaryans Analizi (Ancova) uygulanmıştır. Kovaryans analizi için normal dağılım göstermeyen verilerin logaritmik dönüşümleri yapılmıştır. Normal dağılan veriler için ortalama standart sapma verilirken, normal dağılmayan veriler için median (min-max) ilk değerler için, düzeltilmiş ve logaritması alınmış veriler için ise, düzeltilmiş logaritmaya alınmış değer ve güven aralıkları verilmiştir.

Sayısal değişkenlerin birbirleri ile olan ilişkilerinin değerlendirilmesinde yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon ve VKİ verileri kontrol altında tutularak Kısmi Korelasyon analizi uygulanmıştır. Periodontitisin periferik arter hastalığı üzerinde tahmini riskini belirlemek amacı ile yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon ve VKİ verilerine göre düzeltmeler yapılarak ikili lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmamızdan elde edilen bulgular; demografik, klinik periodontal durum, biyokimyasal kan değerleri, periferik arter hastalığıyla ilgili değerlendirmeler ve DOS, serum IL-1 β , Hs-CRP ve PTX3 analizlerini içeren laboratuvar verilerden elde edilen sonuçlardan oluşmaktadır.

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş, cinsiyet gibi demografik bulgulara ait veriler, tablo 6’da, kilo, boy ve vücut kitle indeksi bulguları ise tablo 7 ’de gösterilmiştir.

1.gruptaki bireylerin yaş ortalaması 57.40 ± 11.16 iken 2. Gruptakilerin yaş ortalaması 60.45 ± 9.94 ’idi. Her iki grupta da hastaların büyük çoğunluğunu (grup1:%90 erkek bireyler; grup2:%80 erkek bireyler) erkek hastalar oluşturmaktadır ve gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark mevcut değildir ($p > 0.05$). Sigara ve alkol kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur ($p > 0.05$).

Tablo 6. Gruplara ait demografik verilerin karşılaştırılması.

		Gruplar		p değeri	İstatistiksel Yöntem
		Grup1 ABI>0.9	Grup2 ABI≤0.9		
Cinsiyet N(%)	Kadın	2 (%10)	8(%20)	0.471	Ki-kare
	Erkek	18(%90)	32(%80)		
Yaş	Ort ± Ss	57.40±11.16	60.45±9.94	0.287	Student t testi
Sigara N (%)	İçmiyor	8 (%40)	14 (%35)	0.750	Ki-kare
	İçiyor	8 (%40)	20 (%50)		
	Geçmiş içici	4 (%20)	6 (%15)		
Sigara kullanma süresi (yıl)	Median	12.5	22.5	0.402	Mann-Whitney U
	Min-max	0-60	0-56		
Sigara Kullanma miktarı (paket)	Medyan	0.75	1	0.856	Mann-Whitney U
	Min-max	0-3	0-4		
Alkol N (%)	İçmiyor	18(%90)	37(%92.5)	0.732	Ki-kare
	İçiyor	2(%10)	2(%5)		
	Geçmiş içici	0(%0)	1(%2.5)		

p>0.05: İstatistiksel olarak anlamlı değil

1.gruptaki hastaların boy ve kilo değerleri 2.gruptaki hastaların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekken ($p<0.05$), vücut kitle indeksi değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark mevcut değildir ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplara ait boy, kilo ve vücut kitle indeksi değerlerinin karşılaştırılması.

		Gruplar		p değeri	İstatistiksel Yöntem
		Grup1 ABI>0.9	Grup2 ABI≤0.9		
Boy (cm)	Medyan	171	166	0.043	Mann-Whitney U
	Min-max	148-186	155-192		
Kilo (kg)	Medyan	84	73.5	0.029	Mann-Whitney U
	Min-max	60-120	55-100		
VKİ	Medyan	27.45	25.97	0.193	Mann-Whitney U
	Min-max	22.20-34.94	20.0-39.94		

*p>0.05: İstatistiksel olarak anlamlı değil

4.2. Hastaların Sahip Olduğu Sistemik Hastalıklara Ait Bulgular

Hastalardan alınan anamnez bilgileri doğrultusunda sahip oldukları sistemik hastalıkların her iki çalışma grubunda da benzer dağılım gösterdiği ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$) (Tablo 8). Bu durum her iki grupta genel sağlık durumunun benzer olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Tablo 8. Grupların sistemik hastalık mevcudiyeti yönünden karşılaştırılması.

		Gruplar		p değeri	İstatistiksel Yöntem
		Grup1 ABI>0.9	Grup2 ABI≤0.9		
Diyabet	Var	7(%35)	12(%30)	0.772	Ki-kare
	Yok	13(%65)	28(%70)		
Hipertansiyon	Var	6(%30)	15(%37.5)	0.775	Ki-kare
	Yok	14(%70)	25(%62.5)		
Hiperlipidemi	Var	3(%15)	9(22.5)	0.734	Ki-kare
	Yok	17(%85)	31(%77.5)		
Serebrovasküler hastalık	Var	1(%5)	3(%7.5)	1.00	Ki-kare
	Yok	17(%85)	31(%77.5)		
Kalp hastalığı	Var	19(%95)	37(%92.5)	0.734	Ki-kare
	Yok	3 (%15)	9(%22.5)		
Aritmi	Var	2(%10)	2(%5)	0.595	Ki-kare
	Yok	18 (%90)	38(%95)		
Miyokard infarktüsü	Var	1(%5)	6(%15)	0.407	Ki-kare
	Yok	19(%95)	34(%85)		
KOAH	Var	3(%15)	4 (%10)	0.676	Ki-kare
	Yok	17(%85)	36 (%90)		
Venöz Tromboembolizm	Var	1(%5)	1(%2,5)	1.00	Ki-kare
	Yok	19(%95)	39(%97,5)		
Geçirilmiş operasyon	Var	13(%65)	31(%77,5)	0.360	Ki-kare
	Yok	7(%35)	9(%22,5)		

$p>0.05$: İstatistiksel olarak anlamlı değil

4.3. Klinik Periodontal ve Dental Bulgular

Plak indeksi, gingival indeks, SCD, SK, KAK, DMFT indeksi bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildir ($p>0.05$). Periodontal durum açısından incelendiğinde 1. Grupta anlamlı bir şekilde gingivitis hastaları çoğunluğu oluştururken(%60)($p<0.05$) 2. Grupta lokalize ve generalize periodontitis hastaları çoğunluğu meydana getirmekteydi (%75) ($p<0.05$). İkinci grupta cep derinliğinin ≥ 5 mm olduğu bölge sayısı 1. Gruptakinden istatistiksel olarak daha fazlaydı ($p<0.05$) (Tablo9).

Tablo 9. Gruplara ait klinik periodontal ve DMFT verilerinin karşılaştırılması.

		Gruplar		p değeri	İstatistiksel Yöntem
		Grup1 ABI>0.9	Grup2 ABI≤0.9		
Plak indeksi	Medyan	1.91	2.00	0.456	Mann Whitney U
	Min-max	0.85-2.53	0.86-2.33		
Gingival indeks	Medyan	1.81	1.96	0.60	Mann Whitney U
	Min-max	1.01-2.16	1.0-2.40		
Sondalamada kanama(%)	Medyan	3.41	5.18	0.058	Mann Whitney U
	Min-max	0-19.44	0-17.54		
Sondalanan cep derinliği (mm)	Medyan	2.1	2.5	0.072	Mann Whitney U
	Min-max	1.36-4.75	1.46-4.54		
Klinik ataşman kaybı (mm) Ort ±Ss		3.82±0.69	3.88±0.91	0.642	Student t testi
DOS hacmi		0.41±0.1	0.43±0.1	0.462	Student t testi
Gingivitis hastası (N)		12	10	0.031	Ki-kare
Lokalize Periodontitis hastası (N)		5	21	0.031	Ki-kare
Generalize Periodontitis Hastası (N)		3	9	0.031	Ki-kare
SCD ≥ 5 mm olan bölge sayısı		0.0 (0 -31)	6 (0-44)	0.019	Mann Whitney U
DMFT Ort ±Ss		12.65±6.30	14.60±5.46	0.221	Student t

$p>0.05$: İstatistiksel olarak anlamlı değil

4.4. Seruma Ait Biyokimyasal Bulgular

Çalışma grupları arasında glukoz, kolesterol ve LDL değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi ($p>0.05$). HDL değerleri ise 1. Grupta 2. Gruba göre daha yüksek seyretmekteydi ($p<0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Gruplara ait biyokimyasal bulguların karşılaştırılması.

		Gruplar		p değeri	İstatistiksel Yöntem
		Grup1 ABI>0.9	Grup2 ABI≤0.9		
Glukoz	Medyan	92	92.5	0.802	Mann-Whitney U
	Min-max	56-166	44-451		
Kolesterol	Medyan	195	173.5	0.089	Mann-Whitney U
	Min-max	142-306	111-257		
HDL	Medyan	43	38.5	0.023	Mann-Whitney U
	Min-max	24-89	17-54		
LDL	Medyan	116	103	0.124	Mann-Whitney U
	Min-max	56-211	46-173		

$p>0.05$: İstatistiksel olarak anlamlı değil

4.5. DOS ve Serum Sitokin\Akut Faz Protein Seviyelerine Ait Bulgular

Gruplar arasında serum ve DOS sitokin verilerinin karşılaştırılmasında cinsiyet, VKİ, diyabet, sigara, yaş ve periodontitis değişkenleri istatistiksel olarak kontrol altına alınmıştır. İstatistiksel değerlendirme DOS ve serum PTX-3, IL-1 β , Hs-CRP seviyelerinin gruplar arasında anlamlı fark göstermediğini ortaya koymuştur ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. DOS ve serum sitokin\akut faz proteini seviyelerinin gruplar arası.
karşılaştırması

		Gruplar		P değeri	İstatistiksel Yöntem
		Grup1 ABI>0.9	Grup2 ABI≤0.9		
DOS	IL-1β Değer Düzeltilmiş değer	1088.4±154.6 1138.6±245	1098.1±242.4 1140.3±278	0.278	Kovaryans Analizi (Ancova)
	PTX3 Değer Düzeltilmiş değer	2.30±0.66 2.33±0.44	2.52±0.37 2.68±0.63	0.279	
	Hs Crp Değer Düzeltilmiş değer	5.82±0.94 5.96±0.89	5.79±0.75 5.81±1.0	0.620	
	IL-1β Değer Düzeltilmiş değer (Log)	1370.7 (1105-5026) 3.31(3.2-3.42)	1719 (229-5026) 3.18(3.0-3.2)	0.099	
	PTX-3 Değer Düzeltilmiş değer (Log)	2.67(1.66-12.50) 0.621(0.511-0.732)	2.89(1.44-12.50) 0.485(0.391-0.579)	0.060	
	Hs-CRP Değer Düzeltilmiş değer (Log)	5.97(5-25.2) 0.924(0.792-1.057)	6.67 (4.9-25.2) 0.920 (0.807-1.032)	0.529	

p>0.05: İstatistiksel olarak anlamlı değil

4.6. Korelasyon Analizi Bulguları

İncelenen parametreler arasındaki korelasyon değerlerinin elde edilmesinde sigara, diyabet, hipertansiyon, cinsiyet ve yaş değişkenleri istatistiksel olarak kontrol altına alınmıştır (tablo 12). Cep derinliği ile serum IL-1β, PTX3 ve Hs-Crp; DOS IL-1β seviyesi ile DOS PTX3 ve SCD≥5 mm olan bölge sayısı; serum PTX3 ve SCD≥5 mm olan bölge sayısı arasında zayıf pozitif bir ilişki mevcutken, serum Hs-Crp seviyesi ve ABI değerleri arasında zayıf negatif bir ilişki söz konusuydu. Çok kuvvetli pozitif bir ilişki sadece serum IL-1β ve serum PTX3 seviyeleri arasında dikkati çekmekteydi.

Tablo 12. İncelenen parametreler arasındaki korelasyon değerleri.

		Korelasyon katsayısı®	P değeri
Cep Derinliği	Serum IL-1 β	0.379*	0.005
Cep Derinliği	Serum PTX3	0.353*	0.009
Cep Derinliği	Serum Hs-CRP	0.264*	0.035
DOS IL-1 β	DOS PTX3	0.274*	0.045
DOS IL-1 β	≥ 5 mm cepli bölge sayısı	0.335*	0.013
Serum IL-1 β	Serum PTX3	0.904**	<0.001
DOS Hs-CRP	Kolesterol	0.277*	0.043
Serum IL-1 β	DOS Hs-CRP	0.267*	0.045
Serum Hs-CRP	LDL	-0.307*	0.024
Serum Hs-CRP	ABI	-0.281*	0.039
Serum PTX3	≥ 5 mm cepli bölge sayısı	0.275*	0.045

* zayıf ilişki

** çok yüksek ilişki

4.7. Lojistik Regresyon Analizi

Sigara, yaş, VKİ, cinsiyet, diyabet ve hipertansiyon değişkenleri kontrol altına alınarak periodontitis varlığının periferik arter hastalığı üzerine etkileri ikili lojistik regresyon modeli kullanılarak incelenmiştir. İstatistiksel analiz sonuçları, periodontitis varlığının periferik arter hastalık riskini 5.530 kat artırdığını ortaya koymuştur (Tablo 13).

Tablo 13. Risk faktörlerinin PAH ile ilişkisi (Lojistik Regresyon Modeli). Bağımsız değişkenler periodontitis, yaş, sigara, diyabet, hipertansiyon, VKİ.

Bağımsız değişkenler		Tahmini risk (Odds ratio)	%95 güven aralığı	p değeri
Periodontitis		5.842	1.558-21.909	0.009
Sigara	İçiyor	1.411	0.303-6.574	0.661
	Geçmiş içici	1.079	0.170-6.872	0.936
Yaş		1.042	0.975-1.113	0.228
Cinsiyet	Erkek	8.383	0.874-80.389	0.064
Diyabet		0.876	0.232-3.472	0.876
Hipertansiyon		1.021	0.238-4.367	0.875
VKİ		0.912	0.787-1.059	0.227

p>0.05: İstatistiksel olarak anlamlı değil

4.8. Gözlemci İçi Güvenirliğe Ait Bulgular

Gözlemci içi güvenilirlik, Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na tedavi için başvuran çalışma dışındaki 6 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bir hafta arayla 2 kez tekrarlanan cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi kayıtlarından elde edilen veriler sonucu gözlemci içi güvenilirlik katsayısının CD ve KAS için sırasıyla 0.926 ve 0.922 olduğu bulunmuştur (Tablo 14).

Tablo 14. Gözlemci içi güvenirlığe ait bulgular

	Gözlemci içi güvenilirlik testi (sınıf içi korolesyon katsayısı)	%95 güven aralığı
Cep derinliği	0.926	0.582-0.989
Klinik ataşman seviyesi	0.922	0.566-0.989

5. TARTIŞMA

Günümüzde periodontal hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmaların sayısı giderek artmaktadır (101). Avrupa ve Amerika Periodontoloji Birliklerinin ortak raporunda periodontisin kardiyovasküler problem riskini artırdığını gösteren güçlü verilere sahip epidemiyolojik çalışmalar olduğu belirtilmektedir (101-104). Ateroskleroz halen dünyada en önemli mortalite sebeplerinden biridir (103). Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, sigara içiciliği ve yüksek LDL seviyeleri ateroskleroz gelişimi için risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (104). Sistemik inflamasyonun ateroskleroz oluşumu, ilerlemesi ve nihai trombotik komplikasyon gelişimine kadar hastalığın tüm safhalarında rol oynadığı öne sürülmüştür (13,14).

Periodontitisin ateroskleroz, osteoporoz, diyabet, romatoid artrit gibi birçok kronik hastalıkla ilişkisi gösterilmiştir (3). Periodontal hastalıklar lokal ve sistemik olarak kronik inflamasyona yol açan durumlardır (48). Çalışmalar periodontitis ve yükselmiş serum\DOS CRP seviyeleri (21,22,58,59) arasındaki ilişkiye işaret etmektedir. Serum IL-1 β seviyesi periodontitise sahip hastalarda periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (27). Engebretson ve arkadaşları benzer hastalık seviyesine sahip periodontitisli hastalarda DOS ve dişeti IL-1 β seviyelerinde de artış gözlendiğini ortaya koymuşlardır (105). Bakterilerin yanı sıra kronik inflame periodontal dokulardan dolaşıma salınan CRP ve sitokinler gibi konak kaynaklı inflamatuvar mediyatörler periodontal ve kardiyovasküler hastalık arasında bir ilişki sağlayabilir. Zira, kronik enfeksiyon ve inflamasyonun kişileri kardiyovasküler hastalığa hassas kıldığı bilinmektedir (106). Yakın bir geçmişte akut inflamasyon medyatörü olarak keşfedilen PTX3 esas olarak vasküler endotelial hücreler ve makrofajlar tarafından üretilir ve karaciğerden sentezlenen kısa bir PTX olan CRP'den lokal olarak salgılanması bakımından farklılık gösterir. Bu bakımdan PTX3 seviyeleri klasik pentraksinlere göre inflamatuvar durumu daha doğrudan yansıtabilir (55). Pradeep ve arkadaşları tarafından

yakın zamanda yapılan bir çalışmada PTX3'ün DOS içinde bulunduğu ve DOS'daki konsantrasyonunun periodontitisli hastalarda sağlıklı ve gingivitisli hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (24). PTX3'ün kalp yetmezliği, ateroskleroz, akut koroner sendromlar ve periferik vasküler hastalıkları içeren kardiyovasküler hastalıklarda gözlenen inflamasyonla ilişkili anahtar akut faz proteini olduğu düşünülmektedir (107).

Periferik arter hastalığı aterosklerozun bir klinik sonucu olup, yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir (31). Periferik arter hastalığının periodontal hastalık ile olan ilişkisi diğer aterosklerotik hastalıklara göre literatürde daha az araştırılmıştır (108). Çalışmamız, bilgilerimiz dahilinde periodontitis ve periferik arter hastalığı arasındaki ilişkiyi DOS'da bulunan inflamatuvar belirteçleri dikkate alarak inceleyen ilk çalışma olmasının yanı sıra, PTX3'ün bu ilişkinin incelenmesinde kullanıldığı tek çalışma olması yönünden de özgün değer taşımaktadır. Çalışmamızın amaçları:

1. ERÜ Kalp Damar Cerrahisi Bölümünde tedavi görmekte olan bireylerden oluşan hasta grubunda DOS ve serum IL-1 β , Hs-CRP ve PTX3 seviyeleri ile klinik periodontal durum arasındaki ilişkiyi ortaya koymak,
2. İncelenen sitokin (IL-1 β) ve akut faz proteinlerinin (Hs-CRP, PTX3) DOS ve serum seviyeleri arasında korelasyon olup olmadığını belirlemek,
3. Periodontitisin PAH için bir risk faktörü olup olmadığını saptamaktır.

Çalışmamızda PAH tanısı ABI ve klinik semptomlar göz önünde bulundurularak konulmuştur. ABI doğrudan intraarteriyel kayıtlarla yakından ilişkilidir (109-111). Metot ucuz, hızlı ve ağrısız olduğu gibi iyi bir şekilde standardize edilebilir. İstirahat halinde 0.90 olan, ABI anjiyogram-pozitif hastalıkların saptanmasında ($ABI \leq 0.90$) %95 sensitiviteye sahiptir ve asemptomatik bireylerin ($ABI > 0.90$) tanımlanmasında neredeyse %100 spesifite göstermektedir (111,112). Bununla birlikte, diyabet ve böbrek hastalığına sahip hastalarda sıklıkla gözlemlendiği üzere arter medyasının sklerozunun olduğu durumlarda, arter komprese edilemezse ABI doğru sonuç vermeyebilir (32). ABI'nin yanı sıra çalışmamızda da kullandığımız Rose Modifiye Kladikasyon anketi semptomatik PAH tanısında faydalı olabilir.

Periferik arter hastalığı metabolik ihtiyacı karşılamada yetersiz doku perfüzyonu durumu olarak tanımlanabilir. En sık gözlenen semptom yürüme ve diğer egzersizler esnasında hissedilen ağrı olarak tanımlanan ‘aralıklı kladikasyon’dur. Doku perfüzyonu istirahat halindeyken ihtiyacı karşılamaya yeterli olmadığında, doku kaybını önlemek için revaskülarizasyon gereklidir (89). Periferik arter hastalığına ait risk faktörleri koroner arter hastalığı etyolojisinde önemli olan risk faktörleri ile benzerdir ve aterosklerotik hastalık için olan tipik risk faktörleridir. Bu risk faktörlerinin başlıcaları yaş, cinsiyet, dislipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara içiciliğidir. Aslında çoğu vakada söz konusu bu faktörler riski değil sadece ilişkiyi ortaya koymaktadır. Bu faktörlerden herhangi birisinin risk faktörü olarak kabul edilebilmesi için faktörün değiştirilmesi durumunda (örneğin; sigara bırakma veya dislipideminin tedavisi gibi) PAH gelişiminin veya prognozunun da değiştiğini gösteren prospektif kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca bu risk faktörleri ile PAH gelişimi arasındaki ilişkiye dair kanıtlar bazı periferik arter bölgeleri için sınırlıdır. Bunun da ötesinde belli bölgelerde hastalık gelişimi için spesifik risk faktörleri daha önemli olabilir fakat az sayıda karşılaştırılmalı çalışma mevcuttur (32,113).

Çalışmalarda PAH insidans ve prevalansının yaşla beraber artış gösterdiği ortaya konmuştur (32). Amerikada yapılan bir çalışmada 40 yaşlarında PAH görülme sıklığı %4.3 iken 70 yaş üstü bireylerde bu oran %14.5 olarak bulunmuştur (113). Bazı çalışmalar semptomatik veya asemptomatik olsun PAH prevalansının özellikle genç yaş grubunda erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğunu ortaya koyarken, yapılan diğer çalışmalar cinsiyetler arasında eşit PAH dağılımına dikkat çekmiştir (32). Çalışmamızın yaş ve cinsiyete dair bulguları literatürle uyumluluk göstermektedir. Şöyle ki, periferik arter hastalığına sahip bireylerin %80’i erkek ve her iki cinsiyet için yaş ortalaması da 60.45 ± 9.94 ’dir.

Alt ekstremitte arter hastalığında sigara içiciliğinin doza bağlı önemli bir risk faktörü olduğu pek çok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir (114,115). Sigara, koroner arter hastalığından ziyade alt ekstremitte PAH için güçlü bir risk faktörü gibi görülmektedir ve çoğu çalışmada kladikasyona sahip hastaların hayatlarının bir döneminde sigara içicisi olduğu ortaya konmuştur. Sigaranın bırakılmasını takiben bir yıl sonra kladikasyon insidansında hızlı bir düşüş görüldüğü öne sürülmüştür (116). Her iki çalışma grubunda yer alan hastaların yarısından fazlasının hali hazırda içici ve geçmiş

içici olması bu çalışma popülasyonu için sigara içiciliğinin yüksek olduğuna işaret etmektedir. Sigara içiciliğinin bakımından her iki çalışma grubu arasında fark gözlenmemiştir. Bulgularımız diğer çalışmaların (117) bulgularıyla uyumsuzdur. Şaşırtıcı gibi görünen bu durumun çalışma popülasyonumuzun sınırlı sayıda olması, buna karşın literatürde yer alan çalışmaların epidemiyolojik çalışmalar olmasından kaynaklanması muhtemeldir.

Periferik arter hastalığı aterosklerozun periferik bir bulgusu olduğundan çoğu klasik ve yeni tanımlanmış kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ve bu durum arasında güçlü bir ilişki vardır (118-122). Bununla birlikte, VKİ bir istisna oluşturmaktadır. Hepsi olmasa da büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmaların çoğunda (123, 124), VKİ ve PAH prevalansı arasında ya hiçbir ilişki bulunmamış (117, 122, 124-127) ya da ters bir ilişki (109,114,128-131) gözlenmiştir. Bu çalışmaların çoğu yaşlı bireyler üzerinde yapılmıştır ve bu şaşırtıcı bulguların altında yatan mekanizmalar belirsizdir (132). Yakın bir geçmişte, İx ve ark. sağlıklı olan ve sigara içmeyen yaşlı bireylerde yüksek VKİ ile PAH arasında ilişki olduğunu ve ileri yaşlarda normal kilo idamesinin PAH insidansını ve onunla ilişkili komorbiditeyi azaltabileceğini öne sürmüşlerdir (132). Çalışmamızda yer alan her iki grup arasında VKİ değerleri açısından fark gözlenmemiştir ($p>0,005$).

Diyabet, PAH ve iskemik aterosklerozun önemli risk faktörleri arasındadır. Kladikasyon şikayeti olan diyabetiklerde amputasyon riski %20; 5 yıllık ölüm oranı ise %50 olarak bildirilmiştir (38). Diyabetli hastalarda HbA1c'deki her %1'lik artışa karşılık %26 oranında artmış PAH riski söz konusudur (133). Son on yılda hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon ve obezite gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin gelişmesinde insülin direncinin anahtar rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır. İnsülin direnci diyabeti bulunmayan hastalar için bile PAH için %40-50 oranında risk faktörüdür. Bu bulgular esas alınarak, Amerikan Diyabet Birliği diyabete sahip olan hastalarda PAH'nın ABI kullanmak suretiyle gözlemlenmesini önermektedirler (134). Diyabet alt ekstremitte PAH gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Bu gangren ve ülserasyon gibi şiddetli hastalık durumları için geçerlidir. Fakat aralıklı kladikasyon durumunda diyabetle olan bu ilişkinin kuvveti KAH ile olan ilişkiye benzerdir. Alt ekstremitte PAH ile diyabet ilişkisi diğer risk faktörlerini de içeren çok değişkenli analizde çelişkilidir fakat diyabetin şiddeti ve süresi risk seviyesini etkiliyor görünmektedir (115,135).

Birçok çalışmada hipertansiyonun PAH için güçlü bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (136). Kannel ve McGee de hipertansif bireylerde PAH gelişme riskinin 2.5-4 kat arttığını rapor etmişlerdir (137). Makin ve ark. hipertansif bireylerin %2 ile %5'inin kladikasyon şikayetine sahip olduğunu bildirmişlerdir (138). Kan basıncı hastalığının tanımlanmasında (ABI) bir bileşen olduğundan ve iskemi derecesini ve semptomların oluşumunu etkileyebileceğinden dolayı bu bulguların yorumlanması zor olmasına rağmen, çoğu epidemiyolojik çalışma hipertansiyon ile alt ekstremitte PAH arasında ilişki olduğunu göstermektedir (139). Bununla birlikte artmış kan basıncı ve kladikasyon arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır. Aksine, Stoffers ve ark. hipertansiyon ve alt ekstremitte PAH arasında 2.8 kat artmış bir risk ile ilişki bulunduğunu (140) ve düşük ABI'nin artmış sistolik ve diyastolik kan basıncıyla ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (141).

Çoğu epidemiyolojik çalışma yüksek total kolesterol ve düşük HDL kolesterolün bağımsız olarak artmış alt ekstremitte PAH riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (32). Framingham çalışmasında, 7 mmol/l'ten yüksek olan açlık kolesterol seviyesinin aralıklı kladikasyon insidansının 2 kat artması ile ilişkili olduğunu fakat total kolesterolün HDL kolesterole oranının PAH oluşumunda en iyi prediktör olduğunu belirtmiştir. Başka bir çalışmada, PAH'a sahip hastaların anlamlı bir şekilde kontrol hastalarına göre daha yüksek seviyelerde serum trigliserit, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) kolesterol, VLDL trigliseritler, VLDL proteinler, orta yoğunluklu lipoprotein (IDL) kolesterol ve IDL trigliseritler ve düşük seviyede HDL'ye sahip oldukları gösterilmiştir (142). Total kolesterolün PAH için bir risk faktörü olduğunu öne süren çalışmalar da mevcuttur (35). Sigaranın hiperkolesteroleminin etkisini artırabileceği öne sürülmüştür. Hiperlipidemi tedavisinin PAH gelişimini ve aralıklı kladikasyon insidansını azalttığına dair kanıtlar mevcuttur (32).

Ateroskleroz sistemik bir hastalık olduğundan dolayı klinisyenler organ hasarını önlemek amacıyla doğru tedaviyi hastaya sunabilmek için farklı vasküler yapılarıdaki ateroskleroza saptamanın önemini kavramalıdır. 'Sürekli Sağlık için Aterotrombozun Azaltılması' çalışma grubunun açıkladığı üzere kronik KAH'a sahip hastaların büyük bir yüzdesi SVH ve alt ekstremitte PAH'na veya her ikisine birden sahiptir (143). Criqui ve ark. PAH'a sahip hastaların muhtemelen KAH sebebiyle hayatını kaybedeceklerini öne sürmüştür (144).

Her iki çalışma grubumuz arasında, yukarıda sözü geçen ve alt ekstremitte PAH ile ilişkisi olduğu öne sürülen sistemik hastalık/durumların dağılımı açısından farkın bulunmadığı dikkati çekmektedir. Bu durum literatürde yer alan yüksek ölçekli epidemiyolojik çalışmaların bulgularıyla uyumlu olmamakla birlikte, küçük bir hasta grubunun değerlendirildiği çalışmamız için şaşırtıcı değildir. Aksine, bu risk faktörlerine sahip hastaların her iki çalışma grubumuzda da benzer bir şekilde dağılmış olmaları, periodontitisin alt ekstremitte PAH için bir risk faktörü olup olmadığının değerlendirilmesinde klinisyenlere bir avantaj sunmuştur.

Periodontal inflamasyonun aterosklerozla ilişkili olduğuna dair ilk literatür bilgisi yaklaşık 30 yıl öncesine dayanmaktadır (145). Araştırmalar Mİ geçiren Yugoslavya'daki 211 erkek hastanın ağız sağlığını CPITN indeksi kullanmak sureti ile 336 kontrol hastasınıninkiyle karşılaştırmışlar ve Mİ grubunun kontrol grubundan daha kötü bir periodontal sağlığa sahip olduğunu bildirmişlerdir. Takip eden vaka kontrollü çalışmalar da, Mİ ile kötü ağız sağlığı arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir (145-147). Ayrıca kardiyovasküler hastalık risk indikatörlerinin de periodontitise sahip bireylerde yükseldiği gösterilmiştir (36,148). Literatürde yer alan çalışmaların çoğunluğu ateroskleroz ve kötü ağız sağlığı arasında ilişki olduğunu öne sürmüş olsa da (145,149,150-152,145,152) birçok epidemiyolojik çalışma bu tür bir ilişki gösterememiştir (147,153,154). Scannapieco ve ark. 2003 yılında yayınladıkları sistematik derlemede periodontal hastalığın ateroskleroz, Mİ ve kardiyovasküler olaylarla orta derecede ilişkisinin olabileceğini rapor etmişlerdir (6). Meurman ve ark. periodontal hastalığa sahip hastalar arasında kardiyovasküler hastalık riskinin %20 oranında arttığını belirtmişlerdir (156). Khader ve ark. da periodontal enfeksiyonun KVH ve SVH riskini artırdığını fakat yaptıkları bu meta analiz çalışmasının söz konusu hastalıklar ve periodontitis arasındaki güçlü ilişki mevcudiyetine dair herhangi bir kanıt ortaya koymadığını bildirmişlerdir (157). İnsan çalışmalarından elde edilen bu veriler periodontitisin KVH riskini orta derecede fakat istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artırdığını göstermektedir. Beck ve ark. yaşları 52-75 arasında değişen 6017 kişi üzerinde hem klinik KAH (Mİ veya revaskülarizasyon işlemi) hem de subklinik aterosklerozun (B-mod ultrason kullanılarak karotid arteri intima medyasının duvar kalınlığı ölçülmüştür) periodontal parametrelerle olan ilişkisini incelemişlerdir. Araştırmacılar ataşman kaybının yüksek ($\geq 10\%$ bölgede, $>3\text{mm}$ ataşman kaybı) ve diş

kaybının fazla olduğu bireylerde, ataşman kaybının düşük ve diş kaybının az olduğu bireylere göre koroner kalp hastalığı prevalansının yüksek olduğunu bulmuşlar ve bu sonuçların aterom oluşumunun patogenezinde periodontitisin rol oynayabileceğine dair ilk kanıtları sunduğunu öne sürmüşlerdir (158).

Periodontal hastalık ile KAH (87,101,102,104,149,150,151,159,160) ve SVH (150,155,157,161) gibi aterosklerotik hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma olmasına rağmen, periodontal hastalık ile PAH ilişkisini araştıran çok az sayıda çalışma mevcuttur (88,89,108,162,163). Konuyla ilgili ilk çalışma Mendez ve ark.'nın 1030 kişi üzerinde yapmış oldukları çalışmadır. Araştırmacılar aterosklerozun KVH ve periferik damar hastalığı için ortak patofizyolojik mekanizma olmasından yola çıkarak periodontal hastalığın periferik damar hastalığı gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olabileceği hipotezini araştırmışlardır. Periodontal hastalık durumunun sadece radyografik kemik kaybı dikkate alınarak değerlendirildiği çalışmada, periodontal hastalığın kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alındığı çok değişkenli analiz sonucunda PAH için önemli bir bağımsız risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (88). Hung ve ark.'nın yapmış oldukları prospektif çalışmada, KVH olmayan 45136 erkek sağlık çalışanı 12 yıl süresince izlenmiş ve 342'sinde PAH geliştiği saptanmıştır. Araştırmacılar diş kaybı ve periodontal hastalık tanısının sorgulandığı hastanın kendisi tarafından beyan edilen bilgileri içeren anketleri dikkate alarak ağız sağlığı ve PAH arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. 12 yıllık takip esnasında diş kaybına sahip olan veya periodontal hastalık hikayesi bulunan erkeklerin, periodontitisi olmayan veya diş kaybı bulunmayan erkeklere göre anlamlı şekilde daha yüksek PAH riskine sahip oldukları bildirilmiştir. Bununla birlikte araştırmacılar çalışma başlangıcındaki diş sayısı ve PAH arasında bir ilişki bulamamışlardır (89). 2008 yılında yayınlanan 2 çalışma da (162,163) periodontitis ile artmış PAH riski arasında ilişki olduğunu öne sürmüştür; Chen ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada aterosklerotik örneklerde periodontopatik bakterilerin lokalizasyonu ve bu bakterilere karşı oluşan serum İmmun globulin G (IgG) titreleri değerlendirilmiştir. Araştırmacılar PAH'na sahip hastalarda ve kontrol grubunda IL6, TNF α ve IL-1 β 'yı da içeren serum inflamatuvar sitokinleri incelemişlerdir. Çalışmanın sonuçları periodontitis ve artmış PAH riski arasındaki ilişkinin periodontitis hastalarındaki artmış serum sitokin konsantrasyonlarıyla açıklanabileceğini ortaya koymuştur (162). Lu ve ark.'nın 3585 hasta üzerinde yapmış oldukları retrospektif

çalışmada periodontal ataçman kaybı ile PAH arasında ilişkili bulunmuştur (108). Çalışmada CRP seviyesi PAH ve ataçman kaybı ile ilişkili bulunmuş ve bu ilişki periodontal hastalıkların inflamasyonu artırarak periferik arter hastalığına yatkınlık sağlayabileceği şeklinde yorumlanmıştır (108). PAH ve periodontal hastalık arasındaki ilişkinin incelendiği en son çalışma Soto-Barreras ve ark.'nın 30 periferik arter hastası ve 30 kontrol grubu hastası üzerinde yapmış oldukları klinik ve mikrobiyolojik çalışmadır. Araştırmacılar PAH ve periodontitis arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır. Pek çok risk faktörünün kontrol altına alınmasını takiben yapılan istatistiksel analizde ataçman kaybı $\geq 4\text{mm}$ olan hastalarda PAH riskinin 6 kat arttığı gözlenmiştir. Çalışma aynı zamanda PAH'na sahip hastalarda DMFT indeksinin de değerlendirildiği ilk ve tek çalışmadır. Çalışmanın bulguları PAH'na sahip hastaların daha fazla eksik dişe sahip olduklarını ortaya koymuştur (163).

Yukarıda sözü geçen Mendez ve ark. (88), Hung ve ark. (89) ve Lu ve ark.'nın (108) yapmış oldukları çalışmalar PAH ile periodontitis arasındaki ilişkinin incelendiği yüksek popülasyona sahip epidemiyolojik çalışmalardır. Dolayısıyla çalışmamız gerek hasta popülasyonu gerekse de ağız içi periodontal durumun tanımlanmasında kullanılan parametreler açısından bu çalışmalardan farklılık göstermektedir. Şöyle ki, söz konusu çalışmalar çalışmaya katılan bireylerin periodontal durumlarını tam olarak ortaya koymamaktadır; Mendez ve ark. periodontal durumu sadece radyografik kemik kaybını esas alarak değerlendirirken, Lu ve ark. $\geq 3\text{mm}$ ataşman kaybına sahip bölge yüzdesini dikkate almışlardır. Hung ve ark. ise çalışmalarında son iki yılda periodontal hastalık tanısı ve diş kaybı hikayesine dair anket cevaplarından elde edilen verileri kullanmışlardır. Vaka-kontrol olma özelliğini taşıyan çalışmamız birer prospektif kohort çalışma olan Mendez ve Hung'ın çalışmalarından dizayn olarak da farklılık göstermektedir. Bu faktörler göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızın bulgularını yukarıdaki çalışmaların bulgularıyla karşılaştırmak mümkün olmamıştır. Literatür bilgilerimiz dahilinde çalışmamız bulgularını karşılaştırmayabileceğimiz sadece iki çalışma bulunmaktadır (108,162). Çalışmamızın (yaş, sigara, diyabet, hipertansiyon, VKİ kontrol altına alındığında) periodontitisin PAH riskini yaklaşık 6 kat artırdığı (tahmini risk= 5,84 ;%95 güven aralığı=1.55-21.90; p=0.009) bulgusu Chen ve ark. (tahmini risk= 5,45 ;%95 güven aralığı=1.57-18.89; p=0.007) ile Soto-Barreras ve ark.'nın

bulguları (tahmini risk= 8,18 ;%95 güven aralığı=1.21-35.23; p=0.031) ile benzerlik göstermektedir (90,163).

Çalışmamızın DMFT indeksine ait sonuçları literatürdeki tek çalışmanın (163) sonuçları ile benzerlik göstermemektedir. Barreras ve ark. bulgularımızın aksine DMFT indeksinin sadece kayıp diş komponentinin PAH'a sahip bireylerde kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar her ne kadar diş çürüğü ve periodontitisin erişkinlerde diş kaybının sebebi olsalar da, kümülatif diş kaybının sebebini belirlemenin güç olduğunu bildirmişlerdir (10).

Klinik periodontal parametreler (Pİ, Gİ, SK, SCD, KAK) açısından değerlendirildiğinde, PAH'na sahip olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Klinik parametrelere ait verilerin ortalama değerler şeklinde ifade edilmesi sonucu yüksek değerlerin maskelenmesi bu durumdan sorumlu olabilir. Bununla birlikte, lokalize ve generalize periodontitise sahip hasta sayısı ve $\geq 5\text{mm}$ 'den fazla cep derinliğine sahip bölge sayısı bakımından PAH'na sahip hastaların kontrol grubundaki hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksek değerlere sahip oldukları bulgusu periodontal sağlık durumunun test grubunda daha kötü seyrettiğini göstermektedir.

Interlökin-1 β periodontal hastalıkların ilerlemesinde ve inflamatuvar döngüyü tetikleyen önemli bir sitokindir (172). Interlökin-1 β 'nın periodontal hastalıklarda görülen ataçman kaybı ve kemik rezorbsiyonunda önemli görevleri vardır (65). Periodontitisli hastalarda periodontal olarak sağlıklı bireylere göre IL-1 β seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (39). Bazı çalışmalar kronik periodontitise sahip hastaların DOS'larında IL1- β seviyelerinin gingivitisli hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek seyrettiğini öne sürerken (105), bazı araştırmacılar herhangi bir fark bulamamışlardır (166). Söz konusu çalışmalar sistemik olarak sağlıklı hastalarda yapılan çalışmalardır. Çalışma popülasyonumuzun hem lokal hem de sistemik inflamasyon durumunu etkileyen periodontal ve bir ve ya birden fazla sistemik hastalığa sahip bireylerden oluşması DOS ve serum IL1- β seviyelerini iki grup arasında karşılaştırmayı güçleştirmiştir. Çünkü diyabet ve kardiovasküler hastalık gibi sistemik durumların DOS ve serum sitokin seviyeleri üzerine artırıcı etkileri bilinmektedir (173,174). Bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda, IL1- β seviyeleri açısından gingivitisin sık görüldüğü kontrol grubu

ve periodontitisin sık görüldüğü test grubu arasında fark gözlenmediği bulgusu dikkat çekicidir. Bu bulgu PAH'na sahip hastaların incelendiği Chen ve ark.'nın çalışmalarının bulgularıyla uyumludur (90).

Pentraksin-3 hem periodontal hastalıklar hem de aterosklerotik hastalıklar için önemli tanısal ve prognostik değere sahip yeni bir belirteçtir (24,61). Pentraksin-3 sistemik inflamasyonun iyi bir göstergesi olup koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık gibi aterosklerotik istenmeyen olaylarda yükselmektedir. Pentraksin-3'ün, CRP'ye benzer şekilde kardiyovasküler olayların bağımsız bir prediktörü olduğu kabul edilmektedir (107). Periferik dokularda kazanılmış ve doğuştan gelen immunité hücreleri tarafından, inflamatuvar hücrelere, bakteriyel sitotoksinlere ve TLR reseptörlerine yanıt olarak salınır (168). CRP'nin aksine ekstrahepatik salınımı olduğu için hastalık aktivitesinin gerçek bağımsız bir indikatörü olduğuna inanılmaktadır (168,169). PTX3'ün periodontal doku hasarının iyi bir göstergesi olduğu öne sürülmüş ve tüm periodontal klinik parametreler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (24). Lokal salınan bir biyobelirteç olduğu için özellikle DOS'taki seviyelerinin hastalık aktivitesini daha iyi göstereceği düşünülmektedir. Pentraksin-3 yüksekliğinin PAH için de CRP'den daha önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (170). Pentraksin-3 aterosklerotik lezyonlarda nötrofil akümülyasyonuna neden olarak ateroskleroza ilerletebileceği düşünülmektedir (171). Yukarıda sözü geçen çalışmaların sonuçlarından farklı olarak çalışmamızda serum ve DOS PTX3 seviyeleri PAH ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Diğer risk faktörleriyle beraber yüksek serum Hs-CRP seviyelerinin inflamasyonu ve artmış kardiyovasüler hastalık riskini yansıttığı düşünülmektedir (19). C-Reaktif Protein sadece koroner ve serebral damarlardaki riski gösteren bir belirteç değil, aynı zamanda PAH şiddeti ve yaygınlığıyla direkt ilişkili olarak periferik sirkülyasyondaki riski de gösteren bir belirteçtir (161). Barreras ve ark. ile Ridker ve ark. PAH'na sahip hastalarda CRP seviyesinin arttığını bildirmişlerdir (163,164). Periodontitis gibi kronik enfeksiyonla ilişkili inflamasyonun serum CRP seviyelerinde artışa sebep olabileceği ve bu artmış CRP seviyeleri ile aterosklerotik hastalık arasında artmış ilişki olabileceği öne sürülmüştür (164). Tüter ve ark. KAH'na sahip kronik periodontitisli hastalarda sağlıklı kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında serum Hs-CRP seviyelerindeki anlamlı artışa karşılık DOS HsCrp seviyelerinde herhangi bir fark bulamamışlardır (21). Ne serum ne

DOS CRP seviyelerinin PAH'a sahip olan ve olmayan hastalar arasında farklılık göstermediği bulgusu Barreras ve ark. ile Ridker ve ark.'nın bulgularıyla uyumlu değildir. Şöyle ki, çalışmamızda yer alan her iki grupta da serum ve DOS ortalama CRP seviyeleri yüksek bulunmuştur. Her ne kadar periodontitisten etkilenmiş hasta sayısı ve bölge yüzdesi PAH'a sahip hastalarda kontrol grubuna göre yüksek seyretmiş olsa da, periodontal hastalık mevcudiyeti sistemik inflamasyona etki eden tek faktör olarak değerlendirilmemelidir. Yüksek kan basıncı, alkol kullanımı, kronik yorgunluk, trigliserid yüksekliği, insülin direnci, östrojen alımı, diyabet, proteinden zengin beslenmek, uyku bozuklukları ve depresyon gibi sistemik hastalık\durumlar da serum CRP seviyesini yükseltebilir (165).

Çalışmamızda cep derinlikleri ile serum Hs-CRP, IL-1 β ve PTX3 seviyeleri arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir. Cep derinliği periodontal hastalık şiddetinin iyi bir klinik belirleyicisidir (184). Cep derinliğinin artması ile sistemik inflamasyonun düzeyinin arttığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (185,186). Bulgularımız daha önceki çalışmalarla uyumludur(184-186). Periodontal cep derinlikleri artışı ile sistemik inflamasyonun artması çeşitli mekanizmalarla açıklanabilir. Bakteriyel biyofilme karşı kazanılmış ve doğuştan gelen immunité bir yanıt oluşturmaktadır. Konak kaynaklı matrix metalloproteinazlar ve kemik yıkım yolları aktive olarak dişi destekleyen periodontal bağlantı bölgesinde yıkıma sebep olmaktadır. Destrukte olan bölgeye gingival epitel hücreleri göçmekte ve dişin etrafında bir cep oluşturmaktadır. Bu durum bakteriyel biyofilm ve ürünlerinin etkin bir şekilde temizlenmesini engellemekte ve kısır döngü oluşarak hastalık ilerlemektedir. Şiddetli-orta periodontitiste cep yüzey alanı 8-20 cm²' yi bulmaktadır. Bu alan sistemik inflamasyon için önemli bir kaynak oluşturmaktadır (187).

Çalışmamızda serum IL-1 β ve PTX3 düzeyleri arasında kuvvetli, DOS IL-1 β ve PTX3 seviyeleri arasında ise zayıf pozitif ilişki izlenmiştir. Interlökin-1 β PTX3 salınması için önemli bir uyarıcıdır (190). Pentraksin-3 ilk kez IL-1'in indüklediği endotel hücrelerde tespit edilmiştir (190,191). Serum ve DOS'daki IL-1 β -PTX3 ilişkisi bu mekanizma ile açıklanabilir. Çalışmamızın sonuçları Gümüş ve ark.'larının kronik ve agresif periodontitisli hastalarda tükürükte ve serumda IL-1 β ve PTX3 düzeylerini araştırdıkları (190) çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamız periodontal hastalıklar ve PAH arasındaki ilişkinin araştırılmasında DOS'nın kullandığı ve PTX3'ün incelendiği ilk çalışmadır (89,90,91,108,162,163,181-183). Sitokin ve akut faz proteinleri gibi inflamatuvar belirteçlerin ne DOS ne serum seviyeleri PAH'na sahip olan test grubu (periodontitisli hasta sayısı ve etkilenen bölge sayısı kontrol grubuna göre fazla olmasına rağmen) ve kontrol grubu arasında farklılık göstermiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların inflamatuvar duruma etki eden farklı sistemik hastalıklara sahip olmaları ve antiinflamatuvar etki gösteren ilaçlar kullanmaları bu durumu açıklayabilir. Çalışmamızın limitasyonunu oluşturan bu durumu rijit hasta seçim kriterleri ile ortadan kaldırmak mümkün olabilirdi. Ancak Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinden yönlendirilen hastaların büyük çoğunluğunun ileri yaşa ve hali hazırda birden fazla sistemik hastalığa sahip olması ve kullandıkları ilaçların çeşitliliği hasta seçimini güçleştirmiştir. Çalışma grubunda gözlenen bu heterojenite verilerin istatistiksel analizinde (diyabet ve hipertansiyon dışında) faktörlerin kontrol edilmelerini imkansız kılmıştır.

Alt ekstremitte PAH ve periodontitis arasındaki ilişkiyi klinik ve biyokimyasal parametreleri dikkate alınarak incelemeyi amaçladığımız çalışmamızın sonuçları şunlardır:

- Periferik arter hastalığına sahip bireyler, periferik arter hastalığına sahip olmayan bireylerden daha fazla sayıda SCD ≥ 5 mm olan bölgeye sahipti. Periodontitisli hasta sayısı PAH'na sahip olan test grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti.
- Periferik arter hastalığına sahip olan ve olmayan gruplar arasında ne lokal ne sistemik sitokin (IL-1 β) ve akut faz proteinleri (PTX3,Hs-CRP) açısından anlamlı bir fark mevcuttu.
- Serum IL-1 β ve PTX3 arasında kuvvetli pozitif bir ilişki mevcuttur.
- Periodontitis mevcudiyeti, risk faktörleri kontrol altına alındığında PAH riskini 6 kat artırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. 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; 91:914-920
2. Gani DK, Lakshmi D, Krishnan R, Emmadi P. Evaluation of C-reactive protein and interleukin-6 in the peripheral blood of patients with chronic periodontitis. *J Ind Soc Periodontol* 2009;13:69-74.
3. Otomo-Corgel J, Pucher JJ, Rethman MP, Reynolds MA. State of the science: chronic periodontitis and systemic health. *J Evid Based Dent Pract* 2012 ;12:20-28.
4. Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;5:135-141.
5. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, et al. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med* 2006;355:1885-1894.
6. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:54-69.
7. 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;154:830-837
8. Grossi SG, Mealey BL, Rose LF. Effect of periodontal infection on systemic health and well-being. In: *Periodontics- Medicine, Surgery, and Implants*, Ed.: Rose LF, Mealey BL, Genco RJ, Cohen DW. Elsevier Mosby 2004: 846-859.
9. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993;306:688–691
10. Mattila K, Valle MS, Nieminen MS, Valtonen VV, Hietaniemi KL. Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1993;103: 205-211.

11. Mealey BM, Klokkevold PR. Periodontal medicine, In: Carranza's Clinical Periodontology, 9th edition, Ed.: Newman MG, T Akei H, Carranza FA, Saunders, 2002 p.229-244.
12. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: From pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2129-2138.
13. Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868-874.
14. Andersson J, Libby P, Hansson GK. Adaptive immunity and atherosclerosis. *Clin Immunol* 2010; 134:33-46.
15. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med* 2011 7;17:1410-1422.
16. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111:3481-3488.
17. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:C13-8.
18. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem* 2004;279:48487-48490.
19. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347:1557.
20. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: An individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:132-140.
21. Tuter G, Serdar M, Kurtis B, et al. Effects of scaling and root planing and subantimicrobial dose doxycycline on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-8, -13 and serum levels of HsCRP in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2010;81:1132-1139.
22. Lopez R, Baelum V, Hedegaard CJ, Bendtzen K. Serum levels of C-reactive protein in adolescents with periodontitis. *J Periodontol* 2011;82:543-549.

23. Deban L, Russo RC, Sironi M, et al. Regulation of leukocyte recruitment by the long pentraxin PTX3. *Nat Immunol* 2010; 11: 328-334.
24. Pradeep AR, Kathariva R, Raghavendra NM, Sharma A. Levels of pentraxin-3 in gingival crevicular fluid and plasma in periodontal health and disease. *J Periodontol* 2011;82:734–741.
25. Pradeep AR, Kathariya R, Sushmarani R, Sharma A, Raghavendra NM. Risk factors for chronic kidney diseases may include periodontal disease: As estimated by the correlations of plasma pentraxin 3 levels: A case control study. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 829-839
26. Dinarello CA. Interleukin-1, interleukin-1 receptors and IL-1 receptor antagonist, *International Reviews of Immunology* 1998;16; 457- 499.
27. Cavanaugh PF Jr, Meredith MP, Buchanan W, et al. Coordinate production of PGE2 and IL-1 beta in the gingival crevicular fluid of adults with periodontitis: Its relationship to alveolar bone loss and disruption by twice daily treatment with ketorolac tromethamine oral rinse. *J Periodontal Res* 1998;33:75-82.
28. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis – an update. *N Engl J Med* 1986; 314 : 488-500.
29. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362: 801-809.
30. Chi YW, Jaff MR. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2008; 71: 475-489.
31. Zanati SG, Mouraria GG, Matsubara LS, Giannini M, Matsubara BB. Profile of cardiovascular risk factors and mortality in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64:323-326.
32. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45:5-67.
33. Kannel WB, McGee DL. Composite scoring--methods and predictive validity: insights from the Framingham Study. *Health Serv Res* 1987; 22:499-535

34. European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851-2906.
35. Kroger K, Stang A, Kondratieva J, et al. Prevalence of peripheral arterial diseases results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol* 2006;21:279 – 285.
36. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, et al. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:185 – 192.
37. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121–2158.
38. Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E, et al. Risk factors for peripheral arterial disease incidence in persons with diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 2005; 180: 389-397.
39. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481 – 2485
40. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:2890-2909.
41. McDermott MM, Guralnik JM, Tian L, et al. Associations of borderline and low normal ankle-brachial index values with functional decline at 5-year follow-up: the WALCS (Walking and Leg Circulation Study). *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1056 –1062.
42. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology W.B. Saunders's Co, Philadelphia, 2002: p398-402.
43. Flemming TF. Periodontitis. *Ann. Periodontol* 1999;4:32-38.

44. Dye BA, Thornton-Evans G. A brief history of national surveillance efforts for periodontal disease in the United States. *J Periodontol*. 2007;78:1373-1379.
45. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Northwest Dent* 2000;79:31-35
46. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol* 2000. 1997;14:112-143.
47. Baehni P, Tsai CC, McArthur WP, Hammond BF, Taichman NS. Interaction of inflammatory cells and oral microorganisms. VIII. Detection of leukotoxic activity of a plaque-derived gram-negative microorganism. *Infect Immun* 1979;24: 233–243.
48. Kinane DF, Causation and pathogenesis of periodontal disease, *Periodontology* 2000 2001; 25: 8-20.
49. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000 2014; 64:57-80.
50. Fiorellini JP, Ishikawa SO, Kim DM. Gingival inflammation. In: Carranza FA, editor. *Clinical periodontology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006: p355–361.
51. Behl Y, Siqueira M, Ortiz J, et al. Activation of the acquired immune response reduces coupled bone formation in response to a periodontal pathogen. *J Immunol* 2008; 181: 8711–8718 .
52. Pussinen PJ, Mattila K. Periodontal infections and atherosclerosis: mere associations? *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 583–588.
53. Ara T, Kurata K, Hirai K, et al. Human gingival fibroblasts are critical in sustaining inflammation in periodontal disease. *J Periodontal Res* 2009; 44: 21–27.
54. Berglundh T, Donati M. Aspects of adaptive host response in periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 87–107.

55. Fujita Y, Ito H, Sekino S, Numabe Y. Correlations between pentraxin 3 or cytokine levels in gingival crevicular fluid and clinical parameters of chronic periodontitis. *Odontology* 2012;10:215-21.
56. Kinney JS, Morelli T, Oh M, et al. Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression. *J Clin Periodontol* 2014;41:113-20.
57. Bennett JC, Plum F. The acute phase response. *Cecil textbook of Medicine* Edition 20th. Saunders. Philadelphia 1996: p1535-1537.
58. Dye BA, Choudhary K, Shea S, Papapanou PN. Serum antibodies to periodontal pathogens and markers of systemic inflammation. *J Clin Periodontol* 2005;32:1189–1199.
59. Kumar S, Shah S, Budhiraja S, et al. The effect of periodontal treatment on C-reactive protein: A clinical study. *J Nat Sc Biol Med* 2013;4:379-382.
60. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C- reactive protein and related proteins (pentraxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983;34:141–212.
61. Savchenko A, Imamura M, Ohashi R, et al. Expression of pentraxin 3 (PTX3) in human atherosclerotic lesions. *J Pathol* 2008; 215: 48-55.
62. Dinarello CA. The interleukin-1 family: 10 years of discovery, *FASEB J* 1994;8:1314-1325.
63. Yi-June L, Cheing-Meei L, Man-Ying W, Lein-Tuan H, Wei- Kuei C, Interleukin-1 β secreting cells in inflamed gingival tissue of adult periodontitis patients, *Cytokine* 1999;11:626-633.
64. Newton RC. The production of human interleukin-1 beta by blood monocytes, *Prog Biol Clin Res* 1990,349; 217-228.
65. Hazuda DJ, Lee JC, Young PR. The kinetics of interleukin-1 secretion from activated monocytes. Differences between IL-1 α and IL-1 β . *J Biol Chem* 1988;263:8473-8479.

66. Offenbacher S, Barros S, Mendoza L, et al. Changes in gingival crevicular fluid inflammatory mediator levels during the induction and resolution of experimental gingivitis in humans. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 324–333.
67. Uitto VJ . Gingival crevice fluid-an introduction. *Periodontol* 2000 2013;31: 9–11.
68. Delima AJ, Van Dyke TE. Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000 2013;31:55–76.
69. Ozkavaf A, Aras H, Huri CB, et al. Relationship between the quantity of gingival crevicular fluid and clinical periodontal status. *Journal of Oral Science* 2000; 42: 231-238.
70. Griffiths GS, Sterne JA, Wilton JM, Eaton KA, Johnson NW. Associations between volume and flow rate of gingival crevicular fluid and clinical assessments of gingival inflammation in a population of British male adolescents. *Journal of Clinical Periodontology* 1992; 19: 464-470.
71. Rudin HJ, Overdiek HF, Rateitschak KH. Correlation between sulcus fluid rate and clinical and histological inflammation of the marginal gingiva. *Helvetica Odontologica Acta*, 1970;14:21-26.
72. Hancock EB, Cray RJ, O'Leary TJ. The relationship between gingival crevicular fluid and gingival inflammation. A clinical and histologic study. *Journal of Periodontology* 1979; 50:13-19.
73. Giannobile WV, Al-Shammari KF, Sarment DP. Matrix molecules and growth factors as indicators of periodontal disease activity. *Periodontology* 2000 2003;31:125-134.
74. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology* 2000 2003;31:32-42
75. Bartold PM, McCulloch CA, Narayanan AS, Pitaru S. Tissue engineering: a new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology. *Periodontology* 2000 2000;24:253-269.

76. Ogrendik M. Does periodontopathic bacterial infection contribute to the etiopathogenesis of the autoimmune disease rheumatoid arthritis? *Discov Med* 2012;13:349-55.
77. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
78. Harazsthy V, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J. Periodontol* 2000; 71: 1554-1560.
79. Wick G, Schett G, Amberger A, Kleindienst R, Xu Q. Is atherosclerosis an immunologically mediated disease? *Immunol Today*. 1995;16: 27-33.
80. Malthaner SC, Moore S, Mills M, et al. Investigation of the association between angiographically defined coronary artery disease and periodontal disease. *J Periodontol* 2002;73:1169-1176.
81. Leivadaros E, Van Der Velden U, Bizzaro S, et al. A pilot study into measurements of markers of atherosclerosis in periodontitis. *J. Periodontol* 2005; 76: 121-128.
82. Wakai K, Kawamura T, Umemura O, et al. Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease. *J. Clin. Periodontol* 1999; 26: 664-672.
83. Fiehn N, Larsen T, Christiansen N, et al. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *Journal of Periodontology* 2005;76:731–736
84. Choi JI, Chung SW, Kang HS, et al. Epitope mapping of *Porphyromonas gingivalis* heat-shock protein and human heat- shock protein in human atherosclerosis. *Journal of Dental Research* 2004; 83: 936–940.
85. Nethravathy RR, Alamelu S, Arun KV, Kumar TS. Evaluation of circulatory and salivary levels of heat shock protein 60 in periodontal health and disease. *Indian J Dent Res* 2014;25:300-304.
86. Senba T, Kobayashi Y, Inoue K, et al. The association between self-reported periodontitis and coronary heart disease: from MY Health Up Study. *J Occup Health*. 2008;50:283–287.

87. Starkhammar Johansson C, Richter A, et al. Periodontal conditions in patients with coronary heart disease: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2008;35:199–205.
88. Mendez MV, Scott T, LaMorte W, et al. An association between periodontal disease and peripheral vascular disease. *Am J Surg* 1998;176:153–157.
89. Hung H, Willett W, Merchant A, et al. Oral health and peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;107:1152–1157.
90. Chen YW, Umeda M, Nagasawa T, et al. Periodontitis may increase the risk of peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008 ;35:153-158.
91. Bloemenkamp DG, Van den Bosch MA, Mali WP, et al. Novel risk factors for peripheral arterial disease in young women. *Am J Med* 2002;113:462-467.
92. Luoto R, Pekkanen J, Uutela A, Tuomilehto J. Cardiovascular risks and socioeconomic status: differences between men and women in Finland. *J Epidemiol Community Health* 1994;48:348-354.
93. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol* 2005;76:2075-2084.
94. Lösche W, Marshal GJ, Apatzidou DA, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and plasma lipids in patients with destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2005;32:640-644.
95. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003;290:2945-2451.
96. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. 3. Response to local treatment. *Acta Odontol Scand* 1966;24:747-759.
97. Loe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand* 1963;21:533-551.
98. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal* 1975;25: 229–235

99. Greenstein G. Current interpretations of periodontal probing evaluation diagnostic and therapeutic implications. *Compend Contin Educ Dent* 2005;26:381-382.
100. World Health Organization. Oral health surveys – basic methods. 3rd ed. Geneva: WHO; 1987.
101. Tonetti MS, Van Dyke TE; Working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol* 2013;40:S24-S29
102. Lockhart PB, Bolger AK, Papapanou PN, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:2520–2544.
103. Gaziano B, Michael J. "Global burden of cardiovascular disease." *Braunwald's Heart Disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005;p 423-455.
104. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of Periodontology* 2009; 80: 1021–1032.
105. Engebretson SP, Lamster IB, Herrera-Abreu M, et al. The Influence of Interleukin Gene Polymorphism on Expression of Interleukin-1 β and Tumor Necrosis Factor- α in Periodontal Tissue and Gingival Crevicular Fluid. *J Periodontol* 1999;70:567-73.
106. Van Leuven S, Franssen R, Kastelein JJ, et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:3-7.
107. Bonacina F, Baragetti A, Catapano AL, Norata GD. Long pentraxin 3: experimental and clinical relevance in cardiovascular diseases. *Mediators Inflamm* 2013;2013:725102.
108. Lu B, Parker D, Eaton CB. Relationship of periodontal attachment loss to peripheral vascular disease: an analysis of NHANES 1999–2002 data. *Atherosclerosis* 2008;200:199-205

109. Kazamias TM, Gander MP, Franklin DL, Ross J Jr. Blood pressure measurement with Doppler ultrasonic flowmeter. *J Appl Physiol* 1971;30:585-588.
110. Stegall HF, Kardon MB, Kemmerer WT. Indirect measurement of arterial blood pressure by Doppler ultrasonic sphygmomanometry. *J Appl Physiol* 1968; 25:793-798.
111. Laing S, Greenhalgh RM. The detection and progression of asymptomatic peripheral arterial disease. *Br J Surg* 1983;70:628-630.
112. Carter SA. Indirect systolic pressures and pulse waves in arterial occlusive diseases of the lower extremities. *Circulation* 1968;37:624-637.
113. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and Risk Factors for Peripheral Arterial Disease in the United States Results From the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation* 2004;110:738-743.
114. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992;135:331–340.
115. Ingolfsson IO, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Thorgeirsson G, Sigfusson N. A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men 1968–1986: a strong relationship to smoking and serum cholesterol the Reykjavik Study. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1237–1243.
117. Pricea JF, Mowbray PI, Leea AJ, et al. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease; Edinburgh Artery Study, *Eur Heart J* 1999; 20 : 344-353.
118. Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, et al. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation* 1985;71:516–522.

119. Ix JH, Allison MA, Denenberg JO, et al. Novel cardiovascular risk factors do not completely explain the higher prevalence of peripheral arterial disease among African Americans. The San Diego Population Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2347–2354.
120. Ix JH, Katz R, De Boer IH, et al. Association of chronic kidney disease with the spectrum of ankle brachial index: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1176–1184.
121. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993;88:837–845.
122. Makdisse M, Pereira Ada C, Brasil Dde P, et al. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the Hearts of Brazil Project. *Arq Bras Cardiol* 2008;91:370-382.
123. Bowlin SJ, Medalie JH, Flocke SA, et al. Epidemiology of intermittent claudication in middle-aged men. *Am J Epidemiol* 1994;140:418-430.
124. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, et al. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J* 2002;143:961-965.
125. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, et al. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2000;160:2934-2938.
126. Malgor RD, Alalahdab F, Elraiyyah TA, et al. A systematic review of treatment of intermittent claudication in the lower extremities. *J Vasc Surg* 2015;61:54S-73S.
127. Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, et al. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am J Epidemiol* 2001;153:666-672.
128. Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, et al. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1995;38:86-96.

129. Tseng CH. Prevalence and risk factors of peripheral arterial obstructive disease in Taiwanese type 2 diabetic patients. *Angiology* 2003;54:331-338.
130. Criqui MH, Vargas V, Denenberg JO, et al. Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. *Circulation* 2005;112:2703-2707.
131. Golledge J, Cronin O, Iyer V, et al. Body mass index is inversely associated with mortality in patients with peripheral vascular disease. *Atherosclerosis* 2013;229:549-55.
132. Ix JH, Biggs ML, Kizer JR, et al. Association of body mass index with peripheral arterial disease in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol.* 2011;174:1036-1043.
133. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus *Ann Intern Med* 2004;141:421-31.
134. American Diabetes Association. ADA Peripheral arterial disease in people with diabetes *Diabetes Care* 2003; 26:3333-3341.
135. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1996 ;25:1172-1181.
136. Olin JW. Hypertension and peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2005; 10:241-246.
137. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 13–18.
138. Makin A, Lip GY, Silverman S, Beevers DG. Peripheralvascular disease and hypertension: a forgotten association? *J Hum Hypertens* 2002; 15: 447–454.
139. Peach G, Griffin M, Jones KG, Thompson MM, Hinchliffe RJ. Diagnosis and management of peripheral arterial disease. *BMJ* 2012;14;345-347.
140. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol* 1996;25:282–290.

141. Korhonen PE, Syvänen KT, Vesalainen RK, et al. Ankle-brachial index is lower in hypertensive than in normotensive individuals in a cardiovascular risk population. *J Hypertens*. 2009;27:2036-2043.
142. Sentí M, Nogués X, Pedro-Botet J, Rubiés-Prat J, Vidal-Barraquer F. Lipoprotein profile in men with peripheral vascular disease. Role of intermediate density lipoproteins and apoprotein E phenotypes. *Circulation*. 1992;85:30-36.
143. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197–1206.
144. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381–386
145. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989; 25;298:779-781.
146. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen M, Huttunen JK. Dental Infection and the Risk of New Coronary Events: Prospective Study of Patients with Documented Coronary Artery Disease. *Clin Infect Dis* 1995;20:588-592.
147. Mattila KJ. Age, Dental Infections, and Coronary Heart Disease. *J Dent Res* 2000;79:756-760.
148. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, et al. Elevation of Systemic Markers Related to Cardiovascular Diseases in the Peripheral Blood of Periodontitis Patients. *J Periodontol* 2000;71:1528-1534.
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. Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, et al. Periodontal Disease as a Risk Factor for Ischemic Stroke. *Stroke* 2004;35:496-501.
151. Buhlin K, Gustafsson A, Håkansson J, Klinge B. Oral health and cardiovascular disease in Sweden. *J Clin Periodontol*. 2002;29:254-259.
152. Emingil G, Buduneli E, Aliyev A, Akilli A, Atilla G Association between periodontal disease and acute myocardial infarction. *J Periodontol* 2000;71:1882-1886.

153. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, Derouen TA. Examining the link between coronary heart disease and the elimination of chronic dental infections. *J Am Dent Assoc* 2001;132:883-889.
154. Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, Hennekens CH, Christen WG. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:445-50.
155. Lafon A, Pereira B, Dufour T, et al. Periodontal disease and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Neurol* 2014 ;21:1155-1161,
156. Meruman JH, Sanz M, Janket SJ. Oral health, atherosclerosis and cardiovascular disease *Orit Rev Oral Biol Med* 2004;15:403-413.
157. Khader YS, Albashaireh ZS, Alomari MA. Periodontal disease and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases a meta-analysis. *J Periodontal* 2004;75:1046-1053.
158. Beck JD, Elter JR, Heiss G, et al. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1816-1822.
159. Bal MV, Olgun A, Abaslı D. The effect of nonsurgical periodontal treatment on serum and saliva chitotriosidase activities in patients with periodontitis and coronary artery disease. *Ther Clin Risk Manag* 2014;30;11:53-58.
160. Amabile N, Susini G, Pettenati-Soubayroux I, et al. Severity of periodontal disease correlates to inflammatory systemic status and independently predicts the presence and angiographic extent of stable coronary artery disease. *J Intern Med.* 2008;263:644–652.
161. De Haro J, Acin F, Medina FJ, Lopez-Quintana A, March JR. Relationship Between the Plasma Concentration of C-Reactive Protein and Severity of Peripheral Arterial Disease. *Clin Med Cardiol* 2008;23:1-7.
162. Morrison HI, Ellison LF, Taylor GW. Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cere-brovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* 1999;6: 7-11.

163. Soto-Barreras U, Olvera-Rubio JO, Loyola-Rodriguez JP, et al. Peripheral arterial disease associated with caries and periodontal disease. *J Periodontol*. 2013 ;84:486-494
164. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma Concentration of C-Reactive Protein and Risk of Developing Peripheral Vascular Disease. *Circulation* 1998;97:425-428.
165. Graziani F, Cei S, Tonetti M, et al. Systemic inflammation following non-surgical and surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2010;37:848–854.
166. Becerik S, Öztürk VÖ, Atmaca H, Atilla G, Emingil G. Gingival crevicular fluid and plasma acute-phase cytokine levels in different periodontal diseases. *J Periodontol* 2012;83:1304-1313.
167. Garcia RI, Nunn ME, Vokonas PS. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Ann Periodontol* 2001;6:71-77.
168. Kathariya R, Jain H, Gujar D, et al. Pentraxins as Key Disease Markers for Periodontal Diagnosis. *Disease markers* 2013;34:143-151.
169. Fazzini F, Peri G, Doni A, et al. PTX3 in small-vessel vasculitides: An independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2841-2850.
170. Zhou Y, Ni Z, Zhang J, et al. Plasma pentraxin 3 may be a better marker of peripheral artery disease in hemodialysis patients than C-reactive protein. *Vascular Medicine* 2013;18: 85-91.
171. Gustin C, Delaive E, Dieu M. Upregulation of pentraxin-3 in human endothelial cells after lysophosphatidic acid exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 491–497.
172. Howells GL. Cytokine networks in destructive periodontal disease. *Oral Dis* 1995;1:266-270.
173. Hasdai D, Scheinowitz M, Leibovitz E, et al. Increased serum concentrations of interleukin-11 in patients with coronary artery disease. *Heart* 1996;76:24-28.

174. Galea J, Armstrong J, Gadsdon P, et al. Interleukin-1 beta in coronary arteries of patients with ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1000-1006.
175. Bansal T, Pandey A, D D, Asthana AK. C-reactive protein (CRP) and its association with periodontal disease: A brief review. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: 21-24.
176. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:3-10.
177. Armitage GC. Periodontal diseases: diagnosis. *Ann Periodontol* 1996;1:37–215.
178. Liu CM, Hou LT, Wong MY, Rossomando EF. Relationships between clinical parameters, interleukin 1B and histopathologic findings of gingival tissue in periodontitis patients. *Cytokine* 1996;8:161–167.
179. Bäck M, Airila-Månsson S, Jogestrand T, Söder B, Söder PO. Increased leukotriene concentrations in gingival crevicular fluid from subjects with periodontal disease and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2007;193:389-394.
180. Emingil G, Cinarcik S, Baylas H, Coker I, Hüseyinov A. Levels of leukotriene B4 in gingival crevicular fluid and gingival tissue in specific periodontal diseases. *J Periodontol* 2001;72:1025-1031
181. Shanker J, Setty P, Arvind P. Relationship between periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis*, peripheral vascular resistance markers and coronary artery disease in Asian Indians. *Thrombosis research* 2013; 132: 8-14.
182. Kinane DF, Lowe GD. How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease. *Periodontol* 2000 2000;23:121-126.
183. Figuero E, Lindahl C, Marín MJ, et al. Quantification of Periodontal Pathogens in Vascular, Blood, and Subgingival Samples From Patients With Peripheral Arterial Disease or Abdominal Aortic Aneurysms. *Journal of periodontology* 2014; 85: 1182-1193.

184. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Scores of plaque, bleeding, suppuration and probing depth to predict probing attachment loss. 5 years of observation following nonsurgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 102–107.
185. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol* 2005;40:87–95.
186. Craig RG, Yip JK, So MK, et al. Relationship of destructive periodontal diseases to the acute phase response. *J Periodontol* 2003;74:1005–1014.
187. Hujoel PP, White BA, Garcia RI, Listgarten MA. The dentogingival epithelial surface area revisited. *J Periodontal Res* 2001;36:48–55.
188. Malaponte G, Libra M, Bevelacqua Y, et al. Inflammatory status in patients with chronic renal failure: the role of PTX3 and pro-inflammatory cytokines. *Int J Mol Med* 2007;20:471-481.
189. Grigoriadou ME, Koutayas SO, Madianos PN, Strub JR. Interleukin-1 as a genetic marker for periodontitis: review of the literature. *Quintessence international* 2010; 41:517-525.
190. Gümüş P, Nizam N, Nalbantsoy A, et al. Saliva and Serum Levels of Pentraxin-3 and Interleukin-1 β in Generalized Aggressive or Chronic Periodontitis. *Journal of periodontology* 2014; 85: 40-46.
191. Breviario F, d'Aniello EM, Golay J, et al. Interleukin-1- inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem* 1992;267:22190-22197.

EKLER

EK-1: ETİK KURUL KARARI



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
 Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 96681246/ 187
 Konu :

13.06.2014

Sayın *Doç.Dr. Baran Arzu Altın*
Dış Hekimliği Fakültesi

Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 06.06.2014 tarihinde yapılan toplantıda çalışmanız ile ilgili alınan Etik Kurul Kararı ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

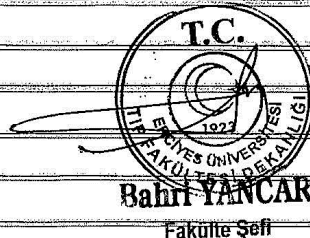
[Signature]
Prof.Dr. Ruhan DÜŞÜNSEL
 Etik Kurul Başkanı

Eki: adet

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU					
ETİK KURULUN ADI		: ERCİYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU			
AÇIK ADRES		: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Malıkgazi/KAYSERİ			
TELEFON		: 0 352 437 40 10 - 11			
FAXS		: 0 352 437 52 88			
E-POSTA		: byancar@erciyes.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Alt ekstremité periferik arter hastalığına sahip bireylerde dış etil oluşu sıvısı/ sorum pentraxin-3/ Interlokin-1β seviyeleri ve periodontal sağlık arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Doç.Dr. Banu Arzu Alkan		
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI		Periodontoloji		
	KOORDİNATÖRÜN UNVANI/ADI/SOYADI		Doç.Dr. Banu Arzu Alkan		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ		Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi/Kayseri		
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMCİLCİSİ				
	ARAŞTIRMA FAZI		FAZ 1 ☐ FAZ 2 ☐ FAZ 3 ☐ FAZ 4 ☐		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ		Yeni Bir Endikasyon ☐ Yüksek Doz Araştırması ☐ Diğer İse Belirtiliniz ☒ Doktora Tezi		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEKMERKEZ ☒ ÇOKMERKEZ ☐ ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarhi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI	Açıklama			
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐			
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	HASTA KARTI/GÜNÜKLERİ	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
SONUÇ RAPORU	☐				

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ruhan DÜŞÜNSEL
İmza:

ASLI GIBİDİR



Bahri YANCAR
Fakülte Şefi

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	
	DİĞER	



KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2014/345	Karar Tarihi : 06.06.2014
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştireceği klinik araştırma etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
---------------	--

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI : Prof. Dr. Ruhan DÜŞÜNSEL

ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı / Adı Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (%)	İmza
Prof. Dr. Ruhan DÜŞÜNSEL	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Sami AYDOĞAN	Fizyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Kerem YILDIZ	Anest. ve Rean.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Salih KUK	Tıbbi Parazitoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Kemal DENİZ	Patoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Musa KARAKÜKÇÜ	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hüseyin ARINC	Kardiyoloji	Kayseri Eğitim Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Erdem KILIÇ	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	E.Ü. Diş Hek. Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Aydın ÜNAL	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yard. Doç. Dr. Afra YILDIRIM	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yard. Doç. Dr. Zafer SEZER	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yard. Doç. Dr. Ferhan ELMALI	Biyoistatistik	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Av. Zafer Tuğrul SARIASLAN	Avukat	Hukuk Müşaviri	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Ecz. Sükran TERZİ	Eczacı	Serbest Eczacı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Serkan KARACA	Sivil Üye	Öğretmen	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ruhan DÜŞÜNSEL
İmza:

EK-2: GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

ALT EKSTREMİTE PERİFERİK ARTER HASTALIĞINA SAHİP BİREYLERDE DİŞ ETİ OLUĞU SIVISI/ PERİODONTAL SAĞLIK ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ SERUM PENTRAXİN-3/İTERLÖKİN-1B SEVİYELERİ VE İSİMLİ ÇALIŞMANIN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Alt ekstremitte periferik arter hastalığı ve dişeti hastalığı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “**Alt ekstremitte periferik arter hastalığına sahip bireylerde diş eti oluğu sıvısı/ serum pentraxin-3 / interlökin-1β seviyeleri ve periodontal sağlık arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi**”dir.

Sizi de bu çalışmaya dahil etmek istiyoruz fakat araştırmaya dahil olup olmamakta tamamen serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya dahil olmak isterseniz formu imzalayınız.

Bizim çalışmamızda periferik arter hastalığına sahip olan hastalarda dişeti sağlık durumu incelenecektir. Bu sayede periferik arter hastalığı ve dişeti hastalıkları arasında bir ilişki tespit edilirse, her iki hastalığın tedavisi de birbiri üzerine olumlu etki edebilecektir. Bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz ERÜ Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı’nda görev yapan Prof. Dr. Yiğit Akçalı tarafından muayene edilecek, periferik arter hastalığı ile ilgili bulgularınız kaydedilecek ve tedaviniz yapılacaktır. Daha sonra ERÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD.’da görev yapan Diş Hekimi Merve Ünlü Çalapkorur dişeti muayenenizi yapacak, dişeti kayıtlarınızı alacak ve dişeti tedavinizi tamamlayacaktır.

Bu çalışmaya katılımınız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Bu çalışmaya dahil olursanız size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde sizin tedavinizde herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Diş Hekimi Merve Ünlü Çalapkorur tarafından Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji ve Tıp fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dallarında gerçekleştirilecek tıbbi bir araştırmada yer almam konusunda araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı.

Eğer bu araştırmaya katılmaya karar verirsem hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan ayrılabilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çıkacağımı önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim*) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunu yaşamam durumunda, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak parasal bir yük altına da girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte Diş Hekimi Merve Ünlü Çalapkorur'u, 0 352 207 66 66 (iş) veya 0 507 245 13 16 (cep) no'lu telefonlardan arayabileceğimi ve Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'ndaki adresinden kendisine ulaşabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer araştırmaya katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımında ve hekim ile olan ilişkilerimize herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer almaya karar verdim. Bu konuda yapılan daveti rızamla kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme Tanığı

Adı, Soyadı, Ünvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile Görüşen Hekim

Adı, Soyadı: Merve Ünlü Çalapkorur

Adres: ERU Diş Hek Fak Kayseri

Tel: 0536 3221000

İmza:

EK 3. HASTA DEĞERLENDİRME FORMLARI**FORM I: PERİFERİK ARTER HASTALIĞI DEĞERLENDİRME FORMU****Hasta No:****Dosya No:****Adı Soyadı:****Tarih:...../...../.....****Hastaneye Yatış Tanısı:****Yaş:****Cinsiyet : () Erkek () Kadın****Eğitim:****Meslek:****Hasta Öyküsü:**

Diyabetes mellitus : ()

Hipertansiyon : ()

Hiperlipidemi : ()

Serebrovasküler olay : ()

Senkop : ()

Kalp hastalığı : ()

Kalp yetmezliği : ()

Aritmi : ()

Miyokart enfarktüsü : ()

KOAHA : ()

Venöz tromboembolizm : ()

Geçirilmiş Operasyon : ()

Diğerleri :

Risk Faktörleri:

Sigara kullanımı : () yıl / paket / gün

Alkol kullanımı : ()

Yaşam tarzı :

Obezite (BKE) : Ağırlık (kg): Boy (m)²

İlaç kullanımı : ()

Alerji : ()

Aile Öyküsü:

Diyabetes mellitus : ()
 Hipertansiyon : ()
 Serebrovasküler hastalık : ()
 Periferik damar hastalığı : ()
 Kalp hastalığı : ()

Fizik muayane bulguları:

KB: / mmHg KH:/dk. Beden ısısı:°C
 Boy: cm Ağırlık: kg
 Genel durum :
 Baş Boyun :
 Kalp :
 EKG :
 Solunum sistemi :
 Abdominal :
 Nörolojik :
 Ekstremiteler :

Arteriyel	SAĞ	SOL
Ağrı : Klodikasyon () Dinlenme ağrısı ().....		
Dermatolojik/trofik değişiklikler ().....		
İskemik ülserler ()		
Kangren ()		
Akut iskemik görünüm ()		
Nabızsızlık () Palor () Poikilotermi () Parezi () Paralizi ()		
Nabızlar Femoral arter : Var () Yok ()		
Popliteal arter: Var () Yok ()		
Posterior tibial arter: Var () Yok ()		
Dorsal pedal arter: Var () Yok ()		

FORM II: MODİFİYE ROSE KLADİKASYO ANKET FORMU

1. Yürümekle bacaklarınızda ağrı oluyor mu?

☐ Evet

☐ Hayır

2. Hareketsiz durduğunuzda veya oturduğunuzda bu ağrı oluyor mu?

☐ Evet

☐ Hayır

3. Bacağınızın hangi kısmında ağrıyı hissediyorsunuz?

☐ Baldır

☐ Diğer

4. Bu ağrı yokuş yukarı veya hızlı yürüdüğünüzde mi oluyor?

☐ Evet

☐ Hayır

5. Bu ağrı olağan bir tempoda aynı seviyede yürümekle mi ortaya çıkıyor?

☐ Evet

☐ Hayır

6. Yürürken ağrı başladığında ne yapıyorsunuz?

☐ Durmak veya yavaşlamak ☐ Devam etmek

7. Hareketsiz durduğunuzda ağrı ne oluyor?

☐ Geçiyor

☐ Geçmiyor

8. Hareketsiz durduğunuzda ağrı kayboluyorsa; ne kadar sürede kayboluyor?

☐ <10 dakika

☐ >10 dakika

FORM III: AYAK BİLEĞİ–BRAKİYAL İNDEKS FORMU

		SAĞ	SOL
Ayak bileği nabızları	Posterior tibial arter		
	Dorsalis pedis arter		
Brakiyal nabız	Brakiyal arter		
Ayakbileği-brakiyal indeks (ABI)	Taraf		
	Kabul edilen		

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Merve Ünlü ÇALAPKORUR

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 01.08.1987\KAYSERİ

Medeni Durumu: Evli

Tel: + 90 507 245 13 16

Fax:

Email: merveunlu@hotmail.com

Yazışma Adresi: Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD 38039

Talas/KAYSERİ

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2009
Lise	Nuh Mehmet Baldöktü Anadolu Lisesi	2004

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2010- Halen	ERÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD	Araştırma görevlisi
2009-2010	Özel Diş Hekimliği	Diş Hekimi

YABANCI DİL

İngilizce