



1993

T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK PERİODONTİTİS İLE SERUM C-REAKTİF PROTEİN
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Latif Kıvanç SAVAŞAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Şule BULUT

Proje numarası: D-KA05/02

Ankara, 2006

T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Periodontoloji Dalında Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:18/01/2007

“Kronik Periodontitis ile Serum C-Reaktif Protein (CRP) Düzeyleri arasındaki ilişkinin İncelenmesi”

TEZ DANIŞMANI: DOÇ.DR.ŞULE BULUT

TEZ JÜRİSİ ÜYELERİ

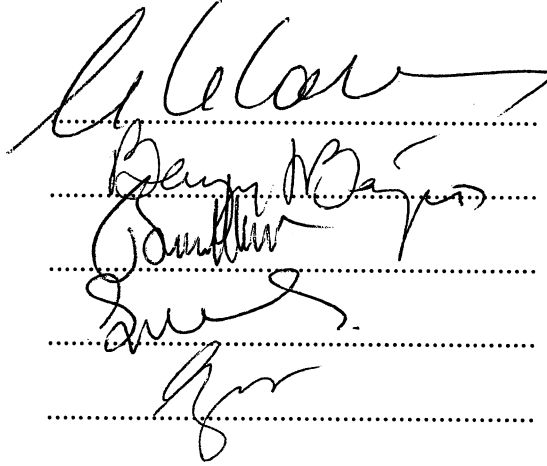
Prof.Dr. Sina Uçkan

DoçDr.Beyazıt Bağcı

Doç.Dr.Bülent Kurtiş

Doç.Dr.Şule Bulut

Yrd.Doç.Dr.E.Elif Aladdinoğlu



ONAY:Bu tez Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Yönetim Kurulu'nun .../.../..... tarih SABE /2007/ sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Rengin Erdal
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŐEKKÜR

Doktora eğitimim süresince ve özellikle tez çalıőmalarımda bilgi ve yardımlarını esirgemeyen, sevgi ve hoőgörüsü ile her konuda daima bana destek olan değerli hocam,

Sayın Doç. Dr. Şule BULUT'a,

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve sevgilerini, hoőgörüleriyile benimle paylaőan Sayın Hocalarım,

Prof Dr. Kenan ARAZ'a,

Prof. Dr. Sina UÇKAN'a,

Doç. Dr. Bayazıt BAĞCI'ya,

Doç. Dr. Bülent KURTİŞ

Doç. Dr. Emine Alaaddinoğlu'na,

Sevgileri ve yardımlaőma duygularıyla her zaman yanımda olan tüm arkadaşlarıma

en derin saygı, minnet ve teőekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Kalp ve damar hastalıklarının başlıca nedeni olan ateroskleroz, arterlerin tunica intimalarında başlar, lümenlerinin daralmalarıyla devam eder ve tıkanmalarıyla son bulur. Oluşumu oldukça erken yaşlarda başlayabilir ve yaşam süresince yavaş olarak gelişir. Bu süreçte, aterosklerozun oluşma ve ilerleme hızına bağlı olarak kalp ve damar hastalıkları ve belirtileri görülür. Kalp ve damar hastalıkları bir çok toplumda genel mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir ve bu oranlar gittikçe de artmaktadır. Bu nedenle kalp ve damar hastalıklarının risk faktörlerinin iyi bilinmesi ve belirli zaman aralıklarıyla kontrollerinin yapılması önem kazanmaktadır. Bu risk faktörlerinden birisi de, bir akut faz reaktanı olan C-reaktif proteindir. İnflamatuvar hastalıklar sırasında kan düzeyleri yükselmektedir. Periodontitis gelişiminde mikrobiyal dental plağın rol aldığı, diş destek dokularında görülen, ataçman ve alveolar kemik kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Kronik periodontitis sıklıkla erişkinlerde görülen, yavaş ilerleyen, az miktarda kemik harabiyetiyle süren ve dönemsel aktif fazlarla devam eden bir periodontal hastalık tipidir. Bu çalışmada amaç, sistemik bir hastalığı bulunmadığı saptanan kronik periodontitisli hastalarda C-reaktif protein ile diğer biyokimyasal ve hematolojik parametre düzeylerinin ölçümü ve değerlendirilmesidir. Çalışma 55 erkek bireyden oluşturuldu. Alınan anamnez ve yapılan ağız içi ölçümlerle bireylerin genel sağlık durumları ve periodontal hastalık dereceleri saptandı. Biyokimyasal ve hematolojik parametreler alınan kan örneklerinde ölçüldü. Periodontal parametreler olan cep derinlikleri, gingival indeks ve ataçman kayıp ölçümleri özellikle C-reaktif protein değerleri başta olmak üzere, serum düzeyleri ölçülen diğer parametrelerle karşılaştırıldı ve ilişkilendirildi. Sonuçlar istatistiksel analizlerle incelendi. Cep derinliği ($r=0.569$ $p<0.001$), ataçman kaybı ($r=0.555$ $p<0.001$) ve gingival indeks ($r=0.331$ $p<0.05$) ile C-reaktif protein arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak pozitif yönde ve yüksek düzeyde anlamlı olduğu görüldü. Benzer anlamlı ilişkiler ataçman kayıpları ile artmış LDL-kolesterol düzeyleri ($p<0.05$) ve eritrosit sayımları (MCH ve MCV; $p<0.05$, $p<0.001$) arasında bulundu. Sonuç olarak, kalp ve damar hastalıklarının önemli risk faktörü olan C-reaktif protein ve LDL-kolesterol serum düzeylerinin bu çalışma modelinde kronik periodontitis ile pozitif yönde ve yüksek düzeyde anlamlı ilişkisi bulunabileceği, yeni bilgiler, yeni çalışmalar ve bulunabilecek yeni yöntemlerle konunun daha detaylı olarak incelenebileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Kronik periodontitis, C-reaktif protein.

ABSTRACT

Atherosclerosis is the major cause of cardiovascular diseases. Its formation takes place in the tunica intima of the arteries, resulting with their constriction and obstruction. Formation begins in the early ages and continues during life-long. In this course, onset of the cardiovascular disease depends on the progression and quantity of the atherosclerosis. In many communities, cardiovascular diseases are the major and the increasing cause of the general mortality and morbidity. Because of this reason, the screening of cardiovascular diseases's risk factors is becoming more important in cardiovascular health or diseases. One of these factors is C-reactive protein, an acute phase reactant involving in the inflammation process. Periodontitis is an inflammatory disease characterized with attachment and bone loss. Chronic periodontitis is the long duration type of periodontitis with random flare ups. Because of the long duration of inflammation, its relations with cardiovascular disease are important. The aim of this study is to investigate the relations of periodontal status between the cardiovascular risk factors, serum C-reactive protein and other biochemical parameters in patients with normal general health. 55 healthy men were included in this study. The detailed anamnesis and general examination of the mouth determination of the pathologies and measurements of the periodontal parameters, attachment loss and gingival index were determined. Blood samples were taken for biochemical and hematological parameters measurements. The results were investigated with adequate statistical tests. Statistical evidences indicated that the relationship between attachment loss values and the serum C-reactive protein levels ($r=0.555$, $p<0.001$), was highly significant. The relation between gingival index and the C-reactive protein values was ($r=0.331$, $p<0.014$). The conclusion in this study is that C-reactive protein levels, the risk factor of cardiovascular diseases were highly significant related to chronic periodontitis. As a result in this study model, the important risk factors of cardiovascular heart diseases which are C-reactive protein and LDL-cholesterol might be positively and highly correlated to chronic periodontitis. With new study models and emerging technologies this issue should be investigated more intensively.

Key words: chronic periodontitis, C-reactive protein

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|--|-------|
| Özet | iii |
| İngilizce Özet | iv |
| İçindekiler Dizini | v |
| Kısaltmalar ve Simgeler Dizini | vii |
| Şekiller | viii |
| Tablolar | ix |
| Grafikler | x |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Ateroskleroz | 3 |
| 2.2. Kalp ve Damar Hastalıkları | 7 |
| 2.3. Kalp ve Damar Hastalıkları Risk Faktörleri | 7 |
| 2.3.1 Ailede Koroner Kalp Hastalığı Öyküsü bulunması | 9 |
| 2.3.2. Sigara Kullanımı | 9 |
| 2.3.3. Yaş ve Cinsiyet | 10 |
| 2.3.4. Hipertansiyon | 10 |
| 2.3.5. Diabetes mellitus | 11 |
| 2.3.6. Dislipidemi | 12 |
| 2.3.7. Kondisyonel Risk Faktörleri | 13 |
| 2.3.8. Predispozan Risk Faktörleri | 15 |
| 2.4. C-reaktif Protein (CRP) | 17 |
| 2.4.1. CRP'nin Yapısı | 18 |

| | |
|--|----|
| 2.4.2.CRP ve Sağlık Durumu | 19 |
| 2.4.2.CRP ve İnflamasyon | 20 |
| 2.4.3. CRP'in Kliniği | 21 |
| 2.4.4. CRP'in Fonksiyonu | 21 |
| 2.5. Periodontitis | 22 |
| 2.5.1.Kronik Periodontitis | 23 |
| 2.5.2.Kronik Periodontitisin Klinik Özellikleri | 24 |
| 2.6. Kalp ve damar hastalıkları ile periodontitis ilişkisi | 24 |
| 3. HASTALAR ve YÖNTEM | 29 |
| 3.1. Çalışma Grubu. | 29 |
| 3.2. Klinik Değerlendirme | 29 |
| 3.2.1 Anamnez Formu | 30 |
| 3.2.2. Periodontal Değerlendirme | 30 |
| 3.2.3 Biyokimyasal ve Hematolojik Değerlendirme | 31 |
| 3.3. İstatistiksel Analiz | 32 |
| 4. BULGULAR | 34 |
| 5. TARTIŞMA | 48 |
| 6. SONUÇLAR | 63 |
| 7. KAYNAKLAR | 64 |
| 8. EKLER | 78 |
| 8.1. Ek-1 (Anamnez Formu) | 78 |
| 8.2. Ek-2 (Biyokimya ve Hematoloji İstek Formu) | 79 |
| 8.3. Ek-3 (Periodontal İndeks Formu) | 80 |

KISALTMALAR ve SİMGELER

ICAM-1: Hücre İçi Adezyon Molekülü

ELAM-1: Endotelyal Lökosit Adezyon Molekülü-1

CMV: Cytomegalovirüs

NO: Nitrik Oksit

PAF: Platelet Aktivasyon Faktörü

PAİ-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1

PMNL: Polimorfonükleer Lökosit

C3, C4: Kompleman 3, Kompleman 4

IL-1, IL-6: İnterlökin-1, İnterlökin-6

TNF: Tümör Nekroz Faktör

PGE: Prostaglandin E

CETP: *Cholesterol-ester Tranfer Protein* (Kolesterol-ester Transfer Protein)

ACTH: *Adeno Cortico Tropic Hormone* (Adeno Kortiko Tropik Hormon)

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

CRP: C-reaktif Protein

EDRF: *Endothelium-Derived Relaxing Factor* (Endotel Kökenli Gevşetici Faktör)

LDL: *Low-Density Lipoprotein* (Düşük Yoğunluk Lipoprotein)

HDL: *High-Density Lipoprotein* (Yüksek Yoğunluk Lipoprotein)

KKH: Koroner Kalp Hastalığı

KDH: Kalp ve Damar Hastalığı

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

CPITN: *Community Periodontal Index of Treatment Needs* (Toplum Periodontal İndeksine göre Tedavi İhtiyaçları)

ŞEKİLLER

| | Sayfa |
|---|-------|
| Şekil 2.1.1. Aterosklerozun Yaşam Süresince Arterler İçindeki Gelişimi | 3 |
| Şekil 2.1.2 LDL-kolesterolün Yapısı | 4 |
| Şekil 2.1.3. LDL'nin Arter Endotelinden T. İntimaya Penetrasyonu ve Birikimi | 6 |
| Şekil 2.1.4. LDL'nin T. İntimada Oksidasyonu ve Monositlerin Bölgeye Migrasyonu | 6 |
| Şekil 2.1.5. Makrofajların Köpük Hücrelerine Dönüşümü - Yağlı Çizgilenme | 6 |
| Şekil 2.1.6. T. İntimada Oluşan Fibröz Plak - Arter Lümeninde Daralmanın Artışı | 6 |
| Şekil 2.4.1 CRP Pentamerik Yapısı ve Hücre Zarına Bağlanma Alanı | 19 |
| Şekil 2.4.2 CRP'nin Enflamatuvar Süreçteki Görevleri | 22 |

TABLolar

| | Sayfa |
|---|-------|
| Tablo 2.3.1. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Risk Faktörleri | 8 |
| Tablo 2.3.2. Türk, Alman ve Amerikan Toplumları Serum Lipid Düzeyleri | 13 |
| Tablo 2.3.3. Vücut Kitle İndeksi Sınıflaması | 16 |
| Tablo 2.4.1. Akut Faz Cevapta Serum Düzeyleri Yükselen Proteinler | 18 |
| Tablo 2.4.2. Değişik Yaşlarda CRP Düzeyleri | 19 |
| Tablo 4.1.1. Çalışma Grubu Demografik İnceleme Sonuçları, Özellikleri (n=55) | 34 |
| Tablo 4.1.2. Çalışma Grubu Periodontal Parametleri Dağılımı (n=55) | 34 |
| Tablo 4.1.3. Çalışma Grubu Biyokimyasal Test Sonuçları, Özellikleri (n=55) | 35 |
| Tablo 4.1.4. Çalışma Grubu Hematolojik Test Sonuçları, Özellikleri (n=55) | 36 |
| Tablo 4.2.1. Ataçman Kayıpları - Demografik İnceleme Sonuçları Karşılaştırılması | 37 |
| Tablo 4.2.2. Ataçman Kayıpları - Periodontal Ölçüm Sonuçları Karşılaştırılması | 38 |
| Tablo 4.2.3. Ataçman Kayıpları - Biyokimyasal Test Sonuçları Karşılaştırılması | 39 |
| Tablo 4.2.4. Ataçman Kayıpları - Hematolojik Test Sonuçları Karşılaştırılması | 40 |
| Tablo 4.3.1. Ataçman Kayıpları - CRP ve Tüm Değişkenler Korelasyonu | 40 |
| Tablo 4.3.2. Ataçman Kayıpları - CRP ve Periodontal Ölçümler Korelasyonu | 41 |
| Tablo 4.3.3. Ataçman Kayıpları - CRP ve Biyokimyasal Parametreler Korelasyonu | 42 |

| | |
|---|----|
| Tablo 4.3.4. Ataçman Kayıpları - CRP ve Hematolojik Parametreler Korelasyonu | 43 |
| Tablo 4.4. CRP Grupları - Cep Derinliği Ortalamaları | 44 |
| Tablo 4.5. CRP Grupları - Gingival İndeks Ortalamaları | 44 |
| Tablo 4.6. CRP Grupları - Ataçman Kaybı Ortalamaları | 44 |
| Tablo 4.7. Odds Oranları | 45 |

GRAFİKLER

| | |
|--|----|
| Grafik 2.2.1 Avrupa Ülkelerinde, 45 - 75 Yaş Tüm Bireylerde 1/100000 KKH Mortalitetleri | 7 |
| Grafik 2.4.1. İnflamasyon Sırasında Serum Protein Düzeylerindeki Değişim | 20 |
| Grafik 4.1. CRP ve Cep Derinliği Verilerine Ait Saçılım Grafiği | 46 |
| Grafik 4.2. CRP ve Gingival İndeks Verilerine Ait Saçılım Grafiği | 47 |
| Grafik 4.3. CRP ve Ataçman Kaybı verileri Saçılım Grafiği | 47 |

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Son dönemlerde çeşitli toplumlar üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, kalp ve damar sistemi hastalıklarının genel mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedeni olduğu bildirilmektedir (1). Bu bağlamda Kalp ve Damar Hastalıklarının (KDH) patogenezi günümüzde araştırmalarından biridir.

KDH oluşumunda, arter duvarlarında gelişen ve gelişim miktarı ile hızının çeşitli risk faktörlerinin etkisinde olan ateroskleroz sorumludur (8). Günümüzde kabul edilmiş bir çok risk faktörü bulunmakta ve bu risk faktörlerinin birbiri ile olan ilişkileri KDH kontrolü açısından önem kazanmaktadır. Bu risk faktörleri içinde yer alan kronik infeksiyonların KDH'a olası etkileri bir çok çalışmada araştırılmıştır (95-98).

Periodontitis, infeksiyon etkisiyle organizmanın gösterdiği inflamasyon sürecinde diş destek dokularının yıkılması ve bu yolla diş kayıplarına neden olan bir hastalıktır (94). Periodontal hastalıklarda bakteriler hastalığı başlatan ve yöneten güçlerdir. Periodontal cep oluşumu, konak savunma mekanizmasının bakterilerin varlık ve aktivitelerine karşı olan cevaplara bağlı olarak meydana gelir.

Periodontitis patogenezi, KDH ile ilişkilendirilmesi açısından önem taşımaktadır. Bakteriler, toksinleri ve inflamatuvar ürünler kanın yapısı ve damar endoteli üzerinde etkili olabilir (108). Lokal infeksiyonlar birden fazla mekanizma ile aterogeneze yol açabilirler. Arter duvarını direkt olarak etkileyerek endotel hasarına, intimada hiperlipidemiye, düz kas hücre proliferasyonuna ve sitokinlerin uyarılmasına neden olabilirler (109).

Özellikle son on yılda yapılan çalışmalar incelendiğinde, mikroorganizmalar ile KDH arasında ilişki kuran araştırmaların çokluğu görülmektedir(110-113). Bu mikroorganizmalardan üzerinde en fazla durulanı *Chlamydia pneumoniae* olmuştur; diğer mikroorganizmalar ise *Helicobacter pylori*, *Cytomegalovirus (CMV)*. KDH ile ilişkilendirilen mikrobiyal dental plak patojenleri *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, ve *Streptococcus sanguis*'tir (110).

Periodontitiste bakteriyel ürünlerin gingivaya penetrasyonundan sonra, savunma hücrelerinin ilk görüleni olan nötrofillerin aktivasyonundan önce bir çok sistem aktive olur. Lezyon bölgesindeki savunma hücrelerinin çeşitliliğini salgılanan çeşitli uyarıcı proteinler yönlendirir. Bu uyarıcılar, interlökinler (IL), araşidonik asid metabolitleri, tümör nekroz faktörü (TNF), reaktif oksijen metabolitleri, nitrik oksit (NO), akut faz proteinleri, Platelet Aktivasyon Faktörü (PAF), lizozim, elastaz, kollajenaz, asid hidrolazlar gibi çeşitli aktif maddelerdir (105).

C-reaktif protein (CRP) inflamatuvar cevabın oluştuğunu ve sistemik düzeyde olduğunu gösteren bir proteindir. Karaciğerden salgılanan bir akut faz reaktanıdır (8). C-reaktif proteinin serumda artmış düzeylerde bulunması KDH açısından önemli bir gösterge olarak kabul edilmiştir. Bu akut faz proteininin serumda yükselmiş düzeylerde bulunmasının KDH riskini artıran ve kontrol edilmesi gereken bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur. Periodontitis nedeniyle serum CRP düzeylerinin ne miktarda arttığının tesbiti önem kazanmıştır (5). Bir çok çalışmada periodontitis ile yüksek serum CRP düzeyleri arasındaki ilişki gösterilmiştir, ancak bu sistemik etki üzerine bazı araştırmalarda kesin yargılara ulaştırılacak bulgular elde edilememiştir (99-102).

Periodontitisin diğer olası sistemik etkileri, açlık kan şekeri ve serum lipid düzeyleri gibi biyokimyasal parametrelerle araştırılmıştır (186). Bu konu üzerinde belirli bir fikir birliği bulunmamasına rağmen, yapılan çalışmalarda periodontitisli bireylerde serum lipid düzeylerinin ve açlık kan şekeri ölçümlerinin artmış olduğu saptanmıştır (180). Yapılan hematolojik incelemelerde de lökosit ve eritrosit sayımlarında artışlar, trombosit sayımlarında ise düşüş gözlenmiştir (194,199).

Yapılan bu çalışmada KDH risk faktörü olan yüksek serum CRP düzeyleriyle ataçman kayıpları arasındaki olası ilişkiler orta yaş ve üzeri erkek bireylerde araştırılmıştır. Sistemik olarak sağlıklı olan bu bireylerde kronik periodontitiste ortaya çıkan olaylar ve komplikasyonların serum CRP, biyokimyasal ve hematolojik parametre düzeyleri de araştırılarak ilişkilerinin varlığı ortaya konulmuştur.

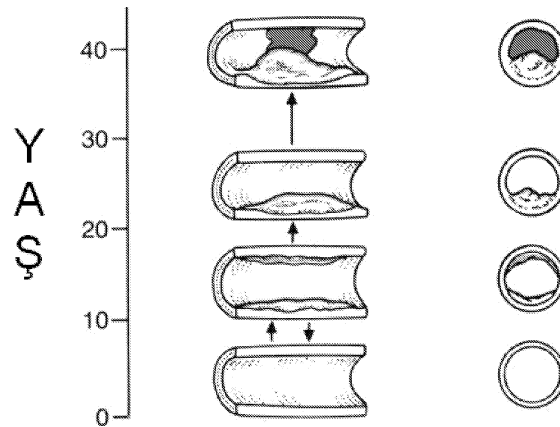
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz gelişmiş toplumlarda en sık görülen ölüm nedenidir. Gelişmekte olan toplumlarda Kalp ve Damar Hastalıkları (KDH) insidansı gelişmiş ülkelere göre daha düşük olmasına rağmen dünya genelinde ateroskleroz en önde gelen ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü aterosklerozun yakın gelecekte tüm dünyada mortalitenin birinci nedeni olacağını bildirmiştir (2). Ülkemizde de KDH oldukça yüksek prevalansa sahiptir ve başta gelen mortalite nedenidir (3).

Ateroskleroz özellikle koroner kalp hastalığı (KKH) olmak üzere bir çok hastalığın nedenidir (4). Ateroskleroz vücuttaki tüm arterlerde oluşmakla birlikte orta ve büyük boy, elastik ve musküler arterlerde daha çok görülmektedir. Aorta, koroner arterler, internal ve eksternal karotis arterleri ile serebral arterlerde daha sıklıkla oluşmaktadır (5-7). Aterosklerotik plak oluşumunun ilerlemesiyle paralel olarak arterlerin lumenleri gittikçe daralır, organ ve dokulara giden kan akımı azalır, oksijenizasyonları yetersiz kalır, sonuçta iskemi ve infarktüs olur (8).

Ateroskleroz oluşumu erken yaşlardan itibaren başlar ve yaşam süreci içinde yavaş seyirle devam eder (Şekil 2.1.1) (4). Oluşma hızı ve şiddeti kişiden kişiye büyük farklılık gösterir. Düşük ateroskleroz gelişimi gösteren toplumlarda KKH daha az görülmektedir (9).

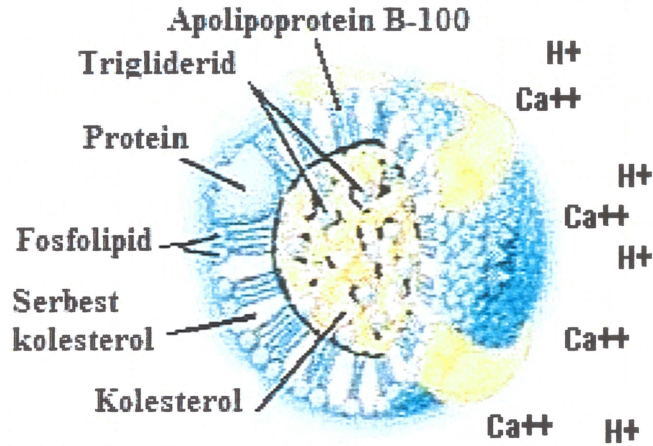


Şekil 2.1.1. Aterosklerozun Yaşam Süresince Arterler İçindeki Gelişimi

Ateroskleroz, arterlerin tunica intimalarında lipid birikimi ile başlayan ve inflamatuvar hücrelerin bu bölgelere göçü ile ilerleyen patolojik bir süreçtir. Büyük ve orta boy (musküler ve elastik) arterlerin duvarlarının kalınlaşmaları ve sertleşmeleri sonucu, esnekliklerinin kaybolması ile karakterizedir. Ateroskleroz, arter endotelinin fonksiyon ve bütünlüğünün bozulması ile başlar, arter lümenini düzenli bir şekilde tutmaz, fokal odaklar şeklinde yerleşir (10).

Arter intimasında gerçekleşen patoloji, lipid birikimi, makrofajların köpük hücresi oluşturması, daha sonraki aşamalarda düz kas hücresi migrasyonu ve proliferasyonu, kollajen sentezi, sonunda trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile karakterizedir (8). Aterogenezin her aşamasında endotel olaydan birinci derecede etkilenen dokudur.

Arter duvarında birikim gösteren lipidler kaynağını plazma lipoproteinlerinden alır. Aterosklerotik plaklarda birikim gösteren kolesterol yüksek oranda *Low Density Lipoprotein*'den (LDL) oluşmaktadır (8). LDL-kolesterol plazmadaki serbest kolesterolün en önemli taşıyıcısıdır. LDL-kolesterolün hücrelerdeki reseptörlere bağlanması için apolipoprotein B-100 apoproteinine ihtiyaç duymaktadır (Şekil 2.1.2).



Şekil 2.1.2 LDL-kolesterolün Yapısı

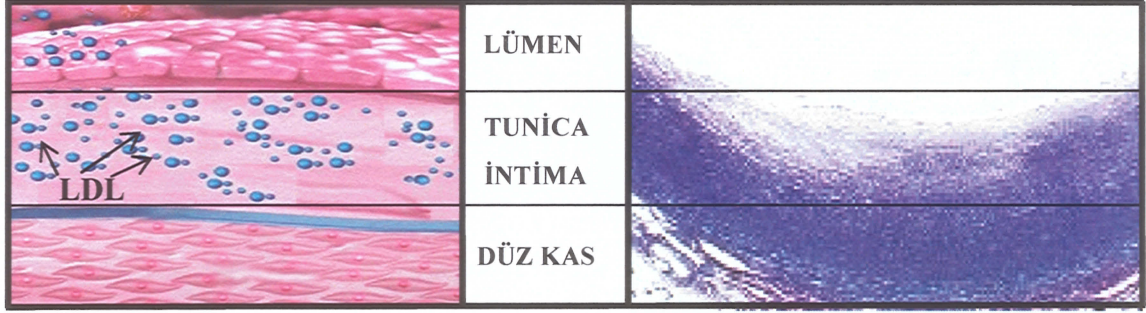
Ateroskleroz patogenezinde, aterosklerozun değişik safhalarını gösteren üç evre vardır. Bunlar gelişim sırası ile: 1-yağlı çizgilenmeler, 2-fibröz plaklar ve 3-sonuçta oluşan komplike lezyonlardır (8). Yağlı çizgilenmelerin ise sadece belli bir kısmının daha ileri lezyonlara dönüşme riski vardır.

Aterosklerotik plak oluşumunun ilk aşamasında LDL-kolesterol arterlerin lumeninden duvarlarına penetre olarak, arterin tunica intiması içinde birikir ve hücre dışı matrikste lipidlerden zengin yapılar oluşturur (Şekil 2.1.3) (8). Doku içerisindeki LDL-kolesterol okside olur ve yapısındaki apolipoprotein-B100 oksidasyon sonucu kimyasal modifikasyona uğrar (Şekil 2.1.4).

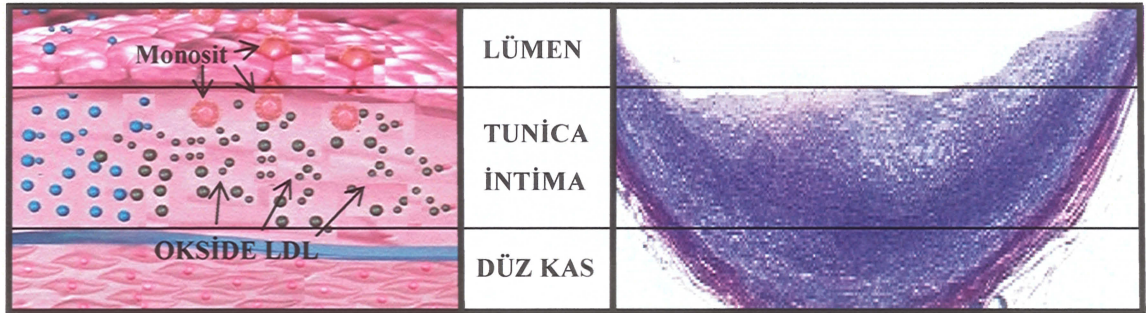
Ateroskleroz patogenezinde hücre dışı lipid birikimini takiben tunica intimaya lökosit infiltrasyonu başlamaktadır. Monosit ve lenfositler oluşmakta olan aterom plağında yer alırlar. Değişime uğrayan LDL-kolesterol partikülleri artık arter duvarındaki makrofajlar tarafından yabancı cisim olarak kabul edilmektedir. Çöpçü (scavenger) reseptörlerin, modifiye olmuş apolipoprotein B-100 ile birleşmesi sonucu oksidasyona uğramış LDL-kolesterol molekülü makrofojlar tarafından fagosite edilir (8,11). Makrofajlar, fagosite edilen okside LDL-kolesterolü lizozomların içine alarak parçalar. Okside LDL-kolesterolde bulunan kolesterol esterlerinin hidrolizi sonucu kalan serbest kolesterol makrofaj içinde kolesterol damlacıkları oluşturur. Okside LDL-kolesterolün alınımının devam etmesi ile makrofajların köpük hücrelerine dönüşüne kadar bu lipid damlacıkları birikir. Köpük hücreleri tunica media kökenli düz kas hücreleri ile birleşerek tunica intimada çoğalırlar ve yağlı çizgilenmeleri oluştururlar. Yağlı çizgilenmeler makroskopik olarak görülebilirler. (Şekil 2.1.5) (6,12).

Yağlı çizgilenmeler evresini fibröz plak oluşumu izler (5,13). Köpük hücreleri çevresindeki düz kas hücrelerince sentezlenen kollajen, elastin ve glikoproteinlerin birikimiyle oluşan bağ dokusu tunica intimada belirginleşerek fibröz plağı oluşturur. Bağ dokusu gelişimi ile ortaya çıkan fibröz plakta; fibröz tabakanın çevrelediği köpük hücreleri, düz kas hücreleri ve T-lenfositlerini içeren lipid ve lökosit karışımı bir nekrotik alan bulunur. Fibröz plaklar yağlı çizgilenmelerden daha büyüktür ve arter lümenin büyük kısmını kapatır (8). Oluşmuş fibröz plak da zaman içinde değişime uğrayabilir, üzerinde dejenerasyon, kalsifikasyon veya ülserasyon gelişebilir (Şekil 2.1.6).

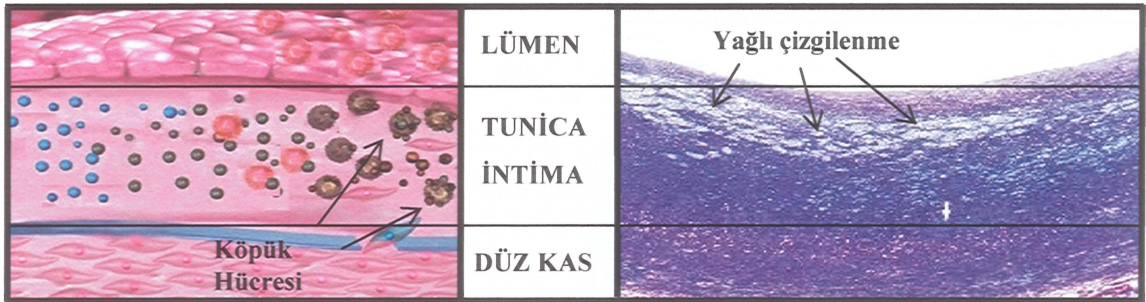
Fibröz plağın incelendiği yerlerden fibröz tabakanın yırtılması veya ülserasyonu sonucu arter duvarının yapısı bozulur. Bu bölgede trombosit adezyonu ve agregasyonu gelişerek trombus formasyonu olur. Oluşan trombus yerleştiği arterin lümenini kısmen veya tamamen tıkar ve Koroner Kalp Hastalığı (KKH), miyokard infarktüsü (MI) gibi akut koroner sendrom tablolarından herhangi birine yol açabilir (5,14-16)



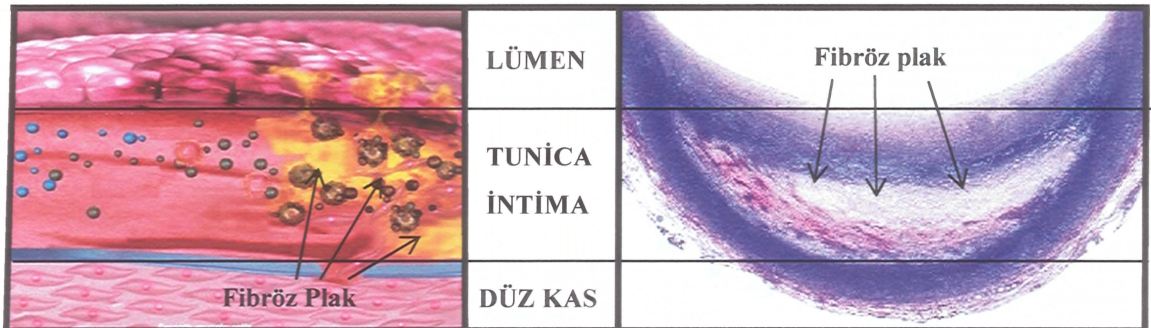
Şekil 2.1.3. LDL'nin Arter Endotelinden T. İntimaya Penetrasyonu ve Birikimi



Şekil 2.1.4. LDL'nin T. İntimada Oksidasyonu ve Monositlerin Bölgeye Migrasyonu



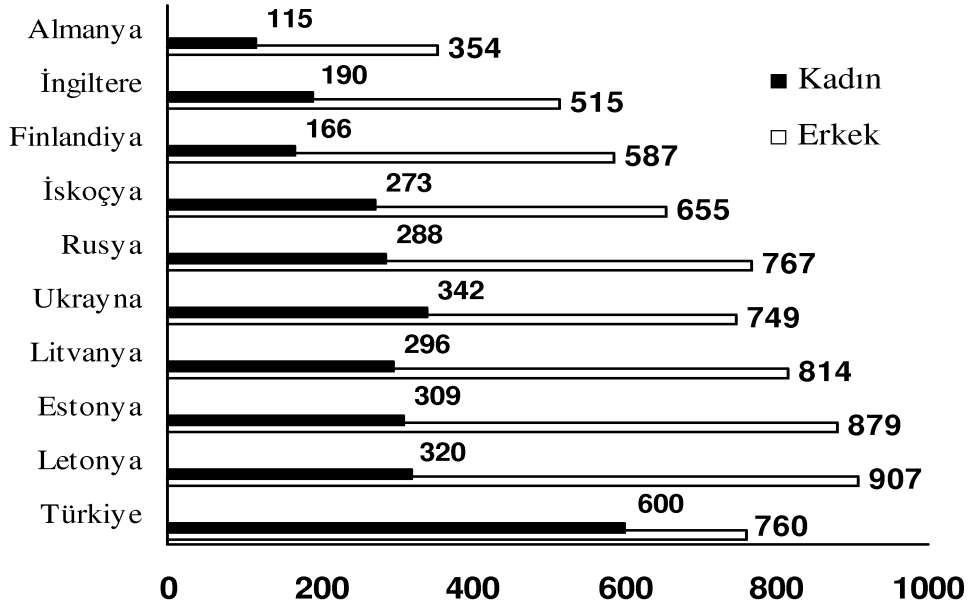
Şekil 2.1.5. Makrofajların Köpük Hücrelerine Dönüşümü - Yağlı Çizgilenme



Şekil Şekil 2.1.6. T. İntimada Oluşan Fibröz Plak - Arter Lümeninde Daralmanın Artışı

2.2. Kalp ve damar hastalıkları

Çok sık görülen KDH'lar, KKH, arteriyel kan basıncının yükselmesi (esansiyel hipertansiyon), trombo-embolizm ve romatizmal kalp hastalığı olarak dört ana grupta toplanabilir (17). Endüstrileşmiş ülkelerde koroner arter hastalıkları mortalite ve morbiditenin birinci nedenidir. Amerikan istatistiklerine göre, KDH'ı sonucu oluşan ölümler, yıllık yaklaşık 1.000.000 ölümün yarısını oluşturmaktadır. Ayrıca her yıl 1.500.00 yeni MI görülmektedir (9,18). Bununla birlikte son yıllarda KDH'ı sonucu mortalite oranları göreceli olarak düşmektedir. Mortalitedeki düşüşün en önemli nedeni KDH risk faktörlerini kontrol altına almaya yönelik çalışmalardır. Özellikle sigara kullanımı, hiperkolesterolemi, hipertansiyon gibi majör risk faktörlerinin kontrolü büyük önem taşımaktadır. Aynı olayı tüm dünya için söylemek mümkün değildir (19). Batı Avrupa ve Amerika'da mortalitede azalma görülürken, Doğu Avrupa ve Asya ülkelerinde artmaktadır (Şekil 2.2) (3).



Grafik 2.2.1 Avrupa Ülkelerinde, 45 - 75 Yaş Tüm Bireylerde 1/100000 KKH Mortalitetleri

2.3. Kalp ve damar hastalıklarının risk faktörleri

Majör kalp ve damar hastalığı (KDH) risk faktörleri: ailede KKH öyküsü bulunması, sigara kullanımı, yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve dislipidemidir (Tablo 2.3.1) (20).

Kondisyonel risk faktörleri: lipoprotein(a), homosistein, fibrinojen, C-reaktif protein, sol ventrikül hipertrofisi, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAİ-1) ve enfeksiyondur. Predispozan risk faktörleri ise obezite, fiziksel aktivite azlığı, antioksidanlar, sosyal ve ekonomik faktörler ve psikolojik faktörlerdir (9,19,21)

Risk faktörleri ise: modifiye edilebilen ve edilemeyen olarak da ikiye ayrılabilir. Modifiye edilemeyen risk faktörleri ailede KKH öyküsü bulunması, yaş ve cinsiyettir. Modifiye edilebilen risk faktörleri ise sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi, obezite, fiziksel inaktivite ve daha az önemli olmakla birlikte psikolojik faktörlerdir (9,19,21).

Bireylerde risk faktörlerinin belirlenmesi ve total riskin hesaplanması önem taşımaktadır. Modifiye edilebilen risk faktörleri ile total riskin azaltılması mümkündür. Araştırmalar, mortalitede sigara kullanımının kesilmesiyle %24, hipertansiyonun kontrolüyle %9.5, dislipideminin tedavisiyle %31 azalma göstermektedir (9). Bu faktörlerden sigara kullanımı, hipertansiyon ve dislipidemi sinerjik olarak etkileşim gösterir. Tek risk faktörü yerine birkaç risk faktörünün biraraya gelmesi ile KDH oluşma riski artar. Buna göre modifiye edilebilen risk faktörlerinin kontrol edilmeleri ve mümkün olduğunca fazla risk faktörünün azaltılması mortalite oranlarının düşmesini sağlayacaktır (20)

Tablo 2.3.1 Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Risk Faktörleri

| | |
|----------------------------|--|
| 1. Ailede Erken KDH Öyküsü | Kadın Akraba <65 yaş Erkek Akraba <55 yaş |
| 2. Sigara Kullanımı | Sigara Kullanımı Miktarı ve Süresi |
| 3. Yaş – Cinsiyet | Erkek \geq 45 yaş Kadın \geq 55 yaş |
| 4. Hipertansiyon | SKB \geq 140 mm Hg, DKB \geq 90 mm Hg veya Antihipertansif İlaç Kullanımı Kontrol Altında Bulunması |
| 5. Diabetes Mellitus | |
| 6. Dislipidemi | |
| Total Kolesterol | \geq 200 mg/dl |
| LDL-kolesterol | \geq 130 mg/dl |
| HDL-kolesterol | <40 mg/dL |

2002 Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu

SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı

LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein

2.3.1. Ailede Koroner Kalp Hastalığı Öyküsü Bulunması

KDH'nın gelişiminde en güçlü etkenlerden biri aile öyküsüdür. Ailede aterosklerotik damar hastalığı öyküsü olan kişilerde erken koroner ateroskleroz riski 1.3-1.6 kat artmaktadır. Bu yatkınlık, genetik temelleri bilinen çeşitli KDH risk faktörlerine bağlı olabilir. Bunlar arasında hipertansiyon, diabetes mellitus ve dislipidemi gibi hastalıklar sayılabilir (22,23).

2.3.2. Sigara Kullanımı

Sigara kullanımı, akciğer kanseri, amfizem ve bronşit dışında, KDH'a da yol açan önemli nedenlerden biridir. KDH'nın görülme oranı yüksek riskli toplumlarda, aterosklerozla ilişkili düzeltilebilir çevresel etkenlerden en önemlisi sigara kullanımınıdır. Tüm önlenebilir ölümlerin %50'inden sigara kullanımı sorumludur. Sigara kullanımının olumsuz etkileri, günlük içilen miktarı ile alışkanlığın süresine bağlı oranlarla ortaya çıkar (24). Sigara kullanımının bilinen protrombotik etkileri vardır: bunlar arasında Faydalı High-Density Lipoprotein (HDL-kolesterol) düzeyini düşürmek, sekonder polisitemi yoluyla kan viskozitesini, fibrinojen konsantrasyonunu ve trombosit tepkilerini artırmak da vardır (25). Protrombotik etki serbest oksijen radikallerini artırmak suretiyle endotel fonksiyonlarını bozarak, içerdiği nikotin ile damar tonusunu artırma şeklinde etkisini gösterir. Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada, sigara kullanımının, ölümcül KKH'nı %70 oranında artırdığı gösterilmiştir. Sigara kullanımının bu etkisi tüm ülkelerde, tüm etnik gruplarda, her yaşta ve her cinste görülmüştür (19). Sigara kullanımının ülkemizde de yaygın bir sorun olduğu görülmektedir. TEKHARF epidemiyolojik çalışmasına göre Türk erkeklerinin %60'ı, kadınlarının ise %20'si sigara kullanmaktadır (25). Amerika'da önlenebilir birincil erken ölümün nedeni sigara kullanımınıdır. Sigara kullanmakta olan biriyle evli olmak (ikinci içicilik) KKH riskini %20 artırmaktadır (26). Pasif olarak sigara dumanına maruz kalmak %1.9-1.5 arasında, maruziyetin miktarıyla da değişmek üzere, bir risk artışına neden olur (26). Sigara kullanımı diğer risk faktörlerinin etkisini de ciddi olarak artırmaktadır (18). Paket-yıl sayısı artıkça KDH riski artmaktadır. KKH'dan ölüm artışı 1.8-2 kat artmaktadır (19). Sigara kullanımı bırakılır bırakılmaz risk hızla düşmektedir (9,19,27).

2.3.3. Yaş ve Cinsiyet

Yaş, KDH insidansı ve prevalansı için güçlü ve kontrol edilemeyen majör bir risk faktörüdür. Her iki cinsiyette diğer majör KDH risk faktörlerinin aynı olmasına karşı ilerlemiş aterosklerotik arter hastalığının erkeklerde kadınlardan 10-20 yıl daha erken geliştiği bilinmektedir. Erkek cinsiyet bir çok çalışmada başlı başına yüksek bir risk olarak belirmektedir. Bu nedenle erkeklerde ve yaşlı kişilerde değiştirilebilir risk faktörlerinin daha yoğun bir biçimde kontrolü ve tedavisi gerekir. Ayrıca erkek bireylerin 45, kadın bireylerin 55 yaşın üzerinde olmaları tüm çalışmalarda ateroskleroz gelişimi için önemli bir artmış risk faktörü olarak belirtilmektedir. Kadınlarda KDH riskinin daha geç başlaması muhtemelen menapoz öncesi dönemde östrojen hormonu hakimiyetine bağlıdır. Menapozla birlikte serum LDL-kolesterol düzeyi yükselmeye başlar, HDL-kolesterol düzeyinde ise artma durur veya düşmeye başlar (28). Bu durum kadınlarda menopoz sonrası aterosklerozun hızlanması için artan bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

2.3.4. Hipertansiyon

Sistemik arteriyel hipertansiyon KDH için tek başına bir major risk faktörüdür. Hipertansiyon, sistolik kan basıncının 140 mm Hg ya da üzeri ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mm Hg ya da üzeri olması veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak şeklinde tanımlamaktadır (29). Kan basıncındaki artış endotel fonksiyonlarında bozulmaya sebep olur. Endotelin damar koruyucu ve antikoagülan özelliklerini bozarak lökositlerin damar endoteline penetrasyonunu ve LDL-kolesterolün arter endoteline geçirgenliğini artırır. Arterlerin düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonu ile trombosit adezyon ve agregasyonunun artmasına yol açar. Bu değişikliklerin hiperlipidemi ile beraber görülmesi aterosklerotik plak gelişiminin artması ile sonuçlanır. Ateroskleroz patolojisinde hipertansiyon, özellikle yağlı çizgilenmelerin fibröz plak haline geçişini hızlandırmaktadır (18,30). Hipertansiyonun arterler üzerindeki etkileri birçok yönden kan kolesterol yüksekliğinin etkilerine benzemektedir. Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi ateroskleroz gelişiminde sinerjik bir etkiye sahiptir. Total kolesterol düzeyleri 150 mg/dl'nin altında olan hipertansif kişilerde aterosklerotik olayların daha seyrek görülmesi bu fikri desteklemektedir (31).

Hipertansif bireylerin arteriyel kan basınçları normal bireylere göre bireylere göre KDH'a bağlı ölüm oranı iki kat fazladır (32). Framingham'ın çalışmasına göre hipertansiyon varlığında trombo-embolizm insidansı 7 kat, konjestif kalp yetmezliğinde 6 kat, koroner arter hastalığında 4 kat, periferik arter hastalığında 2 kat artmaktadır (9,33). Ayrıca risk belli bir oranda sabit olmayıp kan basıncındaki her artış riski doğru orantılı olarak artırır. Sistolik kan basıncındaki her 10 mm Hg artış, koroner arter hastalığı riskini %31 artırır (9). Bununla birlikte yaşlılardaki izole sistolik hipertansiyonun tedavisi bile koroner arter hastalığı riskini %27, serebrovasküler olayları ise % 37 azaltır (34).

2.3.5. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus en önemli KDH risk faktörüdür. Diyabetin oluşturduğu kalp ve damar hastalıkları riskinin boyutu nedeniyle bir risk faktöründen çok bir KDH eşdeğeri hastalık olarak tanımlanmıştır (35). Diyabet KDH riskini kadınlarda yedi, erkeklerde iki ile üç kat arası artırır (36). Diyabetli hastalarda artmış KDH riskinin en önemli belirleyici özelliği insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal kan lipoprotein profili ile ilişkilidir. Diyabetik dislipidemi, trigliserid yüksekliği, HDL-kolesterol düşüklüğü ve LDL-kolesterol yüksekliğiyle karakterizedir. Trigliserid yüksekliği ve HDL-kolesterol düşüklüğü genellikle hafif düzeydedir. Diyabetli hastalarda LDL-kolesterol düzeyleri sıklıkla normale yakın seyrederken, LDL-kolesterol parçacıklarının ise daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı, böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı bilinmektedir. Hiperglisemik ortamda glikolizlenmesi artmış olan küçük yoğun LDL-kolesterol karaciğerde normal LDL-kolesterol reseptörüne bağlanıp hem kendi klirensini sağlaması hem de karaciğer içinde endojen kolesterol sentezinin inhibisyonunu sağlama fonksiyonlarını büyük ölçüde kaybeder. Glikolizle küçük yoğun LDL-kolesterol parçacıkları damar yüzeyinden temizlenmeye çalışılır. Diyabetik dislipidemiden sorumlu diğer faktörler ise; karaciğerden insülin etkisiyle apolipoprotein üretiminin artması, lipoprotein lipazın regülasyonu, kolesterol ester transfer protein (CETP) aktivasyonu ve insülinin periferik dokuda aktivasyonudur. Diabetes mellitus vasküler endotel disfonksiyona da yol açarak aterosklerozun hızlanmasına neden olur. Hiperglisemi endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesini inhibe ederek nitrik oksit üretimini azaltır ve endotele bağımlı dilatasyonu bozar. Diyabetik hastalarda; endotelin-1, anjiyotensinII gibi vazokonstriktif ajanların üretimi artar, aterosklerotik plaklarda inflamatuvar lenfosit infiltrasyonu daha fazladır,

trombosit aktivitesi artmıştır, plazma fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyi yüksektir (37). Bu faktörler, aterosklerotik plağın fibröz kapsülünün mekanik stabilitesini bozar. Kapsül, plağın rüptürüne daha duyarlı hale gelir ve sonuçta intrakoronar trombüs oluşur (8)

Hipergliseminin yanısıra diyabetik olmayan, sınırda kan glükoz düzeyine sahip kişilerde de aterosklerotik hastalıkların arttığı görülmüştür (38). Koroner ve periferik arterlerde yerleşen ateroskleroz uzun süren diyabetin en önemli komplikasyonudur (8,39). Koroner kalp hastalığından ölüm oranı diyabetiklerde normal bireylere göre 2-4 kat yüksektir (9). Diyabete bağlı artmış KDH riski kadınlarda daha belirgindir (39). Ateroskleroz, diyabetik hastalarda daha erken ve daha yaygın olarak gelişir (18). Diyabet bağımsız bir risk faktörü olmasının yanısıra, diğer risk faktörlerinin (hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite) oluşumuna da katkıda bulunur.

2.3.6. Dislipidemi

Serum total kolesterol yüksekliği ile HDL-kolesterol düşüklüğü KKH için bağımsız majör risk faktörleridir ve çeşitli araştırmalarda ortaya konulmuştur (19,40). Endotel disfonksiyonunun başlamasında ve devamında lipoproteinlerin rolü vardır. En önemli aterogenetik lipoprotein ise LDL-kolesterol'dür. Serumda ölçülen LDL-kolesterol yüksekliği de KDH için major bir risk faktörüdür. Tedavi ile LDL-kolesterolün düşürülmesinin KDH morbiditesini ve mortalitesini azaltması bunun en iyi kanıtı olmuştur. Hipertansiyonda olduğu gibi kolesterol risk eğrisi doğru orantılı olarak artar ve LDL-kolesterolün artması riskin de artması sonucunu doğurur (19). Değişik toplumlarda yapılan çalışmalar bağımsız olarak aynı sonuçları vermiştir. Serum LDL-kolesterol düzeyindeki değişikliklerle (özellikle 125 mg'ın altındaki azalmalarda) KDH riskinde azalma sağlandığı gösterilmiştir (41).

Trigliseridden zengin lipoproteinlerin artışı ile KDH arasındaki ilişki uzun yıllar gözardı edilmiş, ancak son zamanlarda serum trigliserid yüksekliğinin KDH için bağımsız bir risk faktörü olduğu yönünde yeterince kanıt edinilmiştir (42). Epidemiyolojik çalışmalar hipertrigliseridemide yalnız çok yüksek serum trigliserid düzeylerinin değil hafif ve orta derecede yüksek (150-400 mg/dl) trigliserid düzeylerinin de KDH için önemli risk oluşturabileceğini göstermiştir (43). Plazma trigliserid düzeyi açısından 200 mg/dl altındaki değerler makul kabul edilebilir. 200-410 mg/dl sınırda,

410-1000 mg/dl yüksek, 1000 mg/dl üstü çok yüksek kabul edilmektedir. Risk artışı 200 mg/dl'nin üstünde başlamaktadır. Kan trigliserid düzeylerinin kontrol altına alınması ile KDH mortalitesinin azaldığı gösterilmiştir (43).

KDH ile HDL-kolesterol arasında negatif bir ilişki olduğu görülmektedir (9,39). Bu konuda bir veri de LDL-kolesterolün HDL-kolesterole oranıdır. Bu oranın artması KDH riskini artırır. HDL-kolesterolün KDH riskini düşürücü rolü üzerinde kanıtlar bulunmaktadır. Kadınlarda KKH riskinin az olması genelde ortalama HDL-kolesterolün yüksek olmasına bağlanmıştır (19).

Onat (2001) epidemiyolojik çalışmasında, Türk, Alman ve Amerikan toplumlarındaki serum lipid düzeylerini karşılaştırmıştır. Buna göre Türk toplumunda, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol düzeylerinin diğer toplumlara göre daha düşük, trigliserid düzeylerinin ise yüksek olduğunu saptamıştır (tablo 2.3.1) (44).

Tablo 2.3.2. Türk, Alman ve Amerikan Toplamları Serum Lipid Düzeyleri

| (Yaş 30–69) | Türkiye | | Almanya | | Amerika | |
|----------------------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
| | Erkek | Kadın | Erkek | Kadın | Erkek | Kadın |
| Total Kolesterol | 4.7 | 4.9 | 5.9 | 5.9 | 5.4 | 5.4 |
| LDL- kolesterol | 2.93 | 3.13 | 3.8 | 3.7 | 3.4 | 3.3 |
| HDL- kolesterol | 1.01 | 1.22 | 1.22 | 1.55 | 1.20 | 1.44 |
| Trigliserid (median) | 1.46 | 1.25 | 1.53 | 0.9 | 1.13 | 1.13 |

2.3.7. Kondisyonel Risk Faktörleri

Lipoprotein (a): Yeni risk faktörlerindedir. Karaciğerde sentezlenir. Majör lipid içeriği kolesteroldür. İki komponenti vardır: bunlardan birincisi LDL-kolesterole benzer ve apolipoprotein B100 molekülü ile bağlıdır. Diğeri apo (a) glikoprotein molekülüdür. Lipoprotein (a)'nın önemi plazminojen, faktör VII, protrombin ve plazminojen aktivatörüne yapısal benzerliğinden kaynaklanır. Bu yapısal benzerliğiyle fibrinolizi inhibe ederek, tunica intimada LDL-kolesterolün birikimini artırmaktadır. İn vitro çalışmalarda lipoprotein (a)'nın aterogenezde kolesterol alınımı yoluyla direkt ve fibrinoliz inhibisyonuyla da indirekt olarak rol oynadığı gösterilmiştir (45).

Homosistein: Homosistein endotel hücreleri üzerine toksiktir, protrombotik özelliği bulunur. *Endothelium-derived relaxing factor* (EDRF) nitrik oksit salgılanmasını azaltır ve kollajen üretimini, düz kas hücre proliferasyonunu artırır. Son zamanlarda plazma homosistein düzeyindeki hafif bir artışın bile kardiyovasküler olayların bir prediktörü olduğu anlaşılmıştır (46). Eğer beraberinde hipertansiyon, hiperkolesterolemi veya sigara kullanımı varsa risk çok daha büyümetedir.

Fibrinojen: Pıhtılaşma mekanizması içinde, trombüs oluşumunu gerçekleştiren, fibrin proteinin temel maddesidir. Aynı zamanda bir akut faz reaktanı olarak kabul edilmekte ve karaciğerde sentezlenmektedir. Sigara kullanımı ve doku hasarı ile serum düzeyi yükselmektedir. Damar içi düz kas migrasyonunu ve proliferasyonunu artırıcı etkisi de bulunmaktadır. Fibrinojen düzeyi her ne kadar yaş, sigara, hipertansiyon ve obezite gibi diğer risk faktörleri ile beraber bulunursa da KDH için bağımsız ve önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (47-49). Ülkemizde yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında da; fibrinojen düzeyinin başta sigara olmak üzere diğer risk faktörleri ile korelasyon gösterdiği ve Türk toplumunda batılı toplumlara göre fibrinojen düzeyinin yüksek olduğu bulunmuştur (50). Fibrinojen düzeyleri yaş, kadın cinsiyet, yüksek LDL-kolesterol, yüksek trigliserid, düşük HDL-kolesterol, şişmanlık, sigara kullanma, hareketsizlik, hipertansiyon ve diyabet gibi etkenlerle artmaktadır. Buna karşılık aspirin ve bir antiagregan olan tiklodipinin fibrinojen düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır. Fibrinojen düzeylerini düşürmenin KDH riskini tek başına düşürüp düşürmeyeceği şu an kesin değildir (51).

C-Reaktif Protein: Hassas C-reaktif protein (CRP) ölçümleri, serumda bir akut faz reaktanı olarak bulunan CRP ile koroner arter hastalığı arasında ilişki olduğunu göstermiştir (52). CRP, hasara uğramış hücrelerin plazma membranlarına bağlanır. Kümeleşen CRP plazmadaki LDL-kolesterol ile kompleks oluşturur. Kompleks haline gelen CRP klasik kompleman yolunu aktifleştirerek proinflamatuvar etki gösterir (53). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda CRP'in in vitro olarak makrofajların doku faktörü üretimini güçlü bir şekilde uyardığı saptanmıştır. Günümüzde klinik uygulamalarda, hassas serum CRP ölçümleri risk belirleme ve tedavi etkinliğinin takibinde kullanılmaktadır (86).

Sol ventrikül hipertrofisi: Sol ventrikül hipertrofisi kalbin arterlerdeki kronik basınca veya sıvı yüküne karşı verdiği bir cevaptır. Çalışmalarda sol ventrikül hipertrofisi

birlikte bulunduğu hipertansiyon, yaş, obezite, kalp kapak hastalığı ve MI'den ayrı bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Kilo kaybı, tuz kısıtlaması, aerobik fiziksel egzersiz ve en önemlisi hipertansiyonun etkili kontrolü, büyümüş sol ventrikül boyutlarını geriletebilir. Kalsiyum kanal blokerleri, diüretikler ve β -blokerler sol ventrikül boyutlarını geriletirler (51).

Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1: Koroner aterosklerozlu hastalarda fibrinolitik aktivitenin azaldığı bir çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (54). Fibrinolitik aktivitenin azalması plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeylerinin yükselmesine bağlı olabilir. Genç yaşta MI geçirmiş olan kişilerde plazma PAI-1 düzeylerinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu ve PAI-1 düzeylerinin plazma trigliserid düzeyi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (55).

Enfeksiyon: Chlamidya pneumonia başta olmak üzere bazı enfeksiyonların ateroskleroz gelişimine yol açabileceği öne sürülmüştür (25,56,57). KKH bulunanlarda ve serolojik olarak Chlamidya düzeyi yüksek olanlarda azitromisin ile yapılan tedavi ve prolifaksin, yeni KDH'ı azaltmadığı saptanmıştır (58).

2.3.8. Predispozan Risk Faktörleri

Obezite: Obezite veya aşırı kilo durumu, KDH ve trombo-embolizm riskini arttırmaktadır (59,60). Obeziteye ek olarak vücut yağ dağılımının özel bir önemi vardır. Abdominal obezite koroner kalp hastalığı açısından özellikle büyük risk oluşturmaktadır (61). Bu durumdaki bireylerde KDH için diğer risk faktörlerinden lipid anormallikleri, hipertansiyon ve glükoz intoleransı genellikle birlikte bulunur. Obezitede hipertansiyon ve dislipidemiye yol açan olaylar zincirini başlatan insülin direnci ve hiperinsülinemidir. Epidemiyolojik çalışmalarda abdominal obezite indeksi olarak bel/kalça oranı kullanılmıştır. Ancak sadece bel çevresinin ölçülmesinin obezite açısından yararlı ve yeterli bir indeks olduğu görülmüştür. Çünkü bel çevresi vücut kitle indeksi (VKİ) ile yakından ilgili ve risk faktörleri ile daha yakın ilişkiindedir. Framingham'ın çalışmasında obezite tek başına bir risk faktörü olarak tespit edilmişken, bazı çalışmalarda obeziteye eşlik eden hiperlipidemi, hipertansiyon ve glükoz intoleransının risk artışına yol açtığı bildirilmekte ve kilo kontrolü ile KDH riskinin azaltılabileceğini bildirmektedir (8,62).

Erişkinlerde obezite, aşırı kilo, aşırı zayıflık durumunun sınıflandırılması için vücut kitle indeksi (VKİ) sıklıkla kullanılır (Tablo 2.3.2) (63). Bu indeks değerleri, vücut ağırlığının boyun karesiyle bölümü ile elde edilir (kg/m^2).

Tablo 2.3.3. Vücut Kitle İndeksi Sınıflaması

| VKİ SINIFLAMASI | VKİ (kg/m^2) DEĞERİ |
|------------------------|--|
| NORMALDEN ZAYIF | <18.50 |
| Aşırı Zayıf | <16.00 |
| Orta Derece Zayıf | 16.00-16.99 |
| Hafif Zayıf | 17.00-18.49 |
| NORMAL KİLO | 18.50-24.99 |
| AŞIRI KİLO | ≥25.00 |
| Obezite Öncesi | 25.00-29.99 |
| OBEZİTE | ≥30.00 |
| Obezite Sınıf I | 30.00-34.99 |
| Obezite Sınıf II | 35.00-39.00 |
| Obezite Sınıf III | ≥40.00 |

Fiziksel Aktivite Azlığı: Düzenli uygulanan egzersizin KDH’da koruyucu etkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (8). Egzersizin kilo ve kan basıncındaki olan düşürücü etkisinin dışında HDL-kolesterolü yükseltip, trigliseridleri ve insülin direncini azalttığı saptanmıştır (64). Egzersizin endojen opioidlerin salgılanmasıyla ilişkili olarak öfori verici bir etkisi vardır. Başlangıçta, yoğun fiziksel aktivite yapılması gerektiği inancı yerini orta dereceli ve düzenli egzersize bırakmıştır. Yalnızca yüksek risk taşıyan aterosklerotik hastalar için değil, sağlıklı yaşama yönelik önerilerin bir parçası olarak da ılımlı, düzenli egzersiz programının uygulanması önerilmektedir. Prospektif epidemiyolojik çalışmalar atıl yaşam biçiminin, KDH riskini arttırdığını güçlü bir şekilde göstermiştir (64).

Antioksidanlar: Antioksidanlardan zengin besinleri fazla tüketen toplumlarda koroner hastalıkların daha az görüldüğü bilinmektedir (25). Yapılan çalışmalarda bu konuda tutarlı sonuçlar elde edilememiştir (25,65). Alpha tokoferol ile riskin azadığı görülmekte ise de β -karoten ve C vitamini ile bu sonuç elde edilememiştir .

Alkol tüketimi: KDH ile hafif ve orta düzeyde alkol alımı arasında negatif bir ilişki vardır. Alkol alanlarda HDL-kolesterol artmasına bağlı olarak KKH insidansı

azalmaktadır (66,67). MI sonrası mortalite de azalma görülürken, serebrovasküler olayların insidansı 3-4 kat artmaktadır (8,68). Alkol etkisi fibrinolitik aktiviteyi artırarak, trombüs oluşumunu inhibe etmektedir. Fransa ve benzer Avrupa ülkelerinde KDH'nin düşük olması da alkol alımı ve kırmızı şarabın antioksidan etkilerine bağlanmıştır (8).

Sosyal ve Ekonomik Faktörler: Ülkemizde TEKHARF ve Türk Kalp Derneğinin çalışmasında sosyoekonomik düzeyi yüksek olanlarda hiperlipideminin daha fazla olması dikkati çeken bir bulgudur (69,70).

Psikolojik Faktörler: Stresli yaşam ve psikososyal çevrenin koroner arter hastalığı riskini etkilediği bilinmektedir. Özellikle tip A adı verilen davranış biçimi ile koroner arter hastalığı riski arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur (9).

2.4. C-reaktif protein (CRP)

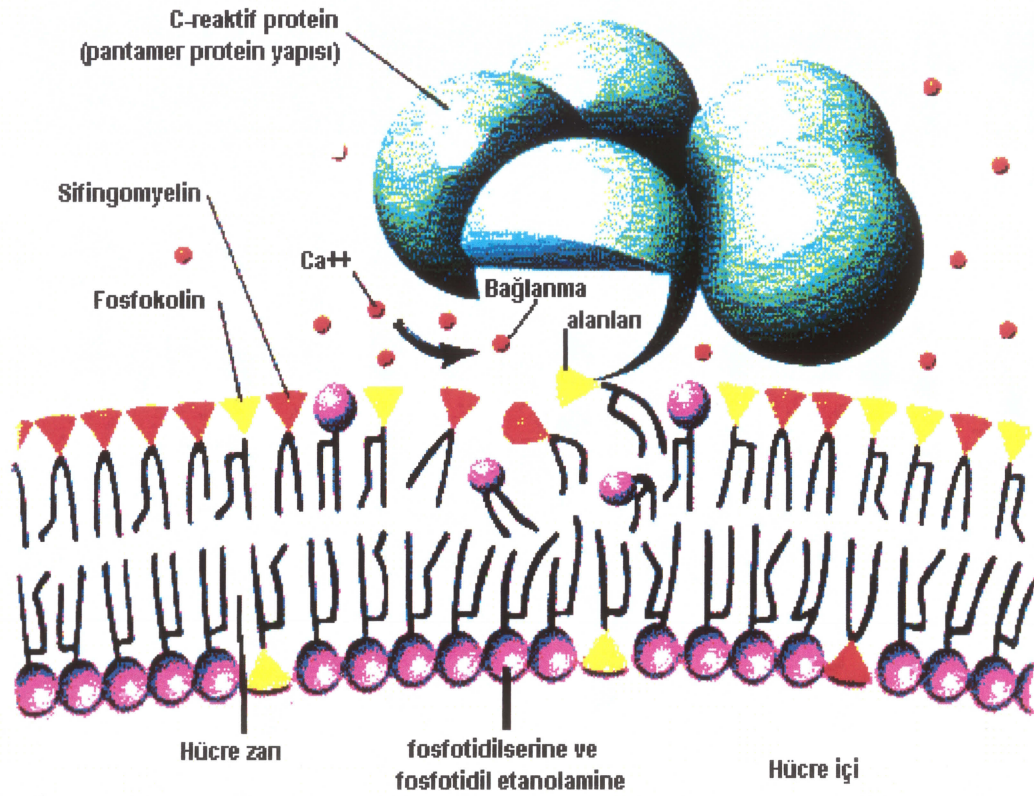
İnflamasyon, doku hasarı veya infeksiyon ile başlayan ve karmaşık sistemlerin aktivasyonuna neden olan olaylara vücudun verdiği bir reaksiyon olarak tanımlanmıştır (71). Travma, yanık, bakteriyel, viral veya paraziter infeksiyonlar gibi inflamasyon uyaranları, neoplastik büyüme veya immün hipersensitivitenin neden olduğu doku hasarı, hem lokal hem de sistemik düzeyde "Akut Faz Cevabı" denilen reaksiyonun başlamasını tetikler. Lokal olarak ısı artışı, ödem, kızarıklık ve ağrı, iltihabi sürecin başlama anından itibaren görülen klinik belirtilerdir. Ateş, granülositoz, plazma metal iyon konsantrasyonlarında değişiklikler, Adenokortikotropik Hormon (ACTH) ve glukokortikoid düzeylerinde artış ve plazma proteinlerinin artışı (Tablo 2.3.3) olayın sistemik olduğunun göstergeleridir (71). Bu proteinlerden en yüksek düzeylerde artan CRP'dir (72). Akut faz proteinlerinin serumda yüksek düzeylerde saptanması inflamasyonun ve immün cevabın derecesinin saptanmasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Akut faz proteinlerinin yüksek düzeylerde olması, lokal yıkımlarda azalmaya, patojen ajanların ve doku artıklarının atılımına, yara iyileşmesinin kolaylaştırılmasına ve immün cevabın kuvvetlendirilmesine yol açar (71).

Tablo 2.4.1. Akut Faz Cevapta Serum Düzeyleri Yükselen Proteinler

| | |
|---|---|
| Kompleman Sistemi C3 C4 C9 Faktör B C1 inhibitör C4b-binding protein Mannose-binding lectin | Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistem Fibrinojen Plazminojen Doku plazminojen aktivatörü Ürokinaz Protein S Vitronektin Plasminojen aktivatör inhibitör |
| Antiproteazlar α_1 -Proteaz inhibitör α_1 -Antichymotrypsin Pankreatik salgı tripsin inhibitörü Inter α_1 -trypsin inhibitors | Transport Proteinleri Seruloplazmin Haptoglobin Hemopeksin Enflamatuar cevaba katılanlar Salgısal fosfolipaz A ₂ Lipopolisakarid bağlayan protein Interlökin-1–reseptör antagonisti Granülosit koloni stimülasyon faktörü |
| Diğerleri C-reaktif protein Serum amyloid A α_1 -Asit glikoprotein Fibronektin Ferritin Angiotensinojen | |

2.4.1. CRP'nin Yapısı

İlk kez 1930 yılında streptococcus pnömoniae'nın hücre duvarındaki C-polisakkarid komponentine bağlanabilme özelliği keşfedilmiş ve CRP olarak isimlendirilmiştir. Karaciğerde salgılanan akut faz reaktanlarından (47,48,68). CRP geni 1. kromozom üzerinde lokalizedir, yapısı ve Ca^{+2} bağlanma özelliği nedeniyle pentaksin olarak isimlendirilen protein grubuna sokulmuştur (66,67). CRP 118.000 molekül ağırlığında, benzer beş protein alt ünitesinin non-kovalent bağlanması ile oluşan bir beta-globülinidir. Her bir alt ünite 206 aminoasid rezidüsünden oluşmakta ve aminoasid zincirlerinde N-glikolizasyon alanları içermemektedir (51,66) (Şekil 2.4.1). Mikroorganizma ve normal doku hücreleri duvarlarının membran yapısında bulunan fosfokoline bağlanma yeteneğiyle etkisini göstermektedir. Hücre duvarının yapısını bu şekilde bozarak immünolojik sürecin başlatılmasında görev almaktadır.



Şekil 2.4.1 CRP Pentamerik Yapısı ve Hücre Zarına Bağlanma Alanı

2.4.2. CRP ve Sağlık Durumu

CRP'in, normal bireylerin serumunda da çok az miktarlarda bulunduğu gösterilmiştir (75,76). Kindmark sağlıklı bireylerde değişik yaş gruplarında görülen serum CRP düzeylerini incelemiştir (Tablo 2.4.1) (77).

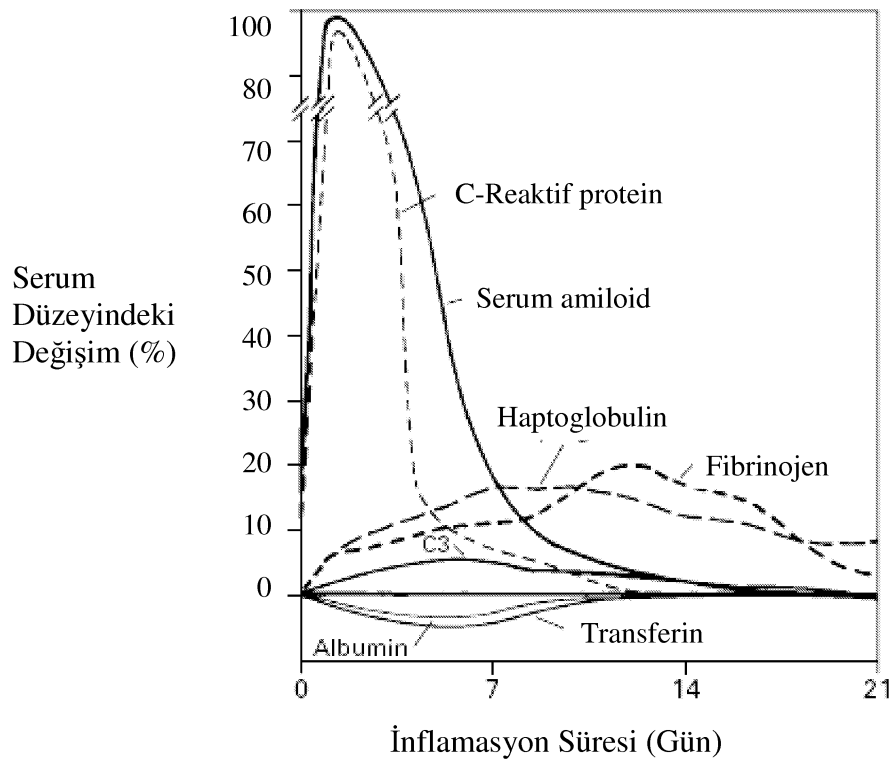
Tablo 2.4.2. Değişik Yaşlarda CRP Düzeyleri

| GRUPLAR | CRP (mg/l) |
|------------------|------------|
| Yeni doğanda | 0,10 |
| Bir günlükte | 0,32 |
| Bir haftalıkta | 0,16 |
| Bir aylıkta | 0,15 |
| Okul çağında | 0,17 |
| Yetişkin erkekte | 0,55 |
| Yetişkin kadında | 0,42 |

CRP: C-reaktif Protein

2.4.2.CRP ve İnflamasyon

CRP'in akut faz proteini olarak kabul edilmesi, infeksiyon ve inflamasyon esnasında plazmadaki düzeyinin belirgin bir yükselme göstermesindedir (78). Akut cevap, infeksiyon, inflamasyon, doku hasarı ve neoplazm gelişimi sonucu İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6), Tümör Nekrotizan Faktör (TNF), Prostaglandin E (PGE) ve interferonları, mediatörleri ile stimüle edilen nonspesifik bir reaksiyondur (105). CRP, akut inflamasyonun başlangıcından itibaren 24-48 saat içerisinde 100 kat artış gösterirken, doku yapısının ve fonksiyonlarının tamiri sonrası normal düzeylerine döner (78-80). Akut faz proteinleri farklı zaman ve miktarlarda artış gösterirler. CRP, serum amiloid ve α_1 -antikimotripsin ilk 12 saatte, haptoglobulin, C3, C4, fibrinojen, haptoglobulin ve serüloplazmin 2.-7. günler içerisinde yükselir. Albumin ve transferin serum düzeyleri azalma gösteren (Grafik 2.4.1) (71). Serumda akut faz proteinlerinin düzeylerindeki değişiklikler önemlidir, inflamasyon veya infeksiyon durumunu gösterir, fakat spesifik tanı için yeterli değildir. Serum CRP düzeyleri inflamasyonun gelişimini ve yapılan tedavinin etkinliğini belirlemek açısından anlamlı ve önemlidir (81).



Grafik 2.4.1. İnflamasyon Sırasında Serum Protein Düzeylerindeki Değişim

Serum CRP düzeylerindeki artışın derecesi yıkıma uğramış dokunun genişliği ile paraleldir. Daha büyük lezyonlar, daha yüksek düzeylerde ve daha uzun süreli CRP artışına neden olurlar (82). CRP'nin serum düzeyleri şu hastalıklarda artmış olarak saptanmıştır: bakteriyel infeksiyonlar, akut romatizmal ateş, MI, malign hastalıklar, abdominal abse, peritonit, kolesistit, akut tüberküloz, pnömokoksik pnömoni , akut infeksiyöz hepatit, siroz, akut romatoid artrit, gut, yanıklar ve ameliyat sonrası dönem.

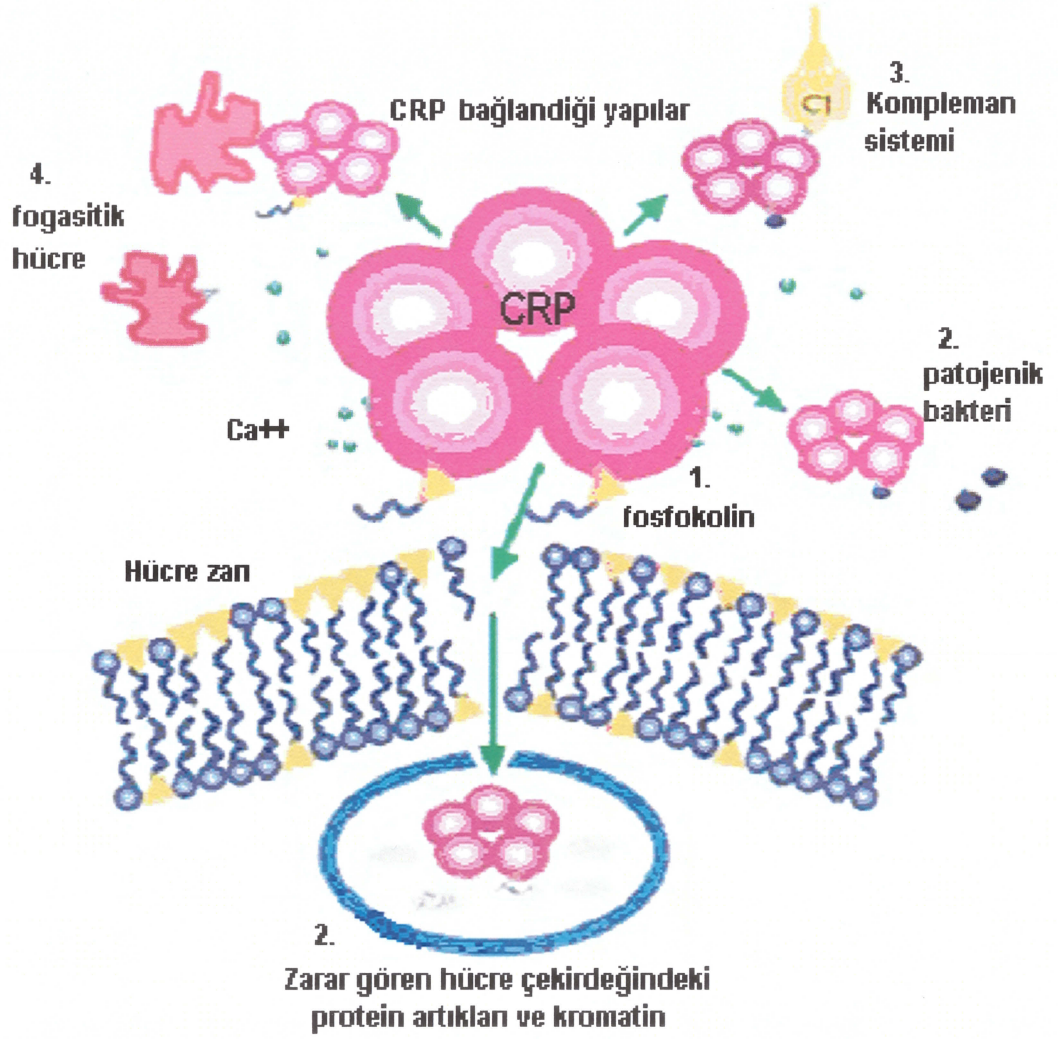
2.4.3. CRP'in Kliniği

CRP yıllarca doku hasarı ve inflamasyonun tanısında kullanılmasına rağmen son yıllarda kalp ve damar hastalıklarının tanısında da kullanılmaya başlanmıştır. Bu da ateroskleroz ve akut koroner sendromların gelişiminde inflamasyonun rolünün daha iyi anlaşılması ile ortaya çıkmıştır (86). Laboratuvar ve klinik bulgular aterosklerozun basit bir lipid depo hastalığı olmadığını, aterotrombotik olayın gelişiminde sistemik inflamasyonun da rol oynadığını göstermiştir. Aterosklerozun inflamatuvar komponentlerinin anlaşılmasında CRP'in önemli bir rolü olduğu kanıtlanmıştır.

2.4.4. CRP'in Fonksiyonu

CRP fonksiyonları bakımından immünglobulinlere benzetilebilir (83,84). CRP'in bağlanmasıyla klasik yoldan kompleman sistemi aktive olur, fagositoz reaksiyonları hızlanır, inflamatuvar mediatörler salgılanır ve hücre lizisi meydana gelir (82).

Bağışıklık sisteminde CRP'in anahtar işlevleri: 1-zarar görmüş doku hücreleri, bakteri, mantar ve parazitin yapısında bulunan fosfokolini tanıma ve bağlanma özelliği, 2-fagositoz işlemi için, opsonin karakterinde hareket edebilmesi, bakterileri işaretleme yeteneği, hücre duvarı zarar görmüş hücrelerin belirlenmesi ve bu hücrelerin çekirdek artıklarının tesbiti 3-fagositik aktiviteyi tetikleyen kompleman sisteminin ilk komponenti olan C1'e bağlanabilmesi 4-inflamatuvar sitokinlerin oluşumunu stimüle eden polimorf nükleer lökositlere ve monositlere bağlanabilmesi olarak belirlenmiştir (Şekil 2.4.1) (85).



Şekil 2.4.2. CRP'in İnflamatuvar Süreçteki Görevleri

2.5. Periodontitis

Periodontitis, iltihabi süreç sonucunda diş destek dokularının yıkımına ve bu yolla diş kayıplarına yol açan bir hastalıktır (87). Önceleri, kronik marjinal periodontitis olarak tanımlanan tek hastalık tipi olarak karşımıza çıkarken, son yıllarda anamnez, etyoloji, ve tedaviye verilen cevap farklılıklarına göre bir çok periodontitis türleri tanımlanmıştır (88).

2.5.1.Kronik Periodontitis

Periodontitis mikrobiyal dental plak birikimine bağlı olarak gelişen gingivitis ve patolojik cep oluşumuna yol açan, alveol kemiği ve ataçman kaybı ile karakterize bir hastalıktır (87,89,94).

Daha önceki sınıflandırmalarda erişkin periodontitis tanımlaması klinisyenler için çelişkili bir durum oluşturmaktaydı. Çünkü genellikle erişkinlerde görülen bu hastalık türü aynı zamanda adolesanlarda da görülmektedir. Erişkin olmayan bir kişinin erişkin periodontitis sınıflandırılması altında incelenmesi ve erişkin periodontitis teriminin yaşa bağlı olarak tanımlanmış olması çelişki yaratmaktadır. Bu nedenle yeni sınıflandırmada erişkin periodontitis yerine daha genel bir tanımlama olan 'kronik periodontitis' tanımlamasının daha uygun olacağı önerilmiştir (88).

Kronik periodontitis, yavaş ilerleyen bir hastalık türüdür ancak bazı dönemlerde hızlı ilerleme gösterebileceği kanıtlanmıştır. Bu aktif dönemlerde hastalığın gerek priodontisyumdaki lokal gerekse sistemik zararları artmaktadır. Dolayısı ile hastalığın ilerleme hızına ve periodontal yıkım miktarına bağlı olarak yapılan kronik periodontitis tanısının doğru tedavini belirlenmesi açısından son derece önemlidir (88)

Periodontal yıkım hayatın herhangi bir evresinde oluşabilir ancak genel olarak ilk bulgular erişkin dönemde görülür. Klinik bulgular 30'lu yaşlarda başlar, 40-50 yaşlarda ise tedavi olmamış veya eksik tedavi görmüş bireylerde hastalığın ilerlemiş safhası izlenir. Hastalık genelde yaygın bir karaktere sahiptir ancak yıkım tüm bölgelerde eşit olarak ilerlemez, bazı alanlarda uzun süre yıkım olmazken, diğer alanlarda daha hızlı yıkım görülebilir (89,94).

Yapılan mikrobiyolojik çalışmalarda, kronik periodontitisde Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythensis, Prevotella intermedia, Campylobacter rectus, Eikenella corrodens, Fusobacterium nucleatum, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Treponema ve Eubacterium gibi mikroorganizmaların yüksek sayılarda bulunduğu gösterilmiştir(90,91). P.gingivalis, T. forsythensis, P. intermedia, C. rectus ve A. actinomycetemcomitans sayımlarının hastalığın ilerlemesiyle ilişkili olduğu belirlenmiş ve

uygulanan tedaviler sonucunda bu bakterilerin uzaklaştırılmasıyla klinik cevapta iyileşme kaydedilmiştir (92-94)

2.5.2.Kronik Periodontitisin Klinik Özellikleri

- Periodontal yıkımın miktarı lokal faktörler tarafından belirlenmektedir,
- Geniş mikrobiyal dağılımla ilişkilidir,
- Sıklıkla subgingival plak varlığı görülmektedir,
- Hastalığın ilerleme hızı genellikle yavaş veya orta şiddetlidir, belli periyotlarda şiddetli olabilmektedir.

Kronik Periodontitis iki alt grupta sınıflandırılır:

- 1-Lokalize form: hastalıktan etkilenen bölgeler tüm ağzın %30' unun altındadır,
- 2-Generalize form: hastalıktan etkilenen bölgeler tüm ağzın %30' unun üzerindedir.

Hastalığın şiddetine göre ise üç grupta incelenmektedir:

- 1-Hafif şiddetli periodontitis: 1 - 2 mm ataçman kaybı varlığı,
- 2-Orta şiddetli periodontitis: 3 - 4 mm ataçman kaybı varlığı,
- 3-Şiddetli periodontitis: 5 mm' nin üzerinde ataçman kaybı varlığı mevcuttur.

Kronik periodontitis, yavaş ilerleyen bir hastalık türüdür ancak bazı dönemlerde hızlı ilerleme gösterebileceği kanıtlanmıştır. Sonuç olarak hastalığın ilerleme hızına bağlı olarak yapılan bu tanının doğru olduğuna karar verilmiştir (88).

2.6.Kalp ve Damar Hastalıkları ile Periodontitis İlişkisi

Organizmada kronik infeksiyonların olası sistemik hastalıklara etkileri süregelmekte olan bir araştırma konusudur. Bu açıdan en çok etkilenen sistem olan kalp ve damar sistemi hastalıklarının epidemiyolojik çalışmalarda mortalitenin en önde gelen nedeni olduğu saptanmıştır. KDH'nin mortalite açısından bu kadar önemli bir konumda olmasından dolayı patogenezinde etkili olası kronik inflamasyonlar çok araştırmanın konusu olmuştur (88,95-97).

Organizmada oluşan lokal infeksiyonlardan periodontitisin sistemik etkileri üzerindeki araştırmalarda ilişki kurulmasına rağmen kesin yargılara ulaştıracak sonuçlar bulunmamaktadır (99-102).

Periodontitis patogenezinin anlaşılması, KDH ile ilişkilendirilmesi açısından önem taşımaktadır. Organizmanın her hangi bir yerindeki infeksiyonun, KKH ve tromboembolizm oluşmasında etkili olduğu dēiėnēlmektedir. Periodontitiste, dişetinde başlayan iltihabi olayın diş destek dokularına (alveolar kemik, periodontal ligament, sement) yayılmasıyla, kök yüzeyindeki bağ dokusu atamanı ve alveol kemik kaybı sonucu patolojik cep oluşumu ile karakterize bir hastalıktır (84,87,103). Periodontitis oluşumunda bir çok yardımcı etken rol oynamakla beraber primer etyolojik faktörün mikrobiyal dental plak olduğu ortaya konulmuştur (104).

Bu patogeneizde mikrobiyal dental plağın neden olduğu inflamasyonda, lezyon bölgesinde yer alan hücreler mast hücreler: polimorf nükleer lökositler (zellikle nötrofiller), makrofajlar, lenfositler ve plazma hücreleridir. İNFLAMATUAR sürecin ilk basamağından itibaren bu hücreler değişik aşamalarda etkilerini gösterirler. İmmün cevabın hangi aşamasında hangi hücrenin lezyon bölgesine migre olacağını ise çeşitli uyarıcılar belirler. Bu uyarıcılar akut faz proteinleri (CRP), interlökinler (IL), araşidonik asid metabolitleri, tümör nekroz faktörü (TNF), reaktif oksijen metabolitleri, nitrik oksit (NO), Platelet Aktivasyon Faktörü (PAF), lizozim, elastaz, kollajenaz, asid hidrolazlar gibi çeşitli aktif maddelerdir (105).

Bunlardan C-reaktif proteinin enflamatuar cevabın oluşması ve yönlendirilmesi dışında, inflamasyonun sistemik düzeyde olduğunu belirleyen bir proteindir. Serum C-reaktif proteinin serumda artmış düzeylerde bulunması KDH açısından önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Bu akut faz proteininin artmış düzeylerde bulunması KDH riskini artıran ve kontrol edilmesi gereken bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bu açıdan periodontitis nedeni ile serum CRP düzeylerinin ne miktarda arttığının tespiti önem kazanmıştır. Bir çok çalışmada periodontitis ile serum CRP düzeyleri ilişkilendirilmeye çalışılmıştır (106,107).

KDH patogenezinde yer alan ateroskleroz gelişimi, plazma lipidlerinin arterlerin epitelinden geçerek tunica intimasında birikimi ile başlar. Bu lipid moleküllerinin birikim

alanlarında modifikasyonu sonucu doku içinde yabancı madde haline dönüşmeleri, monositlerin birikim alanlarına göçüne sebep olmaktadır. Modifiye lipidler makrofajlar tarafından fagosite edilerek köpük hücre oluşmakta ve yağlı çizgilenmeler başlamaktadır. İlerleyen aşamalarda düz kas hücreleri ve T lenfositlerini içeren lipid ve lökosit karışımı nekrotik alanlar oluşarak fibröz tabaka gelişmektedir (8).

Periodontal hastalıklarda bakteriler, hastalığı başlatan ve yöneten güçlerdir. Periodontal cep oluşumu, konak savunma mekanizmasının bakterilerin varlığı ve aktivitesine karşı olan cevaplarla ilişkili olarak meydana gelir. Periodontal hastalıklarda sağlıklı dişetinde inflamatuvar reaksiyonun gelişmesi bazı safhalara ayrılarak incelenir. Bu sınıflandırma, hücre tiplerinin ve bu hücrelerin yararlı veya potansiyel zararlı etkilerinin anlaşılması için uygun bir model oluşturmaktadır. Bu safhalar: başlangıç lezyonu, erken lezyon, yerleşmiş lezyon, ilerlemiş lezyondur (88).

Bakteriyel ürünler bir kere dokuya girince, nötrofiller dışında diğer bir çok sistem aktive olur. Örneğin, bakteriyel ürünler prostaglandinleri sentez etmesi için makrofajları uyarırlar ve lenfositlerle ilişkiye girerek, sitokin üretimi ve antikor sentezine neden olurlar (88). Ayrıca inflamatuvar cevabı arttıran ve devam ettiren peptidlerin uyarılmasıyla da hidrolitik enzimlerin salınmasına neden olurlar, ilerlemiş lezyon; duvarları incelmış kan damarlarını da içerir, bunlar periodontal sondlama sırasında kolaylıkla yırtılarak kanamaya neden olurlar.

Bakteriler, toksik maddeler ve inflamatuvar ürünler kanın yapısı ve damar endoteli üzerinde etkili olabilir ve infeksiyonlar birden fazla mekanizma ile aterogeneze yol açabilirler (108).. Arter duvarını direkt olarak etkileyerek endotel hasarı, düz kas hücre proliferasyonuna ve sitokinlerin uyarılmasına neden olabilirler (109). Özellikle son on yılda yapılan çalışmalara bakıldığında bazı mikroorganizmalar ile KKH arasında ilişki kuran araştırmaların varlığı görülmektedir (96, 110-113). Bu mikroorganizmalardan üzerinde en fazla durulan infeksiyon ajanı *Chlamydia pneumoniae* olmuştur. Diğer mikroorganizmalar ise *Helicobacter pylori*, Cytomegalovirüs, periodontal hastalıklarda sıklıkla adı geçen *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Streptococcus sanguis*'dur.

Dental infeksiyonlarla KDH arasındaki ilişkiyi gözlemleyen ilk olgu-kontrolü çalışmaları Simonka (1988) ve Mattila (1989) tarafından yapılmıştır (114,115). Chylamidia pneumonia, helico bakter pylori ve cytomegalovirüsler gibi mikroorganizmalarla beraber oluşan lokalize ve sistemik infeksiyonlar serum CRP düzeylerindeki yükselmelerinin nedeni olarak ileri sürülmüştür. Bu da aterosklerotik hastalıkların ilerlemesinde etkili olduğu düşünülmektedir (97). Periodontitis ile yüksek serum CRP düzeyleri arasında ilişki bulunduğu vurgulanmıştır (161-173). Bu çalışmaların çoğunluğu serum CRP düzeylerinin ölçümlerine dayanan, seroepidemiyolojik modeller oluşturularak yapılmıştır. Periodontal patojenler serum CRP düzeylerindeki yükselmelerin nedeni olabileceği üzerinde durulmuştur.

KDH gelişiminde rol oynayan; "hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, yaş, sigara kullanımı, genetik yatkınlık gibi klasik risk faktörleri hastalığın görülme sıklığının yalnızca 1/2-1/3'ünde hesaba katılabilmekte, dolayısıyla bu risk faktörleri hastaların önemli bir kesiminde hastalığın klinik ve epidemiyolojik özelliklerini açıklamakta yetersiz kalmaktadır (96, 116).

Periodontitis ve KDH'nin her ikisi için de sigara kullanımı, yaş gibi ortak risk faktörlerinin varlığı ortak bir genetik yatkınlığın olabileceği hipotezini desteklemektedir (117). Sigara kullanımı hem periodontal hastalıklar hem de ateroskleroz için ortak bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Sigara kullanan bireyler genel sağlıklarını ihmal etme, daha az egzersiz yapma ve düzensiz beslenme eğilimindedir. Bunun yanında ağız ve diş sağlığı ile ilgili tavsiyeleri göz ardı edip, daha kötü ağız hijyenine sahip olma eğilimindedirler (118,119). Ancak sigara kullanımı gibi yaşam tarzına bağlı çeşitli değişkenleri dikkate alarak tasarlanmış geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalar KDH ile periodontal hastalıklar arasındaki ilişkinin, sadece yaşam tarzı ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir (120-123).

Sigara kullanımı fibroblast fonksiyonunu, kemotaksisini, nötrofillerin fagositozunu ve immunoglobülin üretimini negatif yönde etkileyebilir (12). Sigara kullanan hastalarda periodontal tedaviye verilen yanıtın daha kötü olması fibroblast fonksiyonundaki bozulmadan ve küçük damarlarda meydana gelen vazokonstriksiyondan kaynaklanıyor olabilir. Sigara kullananlarda nikotinin hücre içi adezyon molekülü (ICAM-1) ve endotelial lökosit adezyon molekülünün (ELAM-1) serum düzeyinde artışa neden olur

(12). Bu adezyon molekülleri lökositlerin arter duvarındaki endotel hücrelerine bağlanmasında artışa neden olur. Sigara kullanımı, pro-inflamatuar sitokinlerin uyarılması, antijenik etkiler ve toksik ajanlar damar endotelinin hasara uğramasına neden olduğu savunulmaktadır (124,118).

Periodontitis hastalarının, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında KDH'nın majör risk faktörlerinden hiperkolesterolemi ve hipergliseminin periodontitisli hastalarında daha sık görüldüğü bildirilmektedir (125,126).

Bu çalışmada, inflamatuvar bir hastalık olan kronik periodontitis ile, KDH patogenezinde de rol aldığı düşünülen CRP ile diğer biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin serum düzeylerinin saptanması, değerlendirilmesi ve kronik periodontitisle KDH arasında olası bir ilişkinin varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

3. Hastalar ve Yöntem

Çalışmanın klinik uygulamalarının Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji ABD Başkanlığında yapılması kararlaştırıldı. Klinik çalışma için Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu onay tarihi 4/01/2006 ve onay numarası 06/27'dir.

3.1 Çalışma Grubu

Çalışma grubu fakültemiz Oral Diagnoz bölümünce Periodontoloji Bölümüne "Periodontal Hastalık" tanısı konulan bireylerden seçilmiştir.

Kontrolü mümkün olmayan periyodik hormonal değişikliklerin (menstrüasyon ve menapoz gibi) çalışma sonuçlarını etkilememesi amacıyla çalışma grubu sadece erkek bireylerden oluşturulmuştur.

Çalışma grubu oluşturulurken, aterosklerozun ilerlemiş ve kronik hale gelmiş olduğu kabul edilen 45 yaş ve üzerindeki bireyler seçildi (20). Klinik değerlendirme sonrasında KDH'ı ve hipertansiyonu bulunanlarla diyabetes mellitus hastaları ve sürekli ilaç kullananlar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu modele uyan ve sistemik hastalıkları bulunmayan 55 erkek birey ile çalışma grubu tamamlanmıştır.

Klinik değerlendirme sonucunda, periodontal ataçman kaybı 4 mm sınır değeri olarak kabul edildi ve çalışma grubu iki alt gruba ayrıldı (128). 4mm'den daha az ataçman kaybı olan "kontrol grubu" ve 4mm'den fazla ataçman kaybı olan "hasta grubu" olarak belirlendi.

3.2 Klinik Değerlendirme

Çalışma modeline uygun bireylere, genel sağlık durumlarının saptanması amacı ile tüm sistemik hastalıklar detaylı olarak sorgulandı ve tarafımızdan hazırlanan birer anamnez formuna kaydedildi. Aynı seansta bireylerin periodontal durumlarının belirlenmesi amacı ile, sondlama yöntemiyle ağız içi periodontal ölçümleri yapıldı. Aynı bireylerin ertesi sabah (>12 saat) aç karnına gelmeleri sağlanarak biyokimyasal ve hematolojik incelemeler için kan örnekleri alındı. Anamnez, periodontal ölçümler ve biyokimyasal testlerin zaman

açısından paralelliğinin sağlanabilmesi için bütün bu işlemler 24 saat içinde tamamlandı. Çalışmaya katılan bireylere uygulanacak tüm işlemler açıklandı, yazılı ve imzalı (EK-1 Gönüllü Bilgilendirme Formu) onayları alındı.

3.2.1 Anamnez Formu

Anamnez formu içeriğinde bireylerin tüm vücut sistemleri, sağlık geçmişleri, varsa eski ve süregelmekte olan tedavileri sorgulandı. Sorgulanan sistemler kalp ve dolaşım sistemi, solunum sistemi, lenfoid sistem, nörolojik sistem, genito-üriner sistem, endokrin sistem, lökomotor sistemlerdir. Ek olarak diyabetes mellitus, hipertansiyon, infeksiyöz hastalıklar araştırıldı. Anamnez verileri Başkent Üniversitesi Kardiyoloji, Biyokimya ve Hematoloji Bölümleri ile işbirliği yapılarak değerlendirildi. Ayrıca tarafımızdan istenilen biyokimyasal parametrelerle (alfa1 antitripsin, alkalen fosfataz, Alanin aminotranferaz aspartat, aminotransferaz, laktat dehidrojenaz, asit fosfataz ve sedimentasyon) ve hastahane biyokimyasal kayıtları ile karşılaştırılarak sistemik sağlık durumu değerlendirildi. Anamnez formu içinde sorgulanan sistemlerden her hangi bir hastalığı bulunan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Anamnez içeriğinde bireylerin demografik verileri de toplandı; doğum tarihleri, boy, kilo, sigara ve alkol kullanımı durumları kayda geçirildi. Çalışma modeline uyan toplam 55 erkek hasta çalışmaya dahil edildi.

Bireylerin sigara kullanım geçmişlerinin incelenmesi günlük içilen sigara adedi ile kaç yıl boyunca sigara içtiği sorgulanarak yapıldı. Bu iki verinin çarpımı ile adet/yıl oranı elde edildi. Oranlara göre sigara kullanımı sınıflandırılarak hiç içmemiş, 1 ile 400 aralığında içenler ile 400'den fazla içenler şeklinde üç gruba ayrıldı (127).

Bireylerin tüm arteriyel kan basınçları anamnezi uygulayan aynı hekim tarafından ölçüldü. Sistolik ve diastolik kan basınçları kaydedildi.

3.2.2. Periodontal Değerlendirme

Periodontal durum, cep derinlikleri, gingival indeks ve diş eti çekilmeleri ölçümlerle belirlendi. Bu ölçümler 0 ile 10 mm işaret aralıklı "Michigan O" periodontal sondu ile yapıldı. Tüm çalışma grubunda ölçümler aynı hekim tarafından yapıldı. Bütün

ölçümler her diş için altı (mezio-bukkal, bukkal, disto bukkal, mezio palatinal/lingual, palatinal/lingual, disto palatinal/lingual) noktadan yapıldı.

Cep derinliği ölçümü serbest dişeti kenarından cep tabanına olan mesafe ölçülerek saptandı. Gingival indeks, periodontal sondun dişeti oluşu veya cebi içerisine yerleştirilmesi ile yapıldı. Dişeti dokularının inflamasyon durumu ve kanaması incelendi. Loe dişeti indeksi kriterleri kullanıldı. Plak indeksi, periodontal sond ile diş yüzeyindeki plak miktarı belirlenerek ölçüldü (94).

Diş eti çekilmesi ölçümü dişlerin mine-sement sınırından serbest dişeti kenarına kadar olan açık kök yüzeyleri üzerinde yapıldı. Diş eti çekilme değerleri cep derinlikleri ile toplanarak ataçman kayıpları elde edildi (94).

Periodontal durum panoramik radyograflarla desteklendi. Genel ve lokal kemik kayıp şekil ve miktarları değerlendirildi. Kronik periodontitisin radyografik görüntüsünde karakterize olan genelize horizontal kemik kayıp varlığı değerlendirildi.

Klinik ve radyografik sonuçlar doğrultusunda kronik periodontitis teşhisi konulan bireylerin ataçman kayıp değerlerinin aritmetik ortalamaları alındı. Periodontal durum açısından çalışma grubu ikiye ayrıldı. Birinci grup, 4mm'den daha az ataçman kaybı olan, kontrol grubu, ikinci grup 4mm'den fazla ataçman kaybı olan hasta grubu olarak belirlendi.

3.2.3 Biyokimyasal ve Hematolojik Değerlendirme

Çalışmaya alınan bireylerin biyokimyasal ve hematolojik incelemeleri Başkent Üniversitesi Biyokimya ve Hematoloji bölümünde yapıldı. Bu testler için bireylerin, ön kol kübital bölgeden 10 cc kan alındı. Tetkileri istenilen biyokimyasal parametreler sensitif C-reaktif protein, glukoz, HbA1c, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, alfa1 antitripsin, alkalin fosfataz, Alanin aminotranferaz aspartat (ALT), aminotransferaz (AST), laktat dehidrojenaz (LDH), asit fosfataz ve sedimentasyon ve tam kan sayımı idi. Tam kan sayımı ile ilgili istenilen parametreler hemoglobin, hematokrit, eritrosit, lökosit, trombosit, MCV, MCHC, RDW, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil sayımlarıdır.

Biyokimyasal parametrelerden olan serum CRP düzeyi immunotürbidimetrik ve immunoefelometrik yöntemler kullanılarak ölçülmüştür. Bu teknikler serum CRP düzeyini yüksek hassasiyette (0 – 10 mg/L aralığında) ölçümünü sağlamaktadır ve “high-sensitivity C-reactive protein” (hsC-rp) olarak isimlendirilmektedir (86) .

Hemoglobin A1C veya HbA1C olarak isimlendirilen biyokimyasal parametre kan dolaşımındaki glükozun hemoglobine konjugasyonu sonucu glikolizlenmiş hemoglobin düzeyini göstermektedir (127). Bireylerde kan şeker düzeylerinin belirlenmesi amacıyla ölçümü yapılmıştır.

Çalışmanın grubunun sistemik açıdan sağlıklı olduğunu saptamak için ölçülen parametreler alfa1 antitripsin, alkalen fosfataz, ALT, AST, LDH, asit fosfataz ve sedimentasyondur. LDH sistemik düzeyde, vücutta bulunan akut veya kronik hastalıkların neden olduğu doku ve hücre yıkımını belirlenmesi amacıyla ölçülmüştür. C-reaktif protein sentez bozuklukları veya karaciğerde dejeneratif hastalıkların varlığını araştırma amacıyla, karaciğer enzimleri olan ALT, AST ve alfa1 antitripsin parametreleri ölçüldü. Akut ve kronik enfeksiyonlara karşı vücudun verdiği cevapta beyaz kan hücrelerde artış görülmektedir ve hassas bir yöntem olmayan sedimentasyon parametresi bu tabloyu belirtmektedir ki çalışmamızda da bireylerin sistemik açıdan sağlıklı olduğunu belirlemek amacıyla kullanılan parametrelerdendir. Çalışma grubunu da oluşturan 40 yaş üzeri erkeklerde görülme sıklığı yüksek olan prostat hastalıkları parametrelerinden asit fosfataz da ölçülmüştür (129).

3.3.İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi kullanılarak yapıldı. Bu teste göre normal dağılıma sahip olan değişkenlerin istatistiksel analizlerinde parametrik testler kullanılırken, normal dağılıma uymayan değişkenlerin analizinde parametrik olmayan testler tercih edildi.

Veriler ataçman kaybı < 4 mm (kontrol grubu) ve ≥ 4 mm (hasta grubu) olmasına göre iki gruba ayrıldı.Yaş, vücut kitle indeksi, biyokimya test sonuç parametreleri ile kan sayımı parametrelerinin bu iki grupta gösterdiği farklılıklar Student's Test ve Mann Whitney U Testi kullanılarak belirlendi.

Ataçman kaybı ve CRP'in tüm parametrelerle ilişkisi Pearson's ve Spearman's korelasyon katsayıları kullanılarak incelendi.

Kalp hastalığına etki etmesi beklenen risk faktörlerinin CRP'e etkileri "Tek Değişkenli" ve "Çok Değişkenli Lojistik Regresyon" istatistiksel yöntemleri kullanılarak incelenmiştir.

Verilerin analizi SPSS 11.05 (statistical package for social sciences) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışma grubunun istatistiksel analiz sonucunda elde edilen demografik özellikleri Tablo 4.1.1’de gösterilmiştir. Çalışmaya 55 erkek birey alınmıştır. Yaş ortalaması 54.1 ± 7.2 ’dir. Çalışma grubundaki hastaların yaşları 42 - 74 iken yaş ortancası da 54 olarak hesaplanmıştır. Hastaların sigara kullanımı ortalaması 265.9 ± 337.4 paket/yıl, olup 25’inin (%45.5) hiç sigara içmediği, 14’ünün (%25.5) 1 - 400 paket/yıl arasında, 16’sının (%29.1) ise 400 paket/yıl’dan daha fazla sigara içtiği saptanmıştır. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ortalaması 27.0 ± 3.3 kg/m^2 olup, Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) sınıflaması baz alındığında hastaların aşırı kilolu sınıfında yer aldıkları görülmektedir. Çalışmamızdaki hastaların Sistolik Kan Basıncı (SKB) ortalaması 121.3 ± 7.5 mm Hg, ortancası 120 mm Hg’dir. Sistolik kan basıncı değeri 110-130 mm Hg arasında değiştiğinden hastaların hiçbirinde kan basıncı ile ilgili bir patolojinin bulunmadığı saptanmıştır.

Tablo 4.1.1 Çalışma Grubunun Demografik İnceleme Sonuçları Özellikleri (n=55)

| Demografik özellikler | Ortalama \pm SS | Ortanca (Min-Max) |
|---|-------------------|-------------------|
| Yaş (yıl) | 54.1 ± 7.2 | 54 (42-74) |
| Sigara (paket/yıl) | 265.9 ± 337.4 | 200 (0-1400) |
| Vücut Kitle İndeksi (kg/m^2) | 27.0 ± 3.3 | 27 (20.3-40.7) |
| Sistolik Kan Basıncı, (mmHg) | 121.3 ± 7.5 | 120 (110-130) |

SS, Standart Sapma

Çalışma grubunun periodontal durumu Cep Derinliği, Gingival İndeks ve Ataçman Kaybı parametreleri kullanılarak incelendi (Tablo 4.1.2). Cep derinliği 1.4-5.4 mm değerlerinde bulunmuş olup, ortalaması 3.3 ± 0.8 mm’dir. Gingival İndeks ortalaması 1.3 ± 0.4 ve ortancası 1.4’dür. Ataçman kaybı ortalaması 4.05 ± 1.2 mm iken hastaların değerleri 1.4-7.7 mm arasında değişmektedir. Ataçman kaybı ortancasının 4.2 mm olması ataçman kaybına ait değerlerin simetrik dağıldığını göstermektedir.

Tablo 4.1.2 Periodontal Parametlerinin Dağılımı (n=55)

| Periodontal parametreler | Ortalama \pm SS | Ortanca (Min-Max) |
|--------------------------|-------------------|-------------------|
| Cep Derinliği, (mm) | 3.3 ± 0.8 | 3.1 (1.4-5.4) |
| Dişeti İndeksi | 1.3 ± 0.4 | 1.4 (0.2-2.5) |
| Ataçman Kaybı, (mm) | 4.05 ± 1.2 | 4.2 (1.4-7.7) |

SS, Standart Sapma

Çalışma grubuna ait biyokimyasal test sonuçları Tablo 4.1.3'te gösterilmiştir. Tabloda 55 bireyin biyokimyasal parametre ölçümlerine ait ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum hesaplamaları konulmuştur. Tetkiklerin yapıldığı Başkent Üniversitesi Biyokimya Bölümünün parametrelerin minimum ve maksimum değerlerine de karşılaştırma için tabloda yer verilmiştir.

55 bireydeki CRP değerleri 0-34.7mg/L arasında değişmekte olup, ortalama değeri 4.7 ± 7.1 mg/L, ortancası 2.5'dir. Serum Kan Şekeri minimum 85, maksimum 155 mg/dl olup ortalaması 105.0 ± 14.9 mg/dl, ortancası 102 mg/dl,'dir. Hb A1c'ye ait ortalama değer 5.4 ± 0.5 , ortancası %5.3 olup değerler %4.2-7 arasında bulunmuştur. Kan şekeri ve Hb A1c sonuçlarının normal değerler içinde yer alması bireylerin hiç birisinde diyabetes mellitus bulunmadığını göstermektedir. Total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve Trigliseridlere ait ortalama değerler sırasıyla 197.7 ± 35.1 mg/dl, 43.3 ± 8.7 mg/dl, 120.3 ± 32.4 mg/dl ve 148.0 ± 62.5 mg/dl, olup tümü normal sınırlar içinde yer almaktadır. Alfa 1 antitripsinin bireylerdeki ölçümleri 66 mg/dl - 196 mg/dl değerinde iken ortancası 196.7 mg/dl'dir. Alkalen fosfataz'a ait ortalama değer 200.4 ± 28.9 U/L olup bu değer de normal sınırlar arasında yer aldığı gözlenmektedir. Alanin aminotranferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaza (AST) ait ortanca ve minimum maksimum değerler sırasıyla (12-38) U/L ve (10-52) U/L'dir. LDH ve Asit fosfataz parametrelerine ait ortalama değerler sırasıyla 328.5 ± 61.3 U/L ve 4.0 ± 1.2 U/L olup bu değerler normal sınırlar arasında yer almaktadır.

Tablo 4.1.3 Çalışma Grubunun Biyokimya Testi Sonuçlarının Özellikleri (n=55)

| Biyokimya Parametreleri | Ortalama \pm SS | Ortanca (Min-Max) | Normal değer |
|---------------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| CRP (mg/L) | 4.7 ± 7.1 | 2.5 (0-34.7) | 0-10 |
| Kan Şekeri (mg/dl) | 105.0 ± 14.9 | 102 (85-155) | 70-105 |
| Hb A1c (%) | 5.4 ± 0.5 | 5.3 (4.2-7.2) | 4-6 |
| Total Kolestrol (mg/dl) | 197.7 ± 35.1 | 196 (100-291) | 130-200 |
| HDL (mg/dl) | 43.3 ± 8.7 | 42 (30-62) | 30-70 |
| LDL (mg/dl) | 120.3 ± 32.4 | 118 (42-196) | 60-130 |
| Trigliserid (mg/dl) | 148.0 ± 62.5 | 149 (50-303) | 50-160 |
| Alfa1 antitripsin (mg/dl) | 127.4 ± 16.9 | 196.7 (66-196) | 80-200 |
| Alkalenfosfataz (U/L) | 200.4 ± 28.9 | 199 (149-258) | 15-250 |
| AST (U/L) | 22.1 ± 6.0 | 20 (12-38) | 0-40 |
| ALT (U/L) | 24.5 ± 9.5 | 21 (10-52) | 0-41 |
| LDH (U/L) | 328.5 ± 61.3 | 324 (151-455) | 240-480 |
| Asit fosfataz (U/L) | 4.0 ± 1.2 | 3.9 (1.3-8.2) | 0-9 |

SS, Standart Sapma

Hematolojik parametre istatistikleri Tablo 4.1.4.'de gösterilmiştir. Hemoglobine ait ortalama değeri 15.5 g/dl olup 55 hasta içinde en düşük 11.2 g/dl ve en yüksek 17.3 g/dl değeri gözlenmiştir. Hematokrit, Eritrosit ve Trombosit parametrelerine ait ortalama değerleri ise sırasıyla 44.9 ± 3.0 , 5.1 ± 0.3 M/uL ve 236.1 ± 55.8 bin/uL olup değerler normal sınırlar içerisinde yer almaktadır. Lökosit ve MCH parametrelerine ait ortalama değerler sırasıyla 6.8 (4.9-13.1) bin/uL ve 29.8 (23.4-32.0) pg'dır. MCV'ye ait ortalama değeri 87.9 ± 4.7 fL iken MCHC, RDW ve MPV parametrelerine ait ortalama değerleri sırasıyla 33.7 (31.3-36.0), 15 (12-18.2) ve 8.9 (6.2-14.7) fL'dir. Polimofnükleer, Lenfosit, Eozinofil ve Bazofil parametrelerine ait ortalama değerleri sırasıyla 3.8 (2.5-8.4) bin/UI, 2.4 (1.3-4.5) bin/UI, 0.1 (0.03-0.6) bin/UI ve 0.06 (0-0.8) bin/UI iken Monosit'e ait ortalama değeri 0.5 ± 0.1 bin/UI'dir. Polimofnükleer, Lenfosit ve Monosit parametrelerine ait tanımlayıcı istatistikler sırasıyla 56.5 ± 7.8 , 33.3 ± 7.0 ve 7.0 ± 2.0 'dir ve bu değerler normal sınırlar arasında yer almaktadır. Eozinofil, Bazofil ve Sedimentasyon parametrelerine ait ortalama değerleri sırasıyla 1.9 (0.3-6.3), 0.9 (0.03-1.9) , ve 4 (1-30) mm/h olup bu değerler de normal sınırlar içinde yer almaktadır.

Tablo 4.1.4 Çalışma Grubunun Hematolojik Parametre Sonuçları (n=55)

| Hem. Parametreleri | Ortalama \pm SS | Ortanca (Min-Max) | Normal değer |
|----------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| Hemoglobin (g/dl) | 15.3 ± 1.1 | 15.5 (11.2-17.3) | 13.5-18 |
| Hematokrit (%) | 44.9 ± 3.0 | 45.5 (35.5-51.6) | 36-50 |
| Eritrosit (M/uL) | 5.1 ± 0.3 | 5.1 (4.2-5.8) | 4.5-5.8 |
| Lökosit (bin/uL) | 7.3 ± 1.8 | 6.8 (4.9-13.1) | 4.5-11 |
| Trombosit (bin/uL) | 236.1 ± 55.8 | 226 (109-438) | 150-400 |
| MCH (pg) | 29.6 ± 1.7 | 29.8 (23.4-32.0) | 26-32 |
| MCV (fL) | 87.9 ± 4.7 | 88.2 (74.8-95.6) | 80-96 |
| MCHC (%) | 33.7 ± 0.8 | 33.7 (31.3-36.0) | 30-36 |
| RDW (%) | 15.0 ± 0.9 | 15 (12-18.2) | 12-15.5 |
| MPV (fL) | 9.0 ± 1.4 | 8.9 (6.2-14.7) | 7-12 |
| Parçalı (bin/uL) | 4.2 ± 1.3 | 3.8 (2.5-8.4) | 2-7.8 |
| Lenfosit (bin/uL) | 2.5 ± 0.8 | 2.4 (1.3-4.5) | 1-4 |
| Monosit (bin/uL) | 0.5 ± 0.1 | 0.5 (0.2-0.9) | 0-1 |
| Eozinofi (bin/uL) | 0.2 ± 0.1 | 0.1 (0.03-0.6) | 0-1 |
| Bazofil (bin/uL) | 0.08 ± 0.1 | 0.06 (0-0.8) | 0-0.2 |
| Parçalı (%) | 56.5 ± 7.8 | 56.7 (38.2-71.3) | 40-72 |
| Lenfosit (%) | 33.3 ± 7.0 | 33.3 (22.1-49.1) | 20-46 |
| Monosit (%) | 7.0 ± 2.0 | 6.9 (2.6-11.8) | 3-10 |
| Eozinofil (%) | 2.4 ± 1.5 | 1.9 (0.3-6.3) | 0-7 |
| Bazofil (%) | 0.9 ± 0.4 | 0.9 (0.03-1.9) | 0-2 |
| Sedimentasyon (mm/h) | 7.3 ± 7.2 | 4 (1-30) | 0-20 |

SS, Standart Sapma

Ataçman kayıpları ile demografik özelliklerin karşılaştırılma sonuçları Tablo 4.2.1.'de verilmiştir. Tüm hastalarda ataçman kaybı değerleri, cep derinlikleri ve diş eti çekilmelerinin toplamları kullanılarak hesaplandı. Kronik periodontitis hastalığının yarattığı yıkım derecesini belirlemek amacı ile de ataçman kaybı <4 mm olanlar kontrol grubu, ≥ 4 mm olanlar ise Hasta Grubu olarak sınıflandırıldı (127). 26 hastanın (%47.3) ataçman kaybı <4 mm (Kontrol Grubu), 29 hastanın (%52.7) ise ≥ 4 mm (Hasta Grubu) olduğu saptandı. Kontrol grubunda yaş ortalaması 54.5 ± 6.4 iken hasta grubunda 53.8 ± 7.9 'dur. Ortanca değerleri ise her iki grupta da 54'tür. Bu sonuçlara göre gruplar arasında yaş değerleri farklılık göstermemiştir ($p=0.747$). Hastalara günlük içtikleri sigara miktarları sorulmuş ve bu miktar içtikleri süre ile çarpılarak Paket/Yıl'a dönüştürülmüştür. Kontrol grubunda ortalama sigara tüketimi 288.5 ± 358.3 Paket/Yıl iken hasta grubunda 245.7 ± 322.6 Paket/Yıl'dır. Ortanca değerleri ise iki grupta sırasıyla 162.5 - 200 Paket/Yıl'dır. Gruplar arasında sigara kullanımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0.743$). VKİ kontrol grubunda 26.4 ± 3.1 iken hasta grubunda 27.6 ± 3.4 'dür. VKİ iki grupta da farklı değildir ($p=0.328$). Benzer analizler Sistolik Kan Basıncı (SKB) için de yapılmıştır. Kontrol grubunda SKB 121.2 ± 8.2 mmHg iken, hasta grubunda 121.4 ± 6.9 mmHg'dir. SKB'na ait ortanca değerleri ise her iki grupta da 120 mmHg'dir ve değerleri gruplarda farklı değildir ($p=0.971$).

Tablo 4.2.1. Demografik Özellikler-Ataçman Kaybı Karşılaştırılması (n=55)

| Demografik Özellikler | Ataçman Kaybı <4mm, KG (n=26) | | Ataçman Kaybı ≥ 4 mm, HG (n=29) | | p ^f |
|-----------------------|-------------------------------|-------------------|--------------------------------------|-------------------|----------------|
| | Ortalama \pm SS | Ortanca (Min-Max) | Ortalama \pm SS | Ortanca (Min-Max) | |
| Yaş | 54.5 ± 6.4 | 54 (46-74) | 53.8 ± 7.9 | 54 (42-74) | 0.747 |
| Sigara (Paket/yıl) | 288.5 ± 358.3 | 162.5 (0-1400) | 245.7 ± 322.6 | 200 (0-1400) | 0.743 |
| VKİ | 26.4 ± 3.1 | 26.9 (20.3-33.1) | 27.6 ± 3.4 | 27.5 (22.9-40.7) | 0.328 |
| SKB (mmHg) | 121.2 ± 8.2 | 120 (110-130) | 121.4 ± 6.9 | 120 (110-130) | 0.971 |

Kontrol Grubu:KG, Hasta Grubu:HG, VKİ:Vücut Kitle İndeksi, SKB: Sistolik Kan Basıncı
p^f değeri Student's t Testi veya Mann Whitney U Testi Kullanılarak Hesaplanmıştır.

Farklı ataçman kaybı gösteren her iki grubun cep derinliği ve diş eti İndeksi parametreleri ile karşılaştırılmalarına ilişkin sonuçlar Tablo 4.2.2.'de verilmiştir. Kontrol grubunda cep derinliği ortalaması 2.6 ± 0.5 mm iken hasta grupta 3.8 ± 0.7 mm'dir. Ortanca değerleri ise sırasıyla 2.7 ve 3.7 mm'dir. Hasta grubunun cep derinliği ile ataçman kaybının ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.001$). Kontrol ve hasta gruplarının ataçman kayıpları ile gingival indeks ortalamaları sırasıyla 1.1 ± 0.4 ve 1.5

± 0.4 'dir. Gingival indeks, hasta grubunun ataçman kayıpları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p < 0.001$) bulunmuştur.

Tablo 4.2.2 Cep Derinliği, Gingival İndeks - Ataçman kaybı karşılaştırılması (n=55)

| Araştırılan Parametreler | Ataçman Kaybı <4mm, KG(n=26) | | Ataçman Kaybı ≥ 4 mm, HG (n=29) | | p ^f |
|--------------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------------|-------------------|----------------|
| | Ortalama \pm SS | Ortanca (Min-Mak) | Ortalama \pm SS | Ortanca (Min-Mak) | |
| Cep Derinliği (mm) | 2.6 \pm 0.5 | 2.7 (1.4-3.6) | 3.8 \pm 0.7 | 3.7 (2.7-5.4) | 0.000*** |
| Gingival İndeks | 1.1 \pm 0.4 | 1.1 (0.2-1.9) | 1.5 \pm 0.4 | 1.5 (0.7-2.5) | 0.000*** |

Kontrol Grubu:KG, Hasta Grubu:HG,

***p<0.001, Fark İstatistiksel Olarak Anlamlı,

p^f değeri Student's t Testi veya Mann Whitney U Testi Kullanılarak Hesaplanmıştır.

Ataçman kayıpları ölçümleriyle biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılma sonuçları Tablo 4.2.3.'de verilmiştir. Kontrol grubunu oluşturan ve ataçman kaybı <4mm olan 26 hastada CRP ortalaması 1.8 \pm 2.1 mg/L iken Hasta grubunu oluşturan ataçman kaybı ≥ 4 mm olan 29 hastada CRP ortalaması 7.3 \pm 8.9 mg/L olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun CRP'ye ilişkin ortanca değerleri 1.2 mg/L'dır ve bu gruptaki hastalarda en düşük 0 ve en yüksek 9 mg/L değerine rastlanmıştır. Hasta grubunun ortanca CRP değeri 0 ve 34.7 mg/L, ortalama 3.7'dir. Hasta grubunda CRP değerleri çarpıcı bir şekilde daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir ($p < 0.001$). Biyokimya parametreleri içinde ataçman kaybı gruplarında istatistiksel olarak farklılık gösteren bir diğer parametre Hb A1c'dir. Kontrol grubunun Hb A1c ortalaması %5.2 \pm 0.4 iken hasta grubunda %5.6 \pm 0.5'tir. Ortanca değerleri de sırasıyla %5.3 - 5.5'dir. Bu sonuçlara göre Hb A1c değeri hasta grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0.05$). Benzer sonuçlar LDLikolesterol için de geçerlidir. Kontrol grubunda LDL ortalaması 111 \pm 33.6 mg/dl iken hasta grubunda 128.4 \pm 9.52 mg/dl 'dir. Diğer biyokimyasal parametrelerle benzer olarak ataçman kaybı yüksek olan hasta grubunda LDL değerleri de yüksek olarak ölçülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmuştur ($p < 0.05$). Glükoz, total kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, alfa 1 antitripsin, alkalin fosfataz, AST, ALT, LDH ve asit fosfataz değerleri ataçman kaybı gruplarında farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 4.2.3 Biyokimyasal parametreler - Ataçman Kayıpları Gruplarında karşılaştırılması (n=55)

| Biyokimya parametreleri | Ataçman Kaybı <4mm, KG (n=26) | | Ataçman Kaybı ≥4mm, HG (n=29) | | p ^f |
|---------------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|----------------|
| | Ortalama ± SS | Ortanca (Min-Mak) | Ortalama ± SS | Ortanca (Min-Mak) | |
| CRP (mg/L) | 1.8 ± 2.1 | 1.2 (0-9) | 7.3 ± 8.9 | 3.7 (0-34.7) | 0.000*** |
| Kan Şekeri (mg/dl) | 105,2 ± 13.1 | 103 (86-133) | 105 ± 16.7 | 102 (85-155) | 0.655 |
| Hb A1c (%) | 5.2 ± 0.4 | 5.3 (4.2-5.8) | 5.6 ± 0.5 | 5.5 (4.7-7.2) | 0.019* |
| Total Kolesterol (mg/dl) | 191.6 ± 33.8 | 197 (100-243) | 203 ± 35.9 | 191 (145-291) | 0.223 |
| HDL-kolesterol (mg/dl) | 44.5 ± 9.6 | 42.5 (30-62) | 42.1 ± 7.9 | 42 (31-61) | 0.321 |
| LDL-kolesterol (mg/dl) | 111 ± 33.6 | 115 (42-160) | 128.4 ± 29.52 | 134 (78-196) | 0.050* |
| Trigliserid (mg/dl) | 141.5 ± 60.1 | 143 (50-289) | 153.8 ± 65.1 | 162 (57-303) | 0.473 |
| Alfa 1Antitripsin (mg/dl) | 125.4 ± 11.8 | 126.9 (94-147) | 129.2 ± 20.4 | 132 (66-196) | 0.266 |
| Alkalin fosfataz (U/L) | 199.3 ± 28.2 | 198 (149-258) | 201.4 ± 30 | 202 (149-252) | 0.783 |
| AST (U/L) | 22.8 ± 5.0 | 21.5 (15-32) | 21.5 ± 6.9 | 19.0 (12-38) | 0.118 |
| ALT (U/L) | 24.2 ± 5.8 | 25 (13-40) | 24.7 ± 12.0 | 20 (10-52) | 0.295 |
| LDH (U/L) | 329.4 ± 59.5 | 336 (176-446) | 327.7 ± 63.8 | 311.2 (151-455) | 0.918 |
| Asit fosfataz (U/L) | 3.9 ± 0.8 | 3.9 (2.7-5.6) | 4.1 ± 1.4 | 3.7 (1.3-8.2) | 0.510 |

Kontrol Grubu:KG, Hasta Grubu:HG,

*p<0.05, Fark İstatiksel Olarak Anlamlı

***p<0.001, Fark İstatiksel Olarak Anlamlı

p^f değeri Student's t Testi veya Mann Whitney U Testi Kullanılarak Hesaplanmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarındaki ataçman kayıplarının hematolojik parametre sonuçları Tablo 4.2.4.'de verilmiştir. Ataçman kaybı gruplarında iki kan parametresi farklılık göstermiştir: MCH ve MCV'dir. Kontrol grubunda MCH ortalaması 30.2 ± 1.2 pg iken hasta grubunda 29.1 ± 1.9 pg'dir. Ortanca değerleri ise sırasıyla 30.1 - 29.3 pg. MCH, ataçman kaybı düşük olanlarda daha yüksek değerlerde bulunmuş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir (p<0.05). MCV ortalamaları kontrol ve hasta gruplarında sırasıyla 89.8 ± 3.8 fL ve 86.2 ± 4.9 fL'dir. Ortanca değerleri ise sırasıyla 89.2 - 85.4 fL'dür. MCV değerleri ataçman kaybı düşük olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p<0.01). Diğer hematolojik parametreler ataçman kaybı her iki grupta farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Tablo 4.2.4 Ataçman Kaybı- Hematolojik Parametre Sonuçları Karşılaştırması (n=55)

| Hematolojik Parametreler | Ataçman Kaybı <4mm, KG (n=26) | | Ataçman Kaybı ≥4mm, HG (n=29) | | p ^f |
|--------------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|----------------|
| | Ortalama ± SS | Ortanca (Min-Max) | Ortalama ± SS | Ortanca (Min-Max) | |
| Hemoglobin (g/dl) | 15.3 ± 1 | 15.4 (13.3-16.6) | 15.2 ± 1.2 | 15.5 (11.2-17.3) | 0.906 |
| Hematokrit (%) | 45.1 ± 2.5 | 45.9 (39.9-48.9) | 44.7 ± 3.5 | 44.7 (35.5-51.6) | 0.647 |
| Eritrosit (M/uL) | 5.0 ± 0.4 | 5.1 (4.2-5.6) | 5.2 ± 0.3 | 5.2 (4.5-5.8) | 0.119 |
| Lökosit (bin/uL) | 6.9 ± 1.6 | 6.4 (4.9-12.1) | 7.6 ± 1.9 | 7.2 (5.3-13.1) | 0.082 |
| Trombosit (bin/uL) | 247 ± 69 | 236 (109-438) | 226 ± 39 | 222 (148-328) | 0.177 |
| MCH (pg) | 30.2 ± 1.2 | 30.1 (27.2-32.0) | 29.1 ± 1.9 | 29.3 (23.4-31.4) | 0.031* |
| MCV (fL) | 89.8 ± 3.8 | 89.2 (81.1-95.6) | 86.2 ± 4.9 | 85.4 (74.8-94.1) | 0.004** |
| MCHC (%) | 33.7 ± 0.7 | 33.7 (31.8-35.0) | 33.8 ± 0.9 | 33.7 (31.3-36.0) | 0.704 |
| RDW (%) | 14.8 ± 1.0 | 15.0 (12.0-17.2) | 15.3 ± 0.8 | 15.1 (14.1-18.2) | 0.077 |
| MPV (fL) | 9.0 ± 1.4 | 8.9 (6.9-14.7) | 9.1 ± 1.4 | 8.9 (6.2-12.3) | 0.886 |
| Parçalı (bin/uL) | 4.0 ± 1.2 | 3.7 (2.5-8.4) | 4.4 ± 1.4 | 3.9 (2.7-8.0) | 0.255 |
| Lenfosit (bin/uL) | 2.5 ± 0.8 | 2.3 (1.3-4.5) | 2.5 ± 0.7 | 2.4 (1.2-4.4) | 0.827 |
| Monosit (bin/uL) | 0.5 ± 0.1 | 0.5(0.2-0.8) | 0.5 ± 0.2 | 0.5(0.3-1.0) | 0.249 |
| Eozonofi (bin/uL) | 2.6 ± 1.4 | 1.9 (1.3-6.3) | 2.2 ± 1.6 | 1.8 (0.3-5.0) | 0.631 |
| Bazofil (bin/uL) | 0.9 ± 0.3 | 0.9 (0.5-1.9) | 0.9 ± 0.4 | 0.9 (0.0-1.9) | 0.288 |
| Parça (%) | 55.8 ± 7.8 | 56.8 (38.2-69.3) | 57.1 ± 7.8 | 56 (44.3-71.3) | 0.532 |
| Lenfosit (%) | 34.2 ± 6.7 | 33.3 (22.1-49.1) | 32.4 ± 7.3 | 32.2 (22.2-46.8) | 0.351 |
| Monosit (%) | 6.7 ± 2.0 | 6.7 (2.9-10.3) | 7.3 ± 2.1 | 7.0 (2.6-11.8) | 0.305 |
| Eozinofil (%) | 2.6 ± 1.4 | 1.9 (1.3-6.3) | 2.2 ± 1.6 | 1.8 (0.3-5.0) | 0.238 |
| Bazofil (%) | 0.9 ± 0.3 | 0.9 (0.5-1.9) | 0.9 ± 0.4 | 0.9 (0.03-1.9) | 0.960 |
| Sedimentasyon mm/h) | 6.4 ± 7.4 | 3.5 (1-30) | 8.1 ± 7.0 | 5.0 (1-29) | 0.103 |

Kontrol Grubu:KG, Hasta Grubu:HG,

*p<0.05, Fark İstatiksel Olarak Anlamlı, **p<0.01, Fark İstatiksel Olarak Anlamlı

p^f değeri Student's t Testi veya Mann Whitney U Testi Kullanılarak Hesaplanmıştır.

Normal dağılım gösteren parametreler için Pearson ve normal dağılım göstermeyenler için Spearman korelasyon katsayıları kullanılarak ataçman kaybı ile yaş, sigara, vücut kitle indeksi ve sistolik kan basıncı arasındaki ilişki miktarları (r) hesaplanmıştır. Tablo 4.3.1'de ataçman kaybı ile demografik değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki bulunamamıştır (p>0.05). Benzer analizler CRP ile demografik değişkenler için de yapılmış ve CRP ile hiçbir demografik değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki bulunamamıştır (p>0.05).

Tablo 4.3.1 Demografik Parametreler - Ataçman Kaybı CRP Korelasyonu (n=55)

| Demografik Değişken | Ataçman kaybı | | CRP | |
|---------------------------|---------------|----------------|--------|----------------|
| | r | p ^f | R | p ^f |
| Yaş (yıl) | -0.057 | 0.681 | -0.045 | 0.742 |
| Sigara (Paket/yıl) | 0.019 | 0.893 | 0.148 | 0.281 |
| VKİ, (kg/m ²) | 0.179 | 0.190 | 0.197 | 0.148 |
| SKB (mmHg) | 0.147 | 0.286 | -0.031 | 0.823 |

VKİ, Vücut Kitle İndeksi , SKB: Sistolik kan Basıncı,

p^f değeri Pearson veya Spearman Korelasyon katsayıların testi için hesaplanmıştır.

Ataçman kaybının ve CRP'nin diğer periodontal ölçümlerle ilişkilerinin sonuçları Tablo 4.3.2'de verilmiştir. Cep derinlikleri ile CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki bulunmuştur ($r=0.569$, $p<0.001$). Bu sonuca göre Cep derinlikleri arttıkça ataçman kaybı da artmaktadır. Ataçman kaybı ve cep derinliği arasında da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönlü ilişki bulunmuştur ($r=0.467$, $p<0.001$).

CRP ile periodontal parametrelerin ilişkisine bakıldığında CRP'nin her üç parametre ile de ilişkisi anlamlı bulunmuştur: CRP ile cep derinliği, gingival indeks ve ataçman kaybı arasındaki ilişki miktarları sırasıyla $r=0.569$ ($p<0.001$), $r=0.331$ ($p<0.05$) ve $r=0.555$ ($p<0.001$)'dir. İlişkilerin pozitif yönlü olması nedeniyle cep derinliği, gingival indeks, ataçman kaybı arttıkça CRP değerlerinin de arttığı yorumu yapılabilir.

Tablo 4.3.2 Periodontal Ölçümler - Ataçman Kaybı ve CRP Korelasyonu

| Periodontal Parametreler | Ataçman Kaybı | | CRP | |
|--------------------------|---------------|-------|----------|-------|
| | R | p^f | R | p^f |
| Cep Derinliği | 0.846*** | 0.000 | 0.569*** | 0.000 |
| Dişeti İndeksi | 0.467*** | 0.000 | 0.331* | 0.014 |
| Ataçman Kaybı | 1 | 0.000 | 0.555*** | 0.000 |

* $p<0.05$, Fark İstatistiksel Olarak Anlamlı

*** $p<0.001$, Fark İstatistiksel Olarak Anlamlı

p^f değeri Pearson veya Spearman Korelasyon Katsayıların Testi İçin Hesaplanmıştır.

Ataçman kaybı ve CRP ile biyokimyasal parametrelerin ilişki miktarları Tablo 4.3.3'de verilmiştir. Ataçman kaybı ile Hb A1c arasında $r=0.418$ ($p<0.01$)'lik bir ilişki vardır ve istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir. Bu sonuca göre ataçman kaybı arttıkça Hb A1c düzeyi artmaktadır. Ataçman kaybı ile diğer biyokimyasal parametreler arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). CRP ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde sadece Alfa 1 Antitripsin ile anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir ($r=0.284$, $p<0.05$). CRP ile diğer biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki anlamlı değildir ($p>0.05$).

Tablo 4.3.3 Biyokimyasal Parametreler - Ataçman Kaybı ve CRP Korelasyonu (n=55)

| Biyokimyasal Parametreler | Ataçman Kaybı | | CRP | |
|----------------------------|---------------|----------------|--------|----------------|
| | r | p ^f | R | p ^f |
| Kan Şekeri (mg/dl) | 0.019 | 0.890 | 0.048 | 0.728 |
| Hb A1c (%) | 0.418** | 0.002 | 0.050 | 0.715 |
| Total Kolesterol (mg/dl) | 0.047 | 0.736 | -0.074 | 0.590 |
| HDL (mg/dl) | -0.108 | 0.432 | -0.130 | 0.343 |
| LDL (mg/dl) | 0.153 | 0.264 | 0.007 | 0.957 |
| Trigliserid (mg/dl) | 0.092 | 0.503 | -0.116 | 0.400 |
| Alfa 1 Antitripsin (mg/dl) | 0.115 | 0.404 | 0.284* | 0.035 |
| Alkalen Fosfataz (U/L) | 0.119 | 0.388 | 0.092 | 0.504 |
| AST (U/L) | -0.255 | 0.060 | -0.129 | 0.348 |
| ALT (U/L) | -0.183 | 0.181 | -0.083 | 0.549 |
| LDH (U/L) | -0.007 | 0.958 | 0.024 | 0.862 |
| Asit Fosfataz (U/L) | 0.021 | 0.879 | 0.228 | 0.095 |

*p<0.05, Fark İstatiksel Olarak Anlamlı

**p<0.01, Fark İstatiksel Olarak Anlamlı

p^f değeri Pearson veya Spearman Korlasyon Katsayıların Testi İçin Hesaplanmıştır.

Ataçman kaybı ve CRP ile hematolojik parametrelerin korelasyonları Tablo 4.3.4'de verilmiştir. Ataçman kaybı ile eritrosit ve lökosit parametrelerine ilişkin ilişki miktarları sırasıyla $r=0.270$ ($p<0.05$) ve $r=0.323$ ($p<0.05$) olup istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir. İlişki katsayıları pozitif olduğundan, ataçman kaybı arttıkça eritrosit ve lökosit sayımlarının arttığı sonucuna varılmıştır. Ataçman kaybı ile MCH ve MCV parametrelerine ilişkin ilişki miktarları sırasıyla $r=-0.282$ ($p<0.05$) ve $r=0.353$ ($p<0.01$) olarak bulunmuştur. Ataçman kaybı ile MCH arasında negatif yönlü anlamlı düzeyde ilişki gözlenirken, ataçman kaybı ile MCV arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişki bulunmuştur. Buna göre ataçman kaybı arttıkça MCH azalmakta, MCV ise artmaktadır. Ataçman kaybı ile monosit arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişki vardır ($r=0.266$, $p<0.05$).

CRP ile eritrosit, MCV ve sedimentasyon arasında pozitif yönlü ilişki vardır (sırasıyla $r=0.300$ $p<0.05$, $r=0.309$ $p<0.05$ ve $r=0.366$ $p<0.01$). CRP arttıkça eritrosit, MCV, ve sedimentasyon değerleri artmaktadır.

Tablo 4.3.4 Hematolojik Parametreler - Ataçman Kaybı ve CRP Korelasyonu (n=55)

| Hematolojik Parametreler | Ataçman kaybı | | CRP | |
|--------------------------|---------------|----------------|---------|----------------|
| | R | p ^f | R | p ^f |
| Hemoglobin (g/dl) | 0.017 | 0.903 | 0.155 | 0.258 |
| Hematokrit (%) | 0.025 | 0.858 | 0.098 | 0.479 |
| Eritrosit (M/uL) | 0.270* | 0.046 | 0.300* | 0.026 |
| Lökosit (bin/uL) | 0.323* | 0.016 | 0.112 | 0.416 |
| Trombosit (bin/uL) | -0.106 | 0.439 | 0.063 | 0.648 |
| MCH (pg) | -0.282* | 0.037 | -0.227 | 0.096 |
| MCV (fL) | 0.353** | 0.008 | 0.309* | 0.022 |
| MCHC (%) | 0.022 | 0.874 | 0.081 | 0.558 |
| RDW (%) | 0.210 | 0.123 | 0.211 | 0.122 |
| MPV (fL) | -0.033 | 0.813 | 0.064 | 0.643 |
| Parçalı (bin/uL) | 0.152 | 0.266 | 0.132 | 0.338 |
| Lenfosit (bin/uL) | 0.175 | 0.202 | -0.034 | 0.805 |
| Monosit (bin/uL) | 0.266* | 0.049 | 0.155 | 0.260 |
| Eozonofi (bin/uL) | -0.001 | 0.995 | -0.091 | 0.508 |
| Bazofil (bin/uL) | 0.207 | 0.129 | 0.212 | 0.120 |
| Parçalı (%) | -0.034 | 0.808 | 0.127 | 0.356 |
| Lenfosit (%) | -0.027 | 0.847 | -0.184 | 0.179 |
| Monosit (%) | 0.121 | 0.380 | 0.131 | 0.340 |
| Eozonofil (%) | -0.132 | 0.336 | -0.160 | 0.244 |
| Bazofil (%) | -0.065 | 0.635 | 0.016 | 0.910 |
| Sedimentasyon (mm/h) | 0.221 | 0.104 | 0.366** | 0.006 |

*p<0.05, Fark istatistiksel olarak anlamlı

**p<0.01, Fark istatistiksel olarak anlamlı

p^f değeri Pearson veya Spearman Korlasyon katsayıların testi için hesaplanmıştır.

CRP değerleri <1.3 mg/l olanlar kalp ve damar hastalığı riski taşımayanlar ve ≥1.3 mg/l olanlar hastalık riski taşıyanlar olarak sınıflandırılmış ve bu sınıflarla cep derinliği ortalamaları karşılaştırılmıştır (130). Tablo 4.4.'te görüldüğü gibi CRP değeri ≥1.3 mg/l olanlarda cep derinliği ortalaması, <1.3 olanlardaki ortalamaya göre daha büyük görülmüştür. Fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir (p<0.01).

Tablo 4.4. CRP Gruplarında – Cep Derinliği Ortalamaları (n=55)

| CRP (mg/l) | Cep derinliği | |
|------------|---------------|----------------|
| | Ortalama ± SS | p ^f |
| <1.3 | 2.78 ± 0.68 | 0.004** |
| ≥1.3 | 3.46 ± 0.82 | |

SS, Standart Sapma, CRP: C-reaktif Protein

**p<0.01, Fark istatistiksel olarak anlamlı

p^f değeri Student's t testi kullanılarak hesaplanmıştır.

CRP değerleri <1.3 mg/l olanlarda Dişeti İndeksi Ortalaması 1.19 ±0.40 iken ≥1.3 mg/l olanlarda 1.41 ±0.39'dur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunamamıştır (p>0.05).

Tablo 4.5 CRP Gruplarında – Gingival İndeks Ortalamaları (n=55)

| CRP (mg/l) | Gingival İndeks | |
|------------|-----------------|----------------|
| | Ortalama ± SS | p ^f |
| <1.3 | 1.19 ± 0.40 | 0.067 |
| ≥1.3 | 1.41 ± 0.39 | |

SS, Standart Sapma, CRP: C-reaktif Protein

p^f değeri Student's t testi kullanılarak hesaplanmıştır.

CRP değerleri <1.3 mg/l olanlarda ataçman kaybı ortalaması 3.26 ±0.95 iken ≥1.3 mg/l olanlarda 4.39 ±1.11'dir. CRP değeri yüksek olanlarda ataçman kaybı ortalama 1.13 mm daha büyüktür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir (p<0.01).

Tablo 4.6. CRP Gruplarında – Ataçman Kaybı Ortalamaları (n=55)

| CRP (mg/l) | Ataçman Kaybı, (mm) | |
|------------|---------------------|----------------|
| | Ortalama ± SS | p ^f |
| <1.3 | 3.26 ± 0.95 | 0.001 |
| ≥1.3 | 4.39 ± 1.11 | |

SS, Standart Sapma, CRP: C-reaktif Protein

**p<0.01, Fark istatistiksel olarak anlamlı

p^f değeri Student's t testi kullanılarak hesaplanmıştır.

CRP'in ≥ 1.3 mg/l düzeylerinde bulunduğu bireyler genel olarak KDH riski taşıyanlar olarak ifade edilmiştir(130). Kalp hastalığına etki etmesi beklenen değişkenler Tablo 4.7'de verilmiş ve bunların CRP'e etkileri "Tek Değişkenli" ve "Çok Değişkenli Lojistik Regresyon" istatistiksel yöntemleri kullanılarak incelenmiştir. Her bir parametrenin en düşük riskli sınıfı belirlenmiş, bu sınıf referans olarak alınmış ve diğer sınıfların bu sınıfa göre riski ne kadar artırdığı incelenmiştir. Ataçman kaybı için referans kontrol grubudur. Buna göre tek değişkenli lojistik regresyon sonucunda ataçman kaybı hasta grubunda CRP'in ≥ 1.3 mg/l olma riski kontrol grubuna göre 10.1 kat daha fazladır. Bu odds oranı da istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir ($p < 0.01$). CRP'yi etkilemesi beklenen diğer parametrelerin hiçbiri yapılan istatistiksel incelemelerde anlamlı risk faktörü olarak bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 4.7. CRP Artırma Riskli Parametrelere İlişkin Odds Oranları

| Değişken | Tek Değişkenli Analiz | | Çok Değişkenli Analiz | |
|------------------------|-----------------------|-------|-----------------------|-------|
| | Odds Oranı (%95 GA) | p^f | Odds Oranı (%95 GA) | p^a |
| Ataçman kaybı | | | | |
| <4 mm | 1 | | 1 | |
| ≥ 4 mm | 10.1 (2.4-41.9) | 0.001 | 28.9 (2.6-316.3) | 0.006 |
| Yaş, yıl | 1 (0.9-1.1) | 0.897 | 1.1 (0.9-1.2) | 0.358 |
| Sigara, paket/yıl | | | | |
| Hiç içmemiş | 1 | | 1 | |
| 1-400 | 1.7 (0.4-6.8) | 0.447 | 3.8 (0.3-43.5) | 0.280 |
| >400 | 2.9 (0.7-12.8) | 0.163 | 9.6 (0.9-98.8) | 0.057 |
| BMI, kg/m ² | 1(0.8-1.2) | 0.995 | 0.8(0.6-1.1) | 0.297 |
| Sistolik kan basıncı | 1(0.9-1.1) | 0.647 | 1.1 (0.9-1.2) | 0.437 |
| Glukoz | 1.0 (0.9-1.1) | 0.482 | 1 (0.9-1.1) | 0.270 |
| Trigliserid | 1(0.9-1) | 0.914 | 1 (0.9-1) | 0.315 |
| LDL | 1 (0.9-1) | 0.992 | 1 (0.9-1.1) | 0.652 |
| HDL | 0.9 (0.8-1) | 0.068 | 0.9 (0.8-1) | 0.121 |
| Total Kolesterol | 1 (0.9-1) | 0.924 | 1 (0.9-1.1) | 0.593 |
| Sedimentasyon | 1 (0.9-1.1) | 0.872 | 1 (0.9-1.2) | 0.665 |
| Alfa 1 Antitripsin | 1 (0.9-1.1) | 0.674 | 1 (0.9-1.1) | 0.927 |
| MCV | 0.9 (0.8-1) | 0.125 | 0.9 (0.8-1.2) | 0.758 |

GA, Güven Aralığı

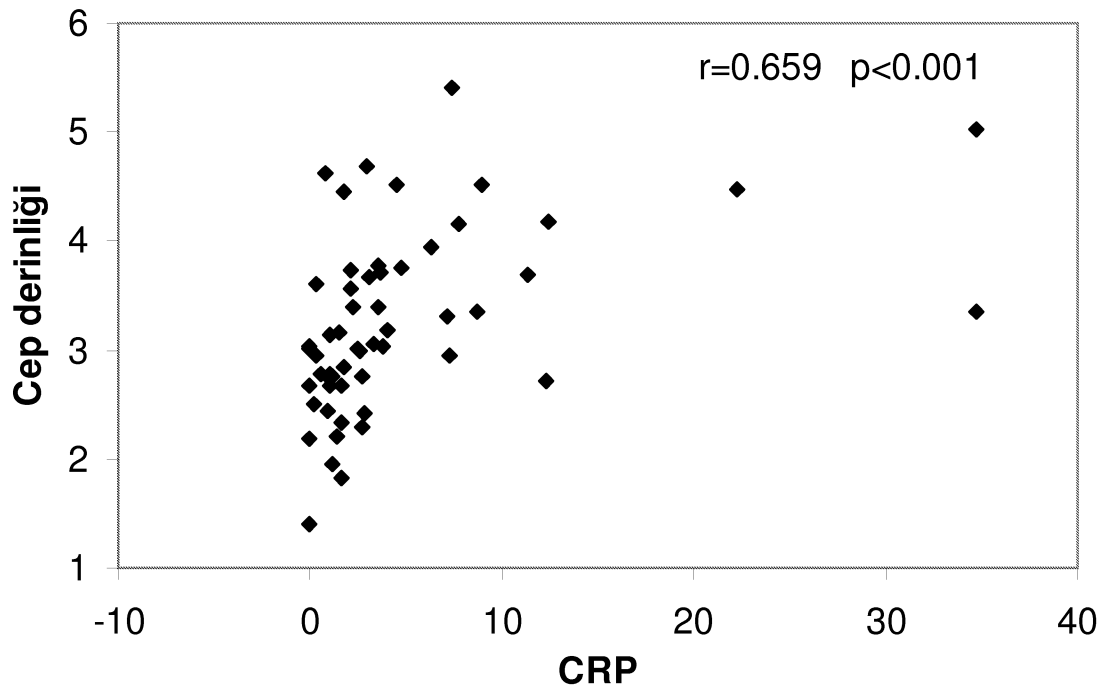
** $p < 0.01$, Fark İstatistiksel Olarak Anlamlı

p^f değeri Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Kullanılarak Hesaplanmıştır.

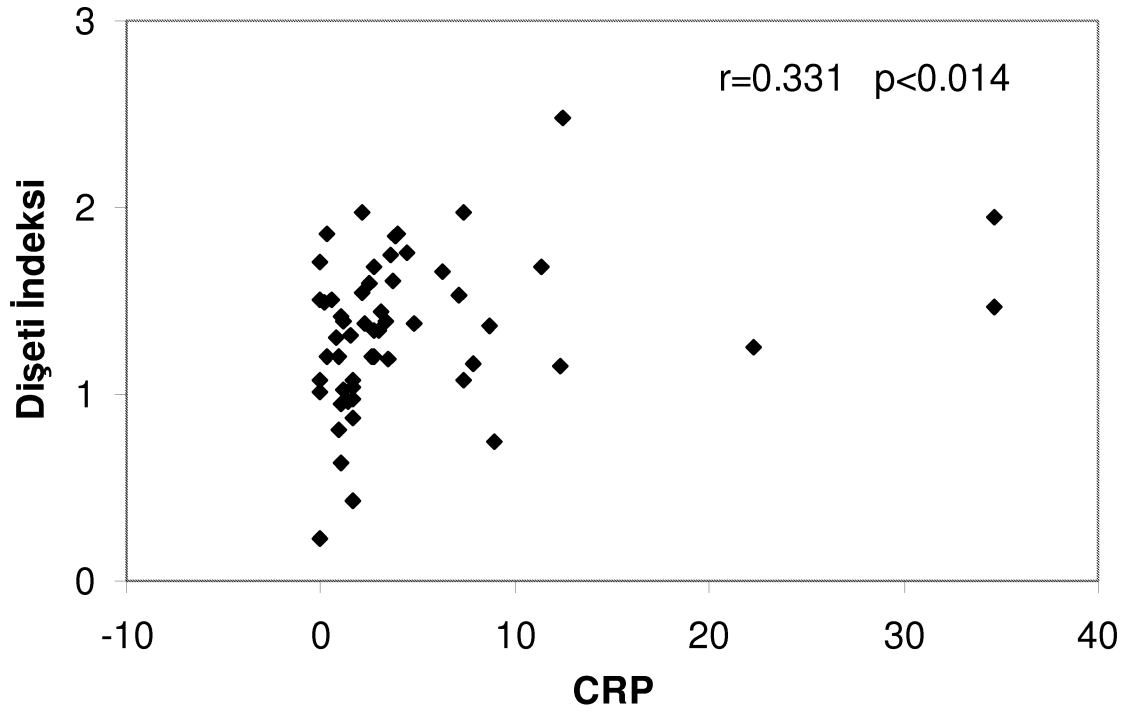
p^a değeri Çok Değişkenli Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Kullanılarak Hesaplanmıştır.

Her bir risk faktörünün diğerlerinin etkisi sabit tutularak tek başına etkisini görmek amacıyla “Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi” yapılmıştır. Buna göre diğer risk faktörlerinin etkisi sabit tutulduğunda hasta grubunda CRP'nin ≥ 1.3 mg/l olma riski akontrol grubuna göre 28.9 kat daha fazladır ($p < 0.01$). Tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına benzer olarak, bu yöntemle de diğer risk faktörlerinin etkisi anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

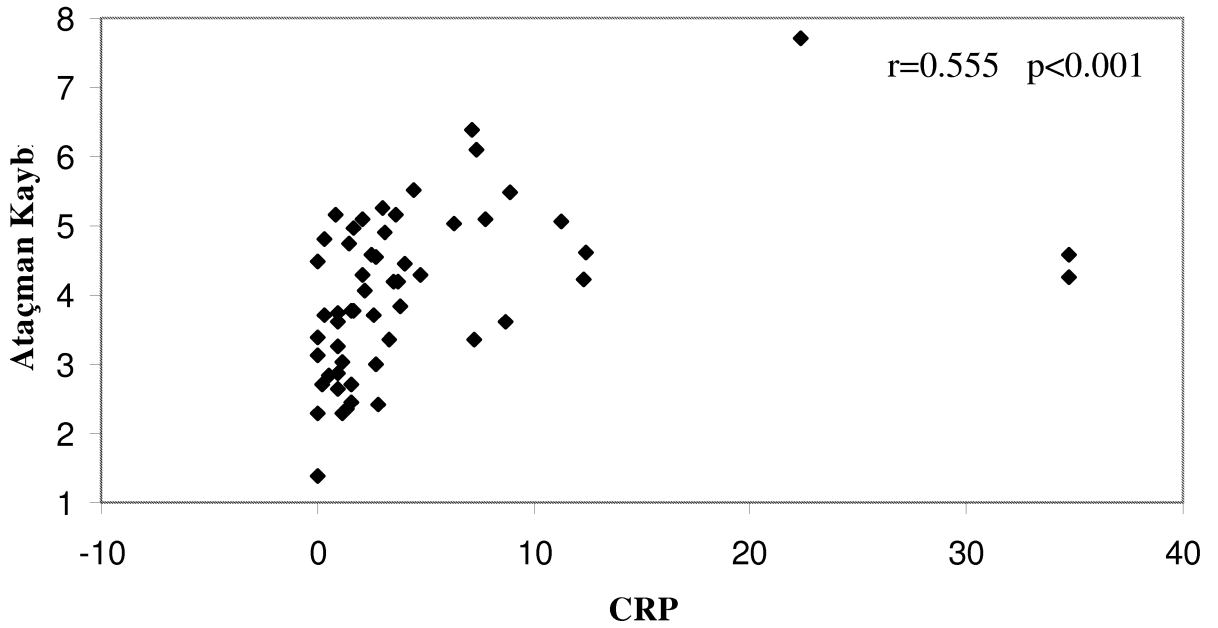
CRP'nin sırasıyla cep derinliği, gingival indeks ve ataçman kaybı ile olan ilişkilerine (korelasyon) ait saçılım grafikleri verilmiştir. Çalışmanın sonucunda bulunan pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saçılım grafiklerinde görülmektedir. (Grafik 1, Grafik 2, Grafik 3)



Grafik 4.1. CRP ve Cep Derinliği Verilerine Ait Saçılım Grafiği



Grafik 4.2. CRP ve Gingival İndeks Verilerine Ait Saçılım Grafiği



Grafik 4.3. CRP ve Ataçman Kaybı verileri Saçılım Grafiği

5. TARTIŞMA

Ateroskleroz patogenezinin başlangıç safhasında CRP endotel hücrelerinde ile adezyon molekülleri oluşturur (131). İlerleyen safhalarda CRP, makrofajların LDL-kolesterolün birikiminin arttığı bölgelere göçünü ve fagositozunu artırır (132). Serum C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin yüksek bulunması da KDH'ı işaret eden anlamlı bir bulgu olarak kabul edilmektedir (132). KDH bulunan bireylerin çoğunluğunda serum total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri yüksektir KDH nedeni olan aterosklerozun patogenezinin başında yer alan hiperkolesteroleminin yanısıra kronik infeksiyon ve inflamasyon gibi diğer faktörlerin de önemli rolü vardır. Son zamanlarda çeşitli araştırmaların sonuçlarında periodontal hastalığı yapan patojen mikroorganizmaların da KDH için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (133,134). Bu mikroorganizmaların kendilerinin veya toksinlerinin kalp ve damar sisteminin bütünlüğüne direk ve dolaylı zararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (132). Yine bu çalışmalarda periodontitis ile yüksek serum CRP düzeyleri arasında ilişki bulunduğu vurgulanmıştır (135). Hiperlipidemi, infeksiyon, ateroskleroz, inflamasyon, periodontitis ve serum CRP düzeylerindeki yükselmeler, KDH'ın oluşumunda yer alan patolojik olaylardır.

İnfeksiyonların KDH riski oluşturduğu hipotezi 100 yıl kadar önce Osler tarafından ortaya atılmıştır (136). Bu hipotez, Fabricant'ın (1970) deneysel hayvan modellerinde herpes virüsleri ile ateroskleroz oluşturmasını gösterinceye kadar uzun bir süre unutulmuştur (136). Bu konuda, daha sonraki yıllarda yapılan çok sayıdaki hayvan deneylerinde ve insanlardaki araştırmalarda infeksiyonlarla ateroskleroz ve KDH arasındaki ilişkiler gösterilmiştir. KDH ile ilişkilendirilen patojenler influenza, herpes virüsleri, üst solunum yolu infeksiyon ajanları, helicobakter pylori, chlamydia pneumonia, dental infeksiyon ve periodontitis nedeni olan bakteri ve virüslerdir(137). Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda infeksiyonlarla hiperkolesteroleminin önemli derecede sinerjistik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (137). Bununla beraber, ilk yapılan çalışmalar seçilen parametrelerin benzer olmaması, yöntem seçimi ve uygulamalarındaki zorlukların aşılabilmesi nedeniyle başarısız kalmışlardır. İnfeksiyonlar, hiperkolesterolemi ve KDH arasındaki ilişkinin tam olarak ortaya konulabilmesi, ancak bu konuya ilgi duyan çok sayıda araştırmacının uzun yıllara yayılan detaylı araştırmalar yapmalarıyla

başarılabilmiştir. Literatürde, az sayıda da olsa, yer alan ve bu ilişkilerin zayıf olduğunu savunan araştırmalar bu konuda etkili olmuştur (136)

Periodontitis, dişlerin destek dokularında infeksiyon, doku harabiyeti ve inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Periodontal ceplerde, subgingival dental plakta çok sayıda bulunan anaerobik gram (-) bakteriler ve endotoksinlerinin nötrofiller ve monositler üzerinde bulunan reseptörleri etkilemesiyle sistemik savunma silahları olan akut faz reaktanlarının yüksek düzeylerde salgılanmasına neden olurlar (138,139). Bu akut faz proteinlerinden CRP'in son epidemiyolojik araştırmalarda, periodontitisli bireylerin kanlarında yüksek düzeylerde bulunması çok önemlidir (139-140).

Chylamidia pneumonia, Helicobakter pylori ve Cytomegalovirüsler gibi mikroorganizmalarla oluşan lokalize ve sistemik infeksiyonlar serum CRP düzeylerindeki yükselmelerin nedeni olarak ileri sürülmüştür (137). İnfeksiyonlar, yine bu kişilerde var olan hiperlipidemiyle sinerjik olarak etkileşerek aterosklerotik hastalıkların başlamasına neden olurlar (138). Buna paralel olarak, periodontitis ile yüksek serum CRP düzeyleri arasında ilişki bulunduğu vurgulanmıştır (143). Periodontal hastalıkta, Porphyromonas gingivalis ve Tanerella forsythensis gibi genelde subgingival gram (-) patojenlerden oluşan subgingival dental plağın varlığını gözlenir. Subgingival plak örneklerinde, porphyromonas gingivalis gibi periodontal patojenlerin bulunduğu olgularda serum CRP düzeyleri de yüksek olarak ölçülmektedir; periodontal patojenlerin serum CRP düzeylerindeki yükselmelerin nedeni olduğu belirtilmektedir (157). Benzer bakterilerin koronal arter biopsi titrelerinde yüksek değerlerde tespit edilmiştir (174). Ataçman kayıplarıyla serum CRP düzeylerindeki yükseklikler, periodonsiyumda önceden geçirilmiş veya yeni oluşmuş inflamasyonların göstergeleridir.

Bu çalışma ataçman kaybı yaygınlığı ile serum CRP düzeylerindeki artışların ilişkisini araştırmak amacıyla dişleri bulunan orta yaş ve üzeri erkek bireylerde yapılmıştır. Kontrollerde ağızdaki patolojilerin ölçülmesi ve serumda CRP düzeylerinin araştırılmasının yanında ayrıca biyokimyasal ve hematolojik parametre düzeyleri de araştırılarak ilişkilendirilmiştir.

Dental infeksiyonlarla KDH arasındaki ilk olgu-kontrolü çalışmaları Simonca (1988) ve Mattila (1989) tarafından yapılmıştır (114,115). KDH'ın patogenezinde aterom

plaklarının, peridontitisin patogenezinde ise mikrobiyal dental plakların bulunması, farklı nedenlerle gelişen birer hastalık olmaları nedeniyle olgu-kontrol çalışmaları yetersiz kalmıştır. Daha sonraları, çok yüksek birey sayıları içeren çalışmalar yayınlanmıştır. Yakın zamanda Scannapieco (2003) yaptığı çok geniş çalışmasında periodontitis ile KDH arasında pozitif yönde bir ilişkinin varlığını tartışmıştır (143). Yazar çalışmasında son 36 yılda yapılan, bu konuda yayınlanmış 1526 çalışmayı taramış, bunların arasından 8'i olgu-kontrolü, 18'i kesitsel (*cross-sectional*) olmak üzere toplam 31 çalışmayı ayırarak incelemiştir. İncelenen literatürün büyük kısmının periodontal hastalıkla ateroskleroz arasında ilişki bulunduğu fikrini desteklediği görülmüş, bunun yanında az sayıdaki bazı araştırmalarda bu ilişkinin kurulamadığı bildirilmiştir. Çalışmaların büyük bölümünde periodontal hastalığın tanımlanmasında ve yıkım parametrelerinin ölçümlerinde belirli bir standart uygulanmamış olması nedeniyle, elde edilen bulguların karşılaştırılması ve tartışılması olanaksız kalmaktadır. Scannapieco çalışmasından iki sonuç çıkarmıştır: 1 - periodontal hastalık aterosklerozun neden olduğu KDH ile ilişkili olabilir; 2 - uzun süreli epidemiyolojik ve kesitsel çalışmalar bu ilişkinin varlığını ve değerlendirmesini yapmak için gereklidir (143).

KDH'nin oluşumunda organizmanın değişik yerlerinde görülen akut veya kronik inflamasyonlar etkili olmaktadır. Bir çok risk faktörünün etkisiyle oluşan KDH'nin da olgularında serum CRP düzeylerinin yüksekliği, hastalığa eşlik eden önemli bir biyokimyasal parametredir (138). CRP, değişik nedenlerle oluşan infeksiyonlara reaksiyon olarak karaciğer tarafından salgılanan ve iyi bilinen bir akut faz reaktanıdır. Akut inflamasyonlarda serum CRP düzeyleri 100 mg/l'nin üzerine çıkar. Kronik hale gelen inflamasyonlarda ise düzeyler göreceli olarak düşer (78). Bu özelliği nedeniyle CRP, infeksiyon seyrinin göstergelerinden biri olarak kullanılmıştır. Serum CRP düzeylerinin 1-10 mg/l aralığındaki hafif yükselmiş değerlerde bulunması ateroskleroz ve KDH risklerinin artık standart ve anlamlı bir göstergesi olarak kabul edilmekte ve tanı aşamasında Kardiyoloji Kliniklerinde düzeyleri araştırılmaktadır. Bununla birlikte, görünüşte sağlıklı olan bireylerde de serum CRP düzeylerinin hafif derecede yüksek bulunmasının nedeni tam olarak ortaya konulamamıştır (77). Lokal veya sistemik başka bir hastalığı bulunmayan periodontitisli hastalarda serum CRP değerlerinin yüksek bulunması KDH riski yönünden bireylerin daha dikkatle incelenmesini gerektirmektedir. CRP, endotel hücrelerinde adezyon molekülü oluşumundan başlayarak, kompleman sisteminin aktivasyonu ve köpük

hücre oluşumuna kadar olan aterosklerotik patogenez sürecinde etkili olan bir akut faz reaktanıdır (131).

Eski çalışmalarda periodontitis varlığında organizmada ortaya çıkan sistemik etkiler, ölçüm tekniklerinin hassas olmaması nedeniyle tam olarak saptanamamıştır (143). Günümüzde, periodontal hastalıklardaki infeksiyonun şiddeti ile organizmanın buna verdiği sistemik inflamatuvar cevaplar, gelişmiş ölçüm teknikleriyle daha hassas olarak ortaya konulabilmektedir(86). Serum CRP düzeylerinin her periodontitislide yüksek bulunduğunu gösteren çok sayıdaki çalışmanın yanısıra hafif infeksiyonların da KDH'la ilişkisinin kesin olarak gösterecek destekleyici çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır (143).

Aterosleroz oluşumunda periodontitisin etkisi hayvan çalışmalarında da belirlenmiştir. Bu etki ilk olarak periodontal patojen mikroorganizmaların aterosklerotik lezyonlarda varlıklarının saptanması ve bu lezyonların oluşum süresine katkılarının incelenmesiyle araştırılmıştır. Apolipoprotein E (ApoE) eksikliği olan farelerde dolaşım sistemine intravenöz yolla porphyromonas gingivalis preparatları enjeksiyonunun aortta ateroskleroz oluşumunu arttırdığı bildirilmiştir(144). ApoE'nin hiç bulunmadığı farelerde oral ve anal yoldan porphyromonas gingivalis verilmesi erken aterosklerotik lezyonların oluşumuna neden olmaktadır (145). Porphyromonas gingivalisin beyaz tavşanlarda periodontitisin şiddeti ile pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişkili olduğu ve lipid birikimini arttırdığı görülmüştür (144). Aterosklerotik lezyonlarda Porphyromonas gingivalis ve Actinobacillus actinomycetemcomitans DNA'ları saptanmıştır (146). Herpes virüsleri ve c. pnemonia gibi diğer bakterilerin aterosklerotik lezyonlarda varlıkları saptanmıştır. Bunlar farelerde deneysel olarak aterosklerotik değişimlere neden olmakta, ayrıca hiperkolesteroleminin etkisini de artırmaktadır. Hayvan deneyleri sonuçları dikkatli değerlendirilmelidir. Zira hayvan deneylerinde elde edilen bulgular insanlara direk olarak aktarılamaz ve insanların serumlarında saptanmış parametre düzeyleriyle karşılaştırılmaz. Bununla birlikte insan aterosklerotik lezyonlarında çeşitli mikroorganizmaların bulunması, ateroskleroz oluşumunun tek etkili kanıtı değildir.

İnsanda, CRP ile farklı periodontitis tipleri arasındaki ilişki bir çok çalışmanın konusu olmuştur (149-178). Gelişen yüksek hassasiyetli serum CRP düzeyi (hsC-rp) ölçüm teknikleri olan immunotürbidimetrik ve immunoefelometrik yöntemler bu çalışmalarda

kullanılmıştır (86). Çalışmalarda periodontal hastalıklarla diğer ağız içi sağlık parametreleri KDH'nin risk faktörleri ve belirleyicileri ile ilişkilendirilmiştir.

Periodontitis ile sistemik inflamasyon ilişkisini araştıran ilk çalışmacılardan olan Mattila (1989) dental infeksiyonlarda kanın pıhtılaşma sisteminde rol alan Von Willebrand antijen faktörünün serumda arttığını bildirmiştir (114). Kweider (1993) şiddetli gingivitis bulunan bireylerde hematolojik çalışmalar yapmış, lökosit sayımı ile serum fibrinojen düzeylerini karşılaştırmış ve pozitif yönde ilişkili bulmuştur (148). Wu (2000) KDH'nin fizyopatolojik belirleyicisi (markırı) olan ve artık iyi bilinen serum CRP ve fibrinojen düzeylerini periodontitis ile ilişkilendirmiştir (149,150).

Slade (2000) Amerikan toplumunda yaptığı sağlık ve beslenme incelemelerinin sonucunda akut faz inflamatuvar cevap ile periodontal hastalığı karşılaştırmış, hem periodontitisli hem de dişsiz bireylerde serum CRP düzeylerini artmış olarak bulmuştur (135). Slade araştırmalarında CRP düzeylerini klasik yöntemlerle ölçülediğinden serum CRP sınır değerlerini tüm araştırmacılar gibi 10 mg/ l olarak kabul etmiştir. Bu değerler gruplar arasında anlamlı sonuçların saptanabilmesi için çok yüksektir. Günümüzde serum CRP düzeylerinin daha hassas olarak ölçülebilmesi ve sağlıklı bireylerde normal düzeylerinin 1-3 mg/l olarak kabul edilmesi çalışmaların anlamını artırmıştır (143). Yüksek hassasiyetli immünoturbidometri ve immünoefelometri yöntemlerinin kullanılmasıyla düşük düzeydeki (0-10 mg/l aralığında) hsC-rp ölçümleri yapılması sağlanmıştır. Bu yöntemlerle KDH'ı olan bireylerde ki hsC-rp düzeylerindeki küçük artışların risk değerlendirmesi açısından önem kazanmıştır (143).

Avrupada yapılan araştırmalarda Ebersole (1997) agresif periodontitis ile serum CRP düzeylerini ilişkilendirmiştir. Hastalıklı grupta serum CRP değeri 9 mg/l düzeyindeyken, sağlıklı kontrol grubunda bu değer 2 mg/l olarak bulmuştur (151). İsveç'te yaptığı çalışmada Frederiksson (1998) periodontitisli hastalarda serum CRP'nin ortanca değeri 2 mg/l iken sağlıklı kontrol grubunda ortanca değerini 0 mg/l olarak bulmuştur (152). Frederiksson (1999) devam ettiği çalışmalarında yine benzer sonuçlara varmıştır (153). Loos'un Hollanda'da yaptığı çalışmasında (2000) en yüksek serum CRP ortanca değerleri generalize periodontitis grubunda 1.45 mg/l , lokalize periodontitiste 1.30 mg/l ve sağlıklı grupta 0.90 mg/l olarak bulunmuştur. Bu çalışmada serum CRP düzeylerinin hastalıktan etkilenen bölgenin genişliği ile pozitif yönde ilişkili olduğu sonucuna

varılmıştır (154). Buhlin İsveç'te (2003) yaptığı olgu-kontrolü çalışmasında, ilerlemiş periodontitisi bulunan hastaların serum CRP değerlerini sağlıklı kontrol grubuna göre, anlamlı düzeyde yüksek bulmuştur (155). Hollanda'da yapılan diğer bir çalışmada Bizzarro (2005) periodontitisli hastalarda serum CRP düzeylerinin, sağlıklı kontrol gruplarına göre yüksek olduğunu saptamıştır; ortalama değerleri sırasıyla 3.12 ± 3.81 mg/l ve 1.88 ± 2.04 'dür (156).

Amerika'da yüksek serum CRP düzeyleriyle aşırı periodontal yıkım bulunan bireylerde Noack(2001) ve Glurich (2002) yaptıkları epidemiyolojik çalışmalarında önemli sonuçlar elde etmişlerdir. Bu çalışmalarda subgingival plaklarda patojen bakteri birikimini incelemişler, periodontal hastalık ve periodontal mikroflora ile yüksek olarak saptanan serum CRP değerleri arasında ilişki kurmuşlardır (157,158). Noack (2001) orta ve ileri şiddette periodontitis grupları ile periodontal açıdan sağlıklı kontrol grubunu serum CRP değerleri açısından karşılaştırmış ve aralarında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişki bulmuştur (157). KDH risk faktörleri arasında yer alan yaş, sigara kullanımı, VKİ, trigliserid ve kolesterol düzeyleri yüksek olan bireylerde serum CRP düzeylerinin (4.06 ± 5.55 mg/l) ve ataçman kayıplarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde (1.70 ± 1.91 mg/l , $p < 0.05$) yüksek olduğu görülmüştür. Periodontal patojenlerden *P.gingivalis*, *P.intermedia* ve *T.forsythensis*'in bulunduğu subgingival plak örnekleri, artmış serum CRP düzeyleri ile pozitif yönde anlamlı bulunmuştur (157). Glurich (2002) artmış serum CRP düzeyleri ile KDH arasında periodontitislielerde anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu bildirmiştir (158).

Craig (2003) çalışmasında, asya, afro-amerikan ve ispanyol kökenli bireylerden oluşturulan çalışma grubunda, periodontitisten etkilenen alanların sayısı ile serum CRP düzeylerinin yüksekliğinin bütün etnik gruplarda pozitif yönde korelasyon gösterdiğini saptanmıştır (159).

Buhlin'in (2002) çalışmalarında isveç toplumunda ileri derecede periodontitisi bulunan KDH hastalarının serum CRP düzeylerinin sağlıklı hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (155). Bu çalışmanın devamında Buhlin (2003) çalışmasında oluşturduğu çalışma modelinde yaş, sigara kullanımı ve sosyo-ekonomik parametrelerinin etkilerinin eşit kabul edildiği lojistik regresyon analizinde, KDH'ı ile periodontitis ilişkisinin varlığını destekleyici sonuçlara ulaşmıştır (160).

Çeşitli toplumlarda olgu-kontrolü çalışmalarında da benzer sonuçlar görülmektedir. Fakat daha kesin bir ilişkinin belirlenmesi amacı ile son dönemlerde değişik modellerin yapıldığı kesitsel (*cross-sectional*) çalışmalar dikkati çekmektedir. Bu modeller sonucu elde edilen sonuçlar aşağıdaki farklılıkları göstermektedir (161-173).

Beck (1996) çalışmasında ateroskleroz oluşumunun ve periodontitisin inflamatuvar cevabındaki ortak biyolojik belirleyicileri araştırmıştır. Özellikle ateroskleroz patogeneğinde etkili olan endotoksinler ve inflamatuvar sitokinler (IL-1, PGE2 ve TNF α) alveol kemik kaybı miktarlarıyla artmakta olduğunu belirlemiştir (161). Beck (1998) derlemesinde KDH ile periodontitis arasındaki ilişkinin güncel konumunu ortaya koyarak şu sonuçlara varmıştır: 1- arteria carotisin tunica intimasında cytomegalovirus titreleri yüksek ölçülmektedir 2- serebral infarktüslerde dental infeksiyonlara sıklıkla raslanmaktadır. 3- gingival indeks, fibrinojen ve beyaz kan hücre sayımları ile anlamlı düzeyde ilişkilidir (162). Beck (2001) son çalışmasında periodontitis ile arteria karotisin tunica intima ve tunica mediasındaki kalınlaşmalar arasındaki olası ilişkiyi ortaya koymaya çalışmış, iki yıl süren kesitsel (*cross-sectional*) çalışmalarda periodontitisli bireylerde tunica intima ve tunica media kalınlaşmasının 1 mm'den fazla olma riskinin % 30 arttığını göstermiştir (163).

Ajwani (2003) dişli ve dişsiz bireylerde, sağlıklı olanlar ile periodontitisli hastaların durumlarını KDH mortalite oranları ile karşılaştırmıştır. Dişli ve dişsiz gruplarla mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Fakat dişli grup içinde periodontal hastalığı bulunan bireylerde KDH'na bağlı mortalitenin belirgin bir şekilde arttığı saptanmıştır. Bunun dışında dişsiz hastalarda mukozal inflamasyonların da serum CRP düzeylerini artırabileceği gösterilmiştir. Bu takip çalışmasına yaşı 76 - 86 olan 364 bireyle başlanmıştır. 10 yıllık takip süresi sonunda bireylerin 187'sinin çeşitli nedenlerle öldüğü saptanmıştır. Ölümlerin KDH nedeniyle olan sayısı 87'dir. Bu sayı da %47'lik ve yüksek bir mortalite oranını göstermektedir (164).

Meurman (1997) çalışmasında dental infeksiyonların sistemik hastalıkların patogeneğinde etkili olabileceğini bildirmiştir (165). Meurman (2003a) çalışmasında açık kalp ameliyatı sonrasında hastaların dental hijyenlerinin az olduğunu belirlemiştir (166) ve 2003b çalışmasında KDH bulunan 267 bireyde periodontitisli grubun, sağlıklı kontrol

grubuna göre hem serum CRP hem de serum fibrinojen düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir (167).

D'Aiuto (2004) üç çalışmasında aynı çalışma grubundan yararlanmış ve ataçman kaybı 6 mm'nin üzerinde olan şiddetli periodontitisli bireylerde periodontal tedavi sonucunda serum CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmalar bildirmiştir. Bu çalışmalarda periodontitisin şiddetiyle serum CRP miktarının ilişkilendirilmiştir. Serum CRP seviyesinde azalmanın en fazla şiddetli periodontitis grubunda gerçekleştiğini bildirmiştir (168-170). D'Aiuto (2005) çalışmasında periodontal tedavi başındaki ve sonundaki serum CRP, IL-6, total kolesterol, LDL-kolesterol düzeylerini karşılaştırmıştır. Kolesterol seviyeleride dahil olmak üzere bütün parametrelerde azalma tespit etmiş ve periodontal hastalığın sistemik inflamasyon üzerinde hafif şiddette etkili olduğu sonucuna varmıştır (171).

Trang (2006) çalışmasında genel sağlık durumu iyi, agresif periodontitisi bulunan 97 bireyde periodontal tedavi öncesi serum CRP düzeylerini belirlemiş ve cep derinliği ($r=0.33$ $p<0.001$), ataçman kaybı ($r=0.32$ $p<0.001$) ve gingival indeks ($r=0.22$ $p<0.05$) ile pozitif yönde ilişkili bulmuştur (172).

Havemose (2006) çalışmasında lokalize ve generalize agresif periodontitis gruplarını, periodontal açıdan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmış ve CRP düzeylerinin ortalamalarını bu hastalıklar için sırası ile 5 ± 5.4 , 5 ± 2.7 , 3 ± 2.0 ($p<0.001$) değerlerinde ve anlamlı düzeyde bulmuştur. Bu tip periodontitislerde serum CRP düzeylerinin pozitif yönde artışının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunduğunu göstermiştir (173).

Briggs (2006) çalışmasında koroner kalp damarlarında en az %50 daralama bulunan kronik periodontitisli 40yaş üzeri 92 erkek bireyde, serum CRP düzeylerini araştırmıştır. Periodontal açıdan sağlıklı kontrol grubuna göre kronik periodontitisli bireylerde serum CRP seviyeleri daha yüksek bulunmuştur ($p<0.006$) (178).

Gelecekte KDH ile periodontitis ilişkisinin varacağı noktanın bir göstergesi olarak İwamoto'nun (2003) araştırması bir fikir vermektedir. Bu çalışmada, 15 kronik periodontitislinin periodontal ceplerinin içine topikal olarak 10 mg minosiklin uygulanmasının sonucunda serum CRP ve TNF α düzeylerinde azalma saptanmıştır,

ortalama serum CRP deęerinin 1.6 ± 1.7 mg/l 'den 0.93 ± 1.0 mg/l 'ye dūştüęü gösterilmiřtir ($p < 0.01$). Periodontal hastalıęın tedavisi amacıyla topikal olarak uygulanan antibiyotięin KDH risk faktörlerinden biri olan infeksiyon oranını dūřürdüęü görülmüřtür ve önemlidir (107).

Bizim alışmamızda sağlıklı grup ile kronik periodontitisli grubun serum CRP düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu grupların sırasıyla ortalama serum CRP düzeyleri 1.8 ± 2.1 ve 7.3 ± 8.9 'dur ve bu değerler ile periodontal parametreler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir ($p < 0.001$). Literatürde bu ilişkilendirmeyi kurmuş araştırmaların sonuçları ile örtüşmektedir (153-178). Bizim alışmamızda yüksek hassasiyetli CRP metodunun kullanılması, çalışma grubunun erkek bireylerden oluşturulması ve sistemik sağlık durumunun kontrolünün detaylı olarak (deteyalı anamnez, biyokimyasal parametreler) yapılması diğer çalışmalardan detaylı olarak öne çıkan özelliğidir. Bu ilişkinin periodontal parametreler ile korelayon katsayılarına bakıldığında cep derinliği ile $r=0.569$ ($p < 0.001$), gingival indeks ile $r=0.331$ ($p < 0.05$) ve ataçman kaybı ile $r=0.555$ ($p < 0.001$) olarak bulunmuştur ki, bu ilişki yüksek düzeyde pozitif yönlü bir ilişkiyi göstermektedir. İlişkilerin pozitif yönlü olması nedeniyle cep derinliği, dişeti indeksi, ataçman kaybı arttıka CRP değerlerinin de yüksek bulunacağı olası sonucuna ulaşılmıştır. Çalışmamız yaş ortalamasının 54.1 ± 7.2 olması ve yaş aralığının 42-74 arasında olması literatürde bu alanda yapılan çalışmalarda da 40 yaş üzerinin bireylerin tercih edilmesi açısından benzerlik göstermektedir. Yaş parametresi oluşturulurken KDH açısından riskin bu yaşalarda artması ve periodontitisin yerleşmiş ve kronik safhada devam ettiği yaşlar olması nedeniyle önemlidir. Fakat istatistiksel olarak çalışma modeli içinde elde ettiğimiz sonuçlar ışıkında gerek ataçman kayıpları gerekse serum CRP düzeyleri ile bireylerin yaşları ile anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır.

Sigara kullanımı başta akciğer hastalıkları olmak üzere bir çok hastalığın nedenidir. Sigara kullanımının olumsuz etkileri, sigara alışkanlığının süresi ve günlük içilen sigara miktarına bağlı olarak değişik oranlarda görülmektedir. Sigara periodontitis hastalığında başlıca çevresel risk faktörüdür, kronik periodontitis olgularının %50'sinden çoğu sigaraya bağlanabilir (175). Sigaranın periodontal parametreler üzerindeki kötü etkileri lokal iskemik değişikliklere ve immun sistemdeki fonksiyonel değişikliklere bağlanabilir (176). Sigara ile periodontal hastalık arasındaki bağlantı sigara içme miktarına ile

belirlenmektedir. Sigara kullanımı kalp ve damar hastalıklarının da majör risk faktörlerinden birisidir, bu nedenle KDH ile periodontitis arasında bağlantısı ortaya çıkmaktadır. Yapılan araştırmalarda sigaranın periodontal parametreler üzerine etkileri arasında kapiller tonisiteyi azaltma, lokal iskemik etkiler, diş eti mikrosirkülasyonunda bozukluk, lökosit, eritrosit ve trombosit sayılarında düşmeler bulunmaktadır (177,178). Sigara serum fibrinojen miktarını artırır, trombus oluşumunu artırır. Fibroblast fonksiyonun, kemotaksisini nörofillerin fagositozunu ve immun globulinlerin salgılanmasını negatif yönde etkiler. Sigara kullanan bireylerde genel sağlıklarını ihmal etme, düzensiz beslenme ve ağız hijyenine dikkat etmemek gibi alışkanlıklar görülür. Sigara kullanımı ateroskleroza ve dolayısı ile KDH'na yol açan bir nedendir (8). Sigara aynı zamanda HDL-kolesterol düzeyinde azalmaya neden olur ve lökositlerin arter endotel hücrelerine bağlanmalarını artırır, damar endotelinde toksik etkileri vardır (8).

Çalışmamızdaki bireylerin sigara kullanım geçmişleri incelenerek, oranlar paket/yıl olarak saptandı oranlara göre bireyler sınıflandırıldı: 1. grupta hiç sigara içmeyenler bulunmakta olup bizim çalışmamızda 25 birey (%45.45) bu grupta yer almaktadır. 14 bireyin (%25.5) sigara kullanımı 1-400 paket/yıl, 16 bireyin ise (%29.1) 400 paket/yıldan daha fazla olarak saptanmıştır. KDH ile periodontitisin ilişkisini hastalıklı ve sağlıklı gruplar arasında sigara kullanımı açısından dağılımın homojen olduğu ve sigara kullanım ortalaması 265.9 ± 337.4 paket/yıl olarak hesaplanmıştır. Sigara kullanımının sağlıklı ve kronik periodontitisli grupları üzerindeki etkileri istatistiki olarak anlamlı bir sonuç göstermemiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin vücut kitle indeksi 27.0 ± 3.3 kg/m² olduğu ve dünya sağlık örgütü sınıflamasına göre aşırı kilolu sınıfta yer aldıkları görülmektedir (63). VKİ parametre değerleri sağlıklı veya hastalıklı grupta anlamlı bir istatistiksel sonuca ulaşmamızı sağlayamamıştır. Fakat çalışma grubunun ortalama değer olarak aşırı kilolu sınıfta yer alması, her iki grubun KDH açısından artmış risk faktörü tablosu sergilediğini göstermektedir.

Önemli KDH risk faktörlerinden olan hipertansiyon hastalığı açısından çalışmamızdaki hastaların sistolik kan basınçları 121.3 ± 7.5 mm Hg'lık bir dağılım göstermektedir. Sistolik kan basıncı değerleri 110-130 mm Hg arasındaki sağlıklı kabul

edilen sınırdadır. CRP ve atçman kabı değerleri üzerinde anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır.

Yakın zamanda dikkatler periodontitisin CRP dışında diğer bir önemli KDH risk faktörü olan serum lipoproteinleri üzerinde de yoğunlaşmıştır. KDH'nin patogenezinde risk faktörlerinden olan kan lipid düzeylerinin anahtar rolü olduğu yıllardır bilinmektedir (179-184). Akut infeksiyonlar sinerjik etkileriyle lipoproteinlerin kan düzeylerini yükseltmektedirler (8). Bu nedenle kronik ve düşük düzeyli infeksiyonlar, KDH risk faktörlerinin devam etmesine neden olmaları açısından önem kazanmaktadır.

Onat (2001) epidemiyolojik çalışmasında, Türk, Alman ve Amerikan toplumlarındaki serum lipid düzeylerini karşılaştırmıştır. Buna göre Türk toplumunda, total kolesterol, LDL ve HDL-kolesterol düzeylerinin diğer toplumlara göre daha düşük, trigliserid düzeylerinin ise daha yüksek olduğunu saptamıştır. Bu da Türk toplumunda serum lipid düzeylerinin diğer infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklar ile ilişkilendirilme gerekliliğine ihtiyaç olduğunu göstermektedir (44).

Son çalışmalarda periodontitisin daha geç farkedilen etkilerinin metabolizma ve lipoproteinler üzerine olabileceği konusu önem kazanmıştır. Çeşitli kesitsel (*cross-sectional*) çalışmalarda, periodontitislerde total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinde yükselme, HDL-kolesterol düzeyinde ise düşmeler saptanmıştır.(179-183). Kandaki bu yüksek değerler ve bozulmuş metabolizma, periodontal tedavi sonucu geriye dönmektedir (184)

Joshipura (2004) kesitsel (*cross-sectional*) çalışmasında 468 erkek bireyde KDH belirleyicilerine araştırmıştır. Sonuçları periodontal hastalıkta serum CRP, trigliserid ve LDL-kolesterol düzeylerinin yüksek olduğunu göstermiştir. Bu da periodontal hastalıkta serumda hiperlipideminin yüksek düzeyde olduğunu ve risk faktörü olarak etkinliğini gösterebileceği hipotezini desteklemektedir (180).

Pussinen (2003) çalışmasında periodontal patojenler sonucunda oluşan antikorların serum düzeyleri ile KDH arasında ilişki olduğunu bildirmiş (179) ve 2004'teki çalışmasında sistemik olarak sağlıklı olan 30 erişkinde sondlamada kanama olan periodontal alanların sayısı ile serum lipopolisakkarid (LP) düzeylerini pozitif yönde ilişkili

bulmuştur. Serum LP düzeyindeki yükselme sonucunda makrofaj aktivitesinin arttığını, dolayısıyla köpük hücresi oluşumunda artışa neden olduğunu savunmuştur (185). Pussien (2004) diğer çalışmasında periodontal tedavi sonrasında HDL-kolesterol düzeyinin arttığını ve CRP düzeyinin düştüğünü bildirmiştir(186). Derin periodontal cepli bireylerde LDL-kolesterolün makrofajlar tarafından kolesterol esterlerine dönüştürülmesinde ve sitokin üretimindeki artışa neden olduğu gösterilmiştir (181). Aterojenik olduğu bilinen bu iki olayın, makrofaj kaynaklı köpük hücre oluşumuna neden olduğu bilinmektedir. Periodontal tedaviden sonra, serumda HDL-kolesterol düzeyi, HDL2/HDL3 oranı, HDL fosfolipidleri ve sfingomyelin/fosfotidilkolin oranı artmaktadır (182). Ek olarak başlangıçta serum LP'leri yüksek düzeyde bulunan bireylerin, periodontal tedavi sonrası HDL-kolesterol düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır. Başlangıçta LP düzeyleri yüksek olan bireylerde bu parametreler minör oranlarda değişiklik gösterirler. Bu bireylerde başlangıç yüksek serum CRP düzeyleri periodontal tedavi sırasında belirgin ölçüde azalır (186) .

Hasegawa (2002) sigara içenlerde kanda lökosit sayımını yaş, periodontal hastalık, vücut kitle indeksi, trigliserid ve HDL-kolesterolle ilişkilendirmiştir. Sigara içmeyenlerde yüksek kan basıncı lökosit sayısını artırırken serum trigliserid düzeylerini artırmamıştır (187).

Buhlin (2003b) düşük HDL-kolesterol düzeyleri ve periodontitis arasında ilişki varlığını bildirmiştir. KDH'ı bulunan periodontitisli bireylerin sağlıklı kontrol gruplarına göre VKİ' lerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (ortalama VKİ 25.7 - 24.1, $p < 0.05$) (188). Katz (2002) çalışmasında buna paralel olarak periodontal hastalığın kan lipid düzeylerini artırarak etkilediğini göstermiştir (183).

Craig çalışmasında, periodontitis grubunda, kontrol grubuna göre total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerini artmış ve HDL-kolesterol ile demir düzeylerini düşük olarak bulmuştur. Glükoz ve lipid düzeylerindeki bu artış daha önceden periodontitisi bulunan bireylerdeki ölçümlerle saptanmıştır (159). Noack sondlama derinliği artmış bireylerde trigliserid düzeylerinin artmış olduğunu göstermiştir (189). Aynı şekilde Cutler serum kolesterol ve trigliserid düzeylerinin periodontal hastalıklı bireylerde arttığını belirlemiştir. Bu sonuçlar hayvan modellerinde deneysel olarak oluşturulan periodontitislerde artmış trigliserid ve LDL-kolesterol düzeyleriyle örtüşmektedir (190).

Lösche 154 periodontitisli bireyde kontrol grubuna göre total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid ve glüköz düzeylerini artmış olarak bulmuştur (191). Hiperlipideminin diğer bir özelliği de lökosit aktivitelerinde artışa neden olmasıdır (192). Erişkin periodontitislielerde lökosit aktivitesinin artışı oksijen radikallerinin oluşumuna ve doku yıkımına neden olmaktadır (193). Periodontitiste görülen lipid ve serum glüköz düzeyilerindeki yükseklikler KDH için risk faktörü oluşturmalarından dolayı önemlidir. (135).

Bizim çalışmamızda biyokimyasal parametrelerden açlık kan şekeri ve LDL-kolesterol düzeylerinin hasta grubundaki yüksekliği göze çarpmaktadır. Özellikle LDL-kolesterol yüksekliği literatür ile örtüşen bir durumda yüksektir. Fakat total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin hasta grubunda yüksek olmasına rağmen istatistiksel açıdan bu sonuç anlamlı düzeyde değildir. KDH patogeneğinde LDL-kolesterolün önemli bir etken olduğu düşünülürse, bu parametrenin periodontitisle birlikte görülen yükselmesi KDH gelişimi riski açısından önem taşımaktadır. Sağlıklı bireylere göre periodontitislielerde önemli bir KDH risk faktörü olması açısından açlık şekeri düzeyinin kontrolü önemli görünmektedir.

İnfeksiyon ve inflamasyonların teşhisi amacı ile geleneksel olarak lökosit sayımı yapılmaktadır. Lökositler gerçekte değişik beyaz kan hücrelerinden oluşmaktadır. Lökositler iki gruba ayrılır: granüositler ve agranüositler. Granüositler genelde nötrofil, bazofil ve eozinofillerden oluşur, agranüositler ise lenfosit ve monositlerden oluşur. PMN'ler çoğunluğu oluşturur (%40 - % 72), lökositler (%21 - %48) oranındadır. Çeşitli çalışmalarda periodontitislerde lökositteki değişiklikler incelenmiştir. Kweider (1993) ilk olarak periodontitiste lökositlerin arttığını ilk olarak bildirmiştir (hasta grupta 87×10^9 , kontrol grubunda 6.0×10^9) (148). Bundan sonraki çalışmalarda periodontistlerde lökosit sayısındaki hafif artışlar bildirilmiştir (194). Aynı zamanda periodontitisin şiddeti ve etkilediği alan genişliğinin lökosit sayısını artırdığı gösterilmiştir (138). 21 günlük deneysel gingivitte lökosit sayısında artış ölçülmüştür ($6.5-6.8 \times 10^9$) (195). Christan periodontal tedavi sonrasında lökosit sayısının azalması bildirilmiştir ($7.4-5.8 \times 10^9$) (196). Fokkema cerrahi tedaviden 3 ay sonra bu azalmayı saptamıştır ($6.6-5.7 \times 10^9$) (197). Lökosit sayısındaki artışın periodontitiste PMN'ler tarafında olurken agranüositlerdeki artış daha azdır (196). Periodontitisler doz cevabı olarak nötrofilleri etkiler. PMN'ler immün sistem

savunma mekanizmasının ilk hattını oluşturmakta ve periodontitisin bakteriyemi döneminde yüksek düzeylere ulaşır. Bunun dışında mekanizması tam bilinmese de sigara lökosit sayısını arttıran bir faktördür. Sigara kontrollü analizlerde periodontitisli bireylerde lökosit sayıları fazla görülmektedir (138)

Periodontitiste kan lökosit düzeylerinin artması diğer hastalıklara göre daha azdır (büyüktür 10×10^9). Fakat bu miktar bile ateroskleroz oluşumunda önemli olabilecek kan vizkozitesinin artışı ve arterlerde endotel fonksiyonunu etkileyerek kan akımını azaltabilir. Bu akımdaki yavaşlama özellikle aterosklerotik plak formasyonu gelişmiş arterlerde KDH oluşumuna yol açan nedenleri artırabilirler (194).

Bizim çalışmamızda lökositlerden özellikle monositlerin periodontitis varlığında serumdaki sayısının artması önemlidir ve literatür ile paralel bir sonuçtur. KDH patogenezinde yer alan ve kronik periodontitiste sonucu görülen monositlerin hastalığın şiddetiyle ilgili bulunması ileride hazırlanacak çalışma modelleriyle dikkate alınmalıdır.

Son zamanlarda periodontitisin düşük düzeyde anemiye neden olduğu üzerinde durulmuştur (198). Kronik hastalıklarda anemi varlığı üzerinde durulmuştur (199). Bu tip anemi kronik infeksiyonlarda, kronik inflamatuvar süreçlerde ve tümör formasyonlarında görülür. Kemik iliği hücrelerinin disfonksiyonu ile ilgisi yoktur, yeterli demir ve vitamin alınmasına rağmen görülebilir.

Hutter orta şiddette ve ileri şiddetli periodontitisli ve sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı eritrosit parametrelili çalışmalarında periodontitisi olan bireylerin hematokrit düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük bulunduğunu rapor etmiştir. Bu durum kandaki eritrosit sayısının azaldığına işaret etmektedir ve anemi kronik kalp hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir (198). Hutter' in çalışmasında periodontitis grubunun %23'ü anemik iken kontrol grubunun sadece %7'si anemik bulunmuştur.

Periodontitisin eritrosit sayımı ile ilişkilendirildiği çalışma sayısı çok fazla değildir. Tarihsel olarak aneminin periodontitis sonucu oluştuğu söylene de bu, günümüzde geçersizdir. Wakai, CPITN ile Hb düzeyleri arasında bir ilişki bulamamıştır (200). Eski çalışmalarda Linson (1968) periodontitisli hastalarda kadınlarda %58, erkeklerde %30

oranlarında düşük hematokrit düzeyleri bulmuştur. Siegel (1945) periodontal tedavinin sonucunda aneminin düzeldiğini rapor etmiştir (194).

Bizim çalışmamızda eritrosit düzeyleri periodontitisli bireylerde yükselmiş olarak bulunması literatürde bu konu hakkındaki bilgiler ile çelişmektedir. Periodontitisin eritrosit sayımı ve kanda demir değerleriyle ilişkilendirilmesi üzerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tıpta ve teknolojiye ilerlemesiyle bulunacak yeni parametrelerle daha detaylı olarak periodontitis ile KDH arasındaki ilişkiyi ortaya koyan araştırmalar yapılmalıdır. Literatürde yer alan çalışmalarda, ortak modellerin ve parametrelerin oluşturulması gerekliliği vardır. KDH risk faktörlerine infeksiyonun olası etkisi gerek kesitsel gerekse uzun dönem çalışmalarında daha fazla sayıdaki çalışma gruplarında değerlendirilmelidir. İncelenen bireylerin takipleri yeni testlerle sürekli kontrol edilmeleri KDH ve periodontitis arasındaki olası ilişkinin kesinleştirilmesi amacıyla faydalı olacaktır.

Sonuç olarak serumda artmış CRP düzeyleri ile kronik periodontal hastalık arasında bir ilişki olabileceği gözlenmiştir. Kronik infeksiyon sonucunda KDH patogeneğinde yer aldığı düşünülen CRP'nin rolü serumdaki düzeyinin yükselmesine bağlı olarak, arter tunica intimasında daha fazla köpük hücresi oluşumuna ve bunun sonunda da daha çok sayıda ateroskleroz plak oluşumuna bağlı olabilir. Ancak bu ilişkiyi kesin olarak ortaya koyabilmek için daha geniş çalışma grubuna ve daha hassas ölçüm modellerinin kullanılacağı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Kronik periodontitisin, kalp ve damar hastalıklarıyla olası ilişkisinin araştırılması amacıyla yapılan bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- 1) Hassas ölçümler sonucunda kronik periodontitisli bireylerde serum CRP düzeyleri artmış olarak bulunmuştur,
- 2) Serum CRP düzeyleri artmış bireylerde periodontal kontrollerde çeşitli derecelerde ataçman kayıpları gözlenmiştir,
- 3) Serum LDL-kolesterol düzeyi hasta grupta sağlıklı gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur,
- 4) Hasta grubunda monosit sayısı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur,
- 5) Eritrosit sayımları hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek olarak bulunmuştur.

7.KAYNAKLAR

1. World Health Organization. The world health report 1999: Making a difference. Geneva:WHO, 1999.
2. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors:Global Burden of Disease Study. Lancet 349:1436-42, 1997.
3. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey Atherosclerosis 156 :1-10, 2001.
4. Allan Gaw, Christopher J. Packard, James Shepherd. Statins. Ed:Martin Dunitz llted, USA. 1-20, 2000.
5. Ross R. Atherosclerosis-An inflammatory disease. New. Eng. J. Med. 340:115-126, 1999.
6. Scannapieco FA, Genco RJ. Association of periodontal infections with atherosclerotic and pulmonary diseases. J Periodontal Res 34 (7): 340-345. 1999.
7. Xiaojing Li, Kilstin M K, Tronstad L and Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. Clin Microbiol Rev 13:547-558, 2000.
8. Ergin Sencer, Senay Molvalılar. Hiperlipidemiler ve Tedavisi. İstanbul Tıp Fakültesi Yayınları. İstanbul 1993.
9. Mete Alparslan. Çetin Erol. Kardiyovasküler Hastalıklar;Kardiyovasküler Hastalıklarda Epidemiyoloji.Temel İç Hastalıkları. Güneş Yayınları, 136-137, Ankara 1996.
10. Libby P. The Pathogenesis of Atherosclerosis. In Braunwald E et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition, New York ,McGraw Hill, 1425-1427, 2005.
11. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TA, et al. Beyond cholesterol:modification of low density lipoprotein that increases its atherogemty. New England Journal Medicine 320:915-98, 1989.
12. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM and Boerwinkle E. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases. Circulation 96: 4219-4225, 1997.
13. Kinane DF, Lowe GD. How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease. Periodontol 2000 23:121-126, 2000.
14. Drexler H. Hypertension, heart failure and endothelial function. Am J Cardiol 82: 20-22, 1998.
15. Glinck M. Screening for tradional risk factors for cardiovascular disease. JADA 133: 291-300, 2002.

16. Dahlen G, Lindhe J, Sato K, Hanamura H, Okamoto H. The effect of supragingival plaque control on the subgingival microbiota in subjects with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 19: 802-809, 1992.
17. Curran JS, Barness LA. Obesity. in: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. (16th ed). W.B.Saunders Co. Philadelphia. 172-176, 2000.
18. John A. Farmer. Antonio M. Gotto. Dyslipidemia and other risk factors for coronary artery disease. In: Eugene Braunwald. *Braunwald Heart Disease*. 1126-1155, 1996.
19. William T. Friedev/ald. *Epidemiology of Cardiovascular Diseases*. In: J. Claude Bennett. Fred Plum. *Cecil Textbook of Medicine*. 170-174, 1997.
20. <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11/4e423.htm?wbnum=1604>
21. Prevention of Coronary Artery Disease. In: Mark H. Beers, Robert Berkow. *The Merck Manual*, 1659-1660, 2000.
22. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel Wb. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: Framingham Study. *Am Heart J* 120:963-69, 1990.
23. Schildkraut JM, Myers RH, Cuoolles LA, et al. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingh Study. *Am J Cardiol* 15:555-59, 1989.
24. Wilhelmsen JE: Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 115:242-49, 1998.
25. Altan Onat. Koroner Arter Hastalığı Yaklaşım ve Tedavi Klavuzu. *Türk Kardiyoloji Derneği*. 4-15, 2000.
26. Steenland K, Thun M, Lally C, et al. Enviromental tabocco smoke and coronary heart disease. *Circulation* 94:622-628, 1996.
27. Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of MI among women who stop smoking. *New England Journal Medicine* 322:213-7, 1990.
28. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of post menopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plazma lipoproteins. *N Engl J Med* 325:1196- 1204, 1991.
29. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The seven report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 289:2560-2572, 2003.
30. O Donnel CJ, Ridker PM, Glynn RJ, et al. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation* 95:1132-1137, 1997.

31. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 130:580-600, 1995.
32. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, et al. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Eng J Med* 342:1-8, 2000.
33. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *JAMA* 275:1571-1576, 1996.
34. Systolic hypertension in elderly program(SHEP). Prevention of stroke by antihypertensive drug therapy in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 265:3255-64, 1991.
35. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285(19):2486-97, 2001.
36. Mosca L, Grunty SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus Panel statement. *Circulation* 99:2480-84, 1999.
37. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 287:2570-81, 2002.
38. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 347:949-50, 1996.
39. Kannel WB, Wolf PA. Peripheral and cerebral atherothrombosis and cardiovascular events in different vascular territories: insights from the Framingham Study. *Curr Atheroscler Rep.* 8(4):317-23, 2006.
40. Klag MJ, Ford DE, Mead LA, et al. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *New England Journal Medicine* 328:313-318, 1993.
41. Influence of Pravastatin and Plasma Lipids on Clinical Events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) *Circulation* 97;1440-144, 1998.
42. Criqui MH, Heiss G, Cohn K, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *NEJM* 328:1220-25, 1998.
43. Onat A, Şenocak M, Örnek E, ve ark. Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 4. kanda kolestrol ve trigliserid düzeyleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 19:169-77, 1991.
44. Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins Among Turks, and Impact on Coronary Heart Disease Altan Onat, MD *Anadolu Kardiyol Derg* 4: 236-45, 2004.
45. Guo HC, Chapman MJ, Bruckert E, et al. Lipoprotein (a) in homozygous hypercholesterolemia: density profile, particle heterogeneity and apolipoprotein (a) phenotype. *Atherosclerosis* 86:69-83, 1991.

46. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IR, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 159:1077-80, 1999.
47. Ernst E. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Annals Internal Medicine* 118:956-963, 1993.
48. Folsom AR, NYU KK, Roamond WD. Atherosclerosis risk in communities. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease. *Circulation* 96:1102-1108, 1997.
49. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, et al. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 342:1076-81, 1993.
50. Onat A, Hergenç G, Yıldırım B, ve ark. Türk erişkinlerinde kanda fibrinojen düzeyleri ve bazı risk parametreleri ile ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Araş* 28:115-20, 2000.
51. Kishore J. Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein-a, triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Annals Internal Medicine* 131:376-86, 1999.
52. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. For the MRFIT Research Group: Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 144:537-47, 1996.
53. Vincenzo Pasceri, MD; James T. Willerson, MD; Edward T.H. Yeh, MD. Direct Proinflammatory Effect of C-Reactive Protein on Human Endothelial Cells *Circulation*. 102:2165-2168, 2000.
54. Thogersen AM, Johnsson JH, Boman K. High plasminogen activator inhibitor and tPA levels in plasma precede a first acute MI in both men and women. *Circulation* 98:2241-47, 1998.
55. Hamsten A, Wilman B, de Faire U, et al. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *NEJM* 313:1557-60, 1985.
56. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, et al. Chronic Chlamydia pneumonia infection as a risk factor for coronary heart disease in Helsinki Heart Study. *Annals Internal Medicine* 16:273-278, 1992.
57. Ridker PM, Kundsin RB, Stampfer MJ, et al. Prospective study of chlamydia pneumoniae IgG seropositivity and risks of future MI. *Circulation* 99:1161-64, 1999.
58. ACADEMIC. Azitromisin in coronary artery disease. *Circulation* 99:1540-1547, 1999.
59. Willett WC. Weight, weight change and coronary heart disease. in women: risk with in the normal weight change. *JAMA* 273:461-5, 1995.

60. Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, et al. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. *Circulation* 93:1372-79, 1996.
61. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, et al. Abdominal obesity and coronary heart disease in women. *JAMA* 280:1843-48, 1998.
62. Austin MA. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am j Cardiol* 81:7-12, 1999.
63. http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
64. Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, et al. The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *NEJM* 328:538-45, 1993.
65. Jha P, Flatter M, Lonn E, et al. The antioxidant vitamins and cardiovascular disease. *Annals Internal Medicine* 123:860-872, 1995.
66. Camargo CA, Stampfer MJ, Glynn RJ, et al. Moderate alcohol consumption and risk for angina pectoris or MI in US male physicians. *Annals Internal Medicine* 126:372-375, 1997.
67. Pearson TA. From the nutrition committee of AHA. Alcohol and heart Disease. *Circulation* 94:3023-3025, 1996.
68. Muntwyler J, Hennekens CH, Buring JH, et al. Mortality and light to moderate alcohol consumption after MI. *Lancet* 352:1882-85, 1998.
69. Onat A, Şenocak M, Örnek E, ve ark. Türk erişkinlerinde ekonomik düzeyle kanda kolesterol ilişkisi ve taramadaki örneklemin sosyal durumu. *Türk Kardiyol Dern Arş* 19:408, 1991.
70. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, et al. Turkish Heart Study Lipids, Lipoprotein and apolipoproteins. *J Lipid Res* 36(4):839-59, 1995.
71. Maureen Da/e. M, Foreman C. John; The acute-phase protein response . *Textbook of immünopaharmacology*, Third Edition 269-276, 1994.
72. Pepys MB, Baltz ML; Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (Pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 34:141-212, 1983.
73. Cem Gabay, Irving Kushner; Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England Journal of Medicine*, February 11: 448-454, 1999.
74. Bennett and Plum; *Cedi Textbook of medicine*, 20 TH Edition. 1258-1277, 1996.
75. Claus. D. R., Osmand, A. F., Gewurz, H.: Radioimmunoassay of human. C-reactive protein and levels in normal sera. *J. Lab. Clin.. Med* 87: 120, 1976.

76. Felix. N.S., Nakojima,H., Kagan, B.M.: Serum C-reactive protein in infections during the first six months of life. *Pediatric* 37: 270-1966
77. Kindmark, C.O.: The concentration of C-reactive protein in serum from healthy individuals. *Scand j clin lab invest* 29 407 1972
78. Kilpatrick J.M, Volanakis J.E. Molecular Genetics, Structure and Function of C-Reactive Protein. *Immunol Res* 10:43-53, 1991.
79. Mims C.A, Playfair J.HL, *Medical Microbiology*. 12.2, 1993.
80. Murray P.R, Kobayashi G.S, Pfaller M.A, Rosenthal K.S. *Medical Microbiology* 86-87, 1994.
81. Tietz N.W, (ed.) *Fundamentals of Clinical Chemistry*. 3rd ed. W.B.Sounders Company 312-314, 1987.
82. Kushner I, Ribich, V.K., Blair J.B. : Control of the acute phase response C-reactive protein synthesis by isolated perfused rabbit livers. *J. Lab. Clin . Med.* 91: 1037, 1980.
83. Ganrot, P O, Kindmark, C.O.: C-reactive protein a phagocytosis promoting factor *Scand j clin lab invest* 24: 215, 1969.
84. Karatay S. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Ders Kitapları Serisi. 19-35, 77-88, 1998.
85. DuClos T. Function of C-reactive protein. *Ann Med.* 32:274-278, 2000.
86. Rifai N, Ridker PM: High sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease.*Clin Chem* 47: 403-411, 2001.
87. Lacopino, A.M., Cutler, C.W. : Pathophysiological Relationships Between Periodontitis and Systemic Disease. *J. Periodontol.* 71:1375-1384, 2000.
88. Armitage G.C. Development of a Classification system for Periodontal Disease and Condition, *Ann. Periodontol.*, 4, 1-6, 1999.
89. Nevins M., Becker W., Kornman K. Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics. in: *Periodontal Diagnosis and Diagnostic Aids*. The American Academy of Periodontology. Princeton, New Jersey, 1-22, 1989.
90. Moore W. E. C. : Microbiology of Periodontal Disease. *J. Periodont. Res.*, 22:335-341, 1987.
91. Slots J. : Bacterial Specificity in Adult Periodontitis- A Summary of Recent Work, *J. Clin. Periodontol.*, 13:912-917, 1986.
92. Dzink J.L., Socransky S.S., Haffajee, A.D. : The Predominant Cultivable Microbiota of Active and Inactive Lesions of Destructive Periodontal Diseases, *J. Clin. Periodontol.*, 15:316-321, 1988.

93. Wennstrom J.L., Dahlen G., Svensson, J., Nyman S. Actinobacillus Actinomycetemcomitans, Bacteroides Gingivalis and Bacteriodes Intermedius: Predictive of attachment loss? Oral. Microbiol., 2:158-164, 1987.
94. Carranza, F.A., Newman M.G. : Clinical Periodontology, 9th Ed., WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 64-94 (2002).
95. Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. Am Heart J 1999; 138: 534-536.
96. Fong IW. Emerging relations between infectious diseases and coronary artery disease and atherosclerosis. CMAJ 163 (1): 49-56, 2000.
97. Grayston JT, Kuo CC, Coulson AS, Campbell LA, Lawrence RD, Lee MJ, Strandness ED, and Wang SP.; Chlamydia pneumoniae (TWAR) in atherosclerosis of the carotid artery. Circulation 92: 3397- 3400, 1995.
98. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. Circulation 96(2): 404-407, 1997.
99. Lowe GDO. The relationship between infection, inflammation, and cardiovascular disease: an overview. Ann Periodontol 6 (1): 1-8, 2001.
100. Mayr M, Kiechl S, Willeit J, Wick G, Xu Q. Infections, immunity and atherosclerosis. Associations of antibodies to chlamydia pneumoniae, helicobacter pylori, and cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis. Circulation 102: 833-839, 2000.
101. Roivainen M, Alfthan G, Jousilahti P, Kimpimaki M, Hovi T, Tuomilehto J, MpolSc. Enterovirus infections as a possible risk factor for myocardial infarction. Circulation 98: 2534-2537, 1998.
102. Whincup P, Danesh J, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Hawkey C, Atherton J. Prospective study of potentially virulent strains of helicobacter pylori and coronary heart disease in middle aged men. Circulation 101: 1647-1652, 2000.
103. Listgarten M.A. Pathogenesis of Periodontitis. J. Clin. Periodontol. 418-425, 1986.
104. Carranza, F.A., Newman M.G. : Clinical Periodontology, 9th Ed., WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 96-112, 2002.
105. Kılıçturgay K. : İmmünoloji, Bursa, Güneş-Nobel Kitabevleri, 20-21, 1221-1227, 1997.
106. Persson GR, Pettersson T, Ohlsson O, Renvert S: High-sensitivity serum C-reactive protein levels in subjects with or without myocardial infarction or periodontitis. J Clin Periodontol 32: 219–224, 2005.
107. Iwamoto Y., Nishimura F., Soga Y., Takeuchi K., Kurihara M., Takashiba S., Murayama Y. Antimicrobial Periodontal Treatment Decreases Serum C-Reactive Protein,

Tumor Necrosis Factor-Alpha, But Not Adiponectin Levels in Patients with Chronic Periodontitis. *J. Periodontol.* 74: 1231-1236, 2003.

108. Loesche WJ, Lopatin DE. Interactions between periodontal disease, medical diseases and immunity in the older individual. *Periodontol* 2000 16; 80-105, 1998.

109. Malthaner SC, Moore S, Mills M, Saad R, Sabatini R, Takacs V, McMahan AÇ, Oates TW. Investigation of the association between angiographically defined coronary artery disease and periodontal disease. *J Periodontol* 73 (10). 1169-1176, 2002.

110. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 71(10): 1554-60, 2000.

111. Herzberg MC, MacFarlane GD, Gong K, Armstrong NN, Wttt AR, Erickson PR, Meyer MW. The platelet interactivrtty phenotype of streptococcus sanguis influences the course of experimental endocardrtis. *Infect Immun* 60 (11): 4809-4818, 1992.

112. Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 67 (10 Suppl): - 1996; 1138-1142. -

113. Kuramitsu HK, Qi M, Kang IC, Chen W. Role for periodontal bacteria in cardiovascular diseases. *Ann Periodontol* 6 (1): 41-47, 2001.

114. Simonka M, Skaleric U, Hojs D. Condition of teeth and periodontal tissue in patients who had suffered a heart attack (in Croatian). *Zobozdrav Vestn* 43:81-83, 1988.

115. Mattila K, Nieminen MS, Valtonen VV, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *Br Med J* 298:779-781, 1989.

116. Syrjånen J. Vascular diseases and oral infections. *J Clin Periodontol* 17: 497-500, 1990.

117. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases. Inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 3: no.1: 108-120, 1998.

118. Kinane DF. Periodontal diseases contributions to cardiovascular disease: an overview of potential mechanisms. *Ann Periodontal* 3: 142-150, 1998.

119. Raulin U, Mcpherson JC, Mcquade MJ, Hanson BS. The effect of nicotine on the attachment of human fibroblast to glass and human root surfaces in vitro. *J Periodontol* 59: 318-325, 1988.

120. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen W, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi K, Jokinen MJ, Huttunen JK. Association between dental health and acute myocardial infarction. *Br Med J* 298: 779-781, 1989.

121. Mattila KJ, Valtonen W, 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* 20 (3): 588-592, 1995.

122. Mealey BL. Influence of periodontal infections on systemic health. *Periodontology* 2000 21: 197-209, 1999.
123. Page RC. Milestones in periodontal reseach and the remaining critical issues. *J Periodont Res* 34: 331-339, 1999.
124. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Pre-existing cardiovascular disease and periodontitis: a follow-up study. *J Dent Res* 81 (3): 186-91, 2002.
125. Katz J, Chaushu G, Sharabi Y. On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease. *J Clin Periodontol* 28: 865-868, 2001.
126. Lösche W, Karapetow F, Pohl A, Pohl C, Kocher T. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive peridontal disease *j clin periodontol* 27 (8): 537-541, 2000.
127. Toshiyuki Saito, Masatoshi Murakami, Yoshihiro Shimazaki, Kyoko Oobayashi, Sumihisa Matsumoto, and Toshihiko Koga. Association Between Alveolar Bone Loss and Elevated Serum C-Reactive Protein in Japanese Men *J Periodontol* 74:1741-1746, 2003.
128. Borges-Ya´n~ez SA, Maupome´ G, Jime´nez-Garcı´a G: Validity and reliability of partial examination to assess severe periodontitis. *J Clin Periodontol* 31: 112–118, 2004.
129. Bulut Ö.E. Gömülü mandibuler 3. molar dişlerin cerrahi çekimi sonrasındaki akut faz reaksiyonunun incelenmesi, doktora tezi. Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Ankara 1995
130. Yamada S., Gotoh T., Nakashima Y., Kayaba K., Ishikawa S., Nago N., Nakamura Y., Itoh Y., Kajii E. Distribution of Serum C-Reactive Protein and Its Association with Atherosclerotic Risk Factors in a Japanese Population. *Am. J. Epidemiol.* 153: 1183-1190, 2001.
131. Vincenzo Pasceri, MD; James T. Willerson, MD; Edward T.H. Yeh, MD. Direct Proinflammatory Effect of C-Reactive Protein on Human Endothelial Cells. *Circulation.* 102:2165-2168, 2000.
132. Ross R, Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 340:115–126, 1999.
133. Seishi Yamada, Tadao Gotoh, Yoshiyuki Nakashima, Kazunori Kayaba, Shizukiyo Ishikawa, Naoki Nago, Yosikazu Nakamura, Yoshihisa Itoh, and Eiji Kajii. Distribution of Serum C-Reactive Protein and Its Association with Atherosclerotic Risk Factors in a Japanese Population. *Am J Epidemiol* 153:1183–90, 2001.
134. Genco R., Offenbacher S., Beck J., Periodontal disease and cardiovascular disease Epidemiology and possible mechanisms *J Am Dent Assoc.* 133suppl:14S-22S, 2002.
135. Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res* 79:49-57, 2000.

136. Kimmo J. Mattila, Pirkko J. Pussinen, Susanna Paju. Dental Infections and Cardiovascular Diseases. *J Periodontol* 76:2085- 2088, 2005.
137. Patel, P., M. A. Mendall, D. Carrington, D. P. Strachan, E. Leatham, N. Molineaux, J. Levy, C. Blakeston, C. A. Seymour, A. J. Camm. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* 311:711–714, 1995
138. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 71:1528-1534, 2000.
139. Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:1245-1249, 2003.
140. Haziot A, Lin XY, Zhang F, Goyert SM. Cutting edge: The induction of acute phase proteins by lipopolysaccharide uses a novel pathway that is CD14-independent. *J Immunol* 160:2570-2572, 1998.
141. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 163:1172-1179, 2003.
142. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 350:430-436, 1997.
143. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. Asystematic review. *Ann Periodontol* 8:38-53, 2003.
144. Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA, et al. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 23:1405–1411, 2003.
145. Gibson FC 3rd, Hong C, Chou H-H, et al. Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 109:2801-2806, 2004.
146. Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, Dunn WA Jr., Progulsk-Fox A. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:e17-e18, 2005.
147. Mattila K, Rasi V, Nieminen M, et al. von Willebrand factor antigen and dental infections. *Thromb Res* 56(supplement):325-329, 1989.
148. Kweider M, Lowe GD, Murray GD, Kinane DF, McGowan DA. Dental disease, fibrinogen and white cell count: links with myocardial infarction? *Scott Med J.* 38:73–74, 1993.

149. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study. *Arch Intern Med* 160:2749-2755, 2000a.
150. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Falkner KL, Dorn JP, Sempos CT. Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *Am J Epidemiol* 151:273-282, 2000b.
151. Ebersole J.L., Machen R.L., Steffen M.J., Willmann D.E. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol* 107:347-352, 1997.
152. Fredriksson M., Gustafsson A., Asman B., Bergstrom K. Hyper-reactive peripheral neutrophils in adult periodontitis: generation of ehemilaminesenee and intracellular hydrogen peroxide after in ytro priming and FeyR-stimulation. *J Clin Periodontol* 25: 394-398, 1998.
153. Fredriksson M., Figueredo C., Gustafsson A., Bergström K., Asman B. Effect of Periodontitis and Smoking on Blood Leukocytes and Acute-Phase Proteins. *J. Periodontol.* 70: 1355-1360, 1999.
154. Loos B., Craandijk J., Hoek F., Paulien M.E. Dillen W., Van Der Velden U. Elevation of Systemic Markers Related to Cardiovascular Diseases in the Peripheral Blood of Periodontitis Patients. *J Periodontol* 71: 1528-1534, 2000.
155. Buhlin K, Gustafsson A, Håkansson J, Klinge B. Oral health and cardiovascular disease in Sweden. *J Clin Periodontol* 29:254- 259, 2002.
156. Leivadaros E., Van der Velden U., Bizzarro S., Heggeler J., Gerdes V., Hoek F., Nagy T., Scholma J., Bakker S., Gans R., Cate H., Loos B. A Pilot Study Into Measurements of Markers of Atherosclerosis in Periodontitis *J Periodontol* 76:121-128, 2005.
157. Barbara Noack, Robert J. Genco, Maurizio Trevisan, Sara Grossi, Joseph J. Zambon, and Ernesto De Nardin Periodontal Infections Contribute to Elevated Systemic C-Reactive Protein Level *J Periodontol* 72:1221-1227, 2001.
158. Glurich I, Grossi S, Albin B, et al. Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: Comparative study. *Clin Diagn Lab Immunol* 9: 425-432, 2002.
159. Ronald G. Craig, Julie K. Yip, Man Ki So, Robert J. Boylan, Sigmund S. Socransky, Anne D. Haffajee. Relationship of Destructive Periodontal Disease to the Acute-Phase Response *J. Periodontol* 74: 1007-1016, 2003.
160. Buhlin K, Gustafsson A, Håkansson J, Klinge B. Self-report- ed oral health, dental care habits and cardiovascular disease in an adult Swedish population. *Oral Health Prev Dentist* 1:291-299, 2003a.
160. Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG, Frostegård J, Klinge B. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur Heart J* 24:2099-2107, 2003b.

161. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 67:1123-1137, 1996.
162. Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R. Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol* 3:127-141, 1998.
163. Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 21:1816-1822, 2001.
164. S. Ajwani, K. J. Mattila, T. O. Närhi, R. S. Tilvis and A. Ainamo. Oral health status, C-reactive protein and mortality – a 10 year follow-up study. *Gerodontology*. 20(1):32-40, 2003.
165. Meurman JH, Pyrhönen S, Lindqvist C. Oral sources of septicaemia in patients with malignancies. *Oral Oncol Eur J Cancer* 33:389-397, 1997.
166. Meurman JH, Qvarnström M, Janket SJ, Nuutinen P. Oral health and health behavior in patients referred for open-heart surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 95:300-307, 2003a.
167. Meurman JH, Janket S-J, Qvarnström M, Nuutinen P. Dental infections and serum inflammatory markers in patients with and without severe heart disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 96:695-700, 2003b.
168. D’Aiuto F, Parkar M, Andreou G, et al. Periodontitis and atherogenesis: Causal association or simple coincidence? *J Clin Periodontol* 31:402-411, 2004.
169. D’Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontal Res* 39:236-241, 2004.
170. D’Aiuto F, Nibali L, Mohamed-Ali V, et al. Periodontal therapy: A novel non-drug-induced experimental model to study human inflammation. *J Periodontal Res* 39:294-299, 2004.
171. D’Aiuto F, Nibali L, Parkar M, et al. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res* 84:269-273, 2005.
172. Trang N, Salzberg, Benjamin T, Overstreet, Jeffrey D, Rogers, Joseph V, Califano, Al M. Best, and Harvey A. Schenkein. C-Reactive Protein Levels in Patients With Aggressive Periodontitis *J Periodontol* 77: 933-939, 2006.
173. Anne Havemose-Poulsen, Jytte Westergaard, Kaj Stoltze, Henrik Skjødt, Bente Danneskiold-Samsøe, Henning Locht, Klaus Bendtzen, and Palle Holmstrup Periodontal and Hematological Characteristics Associated With Aggressive Periodontitis, Juvenile Idiopathic Arthritis, and Rheumatoid Arthritis *J Periodontol* 77:280-288, 2006.
174. Haynes WG, Stanford C. Periodontal disease and atherosclerosis. From dental to arterial plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:1309-1311, 2003.

175. Tomar SL, Asma S. Smoking attributable periodontitis in the United States: Findings from NHANES III. *J Periodontol* 71:743-751, 2000.
176. Xu L, Loos BG, Craandijk J, et al. Teeth with periodontal bone loss, cigarette smoking and plasma cotinine levels. *J Int Acad Periodontol* 4:39-43, 2002.
177. Gaia Maffei, Nannette Brouwer, Koert M. Dolman, Ubele van der Velden, Dirk Roos, and Bruno G. Loos. Plasma Levels of Mannan-Binding Lectinin Relation to Periodontitis and Smoking. *J Periodontol* 76:1881-1889, 2005.
178. James E. Briggs, Pascal P. McKeown, Vivienne L.S. Crawford, Jayne V. Woodside, Robert W. Stout, Alun Evans, and Gerard J. Linden Angiographically Confirmed Coronary Heart Disease and Periodontal Disease in Middle-Aged Males. *J Periodontol* 77:95-102, 2006.
179. Pussinen PJ, Jousilahti P, Alfthan G, Palosuo T, Asikainen S, Salomaa V. Antibodies to periodontal pathogens are associated with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:1250-1254, 2003.
180. JSHIPURA K.J., WAND H.C., MERCHANT A.T., RIMM E.B. Periodontal Disease and Biomarkers Related to Cardiovascular Disease. *J Dent Res* 83(2):151-155, 2004
181. Lösche W, Karapetow F, Pohl A, Pohl C, Kocher T. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 27:537-541, 2000.
182. Pussinen PJ, Jauhiainen M, Vilkkuna-Rautiainen T, et al. Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. *J Lipid Res* 45:139-147, 2004.
183. Joseph Katz, Moshe Y. Flugelman, Avishai Goldberg, Marc Heft Association Between Periodontal Pockets and Elevated Cholesterol and Low Density Lipoprotein Cholesterol Levels *Journal of Periodontology* May Vol. 73, No. 5: 494-500, 2002.
184. Mattila K, Vesänen M, Valtonen V, et al. Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels: A pilot study. *BMC Infect Dis* 2:30-32, 2002.
185. Pussinen PJ, Vilkkuna-Rautiainen T, Alfthan G, et al. Severe periodontitis enhances macrophage activation via increased serum lipopolysaccharide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:2174-2180, 2004.
186. Pussinen PJ, Jauhiainen M, Vilkkuna-Rautiainen T, et al. Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. *J Lipid Res* 45:139-147, 2004.
187. Hasegawa T, Negishi T, Deguchi M. WBC count, atherosclerosis and coronary risk factors. *J Atheroscl Thromb* 9:219-223, 2002.
188. Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG, Frostegård J, Klinge B. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur Heart J* 24:2099-2107, 2003b.
189. Barbara Noack, Ingeborg Jachmann, Solveig Roscher, Lydia Sieber, Steffi Kopprasch, Christian Lück, Markolf Hanefeld, Thomas Hoffmann. Metabolic Diseases and Their Possible Link to Risk Indicators of Periodontitis. *J Periodontol* 71:898-903, 2000.

190. Christopher W., Cutler E., Edward A., Shinedling W., Nunn ., Jotwani R., Byung-Ock K., Nares S., Anthony M. Association Between Periodontitis and Hyperlipidemia: Cause or Effect? *J Periodontol* Vol. 70: 1429-1434, 1999.
191. Losche W., Karapetow F., Pohl A, Pohl C., Kocher T. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 27:537-541, 2000.
192. Krause S., Pohl A., Pohl C., Liebreuz A., Rühling K., Lösche W. Increased generation of reactive oxygen species in mononuclear blood cells from hypercholesterolaemic patients. *Thrombosis Research* 71:237–240, 1993.
193. Krause S., Brachmann P., Brandes C., Lösche, W., Hoffmann T., Gängler P. Aggregation behaviour of blood granulocytes in patients with periodontal disease. *Archives of Oral Biology* 35:75–79, 1990.
194. Bruno G. Loos. Systemic Markers of Inflammation in Periodontitis. *J Periodontol* 76:2106-2115, 2005.
195. Kowolik M.J., Dowsett S.A., Rodriguez J., De La Rosa R.M., Eckert G.J. Systemic neutrophil response resulting from dental plaque accumulation. *J Periodontol* 72:146-151, 2001.
196. Christan C., Dietrich T., Hagewald S., Kage A., Bernimoulin J.P. White blood cell count in generalized aggressive periodontitis after non-surgical therapy. *J Clin Periodontol* 29:201-206, 2002.
197. Fokkema S.J., Loos B.G., de Slegte C. Increased release of IL-12p70 by monocytes after periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 30:1091-1096, 2003.
198. Hutter JW., van der Velden U., Varoufaki A., Huffels R.A., Hoek FJ, Loos B.G. Lower numbers of erythrocytes and lower levels of hemoglobin in periodontitis patients compared to control subjects. *J Clin Periodontol* 28:930-936, 2001.
199. Means RT. Jr. Advances in the anemia of chronic disease. *Int J Hematol* 70:7-12, 1999.
200. Wakai K., Kawamura T., Umemura O. Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 26:664- 672, 1999.

8. EKLER

8.1. Ek-1 (Anamnez Formu)

ANAMNEZ FORMU

Protokol: _____ Tarih: _____
Ad, Soyad: _____
Doğum tarihi: _____
Boy: _____ cm
Kilo: _____ kg
Sigara kullanımı:.....yok var _____ adet günde _____ yıldır
Alkol kullanımı:.....yok var _____ kadeh günde _____ yıldır
Geçirilmiş hastalıklar: :.....yok var
Yıl: _____ Tanı: _____ Tedavi: _____
Büyük Travma ve Operasyonlar:yok var
Yıl: _____ Tanı: _____ Tedavi: _____
Diabet:.....yok var _____
Hipertansiyon:.....yok var
sistol: _____ mmHg diastol _____ mmHg
Kardiovasküler sistem hastalığı:.....yok var _____
Kardiovasküler tedavi:.....yok var _____
Solunum sistemi hastalığı:.....yok var _____
Nörolojik sistem hastalığı:.....yok var _____
Genito-üriner sistem hastalığı:.....yok var _____
Lenfoid sistem hastalığı: :.....yok var _____
servikal: _____ supraklavikular: _____ aksiller: _____
Endokrin sistem hastalığı:.....yok var _____
Enfeksiyöz hastalık:.....yok var _____
Lökomotor sistem hastalığı:.....yok var _____
Diğer sistemik problem:.....yok var _____
Sürekli ilaç kullanımı:.....yok var _____

8.2. Ek-2 (Biyokimya ve Hematoloji İstek Formu)



**BIYOKİMYA - HEMATOLOJİ
LABORATUVAR İSTEK FORMU**

| | |
|--|---------------------------------------|
| Adı Soyadı : | İstek Yapan Doktor : |
| Yaş ve Cinsiyeti : <input type="checkbox"/> Kadın <input type="checkbox"/> Erkek | (Kaşe) |
| Protokol No : | İstek Yapılan Bölüm : Tel. |
| Klinik Bilgi : | |

BIYOKİMYA

| | | | | | |
|--------|------------------------------|--------|---------------------------|--------|------------------------|
| BI1000 | Glukoz (Açlık) | BI1700 | Prealbumin | BI1555 | Folik Asit |
| BI1010 | Glukoz (Tokluk) | EN1920 | Alfa 1 Antitripsin | BI1557 | Vitamin B12 |
| BI1020 | OGTT | BI1280 | Total Bilirubin | EN1690 | Haptoglobulin |
| BI1030 | Hb A1c | BI1290 | Direkt Bilirubin | BI1556 | Homosistein |
| BI1035 | Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz | BI1300 | İndirekt Bilirubin | BI1620 | Psödokolinesteraz |
| BI1040 | Fruktozamin | BI1236 | Safra Asitleri | BI1573 | Magnezyum |
| BI1050 | BUN | BI1330 | Alkalen Fosfataz | BI1575 | Lityum |
| BI1060 | Kreatinin | BI1350 | GGT | BI1585 | Aluminyum |
| BI1100 | Ürik Asit | BI1310 | AST | BI1680 | Çinko |
| BI1120 | Sodyum | BI1320 | ALT | BI1690 | Selenyum |
| BI1130 | Potasyum | BI1370 | LDH | BI1695 | Selenyum (Mide Sıvısı) |
| BI1140 | Klor | BI1430 | Amilaz | BI1571 | Bakır (Serum) |
| BI1470 | Kalsiyum | BI1360 | Lipaz | BI1572 | Bakır (Doku) |
| BI1471 | İyonize Kalsiyum | BI1380 | CK | BI1560 | Seruloplazmin |
| BI1480 | Fosfor | BI1400 | CK-MB | DI1180 | Ozmolalite |
| BI1190 | Total Kolesterol | BI1401 | Miyogloblin | BI1600 | Amonyak |
| BI1200 | HDL-Kolesterol | BI1402 | B - Natriüretik Peptid | BI1361 | Piruvat Kinaz |
| BI1230 | LDL-Kolesterol | BI1405 | Troponin-I | DI1181 | Piruvat |
| BI1235 | VLDL-Kolesterol | BI1406 | Troponin-T | DI1182 | Laktat |
| BI1240 | Trigliserid | BI1410 | Asit Fosfataz | BI1730 | ACE |
| BI1250 | Lipoprotein (a) | BI1420 | Prostatik Asit Fosfataz | BI1720 | Adenozindeaminaz |
| BI1260 | Apolipoprotein A1 | BI1541 | Serum Demiri | IM1690 | Kriyoglobulin |
| BI1270 | Apolipoprotein B | BI1542 | Demir Bağ Kapasite (UIBC) | BI1029 | Fruktoz (Ejakulat) |
| BI1150 | Total Protein | BI1543 | Demir Satürasyon İndeksi | HE0010 | ASO |
| BI1170 | Albumin | BI1550 | Transferrin | HE0020 | CRP |
| BI1180 | Globulin | BI1553 | Ferritin | HE0030 | RF |

HEMATOLOJİ

| | | | | | |
|--------|--------------------------|--------|-----------------------|--------|-----------------------------|
| HE1000 | Tam Kan Sayımı | HE1180 | Faktör II | HE0040 | Sedimentasyon |
| HE0050 | Periferik Yayma | HE1200 | Faktör V | HE1010 | Protrombin Zamanı |
| HE1360 | Retikülosit Sayımı | HE1210 | Faktör VII | HE1015 | APTT |
| HE1370 | Total Eozinofil Sayısı | HE1220 | Faktör VIII | HE1290 | Fibrinojen |
| HE1020 | Kanama Zamanı | HE1230 | Faktör IX | HE1310 | Plazminojen |
| HE1030 | Pıhtılaşma Zamanı | HE1240 | Faktör X | HE0069 | Anti Faktör Xa |
| HE1112 | Methemoglobin | HE1250 | Faktör XI | HE1170 | Antitrombin III |
| HE1113 | Lökosit Peroksidaz | HE1260 | Faktör XII | HE1300 | Fibrinolitik Ürünleri (FDP) |
| EL1051 | Lökosit Alkalen Fosfataz | HE1270 | Faktör XIII | HE1305 | D-Dimer |
| HE1285 | Protein S | HE1221 | Von Willebrant Faktör | HE1013 | Trombin Zamanı |
| HE1286 | Protein C | HE0065 | Ozmotik Frajilite | HE1014 | Lupus Antikoagulan |

ELEKTROFOREZ

| | | | | | |
|--------|----------------|--------|---------------------|--------|------------------|
| EL1000 | Lipoprotein EF | EL1020 | Hemoglobin EF | EL1060 | Serum İmmun EF |
| EL1010 | Protein EF | EL1040 | Alkalen fosfataz EF | EL1070 | Oligoklonal Bant |

LÜTFEN DİKKAT!

1. İstem formunu eksiksiz doldurunuz.
2. Özellikle istek yapılan bölüm, doktor adı-soyadı ve telefonun belirtilmesi örnekle ilgili doğabilecek sorunların daha hızlı çözülmesini sağlayacaktır. İstek yapılan bölüm/ünite/poliklinik kaşe bilgisinden farklı ise ayrıca yazılmalıdır.
3. Sonuçların değerlendirilmesini etkileyeceğinden klinik bilgi kısmına hastanın kesin ya da ön tanısı, kronik hastalık durumları ve hastanın aldığı tedaviyi MUTLAKA yazınız.
4. Testlerin referans aralıkları hastaların yaş ve cinsiyetine göre değişiklik gösterebilir, bu bilgileri eksik bırakmayınız.
5. Laboratuvarımız Randox (UK) ve Bio-Rad (USA) gibi yurtdışı kalite kontrol programlarına bağlıdır.

8.3. Ek-3 (Periodontal İndeks Formu)

ADI, SOYADI _____

TARİH ___ / ___ / 200__

FIRÇALAMA

| | | | | |
|--|-----------|---------------|-------------------|---------|
| Fremitus/Mobilite (F/1-3) | | | | FACIAL |
| Cep Derinliği | | | | |
| Gingival İndeks | | | | |
| Plak İndeksi | | | | |
| Dişeti Çekilmesi/Büyümesi | | | | |
| KIRMIZI | | | | LINGUAL |
| BOP | | | | |
| Gingival Margn (-X/+ mm) | | | | |
| Function | | | | |
| Class I: <input checked="" type="checkbox"/> | | | | |
| Class II: <input type="checkbox"/> | | | | |
| Class III: <input type="checkbox"/> | | | | |
| Mucogingival Defect | | | | |
| Canines | | | | |
| Defective Restorations | | | | |
| Periapical Pathosis | | | | |
| Cep Derinliği | | | | LINGUAL |
| Gingival İndeks | | | | |
| Plak İndeksi | | | | |
| Dişeti Çekilmesi/Büyümesi | | | | |
| SAĞ | 1 2 3 4 5 | 6 7 8 9 10 11 | 12 13 14 15 16 18 | SOL |
| Cep Derinliği | | | | |
| Gingival İndeks | | | | |
| Plak İndeksi | | | | |
| Dişeti Çekilmesi/Büyümesi | | | | |
| Existing Restorations | | | | FACIAL |
| Endodontic Tx | | | | |
| Missing Teeth | | | | |
| Cep Derinliği | | | | |
| Gingival İndeks | | | | |
| Plak İndeksi | | | | |
| Dişeti Çekilmesi/Büyümesi | | | | |
| Fremitus/Mobilite (F/1-3) | | | | |