



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ MEHMET AKİF  
ERSOY GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KARDİYOLOJİ EĞİTİM KLİNİĞİ**

**DİYABETİK HASTALARDA PERİODONTAL HASTALIK  
CİDDİYETİ İLE KORONER ARTER HASTALIĞI YAYGINLIĞI  
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Arda Güler**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2018**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ MEHMET AKİF  
ERSOY GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KARDİYOLOJİ EĞİTİM KLİNİĞİ**

**DİYABETİK HASTALARDA PERİODONTAL HASTALIK  
CİDDİYETİ İLE KORONER ARTER HASTALIĞI YAYGINLIĞI  
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Arda Güler**

**Tez danışmanları:**

**Doç. Dr. Fatih Uzun**

**Uzm. Dr. Emre Yılmaz**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2018**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım, bu tez çalışmasının gerçekleştirilmesine olanak sağlayan Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimi Doç. Dr. Mehmet Ertürk' e

Eğitimim süresince bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Kardiyoloji Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Abdurrahman Eksik' e

Bu uzmanlık tezinin yazılması sürecinde desteklerini ve yardımlarını her zaman hissettiğim tez danışmanlarım Doç. Dr. Fatih Uzun ve Uzm. Dr. Emre Yılmaz'a Tezimin hazırlanması sürecinde gösterdiği fedakarlık ve yardımlarından ötürü Dt. Neşe Bayıroğlu'na

Tezimin yazım sürecinde ve düzenlenmesinde büyük emek sahibi olan Uzm. Dr. Ali Rıza Demir'e

Zorlu asistanlık süreci boyunca birlikte çalışma fırsatı yakaladığımız ve bu süreçte birbirimize her zaman destek olduğumuz asistan arkadaşlarıma

İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde başta Kardiyoloji kliniği olmak üzere tüm birimlerde birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli eğitim görevlileri, doktorları, hemşireleri ve sağlık çalışanlarına

Uzmanlık eğitimimin bir bölümü geçirdiğim İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli değerli hocalarıma, uzmanlarıma, birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, hemşireleri ve sağlık çalışanlarına

Hayatımın her anında varlıkları ile bana güç sağlayan, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim sevgili anneme, babama ve kardeşim Çağlar Güler'e

Bu zorlu süreçte bütün güçlükleri benimle birlikte göğüsleyen, desteğini ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen Ece Esin Murat'a

Sonsuz teşekkürlerimle.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ .....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET .....	viii
ABSTRACT.....	ix
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
DİABETES MELLİTUS .....	3
Tanım .....	3
Epidemiyoloji.....	3
Tanı ve Sınıflama .....	4
Tip 1 Diabetes Mellitus.....	7
Tip 2 Diabetes Mellitus .....	8
Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) .....	9
Prediyabet.....	9
Diyabet Komplikasyonları .....	10
Makrovasküler Hastalık ve DM .....	11
Koronar Arter Hastalığı Taraması.....	11
Diyabetik Hastalarda Kardiyovasküler Koruma.....	12
Diyabetik Nefropati .....	13
Diyabetik Retinopati .....	14
Diyabetik Nöropati.....	14
Diyabetin Oral Komplikasyonları .....	15
KORONER ARTER HASTALIĞI .....	16
Tanım .....	16
Ateroskleroz.....	16
Normal Arter Duvarı.....	17
Ateroskleroz Patogenezi ve İnflamasyonun Rolü.....	18
Koronar Arter Hastalığı Epidemiyolojisi.....	22
Kararlı Angina Pectoris .....	24
Koronar Arter Hastalığının Risk Faktörleri .....	25

Koroner Arter Hastalığında Tanı Yöntemleri .....	25
Koroner Arter Hastalığının Yaygınlığını Belirlemede Kullanılan Skorlar .....	28
<b>PERİODONTAL HASTALIK.....</b>	<b>31</b>
Periodonsiyumun Anatomisi.....	31
Gingivitis.....	33
Periodontitis.....	34
Periodontal Hastalığın Risk Faktörleri.....	35
Periodontal Hastalıkların Patogenezi.....	37
Periodontal Hastalıklar ile Sistemik Hastalıklar Arasındaki İlişki.....	39
Periodontal Hastalıklar ile Kardiyovasküler Hastalıklar Arasındaki İlişki.....	42
Periodontal Hastalıklar ile Diyabet Arasındaki İlişki .....	43
<b>GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>45</b>
Hastaların Seçimi .....	45
Çalışmaya Alınma Kriterleri .....	45
Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri .....	46
Demografik Verilerin Toplanması .....	46
Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığının Belirlenmesi.....	48
Dental Değerlendirme.....	50
İstatistiksel Analiz.....	54
<b>BULGULAR.....</b>	<b>55</b>
<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>63</b>
<b>SONUÇ .....</b>	<b>69</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>70</b>

## KISALTMALAR

<b>ADA:</b>	Amerikan Diyabet Derneği ( <u>A</u> merican <u>D</u> iaabetes <u>A</u> ssociation)
<b>AKS:</b>	Akut Koroner Sendrom
<b>AP:</b>	Angina Pektoris
<b>APG:</b>	Açlık Plazma Glukozu
<b>BAG:</b>	Bozulmuş Açlık Glukozu
<b>CRP:</b>	C-reaktif Protein
<b>CS:</b>	Calculus Skoru
<b>DM:</b>	Diabetes Mellitus
<b>EF:</b>	Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>EKG:</b>	Elektrokardiyografi
<b>EKO:</b>	Ekokardiyografi
<b>GDM:</b>	Gestasyonel Diabetes Mellitus
<b>HDL:</b>	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein ( <u>H</u> igh <u>D</u> ensity <u>L</u> ipoprotein)
<b>ICAM-1 :</b>	Intraselüler adezyon molekülü-1
<b>KABG:</b>	Koroner Arter Bypass Greft Operasyonu
<b>KAG:</b>	Koroner Anjiyografi
<b>KAH:</b>	Koroner Arter astalığı
<b>KKAH:</b>	Kararlı Koroner Arter Hastalığı
<b>KVH:</b>	Kardiyovasküler Hastalıklar
<b>LDL:</b>	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein ( <u>L</u> ow <u>D</u> ensity <u>L</u> ipoprotein)
<b>LPS:</b>	Lipopolisakkarit
<b>OGTT:</b>	Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>PCI:</b>	Perkütan Koroner Girişim ( <u>P</u> erkütan <u>C</u> oronary <u>I</u> ntervention)

<b>PDI:</b>	Periodontal Hastalık İndeksi ( <b>P</b> eriodontal <b>D</b> isease <b>I</b> ndex)
<b>PH:</b>	Periodontal Hastalık
<b>PS:</b>	Plak Skoru
<b>SVH:</b>	Serebrovasküler Hastalık
<b>TG:</b>	Trigliserid
<b>TURDEP:</b>	Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi
<b>WBC:</b>	Beyaz Kan Hücresi ( <b>W</b> hite <b>B</b> lood <b>C</b> ell)
<b>WHO:</b>	Dünya Sağlık Örgütü ( <b>W</b> orld <b>H</b> ealth <b>O</b> rganization)



## TABLO LİSTESİ

**Tablo-1:** Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (TEMD)

**Tablo- 2:** ADA 2018 Diyabet Kılavuzuna göre Diabetes Mellitus sınıflandırılması

**Tablo- 3:** Diyabetik hastalarda kardiyovasküler korumaya ilişkin öneriler

**Tablo- 4:** Diyabetik nefropatide evreleme

**Tablo- 5:** Koroner arter hastalığının risk faktörleri

**Tablo- 6:** Koroner arter hastalığı tanısında kullanılan yöntemler

**Tablo- 7:** Periodontal hastalıkların sınıflandırılması

**Tablo- 8:** SYNTAX skorunun hesaplanmasında kullanılan kriterler

**Tablo- 9:** Plak skorunun hesaplanmasında kullanılan kriterler

**Tablo- 10:** Calculus skorunun hesaplanmasında kullanılan kriterler

**Tablo- 11:** Periodontal hastalık indeksinin hesaplanmasında kullanılan kriterler

**Tablo- 12:** Stabil koroner arter hastalığı olan diyabetik hastaların SYNTAX skorlarına göre demografik, laboratuvar ve ilaç kullanım özellikleri

**Tablo- 13:** Stabil koroner arter hastalığı olan diyabetik hastaların SYNTAX skorlarına göre bazı ekokardiyografik parametreler ve dental indeksler açısından karşılaştırılması

**Tablo- 14:** Periodontal hastalık indeksi, plak skoru ve calculus skorunun diğer değişkenler ile olan korelasyonu

**Tablo- 15:** 22 üstü SYNTAX skoru varlığının öngördürücülüğünü tespit etmek için yapılan univariate ve multivariate regresyon analizi

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil- 1:** TURDEP-I ve TURDEP-II çalışmalarına göre yaşa özel Tip 2 DM sıklığı

**Şekil- 2:** Normal Arter Duvarı

**Şekil- 3:** SYNTAX skorunun hesaplanmasına kullanılan parametreler

**Şekil- 4:** SYNTAX skorunun hesaplanmasında değerlendirilen damar segmentleri ve skora etkisi

**Şekil- 5:** Periodonsiyum anatomisi

**Şekil- 6:** Sağlıklı diş eti ile periodontal hastalığa sahip dişetin görünümü

**Şekil- 7:** Periodontal hastalıkların sistemik hastalıklarla olan ilişkisi

**Şekil- 8:** Ramfjord dişleri

**Şekil -9:** Medesy 548/4 CP15 marka periodontal prob

**Şekil- 10:** Periodontal Hastalık İndeksi, SYNTAX skoru arası korelasyon grafiği

**Şekil- 11:** 22 üstü SYNTAX skoru için periodontal hastalık indeksi ROC eğrisi  
(Mavi çizgi periodontal indeks, yeşil çizgi referans çizgisi)

**Şekil- 12:** Periodontal Hastalık İndeksi (a), Plak Skoru (b) ve Calculus Skoru(c)  
standart kestirim değerlerine göre SYNTAX skoru karşılaştırması

## ÖZET

### **Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı yaygınlığı ile periodontal hastalık ciddiyeti arasındaki ilişki**

**Amaç:** Birçok çalışma periodontal hastalık ile koroner arter hastalığı arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Bu iki hastalığın hem gelişiminde hem de ilerlemesinde diyabet önemli bir risk faktörüdür. Bu çalışmanın amacı diyabetik hastalarda periodontal hastalık ciddiyeti ile koroner arter hastalığı yaygınlığı arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

**Yöntem:** Çalışmamıza kliniğimizde koroner anjiyografi uygulanmış 127 diyabetik stabil koroner arter hastası dahil edilmiştir. Bu hastalara KAG sonrasında periodontal değerlendirme yapılmıştır. Koroner arter hastalığı yaygınlığı SYNTAX skoru ile belirlenmiş ve hastalar SYNTAX skoru <22 ve >22 olarak iki gruba ayrılmıştır. Periodontal değerlendirmede Ramfjord tarafından tanımlanan periodontal hastalık indeksi kullanılmıştır. Periodontal hastalık indeksinin >4 olması ciddi periodontal hastalık olarak değerlendirilmiştir. Periodontal hastalık indeksinin >22 SYNTAX skoru olan diyabetik hastaları belirlemede bağımsız bir prediktör olup olmadığının tespiti lojistik regresyon analizi ile yapılmıştır. Periodontal hastalık indeksinin kestirim değerinin tespiti için ROC eğrisi kullanılmıştır.

**Bulgular:** Çalışma sonucunda diyabetik hastalarda periodontal hastalık indeksinin SYNTAX skoru ile anlamlı korelasyona sahip olduğu tespit edildi ( $p<0.001$ ). Univariate lojistik regresyon analizinde diyabetik hastalarda periodontal hastalık indeksi 22 üstü SYNTAX skorunu öngördürücü bir değişken olarak saptandı ( $p<0.001$ ). Multivariate regresyon analizinde periodontal hastalık indeksi [ $p<0.001$ , OR (%95 CI) = 8.169 (3.107-21.479)] 22 üstü SYNTAX skoru için bağımsız öngördürücü olarak tespit edildi. ROC eğrisi analizine göre 4.3 değerindeki periodontal hastalık indeksinin %92 sensitivite ve %90 spesifite ile 22 üstü SYNTAX skorunu tespit edebildiği gösterildi [ $p<0.001$ , AUC (95% CI) = 0.934 (0.888-0.980)].

**Sonuç:** Bu çalışma sonucunda diyabetik hastalarda periodontal hastalık indeksi koroner arter hastalığı yaygınlığının bir göstergesi olarak bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Koroner arter hastalığı, SYNTAX skoru, periodontal hastalık, periodontal hastalık indeksi

## ABSTRACT

### **The relationship between the diffusiveness of coronary artery disease and the severity of periodontal disease in diabetic patients**

**Aim:** Many studies have shown a relationship between periodontal disease and coronary artery disease (CAD). Diabetes is an important risk factor in both development and progression of these two diseases. The aim of this study was to investigate the relationship between the severity of periodontal disease and the diffusiveness of CAD in diabetic patients.

**Method:** A total of 127 diabetic patients who have stable coronary artery disease and undergoing coronary angiography were included in our study. Periodontal evaluation was performed in these patients after CAG. The diffusiveness of CAD was determined by the SYNTAX score and the patients were divided into two groups as the SYNTAX score <22 and > 22. Periodontal disease index (PDI) which is defined by Ramfjord was used in periodontal evaluation. PDI above 4 was considered to be severe periodontal disease. Logistic regression analysis was performed to determine whether periodontal disease index was an independent predictor in determining diabetic patients with a score of > 22 SYNTAX. The ROC curve was used to determine the predictive value of the PDI.

**Results:** In this study, PDI was found to have a significant correlation with the SYNTAX score in diabetic patients ( $p < 0.001$ ). In Univariate logistic regression analysis, the periodontal disease index was found to be a predictive variable for the SYNTAX score above 22 in diabetic patients. According to the ROC curve analysis, it was shown that the periodontal disease index of 4.3 could predict SYNTAX score above 22 with 92% sensitivity and 90% specificity. [ $p < 0.001$ , AUC (95% CI) = 0.934 (0.888-0.980)].

**Conclusion:** As a result of this study, PDI was found to be an indicator of the diffusiveness of coronary artery disease in diabetic patients.

**Key words:** Coronary artery disease, SYNTAX score, periodontal disease, periodontal disease index

## GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı dünya genelinde mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerindedir. Bu denli ciddi bir sağlık problemi için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Etiyolojik temelinde ateroskleroz; stabil plakta inflamasyon sonrası rüptür ve ardından gelen tromboz ön planda olsa da bu mekanizmada multifaktöriyel birçok etmenin katkısı yapılan klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Diabetes mellitus (DM) koroner arter hastalığı açısından en önde gelen risk faktörlerinden biridir. Diyabetin gerek neden olduğu komplikasyonlar gerekse tetiklediği kronik inflamasyonlar koroner arter hastalığı etiyojisinde önemli yer tutar. Koroner arter hastalığı (KAH) risk faktörlerinin giderilmesine yönelik birçok tedavi ve takip modalitesi tanımlanmış ve başarılı bir şekilde uygulanmaktadır ancak hala KAH'nın yüksek seyreden prevalans ve insidansı nedeniyle bu konu ile ilgili yeni risk faktörlerinin tanımlanmasına ve koroner arter hastalığının erken tanısına yardımcı olabilecek yeni parametreler ihtiyaç vardır.

Periodontal hastalık (PH) toplumda yaklaşık %60 oranında gözlenen sessiz seyirli, diş eti ve destek dokunun kronik bir inflamasyonudur. Hastalık diş eti kanamasından gingivite, diş kaybından alveolar kemik rezorbsiyonuna kadar geniş bir spektruma sahiptir. DM seyrinde PH riski sağlıklı bireylere göre 3 kat artmıştır ve PH'nin toplumda görülen ciddi PH formunun prevalansı %10-20 olmasına rağmen yine DM'de bu oran çok daha yüksektir. Literatürde PH ve DM arasında çift yönlü bir ilişki olduğu P.M. Preshaw ve arkadaşları tarafından yapılan bir review çalışmasında gösterilmiştir (1). PH'nin ciddiyeti arttıkça DM regülasyonu bozulmuş, DM regülasyonu bozuldukça PH'nin ciddiyeti artmıştır. PH'nin KAH ile ilişkisi birçok farklı hasta grubunda çalışılmıştır. Scott C. Mathaner ve ark. Tarafından yapılmış 100 hastalık bir çalışmada diyabeti olmayan bir hasta gurubu değerlendirilmiş çoklu analizlerde PH ve KAH arasından pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır (2).

PH ve KAH arasındaki, KAH risk faktörleri ile olan, KAH'a bağlı mortalite ile ilişkili olan çalışmalar değerlendirildiğinde PH'nin KAH'ın ciddiyeti ile olan ilişkisine dair verilerin yetersiz olduğunu gördük. PH toplumda sık görülen ancak tanısı

çoğunlukla atlanan bir hastalık olması, başka bir deyişle sessiz döneminde hasta ve hekim tarafından önemi kavranamayan bir hastalık olması ileri evrelerinde yakalanmasına neden olmaktadır. Bu hastalığın ileri evrelerinin ciddi KAH ile olan ilişkisinin gösterilmesi PH erken tanı ve tedavi modalitelerinin önemini artırabilmesi için önemlidir. Bu toplum sağlığı problemine ilgiyi ve erken tanının önemini vurgulamak adına literatüdeki diğer çalışmaların aksine ciddi PH sıklığının sağlıklı topluma göre çok daha fazla olduğu DM hastalar grubu tercih edilmiştir. DM ve PH'nin KAH ciddiyeti ile ilişkisinin ayrı ayrı değerlendirilmesi gerçek yaşam verileri ile pek uyuşmadığı düşüncesi ile bu hasta gurubuna odaklanılmıştır. Bu çalışmada stabil koroner arter hastalığı olan iskemi kanıtı ve/veya medikal tedaviye dirençli anjinası olan diyabetik hastalarda tespit edilen ciddi periodontal hastalığın koroner anjiyografi sonrası hesaplanmış SYNTAX skoru ile gösterilen koroner arter hastalığı yaygınlığı ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Bu sayede periodontal hastalık derecesinin koroner arter hastalığı yaygınlığını öngörmeye bir parametre olup olmadığını göstermek amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### DİABETES MELLİTUS

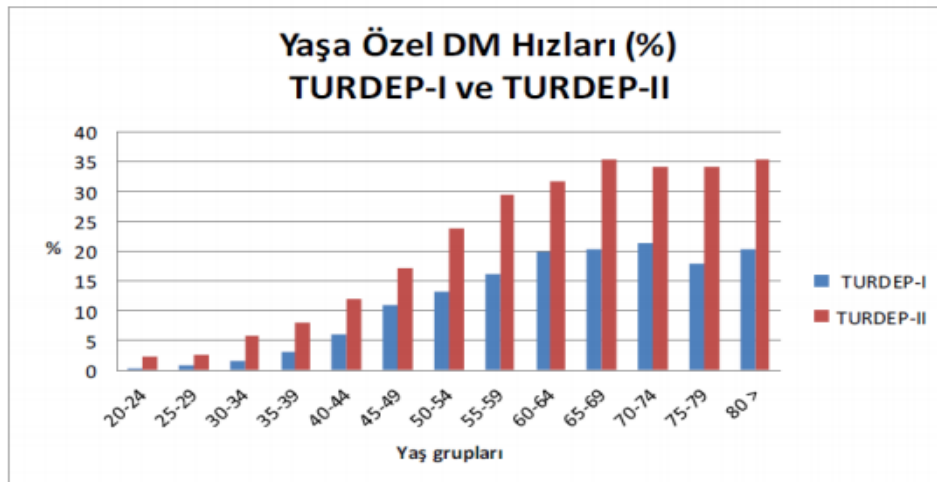
#### Tanım

Diyabet, insülin eksikliği veya insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince faydalanamadığı, sürekli tıbbi bakım ve tedavi gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (3).

#### Epidemiyoloji

Son 20 yılda tüm dünyada DM prevalansında dramatik ciddi artışlar gözlenmiştir. DM ölüm sebepleri arasında raporlanmadığından araştırma rakamları genelde gerçek verileri yansıtmamaktadır. Buna rağmen DM birçok ülkede ölüme neden olan ilk beş hastalık içerisinde yer almaktadır. Diyabetli hasta sayısı 1980 yılında 108 milyon iken 2014 yılında 422 milyona ulaşmıştır. 18 yaş üstü diyabet prevalansı 1980 yılında %4.7 iken, 2014 verilerine göre %8.5 düzeyine gelmiştir (4).

Şu anda tip 1 ve tip 2 diyabet, dünyada küresel olarak en yaygın görülen bulaşıcı olmayan hastalıklar arasındadır. Birçok farklı popülasyonda; dengesiz beslenme, obezite, fiziksel inaktivite, yaşlanma gibi faktörler nedeniyle diyabetik hasta sayısı hızlı şekilde artmaktadır. Türkiye’de diyabet prevalansının araştırıldığı en geniş çaplı çalışma Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi (TURDEP)’dir. 1997-1998 yıllarında yapılan TURDEP-I çalışmasında ülkemizde erişkin toplumda diyabet sıklığı %7.2 olarak bulunmuştur (5).



Şekil- 1: TURDEP-I ve TURDEP-II çalışmalarına göre yaşa özel Tip 2 DM sıklığı

TURDEP-I'den yaklaşık 12 yıl sonra aynı merkezlerde gerçekleştirilen TURDEP-II çalışmasında diyabet prevalansının %90 artarak %13.7'ye ulaştığı gösterilmiştir (6).

Şekil-1'de görüldüğü gibi TURDEP-II'de bütün yaş gruplarındaki diyabet sıklığı artmıştır ve TURDEP-II çalışması verilerine göre 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'u diyabetiktir. TURDEP-I'deki verilere göre ise %10 üzerindeki diyabet sıklığı 45-49 yaş grubunda başlamaktaydı. Bu verilerden yola çıkarak Türkiye'de diyabetin 1998 yılına göre yaklaşık olarak 5 yaş daha erken başladığı düşünülebilir. TURDEP çalışmaları özellikle tip 2 diyabetin ülkemiz için büyüyen bir halk sağlığı problemi olduğunu ortaya koymaktadır (5, 6).

### **Tanı ve Sınıflama**

Yıllar içinde diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında önemli değişiklikler ve güncellemeler yaşanmıştır. 1997 yılında, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayımlamış ve hemen ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri bazı değişiklikler yaparak kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanısı için ADA tarafından yeni bir düzenleme yapılmıştır. Buna karşılık WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılında yayımlanan raporda 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir (3).

### **Tanı kriterleri**

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo- 1'de görülmektedir (3).

Bu kriterler ışığında diyabet tanısı dört farklı yöntem ile konulabilir. Bunlar açlık plazma glukozu, OGTT 2.saat plazma glukoz değeri, rastgele plazma glukozu ve A1C olarak sayılabilir.

**Tablo-1:** Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (TEMĐ)

	<b>Aşık DM</b>	<b>İzole BAG</b>	<b>İzole BGT</b>	<b>BAG+BGT</b>	<b>DM riski yüksek</b>
APG (≥8 saat açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 gr glukoz)	≥ 200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl		-
Rastagele PG	≥ 200 mg/dl + diabet semptomları	-	-	-	-
A1C***	≥ %6.5 (≥ 48 mmol/l)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/l)

Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile mg/dl olarak ölçülür. Aşık DM tanısı için dört tanı kriterlerinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG+BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır.

(\*\*) 2006 yılı WHO/IDR raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 100-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.

(\*\*\*) standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

### **Açlık plazma glukozu**

En az 8 saat açlık sonrası venöz plazmada bakılır. Glukoz oksidaz yöntemi kullanılarak mg/dl biriminde ölçülür. Kapiller kan, tam kan veya serumda bakılan glukoz ölçümleri bu değere kıyasla minimal düşük saptanabilmektedir. Kapiller tam kanda ölçüm yapan cihazların venöz plazma glukoz değerine göre kalibre edilmesi önerilmektedir (7).

## **Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)**

Açlık plazma glukoz ölçümüne göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte uygulamanın zorluğu ve kişide günden güne farklılık gösterebilmesi kullanımını sınırlamaktadır. OGTT’de 2.saat plazma glukoz değeri normal bulunup 1.saat ölçümü 200 mg/dl üzerinde saptanan hastalar aşikâr diyabet olarak kabul edilmektedir (7).

## **Hemoglobin A1C**

Uluslararası diyabet uzmanlar komitesi A1C için kesim noktasını ölçüm standartlarına uyulması koşulu ile %6.5 olarak belirlemişlerdir.  $A1C \geq 6.5$  ile birlikte APG’nin  $\geq 126$  mg/dl olmasını tanı için OGTT’ye alternatif olarak kullanılmasını öneren uzmanlar mevcuttur. A1C değeri %5.7-6.4 arası bulunan hastalar diyabet açısından yüksek riskli kabul edilir (7). A1C değerlerinin açlık plazma glukozu ölçümüne ve oral glukoz tolerans testine kıyasla birçok avantajı vardır. Açlık şartı aranmadığı için uygulanması kolay, günden güne değişkenliği az, stres ve hastalığa bağlı değişkenliği düşük seviyede ve stabilitesi yüksektir (7).

Bütün bu avantajlara karşın uygulamanın pahalı oluşu, gelişmekte olan dünyada her yerde yapılamıyor oluşu, bazı hastalarda ortalama glukoz düzeyi ile ilişkisinin tam uyum göstermemesi ve ırk/etnik kökene bağlı farklılıklar gösterebilmesi uygulamanın olumsuz tarafları olarak listelenebilir (8).

Bazı hemoglobinopatilerde ve anemilerde A1C değerleri gerçek glisemik durumu yansıtmayabilir. Bu gibi durumlarda diyabet tanısı sadece glikoz düzeyleri baz alınarak konulmaktadır. A1C için  $\geq 6.5\%$  kesim değeri göz önünde bulundurularak yapılacak olan bir genel taramada, açlık plazma glukozunun  $\geq 126$  mg/dl kesim noktasına göre yapılacak olan taramaya kıyasla tanının üçte bir oranında daha az atlanacağı bildirilmiştir (9).

%5.7 değerindeki A1C’nin Diyabet Önleme Programındaki bireylerle benzer diyabet riski olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle %5.7-6.4 arasındaki değerleri diyabet açısından yüksek riskli ‘prediyabet’ kabul edilmesi önerilmektedir (8).

A1C değeri  $\geq 6$  ise hastayı diyabet açısından yüksek riskli kabul ederek takiplerde dikkatli davranılmadır (7).

Tarama amaçlı A1C, APG ve 75 gr OGTT 2.saat glukoz değerleri test amaçlı kullanılabilir. Bu sonuçlara göre diyabet açısından riskli bulunanlarda kardiyovasküler diğer risk faktörlerinin tedavisi önerilmektedir.

### Sınıflama

Tablo- 2’de özetlenen diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve GDM) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise, sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (3).

**Tablo- 2:** ADA 2018 Diyabet Kılavuzuna Göre Diabetes Mellitus Sınıflandırılması

- Tip 1 DM Otoimmünitenin sebep olduğu beta hücre hasarı kaynaklı, genellikle mutlak insülin yetersizliği ile karakterizedir. İmmun aracılı veya idiopatik olabilir.
- Tip 2 DM İlerleyici insülin sekresyon bozukluğuna bağlı oluşur. Sıklıkla arka planda insülin direnci vardır.
- Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) Gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde ortaya çıkar ve gebelik öncesi diyabetin olmadığı açıkça gösterilmiş olmalıdır.
- Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet tipleri • Beta hücre fonksiyonlarının genetik defektine bağlı (monogenik diyabet formları-MODY formları) • İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Endokrinopatiler • İlaç veya kimyasal ajanlar • İmmun aracılıklı nadir diyabet formları • Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Enfeksiyonlar

### 1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90’ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında non-otoimmün (Tip 1B)  $\beta$  hücre yıkımı söz konusudur.

#### a) Tip 1A Diabetes Mellitus

Virüsler ve emosyonel stres gibi tetikleyici faktörlerin etkisiyle özellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde otoimmün yanıt meydana gelir ve  $\beta$  hasarı oluşur.  $\beta$

hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman diyabet semptomları ortaya çıkar. İlerleyen evrelerde kanda adacık otoantikörleri saptanabilir (3).

### **b) Tip 1B Diabetes Mellitus**

Kanda adacık otoantikörlerinin bulunmadığı, otoimmünite dışındaki mekanizmalarla ortaya çıkan mutlak insülin yetersizliği ile karakterizedir (3).

## **2. Tip 2 Diabetes Mellitus**

Tip 2 DM patofizyolojisinde beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatic glukoz üretimi artışı gibi üç temel bozukluk rol oynar (10). Esas bozukluk insülin direnci ile insülin eksikliğidir. Son yıllarda barsak kökenli hormonların eksikliğinin de tip 2 DM gelişiminde sorumlu olduğu düşünülmektedir.

### **a) Beta Hücre Fonksiyon Bozukluğu**

Normal glukoz toleransından bozulmuş glukoz toleransına geçildiği durumlarda ve tip 2 diyabet başlangıç döneminde insülin düzeylerinde yükseklik görülür. Açlık glukoz düzeyi 80 mg/dl'den 140 mg/dl'ye yükseldiğinde insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre yaklaşık 2 kat artar. Açlık glukoz düzeyi 140 mg/dl'yi aştığında ise  $\beta$  hücrelerinde kompanzasyon mekanizmasında bozulma meydana gelir ve insülin salgılanması daha fazla artmaz, bunun sonucu olarak açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgılanması da kademeli olarak azalır. İnsülin salgısındaki bu azalma karaciğer glukoz üretimini artırarak açlık kan şekerinin yükselmesine ciddi katkıda bulunur (11).

### **b) İnsülin Direnci**

Tip 2 DM'nin başlıca patofizyolojik özelliği olan insülin direnci, insülinin kanda normal konsantrasyonda olmasına karşın, yeterli biyolojik yanıt oluşturamaması olarak tanımlanır (12). İnsülin direnci varlığı, bulunduğu yere göre üçe ayrılır:

1. Prereseptör düzeyinde insülin direnci: Bu düzeydeki insülin direncinin nedenleri arasında pankreas  $\beta$  hücrelerindeki defekte bağlı insülin salınımının bozulması, glukozun ve insülinin hedef dokularında yeterli kan akımı olmaması, insülinin hedef dokuda taşınmasında bozukluk olması şeklinde sıralanabilir.

2. Reseptör düzeyinde insülin direnci: İnsülin reseptör sayısında azalma, otoregülasyon ve tirozin kinaz aktivitesinde bozukluk, insülin genlerinde meydana gelen mutasyonlar ve insülin reseptör antikorlarının varlığına bağlı gelişen durum olarak tanımlanır.

3. Postreseptör düzeyde insülin direnci: Glukozun hücre içine taşınmasını sağlayan glukoz taşıyıcı (transporter) proteinlerinden (GLUT) en önemlisi olan GLUT4'ün aktivasyonundaki bozukluk ve glukozun hücre içi oksidatif ve oksidatif olmayan metabolizmalarında rol oynayan enzim aktivitelerindeki bozukluktan kaynaklanmaktadır (13). İnsüline olan direnç, insüline duyarlı dokularda glukoz kullanımını bozar ve hepatik glukoz çıkışını artırır. Bu etkiler DM'deki hiperglisemiye katkıda bulunur. Hepatik glukoz çıkışında artış öncelikle açlık plazma glukozunu yükseltirken, periferik glukoz kullanımında (kas ve yağ dokusu) azalma postprandiyal hiperglisemiye neden olur (12).

### **3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)**

Gebeliğe bağlı oluşan glukoz tolerans bozukluğudur. Risk faktörü olan kadınlarda ilk prenatal vizitte GDM veya gestasyonel glukoz intoleransı araştırılmalıdır. Genellikle asemptomatiktir. Doğumla birlikte genellikle düzelir, ancak daha sonraki gebeliklerde tekrarlayabilir. Tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörüdür (3,14).

### **Prediyabet**

Plazma glukoz düzeyinin normalden yüksek olduğu, fakat diyabet tanı sınırlarına ulaşmadığı durumlar prediyabet olarak adlandırılmaktadır. Prediyabetin artmış kardiyovasküler risk ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Prediyabetik hastalarda diyabet geliştirme oranının bazı yayınlarda %70'lere varan düzeyde olduğu belirtilmektedir. Bundan dolayı erken tanı ile diyabet gelişiminin ve diyabete bağlı klinik komplikasyonların önlenmesi hastalığın klinik önemini artırmaktadır (3).

Prediyabet tanı kriterleri açlık kan glukozunun 100-125 mg/dl, OGTT 2.saat kan glukozunun 140-199 mg/dl ve hemoglobin A1C'nin %5.7-6.4 arasında olması şeklinde tanımlanabilir (15).

Tip 2 diyabet tanısı konduğu anda hastaların %10-40'ında komplikasyon saptanmaktadır. Bu durum bize prediyabetin sessiz bir evre olmadığını diyabetin taşıdığı sağlık risklerini barındırdığını düşündürmelidir. Bu dönem hem mikrovasküler ve makrovasküler hastalıkların gelişimi için hem de diyabetin diğer komplikasyonların meydana gelmesi açısından önemli sorunlar yaratır. Bu nedenle prediyabet'in teşhisi ve erken müdahale ile ilerlemesinin önlenmesi neden olabileceği mortalite ve morbidite sorunlarını ortadan kaldırmak adına büyük önem taşır.

## **Diyabet Komplikasyonları**

### **1.Akut komplikasyonlar**

- a) Diyabetik ketoasidoz
- b) Hiperozmolar hiperglisemik durum
- c) Laktik asidoz
- d) Hipoglisemi

### **2.Kronik Komplikasyonlar**

- a) Makrovasküler komplikasyonlar
  - Hipertansiyon
  - Koroner arter hastalığı
  - Serebrovasküler hastalık
- b) Mikrovasküler komplikasyonlar
  - Diyabetik nefropati
  - Diyabetik retinopati
  - Diyabetik nöropati
- c) Diğer kronik komplikasyonlar
  - Gastrointestinal (gastroparezi, diyare)
  - Genitoüriner (üropati, seksüel disfonksiyon)

- Dermatolojik komplikasyonlar
- Kemik ve mineral metabolizma bozuklukları (3).

### **Makrovasküler Hastalık ve DM**

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları ilerlemiş ateroskleroza sekonder olarak gelişir. Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalıklar en önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Tip 2 diyabetlilerde özellikle koroner arter hastalığı (KAH) riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların % 60-75'inde mortalite nedeni makrovasküler olaylardır (12). Diyabetik hastalarda ateroskleroz erken yaşlarda ortaya çıkar ve daha yaygın bir tutulum gösterir. Özellikle insülin direncinin bulunduğu Tip 2 DM'de hiperinsülinemi, düz kas hücre proliferasyonunu artırarak, makrovasküler hastalık oluşumunda etkili olmaktadır. Diyabet, KAH yönünden bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca diyabete sıklıkla eşlik eden HT, dislipidemi, sigara kullanımı, aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte <55 yaş, kadında <65 yaş kardiyovasküler hastalık olması) ve obezite (özellikle santral obezite) diğer önemli risk faktörleridir (3,16). Bütün bu risk faktörlerinin de çoğunlukla bir arada bulunduğunu düşündüğümüzde bu hastalarda diyabete bağlı makrovasküler hastalığın yarattığı hasar daha da şiddetli olmaktadır. Bütün bu sonuçlar bize diyabet tanısının erken konulmasındaki önemi ve diyabet hastalarındaki sıkı glisemik kontrolün koroner arter hastalığı gelişiminin de önüne geçebileceğini göstermektedir.

### **Koroner Arter Hastalığı Taraması**

Amerikan Diyabet Derneği, 'Diyabetlilerde Standart Bakım Kılavuzu'nda, kardiyovasküler sonlanımlarda düzelme sağlamaması nedeniyle asemptomatik diyabetli bireylerde KAH açısından rutin tarama önermemektedir. Buna karşılık Avrupa kılavuzları, diyabetli bireylerde KAH açısından rutin değerlendirme yapılmasını önermektedir (3).

Koroner arter hastalığı açısından yüksek riskli bireylerin belirlenmesi için yapılacak değerlendirmelerde, kardiyovasküler hastalık öyküsü, semptomlar (dispne, göğüs ağrısı), yaşam tarzları (sigara kullanımı, sedanter yaşam, dengesiz beslenme), uzun diyabet süresi, empotans öyküsü, santral obezite, lipid profili, kan basıncı,

periferik arter hastalığı varlığı, glisemik kontrol derecesi, retinopati varlığı, EKG, sabah ilk idrarda albumin/kreatinin ve eGFR dikkate alınmalıdır (3).

Diyabetik hastalarda KAH taraması istirahat EKG'si ile yapılmalıdır. Semptomları veya diğer eşlik eden hastalıkları olan kişilerde kardiyovasküler stres testi yapılmalıdır. Stres testinde iskemi bulguları olan ya da test sırasında semptomları ortaya çıkan hastaların kardiyoloji hekimleri tarafından değerlendirilerek ileri inceleme yapılması gündeme gelebilir (3).

### **Diyabetik Hastalarda Kardiyovasküler Koruma**

Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıklara karşı korumaya dair öneriler Tablo- 3'te özetlenmiştir (3).

**Tablo- 3:** Diyabetik hastalarda kardiyovasküler korumaya ilişkin öneriler (3)

<p>-Antirombotik tedavi</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 10 yıllık KV olay riski &gt;%10 olan diyabetlilerde, primer koruma amacı ile 'Aspirin' (75- 150 mg) verilmelidir. Diyabet dışında en az bir ilave KV risk faktörü (ailede KV hastalık öyküsü, HT, sigara, dislipidemi ve albuminüri) olan yaşı 50'den büyük olan hastalar bu gruba girer.</li><li>• KV riski düşük (10 yıllık KV olay riski &lt;%5) olan kişilere aspirin önerilmez.</li><li>• Orta derecede riski (10 yıllık KV risk %5-10) olan kişilerde klinik tabloya göre aspirin kullanımına karar verilebilir</li><li>• Diyabetlilerde KV sekonder koruma amacı ile aspirin (75-150 mg) verilmelidir. Aspirine allerjisi olan kişilerde klopidogrel (75 mg) kullanılabilir.</li><li>• Akut koroner sendrom geçirmiş kişilerde aspirin ve klopidogrel, 1 yıla kadar birlikte kullanılabilir.</li></ul>
<p>-Statin tedavisi</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Klinik makrovasküler hastalığı olan 40 yaş üzeri ile 40 yaşından genç olan; diyabet süresi &gt;15 yıl ve mikrovasküler komplikasyonları olan tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalara statin verilmelidir</li></ul>
<p>-ACE-İ/ARB tedavisi</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ≥54 yaş ve mikrovasküler hastalığı olan tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda başlanmalıdır</li></ul>

### **Diyabetik Nefropati**

Erişkin yaştaki diyabetik hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisi böbrek yetersizliğidir. Erişkinlerde erken dönem nefropatiyi araştırmak için mikroalbuminüri ölçümü ile birlikte eGFR'nin hesaplanması gerekir. Mikroalbuminüri taraması için sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı bakılmalıdır. Ayrıca serum kreatinin düzeyi ölçülerek MDRD veya Cockcroft formüllerinden eGFR hesaplanmalıdır. Nefropatinin en önemli sonucu son dönem böbrek yetersizliğine neden olmasıdır. Diyabetli hastalarda kronik böbrek yetersizliğinin evrelemesi Tablo-4'te özetlenmiştir (3,17).

**Tablo- 4:** Diyabetik Nefropatide evreleme

Evre	Kriter
1. Evre	eGFR $\geq 90$ ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> (vücut yüzey alanı için) ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
2. Evre	eGFR 60-89 ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
3. Evre	eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
4. Evre	eGFR 15-29 ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
5. Evre	eGFR $< 15$ ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır.

Kalıcı mikroalbuminüri böbrek hastalığı oluşacak diyabetik hastalarda diyabetik nefropatinin erken evrede ve basit şekilde tayin edilme yöntemi olarak kabul edilmektedir. İdrar albumin atılım hızının başlangıç düzeyi ve yıllık artış miktarı, kalıcı mikroalbuminüriden aşikar nefropatiye ilerleme için önemli risk faktörleridir. Mikroalbuminüri taraması spot idrarda albumin/kreatinin oranı ölçümü ile, 24 saatlik idrar toplanarak veya mikroalbuminüri stickleri ile yapılabilir. Egzersiz, infeksiyon, ateş, kalp yetmezliği, belirgin hiperglisemi ve hipertansiyon idrar albumin düzeyini artırabilir (3, 17).

Diyabetik nefropatinin klinik seyri Tip 1 DM’de, Tip 2 DM’ye göre daha iyi bir şekilde tanımlanmıştır. Diyabetik nefropati mikroalbuminüri ile başlayıp proteinüri ve progresif azotemi ile giden karakteristik bir seyir izler. Bu hastalar uygun şekilde tedavi edilmezlerse proteinüri sıklıkla nefropatik düzeye ilerler ve böbrek fonksiyonları bozulur, sıklıkla hipertansiyon bu duruma eşlik eder. Dikkat edilmesi gereken ve gözden kaçırılmaması gereken husus, mikroalbuminürinin tip 2 diyabetiklerde tanı anında mevcut olabileceğidir. Özetle; Diyabetik nefropati gelişim süreci Mogensen’ in tanımladığı beş evreden geçer (18).

Evre 1: Hiperfiltrasyon ve hipertrofi devresi

Evre 2: Sessiz dönem

Evre 3: Başlangıç halindeki nefropati dönemi (mikroalbuminürik evre)

Evre 4: Klinik (aşikar) diyabetik nefropati dönemi (azotemik devre)

Evre 5: Son dönem böbrek yetersizliği (üremik devre)

### **Diyabetik Retinopati**

DM, Amerika Birleşik Devletleri’nde 20-74 yaş arasında körlüğün önde gelen nedenidir. Bu problemin önemi diyabetik hastaların diyabetik olmayanlara göre kör olma olasılığının 25 kat fazla olması ile görülmektedir (19). Bu sorun diyabetin süresi ve şiddeti ile ilişkilidir. Background (basit, nonproliferatif) retinopati, tüm olguların %90-95’ini oluşturur. Proliferatif retinopati ağır seyreder (20). Retinopati açısından tarama tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan 5 yıl sonra başlayarak puberteden itibaren yılda bir, tip 2 diyabetlilerde tanı anında yapılmalı, başlangıçta retinopati yoksa ya da minimal ise yılda bir kez, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır (3).

### **Diyabetik Nöropati**

Diyabet vücudun tüm bölümüne etki edebilen nörolojik hasar meydana getirebilir. Özellikle alt ekstremitleri tutan distal simetrik duyuşal polinöropati, infeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedenidir (3). Hem periferik, hem de otonomik nöropati meydana gelebilir. En sık eldiven-çorap tarzı simetrik tutulum olan distal periferik nöropati izlenir (21). Diyabetik otonom nöropatide taşikardi, egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, erektil disfonksiyon, konstipasyon, gastroparezi gibi bulgular saptanabilir. Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl

sonra, tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren başlamak suretiyle, her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir (3).

### **Diyabetin Oral Komplikeasyonları**

Oral komplikeasyonlar diyabet hastalarında sık görülen durumlardır. Diyabet tipinden bağımsız olarak en ciddi oral komplikeasyonlar kontrolsüz diyabet hastalarında görülmektedir. Hipergliseminin uygun şekilde kontrol edilmesi halinde oral komplikeasyonların azalacağı veya hiç görülmeyeceği birçok klinik araştırma ile de gösterilmiştir (22). Ağız içi bulgular arasında tükürük bezinde büyüme, azalmış tükürük akışı, enfeksiyon eğiliminde artış, gecikmiş ve anormal yara iyileşmesi, kandidiazis, ağızda yanma hissi, ağız kuruluğu ve periodontal hastalık görülebilir (23). Bunlardan periodontal hastalık diyabeti olan hastalarda olmayanlara göre oldukça yüksek oranda saptanmakta ve daha şiddetli seyretmektedir. Bu komplikeasyonların bir kısmı kontrolsüz diyabetiklerde fazla idrara çıkmaya bağlı sıvı kaybı ile ilişkilendirilebilirken, özellikle ağız kuruluğunda hastaların kullandığı ilaçlarında da etkisi vardır. Tükürük akışının azalması sonucu oluşan ağız kuruluğu (kserosomi), ağızda yanma ve çürük gelişimine yol açabildiği gibi, kandidiazis oluşumuna da zemin hazırlar. Bazı çalışmalar diyabetiklerde çürük riskinin arttığını gösterse de aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur (23). Çürük gelişimi özellikle kontrolsüz diyabet hastalarında tükürük salgısındaki artmış glikoz seviyelerinden etkilenebilir. Diğer taraftan kontrollü diyabet hastalarında daha düşük miktarda karbonhidrat alımı da çürük oluşumunu azaltabilir (22, 23).

Epidemiyolojik çalışmalarda tip 2 diyabet hastası olan erişkin bireylerde ileri ve yaygın periodontitis görüldüğü belirtilmektedir (24). Tip 2 diyabetin en sık karşılaştığı toplumlardan biri olan Arizona'daki Pima yerlileri üzerinde yapılan çalışmalarda tüm yaş gruplarında ataşman ve kemik kaybı görülme sıklık ve şiddetinin diyabetik bireylerde diyabetik olmayanlardan daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu bireylerde yapılan bir çalışmada tip 2 diyabetik bireylerin %60'ında periodontal hastalık saptanırken, diyabetik olmayan kişilerde bu oranın %36 olduğu gözlenmiştir (25). Diyabetik bireylerde periodontitis görülme olasılığının diyabetik olmayan bireylere göre yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu çok değişkenli risk analizi ile hesaplanmıştır (23). Diyabetin metabolik kontrol seviyesi ile periodontitis arasındaki ilişkinin tanımlanabilmesi ise zordur (26). Araştırma sonuçları bu ilişkinin metabolik

kontrol ile diyabetin klasik komplikasyonlarının görülmesi arasındaki ilişkiye benzer olduğunu düşündürmektedir. Kötü glisemi kontrollü bireylerde diyabetik komplikasyon görülme riski daha fazla olmakla birlikte, her kötü kontrollü diyabet hastasında komplikasyonlar ortaya çıkmamaktadır. Benzer şekilde, iyi kontrollü diyabetik hastalarda da diyabet komplikasyonları görülebilmektedir (25). Tip 2 diyabetik bireylerde glisemi kontrol seviyesi ile periodontal sağlık arasında doğru orantı olduğunu ileri süren çalışmalar vardır (3,23). Ancak, tip 2 diyabetin metabolik kontrolünün iyi olması periodontitis görülmeyeceği anlamını taşımaz (27). Pima Kızılderili'lerinde yapılan uzun dönemli takip çalışmasında, ilerleyici tarzdaki alveol kemiği yıkım riskinin metabolik kontrolü kötü olan tip 2 diyabetik bireylerde iyi kontrollü diyabetiklere oranla 11 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (27).

## **KORONER ARTER HASTALIĞI**

### **Tanım**

Koroner arter hastalığı, kalp kasının beslenmesini sağlayan kan akışının azalmasına bağlı gelişen miyokard iskemisi ile karakterize bir hastalıktır. Miyokard iskemisinin sebebi çoğunlukla ateroskleroz, tromboz, spazm veya emboli gibi nedenlerle damardaki kan akışının azalması sonucu kanın kalp kasına yeterince ulaşamaması ya da anemi, hipotansiyon, kanama gibi nedenlerle kan akışının yavaşlaması sonrası gelişen doku hasarı olarak tanımlanabilir (28). Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı araştırmalar sonucunda 2030 yılında kardiyovasküler hastalıkların neden olduğu ölüm sayısının yılda 23.6 milyon kişiye ulaşacağı öngörülmektedir. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin en önemli sebebi koroner arter hastalığına bağlı meydana gelen ölümlerdir. Ülkemizde ise koroner arter hastalığı %42'lik en önemli ölüm sebepleri arasında en başta yer almaktadır (29). Koroner arter hastalığının gelişiminde rol oynayan en önemli mekanizma ise aterosklerozdur.

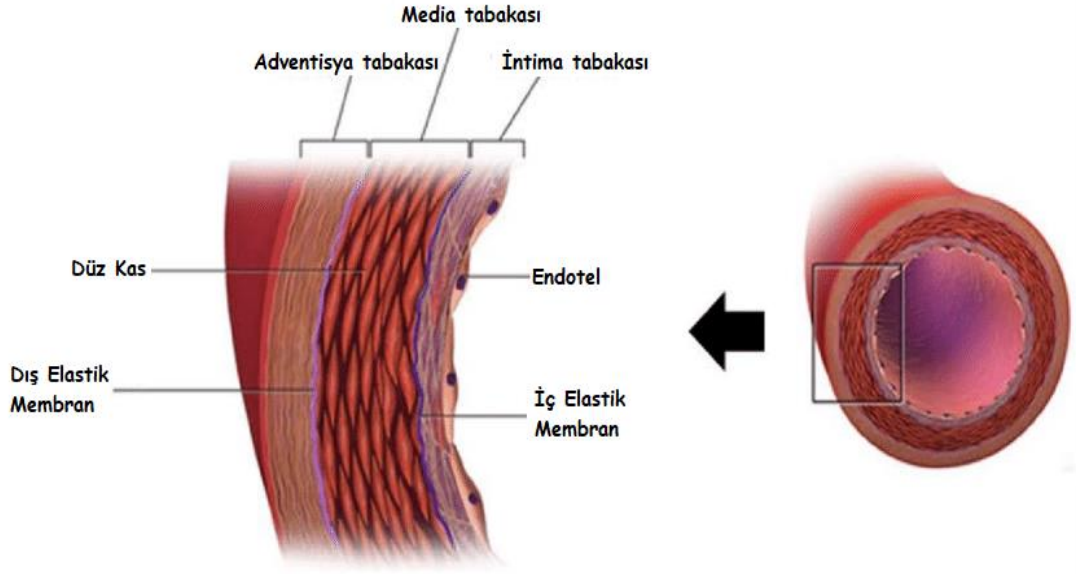
### **Ateroskleroz**

Batı dünyasında diğer sebeplerden daha fazla mortalite ve morbidite nedeni olan ateroskleroz; orta ve büyük musküler ile elastik arterlerde intimal tabakada meydana gelen lezyona bağlı olarak kalınlaşma ve sertleşme ile karakterize bir

hastalıktır. Koroner arter hastalığının patolojik temeli olan ateroskleroz genellikle çocukluk çağında başlayan, orta ve geç erişkin dönemde klinik belirtiler gösteren progresif bir hastalıktır. "Atherosclerosis" yunanca kelimelerden türemiş bir kavramdır, "athere" lapa ve "sklerosis" ise sertleşme anlamı taşır. Ateroskleroz; kolesterol birikmesi, makrofaj infiltrasyonu, vasküler düz kas hücrelerinin çoğalması, bağ doku bileşenlerinin birikmesi ve pıhtı oluşumu ile karakterize, inflamasyonun eşlik ettiği edilen bir hastalıktır (30).

### **Normal Arter Duvarı**

Normal arter duvarı intima, medya ve adventisya tabakalarından oluşur. İntima tabakası, lümene bakan yüzde tek sıra dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membran intimasından meydana gelir. İntima tabakası elastik lifçiklerin membranda yoğunlaşması ile oluşan elastika interna ile medya tabakasından ayrılır. Medya tabakası, arter duvarının orta ve en kalın tabakasıdır. Kollajen elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan matriks içinde yoğun olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Damar duvarında bulunan düz kas hücrelerinin tamamına yakını bu tabakada yer almaktadır. Damar düz kas hücreleri fibroblast benzeri hücrelere dönüşebilme yeteneğine sahiptir. Damar tonusunu salgıladığı bir kısım mediatörlerle medya tabakası sağlar. Adventisya tabakası, en dış tabakadır. Gevşek bağ dokusu yapısındaki bu tabaka kollajen liflerden, vasovazorumlardan ve sinir uçlarından oluşur. İntima ve medya tabakasına göre seyrek hücre dağılımına sahiptir (31). Damar sisteminin bir başka yapısı olan endotel ise çok sayıda fizyolojik ve patolojik olayda düzenleyici rol oynayan, kan ve damar duvarı arasına sınırlandırılmış, mezoderm kaynaklı tek katlı yassı epitel doku histolojisine sahip bir yapıdır. Çok sayıda reseptör içeren endotel hücrelerinin trombositlerin agregasyonu ve inhibisyonu, koagülasyon kaskadının aktivasyonunu ile inhibisyonu, fibrinoliz fonksiyonları ile pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey oluşturmak, bunun yanı sıra doku ve dolaşım arasında madde alışverişi, vasküler tonusun düzenlenmesi, lökosit ve trombosit adhezyonunun regülasyonu gibi görevleri vardır (32). Bununla birlikte neden olduğu koroner kalp hastalığı gibi mortalitenin önde gelen sebebi olan aterosklerotik lezyonların oluşumunda başlangıç noktası endotel disfonksiyonudur. Şekil 2'de normal arter duvarı gösterilmiştir.



Şekil- 2: Normal Arter Duvarı

### Ateroskleroz Patogenezi ve İnflamasyonun Rolü

Aterosklerotik damar hastalığı bütün dünyada ölüm sebepleri arasında en başta gelen hastalıktır. Ateroskleroz patogenezinde karmaşık mekanizmalar rol oynamaktadır ve bu sebeple patogenezin tam olarak aydınlatılması uzun yıllar almıştır. Uzun yıllar boyunca aterosklerozun damar yüzeyinde pasif bir lipit depolanması olduğu ve zaman içinde birikimin artması ile bu damarların tamamen tıkanıp sanılmıştır. Ancak arterler, yalnızca kanı ileten basit birer boru olmayıp, bizzat ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan aktif yapılardır. Bunun anlaşılması ile ateroskleroz gelişimi ile ilgili teoriler açıklık kazanmıştır. Aterosklerotik lezyonlar, intima ve altında fokal kalınlaşmalar olarak görülür. Kalınlaşan bölgenin içeriğine bakıldığında vasküler endotel hücreler, düz kas hücreleri, bağ dokusu ile lipit depolanması yanı sıra kandan gelen inflamatuvar ve immün sistem hücrelerinin de bulunduğu görülür (33).

Son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında aterosklerozun, gelişiminde inflamasyon sürecinin başrol oynadığı bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. İmmün mekanizmalar ile metabolik risk faktörlerinin etkileşimi sonucu hastalık süreci başlar ve ilerler. İnflamasyon, hastalığın başlangıcı ile progresyonunun yanı sıra akut koroner

sendromların en önemli sebebi olan plak yırtılmasında ve trombüs oluşumunda da önemli rol oynar (34).

Aterosklerotik damar hastalığında çevre-gen etkileşimi önemli bir yer tutar. Genetik eğilimi olan kişilerde çevresel risk faktörlerin de etkisiyle proinflamatuvar bir yanıt başlar. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, sigara, kolesterol, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi risk faktörlerinin ateroskleroz gelişimindeki rolünü kanıtlamıştır. Deneysel çalışmalar ise bu risk faktörlerinin inflamatuvar bir yanıt oluşturarak vücutta yaygın bir reaksiyona sebep olduğunu göstermiştir. Risk faktörlerine yanıt olarak hem sistemik akut faz reaktanları aktive olur, hem de endotel kaynaklı bir sinyal trafiği başlar (33). Ateroskleroz sürecinin başında ise endotelial disfonksiyon vardır.

Ateroskleroz gelişimine yönelik ilk gözlem ve teorilerden bu yana inflamasyonun varlığı iyi bilinmektedir. İnflamasyonun hem hücresel hem de humoral mekanizmalarının aterosklerozda rol oynadığı düşünülmektedir. Okside LDL ile modifiye olan makrofajlardan bazı inflamatuvar madde, sitokin ve büyüme faktörleri salgılanmaktadır. Bunlar arasında en bilinenler monosit kemotatik protein (MCP-1), intrasellüler adezyon molekülü (ICAM-1), makrofaj ve granülosit-makrofaj stimüle edici faktörler, çözünür CD40 ligand, interlökin IL-1, IL-3, IL-8 ve IL-18 ve tümör nekroz faktör alfa TNF alfa gibi faktörlerdir. Damar duvarının subendotelial bölgesinde lipid birikimi ve sonrasında lökositlerin toplanması aterosklerozdaki ısrarcı vasküler inflamasyonun en tipik özelliğidir. Aterosklerotik plak büyüyüp ilerledikçe adventisya tabakasından media ve intima tabakasına doğru gelişen kendi mikrovasküler ağlarını kazanır ve bunlar vaso vasorum olarak adlandırılır. Bu ince duvarlı damarlar çatlamaya ve plak içine kanama yapmaya eğilim gösterirler. Bu tip çatlamalar ve plak içine kanamalar koroner aterosklerozun ilerleyerek şiddetlenmesine sebep olur. Plak stenozu %70-80'i geçip miyokarda sunulan kan akışında kritik azalmaya yol açana kadar ateroskleroz asemptomatik seyreder. Bu lezyonlar tipik angina pectoris semptomlarına yol açabilirler. Bununla birlikte akut koroner sendromlar ile serebrovasküler olaylar genel olarak ciddi darlık yaratmamış plakların rüptürüne bağlı oluşmaktadır (35).

Uzun yıllar boyunca yapılmış olan morfolojik incelemeler sonucunda üç tip aterosklerotik plak tarif edilmiştir. Bunlar yağlı çizgilenmeler, fibröz plaklar ve komplike lezyonlardır (36).

1. Yağlı çizgiler: Etnik köken ve KAH prevalansından bağımsız olarak yaşamın ilk dekatında bile görülebilen, çok sayıda lipid damlacıkları ile dolu makrofajların intimada birikmesinden oluşan en erken histolojik lezyonlardır. Lipid damlacıkları, makrofajlar tarafından alınan, okside olmuş veya toplanmış LDL'den kaynaklanan, kolesterol esterlerinden oluşur. Makroskopik incelemede, kan akımı yönünü takip eden sarı çizgiler şeklinde görülür. Yağlı çizgiler asemptomatiktir, darlık oluşturarak kan akımını etkilemezler (37).

2. Fibröz plak: Zamanla yağlı çizgi içerisindeki T hücreleri aktive olurlar ve damar duvarının kendi hücreleriyle birlikte çeşitli sitokinler (TNF, interferon), fibrojenik mediatörler ve büyüme faktörleri salgırlar. Bunlar düz kas hücre göçü ve proliferasyonunun gerçekleşmesine aracılık ederler ve etraflarında yoğun bir ekstraselüler matriks oluşmasını sağlarlar. Media tabakasındaki düz kas hücreleri inflamatuvar uyarıya yanıt olarak, özelleşmiş enzimleri vasıtasıyla elastin ve kollajeni yıkar. Böylece düz kas hücreleri internal elastik laminayı aşarak intima altına göç ederek fibröz başlık oluşturmak için dizilirler. Aynı zamanda bu dönemde daha çok monosit toplanmasına sebep olan faktörler salgılanır (38). Bu monositlerin salgıladıkları sitokinler sonucunda endotele daha fazla lökosit ve LDL bağlanması meydana gelir. Plağın makrofaj ve lipid içeriği, T lenfositler ve fibromusküler içerik (düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriks); subintimal bölgeye hücre göçü, hücre proliferasyonu ve fibröz doku yapımıyla beliren kısır bir döngü oluşur. Sonuçta, aterosklerotik lezyonunun en ileri biçimi olan, lipidler ve nekrotik dokudan oluşan çekirdek ile bunu örten fibröz başlıkla karakterize fibröz plak oluşur. İntima, düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriks proteinlerinin birikmesine bağlı olarak kalınlaşmıştır, makroskopik olarak ise beyaz renkli ve kabarık görünümündedir. Ancak damar lümenini önemli miktarda daraltacak kadar büyüseler bile, sağlam kaldıkları sürece, önemli klinik semptomaya neden olmadıkları düşünülmektedir (37, 38).

3. Komplike lezyonlar: Fibröz plaklar, bir taraftan lipid ve inflamatuvar hücrelerin miktarı ile, diğer taraftan fibröz doku miktarı arasındaki dengeye bağlı olarak heterojendirler. Plak içindeki farklı hücreler arasındaki etkileşim plağın ilerlemesi, komplikasyonları ve hastalığın sonucunu belirler. İlerlemiş lezyonlar kalsifikasyon, ülserasyon, yeni damar oluşumu, rüptür veya erozyone olarak giderek kompleks hale gelebilirler. Komplike lezyonlar lipid, inflamatuvar hücreler ve fibröz dokuya ek olarak hematoma, kanama veya trombotik depozitler de içeren plaklardır. Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite esas olarak bu lezyonlara bağlıdır (39).

Amerikan Kalp Birliği Damar Lezyonları Komitesi lezyonun ilerleme sürecini 8 değişik safhaya ayıran yeni bir sınıflandırma ortaya koymuştur (40):

- Tip 1 lezyon en erken lezyondur ve minör lipid birikimleri ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir. Doğumdan hemen sonra bebeklerin %45'inde Tip 1 lezyon vardır. Bu lezyon çocukluğun ilk yıllarında azalır ama 10 yaş civarında tekrar artmaya başlar.

- Tip 2 lezyonlarda makrofaj köpük hücreleri daha fazla sayıdadır ve klasik olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde organize olmuştur. Tip 2 lezyonlarda az miktarda T-lenfosit hücreleri, mast hücreleri ve lipitle dolu düz kas hücreleri de vardır.

- Tip 3 lezyon klasik patoloji olarak aterosklerotik plak veya aterom olarak tanımlanan ilk safhayı yansıtır. Tip 2 lezyona göre en önemli ayırt edici özelliği küçük ekstraselüler lipid depozitlerinin varlığıdır. Tip 3 lezyonun varlığının gelecekteki klinik hastalığın göstergesi olduğuna inanılmaktadır.

- Tip 4 lezyonlar ekstraselüler lipid miktarı artmış ve hücreden yoksun bir kolesterol havuzu oluşmuştur. Lezyon genellikle yarım ay şeklindedir ve damar duvarının kalınlığını artırır. Bu safhada orijinal lümen hacmini korumak için arterde yeniden yapılanma oluşur. Damarın dış duvarı oval şeklini alır ve bu nedenle anjiyografik görüntülenmeleri çok zordur. Yeni yapılmış anjiyografide normal görünen bir koroner arterin bir bölümünde tıkanıklık veya önemli derecede stenoz geliştiği zaman yırtılmış Tip 4 lezyonlarda trombus oluşumu en muhtemel açıklamadır.

• Tip 5 lezyonlar lipid çekirdeği kaplayan fibröz dokuda artış ile karakterizedir. Fibroaterom olarak adlandırılır. Kollajen çoğu zaman bu lezyonun önde gelen özelliği olup plak hacminin çoğundan sorumludur. Kapillerin plak içerisine ilerlemesi de Tip 5 lezyonda görülen bir özelliktir. Tip 5 lezyonlar çoğunlukla büyüktür ve bu nedenle arterde remodeling ile yeni bir oluşum gerçekleşmez. Sonuçta lümen daralır. Düz kontürlü olan bu daralma genellikle anjiyografi ile saptanabilir. Tip 5 lezyonlar Tip 4 lezyonlara göre daha fazla fibröz doku içermelerine rağmen yırtılmaların çoğu bu lezyonda görülür. Bunun nedeni olarak tipik olarak plakla normal intima arasındaki sınır bölgesinde ince bir fibröz doku tabakasının bulunması ve lezyonun lümeni daraltıp laminar kan akımlarına daha fazla maruz kalması düşünülmektedir.

• Tip 6 lezyonlar trombotik depozitler ve kanama içeren plaklardır. Bu lezyonun gelişmesinin temel nedeni plak yırtılmasıdır. Ayrıca subendotelial dokuda fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar da sık olarak gözlenir. Akut miyokard enfarktüsü ve kararsız anjina pectoris gibi klinik olaylar çoğunlukla Tip 6 lezyona bağlıdır. Yırtılmış bir plağın üzerinde oluşan trombusün büyü kısmı fibrinolitik sistem tarafından elimine edilir. Ancak materyalin bir kısmı plağın içine girebilir. Bu süreç anjiyografi ile birlikte görülebilen hızlı plak ilerleyişi vakalarının çoğundan sorumludur. Trombotik materyal yavaş yavaş düz kas hücreleri tarafından kolonize olur ve bu hücreler trombotik materyali fibröz doku haline dönüştürürler. Bu iyileşme sürecinin sonucu olarak lezyon Tip 5 morfolojisine geri döner.

• Tip 7 ve Tip 8 lezyonlar lipid içermeyen veya az miktarda lipid içeren, ön planda kalsiyum depositleri (Tip 7 lezyon) ve kollejenden (Tip 8 lezyon) oluşan ilerlemiş lezyonlardır. Plak kalsifikasyonunun kinlik önemi belirgin değildir fakat lezyonları daha az elastik ve gerilim kuvvetlerine daha duyarlı hale getirdikleri düşünülmektedir. Tip 8 lezyonlar Tip 5 ve Tip 6 lezyonlara göre daha stabildir. Tip 5 ve 6 lezyonlar Tip 8 lezyona dönüştürülebilirse klinik açıdan fayda sağlanabilir. (40).

### **Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi**

Kararlı koroner arter hastalığı (KKAH) konusunda prevalans ve insidansla ilgili verilerin elde edilmesindeki zorluklar nedeniyle gerçek yaşama ait epidemiyolojik sonuçlar yaratmak zordur. Bu durumun başlıca nedenleri, stabil göğüs ağrısının tanı ve ayırıcı tanısındaki zorluklar, bu alandaki standart değerlendirme

yöntemlerindeki farklılıklar, etnik ve coğrafi farklılıklardır. Kabaca KAH'lı olguların yarısında başlangıç semptomu olarak anjinal göğüs ağrısı ön plandadır (41).

Popülasyon çalışmalarında her iki cinste de anjina sıklığı genelde yaşla artmakla beraber anjina prevalansı kadınlarda 45-64 yaşlar arasında %5-7, 65-84 yaşlar arasında %10-12 iken erkeklerde 45-64 yaşlar arasında %4-7 ve 65-84 yaşlar arasında %12-14 civarındadır. İlginç olarak orta yaşlı kadınlarda olası mikrovasküler anjina nedeniyle fonksiyonel KAH daha sık izlenirken ileri yaşlarda her iki cinste de daha yaygın ateroskleroza bağlı KAH oranları artar. Yıllık insidansa bakıldığında, 45-64 yaşlar arasındaki erkeklerde %1 civarında, aynı yaş grubunda kadınlarda ise bir miktar daha yüksek olarak görülür. Yaş grupları 65-84 yaşlar arasına çıktığında ise her iki cinste de insidans belirgin olarak artar ve %4 civarına ulaşır (42).

KKAH ile ilgili epidemiyolojik verilerin önemli bir kısmı da akut koroner sendrom (AKS) ve miyokart infarktüsü (Mİ) verilerinin değerlendirilmesi sonucu elde edilmiştir. Hastaneye başvuran olguların yaklaşık yarısında daha önceden anjina varlığı mevcuttur (41).

Total olarak KAH'ın maliyet oranlarına bakıldığında, A.B.D. 2008 verilerindeki direkt ve indirekt maliyetlerin toplamının 156 milyon \$ civarında olduğu tahmin edilmektedir. Kararlı KAH'ın direkt maliyetlerinin önemi kadar, indirekt olarak uzun dönemde iş gücü kaybı, azalmış üretim gücü, uzun dönem uygulanan tedaviler ve bunların etkileri göz önüne alındığında bu rakamların katlanarak arttığı söylenebilir (41).

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ateroskleroz ve KAH ile ilgili rakamlar benzerdir. Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde Onat A., Örnek E. ve arkadaşlarınca 1990 yılından beri yürütülen TEKHARF çalışmasına göre erişkin nüfusta hastalığın prevalansı %3.8'dir ve yıllık insidans erkeklerde 840/100 bin, kadınlarda ise 620/100 bindir. TEKHARF çalışmasının 12 yıllık izlem verilerine göre, Türkiye'de 2 milyon koroner arter hastasının bulunduğu ve yılda 160 bin yurttaşımızın KAH'dan öldüğü tahmin edilmektedir. Ülke genelinde yılda 260 bin civarı koroner olay meydana gelmekte, bunların hemen ölümle sonuçlanan 85 bini çıkarılınca, 175 bin ölümcül olmayan koroner olaylı hasta, tedaviye aday kalmaktadır. Bunların da dahil olduğu 2 milyon koroner hastadan yaklaşık 75-80 bini ilaveten hayatını

kaybetmektedir. Böylece toplam koroner hastası hala yılda 90-100 bin kadar artmaktadır. TEKHARF çalışması, erişkinlerimizde yıllık KAH mortalitesini erkeklerde binde 5.2, kadınlarda binde 3.2 olarak bulmuştur. Her 8 ölümden birinin nedeni belirlenememiş, nedeni bilinenler arasında KAH ölümü %42.5'lik bir pay ile başı çekmiş, onu %24'lük oranda kanser ve %12'lik bir oranda serebrovasküler hastalık (SVH) kökenli ölümler izlemiştir (29).

### **Kararlı Angina Pektoris**

Angina pektoris (AP) miyokard iskemisi sonucu gelişen sendromu anlatan bir terimdir. Angina, semptom paternine göre kararlı (stabil) veya kararsız (unstabil) olabilir. Anginal semptomlar eğer haftalar içerisinde bir ilerleme göstermiyorsa stabil olarak tanımlanır. Stabil anginada semptomlar zaman içinde miyokard oksijen tüketimi, emosyonel stres veya ısı değişikliklerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Genelde stabil AP tanımı, aterosklerotik plağın stabilitesi veya sessizliği ile bağlantılıdır. William Heberden 1768'de anginanın anahtar özelliklerini şöyle tanımlamıştır: güçlü ve alışılmamış semptomları olan önemli tehlike arz eden nadir ancak üzerinde önemle durulması gereken bir hastalık vardır. Boğucu ve endişe verici bir hisse neden olması AP adlandırılmasını uygun kılar. Bu hastalık genellikle efor esnasında (daha belirgin olarak yokuş çıkarken ve yemek yedikten hemen sonra) görülür, göğüs çevresinde ağrılı ve kötü bir his ortaya çıkar ve devam etmesi ya da artması durumunda ölüme neden olacağı hissi verir ancak hareketsiz durdukları anda tüm bu huzursuzluk ortadan kalkar (43). Heberden bu tanımlamayı yaptığında sendromun kardiyak kökenli olduğunun farkında değildi. Sonraki birkaç yıl içinde anginal sendromları olan hastaların otopsileri sonucu sendroma koroner arter hastalığının yol açtığı anlaşılmıştır.

Kronik stabil angina tıkaçıcı koroner arter hastalığının en sık görülen semptomudur. ABD'de 3.1 milyon erkek ve 3.3 milyon kadını etkilemektedir ve her yıl yeni 400,000 vaka eklenmektedir (40). Angina prevalansı yaşla birlikte artar. 65-69 yaş arası erkeklerde %21.1, kadınlarda %13.7 ve 80-84 yaş arası erkeklerde %27.3, kadınlarda %24.7 oranında görülür (41).

## Koroner Arter Hastalığının Risk Faktörleri

Koroner kalp hastalığının kabul edilen önemli risk faktörleri Tablo- 5'te gösterilmiştir.

**Tablo- 5:** Koroner arter hastalığının risk faktörleri

Geleneksel risk faktörleri		Yeni risk faktörleri
Değiştirilemeyen faktörler	Değiştirilebilir faktörler	Homosistein yüksekliği
Yaş (erkeklerde $\geq 45$ , kadınlarda $\geq 55$ veya erken menopoz)	Sigara kullanımı	hsCRP yüksekliği
	Sedanter yaşam	Lipoprotein(a) yüksekliği
Aile öyküsü (birinci derece akrabalarda erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaşın altında iskemik kalp hastalığı)	Hipertansiyon	Fibrinojen/ doku tipi plazminojen aktivatörü/ plazminojen aktivatör inhibitörü-1 yüksekliği
	Obezite	sCD40L yüksekliği
İrk	Dislipidemi	Karotis intima-media kalınlığı
Erkek cinsiyet	Diabetes mellitus	Epikardiyal yağ doku artışı ?

## Koroner Arter Hastalığında Tanı Yöntemleri

Koroner arter hastalığında birçok tanı yöntemi belirlenmiştir. Altın standart tanı yöntemi ise koroner anjiyografidir. Koroner arter hastalığının tanısında kullanılan yöntemler Tablo- 6'da özetlenmiştir.

**Tablo- 6:** Koroner Arter Hastalığı tanısında kullanılan yöntemler

Girişimsel olmayan yöntemler	Girişimsel yöntemler
1. İstirahat EKG ve egzersiz EKG	1. Koroner anjiyografi
2. Transtorasik EKO	2. Koroner intravasküler ultrasonografi (İVUS)
3. Stres EKO (egzersiz veya farmakolojik)	
4. Elektron ışınli bilgisayarlı tomografi	
5. Bilgisayarlı tomografi ile anjiyografi	
6. Magnetik rezonans anjiyografi	
7. Nükleer kardiyolojik yöntemler	

### **İstirahat EKG**

Koroner ateroskleroza olan hastalarda ilk basamak olarak 12 derivasyonlu EKG çekilmelidir. EKG çoğu kez normaldir. Ağrı sırasında iskemiye ait ST değişiklikleri, eski MI varsa buna ait bulgular saptanabilir. İstirahat EKG değişiklikleri olan KAH'ta prognoz daha kötüdür.

### **Transtorasik EKO**

Kalp yapısı ve işlevi hakkında bilgi verir. Segmenter duvar hareket bozukluğu, kapak işlevleri, ventriküllerin sistolik ve diyastolik işlev bozukluklarını göstererek koroner arter hastalıklarında önemli prognostik bilgi verir.

### **Stres EKO**

Egzersiz aracılı veya medikal yol (dobutamin) ile yapılır. Bölgesel miyokardiyal sistolik fonksiyonu, duvar hareketleri, duvar kalınlaşması hakkında bilgi verir. Yüksek olay riski stres EKO'da 17 segmentin  $\geq 3$ 'ünde indüklenebilir duvar hareket bozukluğu olarak tanımlanır (44).

### **Manyetik Rezonans Anjiyografi**

Koroner arterlerin ve by-pass greftlerinin açıklığını araştırmak için kullanılabilir. Kardiyak manyetik rezonans (KMR) ile yüksek olay riski dobutamin stres kullanılıyorsa 17 segmentli modelin  $\geq 3$  segmentte ve adozin stres testi kullanıldıysa  $>10\%$  (17 segmentli modelden  $\geq 2$  segmentte) yeni duvar hareket bozukluğu olarak tanımlanır. Kardiyak MR ile risk değerlendirilmesi sınırlıdır (44).

### **Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner Anjiyografi**

En az 64-kesitli BT ve kontrast maddenin intravenöz enjeksiyonu sonrası koroner arter lümeni görüntülenebilir. Nefesini yeterince tutabilecek, ciddi obezitesi olmayan, kalsiyum Agatston skoru  $<400$  olan, sinus ritminde ve kalp hızı  $<65$ /dk vuru olan hastalarda koroner BT anjiyografi uygulanabilir.

Yüksek risk kategorisine proksimal darlıklar olan üç damar hastalıkları, sol ana koroner darlıkları ve proksimal ön inen arterdeki darlık girer. Test öncesi olasılığı yüksek-orta olan ve/veya ciddi diffüz veya fokal koroner kalsifikasyonu olan hastalarda bilgisayarlı tomografi ile koroner anjiyografi damar darlığını olduğundan fazla değerlendirmektedir (44).

### **Elektron Işını Bilgisayarlı Tomografi**

Özellikle asemptomatik olgularda koroner arter kalsiyum skoru hesaplanarak segmental koroner arter hastalığı değerlendirilir. Yoğun koroner kalsifikasyon ve geçirilmiş stent implantasyonu varlığında sınırlı değerlendirme yapılır (44).

### **Radyonüklid görüntüleme**

Single positron emisyon computed tomography (SPECT) Talyum 201 veya Teknesyum 99m işaretili radyofarmasötiklerin enjeksiyonu sonrası yapılabilir. Positron emisyon tomography (PET) Rubidyum-82 veya amonyak-13 enjeksiyonu sonrası yapılabilir. PET görüntüleri SPECT görüntülerine göre daha iyi uzaysal çözünürlük ve tanısal kesinlik sağlamaktadır. Florin-18 işaretili deoksiglukoz (FDG) enjeksiyonu istirahatte perfüzyon defekti olan hastalarda miyokard canlılığının değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Obezite, üç damar hastalığı ve sol dal bloğunda nükleer testlerin sensitivitesi ve spesifitesi azalmaktadır.

## **Koroner anjiyografi**

Koroner anjiyografi koroner arter darlığının anatomik belirlenmesi için standarttır ve önemli prognostik bilgi sağlar. En az bir koroner arteri tutan %75'ten fazla darlığı olan hastalar, %25-50 veya %25'ten az darlığı olan hastalardan daha düşük sağkalım oranlarına sahiptir. Hafif darlık saptanan hastalarda bile MI riski darlık olmayanlardan çok daha yüksektir. Anjiyografi ile gösterilen lezyonların ciddiyeti plak stabilitesinin göstergesi değildir; Akut MI geçiren hastaların üçte ikisinde, plak rüptürü olan bölgede MI öncesinde %50'den az darlık vardır. Ancak anjiyografik özelliklere veya lezyonun morfolojik özelliklerine bakılarak plak kararsızlığını belirlemek mümkün olabilir. Dar boyunlu, düzensiz kenarlı veya keskin sınırlı (tip 2I plak) ekzantrik lezyonlar düzgün sınırlı konsantrik lezyonlardan (tip 1 lezyondan) daha kararsızdır. Lezyonun düzensiz sınırlı olması gelecekteki infarktlar için öngördürücüdür. Plağın morfolojik karakterleri perkütan veya cerrahi girişim riski ve uygulanabilirliği için karar vermeye yardımcıdır.

## **Koroner intravasküler ultrasonografi**

Aterosklerotik lezyonların büyüklüğü ve ciddiyeti hakkında koroner anjiyografi ayrıntılı bilgi sunsa da lezyon karakteristiklerinin daha ayrıntılı olarak incelenmesi için intravasküler ultrason kullanılabilir.

## **Koroner Arter Hastalığının Yaygınlığını Belirlemede Kullanılan Skorlar**

### **Damar Skorlaması**

Anlamlı darlığa sahip her bir damar sayısı (damar lümeninde % 70'den fazla daralma) için 1 puan verilerek 0-3 arası skorlama yapılır. Sol ana koroner arter, % 50'den fazla daralması 2 puan olarak alınır.

### **Gensini Skoru**

Stenoz skorlaması olarak bilinen Gensini skoru, anjiyografik darlık derecesine göre puan verilir. Buna göre; % 0-25 arası darlık için 1 puan, % 25-50 arası darlık için 2 puan, % 27 50-75 arası darlık için 4 puan, % 75-90 arası darlık için 8 puan, % 90-99 arası darlık için 16 puan, % 100 total lezyon için 32 puan verilir. Daha sonra, her bir darlığın bulunduğu damar bölgesinin beslediği miyokardiyal alanın fonksiyonel

önemine göre tanımlanmış katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır. Sol ana koroner arter 5, proksimal LAD 2.5, proksimal sirkumfleks arter 2.5, LAD orta segment 1.5, sağ koroner arter, distal LAD, posterolateral arter, obtus marjinal arter 1; diğerleri ise 0.5 ile çarpılır (45).

### SYNTAX Skoru

Sianos ve arkadaşları tarafından 2005 yılında koroner arter hastalığının düzeyini belirlemek için SYNTAX skorlaması geliştirilmiştir. Bu skorlamanın oluşturulmasında esas amaç KAH'ın düzeyini belirleyecek bir anjiyografik araç yaratmak ve uygun revaskülarizasyon tekniği için kanıta dayalı sonuçlar elde etmektir. Bu çalışmada koroner damarlardaki darlığın derecelendirmesini yapmak için; % 50'nin üzerindeki darlıklar değerlendirmeye alınmış, ayrıca darlığın total olup olmadığı, darlığın seviyesi, boyutu, kollateral akım varlığı, bifürkasyon-trifürkasyon lezyonu olma durumu, şiddetli kıvrımlı damarlar, ağır kalsifikasyon gibi çeşitli kriterler kullanılmıştır, SYNTAX skorunun hesaplanmasında kullanılan parametreler Şekil- 3'te özetlenmiştir (46).

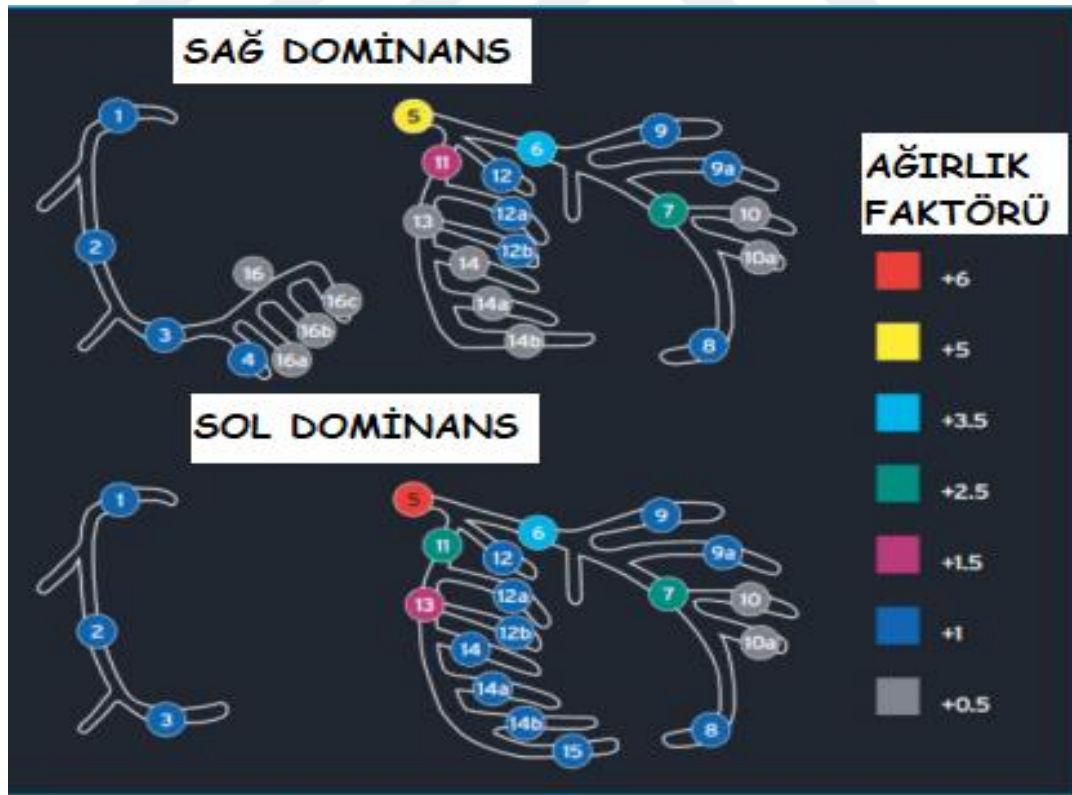


Şekil- 3: SYNTAX skorunun hesaplanmasına kullanılan parametreler

SYNTAX skoru hangi hastaya perküran koroner girişim (PKG) hangi hastaya koroner arter by-pass greft operasyonu (KABG) yapılmasına karar verilmesinde kılavuzluk eden bir skorlama sistemidir (47).

Bu yöntem koroner anjiyografi sonuçları temel alınarak uygulanan yarı nicel bir yöntemdir (48). Hastanın lezyonunun kompleksliği, lezyonun lokalizasyonu ve lezyonların sayısına göre değerlendirme yapılmaktadır. Koroner damar segmentleri arteriyel revaskülarizasyon çalışmaları için düzenlenen şekliyle tanımlanmıştır (92). Bu sistem ile koroner arter yatağı on altı segmente ayrılmış ve SYNTAX skorlama sistemine dahil edilmiştir. SYNTAX skorunun hesaplanmasında dikkate alınan damar segmentleri ve bu segmentlerin skora katkı ağırlığı Şekil- 4'te gösterilmiştir.

SYNTAX çalışmasına göre genel olarak 3 damar hastalarında KABG'nin PKG'ye üstün olduğu ve tercih edilmesi gereken yöntem olduğu belirtilirken, düşük skor alan hastalarda PKG cerrahiye alternatif olabileceği belirtilmektedir. Fakat inme dışındaki tüm sonlanım noktalarında KABG ile PKG arasındaki fark zamanla KABG'yi üstün görmektedir.



Şekil- 4: SYNTAX skorunun hesaplanmasında değerlendirilen damar segmentleri ve skora etkisi

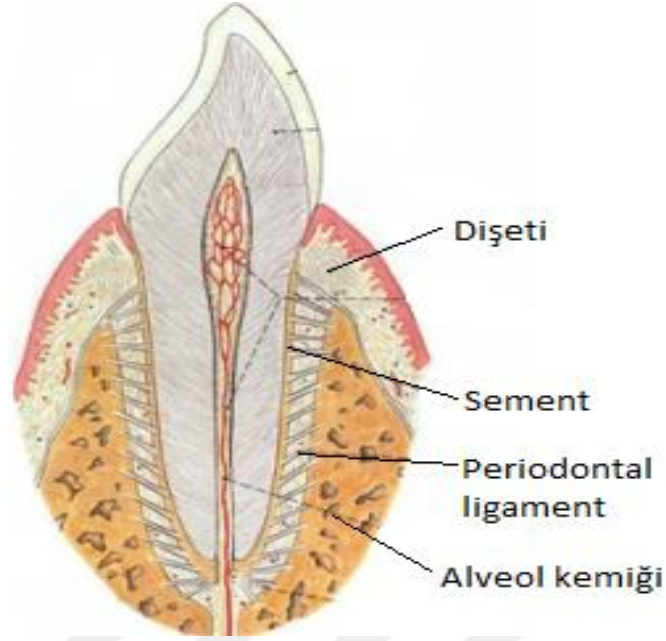
2018 ESC Kongresi'nde açıklanan ESC/EACTS Miyokard Revaskularizasyon Kılavuzuna göre sol ana koroner darlıklarında PKG, SYNTAX skoru  $\leq 22$  ise sınıf I, kanıt düzeyi A, KABG sınıf I, kanıt düzeyi A ile önerilmiştir. SYNTAX skoru 23-32 ise PKG sınıf IIa, kanıt düzeyi A, KABG sınıf I, kanıt düzeyi A olarak belirlenmiştir. SYNTAX skoru  $\geq 33$  ise PKG sınıf III, kanıt düzeyi B iken KABG sınıf I kanıt düzeyi A olarak belirlenmiştir. 3 damar hastalığı saptanan diyabetik hastalarda SYNTAX skoru  $\leq 22$  ise PKG sınıf IIb, kanıt düzeyi A, KABG sınıf I, kanıt düzeyi A ile önerilmişken SYNTAX  $> 22$  ise PKG sınıf III, kanıt düzeyi A, KABG sınıf I, kanıt düzeyi A ile önerilmiştir. 3 damar hastalığı saptanan diyabetik olmayan hastalarda ise SYNTAX skoru  $\leq 22$  ise PKG sınıf IIb, kanıt düzeyi A, KABG sınıf I, kanıt düzeyi A ile önerilmiştir. SYNTAX  $> 22$  ise, PKG sınıf III, kanıt düzeyi A, KABG sınıf I, kanıt düzeyi A ile önerilmiştir (49).

## **PERİODONTAL HASTALIK**

### **Periodonsiyumun Anatomisi**

Periodonsiyum diş etrafını saran ve ona destek olan dokulardır. Periodonsiyum 4 yapıdan oluşur (Şekil- 5).

1. Dişeti
2. Periodontal ligament
3. Alveolar Kemik
4. Sement



**Şekil- 5:** Periodonsiyum anatomisi

Oral mukoza 3 bölgeden oluşmaktadır: Çiğneyici mukoza; çiğneme kuvvetlerini karşılayan kalın fibröz dokudur. Dişeti ve sert damağı örten kısımdır. Özelleşmiş mukoza dilin dorsumunu kaplayan kısımdır. Alveolar mukoza ise, çiğneyici mukozanın örttüğü kısımlar dışındaki oral kavitenin geri kalanını kaplayan kısımdır.

Dişin destek dokularını oluşturan periodonsiyumu etkileyen hastalıklar “periodontal hastalık” olarak adlandırılır. Sınıflandırma sistemleri, hastalıkların etioloji, patofizyoloji ve tedavi uygulamaları ile ilgili çalışmalarda belirleyici bir rol oynar. Günümüze kadar yeni keşif ve ilerlemelerin ışığında pek çok periodontal hastalık sınıflandırması yapılmıştır (50). Periodontal hastalıkların sınıflandırılmasında sıklıkla 1999 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisinin düzenlediği “International Workshop for the Classification of Periodontal Diseases” organizasyonunda oluşturulan sınıflandırma kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma Tablo-7’de gösterilmiştir (51).

**Tablo- 7:** Periodontal hastalıkların sınıflandırılması

1) Gingival hastalıklar a) Plağa bağlı gingival hastalıklar b) Plağa bağlı olmayan gingival lezyonlar	5) Nekrotizan ülseratif periodontitis a) Nekrotizan ülseratif gingivitis b) Nekrotizan ülseratif periodontitis
2) Kronik Periodontitis a) Lokalize kronik periodontitis b) Generalize kronik periodontitis	6) Periodonsiyum apseleri a) Gingival apseler b) Periodontal apseler c) Perikoronar apseler
3) Agresif periodontitis a) Lokalize agresif periodontitis b) Generalize agresif periodontitis	7) Endodontik lezyonlarla ilişkili periodontitis a) Endodontik-periodontal lezyon b) Periodontal-endodontik lezyon
4) Sistemik hastalıklarla ilişkili periodontitis	8) Gelişimsel ve kazanılmış deformiteler ve durumlar a) Plağa bağlı dişeti hastalıklarını kolaylaştıran veya modifiye eden lokalize diş ile ilişkili faktörler b) Diş çevresindeki mukogingival deformiteler c) Dişsiz sırtlardaki mukogingival deformiteler ve durumlar d) Okluzal travma

### **Gingivitis**

Dental plak bakterileri ve ürünlerine karşı dişin etrafındaki yumuşak dokuda meydana genel enfeksiyon gingivitis olarak tanımlanır (52). Plağa bağlı gingival hastalıklar, başka bir lokal faktöre bağlı olmadan yalnızca dental plak sonucu oluşan hastalıklardır. Hastalığın şiddetlenmesinde sistemik faktörler, ilaçlar, beslenme bozuklukları ya da hormonal faktörler gibi faktörler etkili olabilir (53). Bakteriyel, fungal ya da viral enfeksiyonlar, sistemik hastalıklar, yabancı cisim reaksiyonları, travma lezyonları, alerjik reaksiyonlar gibi sebeplere bağlı ortaya çıkan hastalıklar ise plağa bağlı olmayan gingival hastalıklar olarak adlandırılır (53).

### **Periodontitis**

Periodontitis ise dişin etrafındaki destek dokular olan periodontal ligament, alveoler kemik ve yumuşak dokulardaki inflamasyonun nedeniyle ortaya çıkan bir hastalıktır (54). Periodontitis'in başlangıç lezyonu gingivitis olabilir, ancak bütün gingivitis lezyonları periodontitise ilerlemez (55). Periodontitisin temel klinik özellikleri, klinik ataşman kaybı, alveoler kemik kaybı, periodontal cep oluşumu ve gingival inflamasyon olarak sayılabilir. Bunlara ek olarak, diş etinde çekilme, sondlamada kanama, mobilite ve diş kaybı da periodontitiste ortaya çıkabilen sonuçlardır (56). Periodontitisin oluşması sadece bakteri varlığıyla değil, metabolik hastalıklar, sigara kullanımı gibi çevresel ve genetik faktörlerin etkisiyle açıklanmaktadır. Bu nedenle periodontal hastalık oluşumu multifaktöriyel olarak tanımlanmaktadır (55).

### **Agresif Periodontitis**

Agresif periodontitis, klinik olarak diş taşı ve plak yoğunluğu fazla olmamasına rağmen hızlı ilerleyen ve şiddetli yıkım ile karakterize, genetik geçiş özelliği gösteren bir hastalıktır (57). Lokalize ve generalize olarak iki sınıfta değerlendirilir. Lokalize form, erken yaşlarda görülen (puberte) ve 1. Molar ya da keser dişle birlikte en fazla iki kalıcı dişin daha etkilenmiş olmasıyla karakterize durumdur. Generalize form ise genellikle 30 yaş altında görülür. 1. Molar ve keser dişler haricinde en az 3 kalıcı dişte daha ataşman kaybı vardır. Periodontal yıkım episodiktir (57).

### **Kronik Periodontitis**

Kronik periodontitis, dental plak mikroorganizmalarına karşı periodontal dokularda meydana gelen klinik ataşman kaybı, alveoler kemik kaybı, periodontal cep oluşumu ve dişin destek dokularında inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Bunun yanı sıra dişetinde çekilme, kanama ve dişlerde artmış mobilite görülebilir. Periodontitisin en sık görülen formudur (53, 56).

Lokal predispozan faktörler, diabet ve HIV enfeksiyonu gibi sistemik hastalıklar ve sigara, stres gibi çevresel faktörler hastalığın şiddetini ve konak cevabını olumsuz etkileyebilir. Kronik periodontitis lokalize (etkilenen alan %30'dan az ise) ve generalize (etkilenen alan %30'dan fazla ise) olarak alt gruba ayrılabilir. Ayrıca "hafif"

(1-2 mm ataşman kaybı), “orta” (3-4 mm ataşman kaybı) ve “şiddetli” ( $\geq 5$  mm ataşman kaybı) olarak da sınıflandırılabilir (57).

Cep oluşumu ve/veya dişeti çekilmesi ile karakterizedir. Prevalans ve şiddeti yaşla birlikte artar. Kronik periodontitis, mikrobiyal içerik, lokal hazırlayıcı faktörler, sistemik hastalıklar, sigara ve emosyonel stres ile ilişkilendirilmektedir (56). Kronik periodontitis genellikle 30-35 yaşlarında görülmeye başlar. Lokal etiyolojik faktörlerin miktarı ile orantılı olarak meydana gelen ataşman kaybı ve kemik yıkımı yavaş ilerler ve devirseldir. Gelişiminde genetik yatkınlığın önemli rol oynadığı akut periodontitis, lokalize ve generalize olarak 2 alt gruba ayrılır ve erken yaşlarda ortaya çıkar. Lokal etiyolojik faktörlerin miktarı, ataşman kaybı ve kemik yıkımı ile orantılı değildir, yıkım hızlı ve devirsel seyredir. En çok etkilenen dişler 1. molarlar ve kesicilerdir.

### **Periodontal Hastalığın Risk Faktörleri**

Periodontal hastalık gelişiminde ve ilerlemesinde çeşitli sistemik ve lokal risk faktörleri rol oynar. Konağa ait sistemik risk faktörleri hastalardaki periodontal hastalığın şiddeti, başlangıç yaşı ve ilerleme hızına bağlı olarak belirlenebilir (58). Periodontitisin ilişkili olduğu sistemik durumlar; kardiyovasküler olaylar, diabetes mellitus, erken doğum ağırlığı faktörü, inme ve romatizmal hastalıklar olarak sayılabilir (59). Kişisel risk faktörleri arasında ise; cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, diyabet, obezite, metabolik sendrom, osteoporoz, emosyonel stres ve genetik faktörler yer almaktadır

Erkeklerdeki periodontal hastalık riski kadınlara göre yüksektir (58). Uzun yıllar sigara kullanımının, periodontal hastalık ve diş kaybı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Sigara; periodontal patojenleri, dişeti kan akımını, polimorfonükleer nötrofil fagositozunu, sitokin salgılanmasını, CD3+, T-lenfositleri ve periodontal iyileşmeyi etkilemektedir (60). Alkol kullanımında ise, klinik doku kaybının şiddeti doza bağımlı bir şekilde etkilenebilmektedir (61).

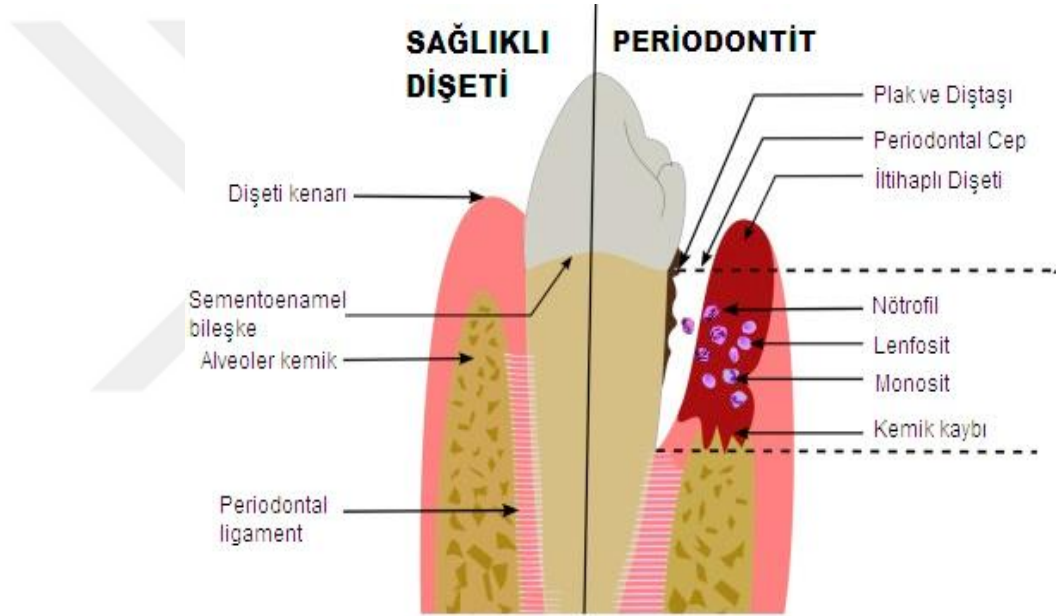
Diyabetik hastalarda, diyabeti olmayan kişilere göre periodontal enfeksiyonlar sık ve periodontal hastalık gelişimi ile ilerleyişi daha hızlı ve şiddetli olmaktadır (62). Diyabet ve periodontal hastalık arasında çift yönlü bir ilişki bulunmaktadır. İltihap, diyabet ve periodontal hastalığın her ikisinde de bulunmakla beraber kontrol altında olmayan diyabetli hastalarda periodontal hastalık riski artış göstermektedir.

Obezitenin, insülin direnci ve kronik inflamasyon da dahil olmak üzere birçok metabolik durumla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Obezite; bel/kalça oranı, bel çevresi, vücut ağırlığı, beden kitle indeksi gibi değerler ölçülerek tanımlanmaktadır (58). Aşırı kilolu bireyler, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser de dahil olmak üzere periodontal hastalıklara benzer şekilde birçok kronik hastalık ile ilişkili olabilmektedir (62). Metabolik sendromun nedeni tam olarak anlaşılabilmiş olmamasına rağmen, insülin direnci ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Metabolik sendrom için risk faktörleri arasında; yaş, ırk, obezite, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve polikistik over sendromu sayılabilmektedir. Metabolik sendrom olarak tanımlanan kişilerde sistemik inflamatuvar yanıt daha şiddetli ve kronik olarak seyretmektedir (58). Martinez-Maestre ve arkadaşları, periodontitis, diş kaybı ve çene atrofisi ile osteoporoz arasındaki ilişkiyi incelemiş ve aralarında pozitif bir ilişki açığa çıkarmışlardır (63). Menopoz sonrası kadınlarda östrojen seviyesi ve alveol kemik yoğunluğu değişimi arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir (64). Menopoz sonrası ortaya çıkan osteoporoz alveol kemiği tarbeküllerini zayıflatarak yıkıma karşı koymasını engellemektedir (65). Periodontal hastalıkta kalsiyum diyetinin rolü de incelenmiştir. 2000 yılında Nishida'nın çalışmasında; düşük kalsiyum alımı olan bireylerde özellikle de kadınlarda, daha şiddetli periodontal hastalık tespit edilmiştir. Aynı etki erkeklerde de gerçekleşmekle birlikte, etkisi daha az oranda görülmektedir (66). Çeşitli çalışmalar osteoporozu önlemek veya tedavi etmek için kullanılan kalsiyum ve D vitamini takviyelerinin dişin ağızda kalma süresi üzerinde yararlı etkileri olduğunu göstermektedir. Periodontal hastalık ile psikolojik stres arasında da bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Özellikle de emosyonel stresin akut nekrotizan ülseratif gingivitis üzerinde etkisinin olduğu iddia edilmektedir. Gen-gen etkileşimleri ve gen-çevre etkileşimleri (epigenetik faktörler) gibi diğer genetik faktörler de periodontal hastalık gelişiminde önemli rol oynayabilmektedir.

Klinisyenler hastalık oluşmasında potansiyel bireyleri, periodontal hastalığın önlenmesi veya tedavi yönetiminde genel sağlığı iyileştirmede yardımcı olmak amacıyla farklı tavsiyelerde bulunabilmektedir (58). Periodontal hastalık ve sistemik hastalık arasındaki çift yönlü ilişki hastaya anlayabileceği ölçüde anlatılmalı, buna göre yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir.

## Periodontal Hastalıkların Patogenezi

Sağlıklı dişeti; sıkı, pembe, dişeti kenarları bıçak sırtı şeklinde ve sondlamada kanama oluşmayan bir yapıdır. Dişeti oluşu sığdır. Dişeti fibrilleri iyi düzenlenmiştir. Birleşim epitelinde lökositler bulunmaktadır ve bu lökositler dişeti oluşunda bulunan damarlardan geçmektedir. Bağ doku altında izole inflamatuvar hücreler, lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar izlenir. Sağlıklı durumda bu yapıda bir denge mevcuttur (67). Plak toplanmasına izin verilen durumlarda ise kişisel risk faktörlerinin de etkisiyle değişebilen konak yanıtına göre gingivitisin klinik belirtileri ortaya çıkar (68). Şekil- 6'da sağlıklı diş eti ile periodontal hastalığa sahip dişeti gösterilmiştir.



**Şekil- 6:** Sağlıklı diş eti ile periodontal hastalığa sahip dişetin görünümü

1976 yılında Page ve Schroeder periodontal hastalık patogenezi 4 aşama olarak tanımlamışlardır. Bu fazlar başlangıç lezyonu, erken lezyon, yerleşmiş lezyon ve ilerlemiş lezyon olarak tanımlamıştır (69). Genel anlamda başlangıç lezyonu, klinik olarak sağlıklı olan ancak yine de az miktarda inflamasyon dokulara karşılık gelirken, erken lezyon gingivitisin erken evrelerine tanımlar. Yerleşik lezyon kronik gingivitis, ilerlemiş lezyon ise ataçman kaybı ve kemik rezorpsiyonu ile birlikte diş kaybına da sebep olan periodontitis tanımlar.

**Başlangıç Lezyonu:** Dişler üzerindeki plak birikimini izleyen 2-4 gün içinde başlangıç lezyonu meydana gelir. İlk olarak; birleşim epitelinin apikal kesiminde bulunan küçük damarların çevresinde değişiklikler görülür. Bu damarlarda dışarı doğru sızıntı başlar ve perivasküler kollajen kaybı oluşur. Damar dışına çıkan doku sıvısında serum proteinleri, inflamatuvar hücreler, plazma hücreleri ile T lenfositlerin çoğunlukta olduğu lenfosit hücreleri bulunur. Lökositlerin birleşim epiteline doğru migrasyonunda ve dişeti oluşunda eksudatif sıvı artışı vardır (67). Mikroskopik olarak; birleşim epiteli altında bulunan bağ dokusu içinde klasik akut inflamatuvar özellikler görülebilir.

**Erken Lezyon:** Erken lezyon, yaklaşık 1 hafta süre devam eden plak birikiminin ardından gelişir ve gingivitisin erken klinik bulgularını gösterir. Dişeti, anjiyogenezin çoğalması, mikrovasküler yatakların açılması ve vazodilatasyon sonucu eritematöz görünüm alır. Kollajen yıkımındaki artış büyük oranda kollajen kaybına sebep olur. Fibroblast hücrelerinde lenfositlerle etkileşime bağlı olarak kollajen yapımını azaltan sitotoksik değişiklikler izlenmektedir (70). İnflamatuvar hücrelerin büyük bölümünü lenfositler oluşturur (67). Erken dişeti lezyonu süresiz olarak devam edebilir veya ilerleme gösterebilir.

**Yerleşmiş Lezyon:** Plak birikiminin devam etmesi durumunda görülen histopatolojik değişiklikler artık klinik olarak da saptanabilen gingivitis semptomları haline dönüşür ve lezyon yerleşmiş lezyon olarak adlandırılır. Yerleşmiş lezyonun en önemli özelliği inflamatuvar hücrelerdeki belirgin değişikliktir.

Başlarda T lenfositlerin ağırlıkta olduğu bağ dokuda artık B lenfositler ve plazma hücreleri de izlenmektedir. Kemik kaybı yoktur ve akut inflamasyonun bulgularına rastlanır (68). Plak birikimi artış bağ dokudaki inflamatuvar yanıtı artırır. Kollajen lif kaybı devam etmektedir. Periodontal ligament ve alveol kemiği yerleşmiş lezyonda değişikliğe uğramamıştır. İnflamasyonun klinik belirtileri olan kızarıklık, şişlik ile birlikte sondlamada kanama görülebilir (67). Şayet etkili plak kontrolü yeniden sağlanırsa, bu iltihaplı değişiklikler geri dönüşümlü olabilir.

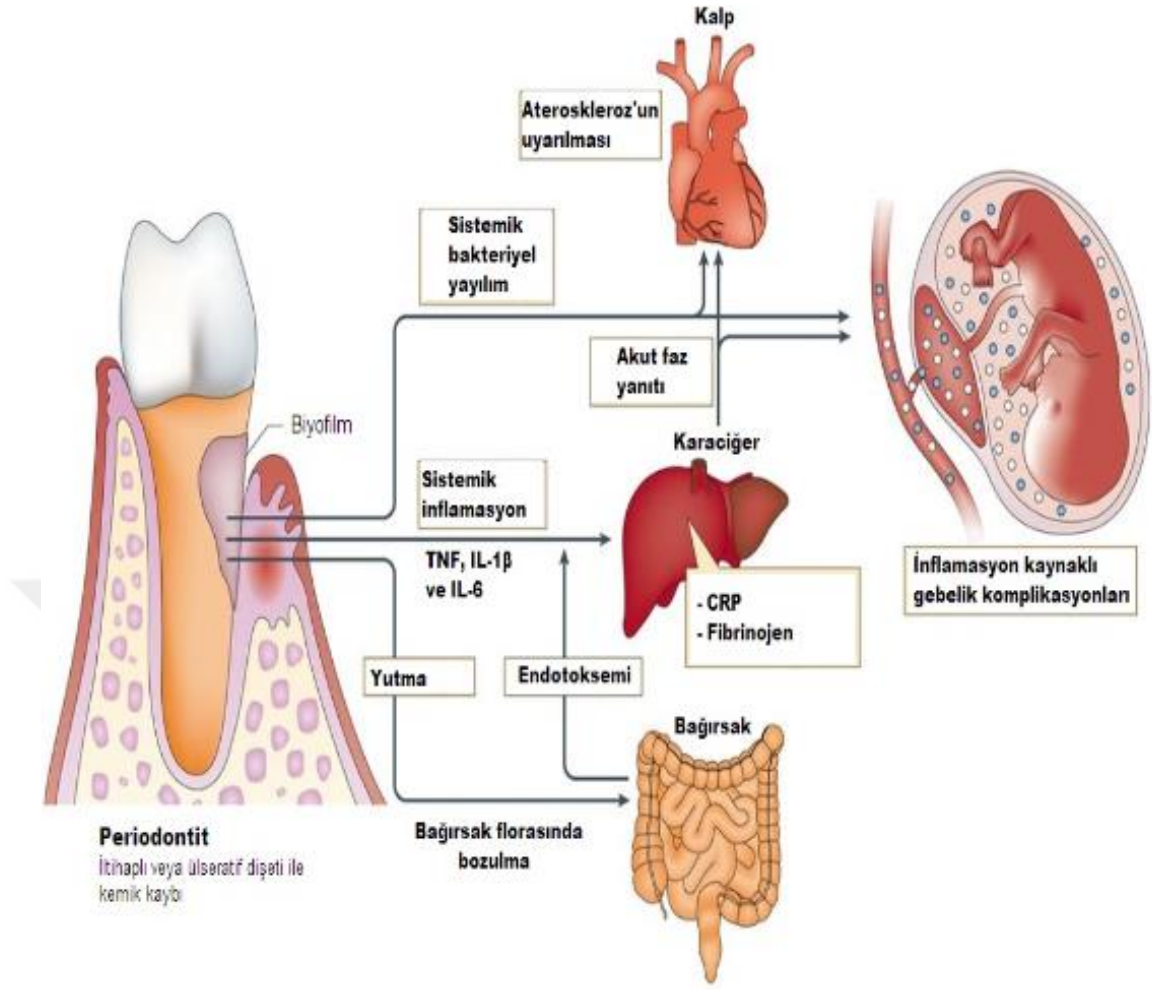
**İlerlemiş Lezyon:** İlerlemiş lezyon, gingivitisten periodontitise geçiş sürecini gösterir. Bu geçiş, bakteriyel yapılar, konak inflamatuvar yanıtı ile çevresel ve genetik risk faktörleri de dahil olmak üzere birçok risk faktörü tarafında belirlenir.

Histopatolojik olarak kollajen liflerde ileri derecede yıkım vardır.

İlerlemiş lezyonda bağ dokuda plazma hücreleri hakim iken, periodontal cepre nötrofil hakimiyeti vardır. Bu hücrelerin birçoğu hasarlı durumdadır. Bu aşamada alveol kret rezorpsiyonu oluşur (71). Osteoklastik kemik yıkımını takiben kemik yapısı, bakterilerin kemiğe yayılmasını önlemek için savunma mekanizması oluşturur. Cep derinleştikçe, plak bakterileri apikale doğru çoğalır ve bu durum periodontal patojenler olarak kabul edilen türlerin oluşumuna zemin hazırlar. Cep, hazır bir besin kaynağı ile korunan, üremeye elverişli anaerobik bir ortam sağlar ve bakteriler inflamatuvar cevap ile belirgin bir şekilde yok edilemezler. Periodontal doku hasarı alveolar kemik ve periodontal ligament kaybına kadar ilerleyen doku hasarına neden olabilir. En sonunda dişi destekleyici dokulardaki hasar diş kaybıyla sonuçlanabilir. Periodontal hastalık yetişkinlerde en önemli diş kaybı nedenidir (67).

### **Periodontal Hastalıklar ile Sistemik Hastalıklar Arasındaki İlişki**

Ateroskleroz, koroner arter hastalığı, romatoid artrit, diyabet, obezite ve periodontal hastalık gibi bazı kronik hastalıklar benzer şekilde vücutta belli bir uyarana karşı kronik, devamlı ve şiddetli bir inflamatuvar yanıtla karakterize hastalıklardır. Bu yanıt başlangıç döneminde uyarıcı organizmaları temizlemek ve doku hasarını tamir etmek için salınan proinflamatuvar sitokinlerin artmış salınımıyla daha da belirgin hale gelir. Ancak ilerleyen dönemlerde bu proinflamatuvar yanıt, onarımdan ziyade doku yıkımı ile sonuçlanabilir. Bu proinflamatuvar yanıt içerisinde, periodontal enfeksiyonlara da sekonder olarak salınan tümör nekrozis faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ve interlökinler (IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-8) gibi monosit kaynaklı sitokinlerin varlığı gösterilmiştir (160). Şekil- 7'de periodontal hastalıkların sistemik hastalıklarla olan ilişkisi şematik olarak gösterilmiştir.



**Şekil- 7:** Periodontal hastalıkların sistemik hastalıklarla olan ilişkisi

Subgingival biyofilmde bu potansiyel uyarılardan biri olan gram-negatif bakterilerin endotoksini lipopolisakarit (LPS) mevcuttur. LPS ve başka bakteriyel komponentler bu sitokinlerin sentezini ve sekresyonunu aktive eder veya kan damarları üzerinde direkt etki gösterebilir. Hatta indirekt olarak da karaciğerin akut faz proteinleri üretmesine sebep olarak inflamatuvar bir kaskadı aktive ederek sistemik inflamasyona katkıda bulunabilir (73).

Gram-negatif organizmaların hücre duvarlarındaki LPS, hem endotoksik hem de immünolojik olarak aktif toksindir. Özellikle *P. gingivalis* LPS, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ,

prostaglandin E2 (PGE2) ve matriksmetalloproteinazlar (MMP) için güçlü bir indükleyicidir (72). Kanıtlar *P. gingivalis*'in, endotelial hücreleri istila kabiliyetine sahip olduğunu göstermektedir. *P. gingivalis* aktif olarak sıgır kalp hücrelerine ve aortik endotelial hücrelere yapışarak onları istila edebilir (74). *P. gingivalis*'in LPS ve dış membran vezikülleri, makrofajları düşük yoğunluklu lipoproteinleri (LDL) yutup ateroskleroz sürecinde önemli rol oynayan büyük köpük hücreler oluşturmak üzere indükleyebilir, aynı zamanda endotelial hücrelerden monosit kemotaksisini ve LDL'lerin oksidasyonunu artırabilir (75).

Bütün bu olaylar döngüsü damar lümenini daraltarak normal kan akışını engeller. Buna ek olarak, büyük oranlarda salınan *P. gingivalis* proteolitik enzimleri; faktör X, protrombin ve protein C'yi aktive ederek tromboza yatkınlık yaratır (75).

Bazı araştırmalara göre dental plakta bulunan bazı bakterilerin dental bakteriyemi sonucunda kan akımına karışarak sistemik inflamasyon üzerine direkt etki etmektedir. Oral gram-pozitif bakteri *S. sanguinis* ve periodontal patojen *P. gingivalis*'in kollajen-benzeri platelet agregasyonu ile ilişkili proteinler (PAAP) salgılayarak platelet aktivasyonu ve agregasyonunu indükledikleri gösterilmiştir. Bu platelet agregasyonu, hiperkoagülabilite ve tromboza yol açabilir. Bu durum da sistemik tromboembolik olaylara neden olabilir. Bu nedenle, kan akımında periodonsiyum gibi oral bir kaynaktan türev alan bu mikroorganizmaların varlığı trombüs oluşumu ve bu trombüsten kaynaklanan emboli gelişimi riskini artırabilir (76).

Serum CRP seviyeleri de inflamasyonun sistemik bir belirteci olarak kabul edilir ve kardiyovasküler hastalığın belgelenmiş bir risk faktörüdür. Artmış CRP seviyeleri gelecekteki miyokard infarktüsü ve inme riskini öngörme amacıyla bir belirteç olarak önerilmiştir (74). Kronik periodontitis ile CRP seviyeleri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bu da kronik periodontitisin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisini açıklayan başka bir göstergedir.

Periodontitisli kişilerde dolaşımdaki fibrinojen seviyelerinde artış olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (77). Koagülasyon ve artmış kan viskozitesi ile ilişkili olduğu bilinen fibrinojen ise MI ve inme gibi akut olaylar için bir risk faktörüdür. Böylece fibrinojen ve CRP değerlerindeki yüksekliğin özellikle damar lümeninin daralmasının da eşlik ettiği durumlarda platelet agregasyonu aracılığıyla

majör kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar için risk artışına sebep olduğu söylenebilir (74).

Periodontal enfeksiyonun sistemik inflamasyondaki rolü ile ilgili direkt kanıt, insan karotid ateromlarında periodontal patojenlerin belirlenmesi ile elde edilmiştir. Karotid endarterektomi yapılan hastaların karotid arterlerinden çıkarılan ateromatöz lezyonların yaklaşık %70'inde aterom plaklarında bakteri saptanmış ve %44'ünde ise bir veya daha fazla periodontal patojen görülmüştür (78). *P. gingivalis* enfeksiyonunun sistemik inflamasyona katkıda bulunduğu dair direkt kanıtlar hayvan çalışmalarından gelmektedir. *P. gingivalis* farelerde akut faz yanıtını aktive eder, kan lipid düzeylerini yükseltir ve aterom lezyonu oluşumunu artırır. Farelerde *P. gingivalis* enfeksiyonu aortik aterosklerotik plakların kalsifikasyonuna sebep olur ve *P. gingivalis* enfeksiyonuna maruziyet süresi arttıkça bu kalsifikasyon miktarı da artmaktadır. Bu sebeple subgingival biyofilm enfeksiyonu LPS ve diğer toksik bakteriyel ürünler için sürekli bir rezervuardır ve muhtemel olarak bu yolla sistemik inflamasyona sebep olup onu sürdürür ve kan damarı duvarlarında lezyon oluşumuna sebep olur (74).

Kanıtlar göstermektedir ki, periodontitis varlığı sistemik dolaşım içerisine endotoksin transfer edilmesi riskini dramatik olarak artırır. Damarlardaki artmış endotoksin seviyeleri önceden anlatılmış olan proinflamatuvar yanıtları başlatabilir ve damarsal yapılarda değişimlere sebep olur (74).

### **Periodontal Hastalıklar ile Kardiyovasküler Hastalıklar Arasındaki İlişki**

Periodontal hastalıklar ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki periodontal enfeksiyonların sistemik yapı üzerine olan etkileri ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Periodontal hastalığa sahip bireylerin, sağlıklı bireyler ile kıyaslandığında kardiyovasküler hastalıklar açısından daha fazla risk taşıdığı bildirilmiştir (79, 80). Ancak günümüzde halen bu görüşe ait güvenilir kanıtlar sunabilmek amacıyla yeni çalışmalar yapılmaktadır. Bunun nedeni bu iki durum arasındaki ilişkide çok sayıda değişkenin var olması ve neden-sonuç ilişkisinin mekanizmasını kanıtlamadaki zorluktur (81).

Periodontal hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar arasında gözlenen karşılıklı etkileşimin biyolojik olarak muhtemel açıklaması, her ikisinin sistemik inflamatuvar süreçlerde yer almalarıdır (82). Periodontopatojenler ve yan ürünleri

nedeniyle meydana gelen enfeksiyonlar, inflamatuvar cevap yoluyla dolaylı olarak ateroskleroz plağı oluşumuna yol açabilirler (83).

Periodontitise, bakteri ve bakteri ürünlerinin birikimi için gerekli subgingival boşluğu sağlayan derin periodontal cepler ve cep epiteli boyunca mikroülserasyonlara neden olan dişeti inflamasyonu eşlik etmektedir. Periodontal cep içerisinde yerleşen patojenler çiğneme, diş fırçalama ve diş ipi kullanımı sırasında kan dolaşımına karışabilirler (84). Böylece periodontal hastalığa sahip bireyler dişeti inflamasyonunun ilerlemesiyle daha da şiddetlenen bir bakteriyemiye maruz kalırlar. Bu bakteriyemiye karşı oluşturulan inflamatuvar cevap TNF- $\alpha$ , prostaglandinler, IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi çeşitli proinflamatuvar sitokin ve mediyatörlerin sistemik olarak tetiklenmesine neden olmaktadır (85).

Koroner arter hastalığına sahip bireylerde periodontal hastalığa bağlı inflamasyonun aterosklerozda koruyucu rolü olan nitrik oksit seviyesinin azalmasına ve bunun sonucunda endotel disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir (86). Periodontitis aynı zamanda koroner arter hastalıkları için bağımsız risk faktörleri olan CRP ve fibrinojen seviyelerinin sistemik dolaşımda artmasına da neden olmaktadır (84). Wu ve ark. tarafından yapılan epidemiyolojik bir çalışmada CRP ve fibrinojen seviyelerinin kötü periodontal durum ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (77). Bu ilişkiyi başka bir yönden kanıtlayan durum ise periodontal tedavinin plazma TNF- $\alpha$ , IL-6 ve CRP konsantrasyonlarını düşürmesidir (87).

### **Periodontal Hastalıklar ile Diyabet Arasındaki İlişki**

Diyabet ve periodontitis arasında iki yönlü bir ilişki olduğu kabul edilmektedir. Az sayıda aksini iddia eden çalışmanın varlığına rağmen (88), yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmaların çoğu diyabetli bireylerde (tip I ve tip II DM) diyabeti olmayanlara göre periodontal hastalıkların daha sık görüldüğü ve özellikle de hızlı ilerlemeyle karakterize olduğunu göstermektedir (89). Ayrıca kontrolsüz diyabetik bireylerde diyabetin kontrol altında tutulduğu bireylere oranla periodontal hastalık görülme sıklığının ve ciddiyetinin daha fazla olduğu görülmektedir. Diyabetin uyardığı bazı metabolik değişimlerin periodontal yıkıma karşı konak cevabını azalttığını ve konak cevabındaki diyabete bağlı bu değişimlerin sıkı glisemik kontrolle

önlenebilir olduğu görüşünü desteklemektedir (90). Diyabetiklerde artmış periodontal hastalık sıklığının çok sayıda nedeni bulunmaktadır. Bunlar arasında; değişmiş polimorfonükleer lökosit fonksiyonları, artmış oksidatif stres, immün sistemde değişiklik, LDL seviyelerindeki artışa bağlı aterom oluşumu, periodontal ligamentin kollajeni ve dişeti kapillerlerinde AGE birikimi sayılmaktadır (91).

Son yıllarda diyabetin periodontal sağlığı çok sayıda mekanizmalar ile olumsuz etkilediği anlaşılmıştır. Bu mekanizmalar anjiyopati, dişeti oluğu sıvısındaki değişiklikler, kollajen metabolizmasındaki bozukluklar, inflamatuvar cevaptaki bozukluk, subgingival mikrofloradaki değişiklikler ve genetik yatkınlık olarak sayılabilir (91).



## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmış ve çalışmamız için 21/11/2017 tarihinde İstanbul S.B.Ü. Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2017-25 protokol numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Hastane yönetiminden gerekli izinler alınmıştır. Çalışmaya alınan hasta grubundaki tüm bireyler aydınlatılmış onam (Bilgilendirilmiş Gönüllülük ve Olur Formu-BGOF) ile bilgilendirilmiştir. Çalışma tek merkezli bir vaka-kontrol çalışması olarak dizayn edilmiştir.

### **Hastaların Seçimi**

Kararlı anjina pektoris veya anjina eşdeğeri semptomlar nedeniyle 9 Ocak 2018 ile 29 Haziran 2018 tarihleri arasında hastanemiz kardiyoloji polikliniğine başvuran ve yapılan medikal değerlendirme ya da non invaziv testlerde (kardiyovasküler stres testi, miyokard perfüzyon sintigrafisi) kardiyak iskemiye düşündüren bulgusu olması sebebiyle uygulanan koroner anjiyografi sonucunda herhangi bir koroner arterde %50 ve üzeri darlık saptanan diyabetik hastalar çalışmamızdaki hasta grubunu oluşturmuştur. Bu kapsamda 173 hasta değerlendirilmiş, 14 hasta KABG öyküsü olması sebebiyle, 19 hasta total veya totale yakın diş protezi olması sebebiyle çalışma dışında bırakılmıştır. 3 hasta malignitesi olması nedeniyle, 10 hasta ise çalışmaya katılmak istememesi sebebiyle çalışmaya alınmamıştır. Bu dışlamaların ardından toplam 127 hasta çalışma dahilinde değerlendirilmiştir.

### **Çalışmaya Alınma Kriterleri**

Kararlı anjina pektoris nedeniyle hastanemize başvuran, yapılan medikal değerlendirme ya da non invaziv testlerde (kardiyovasküler stres testi, miyokard perfüzyon sintigrafisi) kardiyak iskemiye düşündüren bulgusu olması sebebiyle koroner anjiyografi uygulanan ve koroner anjiyografi sonucunda herhangi bir koroner arterde %50 ve üzerinde darlık saptanan 18 yaş üstü diyabetik hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

### **Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri**

- Akut koroner sendrom hastaları
- Son 1 yılda periodontal tedavi öyküsü olan ya da halen tedavi gören hastalar
- Malignitesi olan hastalar
- Otoimmün veya romatolojik hastalığı olan hastalar
- İmmün yetmezlik tanılı hastalar
- Çalışma başlangıç tarihi öncesi koroner bypass greft operasyonu öyküsü olan hastalar
- Periodontal hastalığın değerlendirilemediği total ya da totale yakın diş protezli hastalar
- Aydınlatılmış onam formuna onay vermeyerek çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

### **Demografik Verilerin Toplanması**

Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, boy, kilo gibi risk faktörleri dosyalarından kaydedilmiştir. Aynı zamanda hastanın anamnez dosyasının hazırlanması sırasında yüzyüze görüşülerek bu faktörlerin doğrulaması yapılmıştır. Dosya değerlendirmelerinde hastanede elektronik tıbbi kayıtlarından hastanın poliklinik anamnez formu ve diğer kliniklerin epikriz raporlarından veri doğruluğu için yeniden karşılaştırma yapılmıştır.

Her hastanın vücut ağırlığı ve boyu belirlenerek ağırlık boyun karesine bölünmesi yöntemi ile ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) vücut kitle indeksi hesaplanmıştır.

Hipertansiyon, istirahat sırasındaki sistolik veya diyastolik kan basıncının en az 140/90 mmHg olması veya daha öncesinde klinisyen tarafından hipertansiyon tanısı konması ile antihipertansif ilaç kullanıyor olması esas alınarak belirlenmiştir. Hastalar 5-10 dakikalık dinlenmenin ardından her iki koldan sfigmomanometreli tansiyon aleti ile ölçülerek sistolik ve diyastolik kan basınçları belirlenmiş ve iki ölçümün ortalaması alınarak veri formuna kaydedilmiştir.

Antihiperlipidemik ilaç kullanımı ya da total kolesterol  $\geq 200$  mg/dl veya LDL-kolesterol  $\geq 130$  mg/dl veya HDL-kolesterol  $< 40$  mg/dl olan hasta grubu için hiperlipidemi risk faktörü pozitif olarak kabul edilmiştir.

Sigara içiciliği; sigara içmeyen ve aktif içen bireyler olarak 2 grupta toplanmıştır.

Hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar (beta-bloker, ACE inhibitörü veya ARB, kalsiyum kanal blokerleri, statin, oral antidiyabetik ilaçlar, insülin) sorgulanarak veri formuna kaydedilmiştir.

Tüm hastaların koroner anjiyografi öncesinde uygulanmış olan rutin kan sayımı (hemoglobin, WBC, platelet, nötrofil, lenfosit, monosit) ve biyokimyasal tetkikleri (açlık kan glukozu, kreatinin, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, CRP) İstanbul S.B.Ü. Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde veri kayıt sisteminden kayıt edilmiştir.

Hastaların ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu çapları, sol atrium çapı ve diyastolik disfonksiyon varlığı kardiyoloji polikliniği başvurusunda yapılan ekokardiyografi raporlarından kaydedilmiştir.

### **Diyabet Tanısı**

Çalışmaya dahil edilecek DM olgularının belirlenmesi için,

1. Açlık ( $\geq 8$  saat açlık) plazma glukozu  $\geq 126$  mg/dL
2. Oral glukoz tolerans testi (75 g glukoz) 2. saat plazma glukozu  $\geq 200$  mg/dL
3. Diyabet semptomları varlığında rastgele plazma glukozu  $\geq 200$  mg/dL
4. Standardize metotla ölçülen HbA1c  $\geq 6,5$  tanı kriterlerinden herhangi birisinin varlığı veya hastanın daha önceden DM tanısı alarak antidiyabetik ilaç kullanıyor olması esas alınmıştır.

### **Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığının Belirlenmesi**

Çalışmaya katılan 127 bireyin tamamına İstanbul S.B.Ü. Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi kateter laboratuvarında elektif şartlarda transfemoral veya transradial yollardan sağ ve sol selektif koroner anjiyografi (KAG) standart prosedürü uygulanmıştır. Koroner anjiyografi için Siemens koroner anjiyografi cihazı (Artis zee) kullanılmıştır. Selektif sol koroner anjiyografi çekimleri standart 6 pozisyonda, sağ koroner anjiyografi çekimleri ise 2 pozisyonda yapılmıştır. Koroner anjiyografinin yorumlanması, hastaların çalışmaya dahil edildiğini ve klinik durumunu bilmeyen deneyimli iki kardiyoloji uzmanı tarafından yapılmıştır.

KAH yaygınlığını saptamak amacıyla her bir koroner lezyonun ayrı olarak değerlendirildiği SYNTAX skorlama sistemi kullanılmıştır. Bu skorlamada her lezyon, miyokardiyal yatağa sağladığı katkısı ile de ağırlıklandırılır. Sağ dominant bir sistemde sağ koroner arter yaklaşık %16 oranında, sol koroner arter ise sol ventriküle giden akımın %84'ünü sağlar, bunun %66'sı sol ön inen arter tarafından, %33'ü ise sol sirkumfleks koroner arter tarafından sağlanır (120). Lezyonlar multipl sıralı lezyonlar, total oklüzyon varlığı ve varsa morfolojisi, bifurkasyon ve trifurkasyon tutulumu ile bu tip tutulumların morfolojik özellikleri, aorto-ostial lezyon olup olmaması, yaygın damar hastalığı ve küçük damarlar, şiddetli tortuoosite, 20 mm'den uzun lezyon varlığı, ciddi kalsifikasyon ve trombüs gibi durumları da içine katarak ayrıntılı bir değerlendirme yapılmasına olanak sağlar (46). SYNTAX skorunun hesaplanmasında kullanılan kriterler Tablo- 8'de gösterilmiştir.

**Tablo- 8:** SYNTAX skorunun hesaplanmasında kullanılan kriterler

Adımlar	Değişkenler	Açıklama
Adım 1	Dominans	Bireysel olarak koroner arter dominansına bakılır (sol veya sağ dominans). Kodominans SYNTAX skorunda bir seçenek değildir.
Adım 2	Koroner segmenti	Hasta olan koroner arter segmenti lokalizasyonuna göre 0.5 puandan 6 puana kadar bir etki gösterir.
Adım 3	Stenoz derecesi	Her hastalıklı koroner segmentin skoru % 50-99 stenoz durumunda 2 ile çarpılır. Total oklüzyon durumunda segment skoru 5 ile çarpılır. Buna ek olarak aşağıdaki durumlarda puan eklemesi yapılır <ul style="list-style-type: none"><li>- Süre &gt; 3 ay veya bilinmiyor +1</li><li>- Kör sonlanma +1</li><li>- Köprüleşme +1</li><li>- Tıkanıklı sonrası ilk segment +1 / her segment için</li><li>- Yan dal durumu +1</li></ul>
Adım 4	Trifurkasyon lezyonu	Trifurkasyon lezyonu varlığında hasta segmentlerin sayısına göre puan eklenir. <ul style="list-style-type: none"><li>- 1 segment +3</li><li>- 2 segment +4</li><li>- 3 segment +5</li><li>- 4 segment +6</li></ul>
Adım 5	Bifurkasyon lezyonu	Bifurkasyon lezyonu varlığında Medina sınıflamasına (93) göre belirlenen bifurkasyon tipine göre puan eklemesi yapılır. <ul style="list-style-type: none"><li>- Medina 1,0,0-0,1,0-1,1,0 +1</li><li>- Medina 1,1,1-0,0,1-1,0,1-0,1,1 +2</li><li>- Açılanma &lt;70 derece +1</li></ul>
Adım 6	Aorto-ostial lezyon	Aorto-ostial lezyon varlığında 1 puan eklenir.
Adım 7	Ciddi tortüozite	Hasta segmentin proksimalinde ciddi tortüozite var ise 2 puan eklenir.
Adım 8	Lezyon uzunluğu	Lezyon uzunluğu >20 mm ise 1 puan eklenir.
Adım 9	Kalsifikasyon	Ağır kalsifikasyon olması 2 puan eklenmesine sebep olur.
Adım 10	Trombüs	Trombüs varlığında 1 puan eklenir.
Adım 11	Diffüz hastalık/küçük damarlar	Lezyonun distalinde diffüz olarak hasta ve dar segmentlerin varlığında segment başına 1 puan eklenir.

SYNTAX skorunun hesaplanması hastaların çalışmaya dahil edildiğini ve klinik durumunu bilmeyen deneyimli iki kardiyoloji uzmanı tarafından yapılmıştır. Hesaplama sonucunda hastalar SYNTAX skoru 22 üstü olanlar ile 22 ve altı SYNTAX skoruna sahip hastalar olarak 2 gruba ayrılmıştır. SYNTAX skorunun hesaplanmasına ilişkin ayrıntılı açıklamalara genel bilgiler kısmında yer verilmiştir.

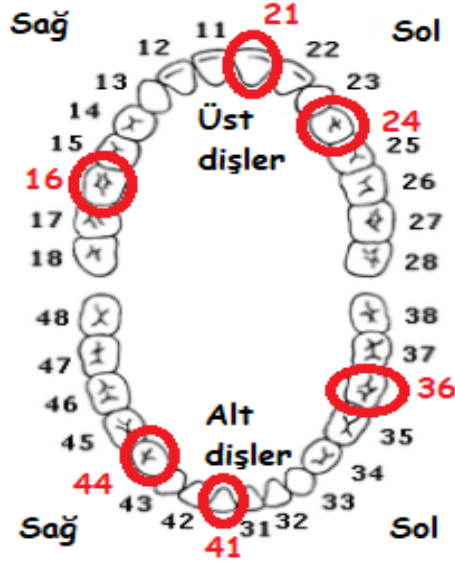
### **Dental Değerlendirme**

Periodontal değerlendirme hastanemiz diş polikliniğinde hastaların koroner anjiyografi sonuçlarını bilmeyen deneyimli diş hekimi tarafından yapılmıştır. Değerlendirme sonrası elde edilen veriler veri formuna kaydedilmiştir.

Periodontal değerlendirmede 1959 yılında Sigurd P. Ramfjord tarafından tanımlanan periodontal hastalık indeksi kullanılmıştır. Periodontal hastalık indeksi 3 komponentten oluşur (94).

- 1-Plak komponenti
- 2-Calculus komponenti
- 3-Gingival ve periodontal komponent

Ranfjord tarafından belirlenen 16, 21, 24, 36, 41, 44 numaralı dişler (Şekil- 8) Ranfjord dişleri olarak adlandırılır. Bu dişlerin bukkal, lingual ve interproksimal yüzeylerinin herbiri ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Önceden kaybedilmiş olan dişler yerine yedek diş kullanılmamıştır. Bu indeks sisteminde ataşman kaybı indirekt olarak değerlendirilebilmektedir. Bu özelliği nedeniyle periodontal durumu belirlemede etkili bir indeks yöntemidir (94).



Şekil- 8: Ramfjord dişleri

### 1. Plak Skoru

Hastaların Ramfjord dişleri ağız içi muayene ile görsel olarak değerlendirilmiştir. Plak skorunun değerlendirilmesinde kullanılan kriterler Tablo-9'da özetlenmiştir. Her bir diş için belirtilen kriter sonucuna göre puan verilmiştir. Eksik olan dişin yerine başka bir diş kullanılmamıştır. Plak skoru, toplam skorun değerlendirilen diş sayısına bölünmesiyle elde edilmiştir (94). Hastalar plak skoru  $<2$  ve  $\geq 2$  olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır.

Tablo- 9: Plak skorunun hesaplanmasında kullanılan kriterler

SKOR	KRİTER
0	Plak yok
1	Plak var ancak interproksimal, bukkal ve lingual yüzeylerin hepsinde yok.
2	Plak interproksimal, bukkal ve lingual yüzeylerin hepsinde var ancak bunların yarısından azını kapsıyor.
3	Plak interproksimal, bukkal ve lingual yüzeylerin hepsinde var ve yüzeylerin tamamını kapsıyor.

## 2. Calculus Skoru

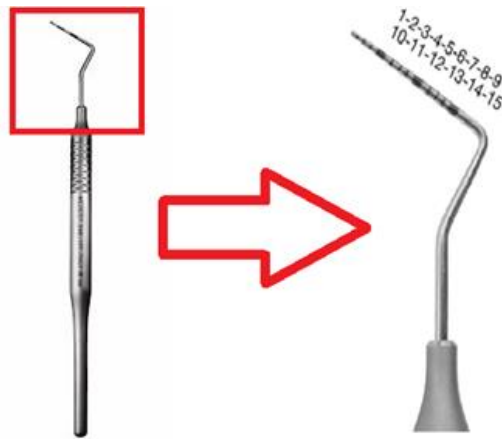
Hastaların Ramfjord dişleri ağız içi muayene ile görsel olarak değerlendirilmiştir. Calculus skorunun değerlendirilmesinde kullanılan kriterler Tablo-10'da özetlenmiştir. Her bir diş için belirtilen kriter sonucuna göre puan verilmiştir. Eksik olan dişin yerine başka bir diş kullanılmamıştır. Calculus skoru, toplam skorun değerlendirilen diş sayısına bölünmesiyle elde edilmiştir (94). Hastalar calculus skoru  $<2$  ve  $\geq 2$  olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır.

**Tablo- 10:** Calculus skorunun hesaplanmasında kullanılan kriterler

SKOR	KRİTER
0	Diş taşı yok
1	Supragingival diş taşı hafifçe dişeti sınırına uzanıyor ( $<1$ mm).
2	Orta yoğunlukta supragingival veya subgingival diş taşı veya sadece subgingival diş taşı var.
3	İleri yoğunlukta supragingival ve subgingival diş taşı var.

## 3. Periodontal Hastalık İndeksi

Değerlendirme önce görsel olarak yapılmış, ardından cep derinliği ölçülmüştür. cep derinliği ölçümü Medesy 548/4 CP15 marka periodontal prob (Şekil- 9) kullanılarak yapılmıştır.



**Şekil -9:** Medesy 548/4 CP15 marka periodontal prob

Ölçüme gingivanın değerlendirilmesi ile başlanmıştır. Değerlendirme öncesinde diş ve dişetleri hafifçe hava sıkılarak kurutulmuştur. Ardından ölçüm yapılacak dişe ait gingiva dokusundaki renk değişikliği, inflamatuvar görünüm ve derecesi ile ülserasyon varlığı değerlendirilmiştir. Periodontal probun yan tarafıyla hafifçe dişetine temas edilmesinin ardından kanama olup olmadığı gözlemlenmiştir. Ardından periodontal prob ile cep derinliği ölçümü yapılmıştır. Periodontal hastalık indeksi sisteminde 0-3 arası değerler periodontal hastalığın olmamasını veya gingivitis varlığını ifade eder. Ataşman kaybı derecesi 4-6 değerler arasındadır. Periodontal hastalık indeksinin hesaplanmasında kullanılan kriterler Tablo- 11’de gösterilmiştir. Ramfjord dişlerinin her birinde saptanan periodontal hastalık indeksi değerleri toplanır, incelenen diş sayısına bölünür. Böylelikle bireyin ortalama periodontal hastalık indeksi değeri bulunur (94). Samani ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan çalışma referans alınarak (95), hastalar periodontal hastalık indeksi 4’ün üzerinde ve 4’ün altında olanlar olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır.

**Tablo- 11:** Periodontal hastalık indeksinin hesaplanmasında kullanılan kriterler

Skor	Kriter
0	İnflamasyon yok
1	Diş etinin tamamını etkilemeyen hafif-orta dereceli inflamatuvar görünüm
2	Diş etinin tamamını etkileyen hafif-orta dereceli inflamatuvar görünüm
3	Belirgin kızarıklık ile kanama ve ülserasyona eğilim gösteren ciddi inflamatuvar görünüm
4	Herhangi bir yüzeyde sementoenamel bileşkenin apikaline uzanan ancak 3 mm’yi aşmayan cep derinliği olması
5	Herhangi bir yüzeyde sementoenamel bileşkenin apikaline uzanan ve 3-6 mm arasında olan cep derinliği olması
6	Herhangi bir yüzeyde sementoenamel bileşkenin apikaline uzanan ve 6 mm’yi aşan cep derinliği olması

### **İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın istatistiksel analizi, SPSS Version 24.0 programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) ile yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri; görsel (histogramlar, olasılık eğrileri) ve analitik metotlar (Kolmogorov-Smirnov's ve Shapiro- Wilk) kullanılarak değerlendirilmiş olup normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SS), normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (arası aralık) olarak, kategorik değişkenler ise yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Gruplar arası plak skoru, calculus skoru ve periodontal hastalık indeksi gibi nümerik değişkenlerin istatistiksel analizi Student t testi veya Mann Whitney U testi ile, kategorik değişkenlerin analizi Ki Kare veya Fisher exact testi ile yapılmıştır. Periodontal hastalık indeksi ile diğer nümerik değişkenler arasındaki korelasyon Pearson veya Spearman analizi ile değerlendirilmiştir. Periodontal hastalık indeksinin 22 üstü SYNTAX skoru olan diyabetik hastaları belirlemede bağımsız bir prediktör olup olmadığının tespiti lojistik regresyon analizi ile yapılmıştır. Univariate analizde p değeri  $<0.1$  ise, multivariate analizde  $<0.05$  ise anlamlı kabul edilmiştir. Periodontal hastalık indeksinin kestirim değerinin tespiti için ROC eğrisi kullanılmış olup ROC eğrisinin altında kalan alan 0.5 üzerinde ve p değeri  $<0.05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamıza dahil ettiğimiz stabil koroner arter hastalığına sahip ve diyabetik olan 127 hastanın yaş ortalaması  $58.3 \pm 7.9$  idi. Bu hastaların 76'sı (%59.8) erkek, 51'i (%40.2) kadın hastalardan oluşmaktaydı. Hastalar koroner anjiyografi sonrası hesaplanan SYNATX skoru, 22'nin üzerinde olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı. 22 üstü SYNTAX skoru 38 (%29.9) hastada saptandı. Tablo- 12'de iki gruba ait bazal demografik, laboratuvar ve ilaç kullanımına dair veriler gösterilmiştir. SYNTAX Skoru>22 olan grupta, SYNTAX Skoru≤22 olan gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek oranda erkek ( $p=0.013$ ), sigara kullanan ( $p=0.015$ ), hipertansif ( $p=0.018$ ) ve hiperlipidemik ( $p=0.023$ ) hasta saptanmıştır. Ayrıca SYNTAX Skoru>22 olan grupta nötrofil ( $p=0.021$ ) ve C reaktif protein ( $p<0.001$ ) düzeylerinin de anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. İlaç kullanımı iki grup arasında fark göstermemiştir.

**Tablo- 12:** Stabil koroner arter hastalığı olan diyabetik hastaların SYNTAX skorlarına göre demografik, laboratuvar ve ilaç kullanım özellikleri

	Total (N=127)	SYNTAX Skoru≤22 (n=89)	SYNTAX Skoru>22 (n=38)	P değeri
Yaş, yıl	$58.33 \pm 7.87$	$58.30 \pm 8.08$	$58.39 \pm 7.44$	0.952
Cinsiyet (erkek), n (%)	76 (59.8)	47 (53.3)	29 (76.3)	<b>0.013</b>
VKİ, $\text{kg/m}^2$	$30.07 \pm 3.15$	$29.92 \pm 3.17$	$30.40 \pm 3.12$	0.432
Sigara, n (%)	56 (41.1)	33 (37.1)	23 (60.5)	<b>0.015</b>
HT, n (%)	77 (60.6)	48 (53.9)	29 (76.3)	<b>0.018</b>
HL, n (%)	64 (50.4)	39 (43.8)	25 (65.8)	<b>0.023</b>
S. Tansiyon, mmHg	$133.14 \pm 11.87$	$133.74 \pm 12.43$	$131.74 \pm 10.43$	0.385
D. Tansiyon, mmHg	$82.83 \pm 9.19$	$82.69 \pm 9.91$	$83.16 \pm 7.32$	0.792
Beta Bloker, n (%)	32 (25.2)	20 (22.5)	12 (31.6)	0.279
ACEi-ARB, n (%)	64 (50.4)	47 (52.8)	17 (44.7)	0.405

Statin, n (%)	48 (37.8)	30 (33.7)	18 (47.4)	0.146
KKB, n (%)	28 (22.0)	18 (20.2)	10 (26.3)	0.448
OAD, n (%)	118 (92.9)	84 (94.4)	34 (89.5)	0.450
İnsülin, n (%)	24 (18.9)	14 (15.7)	10 (26.3)	0.163
Glukoz, mg/dL	154 (134-191)	151 (132-184.5)	170.5 (140-207)	0.085
Kreatinin, mg/dL	0.81±0.27	0.81±0.30	0.82±0.19	0.907
T. Kolesterol, mg/dL	185.6±40.1	184.8±40.7	187.4±39.3	0.740
LDL, mg/dL	109±37.7	106.9±38.3	113.8±36.5	0.352
HDL, mg/dL	43.5±11.9	44.2±12.3	41.8±10.8	0.296
TG, mg/dL	150 (116-195)	150 (117-207)	147 (115-184)	0.796
Hemoglobin, g/dL	13.64±1.55	13.54±1.51	13.87±1.61	0.271
WBC, 10 <sup>3</sup> /uL	8.57±2.02	8.6±2.14	8.49±1.75	0.780
Nötrofil, 10 <sup>3</sup> /uL	4.89±1.21	4.72±1.21	5.26±1.14	<b>0.021</b>
Lenfosit, 10 <sup>3</sup> /uL	2.54±0.81	2.52±0.81	2.60±0.83	0.626
CRP, mg/L	5.0 (3.0-11.0)	4.0 (2.0-8.0)	11.5 (4.0-16.0)	<b>&lt;0.001</b>

VKİ: Vücut kitle indeksi, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, S: Sistolik, D: Diyastolik, ACEi: Anjiyotensit dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, KKB: Kalsiyum kanal blokeri, OAD: Oral anti diyabetik, T: Total, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserit, WBC: Beyaz kan hücresi, CRP: C reaktif protein

Tablo- 13'te iki gruba dair bazı ekokardiyografik parametreler ile periodontal hastalık indeksi, plak skoru ve calculus skoru verileri gösterilmiştir. SYNTAX Skoru>22 olan grupta daha düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (p=0.037) ve anlamlı düzeyde daha yüksek periodontal hastalık indeksi (p<0.001), plak skoru (p<0.001) ve calculus skoru (p<0.001) saptanmıştır.

**Tablo- 13:** Stabil koroner arter hastalığı olan diyabetik hastaların SYNTAX skorlarına göre bazı ekokardiyografik parametreler ve dental indeksler açısından karşılaştırılması

	Total (N=127)	SYNTAX Skoru≤22 (n=89)	SYNTAX Skoru>22 (n=38)	P değeri
LVEF, %	60 (57-65)	60 (58-65)	60 (53-60)	<b>0.037</b>
LVED çapı, mL	47.5±4.5	47.3±4.5	47.7±4.6	0.641
LVES çapı, mL	30.6±5.3	30.3±5.3	31.3±5.1	0.296
LA çapı, mL	37.0±4.8	37.3±4.9	36.2±4.5	0.237
LVDD, n (%)	53 (41.7)	36 (40.4)	17 (44.7)	0.654
Periodontal İndeks	3.31±1.70	2.57±1.42	5.05±0.78	<b>&lt;0.001</b>
Plak İndeksi	2.01±0.87	1.77±0.85	2.58±0.65	<b>&lt;0.001</b>
Gingival İndeks	1.48±0.89	1.21±0.82	2.12±0.71	<b>&lt;0.001</b>

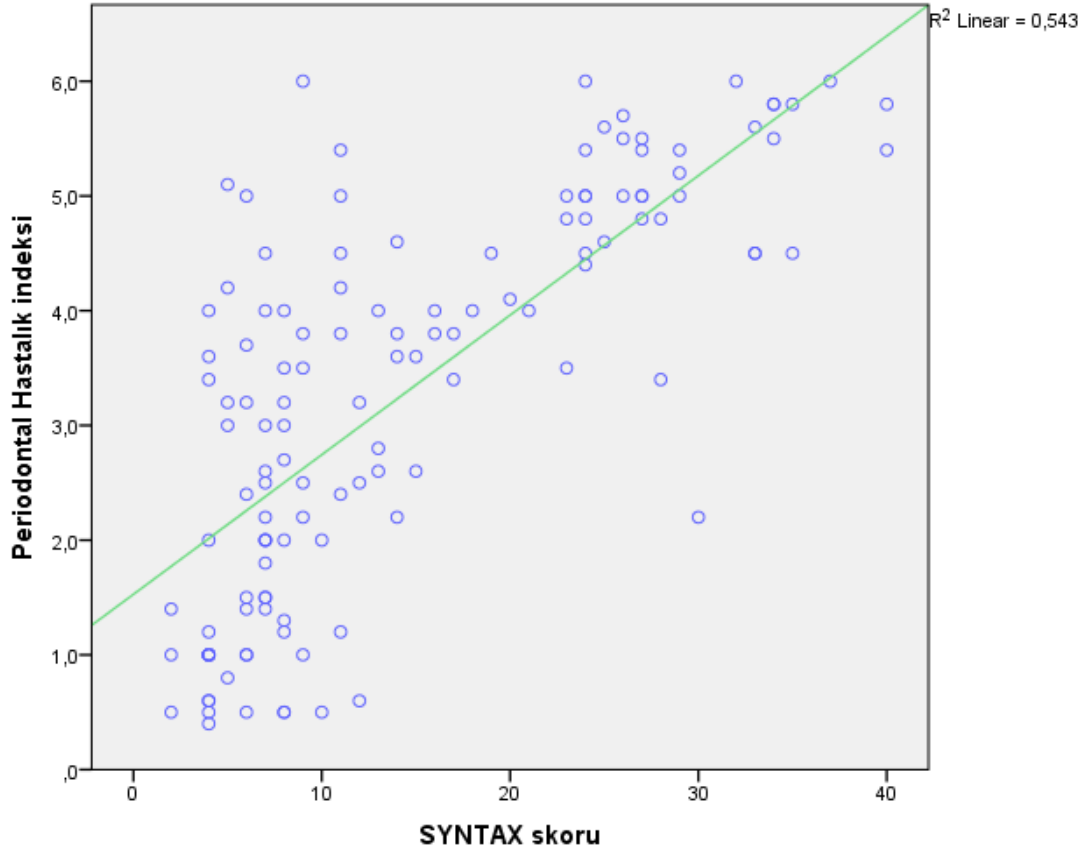
LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVED: Sol ventrikül diyastol sonu, LVES: Sol ventrikül sistol sonu, LA: Sol atriyum, LVDD:Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon

Periodontal hastalık indeksi, plak skoru ve calculus skorunun diğer değişkenler ile olan korelasyonu Tablo- 14'te gösterilmiştir. Periodontal hastalık indeksinin, vücut kitle indeksi ( $r=0.182$ ,  $p=0.041$ ) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ( $r=-0.208$ ,  $p=0.019$ ) ile çok zayıf, nötrofil düzeyi ( $r=0.295$ ,  $p=0.001$ ) ve C reaktif protein düzeyi ( $r=0.462$ ,  $p<0.001$ ) ile zayıf ama anlamlı korelasyona sahip olduğu saptanmıştır. Plak skoru C reaktif protein düzeyi ile çok zayıf anlamlı korelasyon göstermiştir. Calculus skoru ise hemoglobin düzeyi ( $r=0.242$ ,  $p=0.006$ ) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ( $r=-0.220$ ,  $p=0.013$ ) ile çok zayıf, nötrofil düzeyi ( $r=0.255$ ,  $p=0.004$ ) ve C reaktif protein düzeyi ( $r=0.264$ ,  $p=0.003$ ) ile zayıf ama anlamlı korelasyon göstermiştir. Bunlara ek olarak periodontal hastalık indeksi, plak skoru ve calculus skorunun üçünün de SYNTAX skoru ile anlamlı korelasyona sahip olduğu tespit edilmiş olup ( $p<0.001$ ), periodontal hastalık indeksi yüksek ( $r=0.737$ ) (şekil 1), calculus skoru orta ( $r=0.523$ ), plak skoru zayıf ( $r=0.473$ ) korelasyona sahip olarak saptanmıştır.

**Tablo- 14:** Periodontal hastalık indeksi, Plak Skoru ve Calculus Skorunun diğer değişkenler ile olan korelasyonu

	Periodontal Hastalık İndeksi		Plak Skoru		Calculus Skoru	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	0.128	0.151	0.029	0.746	-0.055	0.538
VKİ	0.182	<b>0.041</b>	0.099	0.268	0.065	0.468
Sistolik Kan Basıncı	0.058	0.518	0.052	0.561	0.016	0.858
Diastolik Kan Basıncı	0.117	0.189	0.081	0.368	0.027	0.763
Glukoz	0.151	0.090	0.166	0.062	0.163	0.066
Kreatinin	0.021	0.812	0.076	0.398	0.081	0.367
T. Kolesterol	-0.155	0.083	-0.118	0.186	-0.138	0.123
LDL	-0.108	0.226	-0.116	0.196	-0.128	0.151
HDL	-0.093	0.299	-0.085	0.341	-0.141	0.114
TG	-0.093	0.296	-0.015	0.868	0.011	0.906
Hemoglobin	0.100	0.261	0.105	0.239	0.242	<b>0.006</b>
WBC	-0.005	0.957	-0.010	0.907	0.036	0.689
Nötrofil	0.295	<b>0.001</b>	0.139	0.120	0.255	<b>0.004</b>
Lenfosit	-0.001	0.991	0.014	0.875	0.027	0.762
CRP	0.462	<b>&lt;0.001</b>	0.205	<b>0.021</b>	0.264	<b>0.003</b>
LVEF	-0.208	<b>0.019</b>	-0.117	0.190	-0.220	<b>0.013</b>
LVED çapı	-0.003	0.972	-0.006	0.943	0.087	0.328
LVES çapı	0.088	0.326	-0.009	0.924	0.076	0.395
LA çapı	-0.063	0.482	-0.128	0.153	0.066	0.467
SYNTAX Skoru	0.737	<b>&lt;0.001</b>	0.473	<b>&lt;0.001</b>	0.523	<b>&lt;0.001</b>

VKİ: Vücut kitle indeksi, S: Sistolik, D: Diastolik, T: Total, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserit, WBC: Beyaz kan hücresi, CRP: C reaktif protein, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVED: Sol ventrikül diastol sonu, LVES: Sol ventrikül sistol sonu, LA: Sol atriyum



**Şekil- 10:** Periodontal Hastalık İndeksi, SYNTAX skoru arasındaki korelasyon grafiği

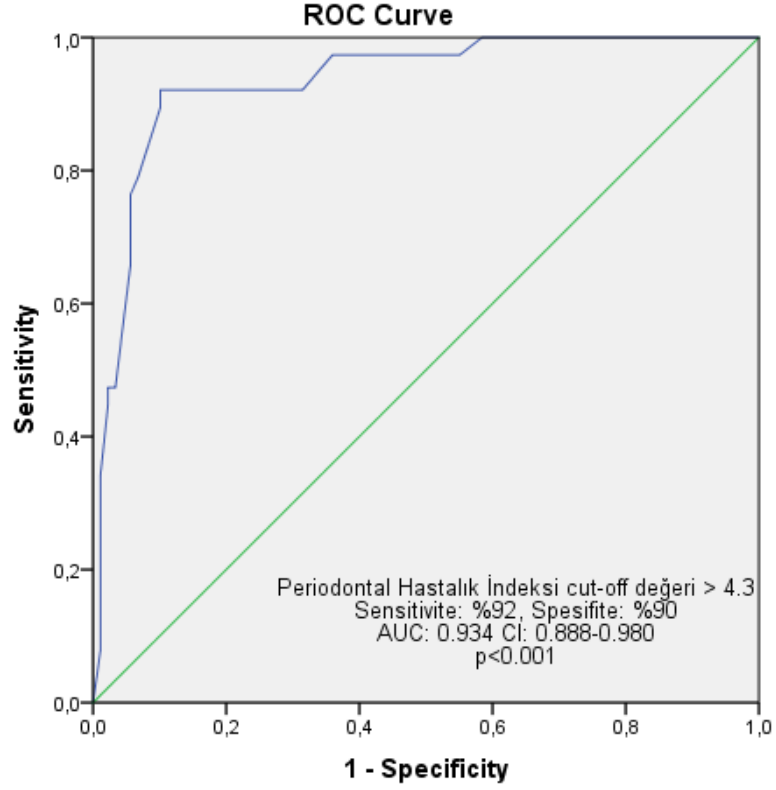
Diyabetik hastalarda 22 üstü SYNTAX skorunu öngördüren değişkenleri saptamak amacıyla öncelikle univariate lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Erkek cinsiyet ( $p=0.015$ ), sigara kullanımı ( $p=0.016$ ), hipertansiyon varlığı ( $p=0.020$ ), hiperlipidemi varlığı ( $0.006$ ), nötrofil düzeyi ( $p=0.024$ ), C reaktif protein düzeyi ( $p<0.001$ ), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ( $p=0.070$ ), periodontal hastalık indeksi ( $p<0.001$ ), plak skoru ( $p<0.001$ ) ve calculus skoru ( $p<0.001$ ) anlamlılık düzeyine ulaşan değişkenler olarak saptanmıştır. Bu değişkenler kullanılarak bir model oluşturuldu ve multivariate regresyon analizi yapılmıştır. Modele SYNTAX skoru ile en iyi korelasyona sahip olan periodontal indeks dahil edilirken plak skoru ve calculus skoru dahil edilmemiştir. Analiz sonucunda erkek cinsiyet [ $p=0.043$ , OR (%95 CI) = 5.263 (1.051-26.370)], hipertansiyon [ $p=0.034$ , OR (%95 CI) = 6.489 (1.154-36.481)] ve periodontal hastalık indeksi [ $p<0.001$ , OR (%95 CI) = 8.169 (3.107-21.479)] 22 üstü SYNTAX skoru için bağımsız öngördürücüler olarak tespit edilmiştir (Tablo- 15).

**Tablo- 15:** 22 üstü SYNTAX skoru varlığının öngördürücülüğünü tespit etmek için yapılan univariate ve multivariate regresyon analizi

	Univariate Analiz		Multivariate Analiz	
	OR (CI %95)	P	OR (CI %95)	P
Yaş	1.001 (0.954-1.051)	0.952		
Cinsiyet (erkek)	2.879 (1.224-6.776)	<b>0.015</b>	5.263 (1.051-26.370)	<b>0.043</b>
VKİ	1.050 (0.930-1.186)	0.429		
Sigara	2.602 (1.193-5.675)	<b>0.016</b>	1.483 (0.338-6.509)	0.601
HT	2.752 (1.169-6.479)	<b>0.020</b>	6.489 (1.154-36.481)	<b>0.034</b>
HL	2.465 (1.119-5.434)	<b>0.025</b>	2.091 (0.396-11.033)	0.385
S. Tansiyon	0.985 (0.953-1.019)	0.383		
D. Tansiyon	1.006 (0.965-1.048)	0.790		
Glukoz	1.005 (0.999-1.011)	0.133		
Kreatinin	1.088 (0.270-4.392)	0.906		
T. Kolesterol	1.002 (0.992-1.011)	0.737		
LDL	1.005 (0.995-1.015)	0.351		
HDL	0.981 (0.948-1.017)	0.297		
TG	1.000 (0.996-1.004)	0.940		
Hemoglobin	1.155 (0.894-1.493)	0.270		
WBC	0.973 (0.805-1.177)	0.778		
Nötrofil	1.469 (1.051-2.053)	<b>0.024</b>	1.308 (0.560-3.056)	0.535
Lenfosit	1.124 (0.705-1.792)	0.623		
CRP	1.170 (1.087-1.259)	<b>&lt;0.001</b>	1.013 (0.899-1.142)	0.830
LVEF	0.949 (0.897-1.004)	<b>0.070</b>	0.963 (0.870-1.064)	0.457
LVED çapı	1.020 (0.938-1.109)	0.638		
LVES çapı	1.038 (0.968-1.114)	0.298		
LA çapı	0.950 (0.872-1.034)	0.237		
LVDD	1.192 (0.554-2.566)	0.654		
Periodontal Hastalık İndeksi	7.207 (3.417-15.201)	<b>&lt;0.001</b>	8.169 (3.107-21.479)	<b>&lt;0.001</b>
Plak Skoru	3.705 (2.066-6.643)	<b>&lt;0.001</b>		
Calculus Skoru	3.892 (2.233-6.783)	<b>&lt;0.001</b>		

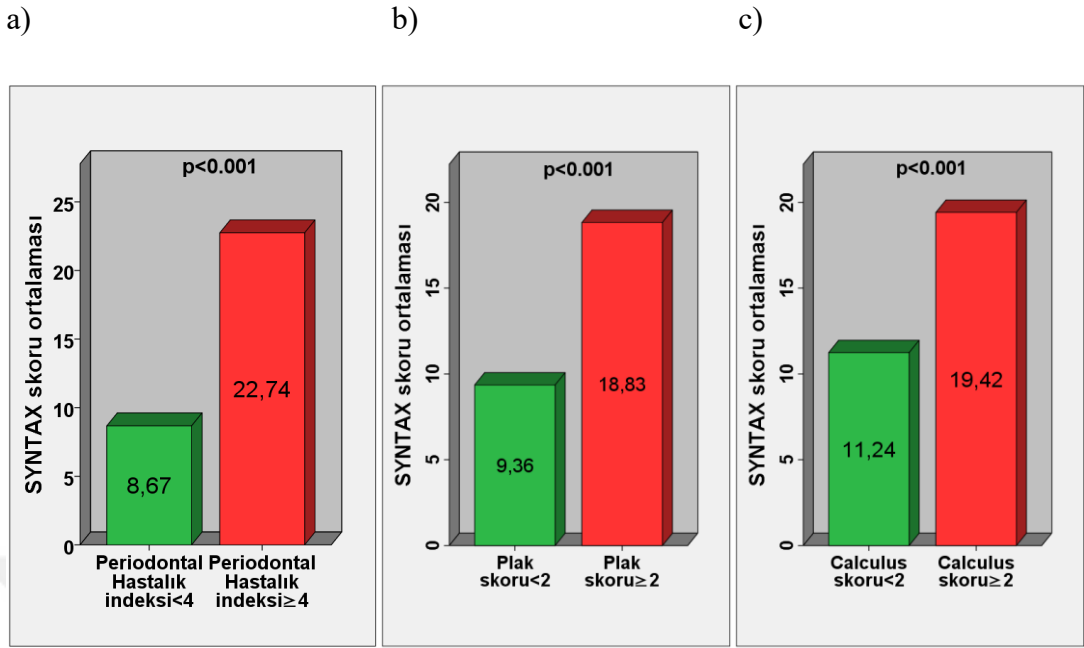
VKİ: Vücut kitle indeksi, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, S: Sistolik, D: Diyastolik, T: Total, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserit, WBC: Beyaz kan hücresi, CRP: C reaktif protein, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVED: Sol ventrikül diyastol sonu, LVES: Sol ventrikül sistol sonu, LA: Sol atriyum, LVDD: Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu

Şekil- 11' de 22 üstü SYNTAX skoru için periodontal hastalık indeksinin kestirim değerinin hesaplandığı ROC eğrisi görülmektedir. Bu analize göre periodontal hastalık indeksi 4.3 değerinde %92 sensitivite ve %90 spesifite ile 22 üstü SYNTAX skorunu tespit edebilmektedir [ $p < 0.001$ , AUC (95% CI) = 0.934 (0.888-0.980)].



**Şekil- 11:** 22 üstü SYNTAX skoru için Periodontal Hastalık İndeksi ROC eğrisi (Mavi çizgi periodontal indeks, yeşil çizgi referans çizgisi)

Periodontal hastalık indeksi, plak skoru ve calculus skorunun standart kestirim değerlerine göre hastalar ayrı ayrı iki gruba ayrılarak gruplar arası SYNTAX skorları karşılaştırılmıştır (Şekil- 12). Periodontal hastalık indeksi, plak skoru ve calculus skorunun üçü için de standart kestirim değeri üstü olan grupta anlamlı düzeyde daha yüksek SYNTAX skoru saptanmıştır.



**Şekil- 12:** Periodontal Hastalık İndeksi (a), Plak Skoru (b) ve Calculus Skoru(c) standart kestirim değerlerine göre SYNTAX skoru karşılaştırması

## TARTIŞMA

Çalışmamız sonucunda dental değerlendirme ölçütlerinden periodontal hastalık indeksi, plak skoru ve calculus skorunun, 22 üzeri SYNTAX skoru ile ilişkili olduğu, periodontal hastalık indeksinin >22 SYNTAX skorunun bağımsız bir öngördürücüsü olduğu saptanmıştır.

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), tüm Dünya’da ve Türkiye’de morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olarak bilinmektedir. Bu hastalık grubunda koroner arter hastalığı (KAH) en fazla mortaliteye sebep olan hastalık olarak ön plana çıkmaktadır (96). Özellikle ülkemizde 45-74 yaş aralığında KAH’a bağlı ölümler bin-kişi yılında erkeklerde 7.64, kadınlarda 3.84 olarak tespit edilmiş ve bunun bütün Avrupa’daki en yüksek sonuçlar olduğu belirlenmiştir (29). KAH oluşumunda temel mekanizma aterosklerozdur. Ateroskleroz gelişiminde ise inflamasyon önemli yer tutar (97). Bu durum KAH ile diğer inflamatuvar hastalıklar arasında bir ilişki olabileceği düşüncesini oluşturmaktadır. Periodontal hastalıklar (PH) da ateroskleroza benzer olarak inflamatuvar süreç sonrasında meydana gelen hastalıklardır (50). Üstelik PH’nin sistemik inflamasyonu tetikleyerek diğer inflamatuvar hastalıkların gelişimine de katkıda bulunduğu bazı çalışmalar ile gösterilmiştir (67, 98). Ancak KAH ile PH arasında daha önce yapılan çalışmalarda tutarsız sonuçların elde edilmesi bu iki hastalık ilişkisini açıklamada daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Çalışmamız KAH ile PH arasındaki ilişkiyi göstermek ve bu ilişkinin önemini vurgulamak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmada her iki hastalık grubu için de önemli bir risk faktörü olan ve toplumda sıklığı giderek artarak bir toplum sağlığı problemi haline gelen diyabetik hastalar değerlendirilmiştir. Özellikle daha önce bu konuda yapılan çalışmaların aksine, toplumda sıklığı ve önemi artan üstelik hem KAH hem de PH için önemli bir risk faktörü olan DM’ye sahip hastaların değerlendirilmesinin gerçek yaşam verilerine daha uygun olabileceği düşünülmüştür. Epidemiyolojik çalışmalar DM’nin PH için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (23). Özellikle kötü glisemik kontrolün olduğu hastalarda periodontal hastalığın daha sık görüldüğü ve alveoler kemik kaybının fazla olduğu gösterilmiştir (99, 100). Diyabetik

hastalarda periodontal hastalık sıklığını ve ciddiyetini artıran birçok faktör mevcuttur. Bunlar arasında, artmış oksidatif stres, değişmiş polimorfonükleer lökosit fonksiyonları, immün cevaptaki değişimler, LDL seviyelerinde artışa bağlı ateroskleroz oluşumu, periodontal ligamentin kollajeni ve dişeti kapillerlerinde AGE birikimi sayılabilir (101).

DM ile KAH arasındaki ilişki ise herhangi bir şüpheye yer vermeden kanıtlanmış bir durumdur. Öyle ki DM, koroner arter hastalığı için bir risk faktörü değil de kardiyovasküler bir hastalık olarak değerlendirilmeye başlanmıştır (102). WHO'ya göre DM prevalansının 1980 yılında %4.7 iken 2014 yılında %8.5'e ulaştığı görülmüştür. Aynı zamanda 1980 yılında 108 milyon diyabet hastanın olduğu düşünülürken 2014 yılında bu sayı 422 milyona ulaşmıştır (103). DM, körlük, miyokard infarktüsü, inme, alt ekstremitte amputasyonları ve böbrek yetersizliğinin en önemli sebebidir (103). 2030 yılında DM'nin tüm mortalite sebepleri arasında 7.sıraya yükseleceği öngörülmektedir (103). Ülkemizde de TURDEP çalışmalarının verileri ışığında 1998 yılına göre 2010 yılında DM prevalansının %90 arttığı ve bu artışın önümüzdeki yıllarda da artarak devam edeceği tahmin edilmektedir (5, 6). Bunlardan yola çıkarak gelecekte klinik pratikte karşılaşacağımız diyabetik hastaların sayısının artacağı söylenebilir. Böylesine önemli bir toplumsal sağlık probleminin yaratacağı uzun dönemli komplikasyonları önlemek, diyabetik hastaların karşılaştığı morbidite ve mortalite durumlarını azaltmak açısından çok önemli bir adım olacaktır. Özellikle de DM'nin makrovasküler komplikasyonlarının erken tanısını sağlayacak yeni parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu açıdan bakıldığında dental değerlendirmenin diyabetik hastalarda başvurulacak bir değerlendirme metodu olabileceği ve makrovasküler hastalığı göstermede bir yöntem olarak kullanılabileceği düşünülebilir.

Groves ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan bir çalışmada tip 1 DM'si olan ve diyabeti olmayan hastalarda periodontal hastalığın koroner arter kalsiyum skoru ile ilişkisi ve bu hastalarda kalsiyum skorunun progresyonu incelenmiştir. Toplam incelenen 1021 hastanın 473'ünün tip 1 DM olduğu çalışma sonucunda bu hastalarda periodontal hastalığın koroner arter kalsiyum skoru ile ilişkili olduğu saptanmıştır ( $p<0.001$ ) (104). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da diyabetik hastalarda periodontal hastalığın koroner arter hastalığı yaygınlığı ile ilişkili olduğu, hatta periodontal hastalık ciddiyetini gösteren periodontal hastalık indeksinin koroner

arter hastalığı yaygınlığını öngördürebilecek bir parametre olduğu belirlenmiştir. Üstelik Groves ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada periodontal hastalık düzeyi hasta beyanı ile değerlendirilirken çalışmamızda periodontal değerlendirme klinik ölçütler ile yapılmıştır. Buna ek olarak koroner arter kalsiyum skoru ile değil koroner arter hastalığının kesin tanı yöntemi olan koroner anjiyografi ile hastaların değerlendirilmiş olması çalışmamızın gücünü artırmaktadır. Sonuç olarak her iki çalışma da diyabetik hastalarda periodontal hastalığın koroner arter hastalığı ile anlamlı bir korelasyona sahip olduğu bulgusuna ulaşmıştır.

Periodontal hastalığın klinik parametrelerle değerlendirildiği çalışmaların klinik pratiğe yansımalarının daha olumlu olacağı söylenebilir. Zanella ve arkadaşları tarafından yapılan ve 195 hastanın değerlendirildiği çalışmada koroner arter hastalığı ile periodontal hastalık ve diş kaybı arasındaki ilişki incelenmiştir. Koroner arter hastalığı koroner anjiyografi sonucunda belirlenmiş ve bu hastalar koroner arter hastalığının derecesine göre 3 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar koroner arterlerde darlık olmaması, koroner arterlerde %50'nin üzerinde darlık olması ve %50'nin altında darlık olması şeklinde belirlenmiştir. Çalışmada herhangi bir koroner arter hastalığı yaygınlık skoru kullanılmamıştır. Periodontal değerlendirmede ise klinik ataşman kaybı, cep derinliği ve diş kaybı incelenmiştir. Çalışma sonucunda diş kaybı ile koroner arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki saptansa da ( $p<0.05$ ) diğer periodontal parametreler ile KAH arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir. Bununla birlikte çalışmada CRP düzeyleri her iki hastalıkla da ilişkili bulunmuştur (105). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ile bu çalışmadaki verilerin uyumlu olmaması çalışmaların metodolojik özellikleri ile açıklanabilir. Öyle ki çalışmamızda kullandığımız hasta grubu olan diyabetik hastalarda hem periodontal hastalıkların hem de koroner arter hastalığının sık görüldüğü bilinmektedir. Preshaw ve arkadaşları tarafından çalışmada DM ile PH arasında iki yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiş, aynı zamanda DM'nin PH hastalık ciddiyetine katkısı olduğu bildirilmiştir (119). Bu açıdan bakıldığında özellikle diyabetik hastalarda periodontal hastalığın koroner arter hastalığı ile ilişki olduğu çalışmamız verileri ışığında söylenebilir.

Fayun Xu ve arkadaşları tarafından 1988-1994 yıllarında sürdürülmüş NHANES-III çalışması verileri ışığında yapılan bir çalışmada periodontal hastalık ile kardiyovasküler olaylara bağlı ve tüm nedenlere bağlı mortalite ilişkisi incelenmiştir.

Bu çalışma kapsamında 30 yaş ve üzerinde toplam 10,849 birey değerlendirilmiştir. Bu bireylerin 2006 yılına dek olan mortalite kayıtları incelemeye alınmıştır ve toplam 18 yıllık takip sonucunda mortalite verileri değerlendirilmiştir. Çalışmada periodontal hastalık durumu, “periodontal hastalığın olmaması”, “hafif periodontal hastalık” ve “ciddi periodontal hastalık” olarak gruplandırılmış ve bu gruplandırmada klinik ataşman kaybı ile cep derinliği ölçümü esas alınmıştır. Çalışma takip sürecinde gerçekleşen 2894 ölümün 1225’inin kardiyovasküler olaylara bağlı olduğu görülmüş ve 30-64 yaşları arasındaki hastalarda ciddi periodontal hastalık düzeyinin mortalite ile anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Aynı çalışmadaki Cox regresyon analizinde erkek hastalarda periodontal hastalık ciddiyetinin kardiyovasküler mortalitede öngördürücü bir faktör olarak görülmüştür [ $p < 0.001$ , HR (%95 CI) = 2.13 (1.37–3.31)]. Bu kapsamda çalışma sonucunda ciddi periodontal hastalığın kardiyovasküler mortaliteyi arttığı sonucuna varılmıştır (106). Kardiyovasküler olaylara bağlı mortalitede en çok payı olan hastalık koroner arter hastalığıdır. Bu bağlamda yaklaşık 18 yıllık takibin yapıldığı ve çok geniş bir hasta grubunun incelendiği bu çalışma bize periodontal hastalık ciddiyetinin koroner arter hastalığına bağlı mortalite riskini artırdığı sonucunu vermektedir. Ancak söz konusu mortalite ilişkisinin teorik alt yapısını açıklayacak bir veri yoktur. Bu nedenle çalışmamız verileri periodontal hastalık ciddiyeti ve koroner arter hastalığı yaygınlığı ilişkisini göstererek duruma ışık tutabilecektir.

İnflamasyon markırları ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki birçok çalışma ile gösterilmiştir (113, 114). Danesh ve arkadaşları tarafından çalışmada CRP’nin koroner arter hastalığını predikte eden bir faktör olduğu gösterilmiştir (115). Aynı şekilde periodontal hastalığın inflamatuvar parametreler ile ilişkisi bilinmektedir (116, 117). Salzberg ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ciddi periodontal hastalığa sahip bireylerde CRP seviyelerinin yüksek saptandığı görülmüştür (116). Çalışmamızda yaygın koroner arter hastalığı gösteren SYNTAX skorunun 22’nin üzerinde olduğu hastalarda literatür ile uyumlu olarak CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Bununla birlikte inflamasyon derecesinin gösterilmesinde klinik pratikte sıklıkla kullanılan CRP düzeyleri çalışmamızdaki univariate regresyon analizinde KAH’ı öngördüren bir değişken olarak saptanmıştır ( $p < 0.001$ ).

Bazı kesitsel çalışmalar, tıpkı KAH'ta olduğu gibi periodontal hastalığın da CRP, fibrinojen gibi sistemik inflamasyon markırları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (58, 108, 109). Çalışmamızda periodontal hastalık değerlendirilmesinde kullanılan periodontal hastalık indeksinin CRP düzeyi ( $r=0.462$ ,  $p<0.001$ ) ile zayıf ama anlamlı korelasyona sahip olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak periodontal tedavi sonucunda inflamatuvar parametrelerin düşüşünü gösteren çalışmalar da mevcuttur (110). Son dönemde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada çıkan sonuca göre periodontal hastalığın tedavisi sonucunda endotelial disfonksiyonun azaldığı gösterilmiştir. Tonetti ve arkadaşları tarafından yapılan bu randomize kontrollü çalışmada ciddi periodontal hastalığa sahip 120 hasta incelenmiştir. Bu hastalar standart periodontal bakım yapılanlar ile yoğun periodontal tedavi uygulananlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Tedavi sonrası 24. saatte brakial arterden akım aracılı dilatasyon ölçümü yapılarak endotelial disfonksiyon derecesi belirlenmiştir. Buna göre akım aracılı dilatasyon yoğun periodontal tedavi uygulanan hastalarda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ( $p=0.002$ ) (110). Bu çalışma sonucunda yoğun periodontal tedavinin erken dönemde endotelial disfonksiyon üzerinde olumlu etkiler yaptığı sonucu çıkarılmıştır. Endotelial disfonksiyon koroner arter hastalığı patogenezinin erken mekanizmalarından birisidir (111). Aynı şekilde aterosklerozun ilerlemesinde de endotelial disfonksiyon önemli bir rol oynar. Bu çalışmada endotelial disfonksiyon gibi ateroskleroz ve koroner arter hastalığı açısından daha erken etkili bir parametre kullanılırken bizim çalışmamızda aterosklerozun ileri evresi ve meydana gelen koroner arter hastalığı durumu değerlendirilmiştir. Sonuçta endotelial disfonksiyon ile başlayan sürecin yaygın koroner arter hastalığıyla devam etmesine kadarki progresinde periodontal hastalığın etkili bir faktör olduğu karşımıza çıkmaktadır. Bütün bu bulgulara ek olarak Kozarov ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada insan ateromlarından periodontal patojenler ve bu bakterilere ait DNA materyalleri izole edilmiştir (112). Bu durum periodontal hastalığın moleküler düzeyden itibaren kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olabileceğine dair bir fikir vermektedir. Çalışmamız bu fikirden yola çıkarak periodontal hastalığın koroner arter hastalığının erken tanısında kullanılabilir bir değerlendirme yöntemi olabileceği konusunu araştırmak için yapılmıştır. Üstelik her geçen yıl sıklığı artan ve bir toplumsal sağlık problemi olan diyabetik hastalar bu çalışmadan yararlanarak klinik pratikte

uygulanabilir bir sonuç almaya çalışılmıştır. Elde ettiğimiz bulgular önceki çalışmalarını desteklemekle birlikte farklı klinik parametrelerin de iki hastalık arasındaki ilişkiyi göstermede faydalı olabileceği sonucuna varmıştır.

J. Yang ve arkadaşları tarafından yapılan ve Çin popülasyonunda KAH ile PH ciddiyeti arasındaki ilişki araştıran bir çalışmada toplam 115 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada KAH ciddiyetini belirlemede Gensini skoru kullanılırken, periodontal hastalık ciddiyeti Armitage sınıflaması ile belirlenmiştir. Klinik ataşman kaybı, cep derinliği, kanama indeksi, calculus indeksi ve plak indeksi dental değerlendirmede kullanılan parametreler olmuştur. Bu çalışma sonucunda Gensini skoru ile belirlenen yaygın koroner arter hastalığı ile ciddi periodontal hastalık arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Bu çalışmadaki multivariable regresyon analizinde ise cep derinliği ile plak indeksi Gensini skorunu öngördürücü parametreler olarak saptanmıştır (118). Benzer şekilde bizim çalışmamız sonucunda da koroner arter hastalığı yaygınlığı ile periodontal hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı veriler elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda Armitage yöntemi değil Ramfjord tarafından tanımlanan periodontal hastalık indeksi kullanılmıştır. Periodontal değerlendirmede hangi yöntemin daha başarılı olduğuyla ilgili kesin bir konsensüs bulunmamaktadır. KAH yaygınlığını değerlendirmek için çalışmamızda Gensini skoru değil SYNTAX skoru kullanılmıştır. Gensini skoru dünyada kabul görmüş ve koroner arterlerdeki aterosklerotik plak yükünü değerlendirilen bir skorlama sistemidir (45). Buna karşın SYNTAX skoru son yıllarda oldukça popüler ve sık kullanılan bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. SYNTAX skorunda her koroner arter lezyonu karakteristik özellikleri ile detaylı biçimde değerlendirilmekte ve KAH ciddiyetini birçok yönden incelenmektedir. Buna ek olarak SYNTAX skoru kardiyak açıdan prognozu öngördürücü özelliğe de sahiptir (46). Bu nedenle ki son yıllarda kılavuzlarda kendine sıkça yer bulmuş ve koroner arter hastalarının tedavisinde önemli bir yol gösterici olarak kullanılmaya devam etmektedir (46, 49).

## SONUÇ

Periodontal hastalık ciddiyeti ve çalışmamızda bu ciddiyeti değerlendirmek için kullandığımız parametreler olan periodontal hastalık indeksi, plak skoru ve calculus skorunun diyabetik hastalarda SYNTAX skoru ile belirlenen koroner arter hastalığı yaygınlığını belirlemede birer faktör olabileceği saptanmıştır. Bu dental parametreler içinde periodontal hastalık indeksi koroner arter hastalığı yaygınlık ve ciddiyetini belirlemede bağımsız bir öngördürücü olarak saptanmıştır.

### **Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Çalışmamızda periodontal hastalığa sahip bireylerin eğitim düzeyi, diş bakımı ve düzenli diş hekimi kontrolü gibi periodontal hastalıkla ilişkili olabilecek durumlar demografik değerlendirmelere dahil edilmemiştir. Bununla birlikte daha önceki çalışmalar sonucunda KAH ile ilişkili bulunan diş kaybı derecesi çalışmamız dahilinde değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda dental değerlendirme tek hekim tarafından yapılmış, gözlemciler arası uyum ve değişkenlik düzeyinin dental değerlendirmede yer almamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, et al. Periodontitis and diabetes: A two-way relationship. *Diabetologia* 2012; 55:21-312.
2. Malthaner SC, et al. Investigation of the association between angiographically defined coronary artery disease and periodontal disease. *J Periodontol* 2002; 73:1169-76.
3. TEMD Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2018
4. World Health Organization Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and İntermiate Hyperglycemia
5. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-1556.
6. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. TURDEPII Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169- 180
7. American diabetes association. Standarts of medical care in diabetes2012. *Diabetes Care* 2012; 35(Suppl):11-63
8. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35(Suppl 1):64-71
9. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010; 33:562–568
10. Foster, D.W. Diabetes Mellitus. In: Harrison's Principle of Internal Medicine. USA: McGraw-Hill Companies bs., 1998;14(2): 2060-2080.
11. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to allcause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(10): 1066.
12. Braunwald E, Fauci A, Kasper DL, Hauser SL, Longo, DL, Jameson JL. Diabetes Mellitus. (Ed. Y. Sagliker). 15. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, 2004;2: s2109-2138.
13. 30. Altuntaş, Y. Diyabetin Akut Metabolik Komplikasyonları. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology*, 2003;1(3), 214-218.)
14. Langer O. Management of gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 93:978e82
15. Türkiye Diyabet Vakfı, Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2017

16. Booth GL, Kapral MK, Fung K, et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368: 29-36
17. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensiv therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995; 47:1703-1720
18. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. 1983 May;32 Suppl 2:64-78.
19. Harrison's Endocrinology, Second Edition 2013 J. Larry Jameson, MD, PhD Çeviri editörü: Akçay T. 2013 İzmir Nobel Tıp Kitabevi
20. Endokrinoloji, Çetinalp Ş. Türkiye Klinikleri 1. baskı Mart 2017, Ankara
21. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, DCCT/EDIC Research Group for the DR. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2014 [cited 2017 Aug 6];37(1):31-8.
22. Moore PA, Orchard T, Guggenheimer J, Weyant RJ. Diabetes and oral health promotion: A survey of disease prevention behaviors. *J Am Dent Assoc*. 2000; 131:1333-41
23. Løe, H. (1993). Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus, *Diabetes Care*, 16: 329-334
24. Teeuw WJ, Gerdes VEA, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: A systemic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008; 33:421-7
25. Tervonen, T., Oliver, R. (1993). Long-term control of diabetes mellitus and periodontitis, *J Clin Periodontol*, 20: 431-435
26. Mealey, B.L., Moritz, A.J. (2003). Hormonal influences: Effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium, *Periodontol* 2000, 32: 59-81
27. Nelson, R. G., Shlossman, M., Budding, L. M., Pettitt, D. J., Saad, M. F., Genco, R. J. & Knowler, W. C. (1990). Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care* 13: 836-840
28. Hegele RA. The genetic basis of atherosclerosis. *Int J Clin Lab Res*, 1997; 27: 2-13.
29. Onat A., ed. *Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı*. 2 nd ed. TEKHARF Türk erişkinlerinde kalp sağlığı, risk profili ve kalp sağlığı. Ohan matbaacılık: İstanbul. 2000
30. Lorkowski, S.; Cullen, P. *Atherosclerosis: Pathogenesis, Clinical Features and Treatment*; John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, West Sussex, England, 2007.

31. Vallance PJT, Webb DJ. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. CRC Press, 2003.
32. Yalın TY, Mete K. Endotel Disfonksiyonu. Pamukkale Tıp Derg 2011; 4:152-7
33. Tokgözoğlu, L., (2009). Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü, Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 37: 1-6.
34. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657-71
35. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ. Atherosclerosis: Basic mechanisms: oxidation inflammation and genetics. *Circulation* 1995; 91:2488-96
36. Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol.* 1997; 20:11-17.
37. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989; 9(1 Suppl): I19-32.
38. Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis D, Papavassiliou VG., Inflammation and atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31(4):386-93.
39. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, Weissberg PL. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1994; 93(6):2393-402.
40. Crawford MH, DiMarco JP, Asplund K, Carabello BA, Drexler H, Falk E et al. Crawford kardiyoloji. Editör: Crawford MH, DiMarco JP. 1. Baskı 2003; 1.cilt: s.2-14.
41. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121:948-54.
42. Han SH, Bae JH, Holmes DR Jr, Lennon RJ, Eeckhout E, Barsness GW, et al. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. *Eur Heart J* 2008; 29:1359-69.
43. Commentaries on the History and Cure of Diseases, By William Heberden, M.D., London (1802).
44. Gilles M, Udo S, Stephan A, Felicita A, Chris A, Andrzej B, Raffaele B, Filippo C, Thomas C, Carlo D, J. Rafael F, Bernard J. G, Anselm K, ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology, *European Heart Journal* (2013) 34, 2949-3003, doi:10.1093/eurheartj/eh296
45. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 13; 51:606-98.
46. Georgios Sianos, MD, PhD; Marie-Angèle Morel, BSc; Arie Pieter Kappetein, MD, PhD; Marie-

Claude Morice, MD; Antonio Colombo, MD; Keith Dawkins, MD; Marcel van den Brand, MD, PhD; Nic Van Dyck, RN; Friedrich W. Mohr, MD; Patrick W Serruys\* MD, PhD, The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroInterv.* 2005; 1:219-227

47. <http://www.syntaxscore.com/>

48. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2010; 121:2645-53.

49. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/ EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2018

50. Dentino A, Lee S, Mailhot J, Hefti AF. Principles of periodontology. *Periodontol* 2000. 2013;61(1):16-53.

51. Wiebe CB, Putnins EE. The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology – an update. *J Can Dent Assoc* 2000; 66: 594–597.

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

53. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Aust Dent J* 2009;54(1 Suppl): S11–S26.

54. Cobb CM, Williams KB, Gerkovitch MM. Is the prevalence of periodontitis in the USA in decline? *Periodontol* 2000,2009;50: 13–24.

55. Schroeder HE. Discussion: pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 426-430

56. Flemmig TF, Hetzel M, Topoll H, Gerss J, Haeberlein I, Petersilka G. Subgingival debridement efficacy of glycine powder air polishing. *J Periodontol.* 2007;78(6):1002–1010.

57. Armitage GC, Cullinan MP. 2010. Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol.* 2000 53:12–27

58. Genco, R.J. and W.S. Borgnakke, Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000, 2013. 62(1): p. 59-94

59. Offenbacher, S., et al., Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol*, 2006. 107(1): p. 29-36.

60. Heasman, L., et al., The effect of smoking on periodontal treatment response: a review of clinical evidence. *J Clin Periodontol*, 2006. 33(4): p. 241-53

61. Tezal, M., et al., Alcohol consumption and periodontal disease. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Periodontol*, 2004. 31(7): p. 484-8.

62. Kopelman, P., Health risks associated with overweight and obesity. *Obes Rev*, 2007. 8 Suppl 1: p. 13-7.
63. Martinez-Maestre, M.A., et al., Periodontitis and osteoporosis: a systematic review. *Climacteric*, 2010. 13(6): p. 523-9.
64. Payne, J.B., et al., The association between estrogen status and alveolar bone density changes in postmenopausal women with a history of periodontitis. *J Periodontol*, 1997. 68(1): p. 24-31.
65. Wactawski-Wende, J., Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol*, 2001. 6(1): p. 197-208.
66. Nishida, M. et al., Calcium and the risk for periodontal disease. *J Periodontol*, 2000. 71(7): p. 1057-66.
67. Eley, B. M., Manson, J. D. *Periodontics*. Fifth edition. Elsevier company. 112-119, 2004.
68. Van der Weijden, G. A., Timmerman, M.F., Danser, M.M., Nijboer, A., Saxton, C.A., Van der Welden, U. Effect of pre-experimental maintenance care duration on the development of gingivitis in a partial mouth experimental gingivitis model. *J. Periodontal Res.* 29, 167-173, 1994.
69. Page RC, Schroeder HE. Current status of the host response in chronic marginal periodontitis. *J Periodontol*. 1981;52(9):477-91.
70. Newman, M.G., Takei, H.H., Carranza, F.A., Carranza's clinical periodontology. Philadelphia London: W.B. Saunders Company, 9th edition 132-674. 2002.
71. Fedi, P. F., Ana hatlarıyla periodontoloji. Çeviri: Füsün Ünlü, Nurcan Buduneli., E. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları. No: 9. Bornova-İzmir, 3. Basım, 27-34, 2001.
72. Lindemann, R., Economou, J., Rothermel, H. (1988). Production of interleukin-1 and tumor necrosis factor by human peripheral monocytes activated by periodontal bacteria and extracted lipopolysaccharides. *J. Dent. Res.*, 67: 1131-1135.
73. Castell, J.V., Andus, T., Kunz, D., Heinrich, P.C. (1989). Interleukin-6: the major regulator of acute-phase protein synthesis in man and rat. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 557: 87-101.
74. Grossi, S.G., Mealey, B.L., Rose, L.F. (2004). Effect of periodontal infection on systemic health and well-being., In: *Periodontics- Medicine, Surgery, and Implants*, Ed.: ROSE, L.F., MEALEY, B.L., GENCO, R.J., COHEN, D.W., Elsevier Mosby, p.: 846-859
75. Kuramitsu, H.K., Qi, M., Kang, I.C., Chen, W. (2001). Role of periodontal bacteria in cardiovascular disease. *Ann. Periodontol.*, 6: 41-47.
76. Herzberg, M.C., Meyer, M.W. (1996). Effect of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J. Periodontol.*, 67(Suppl.): 1138-1142.
77. Wu, T., Trevisan, M., Genco, R.J., Dorn, J.P., Falkner, K.L., Sempos, C.T. (2000b). Periodontal

Disease and Risk of Cerebrovascular Disease. *Arch. Intern. Med.*, 160: 2749-2755.

78. Harazsthy, V., Zambon, J.J., Trevisan, M., Zeid, M., Genco, R.J. (2000). Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J. Periodontol.*, 71: 1554-1560.

79. Beck J, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R. (1998). Periodontitis: A risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol*, 3:127-141.

80. Destefano F, Anda RF, Kahn HS. (1993). Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br Med J*, 306:688-691.

81. Iacopino AM, Cutler CW. (2000). Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: Recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol*, 71:1375-1384.

82. Chiu B. (1999). Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J*, 138:534-536.

83. Danesh J, Collins R, Peto R. (1997). Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet*, 350:430-436.

84. Grossi SG, Mealey BL, Rose LF. (2004). Effect of periodontal infection on systemic health and well-being. In: *Periodontics Medicine, Surgery and Implants*. Rose LF, Mealey BL, Genco RJ, Cohen DW. (Eds), Elsevier Mosby, Missouri, USA, p.846-859.

85. Dave S, Batista EL Jr, Van Dyke TE. (2004). Cardiovascular disease and periodontal diseases: commonality and causation. *Compend Contin Educ Dent*, 25:26-37.

86. Higashi Y, Goto C, Hidaka T, Soga J, Nakamura S, Fujii Y, Hata T, Idei N, Fujimura N, Chayama K, Kihara Y, Taguchi A. (2009). Oral infection/inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 206:604-610.

87. Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, Takeuchi K, Kurihara M, Takashiba S, Murayama Y. (2003). 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.

88. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes Mellitus and Periodontal Disease. *Periodontology* 2000. 2007; 44: 127-153.

89. Oliver RC, Tervonen T. Diabetes-a risk factor for periodontitis in adults? *J Periodontol* 1994; 65: 530-538.

90. Harrison R, Bowen WH. Periodontal health, dental caries, and metabolic control in insulin-dependent diabetic children and adolescents. *Pediatr Dent* 1987; 9: 283-286.

91. Klokkevold PR, Mealey BL, Carranza FA. Influence of systemic disease and disorders on the periodontium, In: *Carranza's Clinical Periodontology*, (9th ed). Philadelphia, WB Saunders Co. 2002; pp 204- 228.

92. Serruys, P.W., Unger, F., van Hout, B.A., van den Brand, M.J., van Herwerden, L.A., van Es, G.A., Bonnier, J.J., Simon, R., Cremer, J., Colombo, A., Santoli, C., Vandormael, M., Marshall, P.R., Madonna, O., Firth, B.G., Breeman, A., Morel, M.A., ve Hugenholtz, P.G., The ARTS study (Arterial Revascularization Therapies Study). *Semin Interv Cardiol*, 1999. 4(4): p. 209-19.
93. Medina A, Suarez de Lezo J, Pan M. A new classification of coronary bifurcation lesions (Una clasificacion simple de las lesiones coronarias en bifurcacion). *Rev Esp Cardiol* 2006;59: 183.
94. Ramfjord SP. Indices for prevalence and Incidence of periodontal disease. *J Periodontol* 1959; 30:51-59.
95. Khosravi Samani M, Jalali F, Seyyed Ahadi SM, Hoseini SR, Dabbagh Sattari F. The relationship between acute myocardial infarction and periodontitis. *Caspian J Intern Med* 2013;4(2):667–71.
96. WHO. The World Health Report 2003 - shaping the future. Geneva: World Health Organization; 2003. İnternet erişimi: <http://www.who.int/whr/2003/en>.
97. Hansson, G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 352, 1685–1695 (2005).
98. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology* 2006; 94: 10–21.
99. Oliver RC, Tervonen T. Diabetes-a risk factor for periodontitis in adults? *J Periodontol* 1994; 65: 530-538
100. Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S. & Johnson, N. W. (2005) Periodontal diseases. *Lancet* 366,
101. Klokkevold PR, Mealey BL, Carranza FA. ders on the periodontium, In: Carranza's Clinical Periodontology
102. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC Jr, Sowers JR: Diabetes and cardiovascular disease: a statement for health care professionals from the American Heart Association. *Circulation* 100:1134–1146, 1999
103. World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2016.
104. Groves DW, Krantz MJ, Hokanson JE, Johnson LR, Eckel RH, Kinney GL, et al. Comparison of frequency and duration of periodontal disease with progression of coronary artery calcium in patients with and without type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2015;116(6):833–7.
105. Zanella SM, Pereira SS, Barbisan JN, Vieira L, Saba-Chujfi E, Haas AN, et al. Periodontal disease, tooth loss and coronary heart disease assessed by coronary angiography: a cross-sectional observational study. *J Periodontal Res* 2016; 51: 221-7
106. Xu, F. Y. & Lu, B. (2011) Prospective association of periodontal disease with cardiovascular and

all-cause mortality: NHANES III follow-up study. *Atherosclerosis* 218, 536–542.

107. Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation* 2008;117:1668-1674

108. Sahingur SE, Sharma A, Genco RJ, et al. Association of increased levels of fibrinogen and the -455G/A fibrinogen gene polymorphism with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2003;74:329-37

109. R. D. Ramamoorthy, V. Nallasamy, R. Reddy, N. Esther, and Y. Maruthappan, *J. Pharm. Bioallied. Sci.* 4 (Suppl 2), S422–S426 (2012).

110. Tonetti, M. S., D’Aiuto, F., Nibali, L., Donald, A., Storry, C., Parkar, M., Suvan, J., Hingorani, A. D., Vallance, P. & Deanfield, J. (2007) Treatment of periodontitis and endothelial function. *The New England Journal of Medicine* 356, 911–920.

111. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005;111:363-368

112. 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.* 2005;25:e17–18

113. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in “active“ coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:168-172

114. de Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 1982;47:239-243

115. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-97

116. Salzberg, T. N., Overstreet, B. T., Rogers, J. D., Califano, J. V., Best, A. M. & Schenkein, H. A. (2006) C-reactive protein levels in patients with aggressive periodontitis. *Journal of Periodontology*

117. Sun XJ, Meng HX, Shi D et al. Elevation of C-reactive protein and interleukin-6 in plasma of patients with aggressive periodontitis. *J Periodontal Res* 2009;44:311–316.

118. Yang J Feng L Ren Jet al. Correlation between the severity of periodontitis and coronary artery stenosis in a Chinese population *Aust Dent J* 2013 58 3338

119. Preshaw, P. M., Alba, A. L., Herrera, D., Jepsen, S., Konstantinidis, A., Makrilakis, K. & Taylor, R. (2012) Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* 55, 21–31

120. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention.* 2009;5(1):50-56