T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİGARA İÇEN HİPERLİPİDEMİK HASTALARA UYGULANAN CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİNİN DİŞETİ OLUĞU SIVISI VE SERUMDAKİ BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Kemal AKDEMİR

DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. İsmet DURAN

KONYA-2011

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİGARA İÇEN HİPERLİPİDEMİK HASTALARA UYGULANAN CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİNİN DİŞETİ OLUĞU SIVISI VE SERUMDAKİ BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Kemal AKDEMİR

DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. İsmet DURAN

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 10202013 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2011

ii. ÖNSÖZ

Projemizi desteklediği için Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne;

Doktoram süresince emeği geçen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta danışman hocam Prof.Dr. İsmet DURAN olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Tamer ATAOĞLU' na, Prof. Dr. İsmail MARAKOĞLU' na, Prof. Dr Nilgün Ö. ALPTEKİN'e, Prof. Dr. Mihtikar GÜRSEL' e ve Doç. Dr. Sema S. HAKKI'ya;

Bu tezin yapımı esnasında benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen babama, anneme ve sevgili eşim Sultan' a;

Serum örneklerinin toplanmasında yardımcı olan bölüm hemşiremiz Aysun Büyükekiz'e, örneklerin hazırlanmasında ve okunmasında katkısı olan Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Araştırma Merkezi sorumlularından Niyazi Dündar'a;

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Cem'e, Emrah'a, Ali'ye, Bahadır'a, Serhat'a, Mehmet'e, Afşin'e, Şadiye'ye ve diğer tüm bölüm arkadaşlarıma;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

iii. İÇİNDEKİLER Sayfa

SİMGELER VE KISALTMALAR v

1. GİRİŞ 1

1.1 Periodontal hastalıklar 1

1.1.1 Tanım 1

1.1.2 Periodontal Hastalıkların Etyolojisi 1

1.1.3 Periodontal Hastalıkların Patogenezi 2

1.1.4 Sitokinler 4

İnterlökin 6 5

1.1.5 Reaktif Oksijen Türlerinin Periodontal Hastalıklarla Olan İlişkisi 8

1.1.6 Serbest Radikaller 9

1.1.7 Oksidatif Stres 9

1.1.8 Reaktif Oksijen Türleri 10

Süperoksit Radikali 12

Hidrojen peroksit 12

Hidroksil radikali 12

Singlet Oksijen 13

1.1.9 Antioksidan Savunma Sistemleri 13

Antioksidanların Sınıflandırılması 14

1.1.10 Total Antioksidan Seviyesi (TAS) 15

1.2 Kardiyovasküler Hastalıklarla Periodontal Hastalıkların İlişkisi 17

1.2.1 Lipid Metabolizması 17

1.2.2 Lipid Türleri 18

Yağ Asitleri 18

Kolesterol 19

Kompleks Lipidler 19

Trigliseridler 19

Plazma Lipoproteinleri 19

Şilomikronlar 20

Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL) 20

Orta Dansiteli Lipoproteinler (IDL) 21

Düşük Dansiteli Lipoproteinler(LDL) 21

Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL) 22
1.2.2 Hiperlipidemi 22
Primer (Familyal) Hiperlipidemi 23
Sekonder Hiperlipidemiler 23
1.2.3 Kan Lipid Düzeyinin Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi 24
1.2.4 Hiperlipidemide Tedavi Yaklaşımları 26
1.2.5 Enfeksiyon ve Hiperlipidemi 28
1.2.6 Serbest Radikaller ile Ateroskleroz Arasındaki İlişki 28
1.3 Sigara Kullanımı 30
1.3.1 Periodontal Hastalık ve Sigara 30
1.3.2 Sigara, Oksidatif Stres ve Periodontal Hastalık 33
1.3.3 Sigara ve Hiperlipidemi 36
2. GEREÇ ve YÖNTEM 38
2.1 Çalışma Grubu 38
2.2 Klinik Değerlendirme 39
2.2.1 Plak İndeksi (Pİ) 40
2.2.2 Gingival İndeks (Gİ) 40
2.2.3 Sondlama Cep Derinliği (SCD) 40
2.2.4 Klinik Ataşman Seviyesi (KAS) 41
2.3 Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklemesi 41
2.4 Serum Örneklerinin Toplanması 41
2.5 DOS ve Serumda IL-6, TAS ve TOS Seviyelerinin Analizi 42
2.5.1 IL-6 Analizi 42
2.5.2 TAS Analizi 43
2.5.3 TOS Analizi 43
2.6 Cerrahisiz Periodontal Tedavi 44
2.7 Verilerin İstatistiksel Analizi 45
3. BULGULAR 46
3.1 Tedavi Öncesi Değerlendirme 46
3.1.1 Tedavi Öncesi Klinik Parametreler 46
3.1.2 Tedavi Öncesi DOS IL-6, TAS, TOS Değerleri 47
3.1.3 Tedavi Öncesi Serum IL-6, TAS, TOS Değerleri 48
3.1.4 Tedavi Öncesi Serum Lipid Değerleri 49
3.2 Tedavi Sonrası Grup İçi Değerlendirme 49

3.2.1 Tedavi Sonrası Grup İçi Klinik Parametreler 49
3.2.2 Tedavi Sonrası Grup İçi DOS IL-6, TAS, TOS Değerleri 51
3.2.3 Tedavi Sonrası Grup İçi Serum IL-6, TAS, TOS Değerleri 51
3.2.4 Tedavi Sonrası Grup İçi Serum Lipid Değerleri 52
3.3 Tedavi Sonrası Gruplar Arası Değerlendirme 53
3.3.1 Tedavi Sonrası Gruplar Arası Klinik Değerlendirme 53
3.3.2 Tedavi Sonrası Gruplar Arası DOS IL-6, TAS, TOS Değerleri 54
3.3.3 Tedavi Sonrası Gruplar Arası Serum IL-6,TAS,TOS Değerleri 55
3.3.4 Tedavi Sonrası Gruplar Arası Serum Lipid Değerleri 55
4. TARTIŞMA 56
5. SONUÇ ve ÖNERİLER 64
6. ÖZET 66
7. SUMMARY 67
8. KAYNAKLAR 68
9. EKLER 76
9.1 EK-A: Etik Kurul Kararı 77
9.2 EK-B: Hasta Onam Formu 78
10. ÖZGEÇMİŞ 79

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGE: Advenced Glycosylation End

dl: Desilitre

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

Gİ: Gingival indeks

HDL: High Density Lipoprotein

IDL: Intermediate Density Lipoprotein

IFN: İnterferon

IgA: İmmünglobülin A

IgG: İmmünglobülin M

IgM: İmmünglobülin G

IL: İnterlökin

KAS: Klinik ataşman seviyesi

KKH: Koroner Kalp Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalıklar

LDL: Low Density Lipoprotein

LPS: Lipopolisakkarit

LTA: Lipotikoik Asit

MCP-1: Monosit Kemoatraktan Protein- 1

MDA: Malondioldehyde

mg: Miligram

ml: Mililitre

µl: Mikrolitre

µmol: Mikromol

mm: Milimetre

mmol: Milimol

MMP: Matriks Metalloproteinaz

ng: Nanogram

NO: Nitrik Oksit

Ort: Ortalama

Ox-LDL: Oksidatif Düşük Dansiteli Lipoproteinler

PBS: Phosphate Buffer Salin

PGE2: Prostaglandin E2

Pİ: Plak indeksi

PMNL: Polimorf Nüveli Lökosit

pmol: Pikomolar

ROT: Reaktif Oksijen Türleri

SCD: Sondlama cep derinliği

Ss: Standart sapma

S(+): Sigara İçen

S(-): Sigara İçmeyen

TAS: Total Antioksidan seviyesi

TBARS: Thiobarbiturik Asit

TC: Total Cholesterol

TG: Trigliserid

TIMP: Tissue Inhibitor of Metalloproteinaz

TNF: Tümör nekroz faktör

TOS: Total Oksidan Seviyesi

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

1. GİRİŞ

1.1 Periodontal hastalıklar

1.1.1 Tanım

Periodontal hastalıklar, bakteriyel plağa karşı gelişen, dişi çevreleyen dokularda enflamasyonla karakterize enfeksiyöz hastalıklardır. Bu enflamasyonun kontrol altına alınmadığı durumlarda ataşman ve kemik kaybı meydana gelir (Loesche ve Grossman 2001). Periodontal hastalıkların başlaması ve ilerlemesi için primer etyolojik ajan spesifik bakteriler olmasına karşın, periodontitisin sonucu olarak ortaya çıkan doku yıkımı, enfeksiyon ile başlatılan, konağın koruyucu ve yıkıcı mekanizmalarındaki dengesizliğin bir sonucudur (Sahingur ve Cohen 2004).

1.1.2 Periodontal Hastalıkların Etyolojisi

Periodontal hastalıkları meydana getiren etkenler incelenirken birçok faktör bir arada değerlendirilir. Bu faktörler; temel etken olarak mikrobiyal dental plak içindeki mikroorganizmalar, plak birikimini kolaylaştıran ağız içindeki lokal yardımcı faktörler ve mikroorganizmalara karşı periodonsiyumun direncini etkileyen sistemik faktörler ve konak savunma mekanizmalarındaki bireysel farklılıklardır. Mikrobiyal dental plak içinde mevcut olan mikroorganizmalar ve ürünleri tüm kronik iltihabi periodontal hastalıkların ana etyolojik ajanlarıdır. Ancak hastalıkların başlangıcını, ortaya çıkışını, devirsel seyrini ve yıkım hızını, konağa ait faktörler belirler. Konağın savunma sistemleriyle belli miktarlardaki mikroorganizmaları ve saldırılarını tolere edebilme kapasitesi, konak ile mikroorganizmalar arasında hassas bir dengenin kurulmasını sağlar. Bu denge bakterilerin miktarı ve/veya virülansın artması ve bakterilere karşı konak direncinin azalması ile bozulabilir. Bakteriyel saldırının gücünü, plak birikimi kolaylaştıran ve retansiyon bölgeleri oluşturan lokal yardımcı faktörler de arttırır (Sahingur ve Cohen. 2004).

Periodontal hastalıklarda görülen patolojik süreç mikrobiyal olarak başlayan doku yıkımına konağın verdiği cevapla ilişkili olarak gelişir (Kinane 2001). Periodontal hastalıkların gelişimi klinik ve histopatolojik olarak değerlendirildiğinde, başlangıç, erken, yerleşmiş ve ilerlemiş periodontal lezyon olmak üzere 4 evreden oluştuğu belirtilmiştir. Başlangıç ve erken lezyon gingivitisin erken dönem

evrelerini, yerleşmiş lezyon kronik gingivitisi ve ilerlemiş lezyon ise periodontitisin histopatolojik aşaması olarak belirtilmiştir (Page ve Schroeder 1976).

1.1.3 Periodontal Hastalıkların Patogenezi

Ağız boşluğu tüm vücuttaki antijenlere açık en geniş bölgelerden biridir. Yabancı antijenlerin yanı sıra, ağız boşluğunun devamlı ve potansiyel patojen florası da vücudun hastalık ve sağlığında önemli bir rol oynamaktadır (Mathur ve ark 1996).

Ağız boşluğundaki savunma sistemleri 3 grupta incelenebilir (Lamster 1992);

- Mukoza-epitel bariyeri, tükürük, dişeti oluğu sıvısı, bakteriler arası antogonizm,
- Hücresel immünite,
- Hümoral immünite

Epitel, altındaki dokulara koruma sağlayan mekanik bir bariyer olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda mukozal epitelin konak çevresindeki mikrobiyal patojenleri tanıma ve bunlara cevap vermedeki iletişim ağında dinamik bir rolünün olduğu belirtilmiştir. Mukoza epitelinin komşu bakteriyel topluluğunun bir algılayıcısı olduğu ve altında bulunan dokulara enflamatuar ve immün cevabın oluşması için uyarılar gönderdiği bilinmektedir. Böylece bu uyarı yollama işleminin konak savunması için esas olan konak sistemlerini aktive ettiği görülmektedir (Newman ve ark 2006a).

Periodontal hastalıklar çoğunlukla mikroorganizmalara bağlı gelişen hastalıklardır ve mikroorganizmalara bağlı gelişen doku yıkımı direkt ve indirekt mekanizmalarla gerçekleşmektedir. Direkt mekanizmaya bağlı doku yıkımı bakteriyel enzimler, toksinler vb. gibi bakteriye bağlı virulans faktörlerince oluşturulmaktadır. İndirekt mekanizmaya bağlı doku yıkımı bakterilere karşı gelişen konak cevabına bağlı meydana gelmektedir. Konak cevabı mikroorganizmalara karşı gelişen bir tepkidir ve akut iltihabi hücreler (nötrofil) ile adaptif hücrelerin (monosit/makrofaj ve lenfosit) iyi organize olmuş aktiviteleri olarak nitelenebilir. Adaptif immün yanıt epiteliyal değişiklikler, anjiogenez, yumuşak ve sert dokunun tekrar şekillenmesi gibi aşamaları da içerir. Tekrar şekillenme işlemi yapım ve yıkım aşamalarından oluşur. Yıkım yapımdan hızlı ise veya yapım yetersiz ise sonuçta periodontal dokularda kayıp gözlenir (Newman ve ark 2006b).

Nötrofiller adaptif immün cevabı düzenleyen akut iltihabi hücrelerdir. Fagositoz yoluyla antimikrobiyal fonksiyonlarını yerine getirirler, doku yıkıcı enzimleri ortama salarak da lokal doku değişikliklerine neden olurlar. Kronik iltihabi hücreler (monosit/makrofaj ve lenfosit) hem periodontal enfeksiyona bağlı hem de periodontal tamir ve iyileşmeye bağlı doku değişikliklerini düzenlerler. Aynı zamanda antijenlere karsı spesifik opsonik antikorlar üreterek nötrofillerin periodontal enfeksiyonu kontrol altında tutmasına yardımcı olurlar (Olofsson ve ark 2003).

Monosit, makrofaj ve nötrofil gibi non-spesifik immün yanıt hücreleri bakteriler tarafından meydana getirilen enfeksiyona karsı konağı korurlar. Non-spesifik immün yanıt bakterilere ve yabancı cisimlere dokunun verdiği ilk cevaptır. Spesifik (kazanılmış) immün yanıt ise lenfoid hücrelerin antijeni tanıması ve bu antijene özel cevabın oluşmasıdır (Dennison ve Van Dyke 1997). Nonspesifik immün yanıt konağın patojenlerle tekrarlayan karşılaşmalarında adapte olmaz. Tek bir patojene karşı değil farklı patojenlere karşı reaksiyon geliştiren kalıtımsal olarak antimikrobiyal protein ve peptidleri işleme koyan monosit, makrofaj ve nötrofillerin de içinde yer aldığı doğuştan immünitenin bir parçasıdır. Doğuştan immünite, enfeksiyon ajanlarına karşı savunmanın ilk önemli hattını oluşturmaktadır. Bu tip immünite doğuştan itibaren mevcuttur, daha önceden karşılaşılan patojenler sonucunda gelişmez ve hafızaya sahip değildir. Doğal bağışıklık hızlı olma avantajına karşın özgünlükten yoksundur ve konağın zararına işleyebilir (Kinane ve ark 2001).

Aktif periodontal yıkımın konak savunmasının aşırı ve yetersiz oluşu, virülans özellikleri güçlü patojen bakterilerin ortamda bulunması gibi faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Periodontal sağlık ile hastalık arasındaki ilişki lokal ve sistemik faktörler tarafından etkilenebilir (Smalley 1994). Gingivitis ve periodontitiste meydana gelen doku yıkımı konağın mikroorganizmalara, mikroroganizmaların yapısal ve metabolik ürünlerine ve konağın kendi hasarlı dokularına verdiği enflamatuar cevaba bağlı gelişir. Bu duruma çoğunlukla kompleman sistemi arabuluculuk eder. Kompleman sistemi gerek antijen-antikor kompleksleriyle klasik yoldan, gerekse hümoral cevabın yokluğunda lipopolisakkarit (LPS), lipotikoik asit (LTA) ve peptidoglikan gibi mikrobiyal yapısal materyallere karsı alternatif yoldan aktive olur. Kompleman sisteminin aktive

olması vazoaktif ve kemotaktik yapıların oluşumuyla sonuçlanır. Fagositlerin ortama gelmesiyle çeşitli mekanizmalarla doku yıkımı gerçekleşir (Smalley 1994).

Bakterilerce veya kompleman sistemi tarafından sitümüle edilen makrofajlar IL-1, TNF-α ve nötrofil kemotaktik faktörü (IL-8) ortama salarlar (Loesche ve Grossman 2001). Bu kombine etki nötrofillerin damarlardan bölgeye migre olmasını sağlar. Nötrofil migrasyonunun; makrofaj kaynaklı IL-8, kompleman sisteminin ürünü olan C5a ve bakteriyel kaynaklı peptidlere bağlı geliştiği düşünülmektedir. Nötrofillerden salınan kollajenaz, elastaz, katepsin G, reaktif oksijen türleri ve plazmin gibi lizozomal granül içeriği lokal doku yıkımlarına neden olur (Smalley 1994). Makrofajlar antijenlere ve mikroorganizmalarla ilişkili diğer ajanlara karşı sitokin salgılar. Bu sitokinler spesifik immün cevabı ve iltihabi yanıtı güçlendirir ve doku yıkımını stimüle eder. Doku yıkımı makrofajlardan salgılanan sitokinlerce direk olarak meydana gelebileceği gibi dolaylı yoldan fibroblast gibi hücrelerden doku yıkıcı enzimlerin salgılanmasını tetikleyerek de meydana gelir. Buna ek olarak makrofajlar IL-1β ve PGE-2 gibi sitokinleri salgılar ve osteoklastları uyararak kemik yıkımında rol oynarlar (Dennison ve Van Dyke 1997). Nötrofiller periodontal lezyonlarda savunma görevinde olsalar da bu hücreler aynı zamanda immünopatolojinin önemli hücrelerindendir. Nötrofillerin bakteriler ile karşılaşması fibroblast, endotel hücreleri ve keratinosit gibi çok önemli hücrelere zarar verir. Nötrofiller doku yıkım proteazlarını da içeren lizozomal enzimleri sentezlerler ve ortama salarlar. Doku yıkıcı enzimlerin, kemik rezorbe eden lipidlerin ve diğer iltihabi mediyatörlerin varlığı iltihabi cevabın oluşumuna ve ataşman kaybına neden olur (Schenkein 2006).

Periodontal hastalıkların patogenezinin doğru bir şekilde anlaşılabilmesi için sitokinlerin ve etki yöntemlerinin bilinmesi gereklidir.

1.1.4 Sitokinler

Sitokinler hücresel büyüme, enflamasyon, immünite, doku onarımı ve hematopoez gibi önemli biyolojik olaylarda rol oynayan, düşük molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir (Sezgin ve ark 2004). Sitokinler, otokrin ve parakrin bir doğaya sahiptirler ve kendi kendilerinin salımını kontrol ederler. Sitokinlerin gingivitis ile ilgili iltihabi cevapta, periodontal hastalıklarda doku yıkımında, adaptif immün cevabın düzenlenmesinde önemli rollleri vardır (Taylor ve ark 2004). Sitokinler

farklı hücrelerin yapım ve aktivasyonu üzerinde büyük etkiye sahip hücre düzenleyicileridir. Pikomolar (pmol) konsantrasyonlarda üretilirler ancak çok etkilidirler ve spesifik hücre yüzey reseptörleri ile etkileşime girerler (Mathur ve ark. 1996). Sitokinler sadece lenfositler, makrofajlar, granülositler ve nötrofiller gibi immün sistem hücreleri tarafından üretilmezler aynı zamanda endotel, epitel hücreleri ve fibroblastlar tarafından da üretilirler. Bazı sitokinler sadece belli hücrelerce üretilirken (T lenfositler-IL-2) bazıları ise birçok hücre tarafından üretilirler (IL-1, IL-6). Bazılarının proenflamatuar fonksiyonları varken (IL-1,6,8,12) bazılarının antienflamatuar fonksiyonları vardır (IL-4,-10,-11, interlökin 1 reseptör antagonist (IL-1Ra)). Bazı sitokinler ve görevleri tablo 1.1'de gösterilmiştir (Takashiba ve ark 2003).

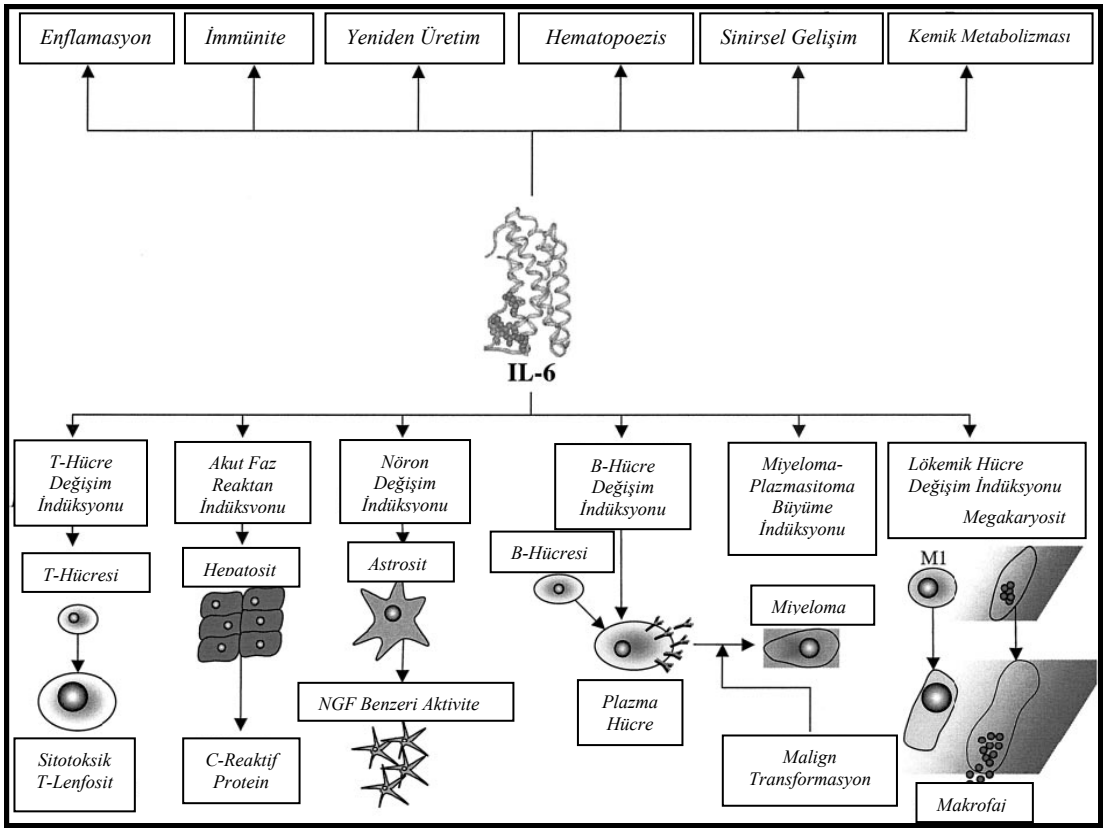
Tablo 1.1 Farklı sitokinler ve fonksiyonları (Takashiba ve ark 2003).

SİTOKİN AİLESİ	ÜYELER
Kemotaktik	IL-8
Pro-inflamatuar	IL-1β, IL-1α, TNF-α, **IL-6**
Anti-inflamatuar	IL-1Ra, IL-4, IL-10
Büyüme Faktörleri	PDGF,EGF,IGF,VEGF
İmmün Düzenleyiciler	IFNγ ,IL-2,4,5,7

İnterlökin 6 (IL-6)

IL-6, 21-28 kD ağırlığında tek bir protein zincirinden oluşan, 212 aminoasit içeren O ve N- glikolizasyon ve fosforilasyon bölgeleri içeren bir polipeptiddir. Çok yönlü işleve sahip bir sitokin olarak hematopoezi, akut faz reaktanlarını, immun yanıtı düzenler ve konağın savunma mekanizmasında merkezi bir rol oynar. İnsan IL-6 geni $7.P^{21}$ kromozomunda bulunur. IL-6; T ve B lenfositleri, monosit, fibroblast, keratinosit, endotelyal, mezenşimal, kemik iliği stroma hücreleri astrositler ve çeşitli tümör hücreleri tarafından üretilir. Normal koşullar altında hücrelerden salgılanmaz. Viral enfeksiyonlar, lipopolisakkaritler ve çeşitli sitokinlerin uyarısı ile salgılanır. Travma, enflamasyon, otoimmun hastalıklar ve çeşitli malignitelerde serum

düzeyleri artar. IL-6'nın fizyolojik etkileri Şekil-1.1'de bildirilmiştir (Trikha ve ark 2003).



Şekil 1.1 IL–6'nın fizyolojik etkileri (Trikha ve ark 2003).

IL-6' nın periodontal hastalıklarla ilişkisini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Walter ve ark (2000) periapikal granülasyon dokusunda immünohistokimyasal olarak IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 ve IFN-γ ekspresyonunu incelemişler, IL-6 ekspresyonunu T hücreleri ile fibroblast benzeri hücrelerde tespit etmişlerdir. Farklı sitokin ekspresyonlarının incelendiği bu çalışmada, IL-6 ekspresyonu IL-10'dan sonra en baskın sitokin olarak belirlenmiştir IL-6 klinik patolojik durumlardaki enfeksiyonun şiddeti ile ilişkili olduğundan enfeksiyonun erken parametrelerinden biri olabilir. İltihabi dokudaki nötrofillerce üretilen IL-6 süperoksit sekresyonunu ve fagositik aktiviteyi arttırmak için hızla bölgede çoğalan nötrofillerce kullanılabilinir. Böylelikle enflamatuar bölgedeki doku yaralanmasını arttırır. İltihabi hücre cevabı ve takiben oluşan alveolar kemik yıkımı, dişeti ve pulpanın bakteriyel enfeksiyonundan kaynaklanabilir. Nötrofiller bu iltihabi lezyonlar içinde baskın olduklarından ve çeşitli proenflamatuar sitokinler için kaynak

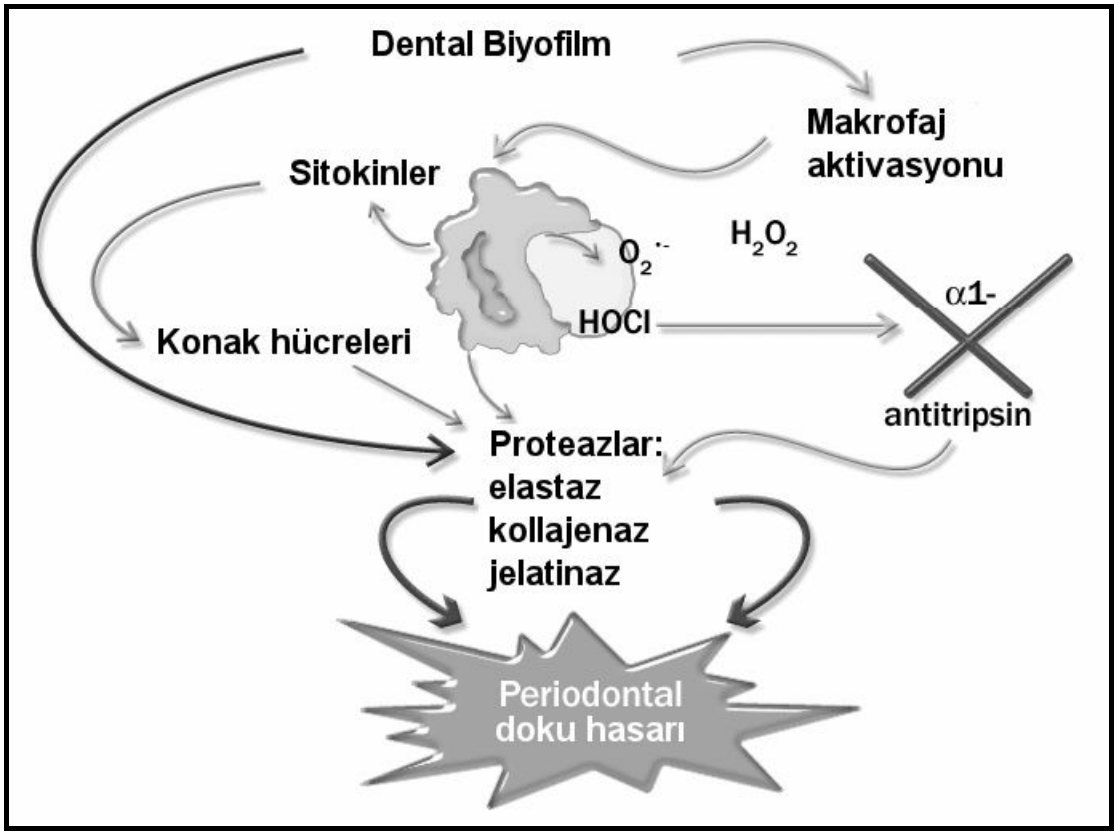
olabileceğinden iltihabi cevabın düzenlenmesinde anahtar role sahiptirler (Euler ve ark 1998). IL–6'nın periodontitis patogenezine katıldığı yönündeki çalışmalarda immünohistokimyasal teknik kullanılarak, enflame insan gingival dokularında IL–6 tespit edilmiştir. Mononükleer hücrelerdeki IL–6, iltihap odağı olarak koyu boyanma göstermiştir. Aynı boyanma fibroblastlarda da görülmüştür. Ancak, iltihaplı olmayan alanlar da pozitif boyanma reaksiyonu göstermiştir (Bartold ve Haynes 1991).

Kronik periodontitisli hastalarla yapılan bir çalışmada; hastaların gingival fibroblastlarından sağlıklılara oranla daha fazla IL–6 salınımı tespit edilmiştir (Dongari ve Ebersole 1998). Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, neoplaziler, travma ve kronik enflamatuar hastalıklar durumunda kan ve biyolojik sıvılarda IL–6 seviyesi artmaktadır (Hirano ve ark 1990). Periodontal hastalıklarda enflamatuar alanlarda artan IL–6 seviyesi, fibroblastların büyümesini inhibe ederek, osteoklast sayısını arttırarak, osteoblast alkalen fosfataz aktivitesini ve kolajen sentezini inhibe ederek kemik yıkımına neden olmaktadır. Ayrıca kronik periodontitis grubunda; IL–6 ve IL–1 kombinasyonu sinerjistik olarak invitro kemik yıkımını arttırıcı etki göstermektedir (Ishimi ve ark 1990). Özellikle doku IL–6 seviyesindeki artışın periodontal hastalıklarda lokal iltihabi yanıtı arttırmalarının yanı sıra doku yıkımı ve kemik rezorpsiyonunda artışa neden olarak periodontal hastalıkların patogenezinde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (Dongari ve Ebersole 1998). Periodontal klinik ölçümlerle DOS IL-6 miktarının araştırıldığı bir çalışmada; kanama indeksi ve cep derinliği ile IL-6 arasında anlamlı ilişki bulunmuş ancak plak indeksi ile IL-6 arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır (Geivelis ve ark 1993). Lin ve ark (2005) DOS'da yapmış oldukları çalışmada IL-6'nın hastalıklı bölgelerin şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir.

Son yıllarda ise TNF-α' nın hepatik trigliserid sentezini stimüle ettiği ve bu stimulasyonun sekonder olarak trigliserid sentezini ve VLDL sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin de TNF-α' ya benzer olarak hepatik yağ asidi sentezini arttırdığı gösterilmiştir. IL-6'nın hayvanlarda lipid metabolizmasını etkileme mekanizması karaciğerde yağ asidi sentezinin uyarılması ve IL-6' nın adipositlerden lipolizisi stimüle etmesi ile açıklanmaktadır (Mendall ve ark 1997).

1.1.5 Reaktif Oksijen Türlerinin Periodontal Hastalıklarla Olan İlişkisi

Bilindiği gibi periodontal hastalıkların primer etyolojik ajanı subgingival biyofilm içindeki Gram(-) anaerobik veya fakültatif bakterilerdir (Haffajee ve Socransky 1994). Periodontal doku yıkımı bu mikroorganizmalara karşı oluşan konak cevabı ve bu mikroorganizmaların ürünleri tarafından oluşturulur (Lamster ve Novak 1992). Daha spesifik olarak proteolitik enzimler (nötrofil elastaz gibi) ve bunların inhibitörleri (α-antitripsin) arası homeostatik dengenin bozulması, Reaktif oksijen türleri (ROT) ve önemli doku, hücre ve moleküler komponentleri koruyan, tamir eden antioksidan savunma sistemi arası dengenin bozulması periodontal doku hasarından sorumlu tutulmaktadır (Şekil 1.2). Bu tür bir dengesizliğin temelinin bir kısmını genetik (%38-82) bir kısmını da çevresel faktörlerin (sigara) oluşturduğu bildirilmektedir (Palmer ve ark 2005).



Şekil 1.2 ROT ve antioksidan savunma sistemi arası dengenin bozulması ile oluşan periodontal doku hasarında rol alan bileşenler (Palmer ve ark 2005).

1.1.6 Serbest Radikaller

Serbest radikaller, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden atom veya moleküller olup otaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler ve yarı ömürleri kısadır. Radikal olmayan maddeler ile reaksiyona girerek, yeni radikal oluşumuna yol açarlar ve böylelikle zincir reaksiyonunu başlatırlar (Jamieson 1989, Cheeseman ve Slater 1993).

Bu bileşikler organizmada normal metabolik yollar ve patolojik mekanizmalar sonucu üç yolla oluşmaktadır:

1. Kovalent bağlı normal bir molekülün, her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi.

$X : Y \rightarrow X^{\cdot} + Y^{\cdot}$

2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı

$A \rightarrow A^{\cdot -} + e^{-}$

3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi

$A + e^{-} \rightarrow A^{\cdot -}$

Biyolojik sistemde oluşan radikaller organik veya inorganik moleküller şeklinde olabilirler. Fe^{+2} , Fe^{+3}, Cu^{+2}, Mn^{+2} metallerinde ortaklanmamış elektronları olmakla beraber serbest radikal olarak kabul edilmezler (Halliwell ve Gutteridge 1984).

1.1.7 Oksidatif Stres

Serbest radikallerin potansiyel biyolojik hasar oluşturabilecek zararlı etkilerine oksidatif stres denilmektedir. Oksidatif stres ROT' nin üretiminin arttığı ve enzimatik veya enzimatik olmayan antioksidanlardaki yetersizlik durumunda ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stres oksijenin kullanıldığı metabolik reaksiyonlar sonucunda ortaya çıkar ve canlı organizmada prooksidan/oksidan reaksiyonların denge durumunu bozar. Fazla miktardaki ROT hücresel lipid, protein ve DNA'ya zarar vererek normal fonksiyonlarını inhibe eder. Bu nedenle ROT' nin pek çok hastalık ve

yaşlılık patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (Kovacic ve Jacintho 2001, Valko ve ark 2005).

Reaktif oksijen türleri farklı mekanizmalarla aşağıdaki gibi doku hasarına neden olurlar (Chapple 1996).

- Lipit peroksidasyonu (lipoksijenaz ve sikloksijenazın aktivasyonu yoluyla)

- DNA hasarı (hidroksilasyonlar ve zincir kırılması)

- Protein hasarı

- Önemli enzimlerin oksidasyonu (antiproteaz α-1-antitripsin gibi)

- Makrofaj ve monositler yoluyla proenflamatuar sitokin salınımının stimülasyonu.

1.1.8 Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

Serbest oksijen radikalleri, ya da daha genel bir kavram olarak ROT normal hücre metabolizmasının ürünleridir. ROT yaşayan sistemler üzerinde hem zararlı hem de faydalı etki göstermektedir. ROT düşük/orta konsantrasyonlarda faydalı etkilerini zararlı maddelere karşı hücresel cevabın gelişmesi, mitojenik cevap veya hücresel haberleşme ile gösterir. Mikroorganizmalara karşı savunmada serbest radikal oluşumu normal fizyolojik bir durumdur (Valko ve ark 2006).

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Oksijen (O_2), elektron alıcısı olarak, aerob organizmaların yaşamı için gerekli bir maddedir. Memeliler hücrelerindeki ATP üretiminin büyük bir kısmını mitokondrial elektron transport sisteminde, oksijenin dört elektronunun su (H_2O) oluşturmak üzere indirgenmesiyle elde ederler. Fakat bu süreçte O_2'in %1-3'ü tam olarak suya dönüşemez ve ara ürün olarak serbest oksijen radikalleri ve bunların da çeşitli reaksiyonları ile ROT meydana gelir (Tablo 1.2). ROT türlerinin total etkisini belirlemede total oksidan seviyesinin belirlenmesi daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tablo 1.2 Reaktif oksijen türleri, kaynakları ve oluşumları (Cheeseman ve Slater 1993).

Reaktif Oksijen Türleri	**Sembol**	**Oluşum**
Süperoksit Radikali	$O_2^{\cdot -}$	Oksijenin, enzimatik veya nonenzimatik yolla bir elektron redüksiyonu
Hidrojen Peroksit	H_2O_2	O_2 dismutasyonu, Şekerlerin oksidasyonu
Hidroksil Radikali	$OH^{\cdot}$	Suyun radyolizi, H2O2'in metal-katalizli parçalanması, NO ve O2 etkileşmesi
Lipid Hidroperoksit	LOOH	Lipit ve proteinlerin oksidasyonu
Hidroperoksil Radikali	$HO_2^{\cdot}$	Hidroperoksitlerin metal-katalizli parçalanması
Hipoklorik Asit	HOCl	O2'nin dismutasyonuyla oluşan hidrojenperoksitin klorür iyonuyla birleşmesi
Alkoksil Radikali	$LO^{\cdot}$	Hidroperoksitlerin metal-katalizli parçalanması
Singlet Oksijen	$^1O_2$	Fotosensitizasyon ile oksidasyon, peroksil radikalleri arasındaki biyomoleküler etkileşimler, hipoklorit ve hidrojen peroksit reaksiyonu
Peroksil Radikali	$LOO^{\cdot}$	Hidroperoksitlerin metal-katalizli parçalanması
Ozon	O_3	Peroksil radikali ve NO reaksiyonu
Tiyil Radikali	$LS^{\cdot}$	Tiyollerden hidrojen atomu transferi
Nitrik Oksit	$NO^{\cdot}$	Nitrik oksit sentaz, nitrozo tiyol ve hava kirliliği
Peroksinitrit	$ONOO^-$	Peroksil radikali ve NO reaksiyonu, hava kirliliği ve sigara

Oksidatif strese neden olan bazı reaktif oksijen türleri aşağıda incelenmiştir.

Süperoksit Radikali ($O^{2\cdot-}$)

Hemen tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu, serbest süperoksid radikal anyonu ($O^{2\cdot-}$) meydana gelir.

$$O^2 + e^- \rightarrow O^{2\cdot-}$$

Süperoksit anyonu hem oksitleyici hem de redükleyici özelliğe sahiptir. Katekolaminlerin, tiollerin ve hemoproteinlerin oksidasyon tepkimelerinde, çeşitli enzimatik tepkimelerde, oksidaz ve hidroksilaz enzimlerinin katalitik etkileri sırasında süperoksit anyon radikali oluşur (Halliwell 1995). İnsan vücudunda en büyük süperoksit kaynağı ETZ'dir (Uysal 1998, Cheeseman ve Slater1993). Lipofilik özelliği olan süperoksit radikali uzun yarı ömre sahiptir. Bu özelliğinden dolayı uzak bölgelere diffüze olabilmektedir. Süperoksit, bir serbest radikal olmakla birlikte kendisi direk olarak fazla zarar vermez. Asıl önemi, hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır (Akkuş 1995).

Hidrojen peroksit (H_2O_2)

Oksijenin iki elektron veya süperoksitin bir elektron alması ile hidrojen peroksit oluşur.

$$O_2^{\cdot-} + e^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$$
$$O_2 + 2e^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$$

H_2O_2 membranlardan kolayca geçebilen, uzun ömürlü bir oksidandır. Hidrojen peroksid bir serbest radikal olmadığı halde, reaktif oksijen türleri içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Çünkü süperoksid ile reaksiyona girerek, en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir (Gutteridge 1995, Klebanof 1980).

Hidroksil radikali ($^{\cdot}OH$)

Hidroksil radikali ($^{\cdot}OH$), hidrojen peroksidin geçiş metallerinin varlığında indirgenmesiyle (Fenton reaksiyonu ile) meydana gelir. Son derece reaktif bir oksidan radikalidir. Ayrıca hidrojen peroksitin süperoksit radikali ile reaksiyonu sonucunda da (Haber Weiss reaksiyonu) oluşur (McCord 1984). Suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucunda da hidroksil radikali

oluşur. Yarılanma ömrü çok kısa olup, oluştuğu yerde büyük hasara sebep olur. Aşağıda gösterildiği gibi tioller ve yağ asidleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton koparark yeni radikallerin oluşmasına sebep olur.

$$-R\text{-}SH + {}^{\cdot}OH \rightarrow RS^{\cdot} + H_2O$$

$$-CH_2{}^{-} + {}^{\cdot}OH \rightarrow -CH^{\cdot -} + H_2O$$

Singlet Oksijen ($^1O_2$)

Singlet oksijen ($^1O_2$), ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesiyle oluşur. Serbest oksijen radikallerinin etkisi sonucu karbon merkezli radikaller ($R^{\cdot}$), peroksil (peroksi) radikalleri ($ROO^{\cdot}$), alkoksil (alkoksi) radikalleri ($RO^{\cdot}$), thiyl radikalleri ($RS^{\cdot}$) gibi önemli serbest radikaller de meydana gelirler. Bunlardan özellikle poliansatüre yağ asidlerinden meydana gelen peroksil radikali yarı ömrü uzun olan bir radikaldir. Thiyl radikalleri ise oksijenle tekrar reaksiyona girip sülfenil ($RSO^{\cdot}$) veya thiyl peroksil ($RSO_2{}^{\cdot}$) gibi radikalleri meydana getirirler (Akkuş 1995).

1.1.9 Antioksidan Savunma Sistemleri

Metabolik ve fizyolojik süreçlerde reaktif oksijen türleri üretilirler. Zararlı oksidatif maddeler, enzimatik ve non-enzimatik reaksiyonlarla uzaklaştırılırlar. Bazı durumlarda, oksidanlarda artma ve antioksidanlarda azalma önlenemeyebilir ve oksidatif/antioksidatif denge oksidatif duruma doğru kayabilir. Sonuç olarak, pek çok hastalıkla ilişkisi olduğu gösterilen oksidatif stres gelişir (Wassman ve ark 2004). Serbest radikallerin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizması bulunmaktadır. Bunlar antioksidanlar olarak bilinirler ve hedef moleküldeki oksidan hasarı engellerler veya geciktirirler.

Antioksidanların etki mekanizmaları başlıca şunlardır:

- Reaktif oksijen türlerinin antioksidan enzimler aracılığı ile veya doğrudan temizlenmesi
- Reaktif oksijen türlerinin oluşumunun engellenmesi

- Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu katalizleyen metal iyonlarının bağlanması

- Zedelenmiş hücresel yapıların hasar sonrası tamir edilmesi veya temizlenmesi.

Antioksidanların Sınıflandırılması

1) Yapılarına göre

a) Enzimler

b) Enzim olmayan moleküller

2) Kaynaklarına göre

a) Endojen antioksidanlar

b) Eksojen antioksidanlar

3) Çözünürlüklerine göre

a) Suda çözünenler

b) Yağda çözünenler

4) Yerleşimlerine göre

a) Hücre içinde bulunanlar

b) Plazma ve diğer ekstrasellüler sıvılarda bulunanlar

Bazı önemli antioksidanlar ve etkileri Tablo-1.3' te verilmiştir (Akkuş 1995).

Tablo 1. 3 Bazı önemli antioksidanlar ve fonksiyonları (Akkuş 1995).

Tip	Doku Lokalizasyonu	Fonksiyon
I. Nonenzimatikler -Vitamin E (tokoferol)	Membranlar, ekstrasellüler sıvı	O_2, OH ve lipid peroksil radikallerini daha az reaktif bileşiklere çevirir, zincir kırıcı antioksidandır.
-Vitamin A (B-karoten)	Membranlar	$O_{2'}$ yi temizler; peroksil radikalleri ile direk reaksiyona girer.
-Vitamin C (askorbik asit)	İntra ve ekstrasellüler sıvıda geniş bir biçimde dağılmıştır.	O_2 , OH ile direk reaksyona girer. Lökositlerden salınan ROS'leri nötralize eder. Vitamin E radikalinin rejenerasyonunu sağlar.
-Glutatyon	Esas olarak intrasellüler	O_2 , OH ve lipid hidropeksitlerle direk reaksiyona girer. Askorbik asidin oksidasyonunu önler.
Ürik Asit	Geniş olarak dağılmıştır	Geçiş metallerini bağlar. O_2, OH ve peroksil radikalleri ile reaksiyona girer. Askorbik asidin oksidasyonunu önler.
II. Enzimatikler -SOD	Mitokondri ve sitozol	Dismutaz reaksiyonu ile O_2' yi H_2O_2' ye dönüştürür.
GSH dönüşüm enzimleri -GSH peroksidaz -GSH redüktaz	Sitozol ve mitokondri	Normal metabolizma süresince H_2O_2' yiindirger. Düşük molekül ağırlıklı disülfidleri (GSSG>GSH), NAD(P)H kullanarak indirger.
-Katalaz (CAT)	Peroksizomlar	Özellikle hastalık durumlarında H_2O_2'yi indirger.

1.1.10 Total Antioksidan Seviyesi (TAS)

Normal koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı gelişen oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemli rol oynamaktadır. Kan, antioksidanların bütün vücuda taşınmasını ve dağıtılmasını sağlar (Yao ve ark 1998).

Total antioksidan seviyesinin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Plazma ve vücut sıvılarında bulunan bütün antioksidanların toplam etkisini TAS yansıtır. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada bireysel antioksidanlar yerine bunların toplam antioksidan değerini veren TAS ölçümü yaygınlaşmaktadır (Ghiselli ve ark 2000).

Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmada bulunan antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Proteinler, plazmanın ana antioksidan bileşenini oluştururlar. Proteinlerin serbest sülfidril grupları, onların antioksidan cevabından sorumludur. Plazmanın serbest sülfidril grupları proteinlere aittir çünkü aynı şekilde sülfidril gruplarına sahip olan linoleik asitin serum total serbest sülfidril seviyesine etkisi önemsizdir. Proteinlerin sağlıklı bireylerde güçlü serbest radikal reaksiyonlarına karşı serum TAS'nin %49'unu oluşturduğu bulunmuştur. Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek olarak; glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolü yeniden aktifleştirmesini sağlaması verilebilir (Erel 2004).

Periodontal hastalığın da aralarında bulunduğu pek çok hastalık oksidasyon-redüksiyon dengesizliği veya oksidatif stresle ilişkili bulunmuştur. ROT ve antioksidanların periodontal hastalığın patogenezindeki rolünün araştırıldığı çalışmalarda materyal olarak serum, plazma, gingival kan, dişeti dokusu, tükürük ve DOS kullanılmıştır. Serum ve plazma periodontal hastalığa bağlı olarak antioksidan sistemindeki değişimlerin sistemik yansımasını değerlendirmede veya sistemik antioksidan eksikliğinin periodontal dokular üzerine etkinliğini değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Kronik periodontitisli sigara içmeyen bireylerde serum TAS' nin azalmış olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlarla serum TAS ile periodontal hastalık arasında ters yönde bir bağıntı olduğu gösterilmiştir (Chapple ve ark 2007). Chapple ve ark 2007 yılında yayınlanan çalışmalarında serum TAS miktarındaki azalmanın periodontal hastalığa bağlı olarak üretilen ROT sonrasında gerçekleştiğini ortaya koyarak periodontal hastalık ve sistemik hastalıklar arasındaki bağıntıya farklı bir boyut getirmişlerdir.

1.2 Kardiyovasküler Hastalıklarla Periodontal Hastalıkların İlişkisi

Bütün dünyada erişkin ölümlerinin en önemli sebebi olarak görülen KVH' ın gelişiminde, genetik faktörlerin yanı sıra yaş, serum lipidleri, diyabet, sigara ve hipertansiyon gibi çevresel risk faktörlerinin rolü bilinmektedir. Hiperlipidemi, özellikle LDL kolesterol seviyelerindeki artış ve diabetes mellitus KVH' ın majör risk faktörleri olarak gösterilirken, HDL kolesterol seviyelerindeki artışın düşük KVH riski ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. (Mehra 2007).

Kardiovasküler hastalıklar; koroner kalp hastalığı, inme ve periferik damar hastalıklarını da içine alan farklı hastalık gruplarını kapsar. Fakat bütün bu hastalıkların tümünün altında yatan patoloji aterosklerozdur. Ateroskleroz, arteriyel intimaya LDL akümülasyonunu takiben LDL oksidasyonu ile başlayan enflamatuvar bir hastalıktır. Plazma LDL seviyesindeki artışın ateroskleroz görülme oranı ve hızlanmış aterogenez ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Hanson 2005).

Yapılan çalışmalarda, viral ve bakteriyel enfeksiyonların da akut tromboembolik olaylara katkıda bulunabileceği gösterilmiş, periodontitisin KVH' ın etyolojisindeki rolü üzerinde durulmuş ve kötü periodontal sağlık durumunun KVH' lar için artmış riskle ilişkili olduğuna dair kanıtlar rapor edilmiştir. KVH ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiye dayanarak, bu iki hastalığın müşterek risk faktörlerini paylaşabildiği, kronik bir enfeksiyon olarak periodontal hastalığın serum lipid profilini değiştirebildiği ve ateroskleroz gelişiminde etkili olarak enfeksiyon aracılığıyla KVH ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (Beck ve Offenbacher 2001, De Nardin 2001).

1.2.1 Lipid Metabolizması

Lipidler hidrofobik özelliğe sahip polar olmayan çözücüler tarafından dokulardan ekstrakte edilebilen suda çözünmeyen organik moleküllerdir. Hücrelerin bütünlüğünü koruyan ve sitoplazmanın özgül organeller halinde bölümlere ayrılabilmesini sağlayan hücre zarında bulunmaktadır. Ayrıca, lipidler bir besin deposu ana formu (trigliseridler), adrenal steroid, seks hormonları ve safra asidleri (kolesterol) yapı taşları olarak işlev görmektedirler (Barter 1990).

1.2.2. Lipid Türleri

Vücutta bulunan lipidler;

-Yağ Asitleri

-Kolesterol

-Kompleks lipidler (Trigliseridler ve Fosfolipidler) olarak sınıflandırılmaktadır.

Yağ Asitleri

Uzunluğu, çift bağın sayısı ve pozisyonu açısından farklılıklar gösteren çok sayıda yağ asidi tipi bulunmaktadır. Başlıca iki yağ asidi türü vardır;

- **Doymuş (Sature) yağ asitleri:** Çift bağı olmayan, tüm karbon atomları hidrojen ile tamamlanmış yağ asitleridir.
- **Doymamış (Ansature) yağ asitleri:** Bir veya birden fazla çift bağı bulunan yağ asitleridir.

Monoansature yağ asidi: Yapısında bir tane çift bağ içermektedir. Zeytinyağı içinde bulunan oleik asit bu grubu temsil etmektedir.

Poliansatüre yağ asidi: Formülünde iki veya daha fazla çift bağ bulunan yağ asitleridir. Omega-6 (N-6) ve balık yağı içinde bulunan omega-3 (N-3) şeklinde sınıflandırılmaktadır.

Omega-6 yağ asitleri:

·Linoleik asit (Ayçiçek, mısır, soya yağı) ve

·Araşidonik asitden oluşmaktadır.

Yağ asitleri kolaylıkla sağlanabilen enerji kaynaklarıdır, kompleks lipidlerin biyosentezinde kullanılır ve vücutta depo edilmiş enerji kaynağı olan trigliseridlerin esas komponenetinin % 90' dan fazlasını oluşturmaktadır (Assman 1982). Trigliseridler adiposidlerin içerisinde veya lipoprotein partikülü üzerinde hidrolize edildiği zaman enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere serbest yağ asitleri açığa çıkar.

Kolesterol

Kolesterol sekiz karbonlu bir yan zincire sahip dört halkalı bir hidrokarbondur. Hücre membranlarının ana öğesi ve steroid hormonların (adrenal ve seks hormonları) yapı taşı olarak kritik bir rol oynamaktadır. Ayrıca kolesterol karaciğerde yapılan, safrada salgılanan ve yağın bağırsaklarda emilimine katkıda bulunan safra asitlerinin yapı taşıdır. Kanda kolesterolün yaklaşık üçte ikisi esterleştirilmiştir. Yani hidroksil grubuna üçüncü pozisyonda esterleştirilmiş bir yağ asidi bulunmaktadır (Guyton ve Hall 2000).

Vücuttaki kolesterol iki kaynaktan gelmektedir; kolesterol ya diyetle alınmakta ya da sentez edilmektedir. Diyetle alınan kolesterolün tamamı (et, süt, yumurta gibi) hayvansal kaynaklıdır. Kolesterol karaciğer, deri, adrenal bezler, beyin ve bağırsaklar gibi birçok organın çok çeşitli hücrelerinde üretilmektedir. İnsanlar dahil, memelilerin birçoğunda karaciğer toplam kolesterol sentezinin yaklaşık % 10- 20' sini gerçekleştirmektedir (Fielding 1991).

Kompleks Lipidler

Trigliseridler

Trigliseridler karaciğer ve bağırsakta sentez edilmektedir. Trigliseridler karaciğerde sentezlendikten sonra hepatosit içinde depo edilmekte veya çok düşük densiteli Iipoprotein (VLDL) çekirdeği içinde hepatositten dolaşıma verilmektedir. Bağırsakta sentezlenen trigliseridler şilomikron içinde dolaşıma girmektedir. Yağ asitleri, şilomikron ve VLDL içindeki trigliseridlerin kapiller endotelde bulunan Lipoprotein Lipaz (LPL) etkisiyle hidrolize olması sonucu dolaşıma serbest yağ asidi olarak salınarak ya ekstra hepatik hücrelerde enerji temini için hemen kullanılmakta ya da trigliserid oluşturmak üzere esterleştirilerek depo edilmektedir (Guyton ve Hall 2000).

Plazma Lipoproteinleri

Kompleks lipidler kanda lipoprotein adı verilen suda çözünür makromolekül kompleksleri halinde taşınırlar. Lipoprotein genel fonksiyonu çözünmeyen lipidlerin kanda çözünebilir lipid ve protein komplekleri halinde taşınması için bir araç görevi almasıdır. Bu lipidler arasında trigliseridler, kolesterol esterleri, serbest kolesterol ve

fosfolipidler bulunmaktadır. Bu lipoproteinlerle ilişkili apolipoproteinler de mevcuttur. Lipoproteinlerin genel yapısı hidrofob lipidlerin birçoğunu kapsayan bir çekirdek ile protein, serbest kolesterol ve fosfolipidlerden oluşan bir yüzey tabakasından meydana gelen küresel bir partikül şeklindedir. Çeşitli lipoproteinlerin apolipoprotein yapıları molekül büyüklüklerine göre ayrılabilir (Tablo 1.4) (Marley 1990).

Tablo 1.4 Plazma lipoproteinleri (Marley 1990).

Plazma Lipoproteinleri	**Yoğunluk**	**Kaynağı**	**Başlıca Lipidler**
Şilomikron	d<0,95	İnce Bağırsak	%85 trigliserid
VLDL	d<1,006	Karaciğer	%55 trigliserid, %20 kolesterol
IDL	1,006-1,019	VLDL'den türemiş	%35 kolesterol, %25 trigliserid
LDL	1,019-1,063	IDL'den türemiş	%60 kolesterol, %5 trigliserid
HDL	1,063-1,21	Karaciğer,İnce Bağırsak ve plazma	%50 protein, %25 fosfolipid, %20 kolesterol, %5 trigliserid

Şilomikronlar

Plazma lipoproteinlerinin en büyük olanıdır. Yaklaşık %85 oranında trigliserid içerir, postprandial plazmada bulunur, plazmada dolaştıklarında çeşitli apolipoproteinler içerirler. En belirgin lipoproteini apo-B48’ dir. Kaynağı ince barsak epitelidir. Şilomikron kalıntıları karaciğer tarafından plazmadan temizlenir (Marley 1990).

Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL)

Çapı 300-700 Å arasında olan moleküllerdir. % 55 trigliserid, % 20 kolesterol, %15 fosfolipid ve %10-15’i proteinden oluşmaktadır. Belirgin apolipoprotein yapıtaşı apo-B nin hepatik formu olan apo-B100’ dür. VLDL karaciğer tarafından sentez edilir ve üretimi hepatositlere daha fazla serbest yağ asidi götürülmesi ile stimüle edilebilir. VLDL‘ nin yaklaşık %50’si LDL’ ye çevrilir, geri kalan kısmı VLDL artıkları ve IDL olarak doğrudan doğruya karaciğer tarafından temizlenir.

Orta Dansiteli Lipoproteinler (IDL)

Plazmada çok düşük konsantrasyonda bulunmaktadır. Büyüklük ve kompozisyon olarak VLDL ve LDL arasında yer almaktadır. Başlıca protein yapıtaşları apo-B100 ve apo-E' dir. IDL lipazın etkisi ile plazmada meydana gelen VLDL katabolizmasının ürünlerini temsil eder ve LDL' nin yapıtaşıdır. IDL genellikle bir tür VLDL artığı olarak görülür ve aterojenik olduğu kabul edilir.

Düşük Dansiteli Lipoproteinler(LDL)

LDL plazmadaki başlıca kolesterol taşıyıcı lipoprooteindir. Plazmadaki toplam kolesterolün %70' i LDL' de bulunmaktadır. LDL yaklaşık %75 lipid ve %25 proteinden oluşmaktadır. Eser miktardaki apo-E dışında bupartiküllerde var olan tek protein apo-B100' dür. LDL' nin yaklaşık %75'i karaciğer parankim hücreleri tarafından alınmaktadır. LDL aterojen lipoproteinler olarak kabul edilmektedir (Steinberg 1983). Plazma kolesterol seviyesi karaciğerdeki düzenleyici reseptörler ve lipoprotein lipaz ile regüle edilmektedir. Reseptörlerdeki fonksiyon bozukluğunda veya LDL Apo B, LDL-reseptör ile tam olarak bağlanmadığında serum LDL konsantrasyonları artmakta ve takiben arter duvarı endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlarda LDL oksidasyonu meydana gelmektedir. Bu oksidasyonun LDL' nin aterojenik lipidlere modifikasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. LDL yapısında bulunan doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu ve asetilasyon bu olayı başlatmaktadır. Yapılarında bulunan fosfolipid, trigliserid ve ester kolesteroldeki yağ asitleri ile kolesterol oksitlenebilmektedir.

Ateroskleroz, arteriyel intimaya LDL akümülasyonunu takiben LDL oksidasyonu ile başlayan inflamatuvar bir hastalıktır. Ox-LDL endotelyal hücrelerden monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) salımını stimüle ederek subendotelyal aralığa monosit göçünü arttırmakta, monositlerin makrofajlara farklılaşmasında ve makrofajlar tarafından köpük hücrelerinin oluşumunda rol oynamaktadır. Makrofajlar sitokinlerin ve endotelyal hücrelerden adhezyon proteinlerinin salımını stimüle etmektedir. Sitotoksik etkilerinin yanısıra ox-LDL, makrofajlar tarafından fazla alınmasına bağlı olarak kolesterol esterlerinin birikimine ve makrofaj hareketlerinin inhibisyonuna neden olmaktadır. Ayrıca ox-LDL, komşu

hücrelerin gen ekspresyonunu ve immunolojik özelliklerini de değiştirerek ateroskleroz gelişimini indükleyebilmektedir.

Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL)

Daha küçük partiküllerdir. Yaklaşık %50 lipid ve %50 protein içerir. Başlıca apolipoproteinleri apo-AI(%65), apo-AII(%25) ve daha küçük miktarlarda apo-C ve apo-E' dir. HDL başlıca 3 kaynakta bulunur, bunlar karaciğer, bağırsaklar ve üçüncü olarak şilomikronlardan ve VLDL' den gelen yüzey maddesinden türetilmektedir. HDL' nin plazma lipid transportundaki rolünden bağımsız olarak bazı önemli fonksiyonlara sahip olduğu belirtilmektedir. Lipopolisakkarit (LPS)' e bağlanması, endotelyal hücre hareketinin stimülasyonu, endotelyal hücrelerden trombosit aktive edici faktör sentezinin inhibisyonu, prokoagulan aktiviteye karşı eritrositlerin korunması ve endotelyal nitrik oksit (NO) üretiminin stimülasyonu ile endotelyal fonksiyonun modülasyonu gibi özellikleri HDL' nin aterosklerozа karşı koruyucu etkisini vurgulamaktadır. HDL, bu prosesin çeşitli noktalarında potansiyel etki göstermektedir. Köpük hücrelerinden kolesterol emilimini arttırıcı etkisinin yanı sıra antiaterojenik potansiyelini arttırabilen antioksidan ve antienflamatuvar özellikler göstermektedir.

1.2.3 Hiperlipidemi

Plazma lipoprotein konsantrasyonundaki artış "Hiperlipidemi" olarak tanımlanmaktadır. Hiperlipideminin oluşabilmesi için lipoprotein düzeyinin artması, yapımının ve dolaşıma sekresyonunun artması ya da dolaşımdan temizlenmesinin azalması gerekmektedir. Bazı durumlarda her iki mekanizma hiperlipidemiden sorumlu olabilmektedir. Lipoprotein metabolizma bozuklukları apoproteinler, reseptörler, enzimler veya kofaktör bozukluklarına bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir.

Hiperlipidemide, trigliseridlerin ve kolesterolün ya da her ikisinin yükselmesi söz konusudur. Total kolesterol düzeyinin 200 mg/dl üzerinde olması hiperkolesterolemi olarak adlandırılmaktadır. Hipertrigliseridemide ise 200-400 mg/dl anormal ve yüksek olarak kabul edilmektedir.

Hiperlipidemiyi üç grup altında sınıflandırabiliriz. Bunlar; primer hiperlipidemi, sekonder hiperlipidemi ve sporadik (poligenik) hiperlipidemi olarak adlandırılır (Guyton ve Hall 2000).

Primer (Familyal) Hiperlipidemi

Vücut hücrelerinin membran yüzeylerindeki LDL reseptörlerinin formasyonunda defektif genlerle karakterize herediter bir hastalıktır. Hem LDL ve HDL partiküllerinin konsantrasyonunu hem de hücre yüzey reseptörlerine lipoproteinlerin bağlanmasını etkileyen multifonksiyonel bir enzim olan LPL genindeki bazı yapısal mutasyonların enzimin lipolitik fonksiyonunu bozduğu ve bazı genlerin artmış trigliserid ve azalmış HDL seviyeleri ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Kalıtsal aterosklerotik kalp hastalığı ile familyal hiperlipidemi arasında önemli pozitif ilişki bildirilmektedir. Bu durumda LDL' ler içinde bulunan kolesterol düzeyi yaklaşık üç katına çıkabilmekte ve bu bireylerde mortalite yaşının 20' nin altına düşebildiği belirtilmektedir (Guyton ve Hall 2000, Prusinski ve Eisold 1996).

Sekonder Hiperlipidemiler

Başka hastalıkların etkisiyle oluşan hiperlipidemilerdir. Diabetes mellitus, hipotiroidi, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği gibi hastalıklar sekonder neden olarak hiperlipidemi oluşturabilmektedir (Tablo 1.5). Şişmanlık ve insülin direnci genellikle VLDL sentezinin ve LDL üretiminin artması ile ilişkilidir. Serbest yağ asitlerinin mobilizasyonu VLDL üretimini stimüle edebilir. İnsülin eksikliğinin lipoprotein lipaz etkinliğini azalttığı ve dolayısıyla trigliserid bakımından zengin lipoproteinlerin temizlenmesinin bozduğu düşünülmektedir (Akkuş 1995)

Tablo 1.5 Seconder hiperlipidemiye neden olan hastalıklar (Akkuş 1995).

A. ENDOKRiN HASTALIKLAR	*Artan lipoptotein*	*Mekanizma*	*B.NONENDOKRiN HASTALIKLAR*	*Artan liooptotein*	*Mekanizma*
1.Diabetes Mellitus	VLDL, Şilomikron	VLDL Yapımı Artar, VLDL Katabolizması Azalır	**1.Alkol Alınması**	VLDL, Şilomikron	VLDL Yapımı Artar
2. Hipotroidizm	LDL	LDL Klirensi Azalması	**2.Renal Hastalıklar**	VLDL	VLDL Yapımı Artar, Klirensi Azalır
3. Östrojen Tedavisi	VLDL	VLDL Yapımı Artması	**3.Bilier Obstrüksiyon**	Lp-X	Bilier CH ve PL'nin dolaşıma qirrnesi
4. Glukokortikoid Tedavisi	VLDL,LDL	VLDL Yapımı Artması	**4.Hepatit**	VLDL	LCAT Azalması
5.Hipopitüitarizm	VLDL,LDL	VLDL Yapımı Artması	**5.İlaçların Etkisi**	Değişik Lipoproteinler	İlaç Etkilerine Bağlı
6. Akromegali	VLDL	VLDL Yapımı Artması	**6.Gıdanın Etkileri**	VLDL,LDL	Metabolik Etkiler
7. Anoreksia Nervosa	LDL	Bilier kolesterolve safra asidi itrahı Azalması	**7.Sigara İçilmesi**	HDL Azalması	HDL Metabolizması Değişikliği
8. Lipodistrofi	VLDL	VLDL Yapımı Artması	**8.Sistemik Lupus Eritematozis**	Şilomikron	LPL Aktivitesi Azalması
9. Glikojen Depo Hastalığı	VLDL	VLDL Yapımı Artar, Katabolizma Azalır	**9.Monoklonal Gammopati**	VLDL, LDL, lDL	Lipoproteinlere Antikor Bağlanması
10. 0bezite	VLDL	VLDL Yapımı Artar			

1.2.4 Kan Lipid Düzeyinin Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi

Klinik uygulamada total kolesterol, trigliserid ve HDL düzeyleri doğrudan ölçülebilmektedir. Ancak LDL ölçümünün doğrudan yapılması teknik olarak zor olduğundan plazma LDL düzeyi aşağıdaki formüle göre hesaplanmaktadır:

Total kolesterol= LDL+HDL+VLDL

LDL= Total kolesterol-(HDL+VLDL)

Açlık halinde VLDL miktarı ölçülen trigliserid düzeyinin 5’ te 1’ i olarak hesaplanmaktadır. Buna göre yukarıdaki formül Friedewald formülü ile yeniden yazılabilmektedir (Friedewald 1972).

LDL= Total kolesterol-(HDL+ Trigliserid /5)

Bu formülle hesaplanan LDL miktarı içinde bir miktar IDL ve VLDL kalıntısı vardır.

Bu formülle hesaplama şu durumlarda geçersizdir ve doğru sonuç vermez;

- Ölçümler tokluk halinde yapılmışsa,

- Şilomikronemi varsa,

- Plazma trigliserid düzeyi 400 mg/dl' den yüksek ise,

- Hastada Tip III hiperlipoproteinemi varsa,

- Plazmada IDL birikmesi varsa.

Plazma trigliserid düzeyi 400 mg/dl' den yüksek ise plazma LDL düzeyini ölçmek için betakuantifikasyon veya immunoseparasyon yöntemleri uygulanmaktadır (McNamara ve ark 1995).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (National Cholesterol Education Program) (NCEP)' nın Erişkin Tedavi Paneli II (Adult Treatment Panel II) (ATP II) raporuna göre sağlıklı bireylerde primer koruma amaçlı olarak koroner kalp hastalığı (KKH) riski yönüyle belirlemiş olduğu serum total kolesterol, LDL ve trigliserid seviyeleri Tablo 1.6'te gösterilmiştir (NCEP 1994). Serum HDL düzeyi kadınlarda ortalama 55 mg/dl, erkeklerde ise ortalama 45 mg/dl normal olarak kabul edilir. 35 mg/dl' den düşük olması KKH için risk oluşturur.

Tablo 1.6 NCEP'in belirlediği KKH riski yönüyle serum lipid değerleri (NCEP 1994).

Serum Kolesterol Düzeyleri	Total Kolesterol	LDL Kolesterol	Trigliserid
Normal	<200 mg/dl	<130 mg/dl	<200 mg/dl
Sınırda Yüksek	200-239 mg/dl	130-159 mg/dl	200-400 mg/dl
Yüksek	>240 mg/dl	>160 mg/dl	400-1000 mg/dl
Çok Yüksek	-	-	>1000 mg/dl

1.2.5 Hiperlipidemide Tedavi Yaklaşımları

Klinisyen lipoprotein hastalıklarını tedavi ederken 2 önemli soru ile karşı karşıya kalır. Bunlardan birincisi lipoprotein hastalığının sekonder bir nedeni var mıdır, ikincisi ise bu hastalığın hasta sağlığına ne gibi riskler getirdiğidir. Klinisyen genetik etyolojinin bazı ipuçlarını yakalamak için dikkatli bir hasta ve tam bir aile hikayesi almalıdır. Ciddi hipertrigliseridemili hastaların akut pankreatit bulguları, familyel lipoprotein hastalıklı bazı kişilerdeki deri bulguları (ksantom, ksantelezma vb) hariç tutulursa, lipoprotein hastalıklı kişilerde çok az semptom bulunur. Diyabet, sigara içimi, diyet, fizik aktivite, alkol alımı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede ksantom, ksantalazma, korneal arkus ve korneal opasiteler araştırılmalıdır. Kan basıncı, bel çevresi, kilo, boy dikkatle ölçülmelidir. Tam bir kardiyovasküler sistem muayenesi yapılmalıdır(ADA 2003). Tedavi yaklaşımları genel olarak şunlardır;

1.Yaşam biçimi değişiklikleri

- Beslenme alışkanlıklarında değişme ve diyet
- Egzersiz yapılması (Aktif Yaşama)
- Vücut ağırlığının kontrolü ve gerekirse zayıflama
- Sigara içilmemesi

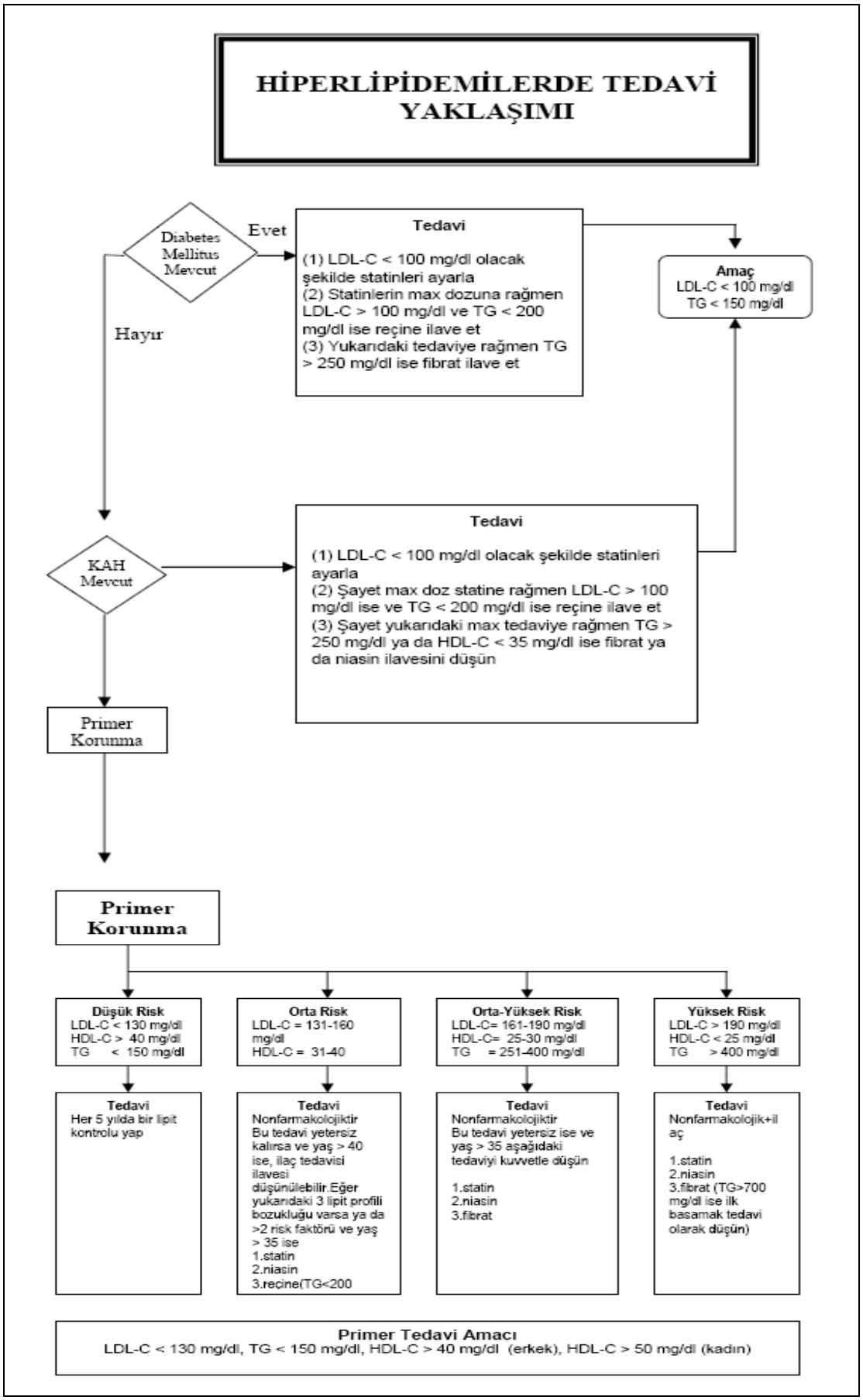
2.Lipoprotein profilini etkileyen başka hastalıkların kontrolü

3. Diğer nedenlerle kullanılan ilaçların kontrolü

4. Primer hiperlipidemi hastalıklarının tedavisi

5. Lipid düşürücü ilaç kullanılması

6. Diğer tedavi yaklaşımları (Şekil 1.3).



Şekil 1.3 Hiperlipidemide tedaviye yaklaşım şekilleri (ADA 2003).

1.2.6 Enfeksiyon ve Hiperlipidemi

Önceleri serum lipid düzeyi değişikliklerinin, enfeksiyöz bir süreçten çok, altta yatan patolojik durumlarla ilişkili olduğu düşünülmekteydi. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda, enfeksiyöz etyolojisi olduğu düşünülen medikal problemlerde, enfeksiyon ile hiperlipidemi arasında ilişki olduğu ve enfeksiyonun serum LDL ve trigliserid düzeylerini önemli oranda arttırdığı gösterilmiştir (Lopes 1993, Samra ve ark 1996).

Hayvan ve insan çalışmaları, sistemik gram negatif LPS' ine cevap olarak tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) ve interlökin-1 beta (IL-1β) gibi sitokinlerin üretiminde artış göstermektedir. Bu sitokinlerin, lipid metabolizmasını etkileyen dokuların aminoasit üretimini veya hemodinamiklerini değiştirerek ya da adrenokortikotropik hormon, kortizol, adrenalin, nöradrenalin ve glukagon konsantrasyonlarının artışına neden olan hipotalamik-pituiter adrenal aksı modifiye ederek lipid metabolizmasını etkilediği ileri sürülmektedir. Böylece bir infeksiyon ile TNF-α ve IL-1β gibi sitokinlerin üretimi sonucunda, serbest yağ asitleri, LDL ve trigliserid düzeyleri yükselmektedir. Serum lipidlerindeki yükselme, adipoz dokuda lipolizisi ve hepatik lipogenezisi arttırmakta ve LPL aktivitesindeki azalmalara bağlı olarak, trigliserid sentezi ve LDL seviyeleri artmaktadır (Lanza ve Tabares 1990, Fried ve Zechner 1989).

Enfeksiyonla indüklenmiş lipid anomalileri genellikle trigliserid ve LDL seviyelerinde artış, HDL eviyelerinde ise azalma şeklinde ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyonun apolipoproteinler üzerine etkilerini değerlendiren raporlar sınırlı olmakla birlikte şiddetli septik enfeksiyonlu hastalarda Apo A ve B seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Trigliserid ve VLDL seviyelerindeki artış enfeksiyonun akut fazından ziyade kronik fazı boyunca görülürken apo lipoproteinlerdeki düşüş akut ve kronik fazlarda gözlenmektedir.

1.2.7 Serbest Radikaller ile Ateroskleroz Arasındaki İlişki

Ox-LDL, normal arterlerde bulunmayıp sadece makrofajlarda aterosklerotik lezyonlarda bulunmaktadır (QIU ve ark 2006). Vasküler hücrelerde oksidatif stres ve süperoksit anyonunun artması LDL'nin Ox-LDL'ye dönüşümünü arttırmaktadır (Weinbrenner ve ark 2003). LDL'nin oksidasyonu arterial intimanın ekstraselüler

matriksinde meydana gelmektedir. Daha sonra makrofajlarda bulunan "scavenger reseptörleri" ile içeri alınırlar (Fredrikson ve ark 1999). Makrofajlar, düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) için reseptör taşırlar. Doğal LDL'ler makrofajlara genellikle bağlanamazken, özellikle Ox-LDL makrofaj içine alınarak köpük hücrelerini oluşturur (Violi ve ark 2002). Bundan dolayı sadece modifiye LDL'ler makrofajlar tarafından doğal LDL'den 8-10 kat daha hızlı alınabilmektedir. Bu modifiye LDL'ler makrofajlarda LDL reseptörlerinden farklı olarak "asetil LDL reseptörleri" tarafından alınırlar (Baykal ve ark 1998). LDL'nin yapısında bulunan poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonu malondialdehit (MDA) gibi reaktif ürünleri oluşturmaktadır. Bu ürünler daha sonra proteinlerin lizin kalıntılarıyla etkileşmektedir (Shaw ve ark 2001). LDL partikülleri yapısında sadece kolesterol bulunmayıp, aynı zamanda kolestanol, kampesterol, sitosterol gibi kolesterol olmayan steroller de az miktarda bulunmaktadır.

Günümüzde LDL oksidasyonu ve ateroskleroz arasındaki ilişki, endotelyal hücrelere Ox-LDL aracılı hasar ispatlandığı zaman ilk olarak ortaya çıkmıştır. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda karotis ve koroner arterlerden alınan aterosklerotik plak örneklerinde Ox- LDL'nin varlığı dikkat çekmiştir. Aterosklerotik lezyonlarda Ox-LDL'nin miktarı ile plazma Ox-LDL arasında da korelasyon olduğu bildirilmiştir (

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, sigara tüketimi ve periodontal hastalık arasında bir ilişki olduğunu göstermektetir (Bergsrtöm 2003). Bergström (1989) yaptığı bir çalışmada sigara içenlerin, içmeyenlerden iki kat daha fazla periodontal hastalık riskine sahip olduğunu ve sigaranın, hastalığın ilerlemesiyle ilişkili olduğunu açıklamıştır.

1.3 Sigara Kullanımı

Sigara günümüzde hastalık ve ölümlerin en önemli önlenebilir nedenidir. Gelişmiş ülkelerde 1950 ve 2000 yılları arasında gerçekleşen 260 milyon erkek ölümlerinin 50 milyonunun sigaradan dolayı olduğu tahmin edilmektedir. ABD'de sigaradan yılda 400.000' den fazla kişinin öldüğü belirtilmiştir. Dünya genelinde ise özellikle gelişmiş ülkelerde her yıl 3–4 milyon insan tütün kullanımı sonucu hayatını kaybetmektedir (Banoczy ve Squier 2004).

Sigara, hidrojen siyanit, karbon monoksit, serbest radikaller, nikotin, nitrozaminler (potansiyel karsinojenler) ve değişik oxidant gazlar (bu gazlar platelet aktivasyonu ve endotelyal disfonksiyonuna neden olmaktadırlar) gibi yaklaşık beş yüz kadar toksik madde içermektedir. Nikotin hem psikolojik hem de fiziksel bağımlılıktan sorumludur (Winn 2001).

1.3.1 Periodontal hastalık ve sigara

Günümüzde, periodontitisin başlaması ve ilerlemesinde etkili olan risk faktörleri arasında sigara kullanımı da bulunmaktadır. Ayrıca sigaranın periodontitis için en önemli ve modifiye edilebilecek tek çevresel risk faktörü olduğu da ortaya konmuştur (Haber ve ark 1993). Sigara periodontal dokularda öncelikle nikotinin vazodilatasyon ve daha sonra vazokonstrüktör etkisinden dolayı kan akımında azalmaya neden olarak dişeti enflamasyonu, hiperemi ve sondalamada kanama gibi periodontal hastalığın erken belirtilerinin inhibe olduğu gözlenmiştir(Ryder 2007). Sigara içmeyenlerle kıyaslandığında sigara içenlerin, daha fazla cep derinliği ve daha çok hastalıktan etkilenmiş alana sahip oldukları, dolayısıyla hastalığın daha şiddetli ve yaygın olduğu ortaya konmuştur (Stoltenberg ve ark 1993). İçilen sigara miktarı ve periodontal hastalıklar üzerine yapılan çalışmalar içilen miktar ile periodontitisin prevalansı ve şiddeti arasında bir ilişki olduğunu saptamıştır. Bu ilişki, orta şiddetli ve şiddetli periodontal hastalığın prevalansı ile günlük içilen sigara sayısı ve sigara içilen yıl arasındadır (Grossi ve ark 1995, Haber ve Kent 1992).

Ataşman kaybının şiddetinin günde 1 sigara içerek % 0.5, 10 sigara içerek %5 ve 20 sigara içerek %10 arttığı bulunmuştur (Martinez ve ark 1995). Periodontal hastalıkların ve buna bağlı diş kaybının prevalansı ve şiddetinde sigara kullanımının

etkisi bilinmekle birlikte, periodontal hastalığın ilerlemesi üzerine sigara içmenin negatif etkisi altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır (Erdemir 2005).

Sigara kullanımının iki farklı mekanizmayla konak cevabını değiştirerek artmış periodontal yıkıma yol açtığı düşünülmektedir:

1. Enfeksiyon nötralizasyonunda normal konak cevabının bozulması
2. Sağlıklı periodontal dokuların yıkımına neden olan değişiklikler

Sigara kullanımının ve sigaradaki suda çözünebilen komponentlerin normal PMNL kemotaktik ve fagositik yeteneğini olumsuz yönde etkilediği ve metabolitlerinin de PMNL fagositik fonksiyonunu tehlikeye attığı gösterilmiştir(Pabst ve ark 1995). Noble ve Penny (1975) sigara içen bireylerin periferal kan lökositlerinde kemoktaktik defekt olduğunu ve aynı zamanda hiç içmeyenlerle kıyaslandığında total lökosit sayılarının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Periodontitis ve sigara kullanımının beyaz kan hücreleri ve özellikle nötrofillerin sayısında artışa yol açtığı da ortaya konmuştur (Fredriksson ve ark 1999). Marrigio ve ark (2001) sigara içen periodontitisli bireylerin DOS' nda yüksek oranda PMNL apoptozisi belirlemişler ve nikotinin bu hücreler üzerinde apoptotik etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Ancak sigara içen ve içmeyenler kıyaslandığında, sigara kullanımının PMNL fagositik aktivitesi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı da ortaya konmuştur (Erdemir ve ark 2003).

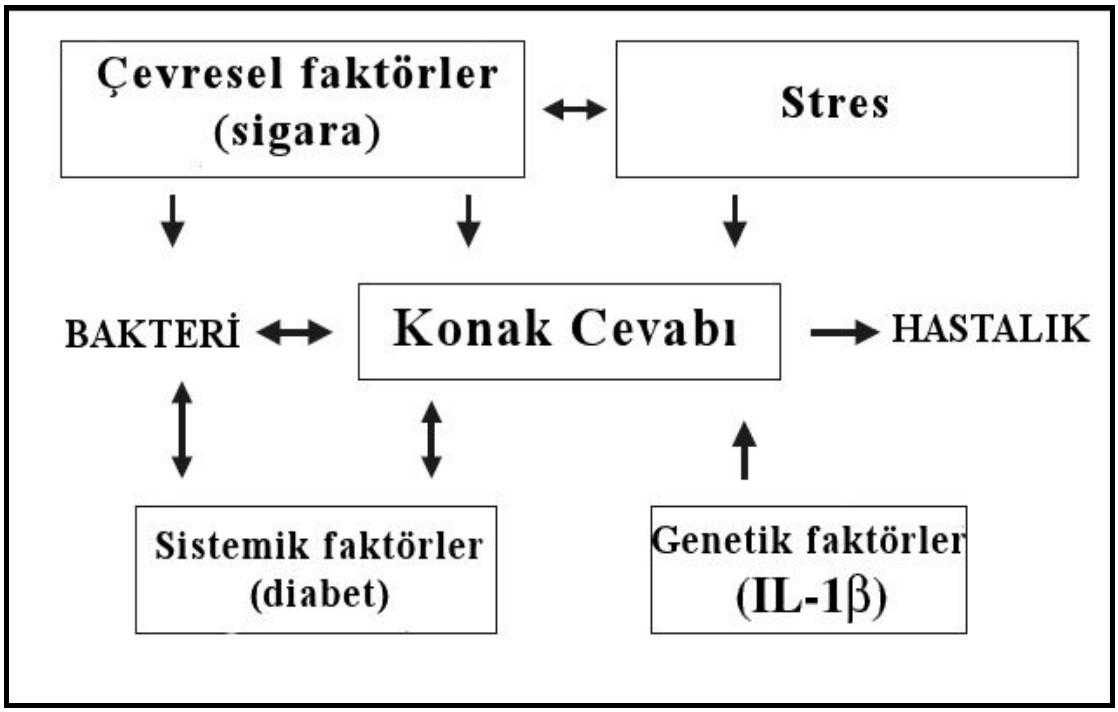
Sigaranın periodontal dokular üzerine sistemik etkisi, periferal kandaki PMNL fagositozu ve kemotaksisinde azalma ve oral PMNL'e nikotinin migrasyonu ile kısmen açıklanabilir. Buna ek olarak nikotinin süperoksit ve IL-1β' nın üretimini engelleyerek monosit ve nötrofillerin savunma fonksiyonunu engellediği gösterilmiştir. Sigara içen bireylerde oral nötrofillerin fonksiyonu %50 oranında azalmaktadır. Nötrofil ve monositlerin aerobik antimikrobiyal fonksiyonlarının engellenmesi sigara içenlerde subgingival çevredeki mikrobiyal ekolojinin değişmesi ile sonuçlanan önemli bir mekanizma olabilir (Bergstrom ve Eliasson 1987, Grossi ve ark 1995).

Periodontal hastalığın şiddeti üzerine sigara içmenin etkisinin en büyük kanıtı periodontal tedaviye verilen konak cevabının zayıflamasıdır. Yapılan klinik çalışmalar periodontal tedavinin çeşitli şekillerinin sonuçları üzerine sigaranın zararlı etkilerini göstermiştir (Bergstrom ve ark 2000). Cerrahi ve cerrahi olmayan periodontal tedaviye alınan cevap, sigara içenlerde içmeyenlerden daha azdır. Tütün kimyasal ve toksik etkisiyle yara iyileşmesinin başlangıcındaki temel hücresel fonksiyonları engelleyerek, yara iyileşmesini başlatan biyolojik proses zincirini etkileyerek iyileşmeye zarar vermektedir. Grossi ve ark (1995), sigaranın neden olduğu endotelyal zararın ilk sonucunun bozulmuş iyileşme cevabı olduğunu bildirmektedir. Endotelin bozulmasını takiben iyileşme bölgelerine hücrelerin yapışma gücü bozularak endotel hücreleri tarafından salgılanan hücresel büyüme faktörleri azalabilir. İn vitro olarak; nikotinin gingival fibroblastların büyümesini, kollajen ve fibronektinin üretimini engellediği, kollajen yıkımını teşvik ettiği ve ayrıca nikotine maruz kalmış fibroblastlarda insan diş kök yüzeyine tutunma kadar fibroblast proliferasyonunun da azaldığı gösterilmiştir (Preber ve Bergstrom 1985)

Sigaranın tedaviye alınacak cevap üzerindeki zayıflatıcı etkisi, tedavi öncesindeki derin ceplerde daha belirgin olarak görülmektedir. Cerrahi olmayan tedaviden sonra klinik ataşman kazancı, bağdoku fibrillerinin yoğunluğundaki artışla meydana gelir. Derin ceplerin yumuşak doku duvarı bağdokusundaki daha az yoğun kollajen bileşeninden dolayı sondalamada oluşan penetrasyona karşı daha az dirençlidir. Tedaviden sonra ve enflamasyonun eliminasyonuyla sigara içmeyen bir bireyde normal fibroblast fonksiyonu, fonksiyonel kollajen fibrillerin yoğunluğu büyük ölçüde yeniden oluşur. Sigara içenlerde tedaviden sonraki doku adaptasyonu sigara içmeyenlerden daha az görülür ve sondalamaya karşı doku direnci daha zayıftır. Bu nedenlerle sigara içenlerde iyileşme zayıflamıştır. Nikotinin periodonsiyum üzerine bir diğer önemli biyolojik etkisi, azalmış fagositoz, nötrofil kemotaksisi ve oral dokuların nötrofillerinin ömrü üzerinedir. İyileşme prosesinde konak dokuyu tekrar enfeksiyonlardan korumak için önemli potansiyel faktörlerden IgA, IgG, IgM'nin üretimleri bozulmuştur. Sigara içenlerde oral hijyenin zayıflaması da bu kişilerde tedaviye istenilen cevabın daha az olmasından kısmen sorumlu olabilir (Genco ve Loe 1993).

1.3.2 Sigara, Oksidatif Stres ve Periodontal Hastalık

Kornman (2008) periodontal hastalık patogenezini açıklamaya yönelik çalışmalarında bir model geliştirerek sigara ve diğer risk faktörlerinin periodontal hastalık gelişiminde konak cevabı ve mikroflora üzerine etkilerini değerlendirmiştir (Şekil 1.4).



Şekil 1.4 Periodontal hastalık için risk faktörlerinin konak cevabına etkileri (Kornman 2008).

Serbest oksijen radikallerinin egzojen kaynaklarından en önemlisi sigaradır. Sigara kullananlar tütünün yanmasıyla büyük miktarda reaktif serbest radikal solurlar. Klinik çalışmalarda, protein, lipid ve DNA'ya serbest radikal aracılı hasarın sigara kullanımıyla arttığı gösterilmiştir. Sigara çoğu hastalık sürecinde oksidatif stresin başlamasını ve ilerlemesini hızlandırmaktadır. Sigarada iki farklı şekilde serbest radikal bulunur: bunlardan ilki gaz, ikincisi ise katran fazıdır. Solunan her sigara nefesinde gaz fazında 10^{18}'den fazla organik ROT bulunur. Bunlar, sigara dumanı içinde NO'in nitrojen dioksite yavaş oksidasyonu sonucu üretim ve yıkım arasındaki durağan fazda oluşur ve sonrasında aldehit ve olefinlerle LOO• oluşturmak için reaksiyona girerler (Pryor 1997). Sigaradaki katranın her gramında 10^{17}'den fazla stabil uzun ömürlü kinon, semikinon bulunur ve bunlar yanma sürecinde siklik aromatik hidrokarbonun oksidasyonuyla üretilir. Oluşan bu ürünler

oksijeni $O_2^{\bullet-}$ ve H_2O_2'e indirgerler ve oldukça reaktif olan hidroksil radikalinin oluşumuna neden olurlar. Sigara dumanı içindeki serbest radikallerin üretimi sonucunda biyolojik sıvılarda oksidasyon reaksiyonu gözlenir. Plazmanın, gaz fazındaki sigara dumanına maruz kalması sonucunda vitamin E ve C, ürat, CoQ10 ve β-karoten gibi antioksidan miktarlarında azalma ve lipit ve proteinlere bağlı ROT aracılı hasar oluştuğu bildirilmiştir (Fuchs ve Packer 2001)

Sigara içenlerin plazmasında içmeyenlere göre lipit peroksidasyon belirleyicilerinden olan F2-izoprostan oranı 2 kat daha fazladır. Bu durum araşidonik asitin artmış peroksidasyonunun göstergesidir (Walter ve ark 2000). Sigaranın ROT'ne bağlı DNA hasarına neden olduğu; in vivo olarak dolaşımdaki T-lenfositlerinde ve lökositlerdeki, artmış mutasyonla kanıtlanmıştır (Piperakis ve ark 2000). AGE'ler protein, lipit ve nükleik asitlerin aminoasit grupları ve indirgenen şekerlerin reaksiyonu sonucunda oluşan reaktif, çapraz bağlı parçacıklardır. Sigara üretimi sırasında tütüne uygulanan işlemler glikasyon son ürünlerinin oluşumunu indüklemektedir. Sigara dumanında da reaktif glikasyon ürünleri tespit edilmiş ve bunların proteinlerle reaksiyona girerek AGE oluşturduğu gösterilmiştir (Cerami ve ark 1997).

Sigara içenlerin plazmalarında yüksek oranda bulunan bir metabolit olan nornikotin, sadece AGE oluşmasına değil, insan gingival fibroblastları tarafından AGE için reseptör ekspresyonunun artmasını indüklediği in vitro olarak gösterilmiştir. Tip 2 diabeti olan bireylerde dişetindeki kapiller endotelyumda ve epitelde AGE birikimi gözlenmiştir ayrıca sigara içen periodontitis hastalarında dişetinde lipit peroksidasyon ürünlerinden malondialdehyde' in (MDA) belirleyicisi olan Thiobarbituric Acid (TBARS) üretiminin arttığı bildirilmiş ve bu da oksidatif stres temelinde diabet, sigara ve periodontal hastalık arasındaki bağlantıyı desteklemektedir (Kurtis ve ark 2007).

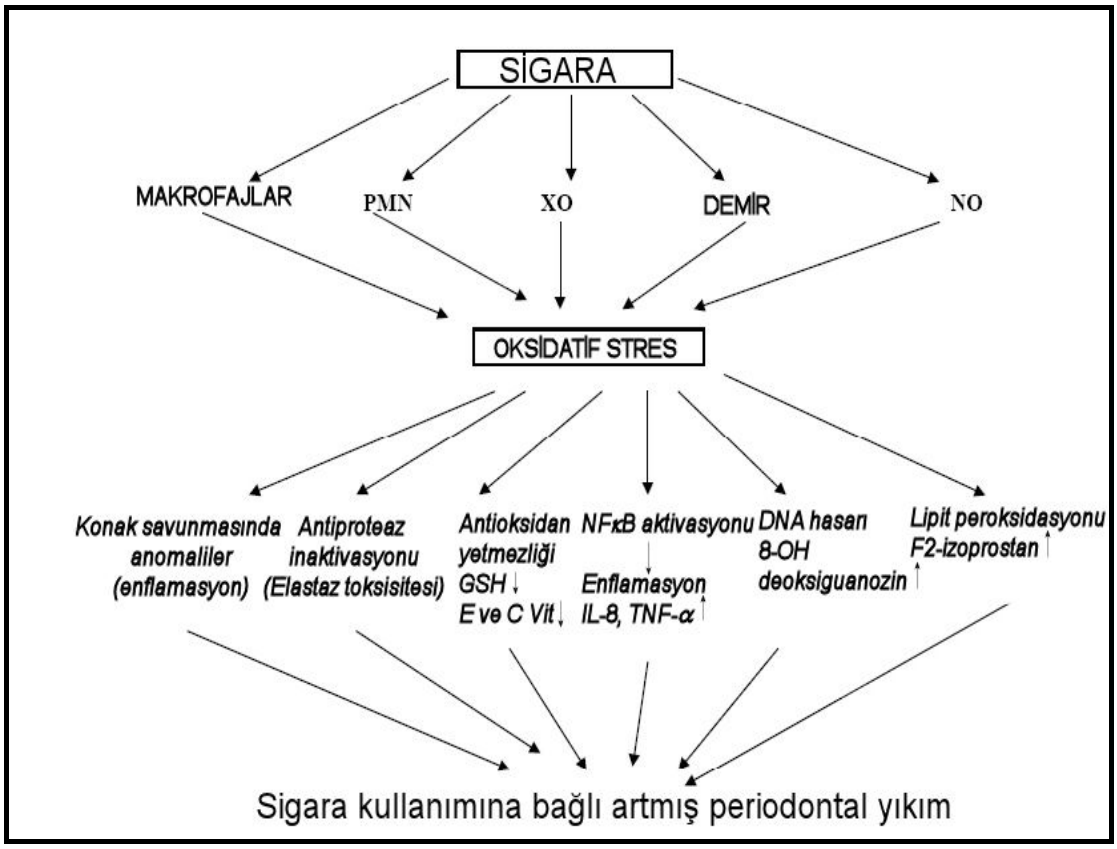
Sigara tüketimiyle, alınan ROT'nin detoksifiye edilmesi için vücuttaki antioksidan kaynaklarının kullanımı sonucunda sigara içenlerin kanında ve dokularında bazı doğal antioksidanların oranı, sigara içmeyenlere göre daha düşüktür. Bunun bir sebebi de sigara içenlerin sebze ve taze meyve tüketimlerinin sigara içmeyenlere göre daha az olmasıdır. C vitamini, karotenoid ve polifenol gibi antioksidanların serum seviyeleri sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük

oranda bulgulanmıştır (Whichelow ve Erzinclioglu 1990). Metabolik çalışmalar ve beslenme çalışmaları göstermektedir ki sigara içenlerde nikotin tarafından indüklenen bağırsak absorbsiyonunda ve miksiyon hızında azalma ve vitamin C döngüsünde artma mevcuttur.

Sigara içenlerde başka bazı koruyucu mekanizmaların da etkilenmesiyle periodontal yıkımın gerçekleşebileceği ileri sürülmüştür. Bunlardan ROT için temizleyici görev yapan doku metallotioneinlerinin miktarının sigara içen bireylerde, doku yıkımında rol alan MMP'nın, sitokin salımının (IL-1β, TNF-α, IL-6) arttığı, TIMP'nın ise periodontal dokularda miktar ve/veya aktivitelerinin azaldığı bildirilmiştir (Ryder ve ark 2002).

Diab-Ladki ve ark (2003) sigara içen ve içmeyen bireylerin tükürüklerindeki ürik asit, albümin ve askorbik asit miktarını değerlendirmiş ancak anlamlı farklılık bulamamışlardır. Elde ettikleri tükürük örneklerinin in vitro olarak ROT' ni nötralize edebilme etkilerini incelediklerinde ise sigara içmeyenlere ait tükürük örneklerinde %40-50 oranında ROT miktarının azaldığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar temel antioksidan miktarlarının değişmemesine rağmen total antioksidan aktivitesinin azalması ve ROT miktarının artmasıyla birlikte periodontal hasarın geliştiğini düşündürmektedir. Seri ve ark (1999) sigara içen ve içmeyen periodontal açıdan sağlıklı bireylerin DOS' nda C ve E vitamini seviyelerini karşılaştırmışlar ve sigara içenlerde C vitamini konsantrasyonunun azaldığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmalar ışığında sigaranın yıkıcı/enflamatuar cevabı stimüle, koruyucu/tamir edici mekanizmaları inhibe ederek periodontal yıkım ve sağlık durumu arasındaki dengeyi bozduğu sonucuna varılabilinir (Şekil 1.5).



Şekil 1.5 Periodontal hastalıkta sigaranın oksidatif stres aracılı olası hasar mekanizması**.**

1.3.3 Sigara ve Hiperlipidemi

Sigara periodontal hastalıklarda olduğu gibi Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için de bir risk faktörüdür. Sigara doğrudan damar sistemini etkilediği gibi kan lipid seviyelerini (TC, LDL, HDL, TG) doğrudan hem doğrudan hem de serum sitokin (IL-1β, TNF-α, IL-6 gibi) düzeylerini arttırarak etki etmektedir. Sigaranın kan lipidlerinden HDL seviyesini düşürdüğü ve LDL, TG seviyesini arttırdığı çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (Hujoel ve ark 2002). Yapılan çalışmalarda TNF-α' nın hepatik trigliserid sentezini stimüle ettiği ve bu stimulasyonun sekonder olarak trigliserid sentezini ve VLDL sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin de TNF-α' ya benzer olarak hepatik yağ asidi sentezini arttırdığı gösterilmiştir. IL-6'nın hayvanlarda lipid metabolizmasını etkileme mekanizması karaciğerde yağ asidi sentezinin uyarılması ve IL-6' nın adipositlerden Iipolizisi stimüle etmesi ile açıklanmaktadır (Mendall ve ark 1997).

Günümüzde sigara kullanımı halen yaygın bir şekilde devam etmektedir. Sigara kullanımının azaltılması ve tamamen bırakılması için dernekler ve devletin resmi kurumlarının bütçelerinden oldukça fazla para harcamaktadırlar. Gerek kardiyovasküler ve hiperlipidemik gerekse periodontal hastalıkların önemli risk faktörü olan sigaranın, periodontal tedavinin sonuçları üzerine de olumsuz etkileri bilinmektedir.

Bilgilerimiz dahilinde sigara ve hiperlipidemi arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalar olmakla birlikte, sigara kullanan periodontal hastalıklı hiperlipidemik bireylerde yapılacak periodontal tedavinin DOS ve serumdaki bizim belirlediğimiz parametreler üzerine etkilerini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda ilk olacak bu çalışma ile bu hasta grubunda sigaranın periodontal tedavi sonuçları üzerine etkileriyle ilgili literatüre ek bilgi sunacağımızı düşünmekteyiz.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1 Çalışma Grubu

Araştırma Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran, yaşları 42-64 arasında değişen (ortalama 52,5±10), 14'ü erkek 14'ü bayan olmak üzere toplam 28 gönüllü hastadan oluşmaktadır. Hastalar sigara kullanımına göre 2 gruba ayrıldı;

Sigara içen grup (Test Grubu): Günde ortalama 15-20 adet sigara içen, yaşları 43-64 (ortalama 52.92±6.65) arasında değişen toplam 14 hastadan oluşmaktadır.

Sigara içmeyen grup (Kontrol Grubu): Hiç sigara içmemiş veya daha önceden kullanmış ancak son 3 yıldır sigara içmeyen yaşları 42-64 (ortalama 52.07±7,39) arasında değişen toplam 14 hastadan oluşmaktadır.

Hastalardan alınan anamnez sonucu hiperlipidemi hastası olduğunu sözlü olarak ifade eden hastalar ön değerlendirmeye alındı. Periodontal tedavi öncesi Selçuk Üniversitesi Selçulu Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuarında kan testi yapıldı. Test sonuçlarına göre başlangıç Total Kolesterol (TC), Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL), Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL), Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VLDL) ve Trigliserid (TG) değerleri değerlendirildi. Serum TC değeri >200 mg/dl, LDL değeri > 130 mg/dl, HDL değeri > 35 mg/dl olan hiperlipidemili hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu testler tedavi sonrası değerlendirme yapabilmek için 3. ayda tekrarlandı.

Çalışmaya dahil edilen bireylerde yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmaksızın aşağıdaki dahil edilme kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

1) Hiperlipidemi dışında herhangi sistemik bir rahatsızlığının bulunmaması,

2) Son altı ay içerisinde herhangi bir antibiyotik kullanmamış olması,

3) Son bir yıl içerisinde periodontal tedavi görmemiş olması,

4) Herhangi bir madde bağımlısı olmaması,

5) Bayan hastaların hamile olmaması,

6) Tüm ağzında en az 16 daimi dişi olması (her bir yarım çenede en az dört dişi olması) ve periodontal muayenede her yarım çenenin en az bir bölgesinde 4mm veya daha fazla cep derinliğinin bulunması.

Çalışma için Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulundan gerekli onay alındı (Etik Kurul Karar No: 2010/04). Her iki araştırma grubundaki hastalara da, çalışmanın amacı ve içeriği anlatıldı ve her birinden imzalı hasta onam formu alındı.

Hastalar çalışmaya dahil edildikten sonra öncelikle tüm ağızda klinik ölçümler yapıldı. Daha sonra tüm hastalardan her yarım çenede aynı dişte iki farklı bölge olmak üzere 8 farklı interproksimal bölgeden DOS örneği alındı. Ayrıca hastaların serum IL-6, TAS ve TOS düzeylerinin değerlendirilmesi için başlangıçta ve tedavi sonrası 3. ayda kan örneği alındı. Daha sonra diştaşı temizliği, polisaj ve 4 mm veya daha fazla sondlama cep derinliğine sahip bölgelerde kök yüzeyi düzleştirilmesi yapıldı, hastalara oral hijyen motivasyonu verildi. Çalışmanın zamana göre tedavi, örnekleme ve takip çizelgesi tablo 2.1 de gösterilmiştir.

2.2 Klinik Değerlendirme

Klinik parametreler; başlangıçta ve cerrahisiz periodontal tedavi tamamlandıktan sonra 1. ve 3. ayda tüm ağızda ve alan bazında değerlendirildi. Değerlendirilen klinik parametreler; Plak İndeksi (Pİ) (Silness ve Löe 1964), Gingival İndeks (Gİ) (Löe ve Silness 1963), Sondlama Cep Derinliği (SCD), Klinik Ataşman Seviyesi (KAS) ölçümleridir.

Tablo 2.1 Çalışmanın zamana göre tedavi, örnekleme ve takip çizelgesi

<table>
<tr><th>BAŞLANGIÇ</th><th>1. AY</th><th>3. AY</th></tr>
<tr><td>Klinik Ölçümler
DOS Örneği
Serum Örneği</td><td>DOS Örneği
Klinik Ölçümler</td><td>DOS Örneği
Serum Örneği
Klinik Ölçümler</td></tr>
<tr><td>Faz I Periodontal Tedavi
Oral Hijyen Eğitimi</td><td colspan="2">KONTROL PERİODU</td></tr>
</table>

2.2.1 Plak İndeksi (Pİ) (Silness ve Löe 1964)

Pamuk tamponla izole edilen dişler hava-su spreyi ile kurutuldu ve plak indeksi her dişin dört yüzeyinden mezial, distal, vestibül ve palatinal olarak değerlendirildi. Değerler toplanıp dörde bölünerek herdişe ait skor tespit edildi. Buna göre;

0: Serbest dişeti kenarında plak yok,

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

2: Dişeti cebi içerisinde ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde çıplak gözle izlenebilen orta derecede yumuşak eklenti,

3: Dişeti cebi ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde yoğun yumuşak eklenti varlığını göstermektedir

2.2.2 Gingival İndeks (Gİ) (Löe ve Silness 1963)

Gingival indeksbütün dişlerin mezial, distal, vestibül ve lingual yüzeylerinden değerlendirildi.

0: Sağlıklı dişeti,

1: Hafif iltihap, hafif renk değişikliği ve hafif ödem varlığını, ancak sondlmada kanama olmadığını,

2: Orta derecede iltihap, hiperemi, ödem ve sondlamada kanama varlığını,

3: Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık, ödem ve sondlamada kanama varlığını göstermektedir.

2.2.3 Sondlama Cep Derinliği (SCD)

Dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafenin milimetrik olarak periodontal sondla olan ölçümüdür. Dişlerin bukkal ve lingual yüzeylerinde mezial, orta ve distal olmak üzere toplam altı bölgeden Williams sondu[1] kullanılarak ölçüldü. Tüm ölçümler toplanıp 6'ya bölündü ve bir dişe ait ortalama cep derinliği belirlendi.

[1] Hu-Friedy, Chicago, Illionis, USA.

2.2.4 Klinik Ataşman Seviyesi (KAS)

Mine-sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafenin milimetrik olarak periodontal sondla olan ölçümüdür. Dişlerin bukkal ve lingual yüzeylerinde mezial, orta ve distal olmak üzere toplam altı bölgeden Williams sondu kullanılarak ölçüldü. Tüm değerler toplanıp 6'ya bölündü ve bir dişe ait ortalama klinik ataşman seviyesi belirlendi.

2.3 Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklemesi

Periodontal tedaviye başlamadan önce en derin periodontal cebe (SCD≥4mm) sahip molar dişler, eğer molar dişler yoksa premolar dişler olmak üzere tüm hastalardan her yarım çenede birer diş bölgesi olmak üzere sekizer örnek alanı tespit edildi. Örneklemeler dişlerin vestibül yüzünün mesial ve distal interproksimal bölgelerinde yapıldı. Bu sekiz farklı interproksimal çalışma alanından kağıt stripler[2] ile DOS örneklemesi yapıldı.

DOS alımı için bölge pamuk rulolarla izole edildikten sonra hava-su spreyi ile tükürük, supra gingival plak ve diğer eklentiler steril küretlerle uzaklaştırıldı. Stripler sulkus tabanına hafif basınç hissedilinceye kadar yerleştirilidi ve standardizasyonu sağlamak için stripler 30 saniye süreyle dişeti cebinde bekletildi. Her bir stripin DOS hacmi Periotron[3] cihazı ile ölçülerek kaydedildi. DOS hacmi µl olarak bilgisayara kayıt edildi. Her bir dişten alınan 2 strip 1 ependorf tüpüne konulacak şekilde, toplamda 8 strip, 500µl PBS (fosfatla tamponlanmış salin) ph: 7.0 içeren 4 farklı ependorf tüpüne ikişer ikişer konuldu ve -20 °C'de analize kadar saklandı.

2.4 Serum Örneklerinin Toplanması

Başlangıç seansında DOS örneklerinin alınmasından sonra, serum IL-6, TAS ve TOS seviyelerinin değerlendirilmesi için ön kol kübital bölgeden 8cc kan sorumlu hemşire tarafından alındı. Aynı işlem tedavi sonrası 3.ayda tekrarlandı. Alınan serum örnekleri jelli vakumlu kan alma tüplerinde toplandı ve santrifüj öncesi oda sıcaklığında 15 dakika bekletildi.

[2] Periopaper, Proflow, Inc, Amityville, NY.
[3] Periotron 8000 Electronics, Winnipeg, Canada.

Tüplere alınan örnekler Selçuk Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Araştırma Merkezi'ne götürülerek 3000 devirde 5 dakika boyunca serumun oluşması için santrifüj edildi. Elde edilen serum ependorf tüplere alınarak analize kadar -20 °C'de saklandı.

2.5 DOS ve Serumda IL-6, TAS ve TOS Seviyelerinin Analizi

Enzyme-**L**inked **I**mmuno**S**orbent **A**ssay (ELISA); antijen- antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırmak temeline dayanan kantitatif ölçüm yöntemidir. Antijene karşı antikor ya da antikora karşı antijen aramak mümkündür. Virüs ve parazit enfeksiyonlarında kullanılan bir tanı yöntemidir; immobilize edilmiş antijen kullanılarak kompetetif olmayan indirek boyama yöntemi kullanılmaktadır.

2.5.1 IL-6 Analizi

IL-6 analizi için kullanılacak kitin[4] içerdiği solüsyonlar kullanım kılavuzundaki yazılanlara göre hazırlandı. Buna göre standart ve kontrol solüsyonlarına 1'er ml, speciment diluent solüsyonu hazırlanırken belirtilen seviyeye kadar distile su ilave edildi. Yıkama solüsyonu (200x) 199 ml distile su ile 1 ml yıkama solüsyonu karışımı ile hazırlandı. Çalışmaya başlamadan önce -20 C de saklanan örnekler oda sıcaklığına getirildi. Kitin içerisinden çıkan 8x12'lik mikro-plate kullanıma hazır hale getirildikten sonra tüm kuyucuklara 50 µl incubation buffer solüsyonu konuldu. Üzerine daha önceden yerlerini belirlediğimiz kuyucuklara 100 µl standart, kontrol ve örnek solüsyonları ayrı ayrı eklendi. Üzeri kapatılarak oda sıcaklığında, 1 saat 700 rpm'de shaker[5] yapıldı. Bir saatlik beklemenin ardından yıkama cihazında[6] 3 kez yıkama işlemi uygulandı (0,4ml). Yıkanan kuyucuklara 200 µl choromogenic solüsyonu konuldu. Mikro-plate'lerin üzeri yine kapatılarak oda sıcaklığında ve karanlıkta 15 dk. bekletildi. Son olarak kuyucuklara 100 µl stop solüsyonu eklendikten sonra ELISA[7] cihazında, 450 nm'de örnekler okutuldu.

[4] IL-6-EASIA-CE DIAsource, Nivelles, Belgium
[5] Nüve-MK-418, Yapılcan Sağlık Gereçleri Ltd.Şti, Turkey
[6] Bio-elisa washer, EL_x50, Biokit, Barcelona, Spain
[7] µ-Quent, BIO-TEK Instruments, Inc, Winooski, USA

2.5.2 TAS Analizi

DOS ve serumdaki TAS seviyelerinin analizi için her örnek iki kere analiz edildi. Okunan değerlerin ortalaması alınarak daha güvenilir sonuçlar elde edilmesi amaçlandı. İlk okuma için, 250 µl reagent 1 ve 15 µl standart solusyonu ve örnek solüsyonları uygun kuyucuklara koyuldu, 660 nm' de ELISA' da okuma yapıldı. Birinci okumadan sonra 37,5 µl reagent 2 tüm kuyucuklara eklendi ve 10 dk. oda sıcaklığında bekletip, 660 nm'de ELISA da tekrar okutuldu. Elde edilen değerler, kitin[8] kullanım kılavuzunda belirtilen aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

Result={(ΔAbs Std1) – (ΔAbs Sample)}/{(ΔAbs Std1) – (ΔAbs Std2)}

Δ Absorbance Standart1= (Second Absorbance of Std1 – First Absorbance of Std1)

Δ Absorbance Standart2= (Second Absorbance of Std2 – First Absorbance of Std2)

Δ Sample Absorbance=(Second Absorbance of Sample–First Absorbance of Sample)

2.5.3 TOS Analizi

Ticari kit içerisinde bulunan standart solüsyonu 40.000 kere dilue edildikten sonra 10ml distile su içerisine 50µl standart solüsyonu ilave edildi ve vortexlenerek[9] "birinci solüsyon" hazırlandı. 10ml distile suya 50 µl birinci solüsyondan ilave edilip vortex'le karıştırılarak ikinci solüsyon hazırlandı. (20 mikromolar H_2O_2). Örnekler TAS analizinde olduğu gibi ikili çalışma yapıldı. 250 µl Reagent 1 ve 37,5 µl standart ve örnek solüsyonları uygun kuyucuklara ayrı ayrı koyuldu ve 530 nm'de ELISA' da ilk okuma yapıldı. İkinci okuma için 12,5µl Reagent 2 tüm kuyucuklara eklendi ve 10dk oda sıcaklığında bekletildikten sonra, 530 nm' de okuma yapıldı. Elde edilen değerler, kitin[10] kullanım kılavuzunda belirtilen aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

Result=(ΔAbs Sample / ΔAbs Std2) x 20 (Standard2 Value)

ΔSample Absorbance =(Second Absorbance of Sample – First Absorbance of Sample)

ΔAbsorbance Standart 2=(Second Absorbance of Std2 – First Absorbance of Std2)

Standart 2 Value = 20µmol H_2O_2 Equiv/L

[8] TAS ASSAY KIT (3rd Generation) , Rel Assay Diagnostics, Turkey
[9] MSI, Minishaker, IKA WORKS-INC. Staufen, Germany
[10] TOS ASSAY KIT, Rel Assay Diagnostics, Turkey

Elde edilen DOS IL-6, TAS ve TOS değerleri sulandırma katsayısı olan 500 ile çarpılıp, DOS hacmine bölünerek IL-6, TAS ve TOS' un DOS konsantrasyonu hesaplandı. Total miktar hesabı için ise, konsantrasyon değeri DOS miktarı ile çarpılıp her ependorf tüpüne iki strip atıldığı için 2' ye bölündü.

2.6 Cerrahisiz Periodontal Tedavi

Araştırmaya katılan tüm bireylerin klinik periodontal parametreleri, DOS ve serum örnekleri alındıktan sonra başlangıç seansında hastalarımızın supragingival diştaşları kaldırıldı. Supragingival diştaşlarının uzaklaştırılmasında ultrasonik cihaz[11] ve/veya periodontal el aletleri[12] kullanıldı. Supragingival diştaşlarının uzaklaştırılması işlemini takiben, Modifiye Bass tekniği ile diş fırçalama yöntemi kendilerine anlatıldı. Gereksinimlerine göre diş ipi ve/veya ara yüz fırçası kullanımı öğretildi. Hastaların diş fırçası, diş ipi ve/veya ara yüz fırçası kullanımları bir sonraki seansta değerlendirildi ve yanlış uygulamalar düzeltildi. Aktif periodontal tedavinin sürdüğü her seansta, uygulanan periodontal tedavinin başarısının hastanın günlük plak kontrolü ile ilişkili olduğu hastalara hatırlatıldı.

Daha sonra hastalarda cerrahisiz periodontal tedavi aşaması olarak gerekli olan subgingival alanlar için lokal aneztezi altında Gracey[13] küretler kullanılarak kök yüzeyi düzleştirmesi işlemleri yapıldı. Destekleyici periodontal tedavi için, hastalar cerrahisiz periodontal tedavilerinin bitirilmesini takip eden 1. ve 3.aylarda kontrol programına alındı. Bu periyodik kontroller sırasında ağız bakımı değerlendirilerek, gerekli görülen durumlarda hastalara tekrar günlük ağız bakımı eğitimi verildi.

[11] Stalec, Suprasson P5 Booster, France.
[12] U-15-30, H6-7, Hu-Friedy, USA.
[13] Gracey, SG 3/4, 5/6, 7/8, 11/12, 13/14, Hu-Friedy, USA.

2.7 Verilerin İstatistiksel Analizi

Klinik ve Laboratuar çalışmaların sonucunda, elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS-17[14] paket programı kullanılarak yapıldı. Öncelikle periodontal klinik parametrelerin, DOS ve serum verilerinin normal dağılım gösterip göstermediği *Kolmogorov Smirnov* testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren iki grubun karşılaştırılması için *t-testi (Paired, Independent)* kullanıldı. İki bağımsız grubun tedavi sonrası karşılaştırılmasında *Unıvariate Varyans Analizi* testi kullanılmıştır. Yorumlamalar 0.05 anlamlılık düzeyine göre yapılmıştır. Diğer taraftan okuyucunun değerlendirmesine katkıda bulunmak amacıyla testlerin ilgili p-değerleri verilmiştir.

[14] SPSS for Windows 17.0, SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA

3. BULGULAR

Çalışmanın test grubu, günde ortalama 15-20 adet sigara içen (9 Erkek,5 Kadın), kontrol grubunu ise hiç sigara kullanmamış veya daha önceden sigara içmiş ancak son 3 yıldır sigara içmeyen hiperlipidemik hastalardan (5 Erkek,9 Kadın) oluştu. Her iki grupta bulunan hastaların yaş ortalamaları ve hiperlipidemi tanı yaşı açısından gruplar arasında önemli farklılıklar gözlenmedi.(Tablo 3.1)

Tablo 3. 1 Grupların; Yaş, Cinsiyet, Hiperlipidemi tanı yaşı bakımından değerlendirilmesi.

Gruplar	**Yaş**	**Kişi sayısı Cinsiyet**	**Hiperlipidemi Tanı Yaşı**
	(Ort±Ss)	(n)	(Ort±Ss)
Sigara İçen	52.9±6.65	n=14 9 Erkek,5 Kadın	5,5±1.36
Sigara İçmeyen	52.1±7,39	n=14 5 Erkek,9 Kadın	6,5±1.51

3.1 Tedavi Öncesi Değerlendirme

3.1.1 Tedavi Öncesi Klinik Parametreler

Sigara içen ve içmeyen, hiperlipidemili grupların tedavi öncesi tüm ağız bazında klinik parametreler tablo 3.2' de, alan bazında klinik parametreler ve toplanan DOS hacimleri ise tablo 3.3' te gösterilmiştir.

Cerrahisiz periodontal tedavi öncesi sigara içen ve içmeyen iki gruba ait tüm ağız Pİ, SCD, KAS ortalama değerleri sigara içen grupta daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Gİ ortalama değeri sigara içemeyen grupta daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmedi. Alan bazında gruplar arası değerlendirmede Pİ, SCD, KAS ortalama değerleri sigara içen grupta daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0,05$). Gİ sigara içmeyen grupta, DOS miktarı ortalama değerleri ise sigara içen grupta daha yüksek ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 3. 2 Tedavi Öncesi **Tüm Ağız** Bazında Klinik Parametreler [#]

	Sigara içen	**Sigara içmeyen**	**P**
	(Ort±Ss)	(Ort±Ss)	
Pİ	2,2±0,12	1,98±0,18	0,001*
Gİ	2,07±0,13	2,10±0,15	0,638
SCD(mm)	4,08±0,27	3,49±0,31	0,001*
KAS(mm)	2,22±0,28	1,53±0,49	0,001*

* *İstatistiksel olarak anlamlı farklılık .*
[#] *t-testi.*

Tablo 3. 3 Tedavi Öncesi **Alan** Bazında Klinik Parametreler [#]

	Sigara içen	**Sigara içmeyen**	**P**
	(Ort±Ss)	(Ort±Ss)	
Pİ	2,44±0,12	2,30±0,13	0,007*
Gİ	2,10±0,10	2,13±0,13	0,556
SCD(mm)	5,04±0,30	4,65±0,38	0,007*
KAS(mm)	3,57±0,38	2,57±0,43	0,001*
DOS(µl)	0,43±0,12	0,39±0,09	0,28

* *İstatistiksel olarak anlamlı farklılık .*
[#] *t-testi.*

3.1.2 Tedavi Öncesi DOS IL-6, TAS, TOS Değerleri

Tedavi öncesi gruplar arası IL-6, TAS ve TOS' un DOS total miktar değerleri tablo 3.4' te gösterilmiştir. Tedavi öncesi, DOS IL-6 ve TOS total miktar değerleri sigara içen grupta daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) ,TAS total miktar değeri ise sigara içen grupta daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 3. 4 Tedavi Öncesi Her İki Gruba Ait **DOS** TAS ve TOS Değerleri. [#]

	Sigara içen	**Sigara içmeyen**	**P**
	(Ort±Ss)	(Ort±Ss)	
IL-6^{DOS} (pg/30sn)	2,13±0,40	1,63±0,59	0,016*
TAS^{DOS}(mmolEquiv./30sn)	9,34±13,53	9,27±11,68	0.88
TOS^{DOS}($\mu molH_2O_2Equiv./30sn$)	14,72±4,81	19,83±1,35	0,002*

* *İstatistiksel olarak anlamlı farklılık .*
[#] *t-testi.*

3.1.3 Tedavi Öncesi Serum IL-6, TAS, TOS Değerleri

Tedavi öncesi gruplar arası IL-6, TAS ve TOS serum konsantrasyon değerleri tablo 3.5' te gösterilmiştir.

Tablo 3. 5 Tedavi Öncesi Her İki Gruba Ait **Serum** IL-6, TAS ve TOS değerleri.[#]

	Sigara içen	**Sigara içmeyen**	**P**
	(Ort±Ss)	(Ort±Ss)	
IL-6^{Serum} (pg/ml)	5,75±3,19	6,23±2,81	0,675
TAS^{Serum} (mmolEquiv./ml)	1,67±0,23	1,71±0,21	0,573
TOS^{Serum} ($\mu molH_2O_2Equiv./ml$)	16,76±6,11	27,10±21,36	0,094*

* *İstatistiksel olarak anlamlı farklılık .*
[#] *t-testi.*

Serum IL-6, TAS ve TOS konsantrasyonları başlangıçta sigara içmeyen grupta daha yüksek seviyede gözlendi. TOS konsantrasyonundaki farklılık istatistiksel olarak anlamlılık ifade ederken, IL-6 ve TAS' ın konsantrasyon farklılıkları istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0,05$).

3.1.4 Tedavi Öncesi Serum Lipid Değerleri

Tedavi öncesi gruplar arası serum lipid değerleri tablo 3.6' da gösterilmiştir. Sigara içen ve içmeyen hastaların oluşturduğu iki grup arasındaki serum TC, HDL, LDL, VLDL değerleri sigara içen grupta, TG değeri sigara içmeyen grupta daha yüksek olmasına karşın gruplar arası bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmedi (p>0,05).

Tablo 3. 6 Tedavi Öncesi Her İki Gruba Ait **Serum** Lipid Değerleri[#].

(mg/dl)	**Sigara içen**	**Sigara içmeyen**	**P**
	(Ort±Ss)	(Ort±Ss)	
TC^{Serum}	251,78±24,75	247,64±25,82	0,664
HDL^{Serum}	44,42±5,07	44,37±5,97	0,981
LDL^{Serum}	166,07±13,87	164,23±17,39	0,762
VLDL^{Serum}	41,28±20,19	39,02±18,08	0,758
TG^{Serum}	178,92±25,50	181,92±31,31	0,783

[#] *t-testi.*

3.2 Tedavi Sonrası Grup İçi Değerlendirme

3.2.1 Tedavi Sonrası Grup İçi Klinik Parametreler

Tedavi sonrası her iki gruba ait grup içi klinik parametre değerleri tablo 3.7 ve 3.8' de gösterilmiştir. Sigara içen ve içmeyen grupların klinik parametrelerinin tamamında hem tüm ağız, hem de alan bazında grup içi değerlendirmede tedavi sonrası 1. ve 3. ayda azalma görülmüştür. Tedavi sonrası 1. aydaki azalma 3. aya göre daha fazladır. Başlangıç - 1. ay ve başlangıç – 3. ay değerleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).

Tablo 3. 7 Tedavi Sonrası **Tüm Ağız** Bazında Klinik Parmetreler.

Sigara İçen Grup [#]						
	Başlangıç	**1.ay**	**3.ay**		**P**	
	(Ort±Ss)	(Ort±Ss)	(Ort±Ss)	**Başlangıç-1.Ay**	**1.Ay-3.Ay**	**Başlangıç-3.Ay**
Pİ	2,2±0,12	1,14±0,23	1,22±0,21	0,01*	0,01*	0,01*
Gİ	2,07±0,13	1,24±0,36	1,31±1,18	0,01*	0,54	0,01*
SCD(mm)	4,08±0,27	2,89±0,41	3,09±0,44	0,01*	0,06	0,01*
KAS(mm)	2,22±0,28	1,34±0,23	1,52±0,16	0,01*	0,01*	0,01*
Sigara İçmeyen Grup [#]						
	Başlangıç	**1.ay**	**3.ay**		**P**	
	(Ort±Ss)	(Ort±Ss)	(Ort±Ss)	**Başlangıç-1.Ay**	**1.Ay-3.Ay**	**Başlangıç-3.Ay**
Pİ	1,98±0,18	0,92±0,09	1,02±0,09	0,01*	0,015*	0,01*
Gİ	2,10±0,15	1,10±0,10	1,17±0,14	0,01*	0,08	0,01*
SCD(mm)	3,49±0,31	2,33±0,33	2,55±0,22	0,01*	0,003*	0,01*
KAS(mm)	1,53±0,49	0,63±0,06	0,92±0,12	0,01*	0,01*	0,01*

* *İstatistiksel olarak anlamlı farklılık .*
[#] *t-testi.*

Tablo 3. 8 Tedavi Sonrası **Alan** Bazında Klinik Parametreler.

Sigara İçen Grup [#]						
	Başlangıç	**1.ay**	**3.ay**		**P**	
	(Ort±Ss)	(Ort±Ss)	(Ort±Ss)	**Başlangıç-1.Ay**	**1.Ay-3.Ay**	**Başlangıç-3.Ay**
Pİ	2,44±0,12	1,18±0,09	1,32±0,21	0,01*	0,07	0,01*
Gİ	2,10±0,10	1,11±0,12	1,21±0,10	0,01*	0,07	0,01*
SCD(mm)	5,04±0,30	3,17±0,17	3,51±0,25	0,01*	0,01*	0,01*
KAS(mm)	3,57±0,38	1,57±0,38	1,77±0,24	0,01*	0,011*	0,01*
DOS(µl)	0,43±0,12	0,29±0,06	0,28±0,03	0,003*	0,53	0,01*
Sigara İçmeyen Grup [#]						
	Başlangıç	**1.ay**	**3.ay**		**P**	
	(Ort±Ss)	(Ort±Ss)	(Ort±Ss)	**Başlangıç-1.Ay**	**1.Ay-3.Ay**	**Başlangıç-3.Ay**
Pİ	2,30±0,13	1,10±0,07	1,27±0,22	0,01*	0,007*	0,01*
Gİ	2,13±0,13	0,96±0,04	1,10±0,09	0,01*	0,01*	0,01*
SCD(mm)	4,65±0,38	2,46±0,18	2,69±0,37	0,01*	0,03	0,01*
KAS(mm)	2,57±0,43	1,05±0,16	1,45±0,36	0,01*	0,01*	0,01*
DOS(µl)	0,39±0,09	0,23±0,04	0,26±0,03	0,01*	0,12	0,01*

* *İstatistiksel olarak anlamlı farklılık .*
[#] *t-testi.*

3.2.2 Tedavi Sonrası Grup İçi DOS IL-6, TAS, TOS Değerleri

Tedavi sonrası sigara içen ve içmeyen gruplara ait DOS, IL-6, ve TOS total miktar değerlerinde, tedavi sonrası 1. ve 3. ayda azalma TAS değerinde ise artış görülmüştür. 1. aydaki değişimler, 3. aya göre daha fazla olmuştur (Tablo 3.9). Başlangıç – 1. ay ve başlangıç – 3. ay değerleri arasındaki farklılıklar tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 3. 9 Tedavi Sonrası **DOS** IL-6, TAS, TOS Total Miktar Değerleri.

Sigara İçen Grup [#]						
	Başlangıç	**1.ay**	**3.ay**		**P**	
	(Ort±Ss)	(Ort±Ss)	(Ort±Ss)	**Başlangıç-1.Ay**	**1.Ay-3.Ay**	**Başlangıç-3.Ay**
IL-6^{DOS} (pg/30sn)	2,13±0,40	1,47±0,41	1,65±0,56	0,01*	0,25	0,004*
TAS^{DOS} (mmolEquiv./30sn)	9,34±13,53	11,34±11,81	10,11±12,43	0,01*	0,01*	0,01*
TOS^{DOS}($\mu molH_2O_2$ Equiv./30sn)	14,72±4,81	9,98±1,66	10,22±1,55	0,002*	0,547	0,006*
Sigara İçmeyen Grup [#]						
	Başlangıç	**1.ay**	**3.ay**		**P**	
	(Ort±Ss)	(Ort±Ss)	(Ort±Ss)	**Başlangıç-1.Ay**	**1.Ay-3.Ay**	**Başlangıç-3.Ay**
IL-6^{DOS} (pg/30sn)	1,63±0,59	1,14±0,18	1,28±0,30	0,01*	0,171	0,03*
TAS^{DOS} (mmolEquiv./30sn)	9,27±11,68	11,21±6,77	10,81±6.67	0,01*	0,005*	0,01*
TOS^{DOS}($\mu molH_2O_2$ Equiv./30sn)	19,83±1,35	10,3±1,64	11,09±1,37	0,01*	0,194	0,01*

* *İstatistiksel olarak anlamlı farklılık .*
[#] *t-testi.*

3.2.3 Tedavi Sonrası Grup İçi Serum IL-6, TAS, TOS Değerleri

Her iki gruba ait serum, IL-6 ve TOS total miktar değerlerinde, tedavi sonrası 3. ayda azalma TAS değerinde ise artış görülmüştür (Tablo 3.10). Sigara içen grupta sadece TOS değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlılık ifade ederken ($p<0,05$), sigara içmeyen gruptaki IL-6, TAS değerlerindeki artış ve TOS değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 3. 10 Tedavi Sonrası **Serum** IL-6, TAS, TOS Konsantrasyon Değerleri.

Sigara İçen Grup [#]			
	Başlangıç (Ort±Ss)	**3.ay** (Ort±Ss)	**P Başlangıç-3.Ay**
$IL\text{-}6^{Serum}$ (pg/ml)	5,75±3,19	5,34±3,13	0,57
TAS^{Serum} (mmolEquiv./ml)	1,67±0,23	1,69±0,24	0,47
TOS^{Serum}($\mu molH_2O_2Equiv./ml$)	16,76±6,11	13,13±5,79	0,008*
Sigara İçmeyen Grup [#]			
	Başlangıç (Ort±Ss)	**3.ay** (Ort±Ss)	**P Başlangıç-3.Ay**
$IL\text{-}6^{Serum}$ (pg/ml)	6,23±2,81	3,64±2,14	0,01*
TAS^{Serum} (mmolEquiv./ml)	1,71±0,21	1,85±0,27	0,022*
TOS^{Serum}($\mu molH_2O_2Equiv./ml$)	27,10±21,36	15,77±8,42	0,026*

* *İstatistiksel olarak anlamlı farklılık.*
[#] *t-testi.*

3.2.4 Tedavi Sonrası Grup İçi Serum Lipid Değerleri

Tedavi sonrası 3. ayda sigara içen ve içmeyen gruplarda TC, LDL, VLDL ve TG değerlerinde azalma, HDL' de ise artış gözlenmiştir (Tablo 3.11). Sigara içen gruptaki TC ve LDL değerlerindeki değişimler ile sigara içmeyen gruptaki TC, LDL ve VLDL değerlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Tablo 3. 11 Tedavi Sonrası **Serum Lipid** Değerleri.

Sigara İçen Grup [#]			
(mg/dl)	**Başlangıç** (Ort±Ss)	**3.ay** (Ort±Ss)	**P Başlangıç-3.Ay**
TC$^{\textbf{Serum}}$	251,78±24,75	206,07±6,75	0,01*
HDL$^{\textbf{Serum}}$	44,42±5,07	44,5±4,79	0,921
LDL$^{\textbf{Serum}}$	166,07±13,87	127,28±9,21	0,01*
VLDL$^{\textbf{Serum}}$	41,28±20,19	34,28±12,72	0,181
TG$^{\textbf{Serum}}$	178,92±25,50	177,78±24,71	0,594
Sigara İçmeyen Grup [#]			
(mg/dl)	**Başlangıç** (Ort±Ss)	**3.ay** (Ort±Ss)	**P Başlangıç-3.Ay**
TC$^{\textbf{Serum}}$	247,64±25,82	194±7,98	0,01*
HDL$^{\textbf{Serum}}$	44,37±5,97	44,64±5,62	0,766
LDL$^{\textbf{Serum}}$	164,23±17,39	124,52±13,71	0,01*
VLDL$^{\textbf{Serum}}$	39,02±18,08	27,11±10,49	0,015*
TG$^{\textbf{Serum}}$	181,92±31,31	180,57±30,75	0,422

* *İstatistiksel olarak anlamlı farklılık.*
[#] *t-testi.*

3.3 Tedavi Sonrası Gruplar Arası Değerlendirme

3.3.1 Tedavi Sonrası Gruplar Arası Klinik Değerlendirme

Tüm klinik parametrelerde başlangıç ölçümlerine kıyasla 1. ve 3. aydaki değişimlerinin gruplar arası farklılığı istatistiksel olarak değerlendirildi. Pİ, SCD ve KAS değişiminin tedavi sonrası 1. aydaki gruplar arası farklılığı istatistiksel olarak anlamlı olmasına karşın, Gİ için ise anlamlı değildir ($p>0,05$). 3. ayda tüm klinik parametrelerdeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Alan bazında klinik parametre değişimleri, tedavi sonrası 1. ayda gruplar arasındaki farklılığa bakılarak değerlendirildiğinde Pİ, Gİ, SCD ve DOS miktarı için anlamlıyken, KAS için anlamsızdır. 3. ayda ise sadece Gİ ve SCD için anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 3.12 Başlangıç değerlere göre, tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda s(+) ve s(-) gruplar arasında görülen farklılıkların kıyaslanması **(P Değerleri).**

Tüm Ağız^		
	P	
	Başlangıç-1.Ay	**Başlangıç-3.Ay**
Pİ	0,05*	0,03*
Gİ	0,102	0,027*
SCD(mm)	0,006*	0,007*
KAS(mm)	0,001*	0,001*
Alan Bazında^		
	P	
	Başlangıç-1.Ay	**Başlangıç-3.Ay**
Pİ	0,047*	0,557
Gİ	0,001*	0,002*
SCD(mm)	0,001*	0,001*
KAS(mm)	0,335	0,168
DOS(µl)	0,020*	0,058

* *İstatistiksel olarak anlamlı farklılık.*
^ *Univariate Varyans Analizi.*

3.3.2 Tedavi Sonrası Gruplar Arası DOS IL-6, TAS, TOS Değerleri

DOS' ta IL-6, TAS ve TOS parametrelerinin 1. ve 3. aydaki değişimi, gruplar arası farklılık göz önüne alındığında istatistiksel olarak anlamsızdır (Tablo 3.13).

Tablo 3.13 Başlangıç değerlere göre, tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda s(+) ve s(-) gruplar arasında görülen farklılıkların kıyaslanması **(P Değerleri).** ^

	P	
	Başlangıç-1.Ay	**Başlangıç-3.Ay**
IL-6^{DOS} (pg/30sn)	0,113	0,147
TAS^{DOS}(mmolEquiv./30sn)	0,737	0,564
TOS^{DOS}($\mu molH_2O_2$Equiv./30sn)	0,807	0,193

^ *Univariate Varyans Analizi.*

3.3.3 Tedavi Sonrası Gruplar Arası Serum IL-6,TAS,TOS Değerleri

Sigara içen ve içmeyen gruplara ait serum IL-6, TAS ve TOS parametrelerinin tedavi sonrası 3. aydaki değişimlerinin farklılığı istatistiksel olarak anlamsız bulundu (Tablo 3.14).

Tablo 3.14 Başlangıç değerlere göre, tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda s(+) ve s(-) gruplar arasında görülen farklılıkların kıyaslanması **(P Değerleri)**[^]

	P
	Başlangıç-3.Ay
IL-6^{Serum} (pg/ml)	0,108
TAS^{Serum} (mmolEquiv./ml)	0,101
TOS^{Serum} (µmolH_2O_2Equiv./ml)	0,852

[^] *Univariate Varyans Analizi.*

3.3.4 Tedavi Sonrası Gruplar Arası Serum Lipid Değerleri

Serum TC, HDL, LDL, VLDL ve TG' in başlangıç ve tedavi sonrası 3. ay değerleri tablo 3.15' de gösterilmiştir. Tüm parametrelerin 3. aydaki değişimi, gruplar arası farklılık göz önüne alındığında istatistiksel olarak anlamsızdır (p>0,05).

Tablo 3. 15 Başlangıç değerlere göre, tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda s(+) ve s(-) gruplar arasında görülen farklılıkların kıyaslanması (P Değerleri) [^]

(mg/dl)	**P**
	Başlangıç-3.Ay
TC^{Serum}	0,91
HDL^{Serum}	0,86
LDL^{Serum}	0,57
VLDL^{Serum}	0,11
TG^{Serum}	0,98

[^] *Univariate Varyans Analizi.*

4. TARTIŞMA

Sigara içen ve içmeyen hiperlipidemili hastaların dahil edildiği bu çalışmada cerrahisiz periodontal tedavinin, klinik, DOS ve serumdaki bazı parametreler üzerine olan etkisi araştırıldı. DOS ve serumda IL-6, TAS ve TOS değerleri ile serum lipid değerlerinin (TC,LDL,HDL,VLDL,TG) istatistiksel analizi yapılarak yorumlandı. Çalışmamızın sonucunda; cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 3. ayda sigara içmeyen (S(-)) grubun klinik periodontal parametrelerindeki düzelme sigara içenlere (S(+)) göre daha iyi olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak DOS ve serumda değerlendirilen IL-6, TAS ve TOS parametreleriyle, serum lipid parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sigaranın ölüm nedeni olan 40 hastalık ile pozitif korelasyon göstermekte olduğu ve yıllık ölüm riskini her iki cinste de iki katına çıkardığıileri sürülmektedir (Doll 1999). Sigara içme alışkanlığı, ağız boşluğunda pek çok zararlı değişikliklere neden olmaktadır. Sigranın içeriğinde yaklaşık olarak 4000 kadar kimyasal ajan bulunmakla birlikte bunların içinde en zararlı olanların başında nikotin gelmektedir. Nikotinin periodontal dokularda öncelikle vazodilatasyon ve daha sonra vazokonstrüktör etkisinden dolayı kan akımını azalttığı ve bunun sonucu olarak, dişeti enflamasyonu, kızarıklık ve kanamanın azalmasıyla periodontal problemlerin erken belirtilerinin inhibe olduğu gözlenmiştir (Rivera and Hidalgo 2003). Bergström ve Boström (2001) yaptıkları çalışmalarda plak seviyesi sigara içmeyenlerden daha fazla olmasına rağmen, periodontitisli sigara içen hastalarda sondalamada kanamanın daha az olduğunu, Grossi ve ark (1997) ve Van der Weijden ve ark (2001) ise her iki grup arasında bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Kibayashi ve ark (2007) yaptıkları çalışmada sigaranın konak savunma sistemini baskılayarak periodontal hastalığın şiddetine etki ettiğini ileri sürmüşlerdir. Sigara içmeyenlerle kıyaslandığında sigara içenlerin, periodontitisin klinik belirtilerini daha güçlü bir şekilde gösterdikleri ve daha fazla cep derinliği ve daha çok hastalıktan etkilenmiş alana sahip oldukları, dolayısıyla hastalığın daha şiddetli ve yaygın olduğu ortaya konmuştur (Dietrich ve ark 2004). Benzer olarak, plak birikim miktarları birbirine eşit olan hem sigara içen, hem de içmeyen gruplarda elde edilen bulgular sigara içen grubun daha çok derin cepli bölgelere (Van der Weijden ve ark 2001) ve daha fazla ataşman kaybına sahip olduğu şeklindedir (Albandar ve ark 2000).

Literatürde sigara ile farklı periodontal tedaviler sonrası meydana gelen iyileşme yanıtı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların büyük çoğunluğu sigaranın iyileşme yanıtı üzerinde negatif bir etkisi olduğunu bildirmiştir (Machtei ve ark 2003, Heden ve ark 2000, Ehmke ve ark 2003). Sıklıkla araştırılan konulardan biri sigaranın periodontal tedavi zinciri içerisinde temel ve önemli bir yere sahip olan cerrahisiz periodontal tedavi üzerindeki etkisini incelemeye yöneliktir (Preshaw ve Heasman 2005). Sigaranın hem periodontal hastalıklar, hem de kardiyovasküler hastalıklar için ortak risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu yüzden çalışmamızda sigaranın, cerrahisiz periodontal tedavi uygulanan hiperlipidemili hastaların, hem klinik hemde biyokimyasal parametreleri üzerine olan etkisini belirlemek amaçlanmıştır.

Periodontal hastalıkların hiperlipidemiyle ilişkisini araştıran Fentoğlu ve ark (2009), hiperlipidemili bireylerin sistemik olarak sağlıklı bireylere göre daha kötü periodontal durum gösterdiklerini ve periodontal yıkım derecesinin plazma kolesterol seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Ebersole ve ark (1999), periodontitis ile aterosklerotik proses ilişkisini değerlendirmek üzere oluşturdukları maymun modelinde (n=51) periodontitis ile serum lipidleri ve sistemik enflamatuvar göstergeler arasındaki ilişkileri incelemişler ve periodontal hastalık şiddeti ile total kolesterol, trigliserid ve LDL kolesterol seviyeleri arasında önemli ilişki bildirmişlerdir. Bu çalışmada cerrahisiz periodontal tedavinin, sigara içen ve içmeyen hiperlipidemili hastaların serum lipid değerlerine olan etkisi değerlendirilmek istenmiştir. Ayrıca hiperlipideminin, periodontal enfeksiyonla olan ilişkini belirmede önemli olan IL-6, TAS, TOS parametreleri DOS ve serumda değerlendirilerek, periodontal hastalıkla hiperlipidemi arasındaki ilişki belirlenmeye çalışılmıştır. Serum lipid ve lipoprotein seviyelerinin etkilenmemesi amacıyla lipid metabolizmasını etkileyebilecek herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

Periodontal hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde serum, dişeti dokusu, bakteri plağı ve DOS gibi pek çok örnek kullanılmaktadır. Dişeti oluğu sıvısı, periodontal hastalığın patogenezinde rol oynayan konak kaynaklı enzimleri, doku yıkım ürünlerini ve enflamatuar mediyatörleri içeriğinde bulundurduğundan, en çok kullanılan örnekleme yöntemlerinden biridir (Guentsch ve ark 2011). Bu çalışmada DOS örneklemesi standart kağıt şeritlerin (paper strip) periodontal cep içerinde 30 s

bekletilmesiyle yapılmıştır. Ayrıca DOS içindeki enzimlerin ve sitokinlerin konsantrasyonlarına oranla total miktarlarının hastalık aktivitesi ile daha fazla ilişkili olduğu kabul edildiğinden (Nakashima ve ark 1994) bu çalışmada da DOS parametrelerinin değerlendirilmesinde total miktar değerleri hesaplanmıştır. Toplanan DOS miktarları kaydedilmiş ve toplanan örneklemeler üzerinden IL-6, TAS, TOS değerleri ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemiyle belirlenmiştir. Bu yöntemle, hem cerrahisiz periodontal tedavinin hem de sigaranın, periodontal dokular üzerine olan etkinliği bölgesel bazda değerlendirilmek istenmiştir.

Periodontal tedavide periodontitisin primer etiyolojik etkeni olan mikrobiyal dental plağın mekanik olarak uzaklaştırılması amaçlanır. Kronik periodontitis hastalarında cerrahisiz periodontal tedavi klinik cevapların artışını sağlar. Toplam subgingival mikrobiyal bakteri ve periodontopatojenlerin sayısı azalır (Knöfler ve ark 2007). Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası gerçekleşen iyileşmenin; klinik ataşman kazancından çok dişeti dokusundaki enflamasyonun azalması sonucunda oluşan büzülme ile de gerçekleşebileceği belirtilmiştir (Hung ve Douglass 2002). Sigara kullanımı ile ataşman kaybı arasında pozitif bir korelasyon olduğu bilinmektedir (Van der Weijden 2001). Elde edilen bütün bulgular sigara içenlerin daha fazla ataşman ve kemik kaybına, artmış cep derinliği ve diştaşı oluşumuna ve değişken seviyede plak ve enflamasyona sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Diştaşı temizliği ve kök yüzey düzleştirme işlemleri orta derinlikteki ceplerde oldukça az bir kazanç sağlarken derin ceplerde ise elde edilen ataşman seviyesi kazancı 1mm'den fazla olabilmektedir. (Mızrak ve ark 2006). Çalışma grubumuzdaki hastalara cerrahi periodontal tedaviye nazaran daha iyi sonuç alınacağı düşünülerek cerrahisiz periodontal tedavi uygulanmıştır.

Bu çalışmada klinik parametreler; tedavi öncesi ve sonrasına göre, grup içindeki ve gruplar arasındaki farklılığa göre değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi Pİ skorları sigara içen grupta daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Müller ve ark (2002) cerrahisiz periodontal tedavi sonrası sigara içenlerde zaman içerisinde Pİ'nde zamanla artma olduğunu bildirmişlerdir. Buna uygun olarak bu çalışmada da cerrahisiz periodontal tedavi sonrası her iki gruptaki Pİ skorlarında tüm ağız ve alan bazında azalma görüldü. Başlangıca göre her iki zaman diliminde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler oldu ancak birinci aydaki azalama 3. aya göre daha fazla olduğu görüldü. Bu durum hastaların ağız hijyenini sağlamadaki

motivasyonlarının zamanla azalmasına bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, S(+) bireylerin, özellikle erkeklerin S(-)'e göre daha az sıklıklta diş fırçaladıklarını göstermektedir (Macgregor 1985, Macgregor ve Rugg Gunn 1986). Buna paralel olarak tedavi sonrası Pİ değişimi gruplar arasındaki farklılık açısından değerlendirildiğinde, S(-) gruptaki azalma S(+)'lere göre daha fazla ve tüm ağız bazında 1. ve 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu farklılığın zamanla cerrahisiz periodontal tedavi sonrası S(+) grupta oral hijyenin daha fazla aksatılmasından dolayı oluştuğu görüşündeyiz.

Bu çalışmada periodontal tedavinin dişetindeki enflamasyona olan etkisi Gİ skorları kullanılarak değerlendirilmiştir. Sigara içenlerde periodontal hastalığın erken belirtilerinin (hiperemi ve sondalamada kanama) baskılanmasına bağlı olarak Gİ skorlarının daha düşük olabileceği ileri sürülmüştür (Axelsson ve ark 1998, Bergstrom 2003, Johnson ve Hill 2004). Bu çalışmadaki Gİ skorları başlangıçta sigara içmeyen grupta daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Tedavi sonrası her iki gruptada, tüm ağız ve alan bazında Gİ değerlerinde anlamlı azalma oldu. Ancak gruplar arası değerlendirmede S(-) gruptaki azalma S(+) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olmuştur. Bu durum, sigaranın dişetindeki enflamasyon belirtilerini her ne kadar baskılasada, periodontal tedavi sonrası iyileşmeyi olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir.

Periodontal tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerden bazılarıda SCD ve KAS'ndeki değişimlerdir. SCD, dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki, KAS ise mine-sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafenin periodontal sond ile ölçülebilen mesafesidir. Birçok klinik çalışmada sigara içen ve içmeyen gruplar arasında klinik cevaplar bakımından farklılıklar saptanmıştır (Dietrich ve ark 2004, Bergström 2005). Buduneli ve ark. (2009) 10 tane sigara içen ve 10 tane sigara içmeyen kronik periodontitisli hastalara uyguladıkları cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 4. haftada her iki grupta da SCD parametrelerinde iyileşme olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda tedavi sonrası her iki grupta da SCD ve KAS' nde tüm ağız ve alan bazında 1. ve 3. ayda anlamlı azalma görüldü. Tedavi sonrası 1. ve 3. ayda tüm ağız değerlendirildiğinde S(-) ve S(+) gruplar arasında SCD ve KAS değişimlerinin farklılığı kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Alan bazında değerlendirildiğinde ise 1. ve 3. ayda SCD istatistiksel olarak anlamlıyken KAS değişimi anlamsız bulundu.

Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası SCD'ndeki azalmanın klinik ataşman kazancından çok, dişetindeki enflamasyonun azalmasına bağlı olarak, dişeti çekilmesi sonucunda oluştuğunu, bulguların sistemik hastalığı bulunmayan hastalarda yapılan çalışmalarla paralellik gösterdiğinden, hiperlipideminin periodontal tedavi sonrası klinik parametre değişimlerine etki etmediğini düşünmekteyiz.

DOS'ta konak doku cevabından kaynaklanan moleküllerin bir kısmının miktarının artışı bir kısmının ise azalması periodontal hastalık göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Akalin ve ark 2005). Toplanan DOS miktarı S(+) ve S(-) gruplarda tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda değerlendirildiğinde 1. ayda daha fazla olmak üzere, her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görüldü. Tedavi sonrası periodontal dokularda meydana gelen iyileşme sonrası DOS miktarında da azalma olduğunu söyleyebiliriz. Tedavi sonrası gruplar arası değerlendirmede S(-) gruptaki DOS miktarı azalması S(+) gruba göre daha fazla oldu. Ancak bu farklılık sadece 1. ayda istatistiksel olarak anlamlılık ifade etti, 3. ayda anlamlı farklılık olmaması sigaranın tedavi sonrası DOS miktarındaki değişime olan etkisinin erken dönemde daha belirgin olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda hastalardan toplanan hem DOS hem de serumdaki IL-6 seviyeleri değerlendirilmiştir. Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası, periodontal dokulardaki konağın savunma mekanizmasının nasıl etkilendiğini belirlemek için DOS, IL-6 total miktarı ölçümü, tedavinin sistemik etkisini belirlemek için serum IL-6 konsantrasyon ölçümü yapıldı. IL-6, çok yönlü işleve sahip bir sitokin olarak hematopoezi, akut faz reaktanlarını, immun yanıtı düzenler ve konağın savunma mekanizmasında merkezi bir rol oynar. IL-6 normal koşullar altında hücrelerden salgılanmaz. Viral enfeksiyonlar, lipopolisakkaritler ve çeşitli sitokinlerin uyarısı ile salgılanır. Travma, enflamasyon, otoimmun hastalıklar ve çeşitli malignitelerde serum düzeyleri artar. (Trikha ve ark 2003). Enfeksiyonun periodonsiyumdan derin dokulara direkt olarak yayılması, periodontal veya oral bakterilerin sistemik dolaşıma penetre olması ya da TNF-α, IL-1β, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin periodonsiyumdan dolaşıma geçmesi gibi mekanizmaların periodontal hastalık ve sistemik hastalık ilişkisinde rol oynadığı düşünülmektedir (Paquette 2002). Erdemir ve ark (2007) kronik periodontitisli hastalara uyguladıkları başlangıç periodontal tedavi sonrası DOS IL-6 ve IL-8 seviyelerindeki azalmayı anlamsız bulmuşlarıdır.

Vidal ve ark (2009) yaptıkları bir çalışmada şiddetli periodontitisi bulunan hastalara cerrahisiz periodontal tedavi uyguladıktan sonra plazma IL-6, CRP ve fibrinojen seviyelerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir. Yine başka bir çalışmada Shimada ve ark (2010) cerrahisiz periodontal tedavi sonrası serum leptin, IL-6 ve CRP düzeylerinde azalma olduğunu ifade etmişlerdir. Buna paralel olarak bizim çalışmamızda da her ne kadar hastaların serum lipid düzeyleri yüksek olsa da, tedavi sonrası S(+) ve S(-) gruplarda DOS IL-6 değerlerinde azalma gözlendi. S(+) grupta 1. aydaki azalma 3. aya göre daha fazla olsa da, her iki zaman dilimindeki değişimler başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlılık ifade etti. S(-) grupta 1. aydaki azalma istatistiksel olarak anlamlıyken, 3. aydaki azalma anlamlı olmadı. Serum IL-6 değerinde S(+) ve S(-) gruplarda, tedavi sonrası 3. ayda azalma oldu ancak sadece S(-) gruptaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Giannopoulou ve ark (2003) sigara içenlerde DOS IL-6 total miktarının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Boström ve Linder (1999) ise orta ve şiddetli periodontal hastalığa sahip bireylerde s(+) ve s(-) arasında DOS IL-6 değerleri açısından fark olmadığını ifade etmişlerdir. Monteiro ve ark (2009) yaptıkları klinik çalışmada periodontitisli bireylerde plazma IL-6 ve IL-8 seviyelerinin sağlıklı hastalara göre istitatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızın tedavi sonrası gruplar arası DOS IL-6 değerleri başlangıca göre değişim yönünden kıyaslandığında 1. ayda ve 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Serum IL-6 değeri de tedavi sonrası 3. ayda aynı şekilde anlamsız bulundu. Bu sonuçlara dayanarak periodontal tedavinin, periodontal dokulardaki iyileşmeye bağlı olarak DOS IL-6 seviyesini düşürdüğünü, ancak sistemik etkisinin, serum IL-6 seviyesindeki değişikliği göz önünde bulundurarak kısıtlı olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca sigaranın tedavi sonrası hem DOS hem de serumdaki IL-6 seviyelerine olan etkisinin, anlamlı bir farklılık oluşturmadığını söyleyebiliriz.

Reaktif oksijen türlerinin (ROT) fizyolojik ve immüno-enflamatuar reaksiyonlarda önemli görevleri vardır. İnsan vücudunda oksidasyon redüksiyon mekanizmalarını antioksidan mekanizması dengede tutmaktan sorumludur (Halliwell ve ark 1992). Bu mekanizmayla oksidasyon arasındaki denge bozulduğunda doğrudan ROT tarafından meydana getirilen hasar artar. Periodontal hastalığın da aralarında bulunduğu pek çok hastalık oksidasyon-redüksiyon dengesizliği veya oksidatif stresle ilişkili bulunmuştur (Halliwell 2000). ROT hem periodontal hastalık

hem de KVH patogenezinde etkili olduğu için, bizim çalışmamızda da TAS ve TOS DOS ve serumda değerlendirilmiş, cerrahisiz periodontal tedavi sonrası TAS değerlerinde artma, TOS değerlerinde azalma olması hedeflenmiştir. Oksidatif strese karşı dokuların korunması için başlangıçta antioksidan aktivitesinin arttığı ancak hastalığın ilerlemiş olduğu durumlarda periodontal cep derinliğinin artmasıyla antioksidan miktarının düştüğü ve etkili radikal söndürücülerinin kronik periodontitiste azaldığı kabul edilmektedir. Bu antioksidan azalmasının konak tarafından antioksidanın düşük seviyede üretilmesinden değil, antioksidanların okside olmalarından kaynaklandığı yorumu getirilebilir (Chapple ve ark 2002). Chapple ve ark (2007) yaptıkları çalışmada serum TAS miktarındaki azalmanın periodontal hastalığa bağlı olarak üretilen ROT sonrasında gerçekleştiğini ortaya koyarak periodontal hastalık ve sistemik hastalıklar arasındaki bağıntıya farklı bir boyut getirmişlerdir. Çalışmamızda cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda S(+) ve S(-) gruplarda DOS TAS değerlerinde artış, TOS değerlerinde azalma başlangıca göre anlamlı düzeyde oldu. Serumda ise S(-) grupta TAS' de anlamlı artış ve TOS değerlerinde anlamlı azalma gözlenirken, S(+) grupta sadece TOS değerinde anlamlı azalma olduğu görüldü. Buna dayanarak; cerrahisiz periodontal tedavinin etkisiyle her iki grupta da, TAS'ın artması, TOS'un azalması sonucu periodontal dokularda oksidatif stresin azalmış olabileceğini söyleyebiliriz. Serum TAS-TOS değişimleri göz önüne alındığında cerrahisiz periodontal tedavinin sistemik etkisinin S(-) grupta daha iyi olduğunu düşünebiliriz. Kurtis ve ark (2007) sigara tüketimiyle, alınan ROT'nin detoksifiye edilmesi için vücuttaki antioksidan kaynaklarının kullanımı sonucunda sigara içenlerin kanında ve dokularında bazı doğal antioksidanların oranının, sigara içmeyenlere göre daha düşük olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak DOS ve serum TAS ve TOS değerleri için tedavi sonrası S(+) ve S(-) gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Hastaların hiperlipidemili olması, tedavi sonuçlarını etkilememiştir. Bu sonuçları göz önünde bulundurarak sigaranın periodontal tedavi sonrası hiperlipidemili bireylerde TAS ve TOS değerlerinin değişimine olan etkisinin kısıtlı olduğu görüşündeyiz.

Ateroskleroz ile ilişkili olduğu bilinen hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara kullanımı gibi klasik risk faktörlerinin KVH vakalarının insidansındaki değişkenliğe % 50 oranında etki sağladığı gösterilmiştir (Joseph ve Muhlestein 2000). KVH ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiye dayanarak, bu iki hastalığın müşterek risk

faktörlerini paylaşabildiği, kronik bir enfeksiyon olarak periodontal hastalığın serum-lipid profilini değiştirebildiği ve ateroskleroz gelişiminde etkili olarak enfeksiyon aracılığıyla KVH ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (Moeintaghavi ve ark 2005, Tonetti 2009). Monteiro ve ark (2009) periodontitisli bireylerde plazma TG değerini yüksek, HDL'yi düşük, TC,LDL ve Ox-LDL değerlerini ise sağlıklı bireylerle eşit bulmuşlardır. Lösche ve ark (2005), periodontitisli bireylerde periodontal tedavinin plazma lipidleri ve lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA2) seviyeleri üzerine etkisini değerlendirmişlerdir. Periodontal tedavi öncesi ve sonrasında plazma total, LDL ve HDL kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları ile Gİ, SCD ve ataşman kaybını içeren klinik periodontal parametreler arasında önemli ilişki gösterilememiştir. Fentoğlu ve ark (2011), TC/HDL oranıyla, DOS-serum IL-6 seviyesinin Gİ ve sondlamada kanama yüzdesiyle pozitif ilişki gösterdiğini bulmuşlardır. HDL dolaşımdaki LPS' i nötralize edici etkiye sahip olduğundan ve LDL' yi oksidasyona karşı koruduğundan tersine kolesterol transportundaki rolüne ek olarak antiaterojenik lipoprotein olarak da düşünülmektedir. Bu düşünceden hareketle Pussinen ve ark (2004), periodontitisin HDL seviyesi üzerine olan etkisini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada, periodontal tedavi sonrası 3. ayda serum HDL seviyesinde artış olduğunu, Demirer ve ark (2007) ise sigara içen ve içmeyen kronik periodontitisli bireylere uyguladıkları cerrahisiz periodontal tedavi sonrası serum lipid parametrelerinden sadece HDL değerinde S(-) grupta anlamlı bir azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada ise, hiperlipidemili hastalara uygulanan cerrahisiz periodontal tedavi sonrası, serum TC ve LDL parametrelerinde S(+) ve S(-) gruplarda anlamlı düzeyde azalma görülmüştür. HDL düzeyindeki artış ise anlamlı olmamıştır. Tedavi sonrası 3. ayda serum lipid değerlerindeki gruplar arası değişimin farklılığı kıyaslandığında gruplar arası anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Bu sonuçlardan, cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında serum lipid parametrelerindeki değişimin sınırlı olduğunu ve sigaranın, periodontal hastalık-hiperlipidemi arasındaki etkileşime olan etkisinin anlamlı olmadığını söyleyebiliriz.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Sigara içen ve içmeyen periodontal hastalıklı hiperlipidemik bireylerde cerrahisiz periodontal tedavi sonrası Pİ, Gİ, SCD, KAS ve DOS miktarı değerlerinde azalma olduğu görüldü. S(+) gruba kıyasla S(-) bireylerdeki tedavi sonrası klinik parametre değişimleri daha fazla oldu.

2. Sigara içen ve içmeyen bireylerde tedavi sonrası DOS IL-6 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma oldu. Serumda ise sadece S(-) gruptaki azalma anlamlı bulundu Ancak S(+) ve S(-) gruplardaki DOS ve serumdaki tedavi sonrası değişim kıyaslandığında anlamlı bir farklılık ortaya çıkmadı.

3. Sigara içen ve içmeyen bireylerde tedavi sonrası DOS TAS değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü. Serum değerinde ise S(-) grupta anlamlı artış oldu. DOS-serum TOS değerinde ise her iki grupta anlamlı azalma olduğu görüldü. Her iki parametre için de S(+) ve S(-) gruplardaki DOS ve serumdaki tedavi sonrası değişim kıyaslandığında anlamlı bir farklılık ortaya çıkmadı.

4. Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası her iki grupta da serum TC ve LDL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olurken, HDL değerinde anlamlı derecede yükselme olmadı. Tedavi sonrası serum lipid değerlerindeki değişim, S(+) ve S(-) gruplar arası değerlendirildiğine anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Çalışmamızın sınırları içerisinde; cerrahisiz periodontal tedavi ile S(+) ve S(-) bireylerin klinik periodontal parametre değerlerinde azalma oldu. Buna göre sigaradan bağımsız olarak cerrahisiz periodontal tedavinin periodontal dokularda iyileşmeye neden olduğunu söyleyebiliriz. Tedavi sonrası 3. ayda DOS; IL-6,TAS ve TOS parametrelerinde serumda ise sadece TOS'ta olumlu değişiklikler gözlendi. Buradan da cerrahisiz periodontal tedavinin lokal etkisinin, sistemik etkisinden daha fazla olduğunu düşünmekteyiz. Serum TC ve LDL parametrelerinde tedavi sonrası 3. ayda azalma olsada HDL değerinde değişiklik olmadığı için cerrahisiz periodontal tedavinin hiperlipidemi üzerine etkisinin sınırlı olduğu görüşündeyiz. Tedavi sonrası 3. ayda sigara içen ve içmeyen gruplardaki parametrelerin değişimi kıyaslandığında, sadece klinik parametrelerde anlamlı farklılıklar gözlenirken, DOS-serum IL-6, TAS,TOS ve serum lipid parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

olmadığı görülmüştür. Bu yüzden çalışmamızda sigaranın cerrahisiz periodontal tedaviye olan olumsuz etkisinin sadece klinik parametrelerdeki değişimlerle sınırlı kaldığını düşünmekteyiz.

Periodontal hastalıklı hiperlipidemik hastalara uygulanan cerrahisiz periodontal tedavi sonrası, DOS-serum IL-6, TAS,TOS ve serum lipid parametrelerindeki değişimi, sigara kullanımının bu sonuçlara olan etkisini ve sigara-periodontal hastalık-hiperlipidemi arasındaki ilişkiyi daha iyi açıklayabilmek için, hasta sayısının arttırıldığı ve daha uzun süreli takiplerin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sigara İçen Hiperlipidemik Hastalara Uygulanan Cerrahisiz Periodontal Tedavinin Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serumdaki Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi

Kemal AKDEMİR

Periodontoloji Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA- 2011

Bu çalışmanın amacı, sigara içen ve içmeyen hiperlipidemili hastalara uygulanan cerrahisiz periodontal tedavinin periodontal klinik parametreler, DOS ve serumda IL-6, TAS,TOS ve serum lipid parametreleri üzerine olan etkisini incelemek ve periodontal hastalıkla, hiperlipidemi arasındaki etkileşime sigaranın etkisi hakkında bilgi edinmektir.

Araştırma; kliniğe başvuran, yaşları 42-64 arasında değişen (ortalama 52,5±10), 14'ü erkek 14'ü bayan olmak üzere hiperlipidemi (TC>200 mg/dl, LDL>130 mg/dl, HDL>35mg/dl) dışında herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan toplam 28 gönüllü hastadan oluştu. Hastalar sigara kullanımına göre sigara içen(n=14) ve içmeyen(n=14) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastalar çalışmaya dahil edildikten sonra öncelikle tüm ağızda klinik ölçümler(Pİ,Gİ,SCD,KAS) yapıldı. Klinik ölçümler cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda tekrarlandı. IL-6, TAS, TOS ve serum lipid değerleri için DOS örnekleri başlangıçta ve tedavi sonrası 1. ve 3. ayda, serum örnekleri başlangıçta ve tedavi sonrası 3. ayda alındı. Diş yüzeyi ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerinden oluşan cerrahisiz periodontal tedavi uygulanarak oral hijyen motivasyonu verildi. IL-6, TAS, TOS ölçümleri için ELISA kitleri kullanıldı. İstatistiksel analiz için "t" testi ve "Univariate Varyans Analizi" kullanıldı.

Çalışma sonucunda, cerrahisiz periodontal tedaviyle, sigara içen ve içmeyen bireylerde klinik periodontal parametrelerde iyileşme gözlendi. Ancak S(-) gruptaki iyileşme S(+)' e göre daha fazla oldu ($p<0,05$). Sigara içen ve içmeyen bireylerde tedavi sonrası DOS ve serum IL-6 , TAS ve TOS değerlerinde olumlu değişiklikler oldu (IL-6 ve TOS' da azalma, TAS' da artış) ancak S(+) ve S(-) gruplardaki değişim kıyaslandığında anlamlı bir farklılık ortaya çıkmadı. Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası her iki grupta da serum TC ve LDL değerlerinde azalma olurken HDL değerinde anlamlı derecede yükselme olmadı. Lipid değerlerindeki değişim gruplar arası değerlendirildiğine anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Bu araştırmanın sınırları içerisinde, hiperlipidemili hastalara uygulanan cerrahisiz periodontal tedaviye, sigaranın etkisinin klinik parametreler dışında sınırlı olduğu ileri sürülebilir.

Anahtar kelimeler: hiperlipidemi; IL-6; periodontal hastalık; sigara; TAS-TOS

7. SUMMARY

The effects of non-surgical periodontal therapy on biochemical parameters in GCF and serum of hyperlipidemic smokers

The aim of this study is to investigate the effect of non-surgical periodontal therapy on clinical parameters, IL-6, TAS, TAS in serum, DOS and serum lipid parameters and to evaluate the effect of smoking on interaction between periodontal disease and hyperlipidemia.

This study included 28 patients (14 female and 14 male), aged between 42-64 (mean 52,5±10), with no-systemical disease without hyperlipidemia (TC>200 mg/dl, LDL>130 mg/dl, HDL>35mg/dl). Patients were divided into two groups; smoking (n=14) and non-smoking (n=14). At baseline, probing depths, clinical attachment level, plaque index and gingival index were recorded. GCF and blood samples were obtained from patients for IL-6, TAS, TOS and serum lipid parameters. Following baseline measurements and sampling, non-surgical periodontal treatment (including scaling and root planning) was performed to all participants. At clinical measurements and GCF, at 3rd month serum sampling were repeated. GCF and serum IL-6, TAS and TOS levels were determined by ELISA method and analyzed by using with "t test" and "univariate variance analyze". After non-surgical periodontal therapy all clinical parameters were significantly decreased. There were significantly differences between S(+) and S(-) groups at 1st and 3rd month ($p<0,05$). GCF and serum IL-6 and TOS levels decreased, TAS level were increased after therapy in S(+) and S(-) groups. But there were significant differences between groups ($p>0,05$). TC and LDL levels were decreased significantly but HDL level wasn't increased significantly in S(+) and S(-) groups. There were no significant differences between S(+) and S(-) groups after non-surgical periodontal treatment on serum lipid parameters.

Within the limits of this study; the effect of smoking on hyperlipidemic patients treated with non-surgical periodontal therapy may be limited without clinical parameters.

Key Words: hyperlipidemia, IL-6, periodontal disease, smoking, TAS-TOS

8. KAYNAKLAR

1. Akalin FA, Toklu E, Renda N. Analysis of superoxide dismutase activity levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis and periodontally healthy controls. J Clin Periodontol. 2005; 32: 238–243.

2. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, Mimoza Basım Yayım ve Dağıtım A.Ş. Konya, 1995:1-11,42-43,49-50,54-56,61,63-64,68-73.

3. Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn D. Cigar,pipe and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. J Periodontol. 2000; 71: 1874-1881.

4. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diab Care. 2003; 26:33-50.

5. Assman G. Lipid methabolizm and atherosclerozis, ANNU, Rev. Biochem., 1982;47: 751-777.

6. Axelsson P, Paulander J, Lindhe J. Relationship between smoking and dental status in 35-, 50-, 65-, and 75- year – old individuals. J Clin Periodontol. 1998; 25: 297-305.

7. Banoczy J, Squier C. Smoking and disease. Eur J Dent Educ 2004; 8(4): 7–10.

8. Barter PJ. Enzymes involved in lipid and lipoprotein metabolism, Curr. Opin. Lipidol, Vol. 1, 1990; 518-523.

9. Bartold PM, Haynes DR. Interleukin-6 production by human gingival flbroblasts. J Periodont Res. 1991; 26: 339-345.

10. Baykal Y, Tüzün A, Kocabalkan F. Aterosklerozun Patogenezi T Klin J Med Sci. 1998; 18:360-368.

11. Beck JD, Offenbacher S. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases. A state-of-the science review. Ann. Periodontol. 2001; 6: 9-15.

12. Bergström J, Eliasson S. Cigarette smoking and alveolar bone height in subjects with a high standard of oral hygiene. J Clin Periodontol. 1987; 14(8): 466-9.

13. Bergström J, Eliasson S, Dock J. A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. J Periodontol. 2000; 71(8): 1338-47.

14. Bergström J. Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. Community Dent Oral Epidemiol 1989;17(5): 245-7.

15. Bergström J. Tobacco smoking and risk for periodontal disease. J Clin Periodontol 2003; 30(2): 107-13.

16. Bergström J. Tobacco smoking and subgingival dental calculus. J Clin Periodontol. 2005; 32: 81-89.

17. Boström, L, Linder LE. Smoking and crevicular fluid levels of IL-6 and TNF-alpha in periodontal disease. J Clin Periodontol. 1999; 26(6): 352-7.

18. Boström L, Bergström J. Smoking and subgingival microflora in periodontal disease. J Clin Periodontol. 2001; 28: 212-219.

19. Buduneli N, Buduneli E, Kütükçüler N. Interleukin-17, RANKL, and Osteoprotegerin Levels in Gingival Crevicular Fluid From Smoking and Non-Smoking Patients With Chronic Periodontitis During Initial Periodontal Treatment. J Periodontol. 2009; 80:1274-1280.

20. Cerami C, Founds H, Nicholl I, Mitsuhashi T, Giordano D, Vanpatten S, Lee A, Al-Abed Y, Vlassara H, Bucala R, Cerami A. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1997; 94(25): 13915-13920.

21. Chapple IL, Brock G, Eftimiadi C, Matthews JB. Glutathione in gingival crevicular fluid and its relation to local antioxidant capacity in periodontal health and disease. Mol Pathol. 2002; 55(6): 367-73.

22. Chapple IL, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? J Clin Periodontol. 2007: 34(2): 103-10.

23. Chapple ILC. Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal diseases, J Clin Pathol: Mol Pathol 1996;49:247-255.

24. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bull 1993;49(3):481-93.

25. De Nardin E. The role of inflammatory and immunological madiators in periodontitis and cardiovascular disease. Ann. Periodontol. 2001; 6: 30-40.

26. Demirer S, Marakoğlu I, Poyraz O. Sigara içen ve içmeyen bireylerde başlangıç periodontal tedavinin dişeti oluğu sıvısı tümör nekroz faktör-α düzeyleri üzerine etkisi. SÜ Dişhek Fak Derg, 2007; 16: 7-14.

27. Dennison DK, Van Dyke TE. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. Periodontol 2000 1997;14:54-78.

28. Dennison DK, Van Dyke TE. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. Periodontol 2000 1997;14:54-78.

29. Diab-Ladki R, Pellat B, Chahine R. Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal diseases. Clin Oral Investig. 2003; 7(2): 103-7.

30. Dietrich T, Bernimoulin JP, Glynn RJ. The effect of cigarette smoking on gingival bleeding. J Periodontol. 2004; 75: 16-22.

31. Doll R. Tobacco: a medical history. J Urban Health. 1999;76:289–313.

32. Dongari AI, Ebersole JL. Increased presence of IL-6 and IL-8 secreting fibroblast subpopulations in adult periodontitis. J Periodontol. 1998; 69: 899-910.

33. Ebersole Jl, Cappelli D, Mott GE, Kesavalu L, Holt SC, Singer RE. Systemic manifestations of periodontitis in the nonhuman primate. J. Periodont. Res. 1999; 34: 358-362.

34. Ehmke B, Rüdiger SG, Hommens A, Karch H, Flemming FD. Guided tissue regeneration using a polyactic acid barrier. J Clin Periodontol, 2003; 30: 368-374

35. Erdemir E, Duran I, Haliloğlu S. Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF-alpha in patients with chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2004; 31(2): 99-104.

36. Erdemir EO, Duran İ, Çelik İ. Kronik periodontitisli hastalarda sigara kullanımının polimorfonükleer lökositlerin fagositik aktivitesi üzerindeki etkileri. Cumhuriyet Dişhek. Fak. Derg. 2003; 6: 1-6.

37. Erdemir EO, Sigara ve Periodontal Hastalık. Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi, 2005;29(4): 35-41.

38. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. Clin Biochem. 2004; 37: 112-119.

39. Euler GJ, Miller GA, Hutter JW, D'Alesandro MM. Interleukin-6 in neutrophils from peripheral blood and inflammatory periradicular tissues. J Endodontics. 1998; 24:480-484.

40. Fentoğlu Ö, Öz G, Taşdelen P, Uskun E, Aykaç Y, Bozkurt FY. Periodontal status in subjects with hyperlipidemia. J Periodontol. 2009; 80: 267-273.

41. Fentoğlu Ö, Köroğlu BK, Hiçyılmaz H, Sert T, Özdem M, Sütçü R, Tamer MN, Orhan H, Ay ZY, Öztürk Tonguç M, Kırzıoğlu FY. Pro-inflammatory cytokine levels in association between periodontal disease and hyperlipidaemia. J Clin Periodontol. 2011; 38: 8–16.

42. Fielding CJ. Reverse cholesterol transport, Curr. Opin. Lipidol 1991;2:376-378

43. Fredriksson MI, Figueredo CM, Gustafsson A, Bergstrom KG, Asman BE. Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins. J Periodontol. 1999; 70(11): 1355-60.

44. Fried SK, Zechner R. Tumor necrosis factor decreases human adipose tissue lipoprotein lipase mRNA levels, synthesis, and activity. J Lipid Res 1989; 30: 1917-1923

45. Fuchs J, Packer L. Environmental stressors in health and disease. Oxidative stress and disease 7. New York: M. Dekker. xvi. 2001; 504.

46. Geivelis M, Turner DW, Pederson ED, Lamberts BL. Measurements of IL-6 in gingival crevicular fluid from adults with destructive periodontal disease. J Periodontol. 1993; 64: 980-983.

47. Genco RJ, Loe H. The role of systemic conditions and disorders in periodontal disease. Periodontol 2000. 1993; 2: 98-116.

48. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. Free Radic Biol Med. 2000; 29: 1106-14.

49. Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunlord R, Zaırbon JJ, Hausmann E. Assesment of risc for periodontal disease. ii. Risc indicator for alveolar bone loss. J Periodontol 1995; 66: 23-29.

50. Grossi SG, Zambon J, Machtei EE, Schifferli R, Andreana S, Genco RJ, Cummins D, Harrap G. Effects of smoking and smoking cessation on healing after mechanical therapy. J Am Dent Assoc 1997;128: 599-607.

51. Guentsch A, Kramesberger M, Sroka A, Pfister W, Potempa J, Sigrun Eick S. Comparison of Gingival Crevicular Fluid Sampling Methods in Patients With Severe Chronic Periodontitis. J Periodontol. 2011; 1:12.

52. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem. 1995; 41:1819-28

53. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology, 2000; 68: 781-789

54. Haber J ve Kent RL. Cigarette smoking in a periodontal practice. J Periodontol, 1992; 63(2): 100-6.

55. Haber J, Wattles J, Crowley M, Mandell R, Joshipura K, Kent RL. Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. J Periodontol 1993; 64(1): 16-23.

56. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. Periodontol 2000, 1994; 5:78-111.

57. Halliwell B, Foote CS, Greenber A, Liebman JF. The biological significance of oxygen-derived species. In Valentine Active oxygen in biochemistry. Blackie Academic and Profesional , London 1995;313-34.

58. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? J Lab Clin Med. 1992;119(6): 598-620.

59. Halliwell B, Gutteridge JMC. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. The Lancet 1984;23:1396-1397.

60. Halliwell B. Oral inflammation and reactive species: a missed opportunity? Oral Dis. 2000; 6(3): 136-7.

61. Hanson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. The New England Journal of Medicine 2005; 352: 1685–1695.

62. Heden G. A case report study of 72 consecutive Emdogain-treated intrabony periodontal defects: Clinical and radiographic findings after 1 year. Int J Periodont Rest Dent, 2000;20:127-139.

63. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin-6. Immunology Today. 1990; 11: 443-449.

64. Hujoel PP, Drangsholt M, Spikerman C, DeRounen TA. Periodontitis – systemic disease associations in the precence of smoking – causal or coincidental? Periodontol 2000. 2002; 30:51-60.

65. Hung HC, Douglass CW. Meta-analysis of the effect of scaling and root planning, surgical treatment and antibiotic therapies on periodontal probing depth and attachment loss. J Clin Periodontol. 2002; 29: 975-986.

66. Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, Akatsu T, Abe E, Nakamura Y, Yamaguchi A, Yoshiki Y, Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T, Suda T. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. J Immunol. 1990; 145: 3297-3303.

67. Jamieson D. Oxygen toxicity and reactive oxigen metabolites in mammals. Free Radical Biol Med 1989;7:87.

68. Joseph B, Muhlestein MD. Chronic infection and coronary artery disease. Medical Clinics of North America. 2000; 84: 123-148

69. Kibayashi M, Tanaka M, Nishida N, Kuboniwa M. Longitudinal Study of the Association Between Smoking as a Periodontitis Risk and Salivary Biomarkers Related to Periodontitis. J Periodontol. 2007;78:859-867.

70. Kinane DF, Podmore M, Murray MC, Hodge PJ, Ebersole J. Etiopathogenesis of periodontitis in children and adolescents. Periodontol 2000 2001;26:54-91. 94

71. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. Periodontol 2000 2001;25:8-20

72. Klebanof SJ. Oxygen metabolism and toxic properties of phagocytes. Ann Int Med 1980,93:480-489.

73. Knöfler GU, Purschwitz RE, Jentsch HFR. Clinical evaluation of partial- and full-mouth scalingin the treatment of chronic periodontitis. J Periodontol, 2007; 78: 2135-42

74. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. J Periodontol. 2008; 79(8 Suppl): 1560-1568.

75. Kovacic P, Jacintho JD. Mechanisms of carcinogenesis: focus on oxidative stress and electron transfer. Curr Med Chem. 2001;8(7): 773-796.

76. Kurtis B, Tuter G, Serdar M, Pınar S, Demirel I, Toyman U. Gingival crevicular fluid prostaglandin E(2) and thiobarbituric acid reactive substance levels in smokers and non-smokers with chronic periodontitis following phase I periodontal therapy and adjunctive use of flurbiprofen. J Periodontol. 2007; 78(1): 104-11.

77. Lamster IB, Novak MJ. Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. Crit Rev Oral Biol Med, 1992;3: 31-60.

78. Lamster lB. Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. Annals of Periodontol. 1997; 2 :123-137

79. Lanza-Jacoby S, Tabares A. Triglyceride kineties, tissue Iipoprotein Iipase, and liver Iipogenesis in septic rats. Am. J Physiol., 1990; 258: 678-685.

80. Lin SJ, Chen YL, Kuo MYB, Li CL, Lu HK. Measurement of gp 130 cytokines-Oncostatin M and IL-6 in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis. J Periodontol. 2005; 30: 160-167.

81. Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. Clin Microbiol Rev 2001;14:727-752.

82. Lösche W, Marshal GJ, Apatzidou DA, Krause S, Kocher T, Kinane DF. Lipoprotein-associatad phospholipase A2 and plasma lipids in patients with destructive periodontal disease. J Clin Periodontol. 2005; 32(6): 640-644.

83. Lopes- Virella MF. Interactions between bacterial lipopolysaccharides and serum Iipoproteins and their possible role in coronary heart disease. Eur. Heart. J, 1993; 14 :118-124.

84. Macgregor IDM, Rugg-Gunn AJ. Toothbrushing sequencein smokers and non-smokers. Clin Prev Dent 1986; 8:17-20

85. Macgregor IDM. Survey of tooth brushing habit in smoker an d non-smokers. Clin Prev Dent 1985; 7: 27-30

86. Machtei EE, Barak OO, Peled M. Guided tissue regenerationin smokers: Effect of aggressive anti-infective therapy in class II furcation defects. J Periodontol. 2003;74:579-584

87. Marley RW. Biochemistry and physiology of lipid and lipoorotein metabolism. In: Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1990; 1219-1229.

88. Martinez-Canut P, Lorca A, Magan R. Smoking and periodontal disease severity. J Clin Periodontol, 1995;22(10): 743-9.

89. McCord JM. Human disease, free radicals and oxidant balance. Clin Bio 1984;26:351-357.

90. McNamara JR, Cole TG, Contois JH. Immunoseperation method for measuring low-density lipoprotein cholesterol directly from serum evaluated. Clin. Chem. 1995; 41 : 232-240.

91. Mehra R. Global public health problem of sudden cardiac death. Journal of Electrocardiology 2007; 40, 118–122.

92. Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan D, Camm AJ, Northfield T. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease Heart 1997; 78:273-277.

93. Mızrak T, Güncü GN, Çağlayan F, Balcı TA, Aktar GS, İpek J. Effect of a controlled-release chlorhexidine chip on clinical and microbiological parameters and prostaglandin E2 levels in gingival crevicular fluid. J Periodontol. 2006; 77: 437-443.

94. Moeintaghavi A, Haerian-Ardakani A, Talebi-Ardakani M. Tabatabaie I. Hyperlipidemia in patients with periodontitis. Journal of Contemporary Dental Practice 2005; 6: 78–85.

95. Monteiro AM, Jardini AN, Alves S, Giampaoli V, Aubin CQ, Neto AM, Gidlund M. Cardiovascular Disease Parameters in Periodontitis. J Periodontol. 2009;80:378-388.

96. Müler HP, Staderman S, Heinecke A. Longitudinal association between plaque and gingival bleeding in smokers and non-smokers. J Clin Periodontol. 2002; 29: 287-294

97. Ndrepepa G, Braun S, Beckerath NV, Mehilli J, Gorchakova O, Vogt W. Oxidized low density lipoproteins, statin therapy and severity of coronary artery disease. Clinica Chimica Acta. 2005; 360:178-186.

98. Newman MG, Takei HH, Carranza FA, editors. Carranza' s Clinical Periodontology. 10th ed Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2006a: 132-152.

99. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza' s Clinical Periodontology. 10th ed Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2006b; 113-131.

100. Noble RC, Penny BB. Comparison of leukocyte count and function in smoking and nonsmoking young men. Infect Immun. 1975; 12(3): 550-5.

101. Pabst MJ, Pabst KM, Collier JA, Coleman TC, Lemonsprince ML, Godat MS, Waring MB, Babu JP. Inhibition of neutrophil and monocyte defensive functions by nicotine. J Periodontol. 1995;66(12):1047-55.

102. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. Lab Invest 1976;34:235-249.

103. Palmer RM, Wilson RF, Hasan A, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors--tobacco smoking. J Clin Periodontol 2005;6:180-95.

104. Paquette DW. The periodontal infection-systemic disease link: A review of the truth or myth. J Int Acad Periodontol. 2002; 4/3: 101-109

105. Persson L, Bergström J, Ito H, Gustafsson A. Tobacco smoking and neutrophil activity in patients with periodontal disease. J Periodontol. 2001; 72: 90-5.

106. Piperakis SM, Petrakou E, Tsilimigaki S. Effects of air pollution and smoking on DNA damage of human lymphocytes. Environ Mol Mutagen. 2000; 36(3): 243-9.

107. Preber H, Bergström J. Occurrence of gingival bleeding in smoker and non-smoker patients. Acta Odontol Scand. 1985; 43: 315-320.

108. Preshaw P M, Heasman PA. Periodontal maintenance in a specialist periodontal clinic and in general dental practice. J Clin Periodontol. 2005;32(3): 280-6.

109. Prusinski L, Eisold JF. Hyperlipoproteinemic states and ischemic heart disease. Dental Clinics of North America, 1996; 563-584.

110. Pryor WA. Cigarette smoke radicals and the role of free radicals in chemical carcinogenicity. Environ Health Perspect. 1997; 4: 875-82.

111. Pussinen PJ, Jauhiainen M, Vilkuna-Rautiainen T, Sundvall J, Vesanen M, Mattila K, Palosuo T, Alfthan G, Asikainen S. Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. J Lipid Res. 2004: 45: 139-147

112. Qıu C, Phung TTT, Vadachkorıal S, Muy-Rıvera M, Sanchez SE, Wıllıams MA. Oxidized Low-Density Lipoprotein (Oxidized LDL) and the Risk of Preeclampsia, Physiol Res. 2006:55;491-500.

113. Rivera-Hidalgo F. Smoking and periodontal disease. Periodontol 2000. 2003; 32:50-58

114. Ryder MI, Saghizadeh M, Ding Y, Nguyen N, Soskolne A. Effects of tobacco smoke on the secretion of interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and transforming growth factor-beta from peripheral blood mononuclear cells. Oral Microbiol Immunol. 2002; 17(6): 331- 6.

115. Sahingur SE, Cohen RE. Analysis of host responses and risk for disease progression. Periodontol 2000. 2004;34:57-83.

116. Samra JS, Summers LKM, Frayn KN. Sepsis and fat metabolism. Br. J. Surg. 1996; 83: 1186-1196

117. Seri M, D'alessandro A, Seri S. The effect of cigarette smoking on vitamin C and vitamin E levels of gingival crevicular fluid. Boll Soc Ital Biol Sper. 1999; 75(3-4): 21-5.

118. Shaw PX, Hörkkö S, Tsimikas S, Chang Mi-K, Palinski W, Silverman GJ . Human-Derived Anti–Oxidized LDL Autoantibody Blocks Uptake of Oxidized LDL by Macrophages and Localizes to Atherosclerotic Lesions In Vivo, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21:1333-1339.

119. Shimada Y, Komatsu Y, Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H. The Effect of Periodontal Treatment on Serum Leptin, Interleukin-6, and C-Reactive Protein. J Periodontol. 2010; 81:1118-1123.

120. Smalley JW. Pathogenic mechanisms in periodontal disease. Adv Dent Res. 1994;8:320-328.

121. Stein HS, Green BE, Scarbecz M. Augmented Transforming Growth Factor-β1 in Gingival Crevicular Fluid of Smokers With Chronic Periodontitis. J Periodontol. 2004;75:1619-1626.

122. Takashiba S, Naruishi K, Murayama Y. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. J Periodontol. 2003;74:103-110.

123. Taylor JJ, Preshaw PM, Donaldson PT. Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. Periodontol 2000. 2004;35:158-182.

124. Trikha M, Corringham R, Klein B, Rossi JF. Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer: a review of the rationale and clinical evidence. Clin Cancer Res. 2003;9:4653-65

125. Tonetti MS. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. J Clin Periodontol. 2009; 36: 15–19.

126. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksitleri ve organizmada prooksidanantioksidan dengeyi etkileyen koşullar. Klinik Gelişim. 1998;11:336-41

127. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. Curr Med Chem. 2005;12(10): 1161-208.

128. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Interact. 2006;160(1): 1-40.

129. Van der Weijden GA, De Slegte C, Timmerman MF, Van der Velden U. Periodontitis in smokers and non-smokers: intra-oral distribution of pockets. J Clin Periodontol. 2001; 28: 955-960.

130. Violi F, Micheletta F,Luliano L Antioxidants and atherosclerosis. Eur Heart J Supplements. 2002; 4(B):17–21.

131. Walter MF, Blumberg JB, Dolnikowski, GG, Handelman GJ. Streamlined F2-isoprostane analysis in plasma and urine with high-performance liquid chromatography and gas chromatography/mass spectroscopy. Anal Biochem. 2000; 280(1): 73-9.

132. Wassman S, Wassman K, Nickenig G. Modulation of Oxidant and Antioxidant Enzyme Expression and Function in Vascular Cells. Hypertension. 2004; 44;381-386.

133. Weinbrenner T, Cladellas M, Covas MI, Fito M, Tomas M, Senti M. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease, Atherosclerosis. 2003: 168; 99-106.

134. Whichelow MJ, Erzinclioglu SW. Comparison of the diet of smokers and non-smokers. Proceedings of the Nutrition Society. 1990; 49: 42A.

135. Winn DM. Tobacco use and oral disease. J Dent Educ 2001; 65: 306–312.

136. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kamen DP: Reduced status of plsma total antioxidant capacity in schizophrenia. Schizophr Res. 1998; 32: 1-8.

9. EKLER

9.1 EK-A: Etik Kurul Kararı

9.2 EK-B: Hasta Onam Formu

EK-B:

HASTA ONAM FORMU

Bu formla Dt. Kemal AKDEMİR tarafından yapılacak olan çalışmayı ve uygulanacak tedaviyi kabul ediyorum. Bu tedavi cerrahisiz periodontal tedaviden ibarettir.(Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi)

Çalışma için ise ayrıca 2 defa kan örneği ve 3 defa DOS (Diş oluğu sıvısı) alınacaktır.

Tedavinin ve çalışmanın niteliği ve amacı anlatıldı, olası tehlikeleri ve değişik tedavi seçenekleri bana ayrıntılı şekilde açıklandı. Tedavinin başarılı olacağı veya mutlaka tatminkar sonuç elde edileceği konusunda hiçbir garanti, teminat veya söz verilmedi.

Hasta Adı Soyadı: Çalışmayı yapan Doktor:

İmza: İmza:

10. ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Konya' da doğdu. İlköğrenimini Vali Necati Çetinkaya İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimini Selçuklu Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2002 yılında başladığı Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi'nden 2007 yılında mezun oldu. Aynı yıl Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora programına başladı. Halen aynı Anabilim Dalında doktora öğrencisi olarak eğitimine devam etmektedir.