

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**PERİODONTAL HASTALIKLARIN KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI
(KOAİ) ÜZERİNE ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Beste PERVANE

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Fatma Berrin ÜNSAL

ANKARA

Eylül 2012

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Periodontoloji Ana Bilim Dalı Doktora Programı
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 26/09/2012

Prof. Dr. İbrahim Levent TANER
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. F. Berrin ÜNSAL
Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Gönen ÖZCAN
Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Belgin BAL
Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Işıl SAYGUN
Gölhane Askeri Tıp
Akademisi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve onam	I
İçindekiler	II
Şekiller	iv
Tablolar	v
Resimler	viii
Kısaltmalar	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Periodontal Hastalıklar	5
2.2. Periodontal Hastalıklar ve Mikrobiyal Dental Plak	11
2.2.1. Aggregatibacter actinomycetemcomitans	17
2.2.2. Porphyromonas gingivalis	19
2.2.3. Prevotella intermedia	19
2.3. Periodontal Hastalıklar ve Tükürük	24
2.4. Periodontal Hastalıklarda Mikrobiyolojik Tanı	28
2.4.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PolymeraseChainReaction-PZR)	28
2.4.2. Real-time (RT)- PZR	30
2.5. Periodontal Hastalık Sistemik Durum Etkileşimi	32
2.6. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH)	35
2.6.1. KOAH Semptomları	37
2.6.2. KOAH Teşhisi	38
2.6.3. KOAH' a Bağlı Olarak Görülen Komplikasyonlar	44
2.7. Periodontal Hastalıklar-KOAH ilişkisi	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	52
3.1. Hasta Grupları	52

3.2. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri	53
3.3. Periodontal Durumun ve KOAH' ın Klinik Olarak Değerlendirilmesi	55
3.3.1. Periodontal Durumun Değerlendirilmesi	55
3.3.2. KOAH' ın Klinik Değerlendirilmesi	57
3.4. BAL, MDP ve Tükürük Örneklerinin Toplanması	59
3.4.1. Fiberoptik Bronkoskopi ve Bronkoalveolar Lavaj Örneklerinin Alınması	59
3.4.2. Subgingival MDP Örneğinin Alınması	63
3.4.3. Tükürük Örneğinin Alınması	64
3.5. Mikrobiyolojik Değerlendirme	66
3.5.1. DNA İzolasyonu	66
3.5.2. Real-time PZR Değerlendirmesi	66
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	68
4. BULGULAR	70
5. TARTIŞMA	95
6. SONUÇ	111
7. ÖZET	112
8. SUMMARY	114
9. KAYNAKLAR	116
10. ÖZGEÇMİŞ	141
11. TEŞEKKÜR	142
12. Etik Kurul Kararı	143
13. Anamnez Formu Örneği	144
14. Hasta Bilgilendirme ve Olur Formu Örneği	147

ŞEKİLLER

Şekil 1: Periodontitispatogenezi

Şekil 2:Dental plak biyofilm yapısı

Şekil 3:A. *actinomyces* *comitans*, *P.gingivalis* ve *P. intermedia*'nin virülans faktörleri ve etki ettikleri konak doku komponentleri

Şekil 4: Sağlıklı bireye ait normal ve orta/ şiddetli evre KOAH hastası bireye ait tipik spirometri görüntüsü

Şekil 5: MDP' nin solunum yolu hastalıklarının etiyolojisindeki potansiyel rolü

TABLÖLAR

Tablo 1: 1999 yılında American Academy of Periodontology tarafından önerilen ve kabul edilen periodontal hastalıkların ve durumların sınıflandırılması

Tablo 2: Kronik periodontitisin Klinik Özellikleri

Tablo 3: Kronik Periodontitisin Klinik Görünümüne ve Şiddetine Göre Sınıflandırılması

Tablo 4: Periodontal sağlık durumu ve farklı periodontal hastalıklarda izlenen MDP florası

Tablo 5. Periodontal sağlık, gingivitis ve periodontitis ile ilişkisi gösterilmiş subgingival plak bakterileri

Tablo 6. *A.actinomycescomitans*, *P.gingivalis* ve *P.intermedia*'nin periodontal hastalıklardaki etiyolojik rolü

Tablo 7. Tükürüğün fonksiyonları

Tablo 8: Total tükürüğün içeriği

Tablo 9. KOAH için belirlenmiş risk faktörleri

Tablo 10: KOAH semptomları

Tablo 11: KOAH fizik muayene bulguları

Tablo 12: KOAH teşhisinde ve şiddetinin belirlenmesinde değerlendirilen spirometrik ölçümler

Tablo13: KOAH şiddetinin 'Global InitiativeforChronicObstructiveLungDisease'(GOLD)' un spirometrik kriterlerine göre sınıflandırılması

Tablo 14: KOAH' da kullanılan ek tanı yöntemleri

Tablo 15: KOAH atağının teşhisinde kullanılan bulgular

Tablo 16. KOAH atağında tedavi önlemlerine yönelik evrelendirme

Tablo 17: Mikroorganizmaların KOAH üzerine olan etkisini değerlendirmede kullanılan teknikler

Tablo 18: MDP'nin alt solunum yolu enfeksiyonlarının patogenezi üzerine olan potansiyel etkisini açıklamak amacıyla tanımlanmış 4 olası mekanizma

Tablo 19: Çalışma Grupları

Tablo 20: Sillness ve Löe' nün Plak indeksi skorları ve kriterleri

Tablo 21: Löe ve Sillness' in Gingival indeks skorları ve kriterleri

Tablo 22: SFT öncesi ve sırasında uygulanan işlemler

Tablo 23: Gereç ve Yöntem Tablosu

Tablo 24: Bakterilerin tespitinde kullanılan PZR primerlerin nükleotid dizileri ve TaqMANprobları

Tablo 25: Çalışma gruplarına ait demografik veriler

Tablo 26: KOAH ve periodontitis' in varlığına-yokluğuna göre; yaş ortalaması, cinsiyet ve sigara (paket-yılı) karşılaştırmaları

Tablo 27: KOAH hastalarının evrelere göre dağılımı

Tablo 28: KOAH olgularında periodontitis varlığının etkisi

Tablo 29: MDP, tükürük ve BAL örneklerinde üreyen mikroorganizma miktarlarının minimum (min.) ve maksimum (maks.) değerleri

Tablo 30: Sistemik ve periodontal açıdan sağlıklı bireyler içerisinde sigara içme durumuna göre klinik indeksler yönünden yapılan karşılaştırmalar

Tablo 31: Sistemik açıdan sağlıklı ve periodontitis olan bireyler içerisinde sigara içme durumuna göre klinik indeksler yönünden yapılan karşılaştırmalar

Tablo 32: Sistemik açıdan sağlıklı ve sigara içmeyen bireyler içerisinde periodontitis varlığına göre klinik indeksler yönünden yapılan karşılaştırmalar

Tablo 33: Sistemik açıdan sağlıklı ve sigara içen bireyler içerisinde periodontitis varlığına göre klinik indeksler yönünden yapılan karşılaştırmalar

Tablo 34: KOAH olan bireyler içerisinde periodontitis öyküsüne göre klinik indeksler yönünden yapılan karşılaştırmalar

Tablo 35: Sigara içen ve periodontal açıdan sağlıklı olan bireyler içerisinde KOAH öyküsüne göre klinik indeksler yönünden yapılan karşılaştırmalar

Tablo 36: Sigara içen ve periodontitis olan bireyler içerisinde KOAH öyküsüne göre klinik indeksler yönünden yapılan karşılaştırmalar

Tablo 37: Oral hijyen durumu (plak indeks) ve periodontal hastalık belirteçlerinin KOAH üzerine etkisi

Tablo 38: Oral hijyen durumu (plak indeks) ve periodontal hastalık belirteçlerinin KOAH üzerine yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldıktan sonraki etkisi

Tablo 39: Kontrol, Evrel-II ve Evre III hastaları yaş ortalamaları karşılaştırmaları

Tablo 40: Kontrol, Evrel-II ve Evre III hastaları arasında cinsiyet yönünden yapılan karşılaştırmalar

Tablo 41: Kontrol, Evrel-II ve Evre III hastaları arasında klinik indeksler yönünden yapılan karşılaştırmalar

Tablo 42: Kontrol, Evrel-II ve Evre III hastaları arasında yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldıktan sonraki karşılaştırmalar

Tablo 43: Kontrol ve Evre III hastaları arasında yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldıktan sonraki karşılaştırmalar

Tablo 44: Kontrol, Evrel-II ve Evre III hastaları arasında bakteri kolonizasyonları ortalamaları yönünden yapılan karşılaştırmalar

RESİMLER

Resim 1: Sağ ve sol akciğerlerin şematik görünümü

Resim 2: Fiberoptikbronkoscopi şematik görünümü

Resim 3:Fiberoptikbronkoskop ünitesi

Resim 4:Fiberoptikbronkoskop ünitesi

Resim 5:Fiberoptikbronkoskop ünitesi

Resim 6: Bronkoalveolar lavaj seti

Resim 7: Bronkoalveolar lavajın elde edilmesi

Resim 8:Bronkoskopik görünüm

Resim 9:Bronkoalveolar lavaj örneği

KISALTMALAR

A. actinomycetemcomitans :Aggregatibacteractinomycetemcomitans

P. gingivalis:Porphyromonasgingivalis

T. forsythensis:Tannerellaforsythensis

P. intermedia:Prevotellaintermedia

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

DSÖ:Dünya Sağlık Örgütü

MDP: Mikrobiyaldental plak

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

Gr(+): Gram-pozitif

Gr(-): Gram-negatif

T.denticola:Trepenomadenticola

F. nucleatum:Fusobacteriumnucleatum

A. viscosus:Actinomycesviscosus

S. sanguis:Streptococcussanguis

C.rectus:Compylobacterrectus

PZR:Polimeraz zincir reaksiyonu

RT-PZR: Real Time- polimeraz zincir reaksiyonu

IL-1 β :İnterlökin 1 beta

SFT:Solunum Fonksiyon Testleri

VKİ : Vücut kitle indeksi

FEV1: Forcedexpiratoryvolume in 1 second

FVC: Forcedvitalcapacity

GOLD:Global InitiativeforChronicObstructiveLungDisease

TNF- α : Tümör nekroz faktör-alfa

ATS: Amerikan Toraks Derneği
FOB:Fiberoptikbronkoskop
SO2: Oksijen saturasyonu
BAL:Bronkoalveoler lavaj
PI: Plak İndeks
GI:Gingival İndeks
SK:Sondlamada Kanama
CD: Cep Derinliği
KAD: Klinik Ataşman Düzeyi
PA AC grafisi:Posteroanterior Akciğer Grafisi

1. GİRİŞ

Periodontitis, periodonto-patojenik mikroorganizmaların sebep olduğu ataşman kaybı ve alveolar kemik yıkımı ile karakterize kronik iltihabi bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.¹ Periodontitisin başlangıcında ve klinik ilerleyişinde primer etiyolojik faktörün mikrobiyal dental plak olduğu gösterilmiştir.² *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythensis* (*T. forsythensis*), *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*) ve *Micromonas micros*' un artmış kolonizasyonunun erişkin bireylerde periodontitis için önemli bir belirteç olduğu ve bu bakterilerin hastalığın klinik ilerleyişi ile yakından ilgili olduğu bildirilmiştir.³

Günümüzde; periodontitis gelişiminde, genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkili olduğu kabul edilmektedir.⁴ Genetik risk faktörleri; ailesel geçiş⁵, genetik polimorfizm^{6, 7} ve major histokompatibilite kompleksi^{8, 9}, çevresel risk faktörleri ise; zayıf oral hijyene bağlı artmış mikrobiyal dental plak birikimi¹⁰⁻¹², sigara kullanımı¹³⁻¹⁶, stres^{17, 18} ve sistemik hastalıklar¹⁹⁻²³ olarak tanımlanmaktadır.

Son yıllarda periodontal hastalıklar ile sistemik hastalıklar arasındaki olası ilişki araştırılmaya başlanmış, yapılan mikrobiyolojik, epidemiyolojik ve immünolojik çalışmalar sonucunda; kardiyovasküler hastalıklar (koroner kalp hastalığı, yüksek tansiyon, akut miyokard enfarktüsü, anjina pectoris, periferik damar hastalıkları ve felç)^{24, 25}, diabetes mellitus²⁶, erken doğum²⁷, düşük doğum ağırlığı²⁷, romatoid artrit²⁸ ve solunum yolu hastalıklarının (pnömoni ve Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH))²⁹ periodontitis ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2010 yılındaki raporunda dünyadaki dördüncü ölüm nedeni olarak bildirilmiş KOAH, kısmi geri dönüşüm gösteren hava akım kısıtlanmasıyla ve dönemsel akut ataklarla karakterize, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir solunum yolu hastalığı olarak tanımlanmaktadır.³⁰

KOAH' ın en ciddi komplikasyonlarından biri olan akut atakların; hastanın nefes darlığı (bazal dispne), öksürük ve/ veya balgam miktarlarındaki artışla karakterize; ek tedavi gerektirebilen bir durum olduğu ve bu akut atakların önemli derecede morbidite ve mortaliteye neden olduğu bildirilmiştir.³⁰⁻³² KOAH ataklarının en sık görülen nedeninin alt solunum yolundaki enfeksiyonlar olduğu, bununla birlikte akut atakların yaklaşık olarak üçte birinin nedeninin tam olarak anlaşılamadığı rapor edilmiştir.³⁰ Bunun yanı sıra yapılan bronkoskopik çalışmalarda hastaların %50' sinde atak sırasında alt solunum yolunda yüksek konsantrasyonlarda bakteriyel kolonizasyonun varlığı bildirilmiştir.³³

KOAH oluşumunda en büyük risk faktörünün sigara kullanımı olduğu, belirlenmiş diğer önemli risk faktörlerinin de dumanlı, tozlu ortamda çalışma gibi mesleki maruziyetler, sosyo-ekonomik durum, cinsiyet, yaş, oksidatif stres, respiratuvar hastalıklar, yetersiz beslenme ve kalıtsal yatkınlık olduğu bildirilmiştir.³⁰ KOAH' ın klinik ilerleyişi ve ataklarının patogenezinde rol oynayan potansiyel risk faktörlerinin daha iyi anlaşılmasının bu hastalıktan korunmada ve/veya oluşmuş hastalığın ilerleyişinin yavaşlatılmasında etkili olabileceği belirtilmiştir.³⁴

Periodontal hastalıklar ile ilişkili oral patojenlerin bir risk faktörü olarak işlev görüp; önceden tanımlanmış diğer risk faktörleri ile birlikte KOAH atağı gelişimine ve hastalığın ilerleyişine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.³⁴ Scannapieco ve arkadaşları³⁵ bu

ilişkideki potansiyel mekanizmayı araştırdıkları derlemelerinde; KOAH akut atağının, respiratuvar patojenlerin oral ve farengeal yüzeylere başlangıç kolonizasyonuna bağlı olarak oluşabileceğinin ve dental plağın bu patojenler için kaynak görevi görebileceğini ileri sürmüşlerdir. Farklı çalışmalar da Scannapieco ve arkadaşlarının³⁵ sonuçlarını destekler niteliktedir.^{36, 37} Araştırmacılar bu patojenlerin oral bakteriler, hidrolitik enzimler ve pro-enflamatuvar sitokinler ile birlikte tükürüğe dökülebileceğini, bu tükürüğün aspirasyonu sonucunda da respiratuvar epitelin kontamine olarak yüzey yapısının değişebileceğini belirtmişlerdir.³⁵ Bunun yanında oral bakterilerin tek başlarına da aşağıda belirtilen 3 yolla respiratuvar dokularda enflamasyonu uyurabileceği öne sürülmüştür.^{35, 38}

i) Akciğer ve solunum yolu epiteline tutunmak suretiyle direkt olarak bu dokularda enflamasyonu uyurabilirler;

ii) Respiratuvar epitelin yüzey yapısını bozarak solunum yolu patojenlerinin epitele tutulumunu kolaylaştırabilirler;

iii) Solunum yolu dokularında enflamatuvar mediyatör salınımına neden olarak, indirekt yolla doku yıkımını gerçekleştirebilirler.

Periodontal hastalığın; KOAH' ın klinik seyri ve şiddetlenme riskini arttırdığını bildiren periodontal klinik indekslere dayalı az sayıda epidemiyolojik ve kesitsel çalışmalar tespit edilmiştir.^{34, 38-42}

Ancak periodontal hastalık etkeni oral mikroorganizmaların KOAH ve bu hastalığın akut atakları ile bir ilişkisinin olup olmadığını araştıran mikrobiyolojik bir çalışmaya henüz rastlanmamıştır.

Tüm bu bilgilerin ışığında, bu araştırmanın amacı;

1. Periodontal açıdan sağlıklı ve periodontitisli akut atak dönemindeki KOAH hastalarından alınan bronkoalveoler lavaj, tükürük ve subgingival plak örneklerindeki *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* ve *P. gingivalis* kolonizasyon miktarını karşılaştırmak ve bu sonuçların klinik parametrelerle ilişkisini değerlendirmek,
2. Periodontal hastalıkların ve kötü oral hijyenin KOAH akut atak şiddeti ve seyri için olası bir risk faktörü olup olmadığının araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalıklar bakterilerin neden olduğu, dişi destekleyen alveoler kemik, sement, periodontal ligament ve dişeti dokularında enflamasyon ve yıkımla karakterize, dişlerin kaybına neden olabilen kronik enfeksiyöz hastalıklar olarak tanımlanmıştır.⁴³ Periodontal hastalıkların oldukça yüksek prevalansa sahip olduğu ve dünya popülasyonunun %90' ının bu hastalıklardan etkilendiği bildirilmiştir.⁴⁴

Periodontal hastalıkların en sık izlenen formu mikrobiyal dental plak (MDP) oluşumu ile ilişkili gingivitistir.⁴⁵ Gingivitis patogenezi 3 basamakta özetlenmiştir. Bu basamaklar; başlangıç lezyonu, erken lezyon ve yerleşmiş lezyon basamaklarıdır.⁴⁶

Başlangıç lezyonunda kapiller dilatasyonun artması ile birlikte artmış kan akımı gibi vasküler değişikliklerin izlendiği bilinmektedir. Bu ilk enflamatuvar değişikliklerin, lökositlerin mikroorganizma aktivasyonuna cevabı ve endotel hücrelerinin uyarılması sonucu olduğu ve bu basamakta herhangi bir klinik bulgunun izlenmediği rapor edilmiştir.⁴⁶

Erken lezyonda klinik bulgu olarak eritem ve sondlamada kanama izlenmektedir. Bu bulguların sebebi, kapiller damar proliferasyonunun ve kapiller ağların oluşumunun artması ve kollajen yıkımında artışın meydana gelmesi olarak bildirilmiştir.⁴⁶⁻⁴⁸

Yerleşmiş lezyonda damarlarda kanın toplanması ve şişkinlik, venöz kan akımında bozukluk ve kan akımında yavaşlama izlenmektedir. Bu basamağın klinik bulgusu dişetindeki kızarıklığın ve kanamanın artışı olarak bilinmektedir.⁴⁶

İlerlemiş lezyonda enflamasyonun alveoler kemiğe doğru ilerlemesi söz konusudur. Bu basamak 'periodontal yıkım safhası' olarak da bilinmektedir. İlerlemiş lezyon ile kronik periodontitis arasında büyük benzerlikler olduğu bildirilmiştir.⁴⁹

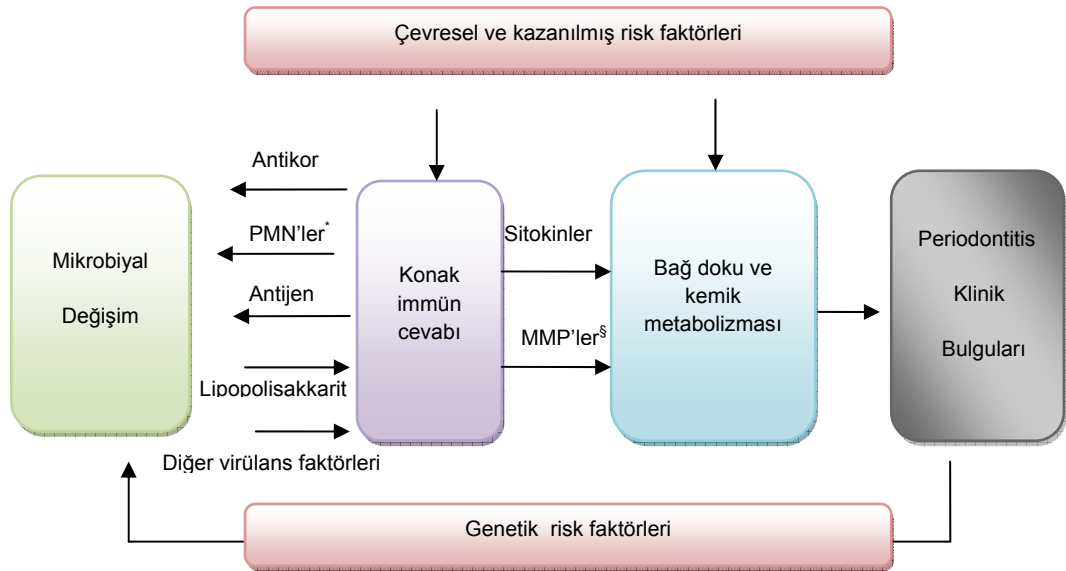
Yapılan yeni araştırmalar ışığında, periodontal hastalıkların doğası ve patogenezi hakkında daha fazla bilgi sahibi olunmasıyla birlikte 1999 yılında American Academy of Periodontology tarafından yeni bir periodontal hastalık sınıflandırması oluşturulmuştur (Tablo 1).⁵⁰

Tablo 1: 1999 yılında American Academy of Periodontology tarafından önerilen ve kabul edilen periodontal hastalıkların ve durumların sınıflandırılması⁵⁰

Periodontal Hastalık Durumlarının Sınıflandırılması	
I. Dişeti Hastalıkları	II. Kronik Periodontitis
A. Dental Plağa Bağlı Dişeti Hastalıkları	A. Lokalize
	B. Generalize
1. Sadece dental plağa bağlı gingivitis	III. Agresif Periodontitis
2. Sistemik hastalıklar tarafından değiştirilmiş dişeti hastalıkları	A. Lokalize
3. İlaçlar tarafından değiştirilmiş dişeti hastalıkları	B. Generalize
4. Beslenme bozukluğu tarafından değiştirilmiş dişeti hastalıkları	IV. Sistemik hastalıkların göstergesi olan periodontitis
B. Plağa bağlı olmayan dişeti hastalıkları	A. Hematolojik bozukluklarla ilişkili
1. Belirli bir bakteriyel kökeni olan dişeti hastalıkları	B. Genetik bozukluklarla ilişkili
2. Viral kökenli dişeti hastalıkları	C. Tanımlanamamış durumlar
3. Mantar kökenli dişeti hastalıkları	V. Nekrotizan periodontal hastalıklar
4. Genetik kökenli dişeti hastalıkları	A. Nekrotizan ülseratif gingivitis
5. Sistemik durumların dişeti belirtileri	B. Nekrotizan ülseratif periodontitis
6. Travmatik lezyonlar	VI. Periodonsiyumun apseleri
7. Yabancı madde reaksiyonları	A. Dişeti apseleri
8. Tanımlanamamış lezyonlar	B. Periodontal apseler
	C. Perikoronar apseler
	VII. Endodontik lezyonlarla ilişkili periodontitis
	A. Kombine periodontik-endodontik lezyonlar
	VIII. Gelişimsel veya kazanılmış deformite ve durumlar
	A. Plağa bağlı dişeti hastalıklarına/periodontitise yatkınlığı arttıran veya değiştiren lokalize dişe bağlı faktörler
	B. Dişin etrafındaki mukogingival bozukluklar ve durumlar
	C. Dişsiz kretlerdeki mukogingival bozukluklar ve durumlar
	D. Oklüzal travma

Periodontitis; ataşman kaybı, dişeti çekilmesi, dişte mobilité ve diş kaybı ile sonuçlanabilen, periodontal ligament ve alveoler kemiğin ilerleyen tarzda yıkımı ile karakterize, kronik iltihabi bir hastalıktır.⁵¹ Periodontitisin; dişlerde migrasyon veya kayıp olmadığı sürece genellikle asemptomatik bir seyir izlediğı ve teşhisin periodontal klinik muayene ve radyografiler aracılığı ile konduğu bilinmektedir.⁴⁴

Periodontitis patogenezi için günümüzde kabul gören görüş, mikrobiyal dental plak içerisinde bulunan mikroorganizmaların direkt etki göstererek doku yıkımına neden oldukları veya periodontal dokuları uyarak konak doku cevabını başlattıkları, sitokinlerin ve konak doku yıkımına neden olan enzimlerin salınımını uyarak indirekt doku yıkımına neden oldukları yönündedir.⁵²



*PMN: polimorfnuklear lökositler, §MMP: Matriks metalloproteinaz

Şekil 1: Periodontitis patogenezi⁵³

Periodontitis ile ilişkili periodontal cep oluşumunun ve alveoler kemik yoğunluğu ve yüksekliğinde azalmanın hastalık aktivitesine bağlı olarak episodik bir seyir izlediği gösterilmiştir.^{43, 51}

Periodontal cep, dişeti oluğu derinliğinin patolojik olarak artması şeklinde tanımlanmaktadır. Dişeti sulkus derinliğinin artışı, dişeti marjinin koronele ilerlemesi (gingival cep), dişeti ataşmanın apikale doğru yer değiştirmesi (periodontal cep) veya bu iki durumun kombinasyonu şeklinde gerçekleşmektedir.⁵⁴ Periodontal cep kemiküstü (suprakrestal) ve kemikiçi (subkresstal) periodontal cep olarak sınıflandırılmaktadır. Kemiküstü periodontal cepte cep tabanı alveoler kemiğin koroneline yer alırken, kemikiçi periodontal cepte cebin tabanı alveoler kemik seviyesinin apikalinde bulunmaktadır. Bu tip cepte cebin lateral duvarı diş yüzeyi ile alveoler kemik arasında uzanmaktadır.⁵⁴

Periodontal cep oluşumunun, dişeti oluğunun bağ doku duvarında gerçekleşen enflamatuvar değişiklikler sonucu başladığı bilinmektedir. Sağlık durumunda dişeti oluğunun bozulmamış epitel bariyer yapısı, sulkuler epitel ve birleşim epiteli, periodontal dokuları bakteriyel invazyona karşı korumaktadır. Sağlıktan hastalığa geçişte, artan mikroorganizma kolonizasyonuna bağlı olarak çoğalan metabolitlerin, birleşim epiteline geçerek proinflamatuvar mediyatörlerin salınımını uyardığı ve kollajen fibrillerin yıkımına^{55, 56} neden olduğu ve bu şekilde bölgenin enflamatuvar hücre akımına ve ödeme açık bir hale geldiği bildirilmiştir.^{54, 57}

Periodontitis klinik, radyografik ve laboratuvar karakteristiklerine göre; 'kronik periodontitis', 'agresif periodontitis' ve 'sistemik hastalıkların göstergesi olan periodontitis' olarak

sınıflandırılmaktadır.⁵⁰ Kronik periodontitisin, en sık görülen formu olduğu bilinmektedir (Tablo 2, 3).⁵¹

Tablo 2: Kronik periodontitisin Klinik Özellikleri⁵¹

1. Prevalansı erişkinlerde daha yüksek olmakla birlikte çocuklarda da görülebilmektedir.
2. Yıkımın miktarı lokal ve sistemik faktörlerle ilişkilidir.
3. Etiyolojisinde MDP rol oynamaktadır.
4. Genellikle yavaş bir seyir izlemekle birlikte, hızlı seyir gösterebildiği de belirtilmiştir.
5. Sigara kullanımı ve emosyonel stres gibi çevresel faktörler ile ilişkisi gösterilmiştir.

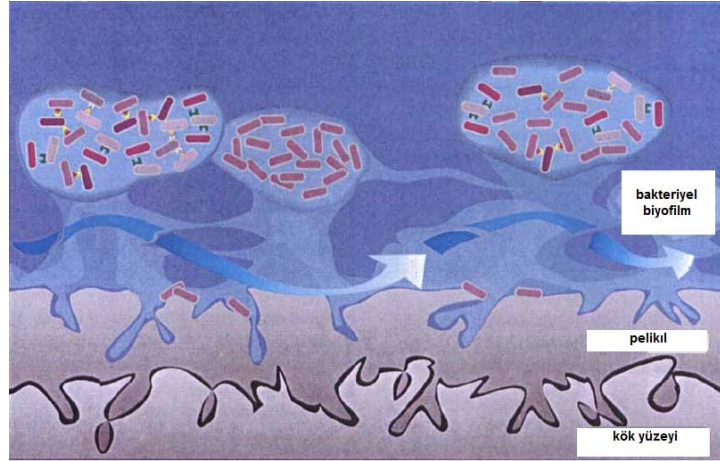
Tablo 3: Kronik Periodontitisin Klinik Görünümüne ve Şiddetine Göre Sınıflandırılması⁵¹

Klinik görünümüne göre sınıflandırılması	Şiddetine göre sınıflandırılması
Lokalize Form: Dişlerin <%30' luk kısmı etkilenmiştir.	Hafif Şiddette Kronik Periodontitis: 1- 2 mm klinik ataşman kaybı izlenmektedir.
Generalize Form: Dişlerin >%30' luk kısmı etkilenmiştir.	Orta Şiddette Kronik Periodontitis: 3- 4 mm klinik ataşman katbı izlenmektedir.
	Ağır Şiddette Kronik Periodontitis: ≥ 5mm klinik ataşman kaybı izlenmektedir.

2.2. Periodontal Hastalıklar ve Mikrobiyal Dental Plak

Periodontal hastalıkların etiolojisinde MDP içerisinde bulunan ve konak dokuda enflamatuvar cevabı uyaran bakterilerin etkili olduğu tespit edilmiştir.^{1, 2}

MDP diş yüzeylerine, oral kavitedeki kron-köprü protezleri veya hareketli protezler gibi sert yüzeylere tutunan yumuşak eklenti formunda mikrobiyal biyofilm olarak tanımlanmıştır.^{58, 59} Biyofilm ise intersellüler matriks ile çevrili; birbirlerine, herhangi bir yüzeye veya ara yüzeylere tutunmuş bakteriyel popülasyondur (Şekil2).⁶⁰ Bakterilerin biyofilm içerisinde ilkel bir dolaşım sistemi, yüksek seviyede pH, oksijen ve besin içeren gelişmiş bir yapı oluşturdukları bildirilmiştir.^{15, 60}



Şekil 2: Dental plak biyofilm yapısı

MDP' nin mikroorganizmalar ve intersellüler matriksten oluştuğu ve içeriğinde 500 çeşitten fazla mikroorganizma barındırdığı tespit edilmiştir.⁶¹ Bu mikroorganizmaların bakteriyel olan ve olmayan şekliyle iki gruba ayrıldığı, bakteriyel olmayan mikroorganizmaların

mycoplasma türleri, protozoa ve virüsler olduğu bildirilmiştir.⁶² Ayrıca MDP yapısında endotelial hücreler, makrofajlar ve lökositlerin varlığı da gösterilmiştir.¹

İntersellüler matriksin ise MDP içeriğinin yaklaşık olarak %20- %30' unu oluşturduğu ve tükürük, dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve bakteriyel ürünler kaynaklı organik ve inorganik materyalleri içerdiği bildirilmiştir.¹ İntersellüler matriksin organik içeriği polisakkaritler, proteinler, glikoproteinler ve lipid moleküllerinden, inorganik içeriği ise baskın olarak kalsiyum ve fosfor, az miktarda sodyum, potasyum ve floridden oluşmaktadır.⁴³

MDP diş yüzeyindeki pozisyonuna göre supragingival ve subgingival plak olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Supragingival plak dişeti kenarı üzerinde veya hizasında bulunmaktadır. Doğrudan dişeti kenarı ile temasta olan supragingival plağa marjinal plak adı da verilmektedir. Subgingival plak ise dişeti marjinin altında diş ile dişeti oluğu arasında konumlanmış plağa verilen isimdir. Marjinal plağın gingivitise, supragingival ve diş ile ilişkili subgingival plağın diştışı oluşumu ve kök çürüklerine neden olduğu, doku ile ilişkili subgingival plağın ise periodontitisin değişik formlarının ortaya çıkmasından sorumlu olduğu bildirilmiştir.^{43, 63-65}

Supragingival plak, bakteri morfotiplerinin tabakalar şeklindeki organizasyonu olarak tanımlanmaktadır.¹ Diş yüzeyine ilk olarak gram-pozitif (Gr(+)) koklar ve kısa çubuklar, bunu takiben sırasıyla gram-negatif (Gr(-)) çubuklar ve filamentler kolonize olmakta, olgun plak yüzeyine ise ilk olarak spiroketler tutunmaktadırlar.¹

Subgingival plağın, diş kökü yüzeyine sıkıca tutunduğu, buna ek olarak biyofilm ile gingival dokular arasında hareketli olarak bulunan mikroorganizmaları da içerdiği ve biyofilmin tüm karakteristik özelliklerini taşıdığı gösterilmiştir.⁶⁶ Subgingival plak diş ile ilişkili ve doku ile ilişkili olmak üzere 2 bölgeden oluşmaktadır.¹

Subgingival plağa ilk kolonize olan mikroorganizmaların *Actinomyces türleri* ve *streptokok'* lar olduğu bildirilmiştir.⁶⁷ İkincil olarak tutunan mikroorganizmaların ise, daha patojenik olan *P. gingivalis*, *Tannarella forsythensis* (*T. forsythensis*), *Trepenoma denticola* (*T.denticola*), *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) ve *A. actinomycetemcomitans* olduğu rapor edilmiştir.⁶⁸

Mikrobiyal dental plağın oluşum mekanizması 3 safha olarak tanımlanmıştır. Bu safhalar: dental pelikül oluşumunu takiben bakterilerin diş yüzeyine başlangıç kolonizasyonu, ikincil kolonizasyon ve plağın olgunlaşmasıdır.¹

Ağız hijyeni uygulamalarını takip eden birkaç saat içerisinde, diş yüzeyinde tükürük ve DOS komponentleri, bakteri, konak doku hücreleri ve döküntüleri, protein ve glikoprotein içerikli pelikül tabakasının oluştuğu tespit edilmiştir.⁶⁹ Pelikülün yüzeylerde lubrikasyon (yağlama) sağlayarak oral dokuları kurumaya karşı koruyup, koruyucu bir bariyer gibi işlev gördüğü saptanmıştır. Bununla birlikte pelikülün yüzeyindeki özelleşmiş reseptörleri sayesinde bakteriyel tutulumu kolaylaştırdığı da rapor edilmiştir.^{43, 70-73}

Pelikül ile kaplı diş yüzeyine başlangıçta kolonize olan mikroorganizmaların, *Actinomyces viscosus* (*A. viscosus*) ve *Streptococcus sanguis* (*S. sanguis*) gibi Gr(-) mikroorganizmalar olduğu gösterilmiştir.⁷⁴ Mikroorganizma kolonizasyonun devam etmesi ve mikroorganizma kolonilerinin büyümesi ile plağın olgunlaştığı, bu arada MDP' nin başlangıç aerobik karakterinin de değişerek Gr(-) anaerob mikroorganizmaların baskın olduğu oksijenden mahrum bir ortama dönüştüğü bildirilmiştir.⁴³

İkincil olarak kolonize olan mikroorganizmaların ise temiz diş yüzeyine veya pelikül yüzeyine tutunamayan *Capnocytophaga türleri*, *F. nucleatum*, *Prevotella loescheii* ve *P. gingivalis* olduğu gösterilmiştir. Bu mikroorganizmalar, dental plakta bulunan diğer mikroorganizmaların yüzeyine tutunabilmektedirler.^{75, 76} Bu olaya 'koagregasyon' adı verilmektedir. Koagregasyonun, bir bakterinin ürettiği protein içerikli adezinin bir başka bakterinin yüzeyinde bulunan karbonhidrat veya protein reseptörü ile olan karşılıklı ilişkisi esasına dayandığı ve bu olayın stereo-kimyasal, elektrostatik, van der Waals ve hidrofobik kuvvetler aracılığı ile gerçekleştiği gösterilmiştir.⁶⁶

Periodontal hastalıklar ile MDP mikroorganizmaları arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik olarak oluşturulmuş ve 1900' lü yılların ortasına kadar kabul görmüş 'non spesifik plak hipotezi' ne göre, periodontal hastalıklar yaşla birlikte artan plak birikimi ve azalmış konak cevabı sonucu oluşmaktadır ve MDP içerisindeki tüm mikroorganizmalar hastalık yapabilme yeteneğine sahiptir.^{1, 77, 78} Bu hipotezde, az miktardaki mikrobiyal dental plağın içindeki zararlı ürünlerin konak defansı tarafından rahatlıkla etkisiz hale getirilebilirken, plak miktarının artmasıyla konak defansının yetersiz kalabileceği öne sürülmüştür.⁷⁹

Mikroorganizmaların tespitinde kullanılan moleküler tekniklerin gelişmesi ile birlikte, periodontal hastalıklı bölgelerden alınan plağın farklı morfortipteki bakterileri içerdiği tespit edilmiştir.⁸⁰ ‘Spesifik plak hipotezi’ olarak tanımlanan bu görüşe göre, dental plağın patojenitesi, içeriğindeki spesifik bakteriyel mikroorganizmaların varlığına ve sayısına bağlıdır.⁷⁹ Bununla birlikte günümüzde, periodontal hastalıkların tedavisi kapsamında yapılan tüm cerrahi ve cerrahi olmayan tedaviler ‘nonspesifik plak hipotezi’ ışığında, dental plağı ve ürünlerini ortadan kaldırmaya ve dental plak birikimini azaltmaya yönelik olarak yapılmaktadır.¹

Periodontal sağlık ve hastalık durumlarında MDP bakteriyel florasının farklı olduğu gösterilmiştir.¹ Sağlıklı dişeti oluğunda hemen hemen eşit oranda Gr(+) ve fakültatif anaerob mikroorganizmalar ve %5 değerini aşmayacak şekilde spiroket ve hareketli çomaklar baskın olarak bulunmaktadır. Hastalık şiddetinin artması ile zorunlu anaerob, Gr(-) bakteriler ve hareketli mikroorganizmaların oranında belirgin artış gözlenmektedir (Tablo 4).⁸¹⁻⁹⁴ Sağlıklı, gingivitis ve periodontitis hastası olan bireylerin subgingival plaklarında izole edilmiş bakteriler tablo 5’ de verilmiştir.⁶⁶

Tablo 4: Periodontal sağlık durumu ve farklı periodontal hastalıklarda izlenen MDP florası⁹⁴

Periodontal sağlık	Temel olarak Gr(+) koklar ile az sayıda spiroketler veya hareketli çomaklar
Gingivitis	Hücrelerin yaklaşık %55’ i Gr(+), az sayıda spiroket ve hareketli çomaklar
Kronik Periodontitis	Hücrelerin yaklaşık %75’ i Gr(-) (%90’ ı zorunlu anaerob).Yaygın hareketli çomak ve spiroket
Agresif Periodontitis	Hücrelerin yaklaşık %65- 75’ i Gr(-) basil. Az sayıda spiroket veya hareketli Çomak

Tablo 5. Periodontal sağlık, gingivitis ve periodontitis ile ilişkisi gösterilmiş subgingival plak bakterileri⁶⁶

Periodontal sağlık	Gingivitis	Periodontitis
<i>Streptococcus oralis</i>	<i>Streptococcus oralis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Streptococcus sanguis</i>	<i>Streptococcus sanguis</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> serotip <i>b</i>
<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Streptococcus gordonii</i>	<i>Streptococcus intermedius</i>	<i>PRO</i> spirochete
<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Capnocytophaga ochracea</i>	<i>Treponoma denticola</i>
<i>Streptococcus anginosus</i>	<i>Capnocytophaga gingivalis</i>	<i>Prevotella intermedia</i>
<i>Streptococcus intermedius</i>	<i>Campylobacter gracilis</i>	<i>Prevotella nigrescens</i>
<i>Gemella morbillorum</i>	<i>Prevotella loeschii</i>	<i>Campylobacter rectus</i>
<i>Rothia dentocariosa</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i>
<i>Actinomyces naeslundii</i>	<i>Eubacterium nodatum</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i> alt tr <i>vincentii</i>
<i>Actinomyces gerencseriae</i>	<i>Actinomyces naeslundii</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i> alt tr <i>nucleatum</i>
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Seimonas noxia</i>
<i>Peptostreptococcus micros</i>	<i>Campylobacter concisus</i>	<i>Seimonas flueggeii</i>
<i>Eubacterium nodatum</i>	<i>Actinomyces odontolyticus</i>	<i>Enteric trleri</i>
<i>Capnocytophaga ochracea</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i> alt tr <i>nucleatum</i>	<i>Fusobacterium alocis</i>
<i>Capnocytophaga gingivalis</i>	<i>Eubacterium brachy</i>	<i>Lactobacillus alocis</i>
<i>Campylobacter gracilis</i>	<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Lactobacillus uli</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i> alt tr <i>polymorphum</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> serotip <i>a</i>	<i>Veillonella parvula</i>

Mikroorganizmalar yukarıdan aşağıya oktan aza doğru sıralanmıştır.

Periodontitisin gelişiminde en etkili olan mikroorganizmaların *P. gingivalis*, *A.actinomycescomitans*, *T. forsythensis*, *P.intermedia*, *Compylobacter rectus* (*C.rectus*), ve *F.nucleatum* olduğu bildirilmiştir.^{3, 95-97}

2. 2. 1. Aggregatibacter Actinomycescomitans

Periodontal hastalıklarda dokuya invazyon yeteneği gösterilmiş ilk mikroorganizma olan *A. Actinomycescomitans*, fakültatif anaerobik, hareketsiz, spor formu olmayan, sakkarolitik, kapnofilik, 0.4-0.5µm x 1.0-1.5 µm boyutlarında, kenarları hafif düzensiz, dışbükey, kanlı agar besiyerinde yüzeye sıkı şekilde tutunmuş merkezde yıldız şeklinde kolonize olan, küçük Gr(-) bir çubuktur.⁹⁸ Morfolojik ve kültürel karakteristikleri ilk olarak Klinger tarafından tanımlanmıştır. Bu mikroorganizmanın ilk olarak *Actinomyces israelii* ile birlikte servikofasiyal actinomycosis'te izole edildiği ve *Bacterium actinomyces comitans* isminin verildiği bilinmektedir. Bu ismin sonrasında 3 kez değiştirildiği belirtilmektedir; ilk olarak 1921 yılında Lieske tarafından *Bacterium comitans*, ikinci olarak Topley ve arkadaşları tarafından *Actinobacillus actinomycescomitans* ve son olarak Lauritsen ve arkadaşlarının⁹⁹ 2006 yılında yaptıkları çalışma sonucunda *Aggregatibacter actinomycescomitans* olarak değiştirilmiştir.

A. Actinomycescomitans' in lipopolisakkarit antijenleri esas alınarak 5 serotipi (serotip a, b, c, d ve e) tanımlanmıştır. Bu serotiplerin hepsinin aynı oranda patojeniteye sahip olmadığı ve *A.actinomycescomitans* ile enfekte olmuş periodontal hastalıklı bireylerde serotip b kolonizasyonunun yüksek bulunduğu bildirilmiştir.¹⁰⁰

A.actinomycetemcomitans' in virölans faktörlerinin doku içine invazyon, adezyon, toksinler, enzimler ve metabolitleri olduğu gösterilmiştir (Şekil 3).⁹⁸

A.actinomycetemcomitans' in, hızlı periodontal yıkım izlenen kronik periodontitis ve agresif periodontitis hastalarının MDP' nda yüksek oranda kolonize olabildiği mikrobiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir.^{2, 98, 101} Diğer yandan literatürde *A.actinomycetemcomitans* kolonizasyonunun tespit edilemediği agresif periodontitis vakaları da mevcuttur (Tablo 6).¹⁰²

Bu mikroorganizmanın endokardit, tiroid bezi apseleri, üriner kanal enfeksiyonları, beyin apsesi ve vertebral osteomyelit gibi oral olmayan enfeksiyonlarda da etkili olabileceği rapor edilmiştir.¹⁰³⁻¹⁰⁶ 1962 yılında 32 oral olmayan *A.actinomycetecomitans* lezyonu (endokardit, yumuşak doku apseleri ve osteomyelit gibi) bildirilmiştir.¹⁰⁷ Akciğer enfeksiyonları veya akciğer apseleri mikrobiyal dental plak içerisindeki mikroorganizmaların tükürüğe dökülmesi ve bu tükürüğün aspirasyonu sonucu ortaya çıkabilmektedir^{108, 109}. Pulmoner enfeksiyonlar genellikle diğer organlara veya toraks bölgesine metastaz göstermektedirler. Yuan ve arkadaşları¹¹⁰ *A.actinomycetemcomitans* kaynaklı, altta yatan dokulara ve kaburgaya yayılım gösteren pulmoner enfeksiyon rapor etmişlerdir. Plevrada da *A.actinomycetemcomitans* enfeksiyonları bulgulanmıştır.¹⁰⁸ Dental tedavi veya periapikal endodontik lezyonlar sonrasında baş, boyun ve mediastinumda subkutan amfizem gelişebildiği bildirilmiştir.¹¹¹ *A.actinomycetemcomitans* kaynaklı 2 adet mediastinum apsesi vakası rapor edilmiştir.^{108, 112}

2. 2. 2. Porphyromonas gingivalis:

Önceden *Bacteroides gingivalis* olarak adlandırılan *P. gingivalis* Gr(-), spor formu olmayan, hareketsiz, asakkarolitik, zorunlu anaerob, kanlıagar besiyerinde kahverengiden siyaha kadar giden renkte koloni oluşturan, kokobasil formunda bir mikroorganizmadır.¹¹³

P.gingivalis' in virölans faktörlerinin kapsül, endotoksin, fimbria, enzimler ve dokuya invazyon olduğu gösterilmiştir (Şekil 3).^{1, 114, 115}

P.gingivalis özellikle periodontitisli bireylerin subgingival MDP' lerinde izole edilmiştir² (Tablo 6), bunun yanında tonsil, saliva, dil ve bukkal mukoza gibi oral bölgedeki diğer dokulara da tutunabildikleri rapor edilmiştir.² Ayrıca apendisit ve peritonitte de varlığı gösterilmiştir.¹¹⁶ Pancholi ve arkadaşları¹¹⁷ *P.gingivalis'* i 2 kronik supuratif otitis mediya vakasında, 2 akciğer apsesi vakasında ve 1 gazlı kangren vakasında rapor etmişlerdir. Mattö ve arkadaşları¹¹⁸ ise *P.gingivalis'* i intraabdominal enfeksiyonda bulgulamışlardır. Ayrıca *P.gingivalis* nadiren kronik sinüzit¹¹⁹, peritonsiler apse¹²⁰, plöropulmoner enfeksiyonda^{121, 122} da izole edilmiştir.

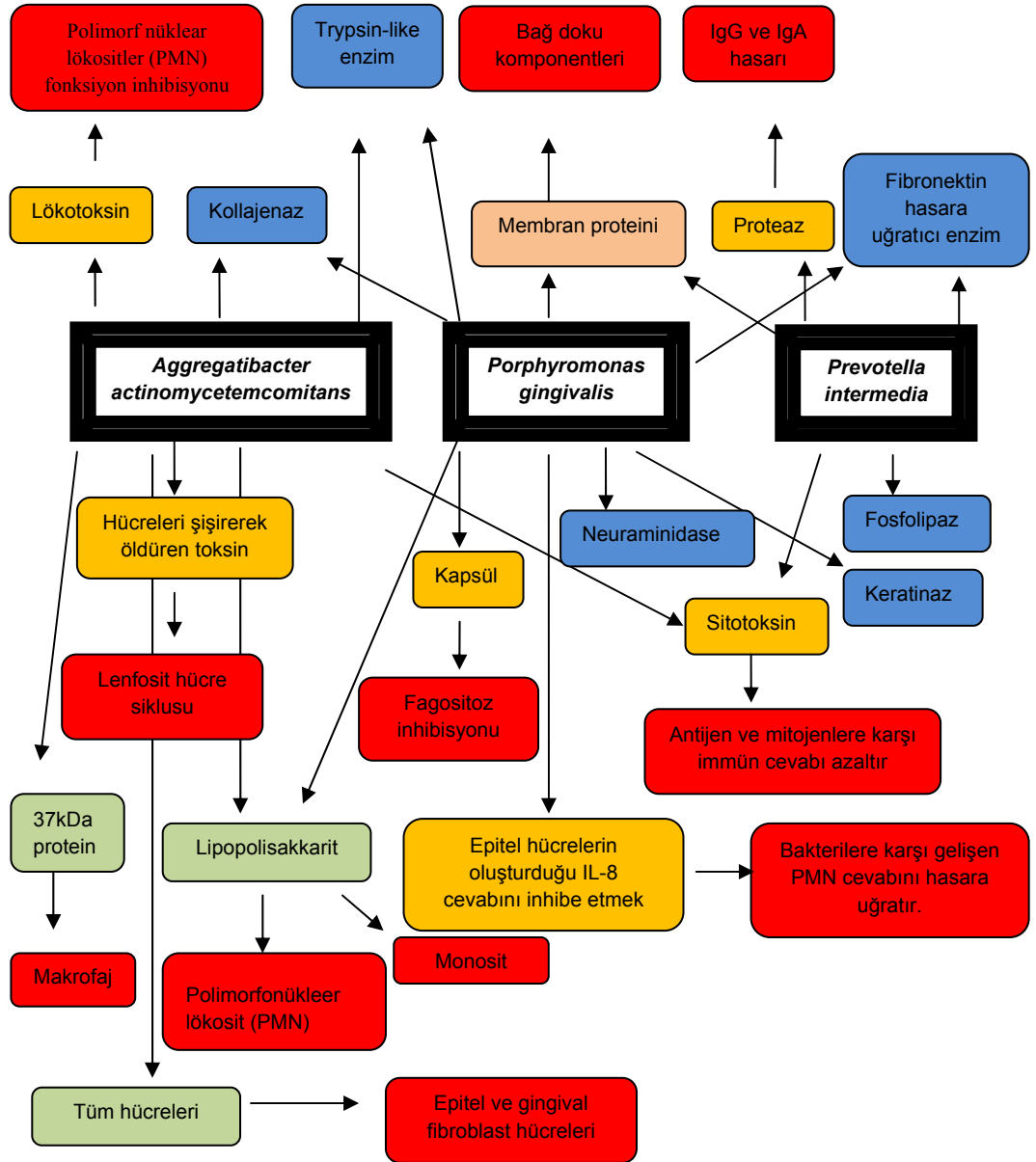
2. 2. 3. Prevotella intermedia:

Önceden *Bacteroides intermedius* günümüzdeki sınıflandırmada ise *Prevotella intermedia* Gr(-), spor formu olmayan, hareketsiz, asakkarolitik, anaerob, küçük, ucu yuvarlak, basil formunda bir mikroorganizmadır.^{113, 123, 124}

P.intermedia da *P.gingivalis* ve *A. actinomyceytemcomitans* gibi oral olmayan enfeksiyonlarda izole edilmiştir. *P. intermedia*' nın plevra sıvısında varlığı gösterilmiştir.¹²⁵ Laboratuvar ortamında farelerde yapılan çalışmada, *P.intermedia*'nın *S.constellatus* ile birlikte fatal pulmoner enfeksiyonların gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir¹²⁶. *P.intermedia* plevra-pulmoner enfeksiyonu¹¹⁸, gangren veya perforatif apendisiti¹¹⁶, odontojenik apsesi¹¹⁸ olan hastalarda da izole edilmiştir.

P. intermedia' nın virölans faktörlerinin endotoksin, fimbria ve enzimler olduğu bildirilmiştir (Şekil 3).¹²⁷

P. intermedia'nın periodontal hastalıklı bölgelerde yüksek oranda kolonize olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir (Tablo 6).¹²⁸⁻¹³¹



Şekil 3: *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* ve *P. intermedia*'nin virülans faktörleri ve etki ettikleri konak doku komponentleri

Tablo 6. *A.actinomycetemcomitans*, *P.gingivalis* ve *P.intermedia*'nın periodontal hastalıklardaki etiyolojik rolü

KRİTER	BULGULAR		
	<i>A.actinomycetemcomitans</i>	<i>P.gingivalis</i>	<i>P.intermedia</i>
İLİŞKİ	Agresif periodontitiste fazla miktarda izole edilmiştir ^{105, 132-134} . Sağlıklı, gingivitis ve dişsiz bireylerde az miktarda izole edilmiştir ^{105, 135} . Kronik periodontitiste fazla miktarda izole edilmiştir ^{95, 133, 135, 136} .	Periodontitis lezyonlarında fazla miktarda izole edilmiştir ^{95, 131, 133, 137} . Sağlıklı, gingivitis ve dişsiz bireylerde az miktarda izole edilmiştir ^{135, 137, 138} .	Periodontitis lezyonlarında fazla miktarda izole edilmiştir ¹²⁸⁻¹³¹ . Sağlıklı, gingivitis ve dişsiz bireylerde az miktarda izole edilmiştir ^{66, 139} .
ELİMİNASYON	Eliminasyonu veya baskılanması klinik başarı ile sonuçlanmaktadır ¹⁴⁰⁻¹⁴² .	Eliminasyonu veya baskılanması klinik başarı ile sonuçlanmaktadır ¹⁴³⁻¹⁴⁵ .	Eliminasyonu veya baskılanması klinik başarı ile sonuçlanmaktadır ¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ .
KONAK YANITI	Agresif ve kronik periodontitis vakalarında antikor cevabını uyarmaktadır ¹⁴⁹⁻¹⁵² .	Agresif ve kronik periodontitis vakalarında antikor cevabını uyarmaktadır ^{150, 153-155} .	Kronik periodontitis vakalarında antikor cevabını uyarmaktadır ^{150, 153, 154} .
VİRÜLENS FAKTÖRLERİ	Lökotoksin, kollajenaz, endotoksin, epitheliotoxin, fibroblast inhibe edici faktör, makrofajlardan sitokin salınımı uyarımı, PMN fonksiyonlarını ve immünoglobulinleri hasara uğratar ve epitel hücrelerine invazyon gösterir ^{43, 98, 133} .	Kollajenaz, endotoksin, trypsin-like activity, fibrinolis, proteazlar, fosfolipaz-A, fibroblast inhibe edici faktör, yağ asitleri, çeşitli konak doku hücrelerinden sitokin salınımını uyarma, H ₂ S, NH ₃ ve epitel hücrelerine invazyon gösterir ^{43, 133, 156-159} .	Proteaz, fosfolipaz, fibronektin hasara uğraticı enzim, sitotoksin ¹⁶⁰⁻¹⁶³ .
HAYVAN ÇALIŞMALARI	Ratlarda periodontitisi uyardığı ve farelerde subkutan apselere neden olduğu gösterilmiştir ^{164, 165} .	Deneysel çalışmalarda periodontitisteki önemi gösterilmiştir ¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ .	Deneysel çalışmalarda periodontitisteki önemi gösterilmiştir ^{157, 166, 169} .

Lafaurie ve arkadaşlarının¹³³ yaptıkları çalışmada kronik ve generalize agresif periodontitis hastalarının subgingival MDP' larında *P.gingivalis* (%76-%73), *T.forsythia* (%62-%54), *C.rectus* (%38-%32) ve *A.actinomycescomitans* (%17-%27) miktarı açısından birbirine yakın sonuçlar bulunmuştur. Ayrıca bazı periodontal sağlıklı kontrollerde de *P.gingivalis* (%14.5), *T.forsythia* (%3.1), *C.rectus* (%22.7) ve *A.actinomycescomitans* (%5)'a rastlanmıştır.

Ali ve arkadaşları¹⁷⁰ çalışmalarında periodontitis hastası olan bireylerin ≥ 5 mm derinliğe sahip tüm ceplerinde *P.intermedia* ile *F.nucleatum*'u birlikte izlemişlerdir.

Von Troil-Linden ve arkadaşları¹⁷¹ 1995 yılında yaptıkları çalışmalarında ilerlemiş periodontitise sahip bireylerin tükürük örneklerinde *P.intermedia*, *C.rectus* ve *P.micros* seviyelerini sağlıklı veya başlangıç periodontitis olan bireylere oranla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulmuşlardır.

Wolff ve arkadaşları¹³⁵ 938 birey ve 6905 bölgedeki subgingival plaktaki bakteriyel patojen prevalans ve dağılımını değerlendirdikleri çalışmalarında >5 mm olan ceplerde ($p \leq 0.01$) odds oranını *P.gingivalis* için 3.9, *A.actinomycescomitans* için 3.0, *P.intermedia* için ise 4.0 olarak rapor etmişlerdir.

Socransky ve arkadaşları¹⁷² 3 sağlıklı ve 87 hasta bireyde 2299 dişi inceledikleri çalışmalarında dişetinde kızarıklık ve kanama olan bölgelerde *P.intermedia*' yı, süpürasyonun olduğu bölgelerde *P.gingivalis*'i, derin ceplerde *P.gingivalis*, *A.actinomycescomitans* serotip b ve *P.intermedia*' yı istatistiksel anlamlı olarak baskın bulmuşlardır.

Grossi ve arkadaşları¹⁷³ *T.forsythia* ve *P.gingivalis*' in kronik periodontitis hastalarında şiddetli alveoler yıkımla istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Subgingival MDP içerisinde izole edilmiş ve periodontal hastalıklarla ilişkisi gösterilmiş mikroorganizmalar^{3, 95, 96, 174} günümüzde tükürükte de değerlendirilmeye başlanmıştır. MDP mikroorganizmaları tükürüğe dökülmekte ve tükürükteki bileşenleri substrat olarak kullanabilmektedirler.

2.3. Periodontal Hastalıklar ve Tükürük

Tükürük; büyük ve küçük tükürük bezlerinin salgıları, dişeti oluşu sıvısı, serum, kan hücreleri, bakteri ve bakteri ürünleri, soyulmuş epitel hücreleri, virüs, mantar, gıda ve bronşiyal sekresyon artıklarını içeren, renksiz, kokusuz, tatsız, hafif bulanık ve az kıvamlı karma bir sıvıdır.^{175, 176}

Tükürük bezleri; büyük ve küçük; salgı sistemlerine göre basit ve karma; salgılarının yapısına göre seröz, müköz ve karışık olarak sınıflandırılmaktadır. Büyük tükürük bezleri parotis, submandibular ve sublingual tükürük bezleridir. Tükürük bezleri otonom sinir sisteminin kontrolü altında olup, tükürük salgısı hem sempatik hem de parasempatik sistemin uyarılması ile meydana gelmektedir. Tükürük tat alma, konuşma ve tamponlama fonksiyonu gibi fonksiyonlara sahiptir (Tablo 7).¹⁷⁵

Tablo 7. Tükürüğün fonksiyonları¹⁷⁵

1. Koruyucu Fonksiyonları	
Fonksiyon	Tükürük bileşenleri
Kayganlaştırma	Musin, prolin, su
Antimikrobiyal	Amilaz, lizozim, laktoferrin, laktoperoksidaz, musin, cystatin, histatin, sekretuar immunglobulin A...
Büyüme faktörleri	Epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü...
Mukozal bütünlük	Musin, elektrolitler, su
Lavaj-Temizleme	Su
Tamponlama	Bikarbonat, fosfat iyonları, proteinler
Remineralizasyon	Kalsiyum, fosfat, aniyonik proline-rich protein
2. Tat alma ve konuşma ile ilgili fonksiyonları	
Fonksiyon	Tükürük bileşenleri
Gıdaları hazırlama	Su, musin
Sindirim	Amilaz, lipaz, ribonükleaz, proteaz, su, musin
Tat alma	Su, karbonik anhidrazVI
Konuşma	Su, musin

Diagnostik amaçla kullanılacak tükürük; hastadan elde edilmiş şekline göre uyarılmış veya uyarılmamış olmak üzere iki şekilde toplanabilmektedir.¹⁷⁶

Uyarılmış tükürük toplama işlemi çiğneme fonksiyonu (katılımcıya parafin çiğnetilmekte) veya tatma fonksiyonunun (katılımcının

diline sitrik asit uygulanmakta) uyarılmasıyla gerçekleştirilmektedir. Tükürüğün miktarını arttırmak amacı ile yapılan uyarı aynı zamanda tükürük pH'ı ve içeriğini de etkilemektedir.¹⁷⁶ 2009 yılında Diş Hekimliği Fakültesi öğrencilerinde yapılmış bir çalışmada Leblebicioğlu ve arkadaşları¹⁷⁷; uyarılmış tükürükteki *A.actinomycescomitans*, *P.gingivalis*, *P.intermedia*, *T.denticola*, *P.nigrescens* ve *T.forsythia* kolonizasyonu ile klinik enflamasyon belirteçleri (plak indeks, gingival indeks) arasında pozitif korelasyon saptamış, ancak benzer ilişki lokalize ataşman kaybında gösterilememiştir.

Uyarılmamış tükürük toplama işleminde ise dışarıdan çiğneme, tatma ve mekanik olarak bir uyarı olmaksızın tükürük örnekleme gerçekleştirilmektedir. Uyarılmamış tükürüğün akış hızı; hidrasyondan, ortamın ışığından, vücudun pozisyonundan, mevsimlik ve günlük faktörlerden etkilenmektedir.¹⁷⁶ Bowden ve arkadaşları¹⁷⁸ çalışmalarında MDP' nin adherens ve aktif büyümesi sırasında içeriğindeki bakterilerin tükürüğe döküldüğünü bildirmişler ve bundan dolayı uyarılmamış tükürük içindeki bakteri hücre sayısının MDP içerisindeki aktif bakteri kolonizasyonuna ışık tutabileceğini savunmuşlardır.

Tükürük toplama işlemi spesifik bir tükürük bezinden toplama (spesifik tükürük) ve total tükürük olmak üzere iki şekilde gerçekleştirilebilmektedir. Spesifik tükürük toplama işlemi özellikle tükürük bezine spesifik bir patolojinin, enfeksiyonun ve tıkanmanın teşhisinde faydalı olmaktadır.^{175, 176}

Bununla birlikte total tükürük genellikle sistemik hastalıkların teşhisinde daha faydalı bir yöntemdir. Total tükürük tüm oral sıvıların karışımıdır ve büyük/ küçük tükürük bezlerinin sekresyonlarını içermektedir (Tablo 8).¹⁷⁵

Tablo 8: Total tükürüğün içeriği¹⁷⁵

Tükürük Bezleri	Su, protein, elektrolit, küçük organik moleküller
Kan ve kan türevleri	Ağız içi kanama, DOS
Mikrobiyot	Oral bakteriler (enzimleri ve ürünleri), virüsler, mantarlar
Ekstrensek maddeler	Yemek artıkları, diş macunu ve gargara içeriği
Epitelial keratin	
Diğer sıvılar	Bronşiyal ve nazal sekresyonlar

Total tükürüğün MDP bakterileri ve odonto patojen bakteriler için kaynak görevi görebileceği bildirilmiştir.¹⁷⁹ Ayrıca bu bakterilerin tükürükteki kolonizasyon yoğunluklarının artmasının hastalık oluşma riski ve aktivitesi ile ilgili bilgi verebileceği; azalmasının ise tedavi etkinliğinin değerlendirilebilmesi için bir belirteç olabileceği belirtilmiştir.¹⁸⁰ Umeda ve arkadaşları¹⁸¹ PZR methodunu kullandıkları çalışmalarında *P.gingivalis*, *P.intermedia*, *A.actinomycetemcomitans* ve *Bacteriodes forsythus* kolonizasyonunu total tükürükte, bu bakterilerin subgingival plak kolonizasyonlarına oranla daha fazla miktarda bulmuşlardır. Subgingival plak örneklerinde *A.actinomycetemcomitans* %42.6; *T. forsythensis* %68.4; *P.gingivalis* %97.8; *P. intermedia* %88.7 oranlarında saptanırken; tükürükteki miktarları sırasıyla %88.5; %71.2; %77.9 ve %77.1 olarak bulunmuştur. Araştırmacılar ileriki çalışmalarda özellikle *A.actinomycetemcomitans* ve *T. forsythensis* analizlerinin hem karışık tükürük hem de subgingival plak örneklemelerinde yapılması gerektiğini rapor etmişlerdir.

2. 4. Periodontal Hastalıklarda Mikrobiyolojik Tanı

Şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda mikroorganizmaların tespitinde bakteriyel kültür, karanlık alan mikroskopisi^{144, 182}, faz kontrast mikroskopisi^{5, 183}, immünoagnostik metodlar^{184, 185}, enzimatik analiz ve aktivite belirleme yöntemleri^{186, 187}, deoksiribonükleik asit prob teknolojisi¹⁸³, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve Real Time- polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR)¹⁸⁸⁻¹⁹³ gibi pek çok farklı laboratuvar test yöntemi kullanılmıştır.

2. 4. 1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction-PZR)

Polimeraz zincir reaksiyonu, spesifik bir DNA parçasının kopyalarının primerler tarafından yönlendirilerek, enzimatik olarak sentezlenmesi şeklinde tanımlanan *in vitro* bir yöntemdir. 1980'li yılların ortalarında Cetus firması araştırmacıları tarafından geliştirilmesinin ardından temel mikrobiyolojik araştırmalarda (klonlama, dizi analiz ve DNA haritalaması gibi) ve birçok hastalığın (orak hücre anemisi, kistik fibrozis, 'fragile X' sendromu, AIDS, lösemi vb.) DNA temeline dayalı tanısı içinde klinik tıpta hızla kullanılmaya başlanmıştır. PZR ile insan genomik DNA'sı gibi kompleks DNA kalıplarından spesifik DNA parçalarının sentezinin birkaç saat içinde gerçekleştirilebilir hale gelmesi, bu teknolojinin yaygınlaşmasında başlıca neden olmuştur.¹⁹⁴

Polimeraz zincir reaksiyonu çift iplikli bir DNA molekülünde hedef dizilere iki oligonükleotid primerin bağlanması ve uzaması esasına dayanır. Amplimer olarak da adlandırılan oligonükleotid primerler, kalıp DNA molekülü yüksek sıcaklık derecelerinde denatüre edildikten sonra, tek iplikli DNA molekülleri üzerinde kendilerine tamamlayıcı olan bölgelere melezlenirler. Primerlerin spesifik olarak hedef dizilere bağlanması düşük

sıcaklık derecelerinde gerçekleşir. DNA polimeraz enzimi, uygun tampon ve dört çeşit deoksiribonükleozid trifosfat varlığında primerin 3' hidroksil ucundan uzamasını sağlar. Böylece kalıp DNA ipliğine tamamlayıcı olan yeni DNA molekülü sentezlenmiş olur. Bir PZR döngüsü denatürasyon, primerin bağlanması (annealing) ve uzama (extension) olarak adlandırılan üç aşamadan oluşur. Ardı ardına tekrarlanan denatürasyon, primerlerin bağlanması ve primerlerin uzaması evreleriyle DNA parçaları üssel olarak artar. Bu üssel artışın nedeni, bir döngü sonucu sentezlenen ürünün, ardışık döngüde diğer primerler için kalıp görevi yapmasıdır. Böylece her PZR döngüsü DNA molekülü üzerinde istenilen bölgenin iki katına çıkması ile sonuçlanır. Potansiyel olarak her döngünün %100 verimle gerçekleştiği varsayılırsa, örneğin 20 döngü sonucu 2^{20} kat ürün meydana gelir.¹⁹⁴

PZR'ın temel bileşenleri; kalıp DNA, polimerazlar (DNA polimeraz enzimleri kalıp ipliğe tamamlayıcı bir DNA ipliği meydana gelmesini sağlarlar) , primerler (kalıp DNA'nın çoğaltılmasını sağlarlar), tamponlar ve PZR engelleyici ve arttırıcıları olarak özetlenebilir.¹⁹⁴

Başlangıç denatürasyonu için genomik DNA gibi kompleks kalıpların denatürasyonunu sağlamak üzere yüksek sıcaklıklar (95-100°C) kullanılır. Bu sayede DNA molekülünün çift zincirli yapısı birbirinden ayrılır. Bağlanma aşamasında ise denatürasyonu takiben birbirinden ayrılmış tek zincirli DNA üzerine primer oligonükleotidler düşük ısılarda (47°C- 60°C) bağlanırlar. Son aşama olan uzama aşamasında da ısı 72°C'a çıkarılarak DNA polimeraz enziminin tamamlayıcı DNA zincirini uzatması sağlanır.¹⁹⁴

2. 4. 2. Real-time (RT)-PZR

RT-PZR; son yıllarda çok sayıda araştırmacı tarafından kullanılmış; oral örnekleme materyallerinde periodontal patojenlerin varlığının ve miktarının belirlenmesini sağlayan moleküler bir tekniktir.¹⁹⁵⁻

¹⁹⁹ Bu tekniğin yüksek sensitivitesi sayesinde çok küçük sayılardaki patojenlerin bile tespit edilebildiği bildirilmiştir.¹⁹⁵

RT-PZR; başlangıç miktarına göre oluşan, son PZR ürününün miktarının özgün, hassas ve diğer metodlara göre daha kolay tespit edilebildiği bir yöntemdir²⁰⁰. Bu yöntemde; her bir PZR döngüsünde oluşan flouresan ışınımı aracılığı ile son ürün miktarı tespit edilebilir²⁰¹ (eş zamanlı olarak). Reaksiyon bazı sistemlerde real time (eş zamanlı) olarak izlenebilir.

RT-PZR sisteminin temelini flouresan reporter moleküllerinin ışınımlarının tespiti ve miktarının belirlenmesi oluşturur²⁰². Sinyal artışı PZR ürün artışıyla direkt orantılıdır. Her bir PZR döngüsündeki flouresan ışınımının kaydedilmesi ile, başlangıçtan itibaren üstel fazda ürün artışına hangi noktada ulaşıldığı, eş zamanlı (real time) izlenebilir. Nükleik asit hedef molekülünün çok sayıdaki kopyasının oluşturulabildiği anda artan miktarda flouresan ışınım gözlenir.

Ölçülebilir ışınım 3-15 döngüde oluşur. Önemli artışı işaret eden eşik değer kullanıcı tarafından ayarlanabilir. C T (threshold cycle) parametresi; tespit edilen flouresan ışınım eşik değerinin aşıldığı döngü sayısını belirtir.²⁰³ RT-PZR'da iki tip belirleme sistemi bulunmaktadır. Bunlar özgöl olmayan belirleme sistemi ve özgöl belirleme sistemidir.²⁰⁴

Özgöl olmayan çift zincirli DNA'nın çoğaltımında “SYBR Green I” yöntemi kullanılır. Bu yöntemde kullanılan floresan boya sadece çift zincirli DNA'ya bağlandığından çoğalan DNA miktarındaki artışa paralel olarak “real-time” PZR cihazında okunan floresanın miktarı da eş zamanlı olarak artar.²⁰⁵

DNA parçasının çoğaltılmak istenilen bölgesi özel bir bölge ise bu bölgenin saptanmasında floresan işaretli problar kullanılır. Bu tekniklerin başında “TaqMan” prob, “Molecular beacon”, “Light-up” prob, hibridizasyon prob ve “Scorpion” primer gibi floresan işaretli problar kullanılarak yapılanlardır²⁰⁴.

“TaqMan® probe” yöntemi çoğaltılmak istenilen DNA'ya komplementer olan ve floresan isaretlenmiş tek zincirli bir prob içerir. TaqMan® real-time PZR kuantifikasyonunun, PZR aşamasında üç çift primer kullanılır. 1. ve 2. primerler her bir DNA iplikçığı üzerinden replikasyonu başlatır. 3. Primer (prob) ise aralarından bir zincire bağlanır. Prob, iki modifiye edilmiş baz içerir; 5' ucunda bulunan floresan reporter (R- (6-karboksifloresin=6-FAM)) ve 3'ucundaki floresan quencer (Q- 6-karboksitetrametil-rodamin= TAMRA). 3' uçtaki baskılayıcı TAMRA boyası 5' uçtaki FAM boyasının sinyal oluşturmalarını engellemektedir. Replikasyon esnasında 1. primer yönünde uzayan DNA iplikçığı, probun 5' ucunu zincirden ayırır ve Taq DNA polimeraz enziminin eksonükleaz aktivitesi floresan reporter molekülünü (TAMRA boyası) prob'dan ayırır. Quencerden ayrılan reporter molekülü floresan ışımaya yapar. Oluşan floresan ışınımın başlangıç miktarına göre oranı, her bir PZR döngüsünde ölçülür^{206, 207}

2. 5. Periodontal Hastalık Sistemik Durum Etkileşimi

Periodontal hastalığın etiolojisi hakkındaki bilgilerimizdeki değişiklikler ve periodontal hastalık başlangıç ve ilerlemesini etkileyen muhtemel faktörlerin tanımlanması, periodontal hastalıklardaki spesifik risk faktörleri ile ilgili yoğun çalışmalara yol açmıştır. Periodontal hastalıkta risk faktörü, periodontal hastalığın başlamasını ve ilerlemesini etkileyen kişisel alışkanlıklar veya yaşam şekli, doğumsal ya da sonradan kazanılmış özellikler olarak tanımlanabilir.^{17, 208}

Periodontal enfeksiyonların sistemik hastalıklar için bir risk faktörü oluşturması son yıllarda dikkat çekici bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır.^{26, 27, 209} Periodontitis hastalarının subgingival MDP'lerinin içerisindeki mikroorganizmaların ve mikroorganizma ürünlerinin periodontal dokulara ve devamlılığı bozulmuş sulkuler epitel aracılığı ile sistemik dolaşıma geçebildikleri gösterilmiştir.²¹⁰ Çalışmalar sonucunda periodontal mekanik tedavi ve oral hijyen işlemleri sonrasında periodontitis hastalarında bakteriyemi gelişebildiği bulgulanmıştır.²¹¹⁻²¹⁴ Bakteri ve ürünlerine karşı periodontal dokularda şiddetli bir immüno-enflamatuvar cevap geliştiği, bu durumun büyük vasküler değişikliklere neden olabildiği belirtilmiştir.²⁷ Bu doku cevabı ve bakteriyeminin periodontal enfeksiyonlar ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek mekanizmalar olabilecekleri düşünülmektedir.²¹⁰

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda kronik periodontitis ile ilişkisi gösterilmiş sistemik durumlardan bazıları; kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, romatoid artrit, düşük doğum ağırlığı ve respiratuvar hastalıklardır.

Yüksek tansiyon, koroner kalp hastalığı, akut miyokard enfarktüsü, anjina pectoris, periferik damar hastalıkları ve felç genel olarak kardiyovasküler hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Kronik enflamasyon sonucu geliştiği gösterilmiş aterosklerozis, tüm bu kardiyovasküler hastalıkların ana nedeni olarak gösterilmektedir.²¹⁵ Koroner kalp hastalıkları ile periodontal hastalık ilişkisi birçok çalışmada araştırılmıştır.^{24, 25} Yapılan çalışmalarda kronik periodontitisin sistemik enflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²¹⁶ Dental enfeksiyon ile kalp hastalıkları arasındaki ilişki ateroskleroz ve arterial trombozun patogeneğinde etkili olan bakterilerle açıklanmaktadır.^{25, 217} Tüm dental hastalıklar (periodontitis, periapikal lezyonlar, dental çürükler, diş kayıpları ve perikoronitis) koroner arter hastalıkları, miyokardial infarktüs, koroner aterosklerozis ve iskemi ile ilişkili bulunmuştur.^{24, 218} Beck ve arkadaşları²⁵ alveoler kemik yıkımı ile koroner arter hastalığı, fatal kalp hastalıkları ve felç arasında pozitif ilişki rapor etmişlerdir. Bununla birlikte bu çalışmanın sonuçlarına göre periodontal hastalıklar koroner arter hastalığı için düşük bir risk oluşturmaktadır. Özellikle kronik periodontitis varlığında seviyesi yükselen C-reaktif protein koroner arter hastalığı gelişiminde etkili olabilir.²¹⁹ Akut serebral infarktüs de erkek hastalarda oral enfeksiyonlar ile ilişkili bulunmuştur.¹⁰³

Löe ve arkadaşları 1993 yılında, periodontitisi diabetes mellitus' un altıncı komplikasyonu olarak bildirmişlerdir.²⁰ Yapılan çalışmalarda periodontitis ile diabetes mellitus arasında direkt ilişki olduğu gösterilmiş, periodontitis hastalarında periodontal açıdan sağlıklı hastalara nazaran daha yüksek insidanda diabet hastalığı görüldüğü belirtilmiştir.^{19, 21, 220} Grossi ve arkadaşlarının¹⁷³ 1426 bireyi dahil ettikleri çalışmalarında periodontal ataşman kaybı ile pozitif ilişkisi gösterilmiş tek sistemik hastalığın diabetes mellitus olduğu rapor edilmiştir.

Romatoid artrit de periodontal hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur. Tolo ve Jorkjend²²¹ romatoid artrit hastaları ile sağlıklı bireyleri karşılaştırdıkları çalışmalarında, romatoid artrit hastalarında daha fazla alveoler kemik kaybı ve yükselmiş serum Ig G antikorları tespit etmişlerdir. Lens ve Beertsen²²² diz eklemünde enflamasyonu uyardıkları deneysel çalışmalarında fare gingivasına antijen enjekte etmişler ve bunun antijen tarafından uyarılan artrit alevlenmesinde etkili olduğunu göstermişlerdir.

Offenbacher ve arkadaşlarının²⁷ bir çalışmasına göre hamile bayanlardaki periodontal hastalık, düşük doğum ağırlığı için de bir risk faktörü oluşturmaktadır. Subgingival bakteriler kaynaklı lipopolisakkartilerin düşük doğum ağırlığı ile ilişkisi gösterilmiş ve bu lipopolisakkaritler interlökin 1 beta (IL-1 β) ve prostoglandin E₂ salınımını uyarabildiği bildirilmiştir.²⁷

Periodontal hastalıkların bakteriyel pnömoni ve KOAH gibi alt solunum yolu hastalıkları için de bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir.^{29, 223, 224}

2. 6. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

KOAH; kısmi reversibilite gösteren hava akım kısıtlanmasıyla karakterize, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir durum olarak tanımlanmaktadır.³⁰ KOAH' da izlenen hava akım kısıtlanmasının kronik ve progresif seyirli olduğu ve akciğerlerin başta sigara dumanı olmak üzere çeşitli zararlı partikül ve gazlara karşı verdiği anormal enflamatuvar cevabı sonucunda geliştiği bildirilmiştir.³⁰

Sigara kullanımının KOAH için dünya genelinde en büyük risk faktörü olduğu ve sigara kullanımının artması ile paralel olarak KOAH insidansında da artış görüldüğü bilinmektedir. Diğer belirlenmiş önemli risk faktörlerinin ise; dumanlı, tozlu ortamda çalışma gibi mesleki maruziyetler, sosyo-ekonomik durum, cinsiyet, yaş, oksidatif stres, respiratuvar hastalıklar, yetersiz beslenme ve kalıtsal yatkınlık olduğu belirtilmiştir (Tablo 9).³⁰

Tablo 9. KOAH için belirlenmiş risk faktörleri³⁰

Genetik	En iyi belirlenmiş genetik risk faktörü Alfa-1 antitripsin eksikliği'dir (tüm KOAH hastalarının yaklaşık %1- 3'ünde görüldüğü bildirilmiştir.).
Partiküllere maruziyet	Aktif ve çevresel tütün dumanı, mesleki toz ve kimyasallar, iç ve dış ortam hava kirliliği
Akciğerin büyüme ve gelişmesi	Ulaşılmaması gereken maksimum akciğer fonksiyonu düzeyine ulaşamayan bireylerin KOAH gelişimi için artmış riske sahip oldukları belirtilmiştir.
Oksidatif stres	Akciğerler sürekli olarak endojen (fagosit ve diğer hücreler kaynaklı) ve ekzojen (sigara dumanı veya partiküller) oksidanlara maruz kalmakta, bu oksidanlara antioksidanlar aracılığıyla cevap vermektedirler. Bu oksidan- antioksidan dengesinin bozulması sonucunda KOAH riskinin arttığı bildirilmiştir.
Cinsiyet	Bu konuda çelişkili bilgiler mevcuttur. Geçmişte KOAH prevalansı ve mortalitesinin erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmesine karşın, son yıllarda sigara içiminin kadınlar arasında da yaygınlaşmasıyla bu oran gelişmiş ülkelerde eşitlendiği gösterilmiştir.
Yaş	Yaşın artması ile birlikte diğer tüm risk faktörlerine maruziyet süresinin arttığı bildirilmiştir.
Sosyoekonomik durum	
Beslenme	Malnutrisyona bağlı olarak respiratuvar kasların gücünde ve dayanımında azalma meydana geldiği bildirilmiştir.
Ek hastalıklar	Ör: astım
Solunumsal enfeksiyonlar	Viral ve bakteriyel enfeksiyonların; KOAH patogeneğinde, progresyonunda ve akut atak gelişiminde önemli rol oynadığı bildirilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)' nün 2010 yılındaki raporuna göre, KOAH dünyadaki 4. ölüm nedenidir ve önümüzdeki yıllarda KOAH'a bağlı morbidite ve mortalite prevalansında artış beklenmektedir.³⁰ Sağlık Bakanlığı ve DSÖ' nün birlikte yürüttüğü Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışmasında ise KOAH Türkiye'de 3. ölüm nedeni olarak bulunmuştur (Tüm ölümlerin % 5. 8' i). Hastalık erkeklerde 3. ölüm nedeni (tüm ölümlerin % 7. 8' i), kadınlarda ise 5. ölüm nedenidir (tüm ölümlerin % 3. 5' i). Hastalık kentlerde yaşayanlarda 4. ölüm nedeni iken, kırsal alanlarda yaşayanlarda 3. ölüm nedenidir. Yine aynı çalışmanın verilerine göre sigara kullanımının KOAH gelişiminde; erkeklerde % 70, kadınlarda ise % 20 oranında (ortalama % 52) olduğu bildirilmiştir. Bu veriler ülkemizde KOAH nedeniyle her yıl yaklaşık 26 bin kişinin öldüğünü göstermektedir. Bu bulgular ışığında, sigaranın bırakılması ile 12482 erkeğin ve 421 kadının KOAH nedeniyle ölümünün önlenebileceği bildirilmiştir.²²⁵ Aralık 2003- Ocak 2004 döneminde Adana ilinde yapılan BOLD çalışmasında da bu ilde yaşayan 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansı, hastalık gelişimini etkileyen risk faktörleri ve hastalık yükü araştırılmıştır. Bu çalışmanın ilk sonuçları; Adana ilindeki 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının % 19. 2 (erkeklerde % 29. 3, kadınlarda % 9. 9) olduğunu göstermektedir.²²⁶

2. 6. 1. KOAH Semptomları

KOAH' ta en sık görülen semptomların; kronik öksürük, balgam, nefes darlığı (dispne), göğüste sıkışma ve hırıltılı solunum (wheezing) olduğu ve hastalığın evresine göre bu semptomların bir ya da daha fazlasının birlikte görülebileceği bildirilmiştir (Tablo 10).³⁰

Tablo 10: KOAH semptomları³⁰

Nefes darlığı (Dispne)	KOAH'lı hastalar nefes darlığını tipik olarak; nefes almak için daha çok çaba sarfetmek, bunalma ve hava açlığı olarak tanımlamaktadırlar. Kalıcı ve ilerleyici bir semptom olan nefes darlığı başlangıçta hızlı yol yürüme, merdiven çıkma gibi ağır eforlarda, daha sonraları ise giyinme, yıkanma, yemek hazırlama gibi günlük yaşam aktiviteleri ya da istirahat sırasında ortaya çıkmaktadır.
Öksürük	KOAH'ın en belirgin semptomlarından olan kronik öksürük ve balgam çıkarma, hastalığın hafif evresinden itibaren izlenmektedir.
Balgam	Balgam genellikle beyazgri, koyu kıvamlı ve yapışkandır. Başka bir nedene bağlı olmaksızın birbirini izleyen en az iki yıl, her yıl en az üç ay düzenli balgam çıkaran olgular spirometrik incelemeleri normal ise klinik olarak kronik bronşit kabul edilmelidir. Bol balgam, eşlik eden bronşektazi ile de ilişkili olabilir.
Wheezing (hışıltılı solunum) ve Göğüste Sıkışma	KOAH'ta wheezing ve daha çok egzersiz sonrası olmak üzere göğüste sıkışma görülmektedir.
Sistemik Semptomlar	Kilo kaybı ve malnutrisyon ileri evre KOAH'lı olgularda prognozu olumsuz etkileyen önemli bir sorun olarak tanımlanmaktadır.

2. 6. 2. KOAH Teşhisi:

KOAH teşhisinde kullanılan değerlendirme parametreleri; semptomların ve tıbbi hikayenin değerlendirilmesi, fizik muayene, solunum fonksiyon testi ile hava akım kısıtlanmasının değerlendirilmesi ve ek tanı yöntemleridir.³⁰

A. Fizik Muayene:

Hastalığın erken evrelerinde fizik muayene bulgularının normal olabileceği ve fizik muayenenin düşük sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu için, KOAH teşhisinin mutlaka solunum fonksiyon testi bulguları ile desteklenmesi gerektiği bildirilmiştir.³⁰ Fizik muayene inspeksiyon, oskültasyon, palpasyon ve perküsyon basamaklarını içermektedir (Tablo 11).

Tablo 11: KOAH fizik muayene bulguları³⁰

İnspeksiyon bulguları	• Solunum sıklığında artış • Göğüs ön arka çapının artması • Ortopne • Ayak bileği ve alt ekstremité ödemi • Boyun ven dolgunluğu • Kaşeksi, kemozis, asteriks ve siyanoz • Solunum derinliğinde azalma • Büyük dudak solunumu • Boyundaki yardımcı kasların solunuma katılması • Hastalığın ileri evrelerinde giyinme, muayene odasına girme gibi işlemlerde bile dispne ve taşipne varlığı
Oskültasyon bulguları	• Expiryumda uzama ve yaygın wheezing • Akciğerde solunum seslerinde azalma • Pulmoner hiperinflasyona (fazla hava) bağlı olarak kalp atım sesini duymada güçlük
Perküsyon ve palpasyon bulguları	• Palpasyonda hiperinflasyona bağlı olarak hepato-juguler reflü • Perküsyonda hipersonorite

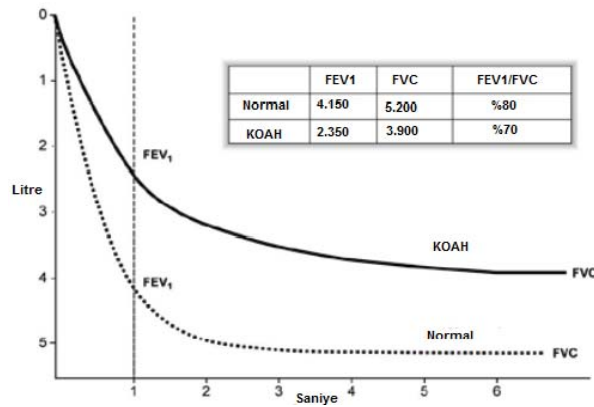
B. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT/ Spirometri):

KOAH'ta solunum fonksiyon testleri hastalığın tanısında, şiddetinin belirlenmesinde, takibinde, prognoz tayininde ve benzer semptomlara sahip hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılmaktadır.³⁰ Spirometri bir insanın solukla çıkarabildiği hava miktarını ve bunun için harcanan zamanı ölçen basit bir testtir. Spirometre ise akciğerlerin ne kadar etkin ve ne kadar hızlı boşaldığını ölçen bir cihazdır.²²⁷ Günümüzde yaygın olarak elektronik masaüstü spirometreler kullanılmaktadır. Kullanımlarının hızlı ve kolay olması ve taşınabilir olmaları bu tip spirometrelerin avantajlarıdır. Bu spirometrelerle, gerçek zamanlı akım ve hacim ölçülebilmekte ve çıktı alınabilmektedir.²²⁷ Spirometrik ölçümün KOAH diagnozu için en doğru ve en güvenilir sonucu veren metod olduğu bildirilmiştir.²²⁷ Elde edilen değer, beklenen normal değer (beklenen) ile, yaş, ağırlık, cinsiyet ve etnik köken göz önüne alınarak karşılaştırıldığında hava akım kısıtlanması miktarını vermektedir.²²⁷ Medical Research Council Dispne Skalası ile dispne miktarının ölçülmesi, KOAH akut atak frekansının değerlendirilmesi, vücut kitle indeksi (VKİ), yaşam kalitesinin değerlendirilmesi ve egzersiz kapasitesinin ölçülmesi gibi ölçümler KOAH şiddetinin tayininde yardımcı olmaktadır.^{30, 227, 228}

Spirometrede elde edilen 'FEV1/FVC' değeri KOAH tanısının konmasında, 'FEV1 %beklenen' değeri ise KOAH'ın şiddetinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (Tablo12, Şekil 4).²²⁷

Tablo 12: KOAH teşhisinde ve şiddetinin belirlenmesinde değerlendirilen spirometrik ölçümler²²⁷

FEV1 (Forced expiratory volume in 1 second)	En sık kullanılan ve en güvenilir parametre FEV1'dir. Hava akım kısıtlanmasının derecesi FEV1 ile belirlenir. FEV1 maksimum bir inspirasyondan sonra yapılan maksimum bir ekspirasyonun ilk bir saniyesinde çıkarılan hava hacmidir. Akciğerin ne kadar hızlı boşalabildiğini gösteren bir ölçümdür. FEV1 %beklenen normal bireyde >%80 iken, KOAH'da bu değer düşmüştür.
FVC (Forced vital capacity)	Zorlu vital kapasite; Zorlu ekspirasyon sırasında çıkartılabilen maksimum hava hacmidir. Sağlıklı bireyde bu değer FVC%beklenen >%80'dir. KOAH'lı olgularda ise bu değer ya düşmüştür ya da sağlıklı bireylerle aynıdır.
FEV1/ FVC	FEV1/FVC oranı ise FVC'nin yüzdesi olarak ifade edilen FEV1 hava akımı kısıtlanmasının varlığını gösteren bir ölçümdür. Normal erişkinlerde FEV1/FVC oranı %70-80 arasındadır. %70'in altındaki bir değer hava akım kısıtlanmasını ve KOAH varlığını gösterir.



Şekil 4: Sağlıklı bireye ait normal ve orta/ şiddetli evre KOAH hastası bireye ait tipik spirometri görüntüsü³⁰

KOAH tanısının konmasının ardından yine spirometrik ölçümler kullanılarak KOAH sınıflaması yapılmaktadır (Tablo 13).³⁰

Tablo13: KOAH şiddetinin ‘Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease’ (GOLD)’ un spirometrik kriterlerine göre sınıflandırılması²²⁹

EVRE	FEV ₁ ; FEV ₁ /FVC DEĞERLERİ	KLİNİK BULGULAR
I: HAFİF KOAH	FEV ₁ /FVC < %70 FEV ₁ ≥ %80 beklenen	Bu evrede hastalar akciğer fonksiyonlarının normal olmadığına farkında olmayabilmektedirler.
II. ORTA KOAH	FEV ₁ /FVC < %70 %50 ≤ FEV ₁ < %80 beklenen	Bu evrede klinik semptomların görülmeye başladığı ve egzersiz sırasında nefes darlığının tipik klinik bulgu olduğu bildirilmiştir.
III. AĞIR KOAH	FEV ₁ /FVC < %70 %30 ≤ FEV ₁ < %50 beklenen	Nefes darlığı bu evrede hastanın yaşamsal fonksiyonlarını etkileyecek şekilde artmıştır. Akut ataklar bu evrede izlenmeye başlamaktadır.
IV. ÇOK AĞIR KOAH	FEV ₁ /FVC < %70 FEV ₁ < %30 beklenen veya FEV ₁ < %50 + kronik solunum yetmezliği	Bu evrede hastanın yaşam kalitesi oldukça düşmüştür. Akut ataklar hayatı tehdit edebilmektedir.

C. Ek tanı yöntemleri:

Evre II (orta şiddetli KOAH) teşhisi konmuş hastalarda ek tanı yöntemlerinin kullanılmasının gerekebileceği bildirilmiştir (Tablo 14).³⁰

Tablo 14: KOAH' da kullanılan ek tanı yöntemleri³⁰

Bronkodilatör reversibilite testi	KOAH'ı astımdan ayırdetmede, hastanın en iyi akciğer fonksiyonlarını belirlemede ve tedavinin planlanmasında yol gösterici olarak kullanılmaktadır.
Kortikosteroid reversibilite testi	Uzun süreli kortikosteroid tedavisine yanıt verecek KOAH'lı hastaları saptamak için kullanılmaktadır.
Akciğer Grafisi	Posteroanterior akciğer grafisinin (PA AC) KOAH tanısı için duyarlı olamdığı, hafif KOAH'da radyografi bulgularının normal olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte ayırıcı tanıda önem arz etmektedir.
Bilgisayarlı Tomografi	KOAH tanısında yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografinin standart akciğer grafisine oranla çok daha duyarlı ve özgül olduğu, ancak KOAH hastalarının rutin değerlendirilmesinde önerilmediği bildirilmiştir.
Kan Gazları	FEV1<%40, Solunum yetmezliğinin klinik bulguları, Sağ kalp yetmezliği klinik bulguları olduğunda kullanımının endike olduğu bildirilmiştir.
Alfa-1 Antitripsin Eksikliği Tespiti	Genç yaşta KOAH hastalarında (< 45 yaş) ve ailede yaygın KOAH hikayesi olan bireylerde kullanımı endikedir.

GOLD' un 2010 yılı raporunda; KOAH patogenezinde proksimal ve periferel havayollarında, akciğer parankiminde ve akciğer damarlanmasında izlenen patolojik değişikliklerin etkili olduğu bildirilmiştir. Bu değişiklikler; özellikle sigara gibi zararlı partiküllerin neden olduğu, havayolunda sürekli devam eden anormal yapım ve yıkım olayları sonucunda gelişen fizyolojik değişiklikler ve kronik enflamasyondur. KOAH hastalarında görülen kronik enflamasyon artmış nötrofil ve CD8+ lenfosit miktarı ile karakterizedir. Fizyolojik değişiklikler ise artmış mukus salgısı, hava yolu kısıtlanması, hiperinflasyon ve gaz değişim anomalileri olarak belirtilmiştir.³⁰

2. 6. 3. KOAH' a Bağlı Olarak Görülen Komplikasyonlar

Özellikle ileri evre KOAH hastalarında görülen sistemik komplikasyonların kilo kaybı, artmış kardiyovasküler hastalık riski, anemi, osteoporoz ve depresyon olduğu bildirilmiştir.³⁰ KOAH olgularında kilo kaybının birçok nedeni vardır. Solunum işine daha fazla enerji harcama, dispne nedeniyle kalori alımının azalması, depresyon, kaşeksiye neden olduğu iyi bilinen tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α)'nın KOAH olgularında artmış olması bilinen nedenler arasında sayılabilir.^{230, 231} KOAH hastalarında kilo kaybı VKİ ile değerlendirilmektedir. Şiddetli KOAH olgularında VKİ' nin azaldığı ve VKİ azalan yaşlı ve hipoksik olgularda morbidite ve mortalitenin arttığı rapor edilmiştir.²³²

KOAH'ın diğer bir önemli komplikasyonu da akut ataklarıdır ve KOAH hastalığının seyri boyunca gözlenen bu atakların önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğu belirtilmiştir.^{30-32, 233} Atakların hastane tedavisine gereksinim gösterebildikleri ve hastanın günlük aktivitesini ve dolayısıyla hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyebildikleri gösterilmiştir.³⁰

Amerikan Toraks Derneği (ATS)'e göre KOAH atağı, hastanın durumunun belirli bir süre boyunca bozulduğu, dispnenin hastalığın iyi dönemlerindeki günlük değişkenliğinden daha fazla arttığı, akut başlangıçlı ve rutin tedavi veya konvansiyonel olarak kullanılan ilaçların dozunun arttırılması ile kontrol altına alınamayan bir sendromdur.²³⁴ İngiliz Toraks Derneği atakta en belirgin semptomların balgam hacmi ve/veya pürülansında artma, dispnede artma ve/veya wheezing, göğüste tutukluk hissi olduğunu bildirmiştir (Tablo 15).²³⁵

Tablo 15: KOAH atağının teşhisinde kullanılan bulgular^{30, 235}

Kategori	Bulgular
<i>Respiratuvar</i>	• Nefes darlığında artma • Balgam hacmi ve pürülansında artma • Öksürükte artma • Hızlı-yüzeyel solunum
<i>Sistemik</i>	• Vücut ısısında artma • Nabız/kalp hızında artma • Mental durumda bozulma

Atak ile ilgili bir sınıflandırma oluşturulmamıştır. Fakat KOAH atağında uygulanan tedavi önlemlerine göre bir evrelendirme yapılmıştır (Tablo 16).^{30, 234}

Tablo 16. KOAH atağında tedavi önlemlerine yönelik evrelendirme²³⁴

Derece	Tedavi gereksinimi
<i>Hafif</i>	İlaç tedavisi (atak öncesinde kullanılan ilaçların dozunun ve sıklığının arttırılması) gereksinimi artmıştır, evde tedavi gerekebilmektedir.
<i>Orta</i>	İlaç tedavisi gereksiniminde artışın yanı sıra ek tıbbi yardım (atak öncesinde kullanılan ilaçların dozunun ve sıklığının arttırılması, inhaler nonselektif muskarinik antagonist, sistemik kortikosteroid, antibiyotik) gerekebilmektedir.
<i>İleri</i>	Hastanın durumu hospitalizasyon gerektirir şekilde bozulmuştur.

KOAH ataklarının %50- 70' inden trakeobronşiyal enfeksiyonların (bakteriler, virüsler ve atipik mikroorganizmalar), %10' undan hava kirliliğinin sorumlu olduğu bilinmekle birlikte; yaklaşık 1/3' ünün etiyolojik nedeninin saptanamadığı rapor edilmiştir.²³⁶

Respiratuvar hastalıklarla ilgili olarak yapılan çalışmalarda değerlendirilebilecek materyaller kan, ürin, balgam (spontan veya indüklenmiş) ve fiberoptik bronkoskop (FOB) aracılığı ile alınan BAL olarak tanımlanmış²³⁷ ve mikroorganizmaların KOAH atağı üzerine olan etkisinin farklı tekniklerle değerlendirilebileceği bildirilmiştir (Tablo 17).³³

FOB, göğüs hastalıkları kliniklerinde akciğer hastalıklarının tanısı ve tedavisi için yaygın olarak kullanılan girişimsel bir işlem olarak, BAL ise 1970'li yıllarda kullanılmaya başlanan, FOB eşliğinde akciğer alveolo-bronşiyal sisteme sıvı verilerek alt solunum yollarından, özellikle de akciğerin alveoler boşluğundan, hücre, inhale partiküller, enfeksiyöz mikroorganizmalar ve çözeltilerin elde edilmesini sağlayan bir teknik olarak tanımlanmaktadır.²³⁸ Bu teknik iyi tolere edilebilen ve düşük riskli bir işlem olmakla birlikte; işlem sırasında ve/veya sonrasında oksijen saturasyonunda (SO₂), dakika nabız sayısında ve solunum fonksiyon testi parametrelerinde bir kısım değişiklikler gibi yan etkiler ve komplikasyonların gelişebildiği de bildirilmiştir.²³⁸ Bronkoalveoler lavajın (BAL) bronkoskopi gerektirmesi, invaziv bir işlem olması nedeniyle tekrarlanabilirliğinin ve çok geniş popülasyonlu çalışmalarda değerlendirme yöntemi olarak kullanılmasının zor olduğu, bununla birlikte alt solunum yolundaki enfeksiyon, enflamatuvar süreç ve mikrobiyolojik flora ile ilgili direkt bilgi vermesi, bölgeden biyopsi alınmasına izin vermesi gibi avantajlarının da olduğu bildirilmiştir.²³⁹

Tablo 17: Mikroorganizmaların KOAH üzerine olan etkisini değerlendirmede kullanılan teknikler³³

Alt solunum yolunun fiberoptik bronkoskopi ile incelenmesi (korumalı fırçalama veya bronkoalveoler lavaj)
Bakteriyel patojenlere karşı gelişen immün cevabın değerlendirilmesi
Bakteriyel patojenlerin moleküler biyolojilerinin değerlendirilmesi
Havayolu enflamasyonu şiddetinin ölçülmesi ve bakteriyoloji ile korele edilmesi

2. 7. Periodontal Hastalıklar- KOAH İlişkisi

Periodontal hastalıklı ve/veya zayıf oral hijyene sahip bireylerde MDP'nin bu respiratuvar patojenler için kaynak görevi görebileceği bildirilmiştir.^{34, 224, 240-244}

Literatürde respiratuvar hastalıkların gelişiminin ya da progresyonunun önlenmesinde orafarengiyal dekontaminasyonun etkisini araştıran çalışmalar da bulunmaktadır.²⁴⁵⁻²⁴⁷ Bu çalışmalarda Polimiksin B sülfat, neomisin sülfat, vankomisin hidroklorid, klorheksidin diglukonat (%0.12) gibi ajanlar ile yapılan orofarengiyal dekontaminasyonun, bakteri kolonizasyonunu ve sistemik antibiyotik tedavi gereksinimini azalttığı gösterilmiştir.²⁴⁵⁻²⁴⁷

MDP kaynaklı oral mikroorganizmaların da alt solunum yolunda enfeksiyon geliştirebildiği belirtilmiştir.²⁴⁸⁻²⁵¹ Bu mikroorganizmaların solunum yoluna tükürüğün aspirasyonu sonucunda ulaşabileceği rapor edilmiştir.³⁵ Huxley ve arkadaşları²⁵² 20 sağlıklı birey ile 10 bilinci kapalı hastayı karşılaştırdıkları çalışmalarında sağlıklı

bireylerin %45' inin, hastalıklı bireylerin ise %70' inin uykuları sırasında tükürüklerini aspire ettiklerini göstermişler ve tükürük aspirasyonunun sadece solunumu baskılanmış bireylerde değil sağlıklı bireylerde de sıklıkla gerçekleştiğini bildirmişlerdir.

Periodontal hastalığa sahip veya kötü oral hijyeni olan bireylerde aspirasyon sonucu gelişen solunum yolu enfeksiyonu ile ilgili 4 olası mekanizma ortaya atılmıştır (Tablo 18).³⁵

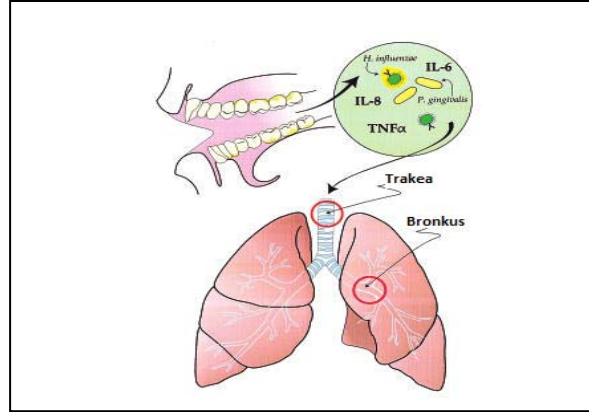
Tablo 18: MDP'nin alt solunum yolu enfeksiyonlarının patogenezi üzerine olan potansiyel etkisini açıklamak amacıyla tanımlanmış 4 olası mekanizma³⁵

Dental plak respiratuvar patojenler için kaynak görevi görebilir (Şekil 5).

Dental plak kaynaklı oral patojenler (ör: *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteriodes gracilus*, *Bacteriodes oralis*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) tükürüğe dökülmektedirler, bu tükürüğün aspirasyonu sonucunda, içeriğindeki bu patojenler alt solunum yolu ve akciğerlerde direkt olarak enfeksiyonu uyarabilir (Şekil 5).

Periodontal hastalıklar sonucu salınan ve/veya miktarı artan hidrolitik enzimler dişeti oluştuktan tükürüğe dökülmektedirler. Bu tükürüğün aspirasyonu sonucunda, içeriğindeki enzimler alt solunum yolu mukozal yüzeyinin yapısını bozarak respiratuvar patojen adezyonunu ve kolonizasyonunu arttırabilir ve bu respiratuvar patojenlerin aspirasyonu da alt solunum yolunda respiratuvar patojen kaynaklı enfeksiyon gelişimine neden olabilir.

Periodontal hastalıklar kaynaklı salınan sitokinler respiratuvar epitelin yapısını bozarak bu bölgelere respiratuvar patojen tutulumunu kolaylaştırabilir (Şekil 5).



Şekil 5: MDP' nin solunum yolu hastalıklarının etiyolojisindeki potansiyel rolü

A.actinomycetemcomitans' in pnömoni gibi anaerobik akciğer enfeksiyonlarında tespit edilmiş önemli bir patojen olduğu ve *A.actinomycetemcomitans'*in hastalık bölgesinden izolasyonunun etkin antimikrobiyal tedavinin belirlenmesi için önem arz ettiği, daha önce yapılmış çalışmalarda belirtilmiştir.^{110, 253-255} Enfekte akciğer sıvılarından izole edilmiş diğer oral fakültatif anaerob türler ise *P.gingivalis*, *Bacteriodes gracilus*, *Bacteriodes oralis*, *Eikenella Corrodens*, *F. nucleatum* olarak bildirilmiştir.^{248-251, 256}

Literatürde periodontal hastalıkların KOAH patofizyolojisini etkilediğine dair herhangi bir çalışma bulunmamakla birlikte, bu iki hastalık arasındaki istatistiksel ilişkiyi değerlendiren çalışmalara rastlanmaktadır. Bu ilişkiyi açıklamaya yönelik yapılan çalışmalarda zayıf oral hijyen ve radyografik alveoler kemik kaybının, sigara başta olmak üzere diğer belirlenmiş risk faktörleri ile birlikte, KOAH gelişim ve ilerleme riskini arttırabileceği rapor edilmiştir.^{29, 34, 38-41, 224}

Sigara hem KOAH' ın²⁵⁷⁻²⁶¹ hem de periodontal hastalıkların²⁶²⁻²⁶⁴ patogenezinde önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

Sigaranın; dişetindeki enflamasyonun klinik belirteci olan kanamayı baskıladığı^{265, 266}, fibroblast fonksiyonlarını hasara uğrattığı¹³, konak IgG₂ ve IgA cevabını yavaşlattığı bu yolla konak doku savunmasını zayıflattığı¹⁴⁻¹⁶, nötrofil kemotaksis ve fagositozunu bloke ederek ve bakterilerin nötrofiller tarafından öldürülmesini engellediği²⁶⁷⁻²⁶⁹, periferel vazokonstriksiyona neden olarak periodontal tedavinin sonuçlarını olumsuz etkilediği^{270, 271} bulgulanmış, alveoler kemik yıkımı ile sigara kullanımı arasında da pozitif ilişkili rapor edilmiştir.^{173, 272}

Pek çok çalışmada sigara içen ve içmeyen bireylerde benzer oranda plak akümüasyonu gösterilmiştir^{265, 271, 273-275}. Sigaranın subgingival mikrobiyal flora üzerine olumsuz etkisinin bulunduğu gösterilmiş olmakla birlikte^{273, 276-278}, bazı çalışmalarda sigaranın subgingival flora üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı rapor edilmiştir.^{265, 275, 279-281}

KOAH vakalarının %80' inden fazlasının sigara kullanımı ile ilişkili olduğu ve sigara içen KOAH hastalarının içmeyen KOAH'lı bireylere göre 10 kat daha fazla ölüm riski taşıdığı rapor edilmiştir.²⁸² Sigara akciğer ve solunum yolu dokularını geri dönüşümsüz olarak hasara uğratarak yaşla birlikte gelişen doğal akciğer fonksiyonlarındaki azalmayı arttırmaktadır. Akciğer toksik maddelere karşı filtre görevi görerek bu maddelerin kan dolaşımına katılmasını engellemektedir, fakat sigaranın içindeki toksik maddelerin sadece bir kısmını filtreleme yeteneği bulunmaktadır. Kalan toksik maddeler havayolunda enflamasyona neden olmaktadır. Sigara içenlerin havayollarında en erken görülen patolojik değişiklik, tüm duvar boyunca ortaya çıkan hücresel inflamatuvar infiltrasyondur. İnflamasyonun kronikleşmesi, hava yolu fibrozisi gibi diğer değişikliklerin gelişmesine yol açarak, düz kas kitlesinde artışa neden olmaktadır. Tüm bu değişiklikler, hava yolu duvar kalınlığını artırarak hava

akımı sınırlamasının şiddetini arttırmakta, sonuçta nefes darlığı, fiziksel aktivite ve egzersizde sınırlanma ve hipoksi gelişmektedir²⁵⁷⁻²⁶¹.

Sigara hem periodontal hastalıklar hem de KOAH için ortak risk faktörü olarak belirlendiği için bu iki hastalık arasındaki olası ilişkiyi araştıran çalışmalarda sigaranın etkisi de değerlendirilmiştir. Sigaranın; halen kullanan veya kullanıp bırakmış bireylerde periodontal hastalıklar ile KOAH arasındaki ilişkide yardımcı bir faktör olabileceği bildirilmiştir.^{38, 39,}

283

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3. 1. Hasta Grupları

Çalışmada TC. Sağlık Bakanlığı Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne muayene başvurusunda bulunan hafif derece akut ataktaki 32 KOAH hastası birey (6 kadın, 26 erkek, yaş:53.90±10.57) ve Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na dişeti hastalığı şikayeti ile başvuran sistemik açıdan sağlıklı 59 birey (32 kadın, 27 erkek, yaş: 42.50±11.09) olmak üzere toplam 91 birey yer aldı. 91 bireyin sistemik durumu (KOAH-sağlıklı), periodontal durumu (periodontitis-sağlıklı) ve sigara kullanımı (kullanıyor-kullanmıyor) göz önüne alınarak altı çalışma grubu oluşturuldu (Tablo 19). Sigara içimi paket-yılı olarak hesaplandı.

Tablo 19: Çalışma Grupları

	KOAH GRUPLARI		KONTROL GRUPLARI	
Sistemik Durum	KOAH		SAĞLIKLI	
Periodontal Durum	Periodontitis	Sağlıklı	Periodontitis	Sağlıklı
Sigara (+)	15 birey	17 birey	15 birey	15 birey
Sigara (-)	-	-	15 birey	14 birey

3. 2. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

KOAH grupları için dahil etme kriterleri:

- a) GOLD'a göre hafif, orta ve ciddi evre KOAH tanısı kesin olan³⁰,
- b) GOLD'a göre hafif derece KOAH akut atak tanısı alan³⁰; düzenli olarak uzun etkili bronkodilatatör uzun etkili inhaler steroid kombinasyonu (formoterol+ budesonid, salmeterol+ flutikasone), kısa etkili inhaler bronkodilatatör+ kısa etkili inhaler antikolinerjik kombinasyonu (salbutamol+ ipratropium bromür) veya kısa etkili inhaler bronkodilatatör (salbutamol) kullanan;
- c) Günde en az 1 paket sigara içme alışkanlığı olan;
- d) Ağızda her yarım çenede ≥ 5 mm ve üstü cep derinliğine sahip en az bir dişi olan (KOAH+Periodontitis) ve periodontal açıdan sağlıklı (KOAH+ periodontal açıdan sağlıklı) bireyler çalışmaya dahil edildi.

Sigara içmeyen kontrol grupları için dahil etme kriterleri:

- a) Periodontal sağlıklarını etkileyecek herhangi bir sistemik hastalığı olmayan,
- b) Hayatı boyunca hiç sigara kullanmamış olan,
- c) Ağızda her yarım çenede ≥ 5 mm ve üstü cep derinliğine sahip en az bir dişi olan (sigara içmeyen+sistemik sağlıklı+periodontitis) ve

periodontal açıdan sağlıklı (sigara içmeyen+sistemik sağlıklı+periodontal açıdan sağlıklı) bireyler çalışmaya dahil edildi.

Sigara içen kontrol grupları için dahil etme kriterleri:

- a) Periodontal sağlıklarını etkileyecek herhangi bir sistemik hastalığı olmayan,
- b) Günde en az 1 paket sigara içme alışkanlığı olan,
- c) Ağızda her yarım çenede ≥ 5 mm ve üstü cep derinliğine sahip en az bir dişi olan (sigara içen+sistemik sağlıklı+periodontitis) ve periodontal açıdan sağlıklı (sigara içen+sistemik sağlıklı+periodontal açıdan sağlıklı) bireyler çalışmaya dahil edildi.

Tüm gruplar için çalışmaya dahil etme kriterleri:

- a) Son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş ve antibiyotik kullanmamış olan,
- b) İmmünsupresif ilaç kullanmıyor olan,
- c) Ağızda en az 15 doğal dişe sahip olan,
- d) Çalışmaya katılmayı kabul eden bireyler çalışmaya dahil edildi.

Çalışma, TC. Sağlık Bakanlığı Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu' nun 05.12.2007 tarih ve 133 sayılı kararı dahilinde etik açıdan uygun olduğuna karar verilerek yürütüldü.

Tüm dahil etme kriterlerine uyan katılımcıların TC. Sağlık Bakanlığı Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış Bilgilendirme ve Olur Formu'nu okuyup, imzalamalarına dikkat edildi.

3.3. Periodontal Durumun ve KOAH' ın Klinik Olarak Değerlendirilmesi

3. 3. 1. Periodontal Durumun Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve dahil etme kriterlerine uyan bireylerin periodontal durumlarının belirlenmesinde kullanılan periodontal indeksler:

Plak İndeks (PI) (Silness-Löe Plak İndeks²⁸⁴): Çalışmaya katılan tüm bireylerin ağız hijyen durumlarının belirlenmesi amacıyla, tüm dişlerin dört yüzeyi (bukkal, mezial, distal, lingual/palatinal yüzeyleri) periodontal sond^{*} yardımıyla değerlendirildi.

^{*} Williams periodontal sond, Nordent Manufacturing, Elk Grove Village, IL

Tablo 20: Sillness ve Löe' nün Plak indeksi skorları ve kriterleri²⁸⁴

Skor	Kriter
0	Plak yok
1	Dışın çevresine ve serbest dişeti kenarına tutunmuş ince bir film tabakası şeklinde MDP Gözle görünmez, plak boyası veya sond yardımıyla varlığı gözlenebilir.
2	Yumuşak eklemlerin dişeti cebi içerisinde veya dışın ve dişeti kenarının üzerinde orta düzeyde birikimi
3	Yumuşak eklemlerin dişeti cebi içerisinde ve/veya dışın ve dişeti kenarının üzerinde yoğun biçimde birikimi

Gingival İndeks (GI) (Löe-Silness Gingival İndeks²⁸⁵): Dişlerin marjinal dişeti bölgesindeki enflamasyonun belirlenmesi için tüm dişlerin dört yüzeyinden (bukkal, mezial, distal, lingual/palatinal yüzeyleri) periodontal sond yardımıyla değerlendirildi.

Tablo 21: Löe ve Sillness' in Gingival indeks skorları ve kriterleri²⁸⁵

Skor	Kriter
0	İnflamasyon yok
1	Hafif inflamasyon- dişetinin renginde ve yapısında hafif bir değişim
2	Orta düzeyde inflamasyon- orta düzeyde kızarıklık, ödem, parlaklık ve şişlik Basınçla kanama
3	Şiddetli inflamasyon- belirgin kızarıklık ve şişlik Spontan kanama Ülserasyon

Sondlamada Kanama (SK): Bireylerin tüm dişlerinin dört yüzeyinde (bukkal, mezial, distal, lingual/palatinal yüzeyleri), periodontal cepteki enflamasyon durumu ile ilgili bilgi vermesi amacıyla, periodontal cebin

sondlanması takiben 10- 15 saniye içinde oluşan kanamaya göre var veya yok olarak kaydedildi.

Cep Derinliği (CD): Subgingival plak örneklemesini takiben tüm dişlerin altı yüzeyinde (bukkal, mezio-bukkal, mezio-lingual, disto-bukkal,disto-lingual lingual/palatinal yüzeyleri) marjinal dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafe periodontal sond ile milimetrik olarak kaydedildi.

Klinik Ataşman Düzeyi (KAD): Tüm dişlerin altı yüzeyinde (bukkal, mezio-bukkal, mezio-lingual, disto-bukkal,disto-lingual lingual/palatinal yüzeyleri) cep tabanı ile mine- sement sınırı arasındaki mesafe periodontal sond ile milimetrik olarak ölçülüp kaydedildi.

3. 3. 2. KOAH'ın Klinik Değerlendirilmesi

KOAH tanısı, evrelendirilmesi ve akut atak tanısının konması için yapılmış olan klinik değerlendirmeler:

1. *Fizik muayene:* Fizik muayene sırasında; inspeksiyon bulguları (hastada solunum sıklığı ve solunum derinliği, büyük dudak solunumu olup olmadığı, soluk alma sırasında boyundaki yardımcı kasların kullanılıp kullanılmadığı, giyinme, yürüme fonksiyonları sırasında dispne olup olmadığı); oskültasyon bulguları (ekspirasyonda uzama, wheezing, ral, ronkus, ciddi hava yolu obstrüksiyonunda sessiz akciğer, pulmoner hiperinflasyona bağlı olarak kalp atım sesini duymada güçlük) ve perküsyon / palpasyon bulguları (karaciğerin palpasyonu) değerlendirildi.

2. *Posteroanterior Akciğer Grafisi (PA AC grafisi),*

3. *Solunum Fonksiyon Testi*[†] (SFT): FVC % (beklenen), FEV1 % (beklenen) ve FEV1/FVC değerleri değerlendirildi (Tablo 22).

Tablo 22: SFT öncesi ve sırasında uygulanan işlemler

Yaş, boy ve kilo ölçümü yapıldı.

Hastanın kullandığı ilaçların tipi, dozu ve son kullanma saati kayıt edildi.

Hastanın testten önce 24 saat süreyle sigara içmemesi sağlandı.

Hastanın testten önce 4 saat süreyle alkol almaması sağlandı.

Hastanın testten 30 dak önce ağır egzersiz yapmaması sağlandı.

Hastanın göğüs ve karın hareketlerini kısıtlayıcı giysiler giymemesi sağlandı.

Hastanın testten 2 saat önce ağır yemek yememesi sağlandı.

Hastanın testten önce 6 saat süreyle kısa etkili bronkodilatör, 12 saat önce uzun etkili bronkodilatör, 24 saat önce antikolinergik, 24 saat önce yavaş salımlı teofilin almaması sağlandı.

Hastalar testten önce (5-10 dakika) ve test sırasında (özellikle zorlu FVC manevralarında) oturtuldu.

Oda ısısı ve barometrik basınç kaydedilerek BTPS[‡] düzeltilmesi yapıldı.

SFT eğitilmiş²⁸⁶ ve tecrübeli teknisyenler tarafından gerçekleştirildi. Solunum fonksiyon testi, zorlu vital kapasitesi (FVC) manevrası ile yapıldı. Bu manevra sırasında kişi önce sakin bir şekilde nefes alıp verirken, sonra kocaman bir soluk alıp tüm akciğerlerini hava ile doldurdu ve ardından hızlı ve güçlü bir şekilde nefesini vererek akciğerlerindeki havayı boşaltabileceği son noktaya kadar boşalttı.

[†] 2006 ZAN®Messgeraete GmbH Germany (Elektronik masaüstü spirometre)

[‡] BTPS: 25/ 1013/ 52 (°C/ mbar/ %)

FVC manevrası uygulaması sırasında, test uygulanacak bireyin burnu yumuşak bir mandalla kapatıldı ve spirometre ağızlığına yavaşça soluması söylendi. Sakin solunumdan sonra bireyden derin bir nefes alması ve ardından zorlu, derin ve hızlı bir ekspirasyonla tüm havanın dışarıya boşaltılması istendi. FVC manevrası en az üç kez tekrarlandı ve en iyi değerler kabul edildi. Bu manevra ile FVC, FEV1, FEV1/FVC % parametreleri elde edildi. Sonuçlar; yaş, cinsiyet, boy gibi faktörlere göre belirlenen kişiye özel beklenen değerler ile kıyaslanarak ilgili uzman hekim tarafından değerlendirildi.

FEV1/FVC değeri $< \%70$ bulunan hastalara KOAH tanısı kondu. FEV1%beklenen değeri ve klinik semptomlar değerlendirilerek GOLD sınıflamasına³⁰ göre hastaların evrelendirilmesi yapıldı. Evre I[§], Evre II^{**}; Evre III^{††} ve hafif derecede akut atak^{‡‡} tanısı konmuş²³⁴ toplam 32 KOAH hastası çalışmaya dahil edildi.

3. 4. BAL, MDP ve Tükürük Örneklerinin Toplanması

3. 4. 1. Fiberoptik Bronkoskopi ve Bronkoalveoler Lavaj Örneklerinin Alınması

Fiberoptik bronkoskopi ve bronkoalveoler lavaj için güvenilir oksijen satürasyonu eşiği (istirahatte oda havası solurken) $\%90$ olarak kabul edildi.²⁸⁷ Tüm KOAH'lı hastalara işlemden yarım saat önce

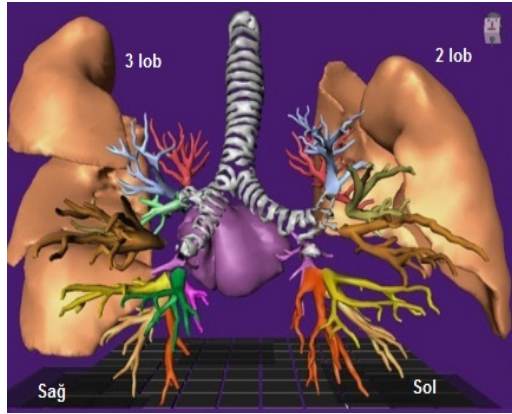
[§] FEV1/FVC $< \%70$; FEV1 $\geq \%80$ beklenen

^{**} FEV1/FVC $< \%70$; $\%50 \leq \text{FEV1} < \%80$ beklenen

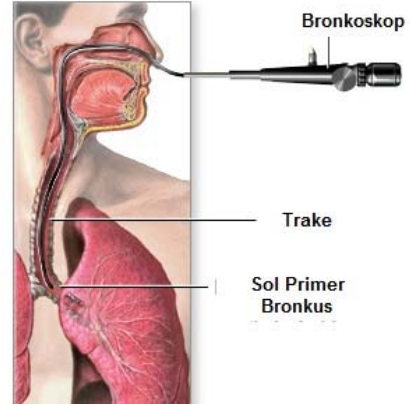
^{††} FEV1/FVC $< \%70$; $\%30 \leq \text{FEV1} < \%50$ beklenen

^{‡‡} İlaç tedavisi gereksinimi artmıştır, evde tedavi gerekebilir.

bronkodilatör tedavi uygulaması yapıldı. Ayrıca, tüm olguların damar yolu açık tutuldu. FOB öncesinde hastalara kontrendikasyon yoksa premedikasyon için atropin (0.5 mg intramusküler (IM)) ve diazepam (5 mg IM) verildi ve 8.2 mg/kg ortalama 30 mL %2'lik prilokainle, nebulizatör aracılığıyla topikal anestezi uygulandı. Tüm olgulara işlem sırasında ve işlemten sonra en az iki saat nazal olarak oksijen verildi ve işlem sırasında pulse oksimetre ile oksijen satürasyonu takibi yapıldı. BAL için sağ akciğer orta ve alt loblar kullanıldı. Ilıtılmış steril izotonik NaCl solüsyonu 30 mL'lik bölümler halinde beş kere instile edildi ve aspirasyon için düşük emme basınçları (50- 100 mmHg) kullanıldı. Aspire edilen ilk porsiyon oral kontaminasyonun engellenmesi için ekarte edildi. Diğer dört porsiyon steril balgam kabına aspire edildi.²⁸⁸ Örnekler laboratuvar aşamasına kadar -80° C' da saklandı.



Resim 1: Sağ ve sol akciğerlerin şematik görünümü



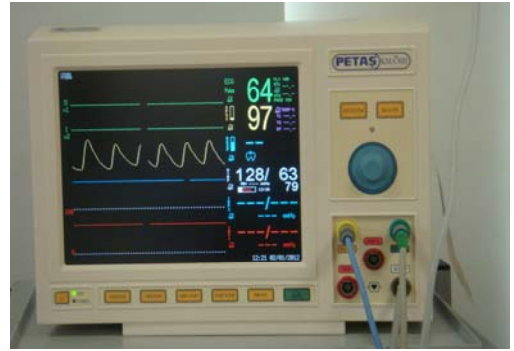
Resim 2: Fiberoptik bronkoskopi şematik görünümü



Resim 3



Resim 4



Resim 5

**Resim 3, 4 ve 5 : Fiberoptik
bronkoskop ünitesi**



Resim 6: Bronkoalveolar lavaj seti



Resim 7: Bronkoalveolar lavajın elde edilmesi



Resim 8: Bronkoskopik görünüm



Resim 9: Bronkoalveolar lavaj örneği

3. 4. 2. Subgingival MDP Örneğinin Alınması

Plak ve gingival indeks değerlendirmelerinin yapılmasının ardından, en fazla cep derinliğine sahip iki adet tek köklü diştten subgingival plak örnekleme gerçekleştirildi. Subgingival plak örnekleri subgingival florayı değiştirmemek için cep derinliği ölçümü yapılmadan ve sondalamada kanama varlığı değerlendirilmeden önce elde edildi. Subgingival örneklerin alınması için bölge pamuk rulolarla tükürükten izole edildi. Kontaminasyonu önlemek için supragingival plak steril bir küret yardımıyla uzaklaştırıldı. Örnekleme steril 5-6 Gracey küret ile, tek bir vertikal hareketle kök yüzeyinden yapıldı.¹⁹⁸ Alınan materyaller hızlı bir şekilde 500 µl 10 mM' lik Tris HCL^{§§} ve 1mM EDTA^{***} içeren içeren steril eppendorf tüplerine aktarıldı²⁸⁹ ve laboratuvar aşamasına kadar -80° C' da saklandı.

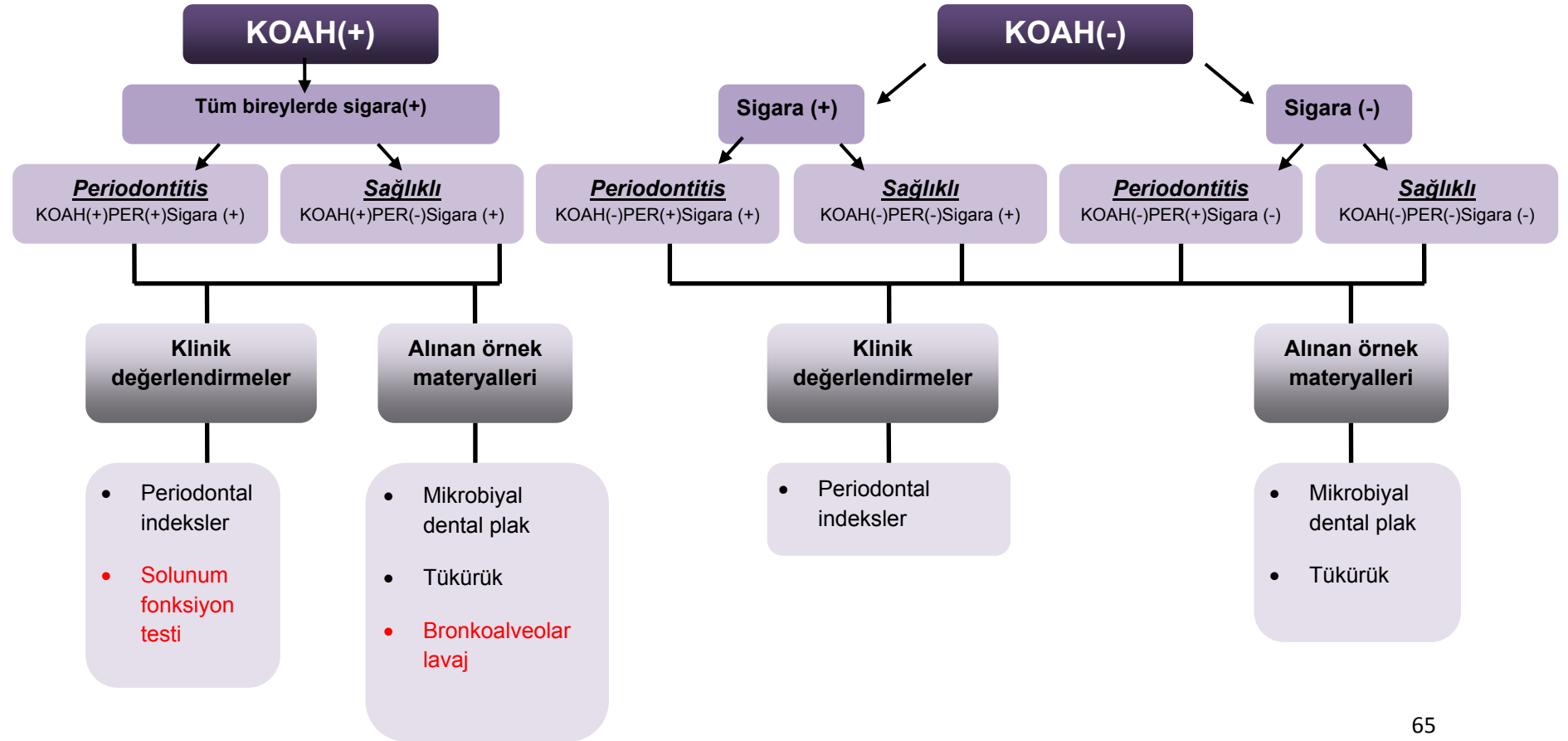
^{§§} Tris HCL: Tris(hydroxymethyl)aminomethane hydrochloride

^{***} EDTA: Etilen daimin tetra asetik asit

3. 4. 3. Tükürük Örneğinin Alınması

Katılımcıların, örneklemeden 2 saat önce herhangi bir şey yiyip, içmemeleri, sigara kullanmamaları ve oral hijyen işlemlerini bırakmaları sağlandı. Sabah 8:30 – 9:30 saatleri arasında yapılan örneklemede; her bir katılımcıdan 5 dakika boyunca yaklaşık 4-5 ml uyarılmamış total tükürük, pasif drenaj metodu ile steril balgam kaplarına toplandı ve buradan steril eppendorf tüplerine aktarıldı.²⁹⁰ Örnekleme, katılımcıların başlarını öne eğerek, ağızları hafif açık şekilde minimum baş hareketiyle tükürmesi söylenmek suretiyle, pasif drenaj sağlanarak yapıldı. Örnekler laboratuvar aşamasına kadar -80° C' da saklandı.

Tablo 23: Gereç ve Yöntem Tablosu



3. 5. Mikrobiyolojik Değerlendirme

3. 5. 1. DNA izolasyonu

DNA izolasyonu için DNA izolasyon kiti kullanıldı.^{†††} Klinik örneklerden DNA ekstraksiyonu alkali fenol- kloroform- isoamyl alkol prosedürü kullanılarak gerçekleştirildi.²⁹¹ Örnek materyalinden 100 µl' lik bir kısım, 10 µl' lik proteaz solüsyonuna (65mg/ ml)^{†††} konuldu ve 250 µl potasyum buffer eklenerek 60 dakika boyunca 42° C' da inkübe edildi. 12°C' da 10 dakikalık 10.000 rpm hızındaki santrifüjü takiben, 250µl alkali fenol ve 250µl kloroform-isoamyl karışımı kullanılarak DNA süpernatanttan izole edildi (25: 24: 1) ve 500 µl isopropil alkol kullanılarak çöktürüldü. DNA 500 µl %75' lik etil alkol kullanılarak yıkandı ve 5 dakika boyunca 4°C 10.000 rpm' de santrifüj edildi. Oda sıcaklığında (37° C) hava ile kurutulmasının ardından 100 µl distile su içerisinde çözdürüldü.²⁹²

3. 5. 2. Real-time PZR Değerlendirmesi

Çalışmamızda OLIGOWARE 1.0 software programı kullanılarak dizayn edilmiş PZR primerleri ve problemleri içeren TaqMan® floresanlık real-time PZR sistemi kullanıldı (Tablo 24).²⁹³

^{†††} DZ DNA izolasyon kiti

^{†††} Sigma-Aldrich Corp., St Louis, MO, USA

Tablo 24: Bakterilerin tespitinde kullanılan PZR primerlerin nükleotid dizileri ve TaqMAN probları²⁹²

<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans (AF359451.1)</i>	
<u>Forward:</u>	5'-CGGTTACCGTTATGACCGTGTGA-3'
<u>Reverse:</u>	5'-GCCCGGAATGCTTTGCTATATTTC-3'
<u>Prob:</u>	FAM-5'-AGGCAAGACGGAAGCTAACGCAAA-TAMRA-3'
<i>Porphyromonas gingivalis (AB261608.1)</i>	
<u>Forward:</u>	5'TGGGACTTGCTGCTCTTGCTATG-3'
<u>Reverse:</u>	5'-GATGGCTTCCTGCTGTTCTCCA-3'
<u>Prob:</u>	FAM-5'-CAAAGACAACGAGGCAGAACCCGTTA-TAMRA-3'
<i>Prevotella intermedia (AY689226.1)</i>	
<u>Forward:</u>	5'-AGACGGCCTAATACCCGATGTTG-3'
<u>Reverse:</u>	5'-TTACCCGCACCAACAAGCTAATCAG-3'
<u>Prob:</u>	JOE-5'-TGGCATCTGACGTGGACCAAAGATTC-TAMRA-3'

FAM: 6-karboksifloresin etiketli repoter boya
JOE: 6-karboksi- 4',5'-dikloro-2',7'- dimetoksifloresin etiketli repoter boya
TAMRA: Q- 6- karboksitetrametil-rodamin etiketli quencer boya

PZR amplifikasyon işlemi her bir bakteri için ayrı ayrı gerçekleştirildi. Verilerin elde edilmesi ve analiz işlemleri ABI PRISM 7700 sıralı tespit sistemi^{§§§} ile sistemin protokü doğrultusunda yapıldı. Her bir bakterinin TaqMAN PZR analizi, 5µl ekstrakte edilmiş örnek materyali, 12.5 µl TaqMAN Universal PZR Master Mix, 5 pmol primer ve 3 veya 4 pmol TaqMAN prob içeren, 25µl reaksiyon karışımı ile yapıldı. PZR döngüsü; kontaminasyonu önlemek için 50°C' da 2 dakika boyunca, daha sonra hot- start Taq DNA Polimeraz' ı^{****} aktive etmek için 95° C' da 10 dakika olarak gerçekleştirildi. Sonrasında toplam 2 basamak (İlk basamak

^{§§§} Applied Biosystems, Foster City, CA, USA

^{****} AmpliTaq Gold® DNA Polymerase; Applied Biosystems

60°C' da 1 dakika, ikinci basamak 95°C' da 15 saniye) içeren 40 döngü uygulandı. Örnek dilüsyonunun ayarlanabilmesi için bakteri kopya sayısı 100 ile çarpıldı ve PZR kuantifikasyonu, TOPO- TA klonlama kiti⁺⁺⁺ kullanılarak klonlanmış, bakteri amplikonlarının plazmid içeriğine göre yapıldı.²⁹²

3. 6. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük, en büyük şeklinde gösterildi.

Gruplar arasında yaş ve diş sayısı ortalamaları yönünden farkın önemliliği Üç-Yönlü Varyans Analiziyle değerlendirildi. Bağımsız faktörler sırasıyla; KOAH (var(+), yok(-)), periodontitis (var(+), yok(-)) ve sigara (var(+), yok(-)) öyküleri idi. İkili etkileşim terimlerinden herhangi birinin anlamlı bulunması halinde farka neden olan durumları tespit etmek amacıyla Student's t testi kullanılarak çoklu karşılaştırmalar yapıldı.

Gruplar arasında cinsiyet dağılımının benzer olup olmadığı Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arasında klinik indeksler ve üreyen mikroorganizma sayıları yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle araştırıldı. Sürekli değişkenler arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle değerlendirildi.

⁺⁺⁺ Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, USA

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesine başvuruldu.

4. BULGULAR

Çalışmamızda yer alan tüm gruplar için yaş, cinsiyet, diş sayısı ve sigara (paket-yılı) yönünden dağılım ve ortalama değerleri tablo 25’de verilmiştir. Sistemik açıdan sağlıklı bireyler arasında; periodontitisli hastaların yaş ortalamaları, periodontal açıdan sağlıklı olan bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). KOAH (+) gruplarında ve yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.05$). Periodontal açıdan sağlıklı bireylerde KOAH (+) ve KOAH (-) yönünden değerlendirildiğinde KOAH(+) olan bireylerin daha yüksek yaş ortalamasına sahip olduğu görülmüş ($p<0.01$); periodontitis (+) olan bireylerde yapılan benzer karşılaştırmada ise KOAH (+) ve KOAH(-) yönünden istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Cinsiyet açısından KOAH (+) olan bireyler (6 kadın, 26 erkek) ile sistemik sağlıklı bireyler (32 kadın 27 erkek) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiştir ($p<0.001$) (Tablo26). En az diş sayısı KOAH(+) PER(+) Sigara(+) grubunda (20.4 ± 3.86) tespit edilmiş olmakla birlikte, gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 25).

Çalışmamızda sigara (paket-yılı) bireyin günlük içtiği sigara sayısı ile sigara içtiği yıl sayısı çarpılarak elde edildi. Sigara içen bireylerin sigara (paket-yılı)’ya ait tanımlayıcı istatistikleri karşılaştırıldığında; KOAH (-)PER(-)Sigara(+) grubunun: KOAH(-)PER(+) Sigara(+) grubu ile ($p=0.001$), KOAH(+)PER(-) Sigara(+) grubu ile ($p=0.002$) ve KOAH(+) PER(+) Sigara(+) grubu ile ($p=0.003$) düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir. KOAH(-) PER(+) Sigara(+), KOAH(+) PER(-) Sigara(+) ve KOAH(+) PER(+) Sigara(+) grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 25: Çalışma gruplarına ait demografik veriler

Gruplar	Yaş *	Cinsiyet K/E [§]	Diş Sayısı *	Sigara (paket-yılı) [□]
KOAH (-) PER (-) Sigara (-)	35.9±11.2	9 / 5	26±2	-
KOAH (-) PER (-) Sigara (+)	36.0±11.9	9 / 6	26±2	15.46 (1-35)
KOAH (-) PER (+) Sigara (-)	49.1±6.9	10 / 5	24±3	-
KOAH (-) PER (+) Sigara (+)	48.6±5.3	4 / 11	21±4	31.66 (10-60)
KOAH (+) PER (-) Sigara (+)	53.3±11.4	5 / 12	23±3	34.40 (10-80)
KOAH (+) PER (+) Sigara (+)	54.5±9.9	1 / 14	20±4	46.53 (5-135)

K/E: kadın/erkek

* Üç yönlü varyans analizi; § Pearson'un Ki-Kare testi ve Fisher'in kesin sonuçlu Ki-kare testi; □ Kruskal Wallis Test

Tablo 26: KOAH ve periodontitis' in varlığına-yokluğuna göre; yaş ortalaması, cinsiyet ve sigara (paket-yılı) karşılaştırmaları

KOAH			
		KOAH(+)	KOAH(-)
YAŞ*	Periodontitis(+)	54.53±9.89	48.83±6.05 ^a
	Periodontitis(-)	53.35±11.41 ^b	35.96±11.4 ^{a,b}
CİNSİYET [§]	Kadın ^d	6 ^c	32 ^c
	Erkek ^d	26	27
SİGARA (paket-yılı) [□]	Periodontitis(+)	46.53 (5-135)	31.66 (10-60)
	Periodontitis(-)	34.38 (10-80)	16.13 (1-35) ^e

* Student's t testi; § Pearson'un Ki-Kare testi ve Fisher'in kesin sonuçlu Ki-kare testi; □ Kruskal Wallis Test

a: Sistemik sağlıklı bireyler arasında yaş ortalaması; periodontitis olan bireylerde istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur (p<0.01).

b: Periodontal açıdan sağlıklı bireyler arasında yaş ortalaması; KOAH olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur (p<0.01).

c: KOAH olan kadın hasta sayısı ile KOAH olmayan kadın sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.001).

d: Tüm katılımcılar arasında kadınların sayısı erkeklere oranla istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulunmuştur (p<0.01).

e: KOAH(-)PER(-)SİGARA(+) grubunun sigara(paket-yılı) tüm diğer sigara içen gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulunmuştur (p<0.05).

FEV1%beklenen değeri dikkate alınarak yapılan KOAH evrelendirmesine göre KOAH hastalarının evrelere göre dağılımı tablo 27’ da verilmiştir.

Tablo 27: KOAH hastalarının evrelere göre dağılımı

Evre	n	%	FEV1% beklenen(min-maks)	FEV1/FVC (min-maks)
<i>Evre I</i>	3	9.4	91.3 (82-97)	68 (63-84)
<i>Evre II</i>	15	46.8	63.9 (47-79)	67.5 (60-81)
<i>Evre III</i>	14	43.8	32.3 (12-49)	57.7 (34-74)
Toplam	32	100.0		

KOAH olgularında, periodontitis (+) veya periodontitis (-) durumu ile; günlük içilen sigara sayısı (paket), toplam sigara içme yılı, sigara (paket-yılı), FEV1% beklenen ve FEV1/FVC ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığı bulgulanmıştır (p>0.05) (Tablo 28).

Tablo 28: KOAH olgularında periodontitis varlığının etkisi

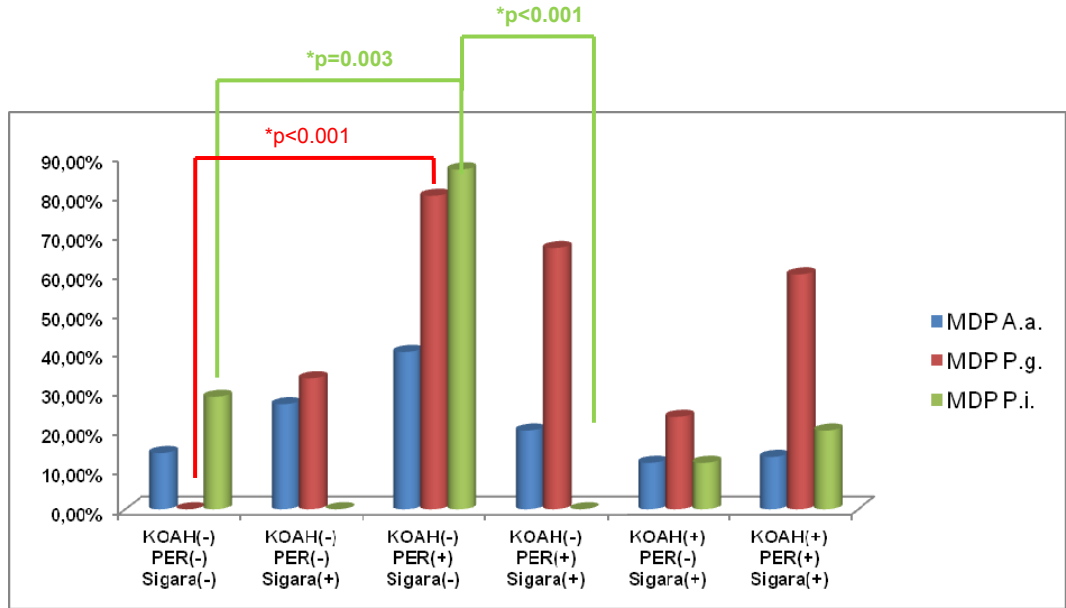
	Değişkenler	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	En Küçük	En Büyük
KOAH(+) PER(-) grubu	Günlük içilen sigara sayısı (paket)	1.4	0.59	1.5	0.5	3.0
	Sigara içme yıl	24.2	9.28	25.0	10.0	40.0
	Sigara paket-yılı	34.4	19.97	30.0	10.0	80.0
	FEV1 %beklenen	54.58	16.70	78.0	12.00	97
	FEV1/FVC	63.88	23.37	55.0	34.0	84.0
KOAH(+) PER(+) grubu	Günlük içilen sigara sayısı (paket)	1.3	0.80	1.0	0.5	3.0
	Sigara içme yıl	28.5	14.02	32.0	10.0	50.0
	Sigara paket-yılı	46.53	41.67	31.0	5.0	135.0
	FEV1 %beklenen	50.53	15.52	80.0	23.0	95.0
	FEV1/FVC	63.4	20.91	49.0	48.0	74.0

MDP, tükürük ve BAL örneklerinde *A.actinomycescomitans*, *P.gingivalis* ve *P.intermedia* üremesi görülen birey sayısı dağılımları şekil 15, 16 ve 17’ de yüzde olarak ifade edilmiştir.

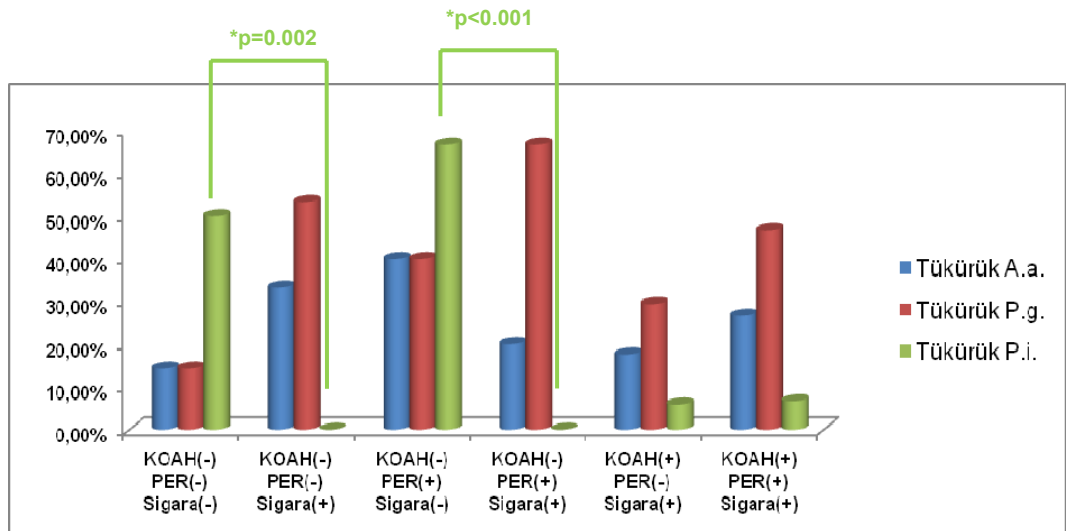
KOAH(-)PER(-)Sigara(-) grubundaki bireylerden hiçbirinin MDP örneklerinde *P.gingivalis* üremesi görülmezken, KOAH(-)PER(+)Sigara(-) grubundaki bireylerin %80’ inin MDP örneğinde *P.gingivalis* kolonizasyonu tespit edilmiştir ($p<0.001$). Aynı gruplarda benzer karşılaştırma MDP *P.intermedia* kolonizasyonu için de yapılmış ve KOAH(-)PER(-)Sigara(-) grubundaki bireylerin %28.6’sında üreme görülürken; KOAH(-) PER(+)Sigara(-) grubundaki bireylerin %86.7’sinde kolonizasyon bulgulanmıştır ($p=0.003$). KOAH(-)PER(+)Sigara(-) ve KOAH(-) PER(+)Sigara(+) grupları karşılaştırıldığında; MDP örneklerinde *P.intermedia* kolonizasyonu KOAH (-)PER(+)Sigara(+) grubunda hiçbir bireyde izlenmezken KOAH(-) PER(+)Sigara(-) grubundaki bireylerin %86.7’ sinde tespit edilmiştir ($p<0.001$).

Tükürük örneklerinde *P.intermedia* kolonizasyonu görülen birey sayısı karşılaştırıldığında ise; KOAH(-)PER(-)Sigara(-) grubunun %50’sinde kolonizasyon bulunurken, KOAH(-)PER(-) Sigara(+) grubunda hiçbir bireyde kolonizasyon tespit edilmemiştir ($p=0.002$). Bu bulgunun yanı sıra; KOAH(-)PER(+)Sigara(-) (%66.7) ve KOAH(-)PER(+)Sigara(+) (%0) grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$).

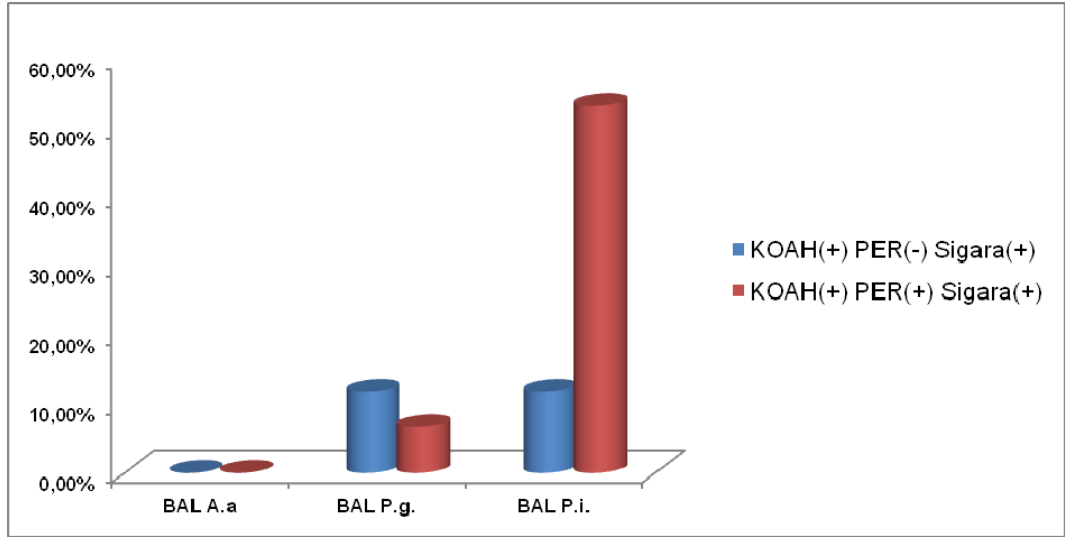
Bu bulgular haricinde üreme görülen birey yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.007$).



Şekil 15. MDP örneklerinde bakteri üreyen birey sayısının dağılımı



Şekil 16. Tükürük örneklerinde bakteri üreyen birey sayısının dağılımı



Şekil 17. BAL örneklerinde bakteri üreyen birey sayısının dağılımı

Çalışmaya katılan bireylerin MDP, tükürük ve BAL örneklerinde izole edilmiş bakterilerin sayısal değerlendirilmesi Real-time PZR ile gerçekleştirilmiş ve tespit edilmiş minimum ve maksimum bakteri sayıları tablo 29' da belirtilmiştir.

Tablo 29: MDP, tükürük ve BAL örneklerinde üreyen mikroorganizma miktarlarının minimum (min.) ve maksimum (maks.) değerleri

	MDP A.a.		MDP P.g.		MDP P.i.		Tükürük A.a		Tükürük P.g.		Tükürük P.i.		BAL A.a		BAL P.g.		BAL P.i.	
	Min	Maks.	Min.	Maks.	Min.	Maks.	Min.	Maks.	Min.	Maks.	Min.	Maks.	Min.	Maks.	Min.	Maks.	Min.	Maks.
KOAH (-) PER (-) Sigara (-)	0	3.6x10 ⁴	0	0	0	3.1x10 ⁷	0	2.6X10 ⁴	0	1.4X10 ⁵	0	3.1X10 ⁷						
KOAH (-) PER (-) Sigara (+)	0	0.1x10 ⁶	0	6.2x10 ⁷	0	0	0	0.5X10 ⁶	0	0.5X10 ⁹	0	0						
KOAH (-) PER (+) Sigara (-)	0	3.1X10 ⁵	0	8,3X10 ⁶	0	0,5X10 ⁷	0	6.1X10 ⁴	0	7.6X10 ⁶	0	6.6X10 ⁶						
KOAH (-) PER (+) Sigara (+)	0	1.2x10 ⁵	0	1.4x10 ⁸	0	0	0	8.2X10 ⁵	0	4.9X10 ⁸	0	0						
KOAH (+) PER (-) Sigara (+)	0	4.7x10 ³	0	1.6x10 ⁵	0	1.4x10 ⁶	0	1.3X10 ⁵	0	6.3X10 ⁴	0	2.6X10 ³	0	0	0	2.6X10 ³	0	8.1X10 ⁵
KOAH (+) PER (+) Sigara (+)	0	7.6x10 ⁴	0	5.8x10 ⁷	0	8.1x10 ⁷	0	6.3X10 ⁴	0	2.4X10 ⁷	0	8.6X10 ⁴	0	0	0	0.1X10 ⁴	0	7.6X10 ⁴

Sistemik ve periodontal açıdan sağlıklı olan bireyler içerisinde sigara içmeyen (KOA(-) PER(-) Sigara(-)) ve içen bireyler (KOA(-) PER(-) Sigara(+)) arasında klinik indeksler yönünden yapılan karşılaştırmalar sonucunda; sigara içen bireylerde PI ($p<0.025$) ve GI ($p<0.001$) değerleri içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunurken, diğer klinik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.025$) (Tablo 30). Üreyen bakteriler yönünden yapılan karşılaştırmalar sonucunda ise sigara içen bireylerde tükürük P.g. miktarı sigara içmeyen bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek ($p=0.009$); tükürük P.i. kolonizasyonu ise istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulunmuştur ($p=0.006$). Diğer mikrobiyolojik verilerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.025$) (Şekil 18).

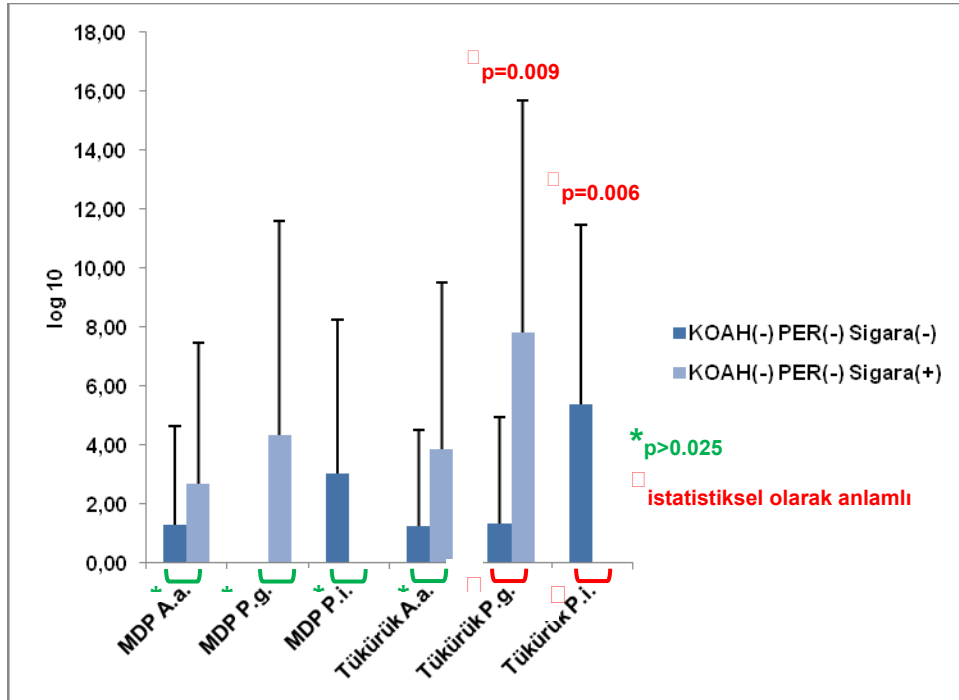
Sistemik açıdan sağlıklı ve periodontitis olan bireyler içerisinde sigara içmeyen (KOA(-)PER(+))Sigara(-)) ve içenler (KOA(-) PER(+))Sigara(+)) arasında klinik indeksler yönünden yapılan karşılaştırmalar sonucunda, sigara içen bireylerde PI ($p<0.025$) değeri içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunurken diğer klinik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.025$) (Tablo 31). Üreyen bakteriler yönünden yapılan karşılaştırmalar sonucunda ise; sigara içen bireylerde MDP ve tükürük P.i. üremesi görülmezken içmeyen bireylerde kolonizasyon saptanmıştır ($p=0.00$). Diğer mikrobiyolojik verilerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.025$) (Şekil 19).

Tablo 30: Sistemik ve periodontal açıdan sağlıklı bireyler içerisinde sigara içme durumuna göre klinik indeksler yönünden yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	Sigara	Ortalama	Std.Sapma	*p-değeri
Plak indeks	-	0.67	0.46	0.003 [□]
	+	1.05	0.26	
Gingival indeks	-	0.37	0.51	<0,001 [□]
	+	1.08	0.32	
Cep Derinliği (tüm ağız)	-	1.66	0.31	0.051
	+	1.92	0.36	
Cep Derinliği (örnek bölgesi)	-	1.75	0.75	0.057
	+	2.33	0.62	
Klinik Ataşman Düzeyi (tüm ağız)	-	1.71	0.39	0.123
	+	1.92	0.36	
Klinik Ataşman Düzeyi (örnek bölgesi)	-	1.75	0.75	0.057
	+	2.33	0.62	
Sondlamada kanama (%)	-	16.86	6.26	0.310
	+	15.27	15.58	

Std. sapma: standart sapma

* Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0.025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. [□] İstatistiksel olarak anlamlı



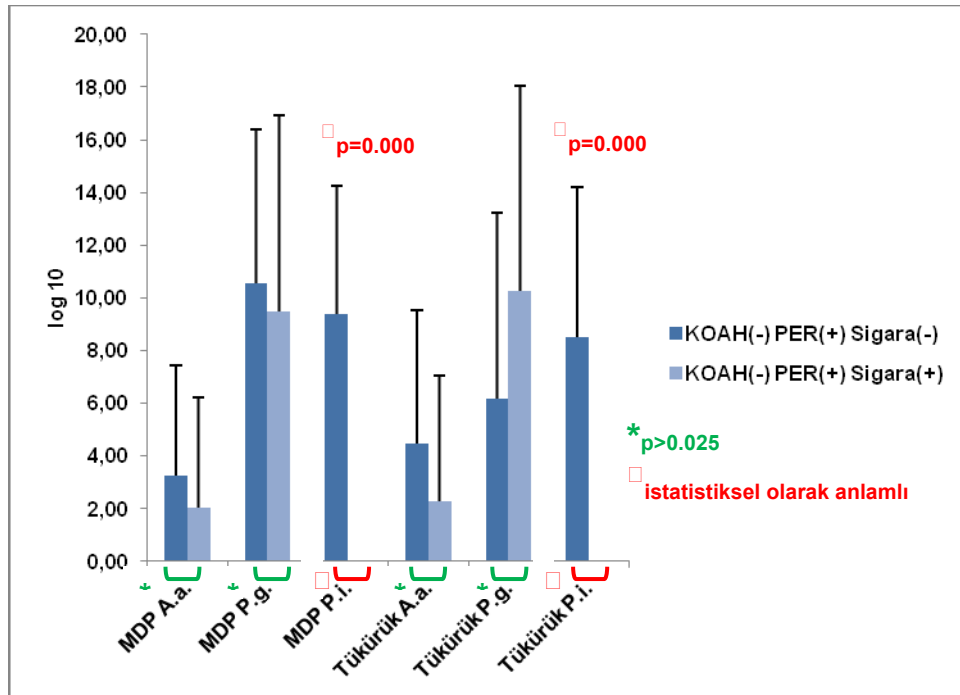
Şekil 18: Sistemik ve periodontal açıdan sağlıklı bireyler içerisinde sigara içme durumuna göre üreyen bakteriler yönünden yapılan karşılaştırmalar (Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0.025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.)

Tablo 31: Sistemik açıdan sağlıklı ve periodontitis olan bireyler içerisinde sigara içme durumuna göre klinik indeksler yönünden yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	Sigara	Ortalama	Std.Sapma	*p-değeri
Plak indeks	-	0.96	0.47	0.004 [□]
	+	1.50	0.53	
Gingival indeks	-	1.05	0.40	0.050
	+	1.54	0.67	
Cep Derinliği (tüm ağız)	-	2.94	0.55	0.367
	+	3.36	1.00	
Cep Derinliği (örnek bölgesi)	-	6.42	1.46	0.389
	+	6.80	1.26	
Klinik Ataşman Düzeyi (tüm ağız)	-	3.28	0.61	0.967
	+	3.38	0.91	
Klinik Ataşman Düzeyi (örnek bölgesi)	-	7.33	1.96	0.683
	+	7.00	1.51	
Sondlamada kanama (%)	-	39.00	28.36	0.305
	+	52.40	34.29	

Std. sapma: standart sapma

* Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0.025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. [□] İstatistiksel olarak anlamlı



Şekil 19: Sistemik açıdan sağlıklı ve periodontitis olan bireyler içerisinde sigara içme durumuna göre üreyen bakteriler yönünden yapılan karşılaştırmalar (Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0.025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.)

Sistemik açıdan sağlıklı ve sigara içmeyen bireyler içerisinde periodontitis varlığına göre klinik indeksler yönünden yapılan karşılaştırmalar sonucunda; PI haricinde tüm klinik parametreler periodontitis grubunda (KOA(-)PER(+)) Sigara(-)) periodontal açıdan sağlıklı gruba (KOA(-)PER(-)Sigara(-)) göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p<0.025$) (Tablo 32). Üreyen bakteriler yönünden yapılan karşılaştırmalar sonucunda ise; sigara içmeyen bireylerin MDP örneklerinde istatistiksel olarak anlamlı daha az miktarda P.g. ($p=0.00$) ve P.i. ($p=0.002$) kolonizasyonu bulgulanmıştır. Diğer mikrobiyolojik verilerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.017$) (Şekil 20).

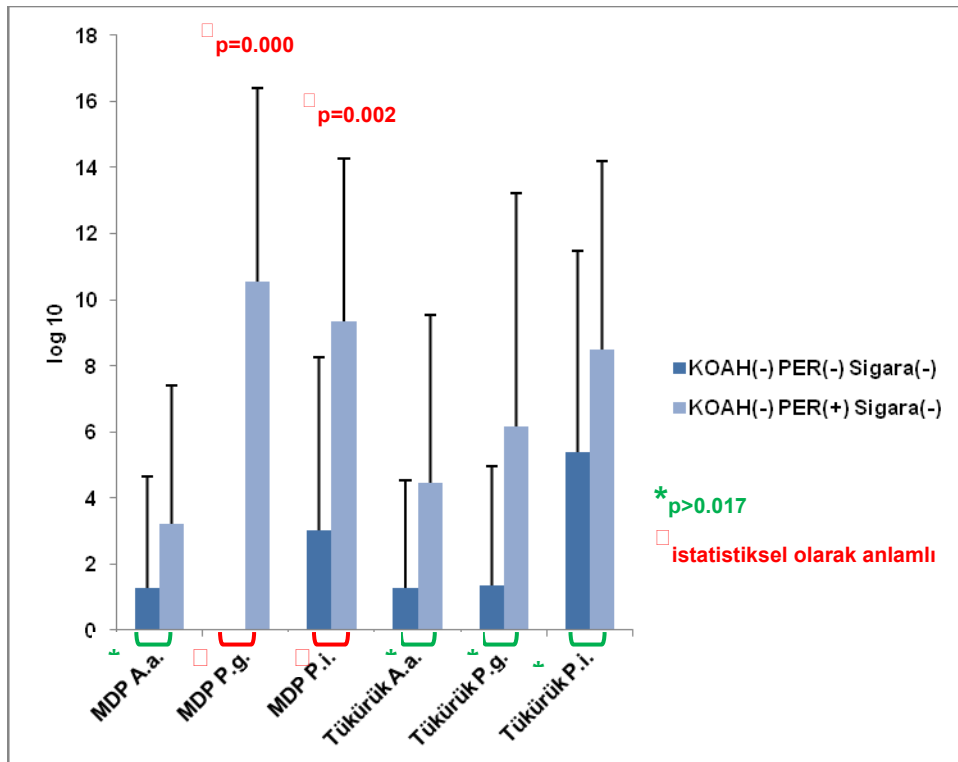
Sistemik açıdan sağlıklı ve sigara içen bireyler içerisinde periodontitis varlığına göre klinik indeksler yönünden yapılan karşılaştırmalar sonucunda; tüm klinik parametreler periodontitis grubunda (KOA(-)PER(+)) Sigara(+)) yüksek bulunmuş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark PI, CD (öb-ta), KAD (öb-ta) ve BOP değerlerinde izlenmiştir ($p<0.001$) (Tablo 33). Üreyen bakteriler yönünden yapılan karşılaştırmalar sonucunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.017$) (Şekil 21).

Tablo 32: Sistemik açıdan sağlıklı ve sigara içmeyen bireyler içerisinde periodontitis varlığına göre klinik indeksler yönünden yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	Periodontitis	Ortalama	Std.Sapma	p-değeri *
Plak indeks	PER (-)	0.67	0.46	0.070
	PER (+)	0.96	0.47	
Gingival indeks	PER (-)	0.37	0.51	<0.001 [□]
	PER (+)	1.05	0.40	
Cep Derinliği (tüm ağız)	PER (-)	1.66	0.31	<0.001 [□]
	PER (+)	2.94	0.55	
Cep Derinliği (örnek bölgesi)	PER (-)	1.75	0.75	<0.001 [□]
	PER (+)	6.42	1.46	
Klinik Ataşman Düzeyi (tüm ağız)	PER (-)	1.71	0.39	<0.001 [□]
	PER (+)	3.28	0.61	
Klinik Ataşman Düzeyi (örnek bölgesi)	PER (-)	1.75	0.75	<0.001 [□]
	PER (+)	7.33	1.96	
Sondlamada kanama (%)	PER (-)	16.86	6.26	0.010 [□]
	PER (+)	39.00	28.36	

Std. sapma: standart sapma

* Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0.017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. [□] İstatistiksel olarak anlamlı



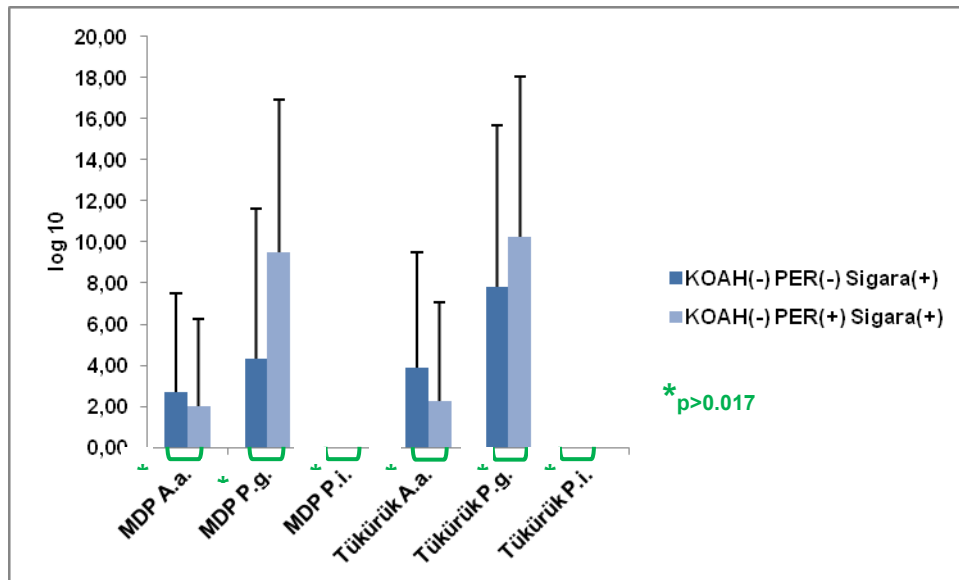
Şekil 20: Sistemik açıdan sağlıklı ve sigara içmeyen bireyler içerisinde sigara içme durumuna göre üreyen bakteriler yönünden yapılan karşılaştırmalar (Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0.017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.)

Tablo 33: Sistemik açıdan sağlıklı ve sigara içen bireyler içerisinde periodontitis varlığına göre klinik indeksler yönünden yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	Periodontitis	Ortalama	Std.Sapma	*p-değeri
Plak indeks	PER (-)	1.05	0.26	<0,001 [□]
	PER(+)	1.50	0.53	
Gingival indeks	PER (-)	1.08	0.32	0,045
	PER(+)	1.54	0.67	
Cep Derinliği (tüm ağız)	PER (-)	1.92	0.36	<0,001 [□]
	PER(+)	3.36	1.00	
Cep Derinliği (örnek bölgesi)	PER (-)	2.33	0.62	<0,001 [□]
	PER(+)	6.80	1.26	
Klinik Ataşman Düzeyi (tüm ağız)	PER (-)	1.92	0.36	<0,001 [□]
	PER(+)	3.38	0.91	
Klinik Ataşman Düzeyi (örnek bölgesi)	PER (-)	2.33	0.62	<0,001 [□]
	PER(+)	7.00	1.51	
Sondlamada kanama (%)	PER (-)	15.27	15.58	<0,001 [□]
	PER(+)	52.40	34.29	

Std. sapma: standart sapma* Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0.017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

[□] İstatistiksel olarak anlamlı



Şekil 21: Sistemik açıdan sağlıklı ve sigara içen bireyler içerisinde periodontitis varlığına göre üreyen bakteriler yönünden yapılan karşılaştırmalar (Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0.017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.)

KOAH hastaları içerisinde periodontitis varlığına göre klinik indeksler yönünden yapılan karşılaştırmalar sonucunda; periodontitis hastalarında (KOAH(+))PER(+))Sigara(+)) tüm klinik parametreler periodontal açıdan sağlıklı hastalara (KOAH(+))PER(-))Sigara(+)) göre yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark CD (öb-ta) ($p<0.001$), KAD (öb-ta) ($p<0.001$) ve BOP ($p=0.003$) değerlerinde izlenmiştir (Tablo 34). Üreyen bakteriler yönünden yapılan karşılaştırmalar sonucunda ise istatistiksel olarak anlamlı fark sadece MDP P.g. kolonizasyonunda izlenmiştir ($p<0.017$). KOAH hastalarının MDP örneklerinde P.g. kolonizasyonu periodontal açıdan sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur (Şekil 22).

Sigara içen periodontal açıdan sağlıklı bireyler içerisinde KOAH öyküsüne göre klinik indeksler yönünden yapılan karşılaştırmalar sonucunda; sadece tüm ağız KAD değerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 35). Üreyen bakteriler yönünden yapılan karşılaştırmalar sonucunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.017$) (Şekil 23).

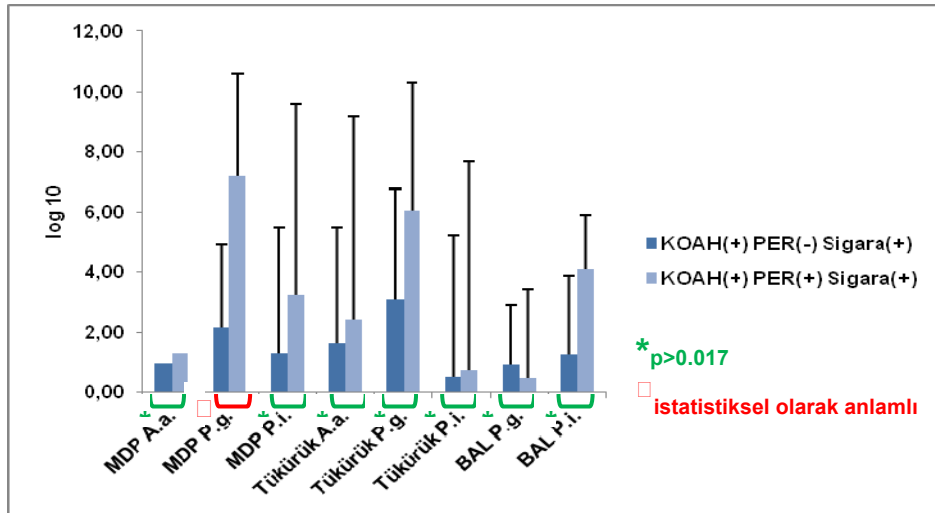
Sigara içen periodontitis hastaları içerisinde KOAH öyküsüne göre klinik indeksler yönünden yapılan karşılaştırmalar sonucunda; tüm ağız CD ve GI seviyeleri hariç tüm klinik parametreler KOAH hastalarında (KOAH(+))PER(+))Sigara(+)) sağlıklı bireylere (KOAH(-))PER(+))Sigara(+)) göre daha yüksek bulunmuştur, fakat bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.025$) (Tablo 36). Üreyen bakteriler yönünden yapılan karşılaştırmalar sonucunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.017$) (Şekil 24).

Tablo 34: KOAH olan bireyler içerisinde periodontitis öyküsüne göre klinik indeksler yönünden yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	Periodontitis	Ortalama	Std.Sapma	*p-değeri
Plak indeks	PER (-)	1.60	0.79	0.370
	PER(+)	1.90	0.86	
Gingival indeks	PER (-)	1.02	0.76	0.202
	PER(+)	1.42	0.81	
Cep Derinliği (tüm ağız)	PER (-)	2.13	0.14	<0.001 [□]
	PER(+)	3.21	0.88	
Cep Derinliği (örnek bölgesi)	PER (-)	2.59	0.58	<0.001 [□]
	PER(+)	6.54	1.04	
Klinik Ataşman Düzeyi (tüm ağız)	PER (-)	2.53	0.69	<0.001 [□]
	PER(+)	4.32	1.58	
Klinik Ataşman Düzeyi (örnek bölgesi)	PER (-)	2.65	0.57	<0.001 [□]
	PER(+)	7.27	1.23	
Sondlamada kanama (%)	PER (-)	22.94	28.14	0.003 [□]
	PER (+)	22.94	28.14	

Std. sapma: standart sapma

* Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0.025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. [□] İstatistiksel olarak anlamlı



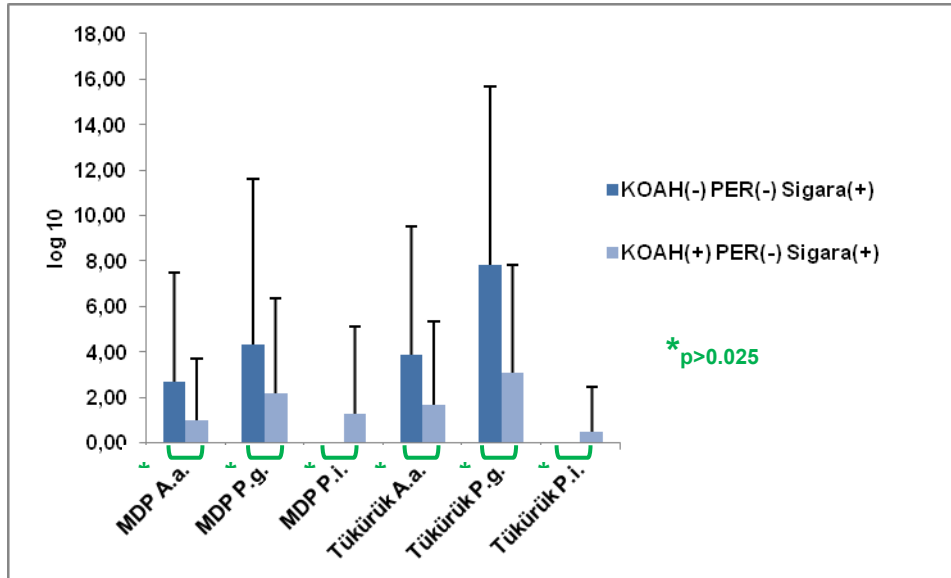
Şekil 22: KOAH hastaları içerisinde periodontitis varlığına göre üreyen bakteriler yönünden yapılan karşılaştırmalar (Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0.017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.)

Tablo 35: Sigara içen ve periodontal açıdan sağlıklı olan bireyler içerisinde KOAH öyküsüne göre klinik indeksler yönünden yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	KOAH	Ortalama	Std.Sapma	*p-değeri
Plak indeks	KOAH (-)	1.05	0.26	0,044
	KOAH (+)	1.60	0.79	
Gingival indeks	KOAH (-)	1.08	0.32	0,576
	KOAH (+)	1.02	0.76	
Cep Derinliği (tüm ağız)	KOAH (-)	1.92	0.36	0,069
	KOAH (+)	2.13	0.14	
Cep Derinliği (örnek bölgesi)	KOAH (-)	2.33	0.62	0,216
	KOAH (+)	2.59	0.58	
Klinik Ataşman Düzeyi (tüm ağız)	KOAH (-)	1.92	0.36	<0,001 [□]
	KOAH (+)	2.53	0.69	
Klinik Ataşman Düzeyi (örnek bölgesi)	KOAH (-)	2.33	0.62	0,132
	KOAH (+)	2.65	0.57	
Sondlamada kanama (%)	KOAH (-)	15.27	15.58	0,710
	KOAH (+)	22.94	28.14	

Std. sapma: standart sapma

* Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0.025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. [□] İstatistiksel olarak anlamlı



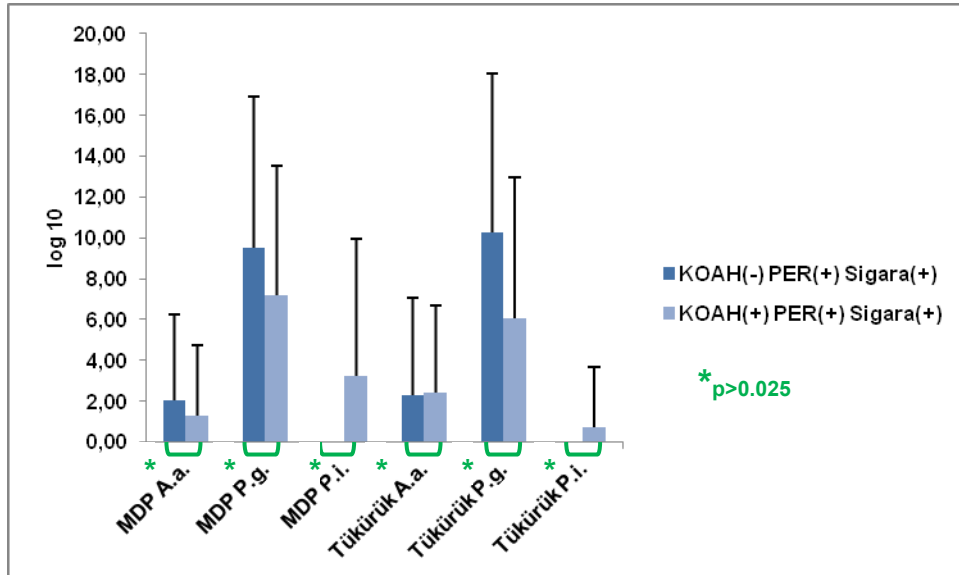
Şekil 23: Sigara içen periodontal açıdan sağlıklı bireyler içerisinde KOAH öyküsüne göre üreyen bakteriler yönünden yapılan karşılaştırmalar (Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0.025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.)

Tablo 36: Sigara içen ve periodontitis olan bireyler içerisinde KOAH öyküsüne göre klinik indeksler yönünden yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	KOAH	Ortalama	Std.Sapma	*p-değeri
Plak indeks	KOAH (-)	1.50	0.53	0.126
	KOAH (+)	1.90	0.86	
Gingival indeks	KOAH (-)	1.54	0.67	0.744
	KOAH (+)	1.42	0.81	
Cep Derinliği (tüm ağız)	KOAH (-)	3.36	1.00	0.624
	KOAH (+)	3.21	0.88	
Cep Derinliği (örnek bölgesi)	KOAH (-)	6.80	1.26	0.512
	KOAH (+)	6.54	1.04	
Klinik Ataşman Düzeyi (tüm ağız)	KOAH (-)	3.38	0.91	0.061
	KOAH (+)	4.32	1.58	
Klinik Ataşman Düzeyi (örnek bölgesi)	KOAH (-)	7.00	1.51	0.567
	KOAH (+)	7.27	1.23	
Sondlamada kanama (%)	KOAH (-)	52.40	34.29	0.461
	KOAH (+)	62.33	37.56	

Std. sapma: standart sapma

* Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0.025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 24: Sigara içen periodontitis hastaları içerisinde KOAH öyküsüne göre üreyen bakteriler yönünden yapılan karşılaştırmalar (Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0.025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.)

KOAH grubu içerisinde periodontitis olan (KOAH(+))PER(+))Sigara(+)) ve olmayan bireyler (KOAH(+))PER(-) Sigara(+)) arasında BAL P.gingivalis ve P.intermedia kolonizasyon ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0.569$ ve $p=0.052$).

Oral hijyen durumu (plak indeks) ve periodontal hastalık belirteçlerinin KOAH üzerine etkisi lojistik regresyon analizi ile incelenmiş; söz konusu faktörlerden sadece plak indeks ($p=0.00$) ve tüm ağız klinik ataşman düzeylerinin ($p=0.008$) artması ile KOAH görülme sıklığı arasında bir ilişki tespit edilmiştir. Diğer belirteçlerin hiçbirinin etkili olmadığı görülmüştür ($p>0.05$) (Tablo 37).

Tablo 37: Oral hijyen durumu (plak indeks) ve periodontal hastalık belirteçlerinin KOAH üzerine etkisi

	KOAH	N	Ortalama	Std. sapma	p değeri	Odds oranı	%95 güven aralığı	
							Alt sınır	Üst sınır
Plak indeks	Yok	59	1.05	0.52	0.00	4.81	2.17	10.65
	Var	32	1.74	0.82				
Gingival indeks	Yok	59	1.02	0.63	0.22	1.47	0.78	2.75
	Var	32	1.20	0.79				
Cep derinliği (tüm ağız)	Yok	59	2.48	0.92	0.44	1.20	0.74	1.94
	Var	32	2.63	0.81				
Cep derinliği (örnek bölgesi)	Yok	59	4.37	2.54	0.89	1.01	0.84	1.21
	Var	32	4.44	2.16				
Klinik ataşman düzeyi (tüm ağız)	Yok	59	2.58	0.97	0.008	1.75	1.16	2.66
	Var	32	3.36	1.48				
Klinik ataşman düzeyi (örnek bölgesi)	Yok	59	4.65	2.89	0.78	1.02	0.87	1.19
	Var	32	4.81	2.51				
Sondlamada kanama (%)	Yok	59	31.11	28.15	0.14	1.01	0.99	1.02
	Var	32	41.40	38.00				

Yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında ise daha önce anlamlı etkileri görülen plak indeks ve tüm ağız klinik ataşman düzeylerinin önemliliği ortadan kaybolmuştur (Tablo 38).

Tablo 38: Oral hijyen durumu (plak indeksi) ve periodontal hastalık belirteçlerinin KOAH üzerine yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldıktan sonraki etkisi

		%95 güven aralığı		
	Odds oranı	Alt sınır	Üst sınır	p değeri
Cinsiyet	1.59	0.32	7.90	0.568
Yaş	1.10	1.03	1.18	0.005
Plak indeksi	2.35	0.81	6.77	0.112
Klinik ataşman düzeyi (Tüm ağız)	1.08	0.56	2.07	0.811

KOAH evreleri esas alınarak yapılan karşılaştırmalarda; KOAH Evre I ve II hastaları birlikte değerlendirilmiş, KOAH Evre III ve sigara içen sistemik sağlıklı bireylerle (Kontrol) karşılaştırılmışlardır.

Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden yapılan karşılaştırma sonucunda; kontrol ve Evre I-II gruplarına göre Evre III grubunda yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$ ve $p=0.024$) (Tablo 39).

Tablo 39: Kontrol, Evre-II ve Evre III hastaları yaş ortalamaları karşılaştırmaları

	N	Ortalama	Std. sapma	minimum	maksimum
Kontrol	30	42.30 ^a	11.12	18.00	59.00
Evre I-II	18	49.55 ^b	10.66	33.00	76.00
Evre III	14	59.50 ^{a,b}	7.61	40.00	68.00

ANOVA, Post Hoc Test; Std. sapma: standart sapma; Std. hata: standart hata

a: Kontrol ve evre III hastaları arasında yaş ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.00).

b: Evre I-II ve evre III hastaları arasında yaş ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.024).

Kontrol grubundan Evre III grubuna doğru gidildikçe erkeklerin oranının kümülatif olarak arttığı; kadınların oranının kümülatif olarak azalmakta olduğu bulgulanmıştır (p=0.005) (Tablo 40).

Tablo 40: Kontrol, Evre-II ve Evre III hastaları arasında cinsiyet yönünden yapılan karşılaştırmalar

		Kontrol	Evre I-II	Evre III
Kadın	N	13	5	1
	%	%43.3	%27.8	%7.1
Erkek	N	17	13	13
	%	%56.7	%72.2	%92.9

Gruplar klinik indeksler yönünden değerlendirildiğinde; sadece plak indeks ve tüm ağız klinik ataşman düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulgulanmıştır (p<0.05). Plak indeks açısından sadece kontrol ile Evre III grupları arasında fark olduğu; Evre III grubunun plak indeks ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı daha

yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0.004$). Kontrol ile Evre I-II ve Evre I-II ile Evre III grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.07$ ve $p=0.25$). Tüm ağız klinik ataşman düzeyi açısından sadece kontrol ile Evre III grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup, Evre III grubunun klinik ataşman düzeyi daha yüksek bulunmuştur ($p=0.004$). Kontrol ile Evre I-II arasında ve Evre I-II ile Evre III grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0.10$ ve $p=0.18$) (Tablo 41).

Tablo 41: Kontrol, Evre I-II ve Evre III hastaları arasında klinik indeksler yönünden yapılan karşılaştırmalar

		N	Ortalama	Std. sapma
Plak İndeks	<i>Kontrol^a</i>	30	1.27	0.47
	<i>Evre I-II</i>	18	1.58	0.84
	<i>Evre III^a</i>	14	1.94	0.77
Gingival İndeks	<i>Kontrol</i>	30	1.31	0.56
	<i>Evre I-II</i>	18	1.07	0.76
	<i>Evre III</i>	14	1.38	0.82
Cep derinliği (tüm ağız)	<i>Kontrol</i>	30	2.64	1.03
	<i>Evre I-II</i>	18	2.48	0.65
	<i>Evre III</i>	14	2.81	0.97
Cep derinliği (örnek bölgesi)	<i>Kontrol</i>	30	4.56	2.47
	<i>Evre I-II</i>	18	4.07	1.91
	<i>Evre III</i>	14	4.91	2.43
Klinik ataşman düzeyi (Tüm ağız)	<i>Kontrol^b</i>	30	2.65	1.00
	<i>Evre I-II</i>	18	2.92	0.83
	<i>Evre III^b</i>	14	3.94	1.92
Klinik ataşman düzeyi (Örnek bölgesi)	<i>Kontrol</i>	30	4.66	2.63
	<i>Evre I-II</i>	18	4.23	2.03
	<i>Evre III</i>	14	5.56	2.94
Sondlamada kanama (%)	<i>Kontrol</i>	30	33.83	32.27
	<i>Evre I-II</i>	18	34.16	33.40
	<i>Evre III</i>	14	50.71	42.66

Kruskal Wallis test; Std sapma: standart sapma

a: Kontrol grubunda plak indeks Evre III grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulunmuştur. ($p=0.004$).

b: Kontrol grubunda tüm ağız klinik ataşman düzeyi Evre III grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulunmuştur. ($p=0.004$).

Bir sonraki aşamada yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında plak indeks ve tüm ağız klinik ataşman düzeyi skorlarının **Kontrol grubu ile Evre I-II gruplarını ayırt edip etmediği** lojistik regresyon analizi ile incelenmiş; grupları ayırt etmede söz konusu faktörlerin hiçbirinin etkili olmadığı görülmüştür ($p>0.05$) (Tablo 42).

Tablo 42: Kontrol ve Evrel-II hastaları arasında yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldıktan sonraki karşılaştırmalar

		%95 güven aralığı		
	Odds oranı	Alt sınır	Üst sınır	p değeri
Cinsiyet	2.09	0.43	10.02	0.35
Yaş	1.06	0.99	1.14	0.06
Plak indeks	1.50	0.53	4.28	0.44
Klinik ataşman düzeyi (Tüm ağız)	0.90	0.41	1.98	0.81

Benzer şekilde yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında plak indeks ve tüm ağız klinik ataşman düzeyi skorlarının **Kontrol grubu ile Evre III gruplarını ayırt edip etmediği** lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında plak indeks arttıkça KOAH Evre III olma ihtimalinin de anlamlı olarak artmaya devam ettiği görülmüştür ($p=0.05$). Tüm ağız klinik ataşman seviyesinin ise diğer faktörlerin devreye girmesiyle daha önce anlamlı bulunan etkisinin ortadan kaybolduğu tespit edilmiştir ($p>0.05$) (Tablo 43).

Tablo 43: Kontrol ve Evre III hastaları arasında yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldıktan sonraki karşılaştırmalar

		%95 güven aralığı		
	Odds oranı	Alt sınır	Üst sınır	p değeri
Cinsiyet	8.91	0.00	1190626	0.71
Yaş	1.59	1.07	2.37	0.02
Plak indeks	151.15	1.00	22759.492	0.05
Klinik ataşman düzeyi (Tüm ağız)	1.15	0.42	3.14	0.78

Gruplar mikroorganizma kolonizasyonu yönünden değerlendirildiğinde; MDP *P.intermedia* ve tükürük *P.gingivalis* logaritmik ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0.029$ ve $p=0.019$). MDP *P.intermedia* yönünden kontrol grubuna göre Evre III hastalarında logaritmik ortalama değer daha yüksek bulunurken ($p=0.022$), tükürük *P.gingivalis* yönünden kontrol grubuna göre Evre III hastalarında ortalama değer daha düşük olarak bulgulanmıştır ($p=0.015$) (Tablo 44).

BAL *P. gingivalis* ve *P.intermedia* kolonizasyonu ortalama değerleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark izlenmemiştir ($p=0.644$ ve $p=0.386$). Hiçbir BAL örneğinde *A.actinomycetemcomitans* kolonizasyonu görülmediği için bu bakteri ile ilgili istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Tablo 44: Kontrol, Evre I-II ve Evre III hastaları arasında bakteri kolonizasyonları ortalamaları yönünden yapılan karşılaştırmalar

		N	Ortalama	Std. sapma
MDP <i>A.actinomycetemcomitans</i>	Kontrol	30	2.36	4.45
	Evre I-II	18	1.99	3.89
	Evre III	14	0.00	0.00
MDP <i>P.gingivalis</i>	Kontrol	30	6.90	7.70
	Evre I-II	18	5.14	5.53
	Evre III	14	3.71	6.29
MDP <i>P.intermedia</i>	Kontrol ^a	30	0.00	0.00
	Evre I-II	18	1.22	3.71
	Evre III ^a	14	3.44	6.96
Tükürük <i>A.actinomycetemcomitans</i>	Kontrol	30	3.05	5.21
	Evre I-II	18	2.82	4.63
	Evre III	14	1.05	2.68
Tükürük <i>P.gingivalis</i>	Kontrol ^b	30	9.05	7.80
	Evre I-II	18	6.05	6.14
	Evre III ^b	14	2.63	5.38
Tükürük <i>P.intermedia</i>	Kontrol	30	0.00	0.00
	Evre I-II	18	1.13	3.25
	Evre III	14	0.00	0.00

One Way Anova test, Posthoc test; Std sapma: standart sapma

a: Evre III hastalarında MDP *P.intermedia* logaritmik ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur (p=0.022).

b: Evre III hastalarında tükürük *P.gingivalis* logaritmik ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulunmuştur. (p=0.015).

KOAH(+) PER(+) Sigara(+) grubu ve KOAH(+) PER(-) Sigara(+) grubu klinik indeksler ve bakteri sayıları ile klinik özellikler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri incelendiğinde ise FEV1/FVC ile PI ve sigara paket-yılı ile tükürük *A. actinomycetemcomitans* kolonizasyonu arasında negatif korelasyon; FEV1%beklenen ile *P. gingivalis* 'in tükürük kolonizasyonu arasında pozitif korelasyon izlenmiştir.

5. TARTIŞMA

KOAH, dünyada 4. ölüm nedeni olarak belirlenmiş kronik hava akım kısıtlanması ile karakterize tedavi edilebilir ve önlenabilir bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.³⁰ Ülkemizde, yaklaşık 2.5- 3 milyon KOAH hastasının bulunduğu ve KOAH' ın tüm ölümler içerisinde 3. ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir.²²⁵ KOAH olgularında semptomlar henüz ortaya çıkmadan, enflamasyon ve hava yolu hasarı başlamaktadır. KOAH akut ataklarında ise, var olan enflamasyon daha da artmaktadır. Atak; nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansında artış olarak tanımlanır.^{234,}
²⁹⁴ KOAH atağı birçok nedene bağlı olabilir. Hastaların takip ve tedavilerinin etkili olması için atakların nedenini bilmek çok önemlidir. Olguların yarısından çoğunda atağın nedeni trakeobronşiyal ağacın infeksiyonudur ve genellikle de etken bakterilerdir. Ancak şiddetli atakların yaklaşık 1/3'ünde neden saptanamamaktadır.²³⁶

KOAH risk faktörlerinin belirlenmesinin, bu hastalıktan korunmada ve etkin tedavi planlamalarının geliştirilmesinde etkili olabileceği rapor edilmiştir.³⁴ Periodontal hastalıkların ve zayıf oral hijyenin KOAH' ın ilerleyişi ve akut atakları için bir risk faktörü olabileceğini öne süren kesitsel, epidemiyolojik çalışmalar bulunmaktadır.^{34, 38-40, 224}

Hayes ve arkadaşları²⁹ başlangıçta sistemik sağlıklı olan 1231 erkek bireyi 25 yıl izledikleri çalışmalarında; radyografik alveoler kemik kaybının solunum yolu hastalığı gelişim riskini arttırdığını ve bu kaybın KOAH için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceğini rapor etmişlerdir.

Zhou ve arkadaşları⁴¹; 306 KOAH hastasını, hayat kalitesi (St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) indeksi ile) ve periodontal

sağlık (plak indeks ve diş kaybı değerlendirilmiştir) yönünden değerlendirdikleri çalışmalarında daha zayıf periodontal sağlığa sahip bireylerin SGRQ indeks değerlerini periodontal açıdan sağlıklı bireylere nazaran daha düşük bulmuşlardır. Bu veri ışığında KOAH hastalarına verilecek dental tedavinin bu hastaların hayat kalitelerini olumlu yönde etkileyebileceğini rapor etmişlerdir.

Sharma ve arkadaşları⁴⁰ akut solunum yolu hastalığı şikayeti (pnömoni, akut bronşit, akciğer apsesi ve KOAH akut atağı) ile hastaneye yatmış 100 hasta (deney grubu) ve solunum yolu hastalığı açısından sağlıklı 100 bireyi (kontrol grubu) karşılaştırdıkları çalışmalarında PI, GI, CD ve KAD seviyelerini değerlendirmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda GI, PI, CD ve KAD deney grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek rapor edilmiştir.

Scannapieco ve arkadaşları²²⁴ çalışmalarında, 1971-1975 yılları arasında yapılan ve 23.808 bireyin dahil edildiği 'National Health and Nutrition Examination Survey I (NHANES I)' verilerini respiratuvar hastalık-periodontal hastalık ilişkisi yönünden değerlendirdiklerinde, 386 bireyde solunum yolu hastalığı şüphesi tespit edilmiştir. Çalışma bünyesinde akut solunum yolu hastalıkları; akut üst solunum yolu hastalıkları, pnömoni, akut bronşit ve grip ve kronik solunum yolu hastalıkları; kronik bronşit, amfizem ve KOAH olarak belirtilmiştir. Değerlendirilen oral parametreler ise doğal diş sayısı, çürük diş sayısı, supragingival diştaşı miktarı ve oral hijyen indeksidir (OHI). Araştırmacılar gingivitis ile akut solunum yolu hastalıkları arasında herhangi bir korelasyon tespit etmemişlerdir. Bununla birlikte sigara içmeyen kronik solunum yolu hastalıklarına sahip bireylerde sistemik sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, daha fazla diştaşı, daha zayıf oral hijyen, daha az sayıda doğal diş ve daha fazla çürük diş sayısı bulgulamışlardır. Maksimum OHI skoruna sahip bireylerde kronik solunum

yolu hastalıkları gelişme oranının OHI skoru 0 olanlara göre 4.5 kat daha fazla olduğu bulgulanmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre; sigara ve zayıf oral hijyenin kronik solunum yolu hastalıkları için istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri olarak kabul edilebileceği rapor edilmiştir.

Yine aynı grubun yürüttüğü bir diğer çalışmada; bu kez 1988-1994 yılları arasında 13.792 hastanın genel sağlık ve beslenme durumlarının değerlendirildiği NHANES III çalışması verileri değerlendirilmiş ve anamnezlerinde KOAH hikayesi olan bireylerde sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında daha fazla ataşman kaybı olduğu ve başlangıçta sistemik sağlıklı olan bireyler arasında, daha fazla ataşman kaybı izlenen kişilerde KOAH görülme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada akciğer fonksiyonları ile periodontal veriler arasındaki olası ilişki de değerlendirilmiş, sadece ataşman kaybı ile ilişki bulunmuştur. Ataşman kaybı artarken akciğer fonksiyonlarında azalma izlenmiştir. Çalışmanın sonucunda, zayıf oral hijyen ve periodontal hastalıkların tek başlarına KOAH oluşumuna ve/veya hastalığın ilerlemesine neden olamayacağı, fakat diğer belirlenmiş risk faktörleri (yaş, cinsiyet, eğitim, alkol alışkanlığı, dental hikaye ve diabetes hikayesi) ile birlikte hareket ederek KOAH ilerleyişi ve/veya akut ataklarında etkin olabilecekleri bildirilmiştir.³⁴

Garcia ve arkadaşları³⁹ KOAH ile periodontal sağlık arasındaki potansiyel ilişkiyi değerlendirdikleri sistematik derlemelerinde bu iki durum arasında istatistiksel olarak anlamlı epidemiyolojik bir ilişki rapor etmişlerdir. Bununla birlikte gözlem sonucuna sigara ve diğer yardımcı risk faktörlerinin de etkisinin olabileceğini bulgulamışlardır. Periodontal sağlık durumu ile KOAH riski arasındaki nedensel ilişkiyi değerlendiren ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu bildirmişlerdir.

Sekiz yüz altmış bireyin 3 yıl süre ile izlendiği 'Health, Aging and Body Composition (Health ABC)' çalışması verilerine göre sigara içip bırakmış bireylerin plak indeks, gingival indeks, cep derinliği ve ataşman kaybı skorları hiç sigara içmemiş bireylere ve sistemik sağlıklı bireylere göre daha kötü bulunmuştur. Bu çalışmanın bulguları ışığında araştırmacılar periodontal hastalıklar ile sigara içip bırakmış KOAH hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki rapor etmişlerdir.³⁸

Literatürde, KOAH' lı bireylerde MDP' nin farklı yollarla alt solunum yolunda enfeksiyon geliştirebileceği öne sürülmüştür. MDP ile solunum yolu hastalıkları arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik olarak tanımlanmış mekanizmalardan biri; MDP kaynaklı oral bakteriler ile birlikte periodontal hastalık nedeniyle artmış hidrolitik enzimler ve sitokinler gibi enflamatuvar komponentlerin tükürüğe dökülmesi ve bu tükürüğün aspirasyonu sonucunda alt solunum yolunda direkt ve indirekt olarak enfeksiyon oluşabileceğidir.³⁵ Bir diğer mekanizma da; MDP' nin zayıf oral hijyene sahip ve periodontal hastalığı olan bireylerde solunumsal patojenler için uygun bir tutunma ve kolonizasyon alanı olabileceği, bu sayede artmış solunum yolu patojen kolonizasyonunun tükürüğe dökülerek aspirasyon yolu ile alt solunum yolunda akut enfeksiyonu uyurabileceğidir.²²⁴

Uzun yıllardır tükürüğün bireyleri hasta edebilecek oranda patojenik mikroorganizma içerdiği bilinmektedir.^{180, 296} Bu durum için klasik örnek Epstein-Barr virüsün neden olduğu enfeksiyöz mononükleöz öpücük hastalığıdır. Tüberküloz basilinin de tükürük yoluyla bulaştığı bilinmektedir.¹⁸⁰ Özellikle akut bronşit ve KOAH akut atakları ile direkt ilişkisi gösterilmiş *Haemophilus influenzae'* nin alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların balgamlarında 10^3 - 10^8 /ml gibi miktarlara ulaşabildiği bildirilmiştir.²⁹⁷ Benzer olarak solunum yolu hastalıkları için

potansiyel patojen olarak kabul edilen *Staphylococcus* türleri ile *Pseudomonas aeruginosa* da tükürükten izole edilmiş diğer bakterilerdir.²⁹⁸⁻³⁰⁰

Mojon ve arkadaşları²⁴⁰ çalışmalarında zayıf oral hijyen (yüksek plak skoru) ile dental acil durumların immün sistemi zayıf bireylerde solunum yolu hastalıkları için risk teşkil ettiğini belirtmişlerdir.

Lindemann ve arkadaşları²⁹⁸ 20 kistik fibrozis ve 20 sağlıklı bireyin dental plak örneklerini değerlendirdikleri çalışmalarında *Pseudomonas aeruginosa*' yı sadece kistik fibrozis hastalarının dil, bukkal mukoza ve tükürük örneklerinde izole etmişlerdir.

Yoğun bakımda yatan KOAH hastalarının değerlendirildiği çalışmalarda dental plak örneklerinde *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* gibi Gr(-) solunumsal patojenleri özellikle yoğun bakımda gelişen nozokomiyal enfeksiyon (hastane enfeksiyonu) ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda yetersiz dental plak kontrolü ve KOAH varlığının nozokomiyal enfeksiyon için bir risk faktörü olabileceği rapor edilmiştir.²⁴¹⁻²⁴³

Sumi ve arkadaşları²⁴⁴ total protez kullanan total dişsiz hastalarda yaptıkları çalışmalarında bu hastaların faringiyal mukozalarında ve protez yüzeylerinde *Streptococcus*, *candida* ve *neisseria* türleri izole etmişlerdir. Bu sonuç da yetersiz oral hijyene sahip bireylerde protez yüzeyindeki plağın özellikle farinkse oranla daha stabil bir kaynak olabileceğini göstermiştir.

Imсанд ve arkadaşları³⁰¹ 20 bronkopnömoni hastasının BAL sıvısını oral hijyen, çürük ve periodontal hastalık açısından mikrobiyolojik olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, total dişsiz hastaların BAL sıvılarında artmış oranda *S.aureus*, *P.aeruginosa*, dişli bireylerde ise artmış oranda *Veilonella* suşları, *P.aeruginosa* ve *S.aureus* izole etmişlerdir. Bu sonuç da Sumi ve arkadaşlarının²⁴⁴ çalışmalarının sonucunu destekler niteliktedir. Bu çalışmaların sonucunda, protez ve periodontitis ile ilişkili dental plağın solunumsal patojenler için kaynak görevi görebileceği ve bu patojenlerin aspirasyonunun aspirasyon pnömoni gelişiminde etkili olabileceği bildirilmiştir.

Özellikle zayıf oral hijyene ve periodontal hastalığa sahip bireylerde, MDP içeriğindeki oral bakterilerin ve ürünlerinin tükürüğe dökülmesi ve bu tükürüğün aspirasyonu sonucunda KOAH akut atağı, akciğer enflamasyonu ve pnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarının gelişebileceği düşünülmektedir.³⁵ Nelson ve arkadaşları²⁴⁹ yaptıkları deneysel çalışmalarında fareleri intratrakeal olarak *P.gingivalis* ile enfekte etmişlerdir. Histopatolojik incelemede hayvanların %37'sinde akut, şiddetli ve nekrotizan pnömoni ve pulmoner apseler bulgulamışlardır. Bu sonuç da *P.gingivalis*'in akciğer enflamasyonu, pnömoni ve akciğer apseleri gelişiminde etkili olabildiğini destekler niteliktedir. Terpenning ve arkadaşları²⁵⁰ oral ve dental faktörlerin (periodontal hastalık, dental plak ve tükürükteki periodonto-patojen bakteri kolonizasyonu, çürük diş sayısı) aspirasyon pnömonisi gelişimi için bir risk faktörü olabileceğini rapor etmişlerdir.

Brook ve arkadaşları²⁴⁸ 197 amfizem hastasını değerlendirdikleri retrospektif çalışmalarında oral anaerobik bakteriler (*Prevotella*, *Porphyromonas* ve *Fusobacterium* türleri) ile predominant solunumsal aerob (*Streptococcus pneumonia*, *Staphylococcus aureus*,

Haemophilus influenza ve *Escherichia coli*) bakterileri aspirasyon pnömonisi ile ilişkili bulmuşlardır.

Eikenella corrodens normal erişkin oral florasının bir üyesidir. Araştırmacılar bu bakterinin özellikle immün sistemi baskılanmış bireylerde pnömoni ve akciğer apseleri gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir²⁵¹.

Yaptığımız literatür taramasında MDP içeriğindeki oral mikroorganizmalar ile KOAH akut atağı arasındaki ilişkiyi mikrobiyolojik olarak değerlendiren herhangi bir klinik çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, akut atak dönemindeki periodontitisli KOAH' lı bireylerin subgingival MDP, tükürük ve BAL örneklerindeki *A. actinomycetemcomitans*, *P.gingivalis* ve *P.intermedia* seviyelerinin aynı yaş grubundaki sistemik ve oral sağlıklı bireylerle karşılaştırılması ve bu bulguların periodontal ve sistemik klinik parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yaşın ilerlemesiyle birlikte bireylerin periodontal hastalık etkenlerine daha fazla maruz kaldığı ve periodontal hastalık prevalansı ve şiddetinin yaşla birlikte arttığı rapor edilmiştir.⁵¹ Çalışmamızda da bu veriyi destekler nitelikte sistemik sağlıklı katılımcılar arasında periodontitis olan hastaların yaş ortalamaları periodontal açıdan sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur. GOLD' un 2010 yılı raporunda 28 ülkede 1990-2000 yılları arasındaki çalışmaların meta analizi yapılmış ve KOAH prevalansının 40 yaş ve üstü bireyler arasında daha fazla olduğu bildirilmiştir.³⁰ Çalışmamızda bu veri ile uyumlu olarak periodontal açıdan sağlıklı katılımcılar arasında KOAH' lı bireyler istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek yaş ortalamasına sahip

bulunurken, KOAH hastaları arasında yapılan değerlendirme sonucunda periodontitisli bireyler ile sağlıklı bireyler arasındaki yaş ortalamasının benzer olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda KOAH gruplarını oluşturan bireyler içerisinde erkek hasta sayısının kadınlara oranla daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu durum GOLD' un 2010 yılındaki KOAH prevalansı verileri ile uyumludur.³⁰ Buna karşın literatürde bazı çalışmalarda KOAH kadınlar arasında erkeklere oranla daha yüksek oranda bulgulanmıştır.^{34, 42, 283} KOAH genellikle yaşlıların ve sigara içen erkeklerin hastalığı olarak bilinmektedir.³⁰² Bununla birlikte ABD'de 2000 yılında KOAH nedeniyle ölen kadın sayısının ilk kez erkeklerin sayısını geçtiği bulgulanmış; bu durumun sigara kullanımının kadınlar arasında yaygınlaşmasına ve kadınların erkeklere oranla daha uzun yaşamalarına bağlı olabileceği bildirilmiştir.³⁰³ Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde ise KOAH nedeniyle ölümlerin günümüzde de erkekler arasında daha fazla olduğu belirlenmiştir.^{225, 302}

Sigaranın periodontal hastalıklar²⁶²⁻²⁶⁴ ve KOAH²⁵⁷⁻²⁶¹ için ortak risk faktörü olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Çalışmamızdaki KOAH' lı bireylerin tümü sigara kullanmaktaydı, sigara kullanan ve kullanmayan sistemik sağlıklı bireylerin de dahil edilmesiyle, sigaranın olumsuz etkisinden bağımsız olarak, periodontitis ile KOAH akut atağı arasındaki olası ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bireylerin sigara içme alışkanlıkları sigara paket-yılı hesaplanarak değerlendirilmiş, standardizasyonun sağlanabilmesi için günde en az bir paket sigara kullanan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Paket-yılı bir bireyin yaşam boyu ne kadar sigara içtiğini gösteren bir ölçümdür. Bu ölçüm son yıllarda sigara ile ilişkili hastalıklar için risk altındaki bireylerin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı en düşük

sigara paket yıl değeri sistemik ve periodontal açıdan sağlıklı sigara içen grupta (KOA(-)PER(-)Sigara(+)) tespit edilmiştir. Sistemik sağlıklı periodontitis ile KOAH grupları arasında ise istatistiksel anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Bu bulgu Hyman ve arkadaşlarının²⁸³ sonuçlarını destekler niteliktedir. Hyman ve arkadaşları²⁸³ sigaranın her iki hastalık için de kofaktör olarak rol oynayabileceğini bildirmişlerdir.

Nefes darlığında, balgam miktarında ve öksürükte artma gibi KOAH akut atağı semptomları ile kliniğimize başvuran ve FEV1/FVC değeri %70' den küçük olarak saptanmış, FEV1 %beklenen değerine göre evrelendirmesi yapılmış, hafif akut ataktaki toplam 32 Evre I, II ve III KOAH hastası çalışmamıza dahil edilmiştir. Evre I KOAH' ın fizik muayenesi nadiren diagnostiktir ve hastalığın ileri evrelerine kadar genellikle fiziksel bulgu izlenmez. Evre I KOAH hastalarının kesin teşhisi spirometri ile konulabilmektedir.³⁰² Kamuoyunda ve sağlık personeli arasında KOAH konusunda yeterli bilincin bulunmaması ve spirometri cihazının tüm sağlık kuruluşlarında olmaması bu hastalığın erken dönemdeki tanısını güçleştirmektedir. Çalışmamıza katılan bireylerin sadece %9.4' ünün Evre I KOAH hastası olması bu verileri destekler niteliktedir.

FEV1% beklenen değeri beklendiği üzere Evre III hastalarında Evre I ve II hastalarına göre daha düşük bulunmuştur. Orta ve ileri evre akut atakta olan ve Evre IV KOAH (çok ağır KOAH) hastaları hayatı tehdit edebilen ileri derece havayolu obstruksiyonu varlığı nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır.²²⁷ Hattotuwa ve arkadaşları³⁰⁴ KOAH hastalarında BAL örneklemesinin stabil durumdaki ağır KOAH vakalarında (Evre III) bile güvenli bir şekilde gerçekleştirilebileceğini rapor ettikleri çalışmalarında, tüm katılımcılar arasında FEV1 %beklenen değerini ortalama %47.9 (%23-%75) olarak bulgulamışlardır. Bu çalışmayla uyumlu

olarak, çalışmamıza dahil edilen KOAH'lı bireylerin FEVI %beklenen değerleri ortalaması %53 (%12-%97) olarak bulunmuştur. Yine aynı grup araştırmacı, FEVI %beklenen değeri %23' den küçük olan bireylerde, %2'lik bir insidansla, hastanede tedavi gerektiren komplikasyonlar saptamışlardır.³⁰⁴ Biz bu bulgudan farklı olarak, çalışmamızda BAL uygulamasına bağlı olarak gelişen herhangi bir komplikasyona rastlamadık. Yine bizim araştırmamızdan farklı olarak Hattotuwa ve arkadaşları³⁰⁴ stabil dönemdeki KOAH hastalarını çalışmalarına dahil etmişlerdir. Biz çalışmamızda periodontitisin ve spesifik periodonto patojen mikroorganizmaların KOAH akut atağı gelişimi üzerine olası etkisini araştırdığımız için çalışmamızda hafif evre akut ataktaki hastaları değerlendirdik. Literatürde BAL uygulaması sırasında güvenli oksijen saturasyonu eşiği (istirahatte oda havası solurken) %90 olarak bildirilmiştir.^{287, 304} Orta ve ileri evre KOAH ataklarında, saturasyon değerlerinin %90' ın altına düştüğü ve solunum yetmezliği bulgularının izlenebildiği görülmektedir. Tüm bu bilgiler göz önüne alınarak, çalışmamıza hafif şiddette atakta olan (solunum yetmezliği bulgusu göstermeyen ve oksijen saturasyon değeri $\geq$ %90 olan) KOAH' lı bireyler dahil edilmiştir.

Uluslararası rehberler KOAH tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesinde bronkodilatör sonrası spirometrik ölçümlerin kullanımını önermektedirler.³⁰² GOLD 2010 yılındaki raporunda kronik havayolu kısıtlanmasının tespitinde ve KOAH ile astımın ayırıcı tanısının gerçekleştirilmesinde en iyi ve güvenilir yöntemin spirometri olduğunu bildirmiştir³⁰. Günümüzde en azından epidemiyolojik çalışmalarda bu yaklaşım altın standart haline gelmiştir³⁰². Spirometrinin sağladığı avantajlar; risk altındaki bireylerde (sigara içen bireyler) hastalık semptomları oluşmadan erken teşhis konulabilmesini sağlaması, hastalığın ilerleyişinin takip edilebilmesi, tedaviye verilen cevabın

değerlendirilebilmesi, erken prognoz tayininin gerçekleştirilerek daha uzun süre sağ kalımın sağlanmasıdır.²²⁷ Biz de çalışmamızda KOAH tanısının konmasında elektronik masa üstü spirometreden faydalandık. Bu tip spirometrelerin avantajı kullanımının hızlı ve kolay olması ve çıktı alınabilmesidir.²²⁷ GOLD'un önerdiği gibi hastalara testten önce ne şekilde derin nefes alacakları ve aldıkları nefesi en kısa ve sert şekilde nasıl verecekleri testi uygulayan hekim tarafından gösterilmiştir.²²⁷ Bu sayede teste hastaların tam uyumu sağlanmıştır. Başlamadan önce hastaların cinsiyet, yaş, boy ve ağırlık değerleri kaydedilmiş, bu sayede spirometre cihazı beklenen değerleri (FEV1% beklenen) hesaplayabilmiştir.

Oral hijyen durumunun ve periodontal sağlığın değerlendirilmesi literatürde yer aldığı gibi periodontal indeksler aracılığı ile gerçekleştirilmiştir.^{34, 38, 40, 41}

MDP ve tükürüğün oral mikroorganizmaların izole edilebileceği uygun örneklem materyalleri oldukları daha önceki çalışmalarla gösterilmiştir.^{175-177, 179, 180, 309} Biz de çalışmamızda oral floradaki *A.actinomycescomitans*, *P.gingivalis* ve *P.intermedia* kolonizasyon miktarını belirlemek amacıyla örneklem materyali olarak tükürük ve MDP' i seçtik.

Subgingival MDP örnekleme plak ve gingival indeks değerlendirmelerinin yapılmasının ardından, subgingival florayı değiştirmemek için cep derinliği ölçümü yapılmadan ve sondlamada kanama varlığı değerlendirilmeden önce elde edildi. Kontaminasyonu önlemek için bölge pamuk rulolarla tükürükten izole edildi ve supragingival plak steril bir küret yardımıyla uzaklaştırıldı.²⁹² Örneklem steril 5-6 Gracey küret ile, tek bir vertikal hareketle kök yüzeyinden yapıldı.^{198, 292} Subgingival MDP' nin örneklemeinde en sıklıkla kullanılan iki yöntem

paperpoint' ler ile örnekleme ve steril küretler ile örneklemedir.¹⁹⁸ Literatür incelemelerinde bazı çalışmalarda küret ile örneklemenin mikrobiyal ekosistemi değiştirebildiği, bu yüzden paper point ile örneklemenin daha uygun olduğu rapor edilmiş³⁰⁵, bazı çalışmalarda ise paper point' in periodontal cep içerisindeki plağın alt tabakalarına tam olarak ulaşamadığı bildirilmiştir³⁰⁶. Strom ve arkadaşları¹⁹⁸ paper point ve küret ile aldıkları subgingival MDP örneklerinde, *A. actinomycetemcomitans*, *P.gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *T.denticola* ve *T. forsythensis* kolonizasyonunu real- time PZR ile değerlendirdikleri ve bu iki yöntemi karşılaştırdıkları çalışmalarında, her iki tekniğin de benzer sonuçlar verdiğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda uyarılmamış total tükürük drenaj metodu ile toplanmıştır.²⁸⁹ Total tükürük; tüm oral sıvıların karışımı olması, bronşiyal ve nazal sekresyonları, bakteri ve bakteri ürünlerini içeriğinde bulundurması nedeniyle tercih edilmiştir.¹⁸⁰ Uyarılmış tükürük bir uyarıcı aracılığıyla toplanmaktadır, bu durumun tükürüğün pH'ını ve miktarını değiştirebileceği rapor edilmiştir¹⁷⁶, bundan dolayı çalışmamızda dışarıdan bir uyarıcı olmaksızın uyarılmamış tükürük örnekleme gerçekleştirilmiştir.

Fiberoptik bronkoskop aracılığı ile alınan BAL, son yıllarda KOAH ile ilgili yapılan çalışmalarda alt solunum yolundaki enflamasyonun ve bakteriyel kolonizasyonun belirlenmesinde kullanılan bir tekniktir.^{288, 304} BAL tekniğinin en büyük dezavantajı invaziv bir teknik olması, bu yüzden geniş popülasyonlu çalışmalarda kullanılamamasıdır, bununla birlikte şiddetli hava akım kısıtlanması olan hastalarda dahi tolere edilebildiği gösterilmiştir.^{237, 288, 304} Bu alanda uyarılmış balgam örnekleme gibi daha az invaziv olan teknikler de kullanılmaktadır.^{307, 308} Bununla birlikte balgam örneklemesinin, örnekleme sırasında yapılacak hatalara ve orofaringeal kontaminasyona açık olması nedeniyle bakteriyel enfeksiyonların KOAH

akut atağı üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda yetersiz ve yanlış sonuçlar verebileceği bildirilmiştir.²⁸⁸ Çalışmamızda oral mikroorganizmaların akut atak üzerine olan olası etkisi değerlendirildiği için BAL örnekleme tecih edilmiştir. Çalışmamızda hastaların işlemi tolere edebilmeleri için minimum sedasyon kullanılmış, öksürüğü baskılamak içinse topikal prilocaine uygulanmıştır. Fiberoptik bronkoskop nazal yolla alt solunum yoluna gönderilmiştir, bu aşamada gerçekleşebilecek farengyal kontaminasyonları engellemek için ilk porsiyon (1X30 mL NaCl) ekarte edilmiş, sonraki 4 porsiyon (3X30 mL) değerlendirme amacıyla steril kaba alınmıştır.²⁸⁸ Hattotuwa ve arkadaşları³⁰⁴ 180 mL izotonik NaCl solüsyonu hacmini güvenli olarak rapor etmişler, daha yüksek hacimlerin güvenli olup olmadığının değerlendirilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir.³⁰⁴ Bizim çalışmamızda da bu bulgu ile uyumlu olarak toplam 150 mL izotonik NaCl kullanılmıştır.

Çalışmamızda mikrobiyolojik değerlendirme Real-time PZR kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Real-time PZR bizi klasik PZR sonrası yapılması zorunlu diğer değerlendirme çalışmalarından kurtarmaktadır (jel elektroforez gibi). Bu durum doğruluğu arttırdığı gibi kontaminasyon riskini de azaltmaktadır. Klasik PZR yöntemleriyle karşılaştırıldığında Real-time PZR 10⁷ kat daha güvenilirdir. Geniş bir uygulama alanı, özgünlük ve doğru kuantifikasyon imkanı sunar.

Çalışmamızda Scannapieco ve arkadaşlarının³⁴ 2001 yılındaki çalışmalarından farklı olarak, periodontitis varlığı veya yokluğu ile akciğer fonksiyonları arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır. Scannapieco ve arkadaşları³⁴ çalışmalarında artmış klinik ataşman kaybı ile azalmış akciğer fonksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermişlerdir. NHANES III çalışması verilerinin değerlendirildiği bu

retrospektif çalışmada toplam 13.792 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Bizim çalışmamız ile bu çalışma verileri arasındaki farklılık bu yüksek çalışma popülasyonundan kaynaklanıyor olabilir. Bununla birlikte periodontal parametreler ile KOAH arasındaki ilişkiyi incelediğimizde; periodontal açıdan sağlıklı KOAH(+) olan bireylerde KOAH (-) olan bireylere nazaran istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek PI ve klinik ataşman düzeyleri saptanmıştır. Bu veri; Scannapieco ve ark.³⁴, Russell ve ark.²⁴³, Garcia ve ark.³⁹ ve Hayes ve ark.²⁹ 'nın çalışmalarının verileri ile paralellik göstermektedir. Periodontitis (+) olan katılımcılar arasında ise; KOAH(+) olan hastalarda PI ve klinik ataşman düzeyleri KOAH(-) olan bireylere göre daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Yapılan lojistik regresyon analizinin sonucunda da plak indeks ve tüm ağız klinik ataşman düzeylerinin artması ile KOAH görülme sıklığı arasında bir ilişki tespit edilmiş; yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında ise bu etkinin kaybolduğu bulgulanmıştır. Bunun nedeni KOAH (+) olan birey sayısının azlığı olabilir. Daha geniş popülasyonda yapılacak olan benzer karşılaştırmalarda zayıf oral hijyen ve klinik ataşman kaybı ile KOAH arasında daha kuvvetli bir ilişki bulgulanabileceğini düşünmekteyiz.

KOAH evreleri esas alınarak yapılan karşılaştırmalarda; çalışmamıza katılan bireylerin sadece %9.4' ünün Evre I KOAH hastası olması nedeniyle Evre I KOAH hastaları Evre II KOAH hastaları ile birlikte değerlendirilerek, Evre III KOAH hastaları ile karşılaştırılmışlardır. Yaş ve cinsiyet yönünden bireyler değerlendirildiğinde Evre III grubuna doğru gidildikçe yaş ve erkek oranının kümülatif olarak arttığı bulgulanmıştır. Bu veri literatür bilgilerini destekler niteliktedir.^{30, 225} Klinik parametreler yönünden yapılan değerlendirmede ise plak indeks değerinin artması ile KOAH Evre III olma ihtimalinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Bu veri Scannapieco ve arkadaşlarının NHANES I ve III çalışması verileri ile

uyumludur.^{34, 224} Bu bulgu zayıf oral hijyenin KOAH klinik seyri ve şiddeti üzerine olumsuz etkisi bulunduğu ve KOAH görülme riskini arttırdığı hipotezini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda KOAH hastalarının BAL örneklerinde *P.gingivalis* ve *P. intermedia* kolonizasyonu bulgulanmıştır. Bu iki bakteri periodontopatojenik bakterilerdir ve normal koşullarda solunum yolu florasında bulunmamaları gerekmektedir. Bu bulgumuz KOAH hastalarının akut ataklarında gelişen alt solunum yolu inflamasyonunda bu bakterilerin de rolü olabileceğini göstermektedir. Literatürde genel olarak protez ve periodontitis ile ilişkili mikrobiyal dental plağın solunumsal patojenler için kaynak görevi görebileceği gösterilmiş^{241-244, 298, 301}; oral bakterilerin solunum yolu hastalıkları üzerine olan potansiyel etkisini değerlendiren az sayıda çalışmada ise aspirasyon pnömoni ve akciğer apseleri ile ilişkisi bildirilmiştir²⁴⁸⁻²⁵¹. Literatürde periodontopatojen bakteriler ile KOAH akut atakları arasındaki ilişkiyi inceleyen herhangi bir araştırma bulunmaması nedeniyle çalışmamız bu ilişkiyi gösteren ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Bu bulgudan yola çıkarak bir sonraki aşamada periodontitisin KOAH (+) olan bireylerde bakterilerin MDP, tükürük ve BAL kolonizasyonu miktarı üzerine olan potansiyel etkisi incelenmiştir. Literatür bilgisi ile uyumlu olarak periodontitis(+) olan bireylerde periodontitis(-) olan bireylere göre artmış bakteri kolonizasyonu tespit edilmiş, ancak bu fark sadece *P. gingivalis*' in MDP kolonizasyonunda istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır. BAL' daki bakteri kolonizasyonuna ise periodontitis varlığının etkisi gösterilememiştir. Literatürde bu konuda yapılmış benzer çalışmanın bulunmaması nedeniyle bu verilerimizi karşılaştırma imkanı bulamadık, fakat daha fazla sayıda bireyin dahil edileceği çalışmalarda bakterilerin BAL' daki kolonizasyon miktarı ile periodontitis arasındaki bağlantının tespit edilebileceğini düşünmekteyiz.

Tüm bu bulgulardan yola çıkarak, periodontal hastalıkların ve kötü oral hijyenin KOAH akut atak şiddeti ve seyri için bir risk faktörü olarak kabul edilebileceğini düşünmekteyiz. Elde ettiğimiz bu verilerin, akut atak riski taşıyan KOAH hastaları için, ağız sağlığının ve oral hijyenin iyileştirilmesi işlemlerini de içeren daha etkin tedavi planlamalarının oluşturulması gerekliliğini gösterdiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Periodontal açıdan sağlıklı ve periodontitisli akut atak dönemindeki KOAH hastalarından alınan bronkoalveoler lavaj, tükürük ve subgingival plak örneklerindeki *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* ve *P. gingivalis* kolonizasyon miktarını karşılaştırdığımız ve bu sonuçların klinik parametrelerle ilişkisini değerlendirdiğimiz çalışmamızda:

1. Hafif derece akut atak dönemindeki KOAH (+) olan bireylerin bronkoalveolar lavaj örneklerinde *P.intermedia* ve *P.gingivalis* kolonizasyonu izlenmiştir. Bu veri bize periodontal hastalıklara spesifik bu bakterilerin aspirasyonu sonucunda KOAH akut atağı sırasında alt solunum yolunda gelişen inflamasyona katkılarının olabileceğini göstermektedir.

2. Plak indeks skoru arttıkça KOAH Evre III olma ihtimalinin yükseldiği saptanmıştır. Bu veri zayıf oral hijyenin KOAH klinik seyri ve şiddeti için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

7. ÖZET

Periodontal hastalıklar ile ilişkili oral patojenlerin bir risk faktörü olarak işlev görüp; KOAH atağı gelişimine ve hastalığın ilerleyişine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bu araştırmanın amacı hafif derece akut ataktaki KOAH hastalarının bronkoalveoler lavaj, tükürük ve mikrobiyal dental plak örneklerindeki *Agregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* ve *Porphyromonas gingivalis* seviyelerini mikrobiyolojik olarak değerlendirmek ve KOAH ile periodontal hastalıklar ve zayıf oral hijyen arasındaki potansiyel ilişkiyi araştırmaktır.

Çalışmaya katılan 91 bireyin sistemik durumu (KOAH akut atağında-sağlıklı), periodontal durumu (periodontitis-sağlıklı) ve sigara kullanımı (kullanıyor-kullanmıyor) göz önüne alınarak altı çalışma grubu oluşturuldu: KOAH(+)PER(+)Sigara(+), KOAH(+)PER(-)Sigara(+), KOAH(-)PER(+)Sigara(+), KOAH(-)PER(-)Sigara(+), KOAH(-)PER(-)Sigara(-), KOAH(-)PER(+)Sigara(-). Tüm katılımcılar periodontal açıdan değerlendirildikten sonra, tükürük ve subgingival plak örnekleri alındı. KOAH olan bireylerden ek olarak bronkoalveolar lavaj örneği alındı. Tüm örnekler Real-time Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile mikrobiyolojik olarak değerlendirildi. Veriler istatistiksel olarak Üç-Yönlü Varyans Analizi, Student's t testi, Mann Whitney U ve Spearman'ın Korelasyon testiyle değerlendirildi.

KOAH(+)PER(+)Sigara(+) grubunda tüm klinik parametreler KOAH(+)PER(-) Sigara(+) grubuna göre yüksek bulunmuş, istatistiksel olarak anlamlı fark CD (öb-ta) ($p<0.001$), KAD (öb-ta) ($p<0.001$) ve BOP ($p=0.003$) değerlerinde izlenmiştir. KOAH(+) olan bireylerin bronkoalveolar lavaj örneklerinde *P.intermedia* ve *P.gingivalis* kolonizasyonu izlenmiştir. Bu veri bize periodontal hastalıklara spesifik bu bakterilerin aspirasyonu

sonucunda KOAH akut atağı sırasında alt solunum yolunda gelişen inflamasyona katkılarının olabileceğini göstermektedir. Plak indeks skoru arttıkça KOAH Evre III olma ihtimalinin yükseldiği saptanmıştır ($p=0.05$).

Bu bulgular bize zayıf oral hijyenin ve oral bakteri aspirasyonunun, KOAH klinik seyri ve atak gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

8. SUMMARY

Periodontal disease and poor oral health can be the cause of the higher concentration of oral pathogens in saliva. These pathogens can be aspirated into the upper airway, they can be attached to the lung and airway epithelium and induce directly inflammatory response. From aspirated upper airway contents induced inflammation may play a causal role in the progression and severity of COPD exacerbation. The aim of our study was to determine the potential relationship between acute exacerbation of COPD and periodontitis by microbiologically analyses of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* and *Porphyromonas gingivalis* levels in microbial dental plaque (MDP), bronchoalveolar lavage (BAL) and saliva samples in COPD patients with mild acute exacerbation.

Ninety-one patients were recruited and divided into 6 subgroups of COPD(+)PER(+)Cigarette(+), COPD(+)PER(-) Cigarette(+), COPD(-)PER(+)Cigarette(+), COPD(-)PER(-)Cigarette(+), COPD(-)PER(-)Cigarette(-), COPD(-)PER(+)Cigarette(-). A complete periodontal and airflow limitation measures was performed and MDP, BAL and saliva samples were collected. Bacteria levels were detected by Real- time PCR. The statistical analysis was performed by Variance Analysis, Student's t test, Mann Whitney U and Spearman's Correlation tests.

All clinical parameters were higher in COPD(+)PER(+)Cigarette(+) group than COPD(+)PER(-) Cigarette(+) group, however this alteration was found statistically insignificant ($p>0.05$), except PD ($p<0.001$), CAL ($p<0.001$) ve BOP ($p=0.003$) levels. We detected *P.intermedia* ve *P.gingivalis* colonization in BAL samples. Subjects with higher plaque index (PI) scores had significantly higher risk of severe COPD than subjects with lower PI scores.

Aspiration of periodontal pathogens, fostered by poor oral hygiene and periodontitis, appears to be associated with acute exacerbations of COPD.

9. KAYNAKLAR

1. Haake SK, Nisengard RJ, Sanz M. Periodontal microbiology. Carranza's Clinical Periodontology: W.B.Saunders Company; 2002:96-112.
2. Zambon JJ. Periodontal diseases: Microbial Factors. Ann Periodontol 1996;1:879-925.
3. Consensus report. Periodontal diseases: Pathogenesis and Microbial Factors. Ann Periodontol 1996;1:926-932.
4. Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. Periodontol 2000;53:138-153.
5. Petit MD, van Steenberg TJ, Timmerman MF, de Graaff J, van der Velden U. Prevalence of periodontitis and suspected periodontal pathogens in families of adult periodontitis patients. J Clin Periodontol 1994;21:76-85.
6. Kobayashi T, Yamamoto K, Sugita N, et al. The Fc gamma receptor genotype as a severity factor for chronic periodontitis in Japanese patients. J Periodontol 2001;72:1324-1331.
7. Yasuda K, Sugita N, Kobayashi T, Yamamoto K, Yoshie H. Fc gammaRIIB gene polymorphisms in Japanese periodontitis patients. Genes Immun 2003;4:541-546.
8. Zinkernagel RM, Doherty PC. The discovery of MHC restriction. Immunol Today 1997;18:14-17.
9. Stein JM, Machulla HK, Smeets R, Lampert F, Reichert S. Human leukocyte antigen polymorphism in chronic and aggressive periodontitis among Caucasians: a meta-analysis. J Clin Periodontol 2008;35:183-192.
10. Baelum V, Scheutz F. Periodontal diseases in Africa. Periodontol 2000 2002;29:79-103.
11. Burt BA, Ismail AI, Eklund SA. Periodontal disease, tooth loss, and oral hygiene among older Americans. Community Dent Oral Epidemiol 1985;13:93-96.
12. Tanner AC, Kent R, Jr., Van Dyke T, Sonis ST, Murray LA. Clinical and other risk indicators for early periodontitis in adults. J Periodontol 2005;76:573-581.
13. Raulin LA, McPherson JC, 3rd, McQuade MJ, Hanson BS. The effect of nicotine on the attachment of human fibroblasts to glass and human root surfaces in vitro. J Periodontol 1988;59:318-325.

14. Graswinckel JE, van der Velden U, van Winkelhoff AJ, Hoek FJ, Loos BG. Plasma antibody levels in periodontitis patients and controls. *J Clin Periodontol* 2004;31:562-568.
15. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000* 1997;14:216-248.
16. Andersen P, Pedersen OF, Bach B, Bonde GJ. Serum antibodies and immunoglobulins in smokers and nonsmokers. *Clin Exp Immunol* 1982;47:467-473.
17. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol* 1996;67:1041-1049.
18. Genco RJ, Ho AW, Kopman J, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. *Ann Periodontol* 1998;3:288-302.
19. Kinane DF, Chestnutt IG. Relationship of diabetes to periodontitis. *Curr Opin Periodontol* 1997;4:29-34.
20. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:329-334.
21. Rees TD. The diabetic dental patient. *Dent Clin North Am* 1994;38:447-463.
22. Nishida N, Tanaka M, Hayashi N, et al. Determination of smoking and obesity as periodontitis risks using the classification and regression tree method. *J Periodontol* 2005;76:923-928.
23. Ritchie CS. Obesity and periodontal disease. *Periodontol 2000* 2007;44:154-163.
24. Loesche WJ, Schork A, Terpenning MS, Chen YM, Dominguez BL, Grossman N. Assessing the relationship between dental disease and coronary heart disease in elderly U.S. veterans. *J Am Dent Assoc* 1998;129:301-311.
25. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1123-1137.
26. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol* 1998;3:51-61.
27. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996;67:1103-1113.

28. Mercado F, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *J Clin Periodontol* 2000;27:267-272.
29. Hayes C, Sparrow D, Cohen M, Vokonas PS, Garcia RI. The association between alveolar bone loss and pulmonary function: the VA Dental Longitudinal Study. *Ann Periodontol* 1998;3:257-261.
30. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2010); 2010.
31. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet* 1996;348:567-572.
32. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-1613.
33. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;117:380S-385S.
34. Scannapieco FA, Ho AW. Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Periodontol* 2001;72:50-56.
35. Scannapieco FA. Role of oral bacteria in respiratory infection. *J Periodontol* 1999;70:793-802.
36. Didilescu AC, Skaug N, Marica C, Didilescu C. Respiratory pathogens in dental plaque of hospitalized patients with chronic lung diseases. *Clin Oral Investig* 2005;9:141-147.
37. El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, et al. Colonization of dental plaques: a reservoir of respiratory pathogens for hospital-acquired pneumonia in institutionalized elders. *Chest* 2004;126:1575-1582.
38. Katancik JA, Kritchevsky S, Weyant RJ, et al. Periodontitis and airway obstruction. *J Periodontol* 2005;76:2161-2167.
39. Garcia RI, Nunn ME, Vokonas PS. Epidemiologic associations between periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Periodontol* 2001;6:71-77.
40. Sharma N, Shamsuddin H. "Association Between Respiratory Disease in Hospitalized Patients and Periodontal Disease: A Cross-Sectional Study". *J Periodontol* 2011;8:1155-1160.

41. Zhou X, Wang Z, Song Y, Zhang J, Wang C. Periodontal health and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*;105:67-73.
42. Leuckfeld I, Obregon-Whittle MV, Lund MB, Geiran O, Bjortuft O, Olsen I. Severe chronic obstructive pulmonary disease: association with marginal bone loss in periodontitis. *Respir Med* 2008;102:488-494.
43. Newman HT, Fermin A. Carranza's Clinical Periodontology: W.B.Saunders Company; 2002.
44. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005;366:1809-1820.
45. Carranza FA, Haake SK. Classification and epidemiology of periodontal diseases. Carranza's Clinical Periodontology: W.B.Saunders Company; 2002.
46. Carranza FA, Haake SK. Gingival inflammation. Carranza's Clinical Periodontology: W.B.Saunders Company; 2002.
47. Amato R, Caton J, Polson A, Espeland M. Interproximal gingival inflammation related to the conversion of a bleeding to a nonbleeding state. *J Periodontol* 1986;57:63-68.
48. Flieder DE, Sun CN, Schneider BC. Chemistry of normal and inflamed human gingival tissues. *Periodontics* 1966;4:302-307.
49. Lindhe J, Schroeder HE, Page RC, Munzel-Pedrazzoli S, Hugoson A. Clinical and stereologic analysis of the course of early gingivitis in dogs. *J Periodontal Res* 1974;9:314-330.
50. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1-6.
51. Carranza FA, Haake SK. Classification of diseases and conditions affecting the periodontium. Carranza's Clinical Periodontology: W.B.Saunders Company; 2002.
52. 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.
53. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000* 1997;14:9-11.
54. Carranza FA. The periodontal pocket. Carranza's Clinical Periodontology: W.B.Saunders Company; 2002.

55. Deporter DA, ten Cate AR. Collagen resorption by periodontal ligament fibroblasts at the hard tissue-ligament interfaces of the mouse periodontium. *J Periodontol* 1980;51:429-432.
56. Schroeder HE. Quantitative parameters of early human gingival inflammation. *Arch Oral Biol* 1970;15:383-400.
57. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000* 1997;14:33-53.
58. Bowen WH. Nature of plaque. *Oral Sci Rev* 1976;9:3-21.
59. Tonetti MS, Imboden MA, Gerber L, Lang NP, Laissue J, Mueller C. Localized expression of mRNA for phagocyte-specific chemotactic cytokines in human periodontal infections. *Infect Immun* 1994;62:4005-4014.
60. Costerton JW, Lewandowski Z, DeBeer D, Caldwell D, Korber D, James G. Biofilms, the customized microniche. *J Bacteriol* 1994;176:2137-2142.
61. Moore WE, Moore LV. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol 2000* 1994;5:66-77.
62. Contreras A, Nowzari H, Slots J. Herpesviruses in periodontal pocket and gingival tissue specimens. *Oral Microbiol Immunol* 2000;15:15-18.
63. Saglie FR, Marfany A, Camargo P. Intragingival occurrence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Bacteroides gingivalis* in active destructive periodontal lesions. *J Periodontol* 1988;59:259-265.
64. Listgarten MA. Structure of the microbial flora associated with periodontal health and disease in man. A light and electron microscopic study. *J Periodontol* 1976;47:1-18.
65. Newman HN. The approximal apical border of plaque on children's teeth. 1. Morphology, structure and cell content. *J Periodontol* 1979;50:561-567.
66. Darveau RP, Tanner A, Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol 2000* 1997;14:12-32.
67. Ximenez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Comparison of the microbiota of supra- and subgingival plaque in health and periodontitis. *J Clin Periodontol* 2000;27:648-657.
68. Kuboniwa M, Lamont RJ. Subgingival biofilm formation. *Periodontol 2000*;52:38-52.

69. Marsh PD, Bradshaw DJ. Dental plaque as a biofilm. *J Ind Microbiol* 1995;15:169-175.
70. Duan Y, Fisher E, Malamud D, Golub E, Demuth DR. Calcium-binding properties of SSP-5, the *Streptococcus gordonii* M5 receptor for salivary agglutinin. *Infect Immun* 1994;62:5220-5226.
71. Gibbons RJ, Hay DI, Schlesinger DH. Delineation of a segment of adsorbed salivary acidic proline-rich proteins which promotes adhesion of *Streptococcus gordonii* to apatitic surfaces. *Infect Immun* 1991;59:2948-2954.
72. Scannapieco FA. Saliva-bacterium interactions in oral microbial ecology. *Crit Rev Oral Biol Med* 1994;5:203-248.
73. Scannapieco FA, Bergey EJ, Reddy MS, Levine MJ. Characterization of salivary alpha-amylase binding to *Streptococcus sanguis*. *Infect Immun* 1989;57:2853-2863.
74. Mergenhagen SE, Sandberg AL, Chassy BM, et al. Molecular basis of bacterial adhesion in the oral cavity. *Rev Infect Dis* 1987;9 Suppl 5:S467-474.
75. Kolenbrander PE, Andersen RN. Inhibition of coaggregation between *Fusobacterium nucleatum* and *Porphyromonas (Bacteroides) gingivalis* by lactose and related sugars. *Infect Immun* 1989;57:3204-3209.
76. Kolenbrander PE, Parrish KD, Andersen RN, Greenberg EP. Intergeneric coaggregation of oral *Treponema* spp. with *Fusobacterium* spp. and intrageneric coaggregation among *Fusobacterium* spp. *Infect Immun* 1995;63:4584-4588.
77. Lovdal A, Arno A, Waerhaug J. Incidence of clinical manifestations of periodontal disease in light of oral hygiene and calculus formation. *J Am Dent Assoc* 1958;56:21-33.
78. Russell AL. Epidemiology of periodontal disease. *Int Dent J* 1967;17:282-296.
79. Loesche WJ. Chemotherapy of dental plaque infections. *Oral Sci Rev* 1976;9:65-107.
80. Kroes I, Lepp PW, Relman DA. Bacterial diversity within the human subgingival crevice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:14547-14552.
81. Syed SA, Loesche WJ. Bacteriology of human experimental gingivitis: effect of plaque age. *Infect Immun* 1978;21:821-829.

82. Tanner A, Kent R, Maiden MF, Taubman MA. Clinical, microbiological and immunological profile of healthy, gingivitis and putative active periodontal subjects. *J Periodontal Res* 1996;31:195-204.
83. Moore WE, Holdeman LV, Smibert RM, et al. Bacteriology of experimental gingivitis in children. *Infect Immun* 1984;46:1-6.
84. Newman MG, Grinenco V, Weiner M, Angel I, Karge H, Nisengard R. Predominant microbiota associated with periodontal health in the aged. *J Periodontol* 1978;49:553-559.
85. Nowotny A, Behling UH, Hammond B, et al. Release of toxic microvesicles by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Infect Immun* 1982;37:151-154.
86. Tanner AC, Haffer C, Bratthall GT, Visconti RA, Socransky SS. A study of the bacteria associated with advancing periodontitis in man. *J Clin Periodontol* 1979;6:278-307.
87. Darveau RP. The oral microbial consortium's interaction with the periodontal innate defense system. *DNA Cell Biol* 2009;28:389-395.
88. Dixon DR, Reife RA, Cebra JJ, Darveau RP. Commensal bacteria influence innate status within gingival tissues: a pilot study. *J Periodontol* 2004;75:1486-1492.
89. Gmur R, Strub JR, Guggenheim B. Prevalence of *Bacteroides forsythus* and *Bacteroides gingivalis* in subgingival plaque of prosthodontically treated patients on short recall. *J Periodontal Res* 1989;24:113-120.
90. Listgarten MA, Mayo HE, Tremblay R. Development of dental plaque on epoxy resin crowns in man. A light and electron microscopic study. *J Periodontol* 1975;46:10-26.
91. Preus HR, Anerud A, Boysen H, Dunford RG, Zambon JJ, Loe H. The natural history of periodontal disease. The correlation of selected microbiological parameters with disease severity in Sri Lankan tea workers. *J Clin Periodontol* 1995;22:674-678.
92. Riviere GR, Smith KS, Tzagaroulaki E, et al. Periodontal status and detection frequency of bacteria at sites of periodontal health and gingivitis. *J Periodontol* 1996;67:109-115.
93. Slots J. Subgingival microflora and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1979;6:351-382.
94. Samaranayake LP. *Essential Microbiology for Dentistry*: Churchill Livingstone; 2002.

95. Dzink JL, Socransky SS, Haffajee AD. The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1988;15:316-323.
96. Christersson LA, Zambon JJ, Genco RJ. Dental bacterial plaques. Nature and role in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1991;18:441-446.
97. Slots J, Listgarten MA. *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides intermedius* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1988;15:85-93.
98. Henderson B, Ward JM, Ready D. *Aggregatibacter* (*Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*: a triple A* periodontopathogen? *Periodontol* 2000;54:78-105.
99. Nørskov-Lauritsen N, Kilian M. Reclassification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus* and *Haemophilus segnis* as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gen. nov., comb. nov., *Aggregatibacter aphrophilus* comb. nov. and *Aggregatibacter segnis* comb. nov., and emended description of *Aggregatibacter aphrophilus* to include V factor-dependent and V factor-independent isolates. *Int J Syst Evol Microbiol* 2006;56:2135-2146.
100. Ebersole JL, Sandoval MN, Steffen MJ, Cappelli D. Serum antibody in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-infected patients with periodontal disease. *Infect Immun* 1991;59:1795-1802.
101. Armitage GC. Comparison of the microbiological features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000;53:70-88.
102. Mombelli A, Casagni F, Madianos PN. Can presence or absence of periodontal pathogens distinguish between subjects with chronic and aggressive periodontitis? A systematic review. *J Clin Periodontol* 2002;29 Suppl 3:10-21; discussion 37-18.
103. van Winkelhoff AJ, Slots J. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in nonoral infections. *Periodontol* 2000 1999;20:122-135.
104. Grand A, Laye JM, Etienne J, et al. [Infectious endocarditis induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. 8 new cases]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994;87:1721-1729.
105. Zambon JJ. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1985;12:1-20.

106. Heinrich S, Pulverer G. [On the etiology and microbiology of actinomycosis. III. The pathogenic significance of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* among the "bacterial symbionts" of *Actinomyces israeli*]. Zentralbl Bakteriol 1959;176:91-101.
107. King EO, Tatum HW. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Hemophilus aphrophilus*. J Infect Dis 1962;111:85-94.
108. Kaplan AH, Weber DJ, Oddone EZ, Perfect JR. Infection due to *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: 15 cases and review. Rev Infect Dis 1989;11:46-63.
109. Langmore SE, Terpenning MS, Schork A, et al. Predictors of aspiration pneumonia: how important is dysphagia? Dysphagia 1998;13:69-81.
110. Yuan A, Yang PC, Lee LN, Chang DB, Kuo SH, Luh KT. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* pneumonia with chest wall involvement and rib destruction. Chest 1992;101:1450-1452.
111. Rossiter JL, Hendrix RA. Iatrogenic subcutaneous cervicofacial and mediastinal emphysema. J Otolaryngol 1991;20:315-319.
112. Garland SM, Prichard MG. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* causing a mediastinal abscess. Thorax 1983;38:472-473.
113. Jousimies-Somer HR. Update on the taxonomy and the clinical and laboratory characteristics of pigmented anaerobic gram-negative rods. Clin Infect Dis 1995;20 Suppl 2:S187-191.
114. Duncan MJ, Nakao S, Skobe Z, Xie H. Interactions of *Porphyromonas gingivalis* with epithelial cells. Infect Immun 1993;61:2260-2265.
115. Lamont RJ, Chan A, Belton CM, Izutsu KT, Vasel D, Weinberg A. *Porphyromonas gingivalis* invasion of gingival epithelial cells. Infect Immun 1995;63:3878-3885.
116. Finegold SM, Strong CA, McTeague M, Marina M. The importance of black-pigmented gram-negative anaerobes in human infections. FEMS Immunol Med Microbiol 1993;6:77-82.
117. Pancholi V, Ayyagari A, Agarwal KC. Role of haemagglutinating *Bacteroides asaccharolyticus* in clinical infections. Indian J Med Res 1983;77:324-328.
118. Matto J, Asikainen S, Vaisanen ML, et al. Role of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, and *Prevotella nigrescens* in extraoral and some odontogenic infections. Clin Infect Dis 1997;25 Suppl 2:S194-198.
119. Ito K, Ito Y, Mizuta K, et al. Bacteriology of chronic otitis media, chronic sinusitis, and paranasal mucopyocele in Japan. Clin Infect Dis 1995;20 Suppl 2:S214-219.

120. Jousimies-Somer H, Savolainen S, Makitie A, Ylikoski J. Bacteriologic findings in peritonsillar abscesses in young adults. *Clin Infect Dis* 1993;16 Suppl 4:S292-298.
121. Marina M, Strong CA, Civen R, Molitoris E, Finegold SM. Bacteriology of anaerobic pleuropulmonary infections: preliminary report. *Clin Infect Dis* 1993;16 Suppl 4:S256-262.
122. Kato T, Uemura H, Murakami N, et al. Incidence of anaerobic infections among patients with pulmonary diseases: Japanese experience with transtracheal aspiration and immediate bedside anaerobic inoculation. *Clin Infect Dis* 1996;23 Suppl 1:S87-96.
123. Kononen E, Asikainen S, Saarela M, Karjalainen J, Jousimies-Somer H. The oral gram-negative anaerobic microflora in young children: longitudinal changes from edentulous to dentate mouth. *Oral Microbiol Immunol* 1994;9:136-141.
124. Kononen E. Pigmented *Prevotella* species in the periodontally healthy oral cavity. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1993;6:201-205.
125. Civen R, Jousimies-Somer H, Marina M, Borenstein L, Shah H, Finegold SM. A retrospective review of cases of anaerobic empyema and update of bacteriology. *Clin Infect Dis* 1995;20 Suppl 2:S224-229.
126. Shinzato T, Saito A. A mechanism of pathogenicity of "Streptococcus milleri group" in pulmonary infection: synergy with an anaerobe. *J Med Microbiol* 1994;40:118-123.
127. Lindhe J, Lang NP. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*: Blackwell Publishing Company; 2003.
128. Dahlen G, Wikstrom M, Renvert S, Gmur R, Guggenheim B. Biochemical and serological characterization of *Bacteroides intermedius* strains isolated from the deep periodontal pocket. *J Clin Microbiol* 1990;28:2269-2274.
129. Kononen E, Wolf J, Matto J, et al. The *Prevotella intermedia* group organisms in young children and their mothers as related to maternal periodontal status. *J Periodontal Res* 2000;35:329-334.
130. Matto J, Saarela M, von Troil-Linden B, et al. Distribution and genetic analysis of oral *Prevotella intermedia* and *Prevotella nigrescens*. *Oral Microbiol Immunol* 1996;11:96-102.
131. Riep B, Edesi-Neuss L, Claessen F, et al. Are putative periodontal pathogens reliable diagnostic markers? *J Clin Microbiol* 2009;47:1705-1711.

132. Skaar DD, Wolff LF, Aeppli DM, Bloomquist CG, Liljemark WF. A follow-up case report of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1992;19:288-292.
133. Lafaurie GI, Contreras A, Baron A, et al. Demographic, clinical, and microbial aspects of chronic and aggressive periodontitis in Colombia: a multicenter study. *J Periodontol* 2007;78:629-639.
134. Slots J, Feik D, Rams TE. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Bacteroides intermedius* in human periodontitis: age relationship and mutual association. *J Clin Periodontol* 1990;17:659-662.
135. Wolff LF, Aeppli DM, Pihlstrom B, et al. Natural distribution of 5 bacteria associated with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1993;20:699-706.
136. Bonta Y, Zambon JJ, Genco RJ, Neiders ME. Rapid identification of periodontal pathogens in subgingival plaque: comparison of indirect immunofluorescence microscopy with bacterial culture for detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Dent Res* 1985;64:793-798.
137. Moore WE, Moore LH, Ranney RR, Smibert RM, Burmeister JA, Schenkein HA. The microflora of periodontal sites showing active destructive progression. *J Clin Periodontol* 1991;18:729-739.
138. Slots J. Microflora in the healthy gingival sulcus in man. *Scand J Dent Res* 1977;85:247-254.
139. Dzink JL, Socransky SS, Ebersole JL, Frey DE. ELISA and conventional techniques for identification of black-pigmented *Bacteroides* isolated from periodontal pockets. *J Periodontal Res* 1983;18:369-374.
140. Muller HP, Lange DE, Muller RF. A 2-year study of adjunctive minocycline-HCl in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J Periodontol* 1993;64:509-519.
141. Ali RW, Lie T, Skaug N. Early effects of periodontal therapy on the detection frequency of four putative periodontal pathogens in adults. *J Periodontol* 1992;63:540-547.
142. Mandell RL, Socransky SS. Microbiological and clinical effects of surgery plus doxycycline on juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1988;59:373-379.
143. Pedrazzoli V, Kilian M, Karring T. Comparative clinical and microbiological effects of topical subgingival application of metronidazole 25% dental gel and scaling in the treatment of adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1992;19:715-722.

144. McNabb H, Mombelli A, Lang NP. Supragingival cleaning 3 times a week. The microbiological effects in moderately deep pockets. *J Clin Periodontol* 1992;19:348-356.
145. Walker C, Gordon J. The effect of clindamycin on the microbiota associated with refractory periodontitis. *J Periodontol* 1990;61:692-698.
146. Loesche WJ, Giordano JR, Hujoel P, Schwarcz J, Smith BA. Metronidazole in periodontitis: reduced need for surgery. *J Clin Periodontol* 1992;19:103-112.
147. Collins JG, Offenbacher S, Arnold RR. Effects of a combination therapy to eliminate *Porphyromonas gingivalis* in refractory periodontitis. *J Periodontol* 1993;64:998-1007.
148. Socransky SS, Haffajee AD. Effect of therapy on periodontal infections. *J Periodontol* 1993;64:754-759.
149. Mandell RL, Ebersole JL, Socransky SS. Clinical immunologic and microbiologic features of active disease sites in juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol* 1987;14:534-540.
150. Zafiropoulos GG, Flores-de-Jacoby L, Hungerer KD, Nisengard RJ. Humoral antibody responses in periodontal disease. *J Periodontol* 1992;63:80-86.
151. Gunsolley JC, Tew JG, Gooss C, Marshall DR, Burmeister JA, Schenkein HA. Serum antibodies to periodontal bacteria. *J Periodontol* 1990;61:412-419.
152. Saito A, Hosaka Y, Nakagawa T, et al. Significance of serum antibody against surface antigens of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in patients with adult periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1993;8:146-153.
153. Ebersole JL, Taubman MA, Smith DJ, Frey DE. Human immune responses to oral microorganisms: patterns of systemic antibody levels to *Bacteroides* species. *Infect Immun* 1986;51:507-513.
154. Turner DW, Dai GJ, Merrell B, Robinson PJ. Serum and gingival tissue antibody levels to oral microbial antigens in human chronic adult periodontitis. *Microbios* 1989;60:133-140.
155. Nair BC, Mayberry WR, Dziak R, Chen PB, Levine MJ, Hausmann E. Biological effects of a purified lipopolysaccharide from *Bacteroides gingivalis*. *J Periodontal Res* 1983;18:40-49.
156. Darveau RP, Cunningham MD, Bailey T, et al. Ability of bacteria associated with chronic inflammatory disease to stimulate E-selectin expression and promote neutrophil adhesion. *Infect Immun* 1995;63:1311-1317.

157. Reife RA, Shapiro RA, Bamber BA, Berry KK, Mick GE, Darveau RP. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide is poorly recognized by molecular components of innate host defense in a mouse model of early inflammation. Infect Immun 1995;63:4686-4694.
158. Cunningham MD, Seachord C, Ratcliffe K, Bainbridge B, Aruffo A, Darveau RP. Helicobacter pylori and Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharides are poorly transferred to recombinant soluble CD14. Infect Immun 1996;64:3601-3608.
159. Yamazaki K, Ikarashi F, Aoyagi T, et al. Direct and indirect effects of Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide on interleukin-6 production by human gingival fibroblasts. Oral Microbiol Immunol 1992;7:218-224.
160. van Winkelhoff AJ, van Steenberghe TJ, de Graaff J. The role of black-pigmented Bacteroides in human oral infections. J Clin Periodontol 1988;15:145-155.
161. Slots J. Bacterial specificity in adult periodontitis. A summary of recent work. J Clin Periodontol 1986;13:912-917.
162. Fotos PG, Lewis DM, Gerencser VF, Gerencser MA. Cytotoxic and immunostimulatory effects of Bacteroides cell products. J Oral Pathol Med 1990;19:360-366.
163. Leung KP, Fukushima H, Sagawa H, Walker CB, Clark WB. Surface appendages, hemagglutination, and adherence to human epithelial cells of Bacteroides intermedius. Oral Microbiol Immunol 1989;4:204-210.
164. Chen PB, Davern LB, Neiders ME, Reynolds HS, Zambon JJ. Analysis of in vitro lymphoproliferative responses and antibody formation following subcutaneous injection of Actinobacillus actinomycetemcomitans and Wolinella recta in a murine model. Oral Microbiol Immunol 1991;6:12-16.
165. Wray D, Grahame L. Periodontal bone loss in mice induced by different periodontopathic organisms. Arch Oral Biol 1992;37:435-438.
166. van Steenberghe TJ, Kastelein P, Touw JJ, de Graaff J. Virulence of black-pigmented Bacteroides strains from periodontal pockets and other sites in experimentally induced skin lesions in mice. J Periodontal Res 1982;17:41-49.
167. Evans RT, Klausen B, Sojar HT, et al. Immunization with Porphyromonas (Bacteroides) gingivalis fimbriae protects against periodontal destruction. Infect Immun 1992;60:2926-2935.
168. Fiehn NE, Klausen B, Evans RT. Periodontal bone loss in Porphyromonas gingivalis-infected specific pathogen-free rats after preinoculation with endogenous Streptococcus sanguis. J Periodontal Res 1992;27:609-614.

169. Mikx FH, Ngassapa DN, Reijntjens FM, Maltha JC. Effect of splint placement on black-pigmented *Bacteroides* and spirochetes in the dental plaque of beagle dogs. *J Dent Res* 1984;63:1284-1288.
170. Ali RW, Skaug N, Nilsen R, Bakken V. Microbial associations of 4 putative periodontal pathogens in Sudanese adult periodontitis patients determined by DNA probe analysis. *J Periodontol* 1994;65:1053-1057.
171. von Troil-Linden B, Torkko H, Alaluusua S, Jousimies-Somer H, Asikainen S. Salivary levels of suspected periodontal pathogens in relation to periodontal status and treatment. *J Dent Res* 1995;74:1789-1795.
172. Socransky SS, Haffajee AD, Smith C, Dibart S. Relation of counts of microbial species to clinical status at the sampled site. *J Clin Periodontol* 1991;18:766-775.
173. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994;65:260-267.
174. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998;25:134-144.
175. Kaufman E, Lamster IB. Analysis of saliva for periodontal diagnosis--a review. *J Clin Periodontol* 2000;27:453-465.
176. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva--a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13:197-212.
177. Leblebicioglu B, Kulekci G, Ciftci S, Keskin F, Badur S. Salivary detection of periodontopathic bacteria and periodontal health status in dental students. *Anaerobe* 2009;15:82-86.
178. Bowden GH. Does assessment of microbial composition of plaque/saliva allow for diagnosis of disease activity of individuals? *Community Dent Oral Epidemiol* 1997;25:76-81.
179. Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. *Periodontol* 2000 2009;50:52-64.
180. Slots J, Slots H. Bacterial and viral pathogens in saliva: disease relationship and infectious risk. *Periodontol* 2000;55:48-69.
181. Umeda M, Contreras A, Chen C, Bakker I, Slots J. The utility of whole saliva to detect the oral presence of periodontopathic bacteria. *J Periodontol* 1998;69:828-833.

182. Walker C, Borden LC, Zambon JJ, Bonta CY, DeVizio W, Volpe AR. The effects of a 0.3% triclosan-containing dentifrice on the microbial composition of supragingival plaque. *J Clin Periodontol* 1994;21:334-341.
183. Nowzari H, MacDonald ES, Flynn J, London RM, Morrison JL, Slots J. The dynamics of microbial colonization of barrier membranes for guided tissue regeneration. *J Periodontol* 1996;67:694-702.
184. Nisengard RJ, Mikulski L, McDuffie D, Bronson P. Development of a rapid latex agglutination test for periodontal pathogens. *J Periodontol* 1992;63:611-617.
185. Hayman L, Steffen MJ, Stevens J, et al. Smoking and periodontal disease: discrimination of antibody responses to pathogenic and commensal oral bacteria. *Clin Exp Immunol*;164:118-126.
186. Andrade JA, Feres M, Figueiredo LC, Salvador SL, Cortelli SC. The ability of the BANA Test to detect different levels of *P. gingivalis*, *T. denticola* and *T. forsythensis*. *Braz Oral Res*;24:224-230.
187. Lee Y, Tchaou WS, Welch KB, Loesche WJ. The transmission of BANA-positive periodontal bacterial species from caregivers to children. *J Am Dent Assoc* 2006;137:1539-1546.
188. Socransky SS, Haffajee AD, Smith C, et al. Use of checkerboard DNA-DNA hybridization to study complex microbial ecosystems. *Oral Microbiol Immunol* 2004;19:352-362.
189. Socransky SS, Smith C, Martin L, Paster BJ, Dewhirst FE, Levin AE. "Checkerboard" DNA-DNA hybridization. *Biotechniques* 1994;17:788-792.
190. Colombo AV, da Silva CM, Haffajee A, Colombo AP. Identification of intracellular oral species within human crevicular epithelial cells from subjects with chronic periodontitis by fluorescence in situ hybridization. *J Periodontal Res* 2007;42:236-243.
191. Tran SD, Rudney JD. Multiplex PZR using conserved and species-specific 16S rRNA gene primers for simultaneous detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *J Clin Microbiol* 1996;34:2674-2678.
192. Tran SD, Rudney JD. Improved multiplex PZR using conserved and species-specific 16S rRNA gene primers for simultaneous detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, and *Porphyromonas gingivalis*. *J Clin Microbiol* 1999;37:3504-3508.

193. Atieh MA. Accuracy of real-time polymerase chain reaction versus anaerobic culture in detection of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*: a meta-analysis. *J Periodontol* 2008;79:1620-1629.
194. Arı Ş. DNA'nın Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile Çoğaltılması. *Moleküler Biyolojide Kullanılan Yöntemler*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:101-117.
195. Boutaga K, Savelkoul PH, Winkel EG, van Winkelhoff AJ. Comparison of subgingival bacterial sampling with oral lavage for detection and quantification of periodontal pathogens by real-time polymerase chain reaction. *J Periodontol* 2007;78:79-86.
196. Asai Y, Jinno T, Igarashi H, Ohyama Y, Ogawa T. Detection and quantification of oral treponemes in subgingival plaque by real-time PZR. *J Clin Microbiol* 2002;40:3334-3340.
197. Boutaga K, van Winkelhoff AJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Savelkoul PH. Periodontal pathogens: a quantitative comparison of anaerobic culture and real-time PZR. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005;45:191-199.
198. Jervoe-Storm PM, Alahdab H, Koltzsch M, Fimmers R, Jepsen S. Comparison of curet and paper point sampling of subgingival bacteria as analyzed by real-time polymerase chain reaction. *J Periodontol* 2007;78:909-917.
199. Jervoe-Storm PM, Koltzsch M, Falk W, Dorfler A, Jepsen S. Comparison of culture and real-time PZR for detection and quantification of five putative periodontopathogenic bacteria in subgingival plaque samples. *J Clin Periodontol* 2005;32:778-783.
200. Raeymaekers L. Basic principles of quantitative PZR. *Mol Biotechnol* 2000;15:115-122.
201. Higuchi R, Fockler C, Dollinger G, Watson R. Kinetic PZR analysis: real-time monitoring of DNA amplification reactions. *Biotechnology (N Y)* 1993;11:1026-1030.
202. Livak KJ, Flood SJ, Marmaro J, Giusti W, Deetz K. Oligonucleotides with fluorescent dyes at opposite ends provide a quenched probe system useful for detecting PZR product and nucleic acid hybridization. *PZR Methods Appl* 1995;4:357-362.
203. Wittwer CT, Herrmann MG, Moss AA, Rasmussen RP. Continuous fluorescence monitoring of rapid cycle DNA amplification. *Biotechniques* 1997;22:130-131, 134-138.

204. Günel T. Gen Anlatımının Kantitatif Analizi 'Real-Time PZR'. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27:763-767.
205. Kubista M, Andrade JM, Bengtsson M, et al. The real-time polymerase chain reaction. *Mol Aspects Med* 2006;27:95-125.
206. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PZR. *Genome Res* 1996;6:986-994.
207. Cacherill FR. Applications and challenges of Real-Time PZR for the Clinical Microbiology Laboratory. Germany- Heidelberg; 2001: 11.
208. Beck JD. Methods of assessing risk for periodontitis and developing multifactorial models. *J Periodontol* 1994;65:468-478.
209. Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Relationship of stress, distress and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *J Periodontol* 1999;70:711-723.
210. Mealey BL. Periodontal Medicine. Carranza's Clinical Periodontology: W.B.Saunders Company; 2002.
211. Sconyers JR, Crawford JJ, Moriarty JD. Relationship of bacteremia to toothbrushing in patients with periodontitis. *J Am Dent Assoc* 1973;87:616-622.
212. Carroll GC, Sebor RJ. Dental flossing and its relationship to transient bacteremia. *J Periodontol* 1980;51:691-692.
213. Lofthus JE, Waki MY, Jolkovsky DL, et al. Bacteremia following subgingival irrigation and scaling and root planing. *J Periodontol* 1991;62:602-607.
214. Coulter WA, Coffey A, Saunders ID, Emmerson AM. Bacteremia in children following dental extraction. *J Dent Res* 1990;69:1691-1695.
215. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e69-171.
216. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008;35:277-290.
217. Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1138-1142.

218. Turgut Z. Akut Miyokardiyal İnfarktüs Geçiren ve Sistemik Olarak Sağlıklı Kronik Periodontitisli Hastalarda Periodontal Tedavi Etkinliğinin Klinik ve Biyokimyasal Yöntemlerle Değerlendirilmesi. Ankara: T.C.Gazi Üniversitesi; 2010.
219. Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, Willmann DE. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. Clin Exp Immunol 1997;107:347-352.
220. Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. Ann Periodontol 2001;6:91-98.
221. Tolo K, Jorkjend L. Serum antibodies and loss of periodontal bone in patients with rheumatoid arthritis. J Clin Periodontol 1990;17:288-291.
222. Lens JW, Beertsen W. Injection of an antigen into the gingiva and its effect on an experimentally induced inflammation in the knee joint of the mouse. J Periodontal Res 1988;23:1-6.
223. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. Ann Periodontol 2003;8:54-69.
224. Scannapieco FA, Mylotte JM. Relationships between periodontal disease and bacterial pneumonia. J Periodontol 1996;67:1114-1122.
225. Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet-Etkililik Projesi: Hastalık Yüğü Final Rapor. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2004.
226. BOLD-Adana Çalışması. Ankara: Sağlık Bakanlığı;2003.
227. GOLD. Spirometry for Health Care Providers; 2010
228. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Thorax 2004;59 Suppl 1:1-232.
229. GOLD. Global strategy for the diagnosis,management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (Updated 2007); 2007.
230. Ryan CF, Road JD, Buckley PA, Ross C, Whittaker JS. Energy balance in stable malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1993;103:1038-1044.
231. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:1453-1455.

232. Roland M, Bhowmik A, Sapsford RJ, et al. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:30-35.
233. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-852.
234. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-946.
235. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. *Thorax* 1997;52 Suppl 5:S1-28.
236. Mehmet P. KOAH' da alevlenmeler. *Sendrom* 2008;20:43-50.
237. Snell N, Newbold P. The clinical utility of biomarkers in asthma and COPD. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8:222-235.
238. Maden E, Altınöz H, Çalışır H. Bronkoalveolar lavajın oksijen saturasyonu ve solunum fonksiyon testi parametreleri üzerine etkisi. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2007;5:13-20.
239. Tzortzaki EG, Lambiri I, Vlachaki E, Siafakas NM. Biomarkers in COPD. *Curr Med Chem* 2007;14:1037-1048.
240. Mojon P, Budtz-Jorgensen E, Michel JP, Limeback H. Oral health and history of respiratory tract infection in frail institutionalised elders. *Gerodontology* 1997;14:9-16.
241. Scannapieco FA, Stewart EM, Mylotte JM. Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1992;20:740-745.
242. Fourrier F, Duvalier B, Boutigny H, Roussel-Delvallez M, Chopin C. Colonization of dental plaque: a source of nosocomial infections in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1998;26:301-308.
243. Russell SL, Boylan RJ, Kaslick RS, Scannapieco FA, Katz RV. Respiratory pathogen colonization of the dental plaque of institutionalized elders. *Spec Care Dentist* 1999;19:128-134.
244. Sumi Y, Miura H, Sunakawa M, Michiwaki Y, Sakagami N. Colonization of denture plaque by respiratory pathogens in dependent elderly. *Gerodontology* 2002;19:25-29.

245. Abe S, Ishihara K, Okuda K. Prevalence of potential respiratory pathogens in the mouths of elderly patients and effects of professional oral care. *Arch Gerontol Geriatr* 2001;32:45-55.
246. DeRiso AJ, 2nd, Ladowski JS, Dillon TA, Justice JW, Peterson AC. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest* 1996;109:1556-1561.
247. Pugin J, Auckenthaler R, Lew DP, Suter PM. Oropharyngeal decontamination decreases incidence of ventilator-associated pneumonia. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *JAMA* 1991;265:2704-2710.
248. Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology of empyema. A retrospective review in two military hospitals. *Chest* 1993;103:1502-1507.
249. Nelson S, Laughon BE, Summer WR, Eckhaus MA, Bartlett JG, Jakab GJ. Characterization of the pulmonary inflammatory response to an anaerobic bacterial challenge. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:212-217.
250. Terpenning MS, Taylor GW, Lopatin DE, Kerr CK, Dominguez BL, Loesche WJ. Aspiration pneumonia: dental and oral risk factors in an older veteran population. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:557-563.
251. Suwanagool S, Rothkopf MM, Smith SM, LeBlanc D, Eng R. Pathogenicity of *Eikenella corrodens* in humans. *Arch Intern Med* 1983;143:2265-2268.
252. Huxley EJ, Viroslav J, Gray WR, Pierce AK. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *Am J Med* 1978;64:564-568.
253. Morris JF, Sewell DL. Necrotizing pneumonia caused by mixed infection with *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Actinomyces israelii*: case report and review. *Clin Infect Dis* 1994;18:450-452.
254. Zijlstra EE, Swart GR, Godfroy FJ, Degener JE. Pericarditis, pneumonia and brain abscess due to a combined *Actinomyces--Actinobacillus actinomycetemcomitans* infection. *J Infect* 1992;25:83-87.
255. Chen AC, Liu CC, Yao WJ, Chen CT, Wang JY. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* pneumonia with chest wall and subphrenic abscess. *Scand J Infect Dis* 1995;27:289-290.
256. Goldstein EJ, Kirby BD, Finegold SM. Isolation of *Eikenella corrodens* from pulmonary infections. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:55-58.

257. Yawn BP, Kaplan A. Co-morbidities in people with COPD: a result of multiple diseases, or multiple manifestations of smoking and reactive inflammation? *Prim Care Respir J* 2008;17:199-205.
258. Vineis P, Airolidi L, Veglia F, et al. Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study. *BMJ* 2005;330:277.
259. Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax* 2006;61:935-939.
260. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:32-39.
261. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
262. Bergstrom J, Preber H. Tobacco use as a risk factor. *J Periodontol* 1994;65:545-550.
263. Feldman RS, Bravacos JS, Rose CL. Association between smoking different tobacco products and periodontal disease indexes. *J Periodontol* 1983;54:481-487.
264. Kinane DF, Chestnutt IG. Smoking and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000;11:356-365.
265. Darby IB, Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. Microbial comparison of smoker and non-smoker adult and early-onset periodontitis patients by polymerase chain reaction. *J Clin Periodontol* 2000;27:417-424.
266. Preber H, Bergstrom J, Linder LE. Occurrence of periopathogens in smoker and non-smoker patients. *J Clin Periodontol* 1992;19:667-671.
267. Kenney EB, Kraal JH, Saxe SR, Jones J. The effect of cigarette smoke on human oral polymorphonuclear leukocytes. *J Periodontal Res* 1977;12:227-234.
268. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 1998;3:108-120.
269. Kraal JH, Chancellor MB, Bridges RB, Bemis KG, Hawke JE. Variations in the gingival polymorphonuclear leukocyte migration rate in dogs induced by chemotactic autologous serum and migration inhibitor from tobacco smoke. *J Periodontal Res* 1977;12:242-249.

270. Clarke NG, Shephard BC, Hirsch RS. The effects of intra-arterial epinephrine and nicotine on gingival circulation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981;52:577-582.
271. Kinane DF, Radvar M. The effect of smoking on mechanical and antimicrobial periodontal therapy. *J Periodontol* 1997;68:467-472.
272. Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, et al. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* 1995;66:23-29.
273. Kamma JJ, Nakou M, Baehni PC. Clinical and microbiological characteristics of smokers with early onset periodontitis. *J Periodontal Res* 1999;34:25-33.
274. Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to attachment level profiles. *J Clin Periodontol* 2001;28:283-295.
275. Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF. Impact of smoking on the clinical, microbiological and immunological parameters of adult patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005;32:973-983.
276. Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *J Periodontol* 1996;67:1050-1054.
277. van Winkelhoff AJ, Bosch-Tijhof CJ, Winkel EG, van der Reijden WA. Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *J Periodontol* 2001;72:666-671.
278. Kubota M, Tanno-Nakanishi M, Yamada S, Okuda K, Ishihara K. Effect of smoking on subgingival microflora of patients with periodontitis in Japan. *BMC Oral Health*;11:1.
279. Teughels W, Van Eldere J, van Steenberghe D, Cassiman JJ, Fives-Taylor P, Quirynen M. Influence of nicotine and cotinine on epithelial colonization by periodontopathogens. *J Periodontol* 2005;76:1315-1322.
280. Gomes SC, Piccinin FB, Oppermann RV, et al. Periodontal status in smokers and never-smokers: clinical findings and real-time polymerase chain reaction quantification of putative periodontal pathogens. *J Periodontol* 2006;77:1483-1490.
281. Bostrom L, Bergstrom J, Dahlen G, Linder LE. Smoking and subgingival microflora in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2001;28:212-219.
282. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:269-280.

283. Hyman JJ, Reid BC. Cigarette smoking, periodontal disease: and chronic obstructive pulmonary disease. *J Periodontol* 2004;75:9-15.
284. Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand* 1964;22:121-135.
285. Loe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand* 1963;21:533-551.
286. U.S. Department of Health and Human Services, National Center for Health Statistics/ Centers for Disease Control and Prevention. NHANES III Reference Manuals and Reports; 1996.
287. Yurdakul AS, Çimen F, Atıkcı Ş, Şipit T, Atasever M, Balcı M. Stabil kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar ile sigara içenlerde hava yolu inflamasyonu ve lenfosit alt tiplerinin analizi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2006;54:122-127.
288. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1498-1505.
289. Saygun I, Nizam N, Keskiner I, et al. Salivary infectious agents and periodontal disease status. *J Periodontal Res*;46:235-239.
290. Fors R, Persson M. Nickel in dental plaque and saliva in patients with and without orthodontic appliances. *Eur J Orthod* 2006;28:292-297.
291. Sambrook J, Maniatis T. *Molecular Cloning*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.
292. Saygun I, Kubar A, Sahin S, Sener K, Slots J. Quantitative analysis of association between herpesviruses and bacterial pathogens in periodontitis. *J Periodontal Res* 2008;43:352-359.
293. Kubar A, Yapar M, Besirbellioglu B, Avci IY, Guney C. Rapid and quantitative detection of mumps virus RNA by one-step real-time RT-PZR. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;49:83-88.
294. MacNee W. Acute exacerbations of COPD. *Swiss Med Wkly* 2003;133:247-257.
295. Azarpazhooh A, Leake JL. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. *J Periodontol* 2006;77:1465-1482.
296. Ross PW. Quantitative studies on the salivary flora. *J Clin Pathol* 1971;24:717-720.

297. Foweraker JE, Cooke NJ, Hawkey PM. Ecology of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* in sputum and saliva and effects of antibiotics on their distribution in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:804-809.
298. Lindemann RA, Newman MG, Kaufman AK, Le TV. Oral colonization and susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* oral isolates from cystic fibrosis patients. *J Dent Res* 1985;64:54-57.
299. Rams TE, Feik D, Slots J. Staphylococci in human periodontal diseases. *Oral Microbiol Immunol* 1990;5:29-32.
300. Zuanazzi D, Souto R, Mattos MB, et al. Prevalence of potential bacterial respiratory pathogens in the oral cavity of hospitalised individuals. *Arch Oral Biol*;55:21-28.
301. Imsand M, Janssens JP, Auckenthaler R, Mojon P, Budtz-Jorgensen E. Bronchopneumonia and oral health in hospitalized older patients. A pilot study. *Gerodontology* 2002;19:66-72.
302. Kocabaş A. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. *Türk Toraks Dergisi* 2010;1:105-113.
303. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1-16.
304. Hattotuwa K, Gamble EA, O'Shaughnessy T, Jeffery PK, Barnes NC. Safety of bronchoscopy, biopsy, and BAL in research patients with COPD. *Chest* 2002;122:1909-1912.
305. KS K. Reaction: Sampling of micro-organisms associated with periodontal disease. *Oral Microbiol Immunol* 1986;1:15-20.
306. Loomer PM. Microbiological diagnostic testing in the treatment of periodontal diseases. *Periodontol* 2000 2004;34:49-56.
307. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002;57:759-764.
308. Spanevello A, Migliori GB, Sharara A, et al. Induced sputum to assess airway inflammation: a study of reproducibility. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1138-1144.

309. Paju S, Pussinen PJ, Suominen-Taipale L, Hyvonen M, Knuuttila M, Kononen E. Detection of multiple pathogenic species in saliva is associated with periodontal infection in adults. *J Clin Microbiol* 2009;47:235-238.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Beste

Soyadı: Pervane (Uyanık)

Doğum Tarihi : 08.02.1983

Doğum Yeri : Ankara

Medeni Hal : Evli- 1 çocuk

Eğitim:

Doktora: Eylül 2005 – 2012 Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim dalı, Ankara

Üniversite: 2000 –2005 Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ankara

Ortaokul ve Lise: 1994–2000 Ankara Anadolu Lisesi, Ankara

İlkokul: 1989–1994 Mimar Kemal İlkokulu, Ankara

Yabancı Dil: Almanca/İngilizce

11. TEŞEKKÜR

Periodontoloji alanında doktora eğitimi almamda desteği olan, öğrencisi olmaktan onur duyduğum Sayın Prof. Dr. Köksal BALOŞ'a,

Doktora eğitimim süresince desteği, bilgisi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Berrin ÜNSAL'a,

Doktora eğitimime çok değerli bilgileri ile katkıda bulunan ve değerli bilimsel çalışmalarında bana çalışma imkanı sunan Sayın Prof. Dr. Gönen ÖZCAN, Prof. Dr. Mehmet YALIM, Prof. Dr. Nurdan ÖZMERİÇ'e,

Doktora eğitimime çok değerli bilgileri ile katkıda bulunan tüm Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Tez çalışmama büyük katkıları bulunan Sayın Uzm. Dr. Nihal Başay, Prof. Dr. Işıl SAYGUN, Prof. Dr. Ayhan KUBAR, Uzm. Dr. Derya HOŞGÜN'e,

Tez ve klinik çalışmalarımda bana desteği olan tüm çalışma arkadaşlarıma,

Desteklerini ve dostluklarını hiçbir zaman benden esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Dr. İlkin DEMİREL ve Dr. Selin PINAR ÖZDEMİR'e,

Sevgi ve güveni ile daima yanımda olan sevgili eşim Önder PERVANE ve canım kızım İnci PERVANE' ye,

Hayatım boyunca yanımda olan, cesaretlendiren, beni bugünlere getiren annem Mehtap UYANIK, babam Mehmet UYANIK, abim Tolga Berk ŞERBETCİ ve kardeşim Begüm ATALAY'a

Candan teşekkürlerimi sunarım.



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ



**TIBBİ, CERRAHİ VE İLAÇ ARAŞTIRMALARI
ETİK KURUL KARARI**

Karar No : 133
Karar Tarihi : 05.12.2007
Madde : 1

“Periodontal Hastalıkların Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH) üzerine etkisi” adlı çalışmanın Uz. Dr. Nihal BAŞAY denetiminde Dt. Beste UYANIK tarafından tez olarak yürütülmesine karar verilmiştir.

Doç.Dr. Yurdanur ERDOĞAN
Göğ.Hast.ve Tbc Klinik Şefi
Etik Kurul Başkanı

Uzm.Dr.Mihriban ÖĞRETENSOY
Göğ.Hast.ve Tbc Klinik Şefi

Doç.Dr.Nermin ÇAPAN
Göğ.Hast.ve Tbc Klinik Şefi
Farmakolog

Doç.Dr.Funda DEMİRAĞ
Patoloji Uzmanı

Uzm. Dr. Bahadır BERKTAŞ
Göğüs Hast.Ve Tbc Klinik Şef Yardımcısı

Özgül KAPLAN
Biyokimya Uzmanı

Ecz. Semra ÜSTÜN
Başeczacı

ANAMNEZ FORMU

Tarih :.....

Hastanın Adı-Soyadı:

Doğum Tarihi:

Kliniğe Başvuru Nedeni:

Adres:

Telefon: Ev:

İş:

GSM:

Fizik muayene:

Laboratuar.

PA AC:

SFT:

AKG (SO2):

Düzenli Kullandığınız İlaçlar:

Eğitim Durumu:

Aylık Gelir Durumu: ☐ < 500 YTL

☐ 500 – 1000 YTL

☐ > 1000 YTL

Sigara Alışkanlığı: ☐ Hiç sigara kullanmamış

☐ Sigara kullanıp bırakmış

☐ Halen sigara kullanıyor

Sigara kullanıp bırakmışsanız:

Kaç yıl kullandınız ? :

Kaç yıl önce bıraktınız ? :

Kullanırken günde kaç adet sigara içiyordunuz ? :

Halen sigara kullanıyorsanız:

Günde kaç adet sigara içiyorsunuz ? :

Alkol Alışkanlığı: ☐ Alkol kullanıyorum.
☐ Alkol kullanmıyorum.

Dental Vizit Sıklığı: ☐ Yılda 1 kez
☐ 2 yılda 1 kez
☐ 2 yıldan uzun süredir gelmedim
☐ Sadece ağrı şikayetim olduğunda
☐ Hiçbir zaman

Diş Fırçalama Sıklığı:

Dişipi Kullanma Sıklığı:

Aşağıdakilerle ilgili bir sorunuz var mı?

- ☐ Ağız kokusu
- ☐ Dişetinde kanama
- ☐ Diş gıcırdatma
- ☐ Soğuğa hassasiyet
- ☐ Dişler arasında gıda birikimi
- ☐ Dişlerde sallanma
- ☐ Çene eklemlerinde problem
- ☐ Sıcağa hassasiyet
- ☐ Tatlıya hassasiyet
- ☐ Çiğnemedede hassasiyet
- ☐ Dişeti büyümesi

HASTA GRUBU :
CİNSİYET:
SİSTEMİK DURUM:
ÖRNEK BÖLGESİ:

BİLGİLENDİRME VE OLUR FORMU ÖRNEĞİ

SAYIN BAY/BAYAN

Hastalığınızın adı Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı'dır(KOAH). Bu hastalığa neden olabilecek faktörler henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşmamıştır. Biz ağız ve diş sağlığının bu hastalık için bir risk faktörü olup olmayacağını araştırıyoruz. Bu amaçla sizden venöz kan,bronkoalveolar lavaj, tükürük, plak (diş yüzeyine biriken yumuşak eklenti) ve dişeti oluğu sıvısı örneği alınacaktır. Bu araştırmada bunun dışında özel bir girişimde bulunulmayacaktır.

YÖNTEM:

KOAH bulguları ile başvuran siz hastalarımızın diğer tüm hastalarımıza yaptığımız gibi anamnezi alınıp, fizik muayenesi yapıldıktan sonra PA AC grafisi, Solunum Fonksiyon Testleri, arterial kan gazı tetkikleri yapılacak; ek olarak ağız muayenesi yapıp tükürük , plak (diş yüzeyine biriken yumuşak eklenti) ve dişeti oluğu sıvısı örneği alınacaktır. Eğer bu çalışmaya katılmak istemiyorsanız bunu belirtmeniz yeterlidir ve bu durum tedavinizi etkilemeyecektir. Aynı zamanda istediğiniz zaman ayrılma hakkınız vardır.

VERİLERİN GİZLİLİĞİ:

Size ait şahsi bilgiler doktorunuz ve bu çalışmaya katılan kişiler dışında bildirilmeyecektir. Edinilen bilgiler topluca değerlendirilerek bilimsel amaçlı yurt içi ve yurt dışı sunumlarda ve makalelerde kullanılabilir.

ETİK KOMİTE ONAYI:

Hastanemiz etik komitesi bu çalışma programını onaylamıştır. Bu çalışma klinik çalışmalar ile ilgili rehber olan Helsinki Deklerasyonuna uygun olarak yürütülecektir.

ÇALIŞMAYI BIRAKMAK:

Bu çalışma programına katılımınız tamamen kendi isteğinize bağlı olacaktır. Eğer çalışmaya katılırsanız herhangi bir anda hiçbir kayba uğramadan çalışma programından ayrılabilirsiniz. Bu çalışmaya katılmadığınız ya da bıraktığınız zaman aynı ilgi ve önem devam edecektir.

İSTEMLİ KATILIM:

Yalnızca serbest iradenizle çalışma programına katılabilirsiniz. Bu çalışma ile ilgili bir sorunuz olduğunda, ne yapacağınızı sormak istediğinizde aşağıda isimleri yazılı olan doktorlara verilen telefon numaralarından ulaşabilirsiniz.

Dr. Derya Hoşgün

0312 355 21 10/1022

Dt. Beste Uyanık

0505 750 40 94

Yukarıda çalışma hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Kendi rızamla baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın:

Adı-Soyadı

İmzası

Tarih

Açıklamayı yapan doktorun:

Adı-Soyadı

İmzası

Tarih

Rıza alma işine tanıklık eden kişinin:

Adı-Soyadı

İmzası

Tarih