



**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**PREMATÜR KORONER ARTER HASTALIĞININ
PERİODONTAL HASTALIK İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Doktora Tezi

Naciye İzgü BAĞCI

Danışman

Prof. Dr. Tuğrul KIRTILOĞLU

SAMSUN
2023

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANA BİLİM DALI**



**PREMATÜR KORONER ARTER HASTALIĞININ
PERİODONTAL HASTALIK İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Doktora Tezi

Naciye İzgü BAĞCI

Danışman

Prof. Dr. Tuğrul KIRTILOĞLU

Bu çalışma, PYO.DIS.1904.22.010 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

SAMSUN
2023

TEZ KABUL VE ONAYI

Naciye İzgü BAĞCI tarafından, Prof.Dr.Tuğrul KIRTILOĞLU danışmanlığında hazırlanan **PREMATÜR KORONER ARTER HASTALIĞININ PERİODONTAL HASTALIK İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ** başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 25.12.2023 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Unvanı	Adı Soyadı	Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	Sonuç
Başkan	Prof. Dr. Umur SAKALLIOĞLU		
	Ondokuz Mayıs Üniversitesi		☒ Kabul
	Periodontoloji Ana Bilim Dalı		☐ Ret
Üye	Prof. Dr. Tuğrul KIRTILOĞLU		
	Ondokuz Mayıs Üniversitesi		☒ Kabul
	Periodontoloji Ana Bilim Dalı		☐ Ret
Üye	Prof. Dr. Okan GÜLEL		
	Ondokuz Mayıs Üniversitesi		☒ Kabul
	Kardiyoloji Ana Bilim Dalı		☐ Ret
Üye	Prof. Dr. Figen ÖNGÖZ DEDE		
	Ordu Üniversitesi		☒ Kabul
	Periodontoloji Ana Bilim Dalı		☐ Ret
Üye	Dr. Öğr.Üyesi Ali Batuhan BAYIRLI		
	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi		☒ Kabul
	Periodontoloji Ana Bilim Dalı		☐ Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof.Dr.Ahmet TABAK

Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım doktora tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul Gerekli mi ?

Evet ☒ (Gerekli ise ekler kısmına ekleyiniz)

Hayır ☐

25 /12/ 2023

Dt.Naciye İzgü BAĞCI

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı : PREMATÜR KORONER ARTER HASTALIĞININ PERİODONTAL HASTALIK İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 31.10.2023 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 21

Tek kaynak oranı : %5 çıkmıştır.

25 /12 / 2023

Prof.Dr.Tuğrul KIRTILOĞLU

ÖZET

PREMATÜR KORONER ARTER HASTALIĞININ PERİODONTAL HASTALIK İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Naciye İzgü Bağcı

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Periodontoloji Ana Bilim Dalı

Doktora, Aralık 2023

Danışman: Prof.Dr.Tuğrul KIRTILOĞLU

Kardiyovasküler ve periodontal hastalıklar dünyada yaygın olarak gözlenen enflamasyon fenomeni ile ortak bir patogenezi paylaşan önemli halk sağlığı patolojileridir. Periodontal hastalıkların hastalık oluşum mekanizmasında enflamasyonun önemli rolünün olduğu ve sistemik hastalıklara etkisinin olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Çalışmamızda amacımız koroner anjiyografi yapılan 45 yaş altı erkek ve 55 yaş altı kadın hastalarda, periodontal hastalık varlığı ve şiddetini, periodontal klinik parametreler ve tükürük IL-1 β , miyeloperksidaz (MPO) ve matriks metalloproteinaz 8 (MMP-8) belirteç miktarları ile ilişkilendirerek değerlendirmektir. Çalışma, kontrollü klinik bir çalışmadır. Benzer çalışmadan (Vražić, Miovski, Strozzi vd., 2015) elde edilen sonuçlar kullanılarak yapılan hesaplamalarda 0.7 birimlik farklı, 1.06 birim sapma ile saptamak üzere % 95 güven sınırında % 80 güç ile örnek büyüklükleri n₁:40, n₂:40 olarak hesaplanmıştır. Hastalar OMÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran, koroner anjiyografi yapılan ve bu çalışmayı kabul eden hastalardan seçilmiştir. Periodontal hastalığın değerlendirilmesinde Silness-Löe plak indeksi , Löe-Silness gingival indeksi , cep derinliği, klinik ataşman seviyesi ölçümleri yapılmıştır. Periodontal muayeneden sonra her hastadan uyarılmamış tükürük stimüle edilmeden, standart tanımlanan tükürme yöntemi ile toplanmıştır ve biyokimyasal analizler yapılınca kadar -80 °C derecede bekletilmiştir. Tüm örneklerin IL-1 β , MPO ve MMP-8 miktarları ELISA yöntemi ile tespit edilmiştir. Tüm veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ortalama cep derinliği değerleri prematür koroner arter hastalığı olan grupta (2,24 $\pm$ 0,74) kontrol grubuna kıyasla (1,94 $\pm$ 0,64) istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (p<0,04). Diğer periodontal parametreler ve tükürük IL-1 β , MPO ve MMP-8 konsantrasyonlarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. CD periodontal hastalığın bir belirteci olduğundan çalışma sonuçlarımız periodontal hastalık ile prematür koroner arter hastalığı arasında bir ilişki olabileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Koroner anjiyografi, tükürük, MMP-8,MPO, IL-1 β , enflamasyon, periodontitis

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PREMATURE CORONARY ARTERY DISEASE AND PERIODONTAL DISEASE

Naciye İzgü Bağcı
Ondokuz Mayıs University
Institute Of Graduate Studies
Department of Periodontology
Phd, December 2023

Supervisor : Prof.Dr.Tuğrul KIRTILOĞLU

The aim of our study is to evaluate the severity of periodontal disease in men under the age of 45 and women under the age of 55 who underwent coronary angiography, and to correlate it with periodontal clinical parameters and the levels of salivary IL-1 β , myeloperoxidase(MPO), and matrix metalloproteinase 8(MMP-8) biomarkers. The study is a controlled clinical trial. Sample sizes were calculated with 95% confidence interval and 80% power to detect a difference of 0.7 units, with a standard deviation of 1.06 units, based on results obtained from a similar study. (Vražić, Mioviski, Strozzi vd., 2015) The patients were selected from those who presented to the Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Cardiology Clinic, underwent coronary angiography. We made the measurements of the Silness-Löe plaque index, Löe-Silness gingival index, pocket depth, and clinical attachment level. Unstimulated saliva was collected from each patient using the standard saliva collection method, and stored at -80 degrees celsius. The levels of IL-1 β , MPO, and MMP-8 in all samples were determined using the ELISA method. All data were statistically analyzed. In our study, mean pocket depth values were found to be statistically higher in the premature coronary artery disease group (2.24 $\pm$ 0.74) compared to the control group (1.94 $\pm$ 0.64) (p<0.04). No statistically significant differences were found between the two groups in other periodontal parameters and salivary IL-1 β , MPO and MMP-8 concentrations. Since CD is a marker of periodontal disease, our study results support that there may be a relationship between periodontal disease and premature coronary artery disease.

Key words: Coronary angiography, saliva, MMP-8, MPO, IL-1 β , inflammation, periodontitis

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca hem klinik hem akademik olarak her türlü bilgi ve deneyimiyle bana yol gösteren her türlü ilgisini eksik etmeyen, tez çalışması süresince büyük desteği için tez danışmanım, sevgili hocam Prof. Dr. Tuğrul KIRTILOĞLU'na,

Yardımları ve desteklerini her zaman hissettiğim, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bizlere ihtiyaç duyduğumuz eğitim ve huzurlu çalışma ortamını sağlayan sayın hocam Prof. Dr. Umur SAKALLIOĞLU'na ve tüm Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Tez çalışma sürecinde hastaların toplanmasında büyük desteği olan hastaların koroner anjiyografilerini yapan, bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Okan GÜLEL'e,

Tezimin biyokimyasal analizinde bilgi ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Bahattin AVCI'ya ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı çalışanlarına,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım Periodontoloji Anabilim Dalı asistan arkadaşlarıma, özellikle eş kıdemlilerim Dt. Sude YILDIRIM , Dt. Simay BAYRAK ve Dt. Atamur SARIOĞLU'na,

Bugünlere gelmemdeki emek ve fedakârlıklarıyla haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, her zaman her koşulda yanımda olan, karşılıksız sevgi, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili Anneme, Babama ve Kardeşime..

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Naciye İzgü BAĞCI

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI.....	ii
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması	2
2.1.1 Periodontal Sağlık.....	2
2.1.2. Gingivitis	3
2.1.3 Periodontitis	4
2.2 Periodontal Patogenez	6
2.3 Sitokinler	8
2.4 Tükürük.....	10
2.5 Periodontal Hastalıklar Ve Sistemik Hastalık İlişkisi	11
2.6 Periodontal Hastalık Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi	12
2.6.1 Bakteriyemi, Endotoksemi Ve Mikrobiyal İnvazyon.....	14
2.6.2 Hayvan Çalışmaları	15
2.6.3 İnflamatuvar Mekanizmalar	16
2.6.4 Polimorfonükleer Lökositlerin Aktivasyonu	17
2.6.5 Trombotik Ve Hemostatik Faktörler Ve Trombositler.....	17
2.6.6 Trombosit Aktive Edici Faktör Ve Trombosit Aktive Edici Faktör Asetilhidrolaz (Lipoprotein İle İlişkili Fosfolipaz A2).....	17
2.6.7 Dislipidemi, Lipid Peroksidasyonu Ve İnflamasyon.....	18
2.6.8 Isı Şoku Proteinleri, Antikorlar, İltihaplanma Ve Kardiyovasküler Hastalık	18
2.6.9 Endotel Disfonksiyonu Ve Hipertansiyon	19
2.7 Kardiyovasküler Hastalıklar	19
2.7.1 Ateroskleroz	20
2.7.2 Aterom.....	21
2.7.3 Prematür Koroner Arter Hastalığı	23
2.7.4 Syntax	24
3. MATERYAL METOD.....	26
3.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi	27
3.2 Klinik Periodontal Değerlendirme	27
3.3. Koroner Anjiyografik İnceleme.....	29
3.4 Biyokimyasal Analizler.....	30
3.4.1 Human Interleukin 1 β (Il-1 β) Konsantrasyonlarının Belirlenmesi.....	30
3.4.2 Human Myeloperoksidase (MPO) Konsantrasyonlarının Belirlenmesi	31
3.4.3 Human Matrix Metalloproteinase 8; Neutrophil Collagenase (Mmp-8) Konsantrasyonlarının Belirlenmesi.....	32
3.4 İstatistiksel Analizler	33
4. BULGULAR	34

4.1 Koroner Anjiyografi Sonuçları	34
4.2 Demografik Bulgular.....	35
4.3 Biyokimyasal ve Klinik Bulgular	35
4.4 Bulguların Korelasyonu	36
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
KAYNAKÇA.....	48
EKLER.....	58
ÖZ GEÇMİŞ	59



SİMGELER VE KISALTMALAR

%	: yüzde
IL	: İnterlökin
PH	: Periodontal hastalık
KAK	: Klinik ataçman kaybı
SK	: Sondalamada kanama
SKİ	: Sondalamada kanama indeksi
SCD	: Sondalanabilir cep derinliği
CD	: Cep derinliği
Gİ	: Gingival indeks
Pİ	: Plak indeksi
SYNTAX	: SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery
MMP-8	: Matriks metalloproteinaz 8
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MPO	: Miyeloperksidaz
IL-1 β	: İnterlökin 1 β
IL	: İnterlökin
PMNL	: Polimorf nüveli lökosit
PDL	: Periodontal ligament
PGE 2	: Prostaglandin E2
TNF- α	: Tümör nekroz faktör alfa
TLR	: Toll benzeri reseptör
RANKL	: Reseptör aktivatör nükleer faktör kappaB ligandı
TIMP	: Matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri
DOS	: Dişeti oluğu sıvısı
CRP	: C reaktif protein
INF	: İnterferon
LPS	: Lipopolisakkarit
Ox-LDL	: Okside düşük dansiteli lipoprotein
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
MI	: Miyokard infarktüsü
AMI	: Akut miyokard infarktüsü
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu

KAH	: Koroner arter hastalığı
AKS	: Akut koroner sendrom
PAH	: Periferik arter hastalığı
SVH	: Serebrovasküler hastalık
PWV	: Nabız dalga hızı
ELİSA	: Enzime bağlı immünosorban yöntem
SPSS	: Sosyal bilimler için istatistik programı
CPITN	: Toplum periodontal tedavi ihtiyaç indeksi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Vasküler Endotelyal Aktivasyon Konsepti Kebschull ve ark. 2010.....	12
Şekil 2.2: Vasküler Endotelyal Aktivasyon Konsepti Kebschull ve ark. 2010.....	13
Şekil 3.1: Plaka Okuyucu.....	31
Şekil 3.2: Plaka Yıkayıcı.....	31



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1: Hasta grubu ve kontrol grubuna dahil edilen bireylerin yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları, koroner anjiyografi sonucunda elde edilen tanılarının ve tıkalı damarların dağılımları, Syntax skor ortalamaları ve yapılan işlemlerin yüzde dağılımları tabloda gösterilmiştir.....	34
Tablo 4.2: Gruplar arası klinik periodontal parametreler ve DOS sitokin seviyelerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.3: Hasta ve kontrol grubunda gingivitis ve periodontitis hastalarının dağılımı.....	36
Tablo 4.4: Hasta grubunda PI, GI, CD, DÇ, SK, KAK, IL-1 β , MPO, MMP-8 ve Syntax değerleri arasındaki korelasyonlar.....	36
Tablo 4.5: Çalışmaya katılan tüm bireylerdeki PI, GI, CD, DÇ, SK, KAK değerleri ile tükürük IL-1 β , MPO, MMP-8 değerleri arasındaki korelasyonlar.....	37

1. GİRİŞ

Periodontal hastalıklar, dişleri ve onları destekleyen dokuları etkileyen iltihabi hastalıklardır. Bu hastalıklar, alveolar kemik erimesine, dişlerin artan hareketliliğine, diş kaybına ve nihayetinde diş fonksiyonunun kaybına neden olur.(Kinane, 2000) "Periodontal hastalık" ifadesi, diş eti (veya diş etleri, dişlerin etrafındaki yumuşak dokular), kemik ve periodontal ligament (bir dişi alveolar kemiğe bağlayan bağ dokusunun kolajen lifleri) iltihaplanması gibi birçok kronik iltihabi durumu kapsar. Periodontal hastalık, dişler ve diş etleri üzerinde oluşan mikrobiyal bir biyofilm olan dental plaktaki bakteriler tarafından başlatılan diş etinin lokalize iltihabı olan gingivitis ile başlar. Disbiyoz, diş plağını oluşturan mikroorganizmaların dengesizliği, hem gingivitis hem de periodontitis için önemli bir tetikleyici faktördür.(Sudhakara, Gupta, Bhardwaj vd., 2018; Darveau, 2010)

Terim "gingivitis", diş plağı tarafından tetiklenen diş eti iltihabını ifade eder. Kronik periodontitis, tedavi edilmemiş gingivitisin diş eti, kemik ve periodontal ligament kaybına ilerleyerek hastalığın ayırt edici özellikleri olan derin periodontal "cepleri" oluşturduğu zaman ortaya çıkar ve nihayetinde diş kaybına neden olabilir. Periodontal hastalık, vücudun sistemik enflamatuvar yüküne katkıda bulunabilir.(Khader, Dauod, El-Qaderi vd., 2006; Gotsman, Lotan, Soskolne vd., 2007)

Bu çalışmanın amacı, anjiyografi ile koroner arter hastalık teşhisi konmuş ve SYNTAX skorlaması ile değerlendirilmiş hastalarda periodontal durum, tükürük MMP-8, MPO, IL-1 β düzeyleri ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Periodonsiyum; diş ve çevre dokularını fonksiyonda tutmak için gerekli desteği sağlayan, her birinin konumu, doku yapısı, biyokimyasal bileşimi farklı olan diş eti, PDL, sement ve alveolar kemikten oluşan karmaşık bir yapıdır. Tüm bu yapılar birlikte çalışarak dişlerin ve çevre dokuların gerekli desteğini sağlar. (Newman, Takei, Klokkevold vd., 2011)

2.1 Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

Periodontal hastalıklar bugüne kadar çeşitli şekillerde sınıflandırılmış olup kabul edilen son sınıflama, 2017 Uluslararası Periodontoloji Çalıştay'ında kabul edilen sınıflamadır. (Caton, Armitage, Berglundh vd., 2018)

2.1.1 Periodontal Sağlık

Klinik açıdan, periodontal sağlık tespit edilebilir enflamasyonun yokluğu olarak tanımlanabilir. (Lang ve Bartold, 2018) Sağlıklı diş eti mercan pembesi renkte, dişlere sıkıca tutunan ve keskin bir kenar çizgisi olan bir yapıya sahiptir. Yapışık diş eti altta yatan alveolar kemikle sıkı bir şekilde bağlantılıdır ve kurutulduğunda portakal kabuğu görünümü gösterir. (Newman, Takei, Klokkevold vd., 2011) Bozulmamış (mutlak) klinik sağlık, klinik ataçman kaybı (KAK) ve sondalama sırasında kanamanın olmadığı, kızarıklık, ödem, püy gibi hastalık semptomlarının gözlenmediği, sondalanabilen cep derinliklerinin (SCD) 3 mm'yi geçmediği, histolojik olarak da enflamasyon bulgularının izlenmediği klinik olarak çok nadiren gözlenen bir durumdur. (Lang ve Bartold, 2018)

Klinik diş eti sağlığı, sağlam bir periodonsiyumda ya da gingivitis ve periodontitis tedavisi geçirmiş hastalarda görülebilir. Klinik olarak sağlıklı bir periodonsiyum, tüm dişlerde sondalama sırasında kanama oranının $<10\%$ ve sondalamada cep derinliğinin $\leq 3\text{mm}$ olması, kızarıklık, ödem veya cerahat olmaması şeklinde tanımlanır. Radyografta, sağlıklı bir periodonsiyum, dişlerin sağlam bir lamina dura ile çevrili olması, furkasyon bölgelerinde kemik kaybının olmaması ve fizyolojik olarak alveolar kemik kretinin mine-sement birleşim yerinin 1-3mm altında olması şeklinde belirlenir. Ancak, tedavi edilmiş periodontitis öyküsü, diş eti çekilmesi, kron uzatma işlemleri gibi nedenlerle radyografik olarak azalmış alveolar

kemik kreti gözlenen bireylerde azalmış periodonsiyum üzerinde periodontal sağlık bulunabilir. Bu nedenle, yalnızca radyografik inceleme doğru bir teşhis koymak için yeterli değildir. (Lang ve Bartold, 2018)

2.1.2. Gingivitis

Gingivitis yaygın bir diş eti hastalığıdır ve dünya nüfusunun %80' inden fazlasını etkiler. (Corbet, Zee, ve Lo, 2002) Diş eti iltihabı, oral hijyen alışkanlıklarının bırakılması sonrası ortaya çıkan, diş eti dokularında bakteriyel plak birikimi nedeniyle oluşan, lokal bir enfeksiyöz hastalıktır. (Loe, Theilade, ve Jensen, 1965; Preshaw ve Taylor, 2011; Syndergaard, Al-Sabbagh, Kryscio vd., 2014) Periodontal hastalığın oluşması için bakterilerin varlığı gereklidir ancak doku hasarının çoğu enflamatuvar belirteçler ve serbest radikaller nedeniyle oluşur. (Preshaw, 2008) Enflamatuvar ajanların varlığı epitelyumun koruyucu bariyer fonksiyonunu negatif yönde etkiler. Enflamasyonlu diş eti dokusu mikroskop altında incelendiğinde ülser epitel görülür. Ülser epitelin iyileşmesi rejeneratif ve proliferatif aktiviteleri ve doku yıkımına neden olan ajanların ortadan kaldırılmasına bağlıdır. (Newman, Takei, Klokkevold vd., 2011) Diş eti iltihabının klinik belirtileri arasında renk değişikliği, ödem, spontan veya indüklenmiş kanama, bıçak sırtı formunun ve pürüklülüğün kaybı yer alır. Gingivitiste ataçman kaybı yoktur ve radyografik görüntü yoktur. (Tatakis ve Trombelli, 2004)

Gingivitis gelişiminde her biri birbirini takip eden ve benzersiz nitelikleri olan dört evre tanımlanır.

a) Başlangıç Lezyonu: Dental plak birikiminin başlangıcından 2-4 gün sonrasında hasar ortaya çıkar. Hasar klinik olarak gözlenmez ve yalnızca doku örneklerinin incelenmesiyle tespit edilir. Plak birikimiyle birlikte birleşim epitelinde yanındaki damar duvarlarında önemli değişimler oluşur. (Loe, Theilade, ve Jensen, 1965) Nötrofil infiltrasyonu sonucunda konakta ani enflamatuvar reaksiyon başlar . (Dixon, Bainbridge, ve Darveau, 2004)

b) Erken Lezyon: Plak birikimini takiben 4-7 gün sonra oluşur. Artan enflamasyon kapillerin çoğalmasına ve eriteme neden olur. Sondalamada kanama oluşur ve klinik olarak gingivitis durumu mevcuttur. Birleşim epiteli altındaki bağ

dokusu öncelikle polimorfonükleer lökositler (PMNL) içerir ve lenfositlerin ve makrofajların artışı görülür. Bu lenfositlerin %75' i T hücreleridir.(Lindhe)

c) Yerleşmiş Lezyon: Ayrıca kronik gingivitis olarak da bilinir. Plak oluşumunun başlangıcından 14-21 gün sonra ortaya çıkar. Bu aşamada kan dolaşımı engellenir ve diş etlerinin rengi değişebilir. Ana hücreler plazma hücreleridir. (Reynolds ve Meikle, 1997) Kolajen bozulması devam ettiği halde, kemik yıkımı gözlenmez. (Tatakis ve Kumar, 2005)

d) İlerlemiş Lezyon: İlerlemiş lezyon hücre yapısı ve özellikleri bakımından yerleşmiş lezyon ile benzerdir ve ataşman kaybının varlığını içerir. Yerleşmiş lezyon yıllarca devam edebilir, kendiliğinden çözülebilir veya ilerlemeden stabil kalabilir. Bu başarılı bir konak savunması olarak kabul edilir. Ancak lezyon devam ederse periodontitis olarak adlandırılır ve gingivitisten periodontitise geçişi ifade eder. (Paper, 1999) Bu lezyonda T hücreleri B hücreleri ile değiştirilir. (Kinane, 2001)

2.1.3 Periodontitis

Periodontitis, diş destek dokularında enflamasyona, ilerleyen ataşman ve kemik kaybına neden olan enfeksiyöz bir hastalıktır. Periodontal cep oluşumu ve/veya diş eti çekilmesi ile karakterizedir. (Williams, 1990) Enflamasyonun ilerleyişi kronik ve yıkıcıdır. Enflamatuar hücre infiltratına makrofajlar ve plazma hücreleri hakimdir. (Kinane, 2001) Periodontal sağlık bakteri popülasyonunun konakçı ile uyumlu olduğu ve her iki dokuda da kalıcı bir hasarın olmadığı bir denge durumudur. Bu dengenin kaybı periodontal dokunun yıkımına ve periodontitis gelişimine neden olmaktadır. (Jin, Chiu, ve Corbet, 2003) Kronik periodontitis hastalığın en sık görülen formudur ve her yaşta başlayabilir, ancak en çok yetişkinlerde tespit edilir. Hastalığın prevelans ve şiddeti yaştan ilerlemesiyle artar. (Armitage, 1999) Hastalık tüm dişleri eşit şekilde etkilemez ve hastalık gelişimi sırasında lokalize alevlenmeler ve ara sıra meydana gelen remisyonlar görülür. (Kinane, 2001) Periodontitis gelişimi, genetik yatkınlık ve tip 2 diyabet, sigara kullanımı, beslenme, psikolojik stres gibi pek çok sistemik ve lokal risk faktörüne bağlı olan bir süreçtir. Periodontitis için en önemli risk faktörü gingival marjinde plak biyofilminin akümülyasyonudur. Bu durum da disbiyozise ve yıkıcı bir konak enflamatuar yanıtın başlangıcına neden olmaktadır. (Chapple, Van der Weijden, Doerfer vd., 2015) Bu nedenle periodontal hastalığın önlenmesinde plağın

uzaklaştırılması ve kontrolü önem taşımaktadır. Akut yanıt veya defektif immün cevaptan dolayı mikrobiyal türler elimine edilemediğinde enflamatuvar reaksiyon sürmekte ve periodontal enflamasyon kronik hale gelmektedir. Bu durum patojenler için besin kaynağı oluşturmaktadır. Sürekli ve ilerleyen periodontal hastalık devam eden enflamasyon, fibrozis ve fonksiyon kaybıyla karakterizedir. Bu aşama düzenli değildir ve episodik bir şekilde gerçekleşir. Tedavi edilmezse çene kemiğine ve dişleri destekleyen ligamente zarar verebilir ve bağ doku ataçmanı kaybına neden olabilir. Sürekli olarak oluşan ve evrim geçiren bir biyofilm, çeşitli bakteri gruplarını içerir. (Hasturk, Kantarci, ve Van Dyke, 2012) Subgingival plaktan izole edilen bakterilerin özellikle gram negatif ve hareketli türlerin, periodontal hastalığın başlangıcı, ilerlemesi ve yıkımı ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir.(Tsubura, Mizunuma, Ishikawa vd., 2009) *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) çeşitli *Bacteroides* ve *Porphyromonas* türleri, *Wolinella recta* ve *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) gibi bazı bakterilerin özel virülans faktörlerine sahip olduğu ve periodontitis ile ilişkili doku zararına neden olduğu bilinmektedir.(Kornman, 1999)

2017 Uluslararası Periodontoloji Çalıştay'ında kabul edilen sınıflamaya göre bir hastaya periodontitis tanısı konduktan sonra evreleme ve derecelendirme yapılır.

EVRE: Periodontitisin evrelemesi durumun şiddetini gösterir. Periodontitis teşhisi konan bir hastanın radyografik kemik kaybına dayalı basit bir yaklaşımdır. Eğer takip edilen radyografiler mevcut değil ise hekim ataşman kaybını mine-sement birleşiminden milimetre cinsinden ölçebilir. Kemik kaybı alınırken, kök kırığı veya önceki cerrahi müdahale gibi bir nedenden dolayı oluşmamış olmasına periodontitis nedeniyle ortaya çıkmış olmasına dikkat edilir. Ağızdaki herhangi bir bölgedeki en kötü değer seçilir. Periodontal kemik kaybından dolayı kemik seviyesinin kökün apikal üçte birinde olduğu net bir şekilde bilindiğinde, hasta doğrudan Evre IV olarak kategorize edilebilir. (Hirschfeld, Higham, Chatzistavrianou vd., 2019)

DERECE: Derecelendirme hastanın periodontitise yatkınlığını ifade eder. Önceki hastalık geçmişi, temel olarak hastanın yaşam süreci boyunca periodontal kemik kaybına yol açabilecek tüm risk faktörlerini içerir.(Machtei, Hausmann, Dunford vd., 1999)

2.2 Periodontal Patogenez

19. yüzyılda mikroorganizmaların tespiti için teknoloji olmaması nedeniyle diş eti hastalığı ile plak miktarı arasında bir ilişki kurulmaktaydı. Bu durum, hastalığın oluşumunun ve ilerlemesinin plak miktarı ile orantılı olduğunu öne süren non-spesifik plak teorisini (Non-Specific Plaque Theory) ortaya çıkardı. Daha sonra, periodontal hastalık gelişiminin plak miktarından kaynaklanmadığı anlaşıncaya, 1976 yılında spesifik plak teorisi (Specific Plaque Theory) gündeme geldi. Bu teoriye göre, plak miktarı yerine periodontal hastalık patofizyolojisini açıklamak için belirli özel mikroorganizmaların, onların alt ürünlerinin ve hatta bazı virulans faktörlerinin sorumlu olabileceği düşünüldü.

Zaman ilerledikçe, Ekolojik Plak Hipotezi fikri gün yüzüne çıktı (1994). Bu hipotez, hastalık gelişiminin hem dış etkenlerin hem de konağa spesifik faktörlerin etkisiyle olduğunu önermektedir. Bu özel mikroorganizmaların herkeste var olduğu fakat herkeste hastalık oluşmadığı gözlemlendi. Daha sonra, 2012 yılında Anahtarpatojen Plak Hipotezi (Keystone-Pathogen Hypothesis) ortaya çıktı ve konak ile mikroorganizmalar arasındaki dengenin, plaktaki kırmızı kompleks bakterilerin üstünlüğüyle bozulup hastalığın oluştuğu kabul edildi. (Rosier, De Jager, Zaura vd., 2014)

Bakterilerin varlığı, periodontal hastalığın başlangıcı için temeldir (Devine, Marsh, ve Meade, 2015; Feng ve Weinberg, 2006) ancak periodontal hastalıkta bağ dokusu ve alveol kemik kaybının önemli bir kısmının nedeni , konağın periodontal patojenlere karşı verdiği immunoenflamatuar reaksiyondur. Mikrobiyal dental plak ve konağın reaksiyonu arasındaki ilişkinin, genetik faktörler , sosyo-ekonomik durum, stres, sigara ve diyabet gibi çevresel ve kazanılmış risk faktörleri tarafından etkilendiği bilinmektedir. (Ebersole, Dawson, Morford vd., 2013; Kornman, 2008) Şimdiye kadar, insan diş plağında tanımlanmış yaklaşık 800 farklı bakteri türü tespit edilmiştir. Şüpheli patojenler, Treponema denticola, Tannerella forsythia, Prevotella intermedia, Agregatibacter actinomycetemcomitans, Campylobacter rectus, Eubacterium timidum, Parvimonas micra ve Porphyromonas gingivalis gibi Gram-negatif ve -pozitif üyeleri içerir. (Shaddox, Huang, Lin vd., 2012; Lourenço, Heller, Silva-Boghossian vd., 2014) Mekanik olarak enfeksiyonlar genellikle dişlerin çevresindeki dokuların kontaminasyonu nedeniyle periodontal doku hasarına neden

olur. (Sudhakara, Gupta, Bhardwaj vd., 2018; Darveau, 2010) Durum ilerledikçe, lezyon periodontitis adlı bakteriyel bir enfeksiyona dönüşür ve sonrasında oluşan enflamatuar yanıt dişlerin destekleyici yapılarını etkileyerek kök yüzeyine nüfuz eder. (Darveau, 2010; Sudhakara, Gupta, Bhardwaj vd., 2018) Genellikle, enflamasyon süreci fagositlerin (nötrofiller ve makrofajların) etkilenen alana göç etmesiyle başlar. Önemle, bu süreç diş eti epitelinden nötrofilleri çeken interlökinler (IL'ler), prostaglandin E2 (PGE2), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) gibi kimyasal mediyatörlerin salınmasıyla kolaylaştırılır. (Hasturk ve Kantarci, 2015; Zadeh, Nichols, ve Miyasaki, 1999) Ayrıca, bu fagositik hücrelerin, plazma zarlarındaki bakterilerin yüzey moleküllerine tanımlamak ve bağlamak için yüzeylerinde reseptörleri (yani, Toll benzeri reseptörler, TLR'ler) vardır. (Zadeh, Nichols, ve Miyasaki, 1999; Hasturk ve Kantarci, 2015) Aynı zamanda, kompleman sistemindeki plazma proteinleri patojenlerin bu fagositik hücrelerin etkisine karşı duyarlılığını arttırmak için birbirleriyle etkileşir. (Hasturk ve Kantarci, 2015) Bu ilk tepkinin temel amacı, mikroorganizmaları ortadan kaldırmak ve atmak ve nekrotik doku ve apoptotik nötrofiller gibi hücresel atıkları monositler ve makrofajlar gibi mononükleer hücreler ile etkili bir şekilde temizlemektir. (Hasturk ve Kantarci, 2015)

Güçlü ve sağlıklı bir bağışıklık sisteminde dişlerin etrafındaki dokuların zarar görmediğinin ve bakteriyel zararların etkili bir şekilde ortadan kaldırıldığının altının çizilmesi değerlidir . (Cekici, Kantarci, Hasturk vd., 2014; Hajishengallis, 2014) Bununla birlikte, mikrobiyal yük artmışsa veya bozulmuş bir bağışıklık yanıt mevcutsa , akut periodontal enflamasyon kronik duruma gelir ve ek mediyatörler üretilir. (Hasturk ve Kantarci, 2015; Hajishengallis, 2014) Bu, T-hücreleri ve monositler gibi çeşitli immüno-hücre tiplerinin aktivasyonuna neden olur. Zamanla, bu uzun süreli enflamatuar süreç, osteoklastlar tarafından alveoler kemik reabsorpsiyonunu, MMP'ler tarafından bağ doku liflerinin degradasyonunu ve granülasyon dokusunun oluşumunu tetikler . (Franco, Patricia, Timo vd., 2017) Ayrıca, bu devam eden kronik enflamatuar süreç, periodontal hastalığın diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi diğer sağlık sorunlarına bağlantılı zararlı etkilere neden olabilir . (Liccardo, Cannavo, Spagnuolo vd., 2019)

2.3 Sitokinler

Sitokinler olarak bilinen proteinler, mikroorganizmaların saldırılarına karşı periodontal dokularda lokal enflamatuar yanıtların uyarılmasında ve kontrol edilmesinde öneme sahiptir. (Okada ve Murakami, 1998; Preshaw ve Taylor, 2011) Bakteriler ve ürünleri dokulara sızarak dokuda, monositlerin ve T lenfositlerinin birikmesine ve aktivasyonuna neden olurlar. Bu, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proenflamatuar sitokinlerin yükseltilmiş salınımına neden olur ve bu sitokinler periodontal dokuların yıkımıyla ilişkilidir. (Cekici, Kantarci, Hasturk vd., 2014; Preshaw ve Taylor, 2011) IL-1 β , adezyon moleküllerinin endotel hücrelerine bağlanmasını arttırarak, bağ dokuda ve endotelde kemokin üretimini uyararak ve diğer mediyatörlerin salınımını başlatarak hem sert hem de yumuşak dokularda doku yıkımında önemli rol oynayan çok yönlü enflamatuar bir araçtır. (Buduneli ve Kinane, 2011; Dinarello, 2009; Preshaw ve Taylor, 2011)

IL-1, bir bağışıklık sistemi peptidi olup, bağışıklık, enflamasyon, doku hasarı ve kan pıhtılaşması ile ilişkilidir ve makrofajlar, monositler, lenfositler, vasküler hücreler, beyin hücreleri, deri hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilir. (Huynh, Everts, Pavasant vd., 2017) Tükürük PGE2 ve IL-1 β seviyelerinin, periodontal hastalığın patojenik sürecinde anahtar rol oynayan temel araçlar olarak kabul edilebildiği belirtilmiştir. (Maan ve Patil, 2019) IL-1 ayrıca MMP üretimini uyararak periodontal hastalıkların ilerlemesinde dikkate değer bir rol oynar. (McDevitt, Russell, Schmid vd., 2003) Birçok çalışma, artmış IL-1 salınımının periodontal dokuların tahrip edilmesinde önemli bir rol oynadığını vurgulamıştır. (Stashenko, Dewhirst, Peros vd., 1987) (Graves ve Cochran, 2003) Periodontal hastalığın ilerlemesinde önemli bir yere sahip olan IL-1'in, ateroskleroz patogenezi ile de ilişkilendirildiği bildirilmiştir. (D'Aiuto, Orlandi, ve Gunsolley, 2013) IL-1'in, damar duvarı iltihabı, lökosit kemotaksisi, adezyon veya plak yırtılması gibi aterojenezin karmaşık enflamatuar sürecindeki çeşitli kritik olayları modüle ederek proaterojenik etki gösterdiği gözlemlenmiştir. (Waehre, Yndestad, Smith vd., 2004) (Libby, Sukhova, Lee vd., 1995)

IL-1 β farklı hücre tiplerinden MMP ekspresyonunu arttırarak ve osteoklastogenezin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan RANKL ekspresyonunu arttırarak (Cheng, Wu, Li vd., 2020; Cox, Eley, Kiili vd., 2006) diş eti

dokusundaki ekstraselüler matriksin parçalanmasına katkıda bulunduğu bilinmektedir. (Belibasakis ve Bostanci, 2012; Huynh, Everts, Pavasant vd., 2017) IL-1 β , periodontal dokunun patojenik mekanizmalarında önemli bir rol oynar. (Cekici, Kantarci, Hasturk vd., 2014; Cheng, Wu, Li vd., 2020; Preshaw ve Taylor, 2011) Periodontitisli bireylerden alınan biyopsi örneklerinde, IL-1 β düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında güçlü bir pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. (Górska, Gregorek, Kowalski vd., 2003; Hou, Liu, Liu vd., 2003) Yapılan çalışmalar IL-1 β 'nın periodontal hastalık şiddeti için değerli bir tanısal belirteç olabileceğini öne sürmektedir. (Górska, Gregorek, Kowalski vd., 2003; Hou, Liu, Liu vd., 2003)

Ağız sıvılarının koroner ve kardiyovasküler sağlığın değerlendirmesi için kullanıldığı bir çalışmada, kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde tükürükteki IL-1 β konsantrasyonunun serumdan daha yüksek olduğu bulunmuştur. (Foley, Sneed, Steinhubl vd., 2012) IL-1 , enfeksiyonlara ve diğer enflamatuar uyarıcılara karşı konakçı iltihabi yanıtının bir aracısıdır. (Delaleu ve Bickel, 2004) Çalışmalar, hastalıklı bölgelerdeki periodontal dokularda ve diş eti sıvısında IL-1 β konsantrasyonunun sağlıklı bölgelere göre önemli ölçüde arttığını göstermektedir. (Hönig, Rordorf-Adam, Siegmund vd., 1989; Masada, Persson, Kenney vd., 1990; Stashenko, Fujiyoshi, Obernesser vd., 1991) IL-1 β , matris metalloproteinazlarının upregülasyonunu indükler ve metalloproteinaz doku inhibitörlerinin üretimini azaltır, güçlü bir kemik rezorbe edici sitokin olarak hareket eder (Paper, 1999; Schwartz, Goultschin, Dean vd., 1997; Shirodaria, Smith, McKay vd., 2000) ve periodontitiste ekstraselüler matrisin yıkımında rolü vardır. (Schwartz, Goultschin, Dean vd., 1997) Periodontal doku yıkımı bağlamında, konak hücre enzimlerinin aktivasyonu, bağ dokusu ve alveoler kemiklerin yıkımından sorumludur. (Tatakis ve Kumar, 2005) MMP'ler ve matriks metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP'ler) arasındaki dengesizliğin, ekstraselüler matris, bazal membran ve alveoler kemiklerin yıkımına neden olarak periodontal hastalığın başlatılmasına yol açtığı düşünülmektedir. (Sorsa, Tjäderhane, ve Salo, 2004) Salivada MMP-8 konsantrasyonları, periodontitisin başlangıcı ve ilerlemesiyle ilişkilidir ve hastalığın şiddetini yansıtır. (Paper, 1999; Sorsa, Tjäderhane, Konttinen vd., 2006; Sorsa, Uitto, Suomalainen vd., 1988; Uitto, Suomalainen, ve Sorsa, 1990) Diş eti dokusunda, diş eti oluşu sıvısında ve tükürükte çeşitli enzimatik formlarda birkaç MMP tespit

edilmiştir ve diş eti dokusunun yıkımında yer alan ana metalloproteinazların MMP-8, MMP-13 ve MMP-9 olduğu vurgulanmıştır. (Ye, 2015)

MMP-8, doku yıkımına neden olan ve enflamatuvar kaskatta aktive olan bir enzimdir. Bu nedenle, MMP-8'in yüksek seviyeleri, insanlarda aterosklerotik plaklarda gözlemlenmiştir ve kolajenin parçalanmasına katkıda bulunarak plak instabilitesine neden olur. (Momiya, Ohmori, Tanaka vd., 2010) Tükürükte bulunan MMP-8, periodontitisin güvenilir bir biyolojik belirteci ve serumdaki MMP-8, sistemik enflamasyonun güvenilir bir biyolojik belirteci olarak kabul edilir. (Sorsa, Tervahartala, Leppilahti vd., 2011)

Ramseier ve ark. MMP-8, -9 ve ortopantomogramların tükürük konsantrasyonlarındaki bakteri varlığıyla birleştiğinde periodontal hastalığın göstergesi olabileceğini ifade etmişlerdir. (Ramseier, Kinney, Herr vd., 2009)

Myeloperoksidaz (MPO) süregelen enflamasyonla güçlü bir şekilde ilişkilidir. (Leppilahti, Hernández-Ríos, Gamonal vd., 2014) Plazmadaki yüksek MPO seviyeleri, kardiyovasküler hastalık riskinin artmasıyla bağlantılıdır. (Schindhelm, van der Zwan, Teerlink vd., 2009) Kesitsel bir çalışmada, tükürükteki MPO ile iskemik inme arasındaki bağlantıya vurgu yapılmıştır. (Palm, Lahdentausta, Sorsa vd., 2014) Yüksek tükürük MPO seviyeleri, periodontal hastalığı olan bireylerde gözlemlenmiştir. (Sakamoto, Fujii, Kanehira vd., 2008; Spallarossa, Garibaldi, Barisione vd., 2008)

2.4 Tükürük

Tükürük, major ve minor tükürük bezlerinin salgılarından oluşan özel bir oral sıvıdır. Tam tükürük ayrıca kan hücreleri, bronşiyal sekresyonlar, serum, ağız yaralarından gelen kan hücreleri, bakteri ve bakteri ürünleri, virüsler, mantarlar, dökülen epitelyal hücreler ve gıda artıkları gibi çeşitli maddeleri içerir. (Miller, Foley, Bailey vd., 2010) Tükürük aynı zamanda serum gibi, hormonlar, sitokinler, enzimler, proteinler, büyüme faktörleri, mikroorganizmalar ve ürünlerini içerir ve birçok hastalığın tanısında kullanışlı olabilir. Bu bileşenler pasif difüzyon, aktif taşıma veya ekstrasellüler ultrafiltrasyon yoluyla kandan tükürüğe girer. Bu bileşenlerin tükürükte tanımlanması, organizmanın fizyolojik fonksiyonu hakkında değerli bilgi sağlar. (Javaid, Ahmed, Durand vd., 2016) Tükürüğün biyokimyasal analizi, oral ve

sistemik hastalıkların tanısında invaziv olmayan bir yöntem olarak kullanılabilir. (Javaid, Ahmed, Durand vd., 2016; Lorenzo-Pouso, Pérez-Sayáns, Bravo vd., 2018) Tükürükte, periodontal doku yıkımı ile ilişkili sitokinlerin kaynağının DOS olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, tükürükteki enflamatuvar biyobelirteçlerin analizi, periodontal hastalıkların teşhisinde önemli bir rol oynamaktadır. Birçok çalışma, periodontitis hastalarının tükürüklerinde, periodontal doku yıkımı ile yakından ilişkili birçok enzim, sitokin ve büyüme faktörünün yüksek seviyelerini göstermiştir. (Buduneli ve Kinane, 2011; de Lima, Acevedo, Grisi vd., 2016; Ghallab, 2018; Jaedicke, Preshaw, ve Taylor, 2016)

2.5 Periodontal Hastalıklar Ve Sistemik Hastalık İlişkisi

Elli yıldan fazla bir süredir, periodontal enfeksiyonların sadece marjinal periodonsiyumda sınırlı olduğu ve bu nedenle sağlıklı bireylerde sistemik etkilerinin olmadığı yaygın olarak kabul edilirken, son kanıtlar, periodontitisli bireylerin etkilenmemiş kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında sistemik enflamasyonun varlığını, farklı iltihabi belirteçlerin yüksek serum seviyeleri ile saptamıştır. (Noack, Genco, Trevisan vd., 2001; Loos, Craandijk, Hoek vd., 2000; Kweider, Lowe, Murray vd., 1993; Ebersole, Machen, Steffen vd., 1997; Buhlin, Gustafsson, Håkansson vd., 2002)

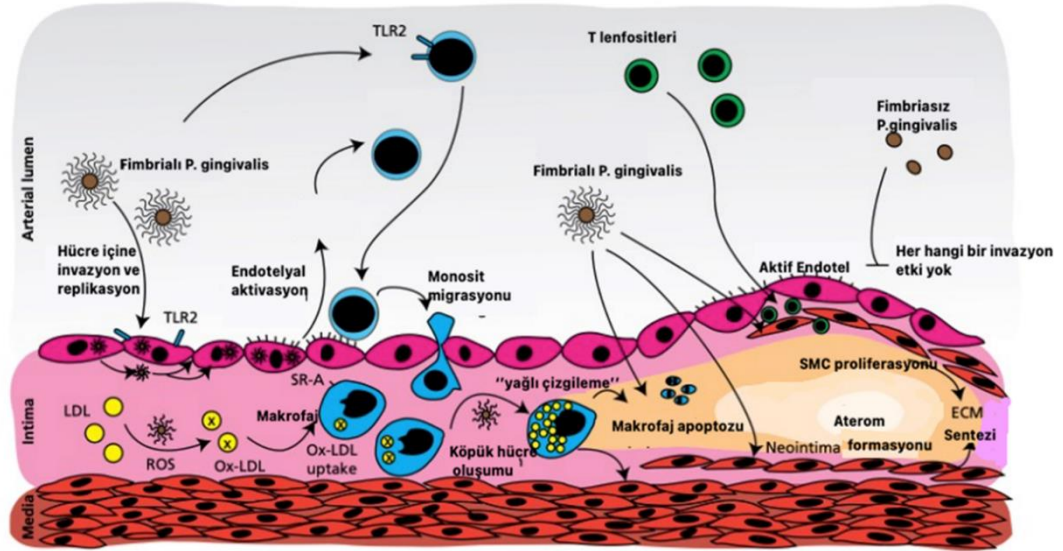
Epidemiyolojik araştırmalar, diyabet ve kardiyovasküler hastalık dahil olmak üzere sistemik durumlar ile periodontal hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.(Chrysanthakopoulos ve Chrysanthakopoulos, 2016; Van Dyke ve van Winkelhoff, 2013) Spesifik olarak, periodontal hastalık diyabet, metabolik sendrom, obezite, yeme bozuklukları, karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, romatoid artrit, olumsuz gebelik sonuçları ve kanser ile ilişkilendirilmiştir. (Kapila, 2021)

Periodontitisli kişilerde akut faz proteinlerinin sistemik seviyeleri, plazma ve antikor seviyeleri, pıhtılaşma faktörü, toplam beyaz kan hücresi sayısı, nötrofiller, C reaktif protein (CRP) ve INF-gamma (İnterferon gamma) ve TNF- α (Tümör nekroz Faktörü- Alfa), IL (İnterlökin)-1 β , IL-2 ve IL-6 gibi sitokinlerin yükselmiş seviyeleri görülmektedir. Periodontitis, sistemik hastalıklarda bulunan kronik enflamasyon modelini paylaştığından, aralarında karşılıklı bir ilişki olduğunu göstermek için yeterli kanıt bulunmaktadır.(Hegde ve Awan, 2019)

2.6 Periodontal Hastalık Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

Ateroskleroz, KVH ve serebrovasküler hastalıklar için temel oluşturan ana faktördür.(Mattila, Nieminen, Valtonen vd., 1989) Periodontal hastalıklar belirli mekanizmalar yolu ile aterosklerozun başlangıç ve ilerleyişine katkıda bulunur.(D'Aiuto, Ready, ve Tonetti, 2004)

Ateroskleroz için bir risk faktörü olarak periodontal enflamasyonun rolünün temeli vasküler endotelyal aktivasyon konseptidir.(Saffi, Furtado, Polanczyk vd., 2015) Bu konsept periodontal bakteriler ve periodontitis ile ilişkili enflamatuar mediatörlerin aterogenezdeki iyi tanımlanmış farklı basamakları başlatabileceği ve sürdürebileceği potansiyel biyolojik mekanizmaları özetlemektedir.



Şekil 2.1: Vasküler Endotelyal Aktivasyon Konsepti Kerschull ve ark. 2010(Kerschull, Demmer, ve Papapanou, 2010)

protrombotik plak bileşenlerinin açığa çıkmasına ve damarların tıkanmasına neden olan tromboz oluşumuna neden olur. Bu klinik olay, örneğin tıkalı bir koroner arter durumunda miyokard enfarktüsü (MI) veya tıkanan serebral damar durumunda felç olarak ortaya çıkmaktadır.

2.6.1 Bakteriyemi, Endotoksemi Ve Mikrobiyal İnvazyon

Bir biyofilm olarak oluşan mikrobiyal dental plak, periodontal cepler içindeki ülserli epitelyal yüzey boyunca konak dokularıyla dolaylı olarak ilişkilidir. Orta veya şiddetli periodontitisli tedavisi yapılmamış hastalarda, bu 8 ila 200 cm² aralığında yüzey alanı oluşturabilir. Bu nedenle, periodontal hastalığı olan bireyler çiğneme, diş fırçalama, oral doku muayenesi veya tedavisi gibi aktiviteler sırasında bakteriyemi yaşayabilirler. (Steel ve Whitehead, 1994)

Periodontal hastalık, tekrarlayan bakteriyemi epizotlarını indükleyerek ve ardından patojenlerin arter duvarında translokasyonunu ve lokal bir enflamatuar reaksiyonu indükleyerek veya arttırarak doğrudan koroner arter hastalığının başlangıcını etkileyebilir. (Haraszthy, Zambon, Trevisan vd., 2000)

Bakterilerin kan dolaşımına doğrudan girişine ek olarak, makul bir dolaylı yol, oral bakteriler tarafından konakçı hücrelerin (esas olarak fagositik ve dendritik hücreler) istilasını içerebilir. Bazı bakterilerin, proteinlere ve diğer temel besin maddelerine erişebilecekleri ve ayrıca hücre dışı ortamda bulunan antimikrobiyal savunma mekanizmalarından korunabilecekleri konakçı hücre sitoplazmasını işgal etmek ve içinde hayatta kalmak için mekanizmalar geliştirdikleri iyi bilinmektedir. Fagositik hücrelerde hayatta kalma, periodontal bakterilerin kan dolaşımına girmesine ve uzak bölgelere yayılmasına da izin verebilir (Truva Atı yaklaşımı). (Carrion, Scisci, Miles vd., 2012)

Endotel hücrelerinin bakteri istilasına ve periodontal bakterilerin kan dolaşımına girişine ilişkin dolaylı kanıtlar, ateromatöz plaklardaki periodontal bakterilerden DNA'nın tanımlanmasından da gelir. 1999'da, insan karotid endarterektomi örneklerini kullanan ilk çalışma yayınlandı;(Chiu, 1999) ardından benzer araştırmalar, bakteriyel DNA veya RNA veya antijenik yapılar temelinde ateromatöz dokularda çeşitli oral bakteriler tanımladı. Son araştırmalar, yuvalanmış kantitatif PCR (Figüero, Lindahl, Marín vd., 2014) veya yüksek verimli dizileme gibi

daha çağdaş moleküler teknikler kullanmıştır. (Serra e Silva Filho, Casarin, Nicolela vd., 2014)

Ateromlarda herpes simpleks virüsü ve sitomegalovirüs dahil olmak üzere virüslere dair kanıtlar da vardır.(Armingohar, Jørgensen, Kristoffersen vd., 2014)

2.6.2 Hayvan Çalışmaları

İlk deneysel hayvan çalışmaları bakteriyel enfeksiyonun hızlandırılmış koroner veya aortik ateroskleroz ve lipid birikimine ve bozulmuş lipoprotein profilleri ve aterom matris yapısına yol açtığını göstermektedir. (Tuomainen, Jauhiainen, Kovanen vd., 2008) Eksojen enfeksiyonun yokluğunda ligatür kaynaklı deneysel periodontitisin aortta lipid peroksidasyonunu arttırdığı bulunmuştur . (Ekuni, Tomofuji, Sanbe vd., 2009) İntravenöz olarak uygulanan *P. gingivalis*'in proaterojenik etkilerini inceleyen çalışmalar, Institute of Cancer Research farelerinin aortlarında belirgin intimal hiperplazi ve düz kas hücresi proliferasyonunu belgelendirirken, (Hokamura, Inaba, Nakano vd., 2010) rekombinant *P. gingivalis* ısı şoku proteini GroEL'in bir ilaçla beslenen farelere venöz enjeksiyonu yüksek kolesterol diyeti ve adezyon moleküllerinin (hücreler arası adezyon molekülü-1 ve vasküler hücre adezyon proteini-1), toll-benzeri reseptör-4 ve lektin benzeri oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü-1.'in daha güçlü ifadesiyle sonuçlandı. (Huang, Shih, Tsao vd., 2016) Benzer şekilde, *P. gingivalis* ile oral aşılama, hem sağlıklı hem de apolipoprotein E eksikliği olan farelerde vasküler reaktiviteyi önemli ölçüde artırdı (Pereira, Vasquez, Stefanon vd., 2011) ve hem vahşi tip hem de apolipoprotein E eksikliği olan *P. gingivalis* ile enfekte fareler, yüksek serum sitokin seviyeleri gösterdi. (Pereira, Vasquez, Stefanon vd., 2011) Oral apolipoprotein E-eksikliği olan farelerin *P. gingivalis* ile aşılama, aort plağının önemli ölçüde artmasına neden oldu ve flüoresan in situ hibridizasyon yoluyla aortun mikrobiyal istilasını saptandı. (Velsko, Chukkapalli, Rivera vd., 2014) Periodontitis ile ilişkili bakterilerin ve bunların antijenik yapılarının, proaterojenik etkiler ortaya çıkarabildiği gösterilmiştir. Deneysel hayvan çalışmalarından elde edilen ve insan koşullarına uygulanan doğrudan çıkarımlar sorunludur. Deneysel hayvan çalışmaları, biyolojik etkilerin makul olduğuna dair kanıt sağlasa ve potansiyel mekanik yolları tanımlasa da, periodontitis veya periodontitis ile ilişkili bakteriler ile insanlarda

aterogenez arasındaki nedensel bağlantıyı destekleyen kesin bir kanıt sağlayamaz. (Schenkein, Papapanou, Genco vd., 2020)

2.6.3 İnflamatuvar Mekanizmalar

Periodontitis ve aterosklerozun her ikisinin de kronik enflamatuvar hastalıklar olduğu, yani bu hastalıkların klinik ifadesine yol açan patolojinin birincil olarak bu durumlar için etiyolojik ajanlar olarak kabul edilen enflamatuvar tetikleyicilere verilen yanıtlardan kaynaklandığı artık yaygın olarak kabul edilmektedir. Periodontitisli bireylerin ağız boşluğunda yaygın olarak bulunan mikroorganizmaların sıklıkla dolaşımında bulunduğunu ve aterosklerotik lezyonlarda lokalize olabileceğini gösteren verilerin ortaya konduğu gibi bu bakterilerin sistemik enflamatuvar yanıtları ve belki de aterosklerotik lezyonların patolojisini başlattığı veya şiddetlendirdiği bilinen damar sistemi içindeki lokal enflamatuvar yanıtları tetikleme yeteneğine sahip oldukları ortaya konmuştur. (Schenkein, Papapanou, Genco vd., 2020) Periodontitis ve kardiyovasküler hastalığı birbirine bağlayan enflamatuvar mekanizmalar ayrıntılı olarak açıklanmıştır (Schenkein ve Loos, 2013) ve tanımlanan mekanizmaların çoğunun bu durumlar arasında makul bağlantılar sağladığı düşünülmektedir. (Kholy, Genco, ve Van Dyke, 2015) (Tonetti ve Van Dyke, 2013)

Enflamatuvar mediyatörlerin bakteriyel bileşenlerle uyarılması sonucu periodontal dokularda üretildiği ve kolajen yıkımı ve kemik rezorpsiyonu dahil olmak üzere lokal patolojiye yol açtığı iyi bilinmektedir. Bu mediyatörlerin dolaşıma girip damar sistemi içindeki ve diğer uzak bölgelerdeki dokuları etkileyebileceğini tahmin etmek cazip gelse de, bu mekanizmanın periodontitisli hastalarda önemli olduğunu destekleyecek çok az veri vardır. (Schenkein, Papapanou, Genco vd., 2020)

C-reaktif proteinin kardiyovasküler hastalık patogenezindeki rolüne yönelik önemli ilgi devam etmektedir. (Avan, Tavakoly Sany, Ghayour-Mobarhan vd., 2018)

Sistemik enflamasyonun spesifik olmayan bir göstergesi olan C-reaktif protein seviyesi, periodontitis ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda yükselir ve C-reaktif protein, kardiyovasküler hastalık patogenezi ile ilgili çoklu biyolojik fonksiyonlar sergileyerek kardiyovasküler hastalık için bir risk göstergesidir. (Badimon, Peña, Arderiu vd., 2018)

C-reaktif proteinin, modifiye edilmiş düşük yoğunluklu lipoproteine bağlanma yeteneği ve endotel hücre fonksiyonu, plak instabilitesi ve tromboz üzerindeki etkileri nedeniyle aterogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Birçok çalışma, C-reaktif proteinin serum seviyelerinin periodontitiste yükseldiğini belgelemiştir.(Schenkein, Papapanou, Genco vd., 2020)

Matris metaloproteinazlar, ateromatöz plak rüptüründeki kilit rolleri nedeniyle kardiyovasküler hastalıkta önemli enflamatuar mediatörlerdir(Brown, Williams, ve George, 2017); ayrıca periodontitiste bağ dokusu yıkımının önemli mediatörleridir. Yakın tarihli derlemede , matriks metaloproteinazları ve metaloproteinazların doku inhibitörlerini periodontitis ve kardiyovasküler hastalık arasındaki bağlantıya dahil eden klinik çalışmaların az olduğuna dikkat çekilmiştir. (Schenkein ve Loos, 2013)

2.6.4 Polimorfonükleer Lökositlerin Aktivasyonu

Periodontitisi plak içi kanamayla ilişkilendiren ilginç bir mekanizma, endarterektomi örneklerini nötrofil aktivasyonu, bakteriyel lipopolisakkarit ve periodontal patojenlerden DNA varlığı açısından inceleyen Range ve ark (Rangé, Labreuche, Louedec vd., 2014) tarafından yapılan bir çalışmada öne sürülmüştür.

2.6.5 Trombotik Ve Hemostatik Faktörler Ve Trombositler

Fibrinojen (ateroskleroz için sistemik bir risk faktörü) ve bozunma ürünleri gibi hemostatik faktörler, enflamatuar sitokinlerin ve matriks metalloproteinazların üretimini uyarma ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 üretimini azaltma yetenekleri nedeniyle kardiyovasküler hastalığı periodontal hastalığa bağlayan mekanizmalara dahil edilmektedir. (Schenkein ve Loos, 2013) Periodontal bir patojen olan P. gingivalis'in trombositlerle etkileşimlerinin genel sonucu, hem enflamatuar yanıtı hem de fibrinolizi etkileyebilen sitokinlerin ekspresyonunu değiştirmektir.(Schenkein, Papapanou, Genco vd., 2020)

2.6.6 Trombosit Aktive Edici Faktör Ve Trombosit Aktive Edici Faktör Asetilhidrolaz (Lipoprotein İle İlişkili Fosfolipaz A2)

Salgılayıcı fosfolipaz A2 ve lipoprotein ile ilişkili fosfolipaz A2, aterosklerozda artan enflamasyon ile ilişkili olduğundan, veriler bu enzimlerin periodontitis ve kardiyovasküler hastalık arasındaki bağlantıda olası rolüne vurgu yapmaktadır. (Boillot, Demmer, Mallat vd., 2015) INVEST çalışmasından elde

edilen son analizlerin sonuçları, subgingival plak biyofilmlerinde daha yüksek seviyede patojen bulunan hastalardan alınan serumların önemli ölçüde daha yüksek seviyelerde salgılayıcı fosfolipaz A2 içerdiğini ve lipoproteinle ilişkili fosfolipaz A2 seviyelerinde artış eğilimi gözlemlediğini gösterdi. (Boillot, Demmer, Mallat vd., 2015)

Başka bir çalışmadan elde edilen sonuçlarda da lipoprotein ile ilişkili fosfolipaz A2 seviyeleri periodontitisli hastalarda sağlıklı deneklere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.(Koshy ve Mahendra, 2017)

2.6.7 Dislipidemi, Lipid Peroksidasyonu Ve İnflamasyon

Serum lipid konsantrasyonları, değiştirilmiş lipid seviyeleri ve lipid partikül boyutu gibi faktörlerin aterojenite ve enflamatuar potansiyel ile ilişkili olduğu belgelenmiştir. Düşük yoğunluklu lipoprotein, çok düşük yoğunluklu lipoprotein ve trigliseritler proaterojeniktir. Kan damarlarının intimal tabakasına difüzyonun ardından, düşük yoğunluklu lipoproteinler modifiye edilebilir ve bu da aterojenitelerini artırır. Oksidasyon, proteoliz veya başka yollarla modifiye edilen lipitler, fagositler üzerindeki hücresele reseptörler tarafından kolayca tanınır ve bu da, enflamatuar hücrelerin gelişmekte olan aterom'a alınmasını artıran enflamatuar araçları ve kemokinleri serbest bırakır. Serum lipid konsantrasyonları, değiştirilmiş lipid seviyeleri ve lipid partikül boyutu gibi faktörlerin aterojenite ve enflamatuar potansiyel ile ilişkili olduğu iyi belgelenmiştir.

Periodontitis ile ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki teorik olarak subgingival biyofilm ile lipit düzeyleri ve yapısını birbirine bağlayan yollar ile açıklanır; Bu yollardan biri doğrudan lipitlerin bakteriler tarafından yapısal modifikasyonunu içerir. Diğer bir yol ise dolaylı olarak, lipit sentezini ve modifikasyonunu ve aterom gelişimini ikincil olarak etkileyecek olan enflamatuar yolların uyarılması yoludur. (Schenkein, Papapanou, Genco vd., 2020)

2.6.8 Isı Şoku Proteinleri, Antikorlar, İltihaplanma Ve Kardiyovasküler Hastalık

Periodontal mikroorganizmalar tarafından indüklenen antikorların, kardiyovasküler hastalık patolojisinde ilgili bakteriyel olmayan antijenlerle

reaksiyona girebileceği ve böylece kardiyovasküler riski artırabileceği düşünülmektedir. (Schenkein ve Loos, 2013)

Bu antijenler arasında en çok çalışılan mikrobiyal ısı şok proteinleridir. İnsan ısı şok proteinleri, insan dokularında enflamasyon kaynaklı antijenlere karşı bağışıklık tepkilerini indüklemek için iltihaplı insan dokularında eksprese edilir.(Deniset ve Pierce, 2015)

Aterosklerotik lezyonlar gibi stresli dokular, dolaşımda bulunan ısı şok proteinine karşı bu antikorlarla reaksiyona girebilir ve endotel hücreleri ve makrofajlarla reaksiyona girerek ateromdaki enflamasyonu artırabilir. Isı şok proteinlerini eksprese eden ve insan ısı şok proteinleriyle reaktif olan ısı şok proteinine karşı antikorları indükleyen periodontal biyofilmdeki bakteriler arasında P. gingivalis (heat-shock protein 60, GroEL), F. nucleatum (GroEL), T. forsythia ve A. actinomycetemcomitans vardır. (Schenkein, Papapanou, Genco vd., 2020)

2.6.9 Endotel Disfonksiyonu Ve Hipertansiyon

Aterosklerotik lezyonların oluşumunda enflamasyonun rolünün altında yatan temel bir patoloji endotel disfonksiyonudur, bunun bir yönü endotel hücre reseptörlerinin upregülasyonunu gerektirir ve enflamatuvar lökositlerin arterin intimal tabakasına çekilmesine yol açar. Periodontitiste endotelyumun bu şekilde düzenlenmesinin, artan sistemik enflamasyonun ve enflamatuvar mediyatör üretiminin bir sonucu olduğu düşünülmektedir.(Schenkein, Papapanou, Genco vd., 2020)

2.7 Kardiyovasküler Hastalıklar

KVH, kalp ve dolaşım sistemi ile ilişkili geniş bir tanı kategorisini içeren kapsamlı bir terimdir ve koroner arter hastalığı (KAH), inme, romatizmal kalp hastalığı ve periferik arter hastalığı gibi durumları kapsar. KAH ve inme en sık görülen KVH tipleridir. Bu durumlar, gelişmiş ülkelerde ve Türkiye'de mortalite ve morbiditenin başlıca nedenidir. Kardiyovasküler durumların dünyada yaygınlığı nedeniyle bu hastalıkların tanı ve tedavisine ilgi ile yaklaşılmış ve oldukça önemli gelişmeler sağlanmıştır. KVH'ların tedavisindeki sürekli gelişmelere rağmen, bu hastalıklar ölümlerin önde gelen nedeni olarak kalmaktadır ve yaşam kalitesini ve standartlarını önemli ölçüde sınırlamaktadır. (Cheng, Zhang, Wang vd., 2018)

2.7.1 Ateroskleroz

Ateroskleroz, damarın iç duvarında farklı maddelerin birikmesi nedeniyle arter duvarının kalınlaşması olarak ortaya çıkan bir hastalıktır ve ateromlar arterleri daraltarak arter içindeki kan akışını kısıtlar. Aterosklerotik vasküler hastalık büyük ve orta boy arterlerin intima tabakası ve altında meydana gelen, lipid birikimi ve enflamasyonu içeren kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Hastalık çeşitli risk faktörleri nedeniyle başlar ve ilerler. Ateroskleroz ilerlemesinin önlenmesi, koruyucu kardiyolojinin temel hedeflerinden biridir. (Tokgözoğlu, 2009)

Aterosklerozun temel zararı, ateromatoz veya fibröz-yağlı plakların gelişimidir ve bu plaklar yıllarca belirti vermeden ilerleyebilir. Ateroskleroz özellikle orta ve büyük arterlerin intima tabakasını hedef alır ve etkilenen damarların daralmasına neden olur. Belirtisiz ateroskleroz hızla semptomatik hale gelebilir ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi durumlara neden olabilir. Bu durum, angina pectoris veya miyokard enfarktüsüne neden olabilir. Ayrıca, serebrovasküler hastalık (SVH) veya periferik arter hastalığı (PAH) gibi durumlar da klodikasyon veya gangren gibi semptomlara neden olabilir.

Aterosklerozun aşamaları şöyle tanımlanabilir:

- 1) Erken lezyon: yağlı şeritlerin görünümü
- 2) İlerlemiş lezyon: fibröz plak gelişimi
- 3) Komplike olmuş lezyon: ülser oluşumu, kalsifikasyon veya kanama (gangren, anevrizma veya infarktüs gibi komplikasyonlara yol açabilir).

Erken lezyon, subendotelyal ve intimal bölgelerde lipid, makrofaj ve düz kas hücrelerinin birikmesini ifade eder. Tüm erken lezyonların daha karmaşık aterosklerotik lezyonlara ilerleyip ilerlemediği belirsizdir. İleri lezyonlar, yani fibroz plaklar, daha çok yaşlı bireylerde görülse de, bazı genetik hiperlipidemi tiplerinde genç yaşlarda da ortaya çıkabilir. Fibroz plaklar daha karmaşık hale geldikçe kan akışı etkilenmeye başlar. (Paper, 1999; Ross, 1993, 1986)

Aterosklerozun başlangıcı ve ilerleyişi sigara, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi risk faktörlerinin etkisiyle şekillenir. Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun ilk

temel adımını oluşturur. (Ross, 1993) Ateromatoz plakların oluşumu, kronik enflamasyonda gözlemlenen kompleks bir dizi hücresel olaya benzer. Risk faktörleri, metabolik, mekanik, toksik ve immünolojik olaylara neden olarak endotel disfonksiyonuna yol açarlar. Hasar görmüş endotelden adhezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve sitokinler salındığından oksitlenmiş LDL yüklü makrofajlar subendotelyal bölgede birikerek depolanmaya başlar.

Disfonksiyon ,tek sıra dizili endotel hücrelerinin seçici geçirgen özelliklerini ve antitrombotik yüzey özelliklerini bozar. Ayrıca vazodilatasyondan vazokonstriksiyona, antitrombotikten protrombotik özelliklere ve antiproliferatiftten proliferatife doğru bir kayma olduğu bildirilmiştir. Aktive olan disfonksiyonlu endotel hücreleri adezyon molekülleri, sitokinler (IL-1, TNF- α), kemokinler (MCP-1, IL-8) ve büyüme faktörleri (PDGF, FGF) salgılar. (Koenig, 1999) Risk faktörleri devam ederse plaktaki enflamasyon devam eder ve subendotelyal birikim giderek artar. İntimada biriken LDL kolesterol enflamatuar yanıtın artmasına sebep olur. T lenfositleri de intimada birikerek proenflamatuar sitokinlerin salınımına devam ederler. T hücrelerinin görevlerinden biri de makrofajları aktiveleştirmektir. Aktive makrofajlar aynı zamanda kolajen, MMP ve sitokin salınımını indükler. Bölgeye gelen düz kas hücreleri, kolajen ve ekstraselüler matriks yapımına katkıda bulunarak plağı hem büyütür hem de güçlendirir. Böylece aterom plağı yavaş yavaş büyür. Aterom plakları dışarı doğru önce büyür ve sonra içeri doğru büyüyerek lümeni daraltır. (Stemme, Faber, Holm vd., 1995)

2.7.2 Aterom

Atardamar duvarı içten dışa doğru sırasıyla üç katmandan oluşur: intima, media ve adventitia.

İç tabaka (tunica intima), endotel ve altındaki elastik bağ dokusundan oluşur.

Orta tabaka (tunica media), düz kas dokusu tarafından domine edilir.

Dış tabaka (tunica adventitia) bağ dokusundan oluşur

Hastalığın ana nedeni olan ateroskleroz, genellikle arter duvarının intima tabakasında sınırlıdır, ancak arter duvarının diğer tabakaları da hastalıktan etkilenebilir. Başlangıçta intima tabakası lipidler ve enflamatuar hücreler tarafından

infiltrasyona uğrar ve hastalığın ilerlemesi ile birlikte damar duvarında değişen derecelerde fibrozis gelişir ve "aterom plağı" adı verilen bir yapı oluşturur.(Yılmaz, Sayın, ve Tel, 2012)

Koroner arter hastalığı (KAH), %99 vakada etiyolojik sebebin ateroskleroz olduğu yüksek mortalite ve morbidite oranları ile ilişkilidir.(Murray ve Lopez, 1997) Ülkemizde kardiyovasküler hastalıklar tüm ölümlerin %40.4'ünden sorumlu olup ölüm nedenleri arasında birinci sıradadır.(Balcı, Kolaç, Şahinkaya vd., 2018) KAH; ateroskleroz kaynaklı koroner arterlerin daralması veya tıkanması durumudur ve ilerlemesi ileri aşamada kalp krizi ve ölüme neden olabilir.(Nichols, Townsend, Scarborough vd., 2013) Aterosklerotik lezyon ve durumların erken tespiti ve yüksek riskli lezyonların belirlenmesi, kardiyovasküler hastalıkların insidansını azaltmak için hayati öneme sahiptir. (Schindler, Zhang, Vincenti vd., 2007)

Koroner Arterler Şunlardır:

I. Sol Ana Koroner Arter (Left Main veya left coronary artery) (LCA).

i. Sol ön inen arter (Left anterior descending) (LAD).

1. Diyagonal dallar (D1, D2, vb.).

2. Septal dallar (SP1, SP2, vb.).

ii. Sirkumfleks (Circumflex) (CX).

Marjinal dallar (obtus marjin dalları) (OM1, OM2, vb.).

II. Sağ Koroner Arter (Right coronary artery) (RCA).

i. Akut marjin dal (AM).

ii. AV düğüm dalı (atriyoventriküler düğüm dalı) (AV).

iii. Posterior inen arter (Posterior descending artery) (PDA). (Smithus)

2.7.3 Prematür Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığının (KAH) toplumda geniş yaygınlığı ve miyokard infarktüsü (MI), kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm ve benzeri sağlık problemleri ile getirdiği sosyoekonomik yükler nedeniyle önemi artmaktadır. KAH'na genetik ve çevresel faktörlerin her ikisinin de neden olduğu ve hastalığın insidansının genellikle yaşla birlikte arttığı bilinmekle birlikte, son zamanlarda genç yaşta KAH görülme sıklığının arttığı keşfedilmiştir.(Perski, Olsson, Landou vd., 1992) (Kannel ve Abbott, 1984)

Bazı araştırmalarda prematür aterosklerotik koroner arter hastalığında (PAKAH) yaş sınırı 40 yaş ve altında belirlenirken (Kannel ve Abbott, 1984), diğerleri 30 yaş ve altını veya 50 yaş ve altını yaş sınırı olarak kullanmıştır. (Wang, Lee, Wang vd., 2008)

Araştırmalar, daha yaşlı hastalarla karşılaştırıldığında, prematür koroner arter hastalığı (KAH) durumunda tek damar tutulumunun daha yüksek bir sıklıkta olduğunu göstermektedir .(Chouhan, Hajar, ve Pomposiello, 1993)

Ayrıca bu hastalarda daha yüksek oranda hiperlipidemi, sigara içme alışkanlıkları ve koroner arter hastalığı (KAH) aile öyküsü tespit edilmiştir.(Uhl ve Farrell, 1983) (Slack ve Evans, 1966)

Prematür KAH'da, kalıtsal faktörler arasında diyabet mellitusu yatkınlık, hipertansiyon, lipoprotein metabolizması bozuklukları ve platelet agregasyonuna yatkınlık gibi faktörler gözlemlenebilir.(Neufeld ve Goldbourt, 1983)

Yapılan çalışmalar, prematür KAH'ın daha kötü bir prognoza sahip olduğunu gösterdiğinden, risk faktörlerini kontrol etmek için daha dikkatli olunması önerilir.(Sharma ve Ganguly, 2005)

Ateroskleroz hayatın erken dönemlerinde başlamasına rağmen, genç bireylerde akut koroner sendrom (AKS) nadiren görülür.(Panduranga, Sulaiman, Al-Zakwani vd., 2010)

Yine de, son zamanlarda genç yaş gruplarında artan bir insidans bildirimi vardır.(Carro, Bastiaenen, ve Kaski, 2011)

Özetle, erken yaşta koroner arter hastalığına yatkınlığı olan bireylerde genetik faktörler, yaşam tarzı değişiklikleri ve kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altında tutulması, kalp sağlığı açısından önemlidir.(Rathod, Jones, Gallagher vd., 2016)

Bu sebeple, bu belirli hasta grubunda patogenezin açıklığa kavuşturulması ve yeni risk faktörlerinin tespit edilmesidir çok önemlidir.

2.7.4 Syntax

Koroner anjiyografi, KAH ve akut koroner sendromlar için standart teşhis ve tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmekte ve bu durum, anjiyografi görüntülerine dayalı skorlama sistemlerinin geliştirilmesine yol açmaktadır. Bu skorlama sistemleri arasında, KAH'nın anatomik ciddiyetini değerlendirmek için kullanılan SYNTAX skoru (SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) bulunmaktadır. Koroner anjiyografi, hem tanı hem de tedavi yöntemi olan bir işlem olması nedeniyle, ardışık ve etkileşimli bir dizi soru kullanarak bir bilgisayar programı aracılığıyla hesaplanan SYNTAX skorunu değerlendirerek, sonraki revaskülarizasyon adımı izlenecek yol hakkında rehberlik sağlayabilir. (Sianos, Morel, Kappetein vd., 2005) Toplam 12 temel sorudan oluşur ve iki gruba ayrılabilir. İlk üç soru dominansi, lezyonların toplam sayısı ve lezyonların damar segmentindeki konumunu kapsar. SYNTAX skorlama sistemi, lezyon sayısı, yerleşimi ve fonksiyonel önemi gibi anjiyografik özellikleri kullanarak koroner arter hastalığının şiddetini belirlemek için önemli bir araçtır ve değerli veriler sağlar. (Sianos, Morel, Kappetein vd., 2005) Skorlama işlemi sırasında, her lezyon için ayrı puanlar hesaplanır. Lezyon puanlarının toplamı, 0-22 arasında düşük, 23-32 arasında orta ve 33 veya daha yüksek ise yüksek olarak sınıflandırılan SYNTAX skorunu oluşturur.(Sousa-Uva, Neumann, Ahlsson vd., 2019) Bu nedenle, diyabeti, sol ana koroner arter hastalığı veya çoklu damar hastalığı olan hastalar perkütan koroner girişim veya koroner arter baypas greft ameliyatı için değerlendirilir. Son çalışmalar, SYNTAX skorunun diğer klinik durumlarla ilişkili olabileceğini göstermektedir.(Ozturk, Celik, Erturk vd., 2016; Rencuzogullari, Çağdaş, Karakoyun vd., 2018) SYNTAX skoru değerlerindeki artışın, artan mortalite ve morbidite göstergesi olduğu belirtilmiştir.(Farooq, Serruys, Bourantas vd., 2013) SYNTAX skoru ile belirlenen KAH şiddetinin, PWV (pulse wave velocity) ile belirlenen arteriyel sertlik ile ilişkili

olduğu gösterilmiştir.(Xiong, Zhu, Zheng vd., 2012) Yaşa bağlı SYNTAX skorunun prognostik değeri incelenmiş ve 75 yaşın altındaki hastalarda bir-iki yıllık, 75 yaşın üstündeki hastalarda ise bir yıllık mortalite riski göstergesi olduğu bulunmuştur. (Eickhoff, Schüpke, Khandoga vd., 2018)



3. MATERYAL METOD

Çalışma, kontrollü klinik bir çalışmadır. Benzer çalışmadan (Vražić, Miovski, Strozzi vd., 2015) elde edilen sonuçlar kullanılarak yapılan hesaplamalarda 0.7 birimlik farklı, 1.06 birim sapma ile saptamak üzere %95 güven sınırında %80 güç ile örnek büyüklükleri $n_1:40$, $n_2:40$ olarak hesaplanmıştır. Hastalar OMÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran, koroner anjiyografi yapılan ve bu çalışmayı kabul eden hastalardan seçilmiştir. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun (OMUKAEK) 08.12.2021 tarih ve 2021/566 kararıyla etik uygunluğu alındı. (EK-1)

Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri aşağıdaki şekilde belirlenmiştir;

Dahil Edilme Kriterleri;

- 1) 45 yaş ve altı erkek hasta,
- 2) 55 yaş ve altı kadın hasta,
- 3) ST elevasyonlu miyokart infarktüsü, ST elevasyonsuz akut koroner sendrom veya stres testi pozitifliği nedeniyle koroner anjiyografi yapılması.

Dahil Edilmeme Kriterleri;

- 1) Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği,
- 2) Miyokardit,
- 3) Orta-ciddi kalp kapak hastalığı,
- 4) Perikardit veya perikardiyal efüzyon,
- 5) Bypass'lı veya daha önce perkütan koroner girişim yapılanlar,
- 6) Kronik böbrek yetersizliği,
- 7) Ciddi karaciğer yetersizliği,

8) Aktif malignensi,

9) Gebelik,

10) 45 yaş üstü erkek ve 55 yaş üstü kadın hastalar,

11) 18 yaş altı hastalar.

3.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Çalışmamıza koroner arter hastalığı şüphesiyle koroner anjiyografi uygulanan 80 birey dahil edilmiştir. Koroner arter hastalığının varlığı veya yokluğu, anjiyografi sonucuna göre belirlenmiştir. Gruplar koroner arter hastalığı varlığı ve yokluğuna göre ayrılmıştır. Sytnax skorlaması yapılmış olup skor değerleri 0 olan hastalar kontrol grubu 0'dan yüksek olan hastalar hasta grubuna dahil edilmiştir. Kontrol grubunda 37, hasta grubunda 43 birey bulunmaktadır.

3.2 Klinik Periodontal Değerlendirme

Araştırmada, ölçümler arasında herhangi olumsuz etkileşimi önlemek amacıyla, klinik değerlendirmeler tek bir araştırmacı tarafından sistemli bir şekilde gerçekleştirildi. Ölçümlerde Williams periodontal sond (Hu Friedy, Chicago, Illinois, ABD) kullanıldı. Klinik değerlendirmeler, altı diş yüzeyinin (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual, distolingual) ölçülmesi yoluyla gerçekleştirildi ve değerlendirme amacıyla;

- Plak İndeksi (PI) (Silness ve Løe, 1964)
- Gingival İndeks (GI) (Løe ve Silness, 1963)
- Sondalanabilir Cep Derinliği (SCD)
- Sondalamada Kanama İndeksi (SKİ) (Muhlemann, 1971)
- Klinik Ataşman Seviyesi (KAS) olmak üzere 5 indeksten faydalanıldı.

Plak İndeksi (Silness ve Løe, 1964): Özellikle Williams periodontal sond kullanarak, her dişin altı yüzeyinden (mesio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, aynı zamanda mesio-lingual, mid-lingual ve disto-lingual yüzeyler) ağız hijyenini

değerlendirmek amacıyla bireylerin plak indeksi belirlendi. Toplanan değerler, diş yüzeylerinin toplam sayısına bölünerek ortalama değerler hesaplandı. Kullanılan plak indeksi aşağıda açıklandığı gibidir.

0: Plak yok

1: Gözle görülemeyen ancak plak boyası veya sond ile tespit edilebilen ince bir mikrobiyal diş plağı tabakasının diş yüzeyine ve serbest diş eti kenarına yapışmış olması

2: Gözle görülebilen yumuşak birikimlerin, diş eti ceplerinin içinde veya diş ve diş eti kenarı üzerinde orta düzeyde birikiminin, orta düzeyde inflamasyonla birlikte bulunması

3: Diş eti ceplerinin içinde ve/veya diş ve diş eti kenarı üzerinde yoğun yumuşak birikimin, yoğun inflamasyonla birlikte bulunması

Gingival İndeks (Löe ve Silness, 1963): Diş eti bölgesindeki enflamasyonu değerlendirmek için her dişin altı yüzeyinden (meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, aynı zamanda meziyo-lingual, mid-lingual, disto-lingual) periodontal sond ile ölçümler yapıldı. Kullanılan diş eti indeksi aşağıdaki gibidir:

0: İnflamasyon belirtisi yok

1: Hafif bir inflamasyon, diş eti rengine ve dokusunda hafif bir değişiklik olarak gözlemlenir, sondalama sırasında kanama olmaz

2: Basınçla sondalama sırasında kırmızılık, şişlik, parlaklık ve kanama ile belirginleşen orta düzeyde inflamasyon

3: Belirgin kızarıklık ve şişlik gösteren, spontan kanama, potansiyel ülserasyon ve şiddetli inflamasyon ile karakterize ağır inflamasyon.

Elde edilen değerlerin toplamı, diş yüzeylerinin toplam sayısına bölünerek ortalama değeri hesaplandı.

Sondalama Cep Derinliği: Marjinal diş eti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafenin milimetre cinsinden ölçümü, her bir mevcut dişin altı yüzeyinde (meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal ve aynı şekilde meziyo-lingual, mid-lingual, disto-lingual) periodontal sond ile kaydedildi. Periodontal sondun dişin uzunlamasına eksenini ile paralel olduğundan ve fazla kuvvet uygulanmadığından emin olmak için özel dikkat gösterildi. Her bir diş için SCD değeri, altı ölçümün ortalaması alınarak belirlendi.

Sondlamada Kanama İndeksi (Ainamo ve Bay, 1975): Periodontal cep sondalama sonrası kanamanın varlığı (+) veya yokluğu (-), tüm dişlerin altı yüzeyinde (meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal ve aynı şekilde meziyo-lingual, mid-lingual, disto-lingual) periodontal cepte oluşan kanamaya göre kaydedildi ve periodontal cep inflamasyon durumu hakkında bilgi vermek amacıyla kullanıldı. Ortalama değerler, aşağıdaki formül kullanılarak yüzde cinsinden hesaplandı: (Kanayan bölge sayısı / Sondalanan bölge sayısı) X 100.

Klinik Ataşman Seviyesi (KAS): Cep derinliğini belirlemek için serbest diş eti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafe kullanıldı. Klinik ataşman kaybı, mine sement birleşiminden cep tabanına kadar olan mesafe olarak kaydedildi. Ölçümler 0.5 mm hassasiyetinde yapıldı ve yarım puanlar en yakın tam sayıya yuvarlandı. Ölçümler altı bölgeden (meziobukkal, ortabukkal, distobukkal, meziolingual, ortalıngual ve distolingual) gerçekteştirildi. Ortalama KAS değeri, her mevcut dişe ait ölçülen toplam KAS değerinin bölge sayısına bölünmesiyle hesaplandı."

3.3. Koroner Anjiyografik İnceleme

Koroner anjiyografiler, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kardiyoloji Anabilim Dalı aniyografi laboratuvarında, Seldinger tekniği kullanılarak femoral veya radyal arter yolu ile yapıldı. Tüm hastalarda sol ve sađ oblik düzlemlerde, kranial ve kaudal açılardan alınan saniyede 15 pozla koroner arterler görüntülendi. Görüntülenen damarların anjiyografik görüntüleri ve kalibrasyon teknikleriyle darlık dereceleri belirlendi. Her lezyonun morfoloik özellikleri göz önünde bulundurularak tayin edilen bir katsayı ile, lezyon puanlarını ayrı ayrı hesaplayan bir yazılım vasıtasıyla Syntax skoru belirlendi (Syntax score calculator v2.02, www.syntaxscore.com). Hastalara uygun tedavi sećeneđi konsey kararı ile planlandı.

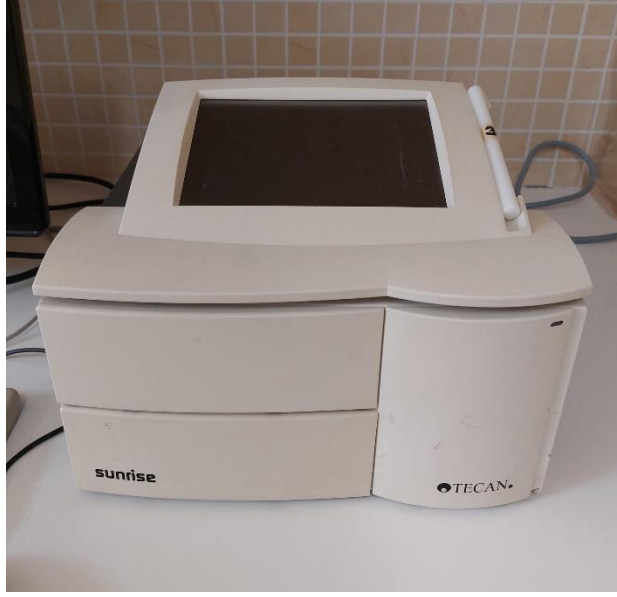
3.4 Biyokimyasal Analizler

3.4.1 Human Interleukin 1 β (IL-1 β) Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

Tükürük Interleukin 1 β (IL-1 β) konsantrasyonları Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında ticari olarak piyasada bulunan Human Interleukin 1 β ELISA kit (Bioassay Technology Laboratory Company, Cat No. E0143Hu, Shanghai, China) ile sandwich metod enzim linked immunosorbent assay yöntemi ile çalışıldı Tüm çalışma çözeltileri taze olarak hazırlandı ve kullanmadan önce oda ısısında (25 °C) bekletildi.

Human IL-1 β standartı kullanılarak seri dilüsyon yöntemiyle, 5 adet standart 5 adet standart (S1-4000 pg/mL, S2-2000 pg/mL, S3-1000 pg/mL, S4-500 pg/mL, S5-250 pg/m) hazırlandı. ELISA plate üzerinde blank, standartlar ve örnekler için kuyucuklar belirlendi. Blank kuyucuğuna Chromogen A, Chromogen B ve stop çözeltisi dışında herhangi bir şey eklenmedi. Standartlara örnekler ile aynı prosedürü uygulandı. Belirlenmiş kuyucuklara 50 μ L standart (S1-S5) pipetlendi ve her bir örnekten ise 40 μ L + 10 μ L anti- IL- 1 β antikoru pipetlendi. Daha sonra standart ve numune kuyucuklarına 50 μ L Streptavidin HRP pipetlendikten sonra 37°C’de 60 dk. inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında plate otomatik yıkayıcı yardımıyla 5 kez 300 μ L yıkama solusyonu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara 50 μ L Chromogen A ve 50 μ L Chromogen B ilave edilerek 37°C’ de 10 dk. Karanlıkta inkübasyona bırakıldı. Sonrasında 50 μ L stop solusyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu. Çalışma sonunda TECAN marka Micro plate reader kullanılarak 450 nm dalga boyunda absorbanslar okundu.

Numune Human IL-1 β konsantrasyonları standart değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğriye göre hesaplandı ve elde edilen konsantrasyonlar ng/L olarak ifade edildi. Ortalama inter-assay CV <%10, intra-assay CV ise <%8 idi. Kit sensitivity 10.07 pg/mL olarak verilmişti. Ölçüm aralığı 20 pg/mL -6000 pg/mL arasında verilmişti. Yüksek konsantrasyonlu örnekler iki kez çalışılarak doğrulandı.



Şekil 3.1: Plaka Okuyucu



Şekil 3.2: Plaka Yıkayıcı

3.4.2 Human Myeloperoxidase (MPO) Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

Tükürük miyeloperoksidaz (MPO) konsantrasyonları Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında ticari olarak piyasada bulunan Human Myeloperoxidase (MPO)

ELISA kit (Bioassay Technology Laboratory Company, Cat No. E0880Hu, Shanghai, China) ile sandwich metod enzim linked immunosorbent assay yöntemi ile çalışıldı Tüm çalışma çözeltileri taze olarak hazırlandı ve kullanmadan önce oda ısısında (25 °C) bekletildi.

Human MPO standartı kullanılarak seri dilüsyon yöntemiyle, 5 adet standart 5 adet standart (S1-16 ng/mL, S2-8 ng/mL, S3-4 ng/mL, S4-2 ng/mL, S5-1 ng/mL) hazırlandı. ELISA plate üzerinde blank, standartlar ve örnekler için kuyucuklar belirlendi. Blank kuyucuğuna Chromogen A, Chromogen B ve stop çözeltisi dışında herhangi bir şey eklenmedi. Standartlara örnekler ile aynı prosedürü uygulandı. Belirlenmiş kuyucuklara 50µL standart (S1-S5) pipetlendi ve her bir örnekten ise 40 µL + 10 µL anti- MPO antikoru pipetlendi. Daha sonra standart ve numune kuyucuklarına 50 µL Streptavidin HRP pipetlendikten sonra 37°C’de 60 dk. inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon sonrasında plate otomatik yıkayıcı yardımıyla 5 kez 300 µL yıkama solusyonu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara 50 µL Chromogen A ve 50 µL Chromogen B ilave edilerek 37°C’ de 10 dk. Karanlıkta inkübasyona bırakıldı. Sonrasında 50 µL stop solusyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu. Çalışma sonunda TECAN marka Micro plate reader kullanılarak 450 nm dalga boyunda absorbanslar okundu.

Numune Human MPO konsantrasyonları standart değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğriye göre hesaplandı ve elde edilen konsantrasyonlar ng/L olarak ifade edildi. Ortalama inter-assay CV <% 10, intra-assay CV ise <%8 idi. Kit sensitivity 0.05 ng/mL olarak verilmişti. Ölçüm aralığı 0.1 ng/mL-30 ng/mL arasında verilmişti. Yüksek konsantrasyonlu örnekler iki kez çalışılarak doğrulandı.

3.4.3 Human Matrix Metalloproteinase 8; Neutrophil Collagenase (Mmp-8) Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

Tükürük Matrix metalloproteinase 8 (MMP-8) konsantrasyonları Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında ticari olarak piyasada bulunan Human Matrix metalloproteinase 8; Neutrophil collagenase ELISA kit (Bioassay Technology Laboratory Company, Cat No. E0903Hu, Shanghai, China) ile sandwich metod enzim linked immunosorbent assay yöntemi ile çalışıldı Tüm çalışma çözeltileri taze olarak hazırlandı ve kullanmadan önce oda ısısında (25 °C) bekletildi.

Human MMP-8 standartı kullanılarak seri dilüsyon yöntemiyle, 5 adet standart 5 adet standart (S1-6.4 ng/mL, S2-3.2 ng/mL, S3-1.6 ng/mL, S4-0.8 ng/mL, S5-0.4 ng/mL) hazırlandı. ELISA plate üzerinde blank, standartlar ve örnekler için kuyucuklar belirlendi. Blank kuyucuğuna Chromogen A, Chromogen B ve stop çözeltisi dışında herhangi bir şey eklenmedi. Standartlara örnekler ile aynı prosedürü uygulandı. Belirlenmiş kuyucuklara 50µL standart (S1-S5) pipetlendi ve her bir örnekten ise 40 µL + 10 µL anti- MMP-8 antikoru pipetlendi. Daha sonra standart ve numune kuyucuklarına 50 µL Streptavidin HRP pipetlendikten sonra 37°C’de 60 dk. inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında plate otomatik yıkayıcı yardımıyla 5 kez 300 µL yıkama solusyonu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara 50 µL Chromogen A ve 50 µL Chromogen B ilave edilerek 37°C’de 10 dk. Karanlıkta inkübasyona bırakıldı. Sonrasında 50 µL stop solusyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu. Çalışma sonunda TECAN marka Micro plate reader kullanılarak 450 nm dalga boyunda absorbanslar okundu.

Numune Human MMP-8 konsantrasyonları standart değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğriye göre hesaplandı ve elde edilen konsantrasyonlar ng/L olarak ifade edildi. Ortalama inter-assay CV <% 10, intra-assay CV ise <%8 idi. Kit sensitivity 0.021 ng/mL olarak verilmişti. Ölçüm aralığı 0.05 ng/mL-10 ng/mL arasında verilmişti. Yüksek konsantrasyonlu örnekler iki kez çalışılarak doğrulandı

3.4 İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler için SPSS 21.0 programı kullanıldı. Veri aritmetik ortalama±standart sapma ($AO \pm SS$), ortanca (minimum-maksimum) ve frekans (%) ile gösterildi. Nicel verilerin normal dağılım varsayımını analiz etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılan veriler için iki grup karşılaştırılmasında Student t-testi, normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi, üç ve daha fazla gruba ait karşılaştırmalar için nonparametrik Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Frekanslar Pearson Ki-kare testi ve süreklilik düzeltmesi Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi saptamak üzere nonparametrik Spearman sıra korelasyon analizi kullanıldı. İstatistik anlamlılık için $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar; Demografik Bulgular, Klinik ve Biyokimyasal Bulgular başlıkları altında sunulmuştur. Çalışmamıza hasta grubuna ait 43 kontrol grubuna ait 37 birey olmak üzere toplam 80 birey dahil edilmiştir.

4.1 Koroner Anjiyografi Sonuçları

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
Yaş (yıl)	42,4 ± 6,6	45,3 ± 6,2
Cinsiyet (erkek, n, %)	60,50%	32,40%
STEMI (n/ %)	11/ 25,5	0
Non-STEMI/USAP (n/%)	27/ 62,7	0
SAP (n/%)	5/5,88	0
LMCA lezyonu olanlar (n/%)	2/14,7	0
LAD lezyonu olanlar (n/%)	38/88,3	0
Cx lezyonu olanlar (n/%)	18/41,8	0
RCA lezyonu olanlar (n/%)	19/44,1	0
Syntax skoru (%)	15,6	0
Stent implante edilenler (n/ %)	35/81,3	0
PTCA yapılanlar (n/ %)	4/9,3	0

Tablo 4.1: Hasta grubu ve kontrol grubuna dahil edilen bireylerin yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları, koroner anjiyografi sonucunda elde edilen tanılarının ve tıkalı damarların dağılımları, Syntax skor ortalamaları ve yapılan işlemlerin yüzde dağılımları tabloda gösterilmiştir.

Çalışmamızda sadece balon (PTCA) yapılan hasta sayısı 2, hem balon hem stent takılan hasta sayısı 2, sadece stent takılan hasta sayısı 33 olarak elde edilmiştir.

Hasta grubundaki hastaların 20'sine ST segment yükselmesiz miyokard enfarktüsü (Non-STEMI), 11'ine ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI), 5'ine stabil angina pectoris (SAP), 7'sine unstabil angina pectoris (USAP) tanısı konmuştur.

Hastaların 18'inde tek damarda tıkanıklık, 15'inde 2 damarda tıkanıklık 10'unda ise her 3 damarda da tıkanıklık olduğu tespit edilmiştir.

4.2 Demografik Bulgular

Kontrol grubunda ortalama yaş $45,3 \pm 6,2$ iken ortanca değer 46(28-54), hasta grubunda ortalama yaş $42,4 \pm 6,6$ iken ortanca değer 42(24-55) olarak elde edilmiş olup ; yaş açısından iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık saptandı ($p=0,038$). Çalışmaya toplam 42 (%52,5) kadın, 38 (%47,5) erkek birey dahil edilmiştir. Kontrol grubunda kadınların oranı %67,6, hasta grubunda kadınların oranı %39,5, kontrol grubunda erkeklerin oranı %32,4, hasta grubunda erkeklerin oranı %60,5 olarak belirlenmiş olup; gruplara göre cinsiyet dağılımları farklılık göstermektedir ($p=0,012$).

4.3 Biyokimyasal ve Klinik Bulgular

	Kontrol		Hasta		p
	AO $\pm$ SS	Ortanca(Min-Max)	AO $\pm$ SS	Ortanca(Min-Max)	
IL-1 β (pg/mL)	1141,24 $\pm$ 444,03	1057,64(541,16-2307,62)	1490,55 $\pm$ 1567,52	1072,05(353,8-9305,31)	0,64
MPO (mg/mL)	1,66 $\pm$ 2,11	0,82(0,41-9,98)	2,73 $\pm$ 4,91	0,87(0,42-26,39)	0,52
MMP-8 (mg/mL)	3,50 $\pm$ 2,08	2,95(0,45-10,60)	3,19 $\pm$ 2,08	3,05(0,37-10,04)	0,41
PI	1,74 $\pm$ 0,66	1,84(0,59-3,00)	1,91 $\pm$ 0,61	1,96(0,59-3,00)	0,24
GI	0,50 $\pm$ 0,53	0,30(0,03-2,08)	0,68 $\pm$ 0,65	0,36(0,06-2,71)	0,16
CD	1,94 $\pm$ 0,64	1,79(1,20-3,70)	2,24 $\pm$ 0,74	2,08(1,26-4,14)	0,04
DÇ	0,29 $\pm$ 0,34	0,17(0,00-1,21)	0,37 $\pm$ 0,48	0,16(0,00-1,96)	0,67
SK	0,29 $\pm$ 0,24	0,21(0,00-0,98)	0,33 $\pm$ 0,27	0,23(0,00-1,01)	0,52
KAS	2,21 $\pm$ 0,75	1,96(1,19-4,13)	2,58 $\pm$ 1,03	2,31(1,40-5,36)	0,10

Tablo 4.2:Gruplar arası klinik periodontal parametreler ve DOS sitokin seviyelerinin karşılaştırılması

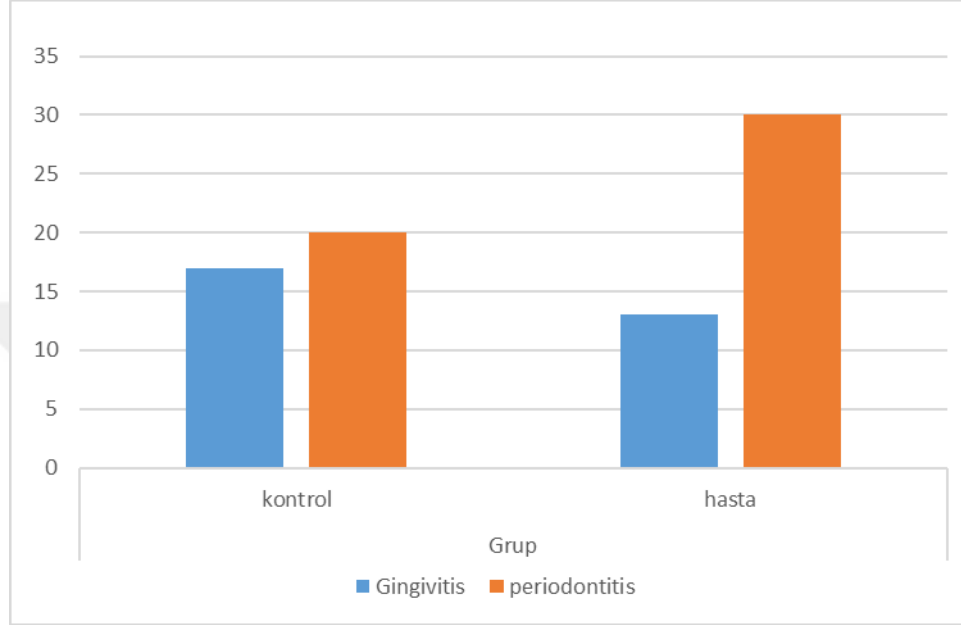
Klinik bulgular, tüm ağız değerlendirmeleri olarak belirtilmiştir.

Gruplar arası DOS IL-1 β , MPO, MMP-8 seviyeleri ve PI, GI, CD, DÇ, SK, KAK seviyeleri karşılaştırması Tablo-2’de gösterildiği gibidir.

Cep derinliği(CD) değerleri kontrol grubunda $1,9 \pm 0,64$, hasta grubunda $2,24 \pm 0,73$ olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,04$).

IL-1 β , MPO, PI, GI, DÇ, SK, KAK değerleri kontrol grubuna göre hasta grubunda daha yüksek olup bu fark istatistiksel anlamlı bir farklılık değildir.(sırasıyla p=0,64,p=0,52, p=0,24, p=0,16, p=0,67, p=0,52, p=0,10)

MMP-8 seviyesi ise hasta grubuna göre kontrol grubunda daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.(P=0.41)



Tablo 4.3: Hasta ve kontrol grubunda gingivitis ve periodontitis hastalarının dağılımı

Hasta ve kontrol grubunda gingivitis ve periodontitis dağılımı kontrol grubunda %45,9 gingivitis %54,1 periodontitis, hasta grubunda %30,2 gingivitis, %69,8 periodontitis şeklinde olup bu dağılım istatistiksel olarak önemli olarak saptanmadı. (p=0,22)

4.4 Bulguların Korelasyonu

Korelasyonlar										
		PI	GI	CD	DC	SK	KAK	IL-1 β	MPO	MMP-8
Syntax	Korelasyon Katsayısı	0,16	0,141	-0,11	0,12	0,001	0,13	0,07	0,07	-0,14
	p	0,30	0,367	0,47	0,44	1,00	0,40	0,67	0,68	0,36

Tablo 4.4: Hasta grubunda PI, GI, CD, DÇ, SK, KAK, IL-1 β , MPO, MMP-8 ve Syntax değerleri arasındaki korelasyonlar

Hasta grubunda Syntax ile klinik parametreler ve biyokimyasal parametrelere ait korelasyon tablo 4 te verilmiş olup Syntax ile bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. ($p>0.05$)

Korelasyonlar							
		PI	GI	CD	DC	SK	KAK
IL-1 β	Korelasyon Katsayısı	0,028	-0,014	-0,136	-0,051	-0,01	-0,138
	p	0,804	0,904	0,228	0,652	0,932	0,222
MPO	Korelasyon Katsayısı	0,028	-0,033	-0,054	-0,034	0,063	-0,064
	p	0,808	0,773	0,632	0,762	0,58	0,571
MMP-8	Korelasyon Katsayısı	-0,079	-0,036	-0,169	-0,144	-0,088	-0,203
	p	0,485	0,753	0,134	0,204	0,437	0,071

Tablo 4.5: Çalışmaya katılan tüm bireylerdeki PI, GI, CD, DÇ, SK, KAK değerleri ile tükürük IL-1 β , MPO, MMP-8 değerleri arasındaki korelasyonlar.

Çalışma grubumuzun tümü incelendiğinde klinik parametreler ile tükürük biyomarker seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. ($p>0.05$)

5. TARTIŞMA

Temel bilim araştırmaları, enflamasyonun ve belki de kronik enfeksiyonun ateroskleroz ve koroner arter hastalık patogenezinde önemli roller oynayabileceğini göstermektedir.(van der Wal, Becker, van der Loos vd., 1994; Ross, 1993) Patolojik çalışmalar, aterosklerotik lezyonların hücresel ve enflamatuvar bileşenlerle yoğun bir şekilde infiltre olduğunu ve proenflamatuvar sitokinlerin yanı sıra hücresel adezyon moleküllerinin erken aterojenik süreçte önemli görüldüğünü göstermektedir.(Cybulsky ve Gimbrone, 1991) (Kloner, Giacomelli, Alker vd., 1991) Yapılan çalışmalar periodontal hastalık gibi bazı kronik enfeksiyonların koroner arter hastalık patogenezinde yer aldığını göstermektedir. Periodontitisin aterosklerozun başlamasını ve ilerlemesini etkilediği tezinin ana varsayımı, periodontal hastalığın hafif sistemik iltihaplanmaya neden olduğu gerçeğidir.(Wojtkowska, Zapolski, Wysokińska-Miszcuk vd., 2021) Yapılan çalışmalarda periodontal hastalığın varlığı kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için potansiyel bir risk faktörü olarak da sorgulanmıştır.(Genco, Trevisan, Wu vd., 2001) (Demmer ve Desvarieux, 2006)

Çalışmamıza koroner arter hastalığı şüphesiyle koroner anjiyografi uygulanan 80 hasta dahil edilmiştir. Koroner arter hastalığının varlığı veya yokluğu, anjiyografi sonucuna göre belirlenmiştir. Kontrol grubunda 37, hasta grubunda 43 birey bulunmaktadır. Kontrol grubunu anjiyografiye giren bireylerden oluşturmamız, koroner arter hastalığının yokluğuna dair çok daha objektif bir değerlendirme sunmaktadır. Katılımcı sayısı gruplar arasında rastgele farklılık riskini azaltmak için güç analizine dayandırılarak belirlenmiştir. Çalışmamızdaki katılımcılar 45 yaş altı erkek ve 55 yaş altı kadın hastalardan seçilmiştir. Kontrol grubunda ortalama yaş $45,3 \pm 6,2$, hasta grubunda ortalama yaş $42,4 \pm 6,6$ olup total ortalama yaş $43,8 \pm 6,6$ olarak elde edilmiştir. Yaş açısından iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmıştır ($p=0,038$). Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşından daha yüksek yaşta olmak, KAH bakımından risk oluşturur.(Parish, Collins, Peto vd., 1995) Ayrıca epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre; genç yaştaki gruba kıyasla, yaşlı gruplarda daha fazla ataşman ve kemik kaybı gözlemlendiği bildirilmiştir. (Grossi, Zambon, Ho vd., 1994) Yaşla birlikte artış gösteren KAH riski ve diğer sistemik hastalıklar bu hastalıkların kümülatif sonuçları ve dış etkenlerin kümülatif etkisine bağlı olarak ortaya çıkan periodontal yıkım bu çalışmada yaş sınırlaması yapılarak

mümkün olduğunca elimine edilmeye çalışılmıştır. Ayrıca çalışmamızda tükürük örnekleri anjiyografi sonrası ilk 24 saat içinde alınmıştır. Bir kalp olayından sonraki ilk günlerde, AMI'nün sonuçlarını kontrol altına almak için hastaların antibiyotik ve antienflamatuar ilaçlarla tedavi edilmesi çok yaygındır. Tükürük örneklerinin erken alınmasıyla biyobelirteçlerdeki ilaca bağlı değişimler mümkün olduğunca ekarte edilmeye çalışılmıştır.

Diş enfeksiyonları ile anjiyografi ile teşhis edilen ciddi koroner ateroskleroz arasındaki ilişkiyi bildiren ilk çalışma Matilla ve ark çalışmasıdır.(Mattila, Nieminen, Valtonen vd., 1989) Ancak bu çalışmada diş muayeneleri, periodontal koşullara özel bir odaklanma olmadan tüm oral patolojileri yorumlayan pan tomografi radyografileriyle yapılmıştır. Bu çalışmada periodontal hastalık, dişlerin ve çenelerin radyografilerine (pantomografi indeksi adı verilen) dayanarak radyolojik olarak ve diş eti kanaması (prob üzerinde kanama), supragingival ve/veya subgingival diş taşı, sondalama gibi ağız sağlığı parametrelerine göre klinik olarak değerlendirilmiştir. Yaş, KAH ile pozitif korelasyon göstermiştir.

Literatürde, kontrol grubunu anjiyografi sonucuna göre belirleyen birkaç çalışma vardır. (Accarini ve de Godoy, 2006) (Vražić, Mioviski, Strozzi vd., 2015) (Amabile, Susini, Pettenati-Soubayroux vd., 2008) (Berent, Auer, Schmid vd., 2011) (Abou-Raya, Naeem, Abou-El vd., 2002) Bu çalışmalardan biri olan 50 hastanın anjiyografik olarak değerlendirildiği bir çalışmada da diş hastalığının ciddiyetini temsil eden pan tomografik indeks ile koroner arter hastalığı arasında güçlü bir bağımsız ilişki bildirmiştir.(Abou-Raya, Naeem, Abou-El vd., 2002)

Amabile ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 131 hastaya koroner anjiyografi yapılmıştır ve hastalar 85 koroner arter hastası ve 46 kontrol olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. İki grup da anjiyografik tanı sonucunda belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda da bizim çalışmamıza benzer olarak ortalama CD değerleri koroner arter hastalığı olan grupta kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur ($P < 0.001$). Yaş ortalaması kontrol grubunda hasta grubuna kıyasla daha düşük çıkmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P=0,63$). Çalışmaya dahil edilen bireylerin ortalama yaşı 60.8 ± 13.3 olarak belirlenmiştir, bu bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz bireylerin yaş ortalamasıyla farklılık göstermektedir.(Amabile, Susini, Pettenati-Soubayroux vd., 2008)

2011 yılında yapılan bir çalışmada koroner anjiyografi yapılan 349 hasta değerlendirilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması 65 ± 11 kontrol grubunun 63 ± 11 olarak belirlenmiştir. Periodontal hastalık CPITN indeksi kullanılarak kategorize edilmiş ve ölçülmüştür. En az 2 sekstantta en az 3 CPITN değerine sahip hastalar periodontal hasta olarak kabul edilmiştir. Buna göre koroner kalp hastalarının %56'sında periodontal hastalık bulunurken, koroner kalp hastası olmayanlarda bu oran %42 olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0.01$). Stenoz skor sistemi derecesi, CPITN ile hiçbir ilişki göstermemiştir ($P > 0,78$) ancak normal koroner arteleri olan ve stenoz skoru 0 olan hastalarda CPITN skorları ortalama stenoz skoru 6.52 ± 3.71 olan KKH'na kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. (Berent, Auer, Schmid vd., 2011) Bizim çalışmamızda da benzer olarak hasta grubunda (SYNTAX değerleri 0'dan yüksek) ortalama PI, GI, CD, DÇ, SK, KAK değerleri ile SYNTAX değerleri arasındaki korelasyonlara bakılmıştır, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ve ortalama CD değerleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. CPITN yoluyla periodontitis tanısına neden olan ana klinik parametre cep derinliğidir bu nedenle ortalama CD değerleri ile CPITN değerleri ilişkilendirilebilir ama yine de CPITN'yi standart muayene kriterleriyle karşılaştıran çalışma eksikliği vardır. (Bassani, da Silva, ve Oppermann, 2006)

Vrazic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada göğüs ağrısıyla gelen 106 hastaya koroner anjiyografi yapılmıştır. İncelenen 106 kişi 3 gruba ayrılmıştır. 66 kişiden oluşan akut koroner sendrom (AKS) grubu, 22 kişiden oluşan stabil KAH olan grup ve 18 kişiden oluşan KAH olmayan grup. Akut koroner sendromu olan grubun ortalama yaşı 51,0, stabil KAH olan grubun 57,0 ve anlamlı KAH olmayan grubun 51,0 olarak bulunmuştur. Kronik periodontitis, AKS grubunda %68,2 ve stabil KAH grubunda %54,5 ile iki test grubunda en sık görülen bulgu iken, belirgin KAH olmayan kontrol grubunda en sık görülen periodontitisi olmayan sağlıklı hastalardı (%72,6). Stabil KAH grubu en yüksek ortalama CD ($3,92 \pm 1,16$), DÇ ($1,34 \pm 0,78$) ve KAK ($4,60 \pm 1,41$) değerlerine sahipken, AKS grubu ortalama değerleri; CD ($3,77 \pm 0,91$), DÇ ($1,11 \pm 0,66$) ve KAK ($4,32 \pm 1,38$) ve KAH olmayan grubun ise CD ($3,27 \pm 0,97$), DÇ ($0,69 \pm 0,37$) ve KAK ($3,62 \pm 1,04$) olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın ana bulguları, hastanede kalış sırasında kötü ağız hijyeni ile açıklanabilen PI dışında, ölçülen neredeyse tüm periodontal indekslerin gruplar arasında anlamlı

ilişkiye sahip olduğunu göstermiştir.(Vražić, Miovski, Strozzi vd., 2015) Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre KAH olan grup ile kontrol grubu arasında ortalama CD değerlerinde istatistiksel anlamlı fark varken PI, DÇ ve KAK değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Accarini ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada 325 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar herhangi bir derece obstrüktif hastalığı olan 246 kişiden oluşan hasta grubu ve 79 kişiden oluşan sağlıklı olan kontrol grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Hastaların 325'ine de tanının doğrulanması ve/veya tedavi planlaması için koroner anjiyografi yapılmıştır. Tüm hastalara tam bir periodontal muayene yapılmıştır. KAK 5mm nin üzerinde olan diş sayısı yüzde 30 un üzerinde olan veya 6 bölgesinde SK olan diş sayısı yüzde 50 den fazla olan hastalar periodontal hastalığı olan grupta değerlendirilmiştir. Bu kriterlere göre koroner arter hastalığı olan grupta periodontal hastalığı olan hasta sayısı kontrol grubuna göre fazla bulunmuştur bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($P=0.0265$). Çalışmaya dahil edilen bireylerin ortalama yaşı 60.5 ± 12.2 olarak belirlenmiştir.(Accarini ve de Godoy, 2006) Ortalama yaş bizim çalışmamızla farklılık göstermektedir.

Kontrol grubunu anjiyografi sonucuna göre belirleyen bu 5 çalışmada periodontal hastalığın şiddetini ifade etmek için farklı indeksler kullanılmış olsa da ortak olarak KAH ile periodontal durum ilişkili bulunmuştur. Çalışmalara alınan bireylerin yaş ortalamalarına bakıldığında bizim çalışmamıza benzer bir çalışma bulunmamaktadır.

Wojtowska ve arkadaşlarının yakın zamanlı bir çalışmasında koroner anjiyografi yapılan ve akut miyokardiyal enfarktüsü teşhisi konan 71 hastanın periodontal değerlendirilmesi yapılmış ve 40 kişiden oluşan sağlıklı olan kontrol grubuyla periodontal parametreler kıyaslanmıştır. PI, CD ve KAK değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. SK değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. SK değerlerinde anlamlı bir fark çıkmaması ve CD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunması bizim çalışmamızla benzerdir fakat PI ve KAK değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkması bizim çalışmamızla farklılık göstermektedir. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak sağlıklı olan kontrol grubunun teşhisi koroner anjiyografi sonucunda değil ayaktan muayene ile konmuştur. Yaş ortalaması kontrol grubunda hasta grubuna kıyasla daha düşük çıkmıştır fakat bu fark

istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hasta grubunda ortalama yaş 54, kontrol grubunda 52 olarak ayrılmaktadır.(Wojtkowska, Zapolski, Wysokińska-Miszczuk vd., 2021) Çalışmaya alınan bireylerin ortalama yaşı açısından da bizim çalışmamızla farklılık göstermektedir.

Johansson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar 161 koroner arter hastası ve 162 kontrol grubu olarak iki gruba ayrılmıştır. Hasta grubu anjiyografi sonucunda tanı konan hastalardan oluşmaktadır. Kontrol grubu anjiyografik tanı ile doğrulanmamıştır. Hasta grubunun yaş ortalaması 61 kontrol grubunun yaş ortalaması 62 olarak belirlenmiştir. Tüm hastalara periodontal muayene yapılmıştır ve periodontal indeksler kaydedilmiştir. Çalışmanın sonucunda PI gruplar arasında önemli ölçüde farklılık göstermiştir ($P=0,05$). SK değerleri hasta grubunda kontrol grubundaki bireylere göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur ($P=0,009$). KAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla 4-6 mm CD sahip cep bulunmuştur ($P=0,007$). (Starkhammar Johansson, Richter, Lundström vd., 2008) PI ve SK değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunması açısından bizim çalışmamızla farklılık göstermektedir. Yaş ortalaması da bizim çalışmamızla paralellik göstermemektedir. Çalışmada kontrol grubunun anjiyografik tanı ile doğrulanmaması çalışmanın güvenilirliğini düşürmektedir.

Briggs ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner kalp hastalığı olan 92 hastayı ve vakalarla aynı bölgeden rastgele seçilen, KKH kanıtı olmayan, yaşları eşleştirilmiş 79 kişiden oluşan kontrol grubunu değerlendirmişlerdir. Hem hasta hem de kontrol grubu 40 yaş üstü erkek bireylerden oluşmaktadır. Ortalama yaş hasta grubunda 56,7 , kontrol grubunda 58,2'dir. Yapılan periodontal muayenelerin ardından hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla ortalama PI değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur ($P=0,004$). 4mm üzeri cep derinliği olan bölgelerin de yüzdelik olarak hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,006$). Bu çalışmanın sonucunda şiddetli periodontal hastalığı olan erkeklerde, periodontal sağlıklı olanlara göre KKH görülme olasılığının üç kat daha fazla olduğu bulunmuştur. 4 mm üzeri cep derinliği olan bölgelerin hasta grubunda daha fazla bulunması bizim sonuçlarımızla paraleldir. Bizim çalışmamızda da hasta bireylerde ortalama CD değerleri kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur.(Briggs, McKeown, Crawford vd., 2006)

İnterlökinler, büyüme faktörleri, enzimler ve diğer biyomoleküller gibi tükürük biyobelirteçlerinin, oral liken planus, periodontitis, Sjögren sendromu, oral lökoplaki, peri-implantitis ve ilaca bağlı osteonekroz gibi birçok hastalığın tanı ve takibinde yararlı olduğu kanıtlanmıştır.(Melguizo-Rodríguez, Costela-Ruiz, Manzano-Moreno vd., 2020) Tükürüğü klinisyenler için bu kadar değerli kılan özelliği, bir dereceye kadar serumda bulunan çeşitli biyolojik belirteçlerin düzeylerini ve teşhis niteliğini yansıttığıdır.(Lee, Garon, ve Wong, 2009) Tükürük, hastalardan kolay, non-invaziv bir şekilde toplanabilir; bu genellikle sürüntü alma veya stimülasyon ve bir test tüpüne toplamayı içerir. Uyarılmamış tüm tükürük de toplanabilir. Hasta konforu açısından kan alımına tercih edilen bir alternatiftir.(Melguizo-Rodríguez, Costela-Ruiz, Manzano-Moreno vd., 2020) Son raporlar, serumdaki bazı "altın standart" kardiyovasküler biyobelirteçlerin tükürükte de bulunduğunu ve konsantrasyonlarının serumdakileri taklit ettiğini göstermiştir. (Melguizo-Rodríguez, Costela-Ruiz, Manzano-Moreno vd., 2020) KKH'nın serum biyobelirteçlerinin tükürükte tespit edilebildiğini gösteren çalışmalar vardır. (Foley, Sneed, Steinhubl vd., 2012) (Miller, Foley, Bailey vd., 2010) (Floriano, Christodoulides, Miller vd., 2009)

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre hasta ve kontrol grubu arasında tükürük MMP-8, IL-1 β , MPO seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. SYNTAX score'u ile veya klinik periodontal parametreler ile tükürük MMP-8, IL-1 β , MPO seviyeleri arasında da bir korelasyon bulunamamıştır.

Miller ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmasında göğüs ağrısıyla gelen 92 AMI hastasından (ilk 48 saat içinde) ve 105 sağlıklı kontrol bireyinden uyarılmamış tam tükürük alınmıştır. AMI grubunun ortalama yaşı 54.2 ± 11.9 kontrol grubunun ise 48.57 ± 8.6 olarak kaydedilmiştir. Tükürük MPO seviyeleri AMI grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek olarak bulunmuştur. Tükürük ile birlikte serum biyobelirteçlerine de bakılan bu çalışma AMI'nin tanımlanması için EKG ile birlikte kullanılan tükürük biyobelirteç ölçümlerinin potansiyel faydasını desteklemektedir.(Miller, Foley, Floriano vd., 2014)

Tükürük biyobelirteçlerinin AMI tanısında uygulanabilirliğini araştıran bir başka çalışma olan Floriano ve arkadaşlarının çalışmasında, göğüs ağrısının başlamasından sonraki 48 saat içinde 41 AMI hastasından ve görünüşte sağlıklı 43

kontrolden serum ve uyarılmamış tam tükürük toplandı. Ortalama yaş kontrol grubunda 49.3, hasta grubunda 54.8 olarak kaydedilmiştir. Tükürük MPO ve IL-1 β seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur.(Floriano, Christodoulides, Miller vd., 2009) Tükürük IL-1 β seviyelerini KAH inceleyen bizim çalışmamız dışındaki tek çalışmadır. Bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Rathnayake ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MI geçiren 200 hasta (MI tanısı uluslararası tanımlara göre konuldu) ve cinsiyet ve yaş açısından eşleşen daha önce MI geçirmemiş 200 kontrol dahil edilmiştir. Her iki grupta da yaş ortalaması 61 $\pm$ 8 olup %84'ü erkekti. Hastalardan MI'dan 6-10 hafta sonra tükürük örnekleri toplandı ve periodontal muayeneleri yapıldı. Ortalama tükürük MMP-8 ve MPO seviyeleri MI olmayanlarda MI olanlardan daha yüksekti. MMP-8 ve MPO seviyeleri periodontal enflamasyonun klinik belirtileriyle pozitif korelasyon gösterdi. Bu çalışma analiz edilen biyobelirteçlerin tükürük seviyelerinin periodontal durumla ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak MI olan ve olmayan hastaları birbirinden ayıramamıştır. CD,SK,PI gibi periodontal parametrelere bakılan bu çalışmada SK ve PI açısından gruplar arası bir fark bulunamamışken toplam periodontal cep derinliği(CD) farklılık göstermiştir. Bu araştırmadaki hastalar statinler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI), beta blokerler, antienflamatuar ilaçlar ve trombosit inhibitör ajanlar (ASA) gibi tükürükteki MMP-8 ve MPO konsantrasyonları üzerinde etki yaratabilecek bir dizi farklı ilaç alıyordu.(Rathnayake, Gustafsson, Norhammar vd., 2015) Bizim çalışmamızda tükürük MMP-8 ve MPO seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Periodontal parametrelerin gruplar arasında gösterdiği farklılıklar bizim çalışmamızda da benzer bulunmuştur fakat MMP-8 ve MPO konsantrasyonları klinik parametreler arasında herhangi bir korelasyon görülmemiştir.

Budunelli ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı çalışmada 47 kişiden oluşan akut MI hasta grubu ve aynı periodontal durumda olan 28 sistemik sağlıklı kontrol grubunda tükürük MMP-8 seviyelerine bakılmıştır. Ortalama yaş AMI grubunda 50.7 $\pm$ 9.5 kontrol grubunda 45.2 $\pm$ 9.5 olarak bulunmuştur. Koroner bakım ünitesine kabulden 3 4 gün sonra numuneler toplanmıştır. AMI olmayanlarda AMI olanlara göre toplam tükürük MMP-8 seviyeleri daha yüksek bulunmuştur ancak AMI

grubunda MMP-8 değerlerinin önemli bir yüzdesi aktive edilmiş PMN tipi MMP-8'di. Enfarktüs sonrası MMP aktivitesinin erken dönemde yukarı regülasyonu, MMP'lerin kalbin onarım sürecine dahil olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmadaki bulgulara göre AMİ'deki act-PMN MMP-8'in yakın zamandaki kalp olayını yansıttığı varsayılabilir.(Buduneli ve Kinane, 2011) Bizim çalışmamızda MMP-8 değerlerinin izotop farklılıklarına bakılmamıştır, act-PMN MMP-8 seviyeleri bilinmemektedir. Aynı zamanda bizim çalışmamızda total tükürük MMP-8 seviyeleri kontrol grubunda yüksek çıkmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bir fark değildi. . Bu çalışma aynı periodontal durumda olan bireylerin incelenmesiyle periodontal hastalığın tükürük biyomarkerlarında fark oluşturabilecek olası etkilerini egale etmesi açısından değerlidir.

Folley ve arkadaşlarının 116 kişiyi dahil ettikleri çalışması, 19 hipertrofik kardiyomiyopati hastası ve 97 sistemik sağlıklı kontrol hastasından oluşmaktaydı. Tükürük MPO konsantrasyonları hasta grubunda kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.(Foley, Sneed, Steinhubl vd., 2012)

Czerniuk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klinik AKS tanısıyla koroner bakım ünitesine başvuran ve bazı vakalarda akut olaydan altı ay sonrasına kadar seri laboratuvar ölçümleri yapılan 50 kronik periodontitis hastası (41 erkek) incelenmiştir. Serumda anlamlı bir farklılık tespit edilmese de ilerlemiş periodontal hastalığı olan AKS hastalarında , hastalığın daha eken evresinde olanlarla karşılaştırıldığında, daha yüksek ortalama IL-1 konsantrasyonları elde edilmiştir. (Czerniuk, Górka, Filipiak vd., 2004) Bu çalışmayla serum IL-1 seviyelerinin periodontal hastalığın şiddetiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

KAH ve sağlıklı kontrol gruplarına bakıldığında tükürük MMP-8, MPO ve IL-1 β seviyelerinin hangi grupta yüksek olduğu konusunda çalışmalarda farklılıklar vardır. Çalışmamızda, periodontal hastalığın KAH ilişkisini değerlendirmede daha önce de belirtildiği gibi SK, GI, CD, DÇ ve KAS parametreleri ,SYNTAX skorlaması ve tükürük biyomarkerları kombine kullanılmıştır. Bu açıdan; gerek periodontal hastalığı gerekse koroner arter hastalığını belirleme yöntemimizin, literatürdeki birçok çalışmaya göre çok daha objektif olduğunu ve birçok çalışmayla karşılaştırmayı zorlaştırdığını söyleyebiliriz.

Çalışmamızda ortalama cep derinliği değerlerinin koroner arter hastalığı olan grupta kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak yüksek çıkması literatürle uyumludur. Bakteri sayısının cep derinliğiyle birlikte belirgin artış gösterdiği ve periodontal ceplerin bağ dokusuna ve dolaşım sistemine doğrudan erişimi olan mikroorganizmalar için bir rezervuar oluşturduğu bilinmektedir.(Beck ve Offenbacher, 2002) Klinik ataşman seviyesi ile bakteri sayısı arasında ise doğrusal bir ilişki bulunamamıştır. (Slots, Emrich, Genco vd., 1985) İlerleyen yaşlarda dişin periodontal desteğinin devam eden kaybına rağmen cep derinliği değişmeden kalabilmektedir. Artmış KAS değerleri inaktif bir periodontal lezyonu gösteriyor olabilir. KAS ve DÇ periodontal hastalığın geçmiş öyküsünün ve remisyonlarının kayıdır. Bu sebeple hastalık aktivitesini göstermede CD değerlerinin KAS değerlerine kıyasla daha geçerli bir parametredir (Carlos, Brunelle, ve Wolfe, 1987) PI değerlerinin hastahane koşullarında oral hijyenin sağlanamaması sebebiyle etkilenmiş olabileceği düşünülmektedir. SK değerleri değerlendirilirken de hastaların kullandığı çeşitli ilaç ve sigara kullanımlarının tükürük biyomarker konsantrasyon değerlerini etkilemiş olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak KAH ile periodontal hastalık ilişkisini değerlendiren çalışmalarda elde edilen bulgular arasındaki farklılıkların nedeni açık olmamakla birlikte periodontal hastalığın belirlenmesi için kullanılan farklı metodlar, gruplar arasındaki tanı yöntemi farklılıkları, çalışmaya dahil edilen bireylerin ortalama yaşlarındaki farklılıklar, sigara içme öyküsündeki farklılıklarla birlikte bulguları etkileyebilecek ilaç kullanımları gibi birçok sebep bu farklılıkların nedeni olabilir. Örneğin statin, günümüzde vasküler enflamasyonu azaltmak için kullanılan en efektif ajandır. Lipid seviyesini düşürücü etkisinin yanı sıra; makrofaj fonksiyonlarının inhibisyonu yoluyla kuvvetli antienflamatuar etkiler sergilemektedir. (Willerson ve Ridker, 2004)

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada; periodontal durum ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi, CD, KAS, PI, GI, DÇ gibi klinik periodontal parametre seviyeleri ve tükürük IL-1 β , MMP-8, MPO konsantrasyon seviyeleri, anjiyografi sonucunda elde edilen Syntax skor değerleriyle ilişkilendirilerek değerlendirdik. Bu çalışmanın sonuçlarına göre:

1. Prematür koroner arter hastalığına sahip bireylerde kontrol grubundaki bireylere kıyasla yüksek ortalama CD değerleri gözlenirken, ortalama KAS, PI, GI, DÇ değerleri için ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmamıştır.

2. Periodontal hastalık derecesi değerlendirildiğinde, prematür koroner arter hasta grubunda hastalığın daha ileri aşamasını ifade eden periodontitisli hastaların yüzde olarak daha fazla olduğu bulunmuştur. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

3. Tükürük IL-1 β , MMP-8, MPO konsantrasyon seviyelerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

4. Her iki hastalığın da multifaktöriyel nedenli olması ve aralarında ilişki kurmayı zorlaştıracak çok sayıda risk faktörüne sahip olmaları, mevcut çalışmaların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Çalışmamızda yaş sınırlaması yapılarak koroner arter hastalığının sigara, diyabet, hipertansiyon gibi diğer risk faktörlerinin uzun dönemdeki kümülatif etkileri mümkün olduğunca elimine edilmeye çalışılmıştır. Literatürde prematür koroner arter hastalığının periodontal hastalıkla ilişkisini inceleyen başka bir çalışma bulunmamaktadır. PH ve KAH arasındaki ilişkiyi değerlendiren risk faktörlerinin elimine edildiği ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. Ayrıca PH ve KAH arasındaki karşılıklı ilişkiyi doğrulayacak başka bir açıklama, farklı interlekin-1 (IL-1) ve interlekin-6 (IL-6) genotiplerinin sıklığını içeren gen polimorfizmleri olabilir. İki hastalık arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek genetik mekanizmalar gibi konularda araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Abou-Raya, S., Naeem, A., Abou-El, K. H., vd. (2002). Coronary artery disease and periodontal disease: is there a link? *Angiology* 53 (2).141-148.
- Accarini, R. ve de Godoy, M. F. (2006). Periodontal disease as a potential risk factor for acute coronary syndromes. *Arq Bras Cardiol* 87 (5).592-596.
- Amabile, N., Susini, G., Pettenati-Soubayroux, I., vd. (2008). Severity of periodontal disease correlates to inflammatory systemic status and independently predicts the presence and angiographic extent of stable coronary artery disease. *J Intern Med* 263 (6).644-652.
- Armingohar, Z., Jørgensen, J. J., Kristoffersen, A. K., vd. (2014). Bacteria and bacterial DNA in atherosclerotic plaque and aneurysmal wall biopsies from patients with and without periodontitis. *J Oral Microbiol* 6.
- Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 4 (1).1-6.
- Avan, A., Tavakoly Sany, S. B., Ghayour-Mobarhan, M., vd. (2018). Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. *J Cell Physiol* 233 (11).8508-8525.
- Badimon, L., Peña, E., Arderiu, G., vd. (2018). C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Front Immunol* 9.430.
- Balcı, A. S., Kolaç, N., Şahinkaya, D., vd. (2018). Ofis çalışanlarında kardiyovasküler hastalık riski ve bilgi düzeyi. *Turk J Cardiovasc Nurs* 9 (18).1-6.
- Bassani, D. G., da Silva, C. M. ve Oppermann, R. V. (2006). Validity of the "Community Periodontal Index of Treatment Needs" (CPITN) for population periodontitis screening. *Cad Saude Publica* 22 (2).277-283.
- Beck, J. D. ve Offenbacher, S. (2002). Relationships among clinical measures of periodontal disease and their associations with systemic markers. *Ann Periodontol* 7 (1).79-89.
- Belibasakis, G. N. ve Bostanci, N. (2012). The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol* 39 (3).239-248.
- Berent, R., Auer, J., Schmid, P., vd. (2011). Periodontal and coronary heart disease in patients undergoing coronary angiography. *Metabolism* 60 (1).127-133.
- Boillot, A., Demmer, R. T., Mallat, Z., vd. (2015). Periodontal microbiota and phospholipases: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Atherosclerosis* 242 (2).418-423.
- Briggs, J. E., McKeown, P. P., Crawford, V. L., vd. (2006). Angiographically confirmed coronary heart disease and periodontal disease in middle-aged males. *J Periodontol* 77 (1).95-102.
- Brown, B. A., Williams, H. ve George, S. J. (2017). Evidence for the Involvement of Matrix-Degrading Metalloproteinases (MMPs) in Atherosclerosis. *Prog Mol Biol Transl Sci* 147.197-237.
- Buduneli, N. ve Kinane, D. F. (2011). Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *J Clin Periodontol* 38 Suppl 11.85-105.
- Buhlin, K., Gustafsson, A., Håkansson, J., vd. (2002). Oral health and cardiovascular disease in Sweden. *J Clin Periodontol* 29 (3).254-259.

- Carlos, J. P., Brunelle, J. A. ve Wolfe, M. D. (1987). Attachment loss vs. pocket depth as indicators of periodontal disease: a methodologic note. *J Periodontol Res* 22 (6).524-525.
- Carrion, J., Scisci, E., Miles, B., vd. (2012). Microbial carriage state of peripheral blood dendritic cells (DCs) in chronic periodontitis influences DC differentiation, atherogenic potential. *J Immunol* 189 (6).3178-3187.
- Carro, A., Bastiaenen, R. ve Kaski, J. C. (2011). Age related issues in reperfusion of myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 25 (2).139-148.
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., vd. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol* 45 Suppl 20.S1-s8.
- Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., vd. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000* 64 (1).57-80.
- Chapple, I. L., Van der Weijden, F., Doerfer, C., vd. (2015). Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *J Clin Periodontol* 42 Suppl 16.S71-76.
- Cheng, F., Zhang, M., Wang, Q., vd. (2018). Tooth loss and risk of cardiovascular disease and stroke: A dose-response meta analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 13 (3).e0194563.
- Cheng, R., Wu, Z., Li, M., vd. (2020). Interleukin-1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review. *Int J Oral Sci* 12 (1).2.
- Chiu, B. (1999). Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J* 138 (5 Pt 2).S534-536.
- Chouhan, L., Hajar, H. A. ve Pomposiello, J. C. (1993). Comparison of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in patients aged < 35 and > 55 years. *Am J Cardiol* 71 (2).157-159.
- Chrysanthakopoulos, N. A. ve Chrysanthakopoulos, P. A. (2016). Association between indices of clinically-defined periodontitis and self-reported history of systemic medical conditions. *J Investig Clin Dent* 7 (1).27-36.
- Corbet, E. F., Zee, K. Y. ve Lo, E. C. (2002). Periodontal diseases in Asia and Oceania. *Periodontol 2000* 29.122-152.
- Cox, S. W., Eley, B. M., Kiili, M., vd. (2006). Collagen degradation by interleukin-1 β -stimulated gingival fibroblasts is accompanied by release and activation of multiple matrix metalloproteinases and cysteine proteinases. *Oral Dis* 12 (1).34-40.
- Cybulsky, M. I. ve Gimbrone, M. A., Jr. (1991). Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 251 (4995).788-791.
- Czerniuk, M. R., Górska, R., Filipiak, K. J., vd. (2004). Inflammatory response to acute coronary syndrome in patients with coexistent periodontal disease. *J Periodontol* 75 (7).1020-1026.
- D'Aiuto, F., Orlandi, M. ve Gunsolley, J. C. (2013). Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *J Periodontol* 84 (4 Suppl).S85-s105.
- D'Aiuto, F., Ready, D. ve Tonetti, M. S. (2004). Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontol Res* 39 (4).236-241.
- Darveau, R. P. (2010). Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol* 8 (7).481-490.

- de Lima, C. L., Acevedo, A. C., Grisi, D. C., vd. (2016). Host-derived salivary biomarkers in diagnosing periodontal disease: systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 43 (6).492-502.
- Delaleu, N. ve Bickel, M. (2004). Interleukin-1 beta and interleukin-18: regulation and activity in local inflammation. *Periodontol 2000* 35.42-52.
- Demmer, R. T. ve Desvarieux, M. (2006). Periodontal infections and cardiovascular disease: the heart of the matter. *J Am Dent Assoc* 137 Suppl.14S-20S; quiz 38S.
- Deniset, J. F. ve Pierce, G. N. (2015). Heat Shock Proteins: Mediators of Atherosclerotic Development. *Curr Drug Targets* 16 (8).816-826.
- Devine, D. A., Marsh, P. D. ve Meade, J. (2015). Modulation of host responses by oral commensal bacteria. *J Oral Microbiol* 7.26941.
- Dinarello, C. A. (2009). Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol* 27.519-550.
- Dixon, D. R., Bainbridge, B. W. ve Darveau, R. P. (2004). Modulation of the innate immune response within the periodontium. *Periodontol 2000* 35.53-74.
- Ebersole, J. L., Dawson, D. R., 3rd, Morford, L. A., vd. (2013). Periodontal disease immunology: 'double indemnity' in protecting the host. *Periodontol 2000* 62 (1).163-202.
- Ebersole, J. L., Machen, R. L., Steffen, M. J., vd. (1997). Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol* 107 (2).347-352.
- Eickhoff, M., Schüpke, S., Khandoga, A., vd. (2018). Age-dependent impact of the SYNTAX-score on longer-term mortality after percutaneous coronary intervention in an all-comer population. *J Geriatr Cardiol* 15 (9).559-566.
- Ekuni, D., Tomofuji, T., Sanbe, T., vd. (2009). Periodontitis-induced lipid peroxidation in rat descending aorta is involved in the initiation of atherosclerosis. *J Periodontal Res* 44 (4).434-442.
- Farooq, V., Serruys, P. W., Bourantas, C. V., vd. (2013). Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation* 128 (2).141-151.
- Feng, Z. ve Weinberg, A. (2006). Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. *Periodontol 2000* 40.50-76.
- Figuro, E., Lindahl, C., Marín, M. J., vd. (2014). Quantification of periodontal pathogens in vascular, blood, and subgingival samples from patients with peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysms. *J Periodontol* 85 (9).1182-1193.
- Floriano, P. N., Christodoulides, N., Miller, C. S., vd. (2009). Use of saliva-based nano-biochip tests for acute myocardial infarction at the point of care: a feasibility study. *Clin Chem* 55 (8).1530-1538.
- Foley, J. D., 3rd, Sneed, J. D., Steinhubl, S. R., vd. (2012). Oral fluids that detect cardiovascular disease biomarkers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 114 (2).207-214.
- Franco, C., Patricia, H. R., Timo, S., vd. (2017). Matrix Metalloproteinases as Regulators of Periodontal Inflammation. *Int J Mol Sci* 18 (2).
- Genco, R. J., Trevisan, M., Wu, T., vd. (2001). Periodontal disease and risk of coronary heart disease. *Jama* 285 (1).40-41.

- Ghallab, N. A. (2018). Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence. *Arch Oral Biol* 87.115-124.
- Górska, R., Gregorek, H., Kowalski, J., vd. (2003). Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 30 (12).1046-1052.
- Gotsman, I., Lotan, C., Soskolne, W. A., vd. (2007). Periodontal destruction is associated with coronary artery disease and periodontal infection with acute coronary syndrome. *J Periodontol* 78 (5).849-858.
- Graves, D. T. ve Cochran, D. (2003). The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 74 (3).391-401.
- Grossi, S. G., Zambon, J. J., Ho, A. W., vd. (1994). Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 65 (3).260-267.
- Hajishengallis, G. (2014). Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol* 35 (1).3-11.
- Haraszthy, V. I., Zambon, J. J., Trevisan, M., vd. (2000). Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 71 (10).1554-1560.
- Hasturk, H. ve Kantarci, A. (2015). Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontol 2000* 69 (1).255-273.
- Hasturk, H., Kantarci, A. ve Van Dyke, T. E. (2012). Oral inflammatory diseases and systemic inflammation: role of the macrophage. *Front Immunol* 3.118.
- Hegde, R. ve Awan, K. H. (2019). Effects of periodontal disease on systemic health. *Dis Mon* 65 (6).185-192.
- Hirschfeld, J., Higham, J., Chatzistavrianou, D., vd. (2019). Systemic disease or periodontal disease? Distinguishing causes of gingival inflammation: a guide for dental practitioners. Part 1: immune-mediated, autoinflammatory, and hereditary lesions. *Br Dent J* 227 (11).961-966.
- Hokamura, K., Inaba, H., Nakano, K., vd. (2010). Molecular analysis of aortic intimal hyperplasia caused by Porphyromonas gingivalis infection in mice with endothelial damage. *J Periodontal Res* 45 (3).337-344.
- Hou, L. T., Liu, C. M., Liu, B. Y., vd. (2003). Interleukin-1beta, clinical parameters and matched cellular-histopathologic changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients. *J Periodontal Res* 38 (3).247-254.
- Hönig, J., Rordorf-Adam, C., Siegmund, C., vd. (1989). Increased interleukin-1 beta (IL-1 beta) concentration in gingival tissue from periodontitis patients. *J Periodontal Res* 24 (6).362-367.
- Huang, C. Y., Shih, C. M., Tsao, N. W., vd. (2016). The GroEL protein of Porphyromonas gingivalis regulates atherogenic phenomena in endothelial cells mediated by upregulating toll-like receptor 4 expression. *Am J Transl Res* 8 (2).384-404.
- Huynh, N. C., Everts, V., Pavasant, P., vd. (2017). Interleukin-1 β induces human cementoblasts to support osteoclastogenesis. *Int J Oral Sci* 9 (12).e5.
- Jaedicke, K. M., Preshaw, P. M. ve Taylor, J. J. (2016). Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontol 2000* 70 (1).164-183.
- Javaid, M. A., Ahmed, A. S., Durand, R., vd. (2016). Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases. *J Oral Biol Craniofac Res* 6 (1).66-75.

- Jin, L. J., Chiu, G. K. ve Corbet, E. F. (2003). Are periodontal diseases risk factors for certain systemic disorders--what matters to medical practitioners? *Hong Kong Med J* 9 (1).31-37.
- Kannel, W. B. ve Abbott, R. D. (1984). Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med* 311 (18).1144-1147.
- Kapila, Y. L. (2021). Oral health's inextricable connection to systemic health: Special populations bring to bear multimodal relationships and factors connecting periodontal disease to systemic diseases and conditions. *Periodontol 2000* 87 (1).11-16.
- Kebschull, M., Demmer, R. T. ve Papapanou, P. N. (2010). "Gum bug, leave my heart alone!"--epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *J Dent Res* 89 (9).879-902.
- Khader, Y. S., Dauod, A. S., El-Qaderi, S. S., vd. (2006). Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications* 20 (1).59-68.
- Kholly, K. E., Genco, R. J. ve Van Dyke, T. E. (2015). Oral infections and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab* 26 (6).315-321.
- Kinane, D. F. (2000). Periodontal diagnostics. *Ann R Australas Coll Dent Surg* 15.34-41.
- Kinane, D. F. (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000* 25.8-20.
- Kloner, R. A., Giacomelli, F., Alker, K. J., vd. (1991). Influx of neutrophils into the walls of large epicardial coronary arteries in response to ischemia/reperfusion. *Circulation* 84 (4).1758-1772.
- Koenig, W. (1999). Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *European heart journal supplements* 1 (T).T19-T26.
- Kornman, K. S. (1999). Host modulation as a therapeutic strategy in the treatment of periodontal disease. *Clin Infect Dis* 28 (3).520-526.
- Kornman, K. S. (2008). Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol* 79 (8 Suppl).1560-1568.
- Koshy, B. S. ve Mahendra, J. (2017). The Association between Periodontal Status, Serum Lipid Levels, Lipoprotein Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2) in Chronic Periodontitis Subjects and Healthy Controls. *J Clin Diagn Res* 11 (9).Zc17-zc21.
- Kweider, M., Lowe, G. D., Murray, G. D., vd. (1993). Dental disease, fibrinogen and white cell count; links with myocardial infarction? *Scott Med J* 38 (3).73-74.
- Lang, N. P. ve Bartold, P. M. (2018). Periodontal health. *J Periodontol* 89 Suppl 1.S9-s16.
- Lee, J. M., Garon, E. ve Wong, D. T. (2009). Salivary diagnostics. *Orthod Craniofac Res* 12 (3).206-211.
- Leppilähti, J. M., Hernández-Ríos, P. A., Gamonal, J. A., vd. (2014). Matrix metalloproteinases and myeloperoxidase in gingival crevicular fluid provide site-specific diagnostic value for chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 41 (4).348-356.
- Libby, P., Sukhova, G., Lee, R. T., vd. (1995). Cytokines regulate vascular functions related to stability of the atherosclerotic plaque. *J Cardiovasc Pharmacol* 25 Suppl 2.S9-12.

- Liccardo, D., Cannavo, A., Spagnuolo, G., vd. (2019). Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci* 20 (6).
- Loe, H., Theilade, E. ve Jensen, S. B. (1965). EXPERIMENTAL GINGIVITIS IN MAN. *J Periodontol* (1930) 36.177-187.
- Loos, B. G., Craandijk, J., Hoek, F. J., vd. (2000). Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 71 (10).1528-1534.
- Lorenzo-Pouso, A. I., Pérez-Sayáns, M., Bravo, S. B., vd. (2018). Protein-Based Salivary Profiles as Novel Biomarkers for Oral Diseases. *Dis Markers* 2018.6141845.
- Lourenço, T. G., Heller, D., Silva-Boghossian, C. M., vd. (2014). Microbial signature profiles of periodontally healthy and diseased patients. *J Clin Periodontol* 41 (11).1027-1036.
- Maan, A. S. ve Patil, A. K. (2019). Assessment of salivary interleukin-1 β (IL-1 β), prostaglandin E(2) (PGE(2)) levels and pain intensity in children and adults during initial orthodontic treatment. *J Orthod Sci* 8.16.
- Machtei, E. E., Hausmann, E., Dunford, R., vd. (1999). Longitudinal study of predictive factors for periodontal disease and tooth loss. *J Clin Periodontol* 26 (6).374-380.
- Masada, M. P., Persson, R., Kenney, J. S., vd. (1990). Measurement of interleukin-1 alpha and -1 beta in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res* 25 (3).156-163.
- Mattila, K. J., Nieminen, M. S., Valtonen, V. V., vd. (1989). Association between dental health and acute myocardial infarction. *Bmj* 298 (6676).779-781.
- McDevitt, M. J., Russell, C. M., Schmid, M. J., vd. (2003). Impact of increased occlusal contact, interleukin-1 genotype, and periodontitis severity on gingival crevicular fluid IL-1beta levels. *J Periodontol* 74 (9).1302-1307.
- Melguizo-Rodríguez, L., Costela-Ruiz, V. J., Manzano-Moreno, F. J., vd. (2020). Salivary Biomarkers and Their Application in the Diagnosis and Monitoring of the Most Common Oral Pathologies. *Int J Mol Sci* 21 (14).
- Miller, C. S., Foley, J. D., 3rd, Floriano, P. N., vd. (2014). Utility of salivary biomarkers for demonstrating acute myocardial infarction. *J Dent Res* 93 (7 Suppl).72s-79s.
- Miller, C. S., Foley, J. D., Bailey, A. L., vd. (2010). Current developments in salivary diagnostics. *Biomark Med* 4 (1).171-189.
- Momiyama, Y., Ohmori, R., Tanaka, N., vd. (2010). High plasma levels of matrix metalloproteinase-8 in patients with unstable angina. *Atherosclerosis* 209 (1).206-210.
- Murray, C. J. ve Lopez, A. D. (1997). Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349 (9063).1436-1442.
- Neufeld, H. N. ve Goldbourt, U. (1983). Coronary heart disease: genetic aspects. *Circulation* 67 (5).943-954.
- Newman, M. G., Takei, H., Klokkevold, P. R., vd. 2011. *Carranza's Clinical Periodontology*: Elsevier Health Sciences.
- Nichols, M., Townsend, N., Scarborough, P., vd. (2013). Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J* 34 (39).3028-3034.
- Noack, B., Genco, R. J., Trevisan, M., vd. (2001). Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol* 72 (9).1221-1227.

- Okada, H. ve Murakami, S. (1998). Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 9 (3).248-266.
- Ozturk, D., Celik, O., Erturk, M., vd. (2016). Utility of the Logistic Clinical Syntax Score in the Prediction of Contrast-Induced Nephropathy After Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Can J Cardiol* 32 (2).240-246.
- Palm, F., Lahdentausta, L., Sorsa, T., vd. (2014). Biomarkers of periodontitis and inflammation in ischemic stroke: A case-control study. *Innate Immun* 20 (5).511-518.
- Panduranga, P., Sulaiman, K., Al-Zakwani, I., vd. (2010). Acute coronary syndrome in young adults from oman: results from the gulf registry of acute coronary events. *Heart Views* 11 (3).93-98.
- Paper, I. (1999). The pathogenesis of periodontal diseases. *J Periodontol* 70 (4).457-470.
- Parish, S., Collins, R., Peto, R., vd. (1995). Cigarette smoking, tar yields, and non-fatal myocardial infarction: 14,000 cases and 32,000 controls in the United Kingdom. The International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators. *Bmj* 311 (7003).471-477.
- Pereira, R. B., Vasquez, E. C., Stefanon, I., vd. (2011). Oral P. gingivalis infection alters the vascular reactivity in healthy and spontaneously atherosclerotic mice. *Lipids Health Dis* 10.80.
- Perski, A., Olsson, G., Landou, C., vd. (1992). Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. *Am Heart J* 123 (3).609-616.
- Preshaw, P. M. (2008). Host response modulation in periodontics. *Periodontol 2000* 48.92-110.
- Preshaw, P. M. ve Taylor, J. J. (2011). How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol* 38 Suppl 11.60-84.
- Ramseier, C. A., Kinney, J. S., Herr, A. E., vd. (2009). Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease. *J Periodontol* 80 (3).436-446.
- Rangé, H., Labreuche, J., Louedec, L., vd. (2014). Periodontal bacteria in human carotid atherothrombosis as a potential trigger for neutrophil activation. *Atherosclerosis* 236 (2).448-455.
- Rathnayake, N., Gustafsson, A., Norhammar, A., vd. (2015). Salivary Matrix Metalloproteinase-8 and -9 and Myeloperoxidase in Relation to Coronary Heart and Periodontal Diseases: A Subgroup Report from the PAROKRANK Study (Periodontitis and Its Relation to Coronary Artery Disease). *PLoS One* 10 (7).e0126370.
- Rathod, K. S., Jones, D. A., Gallagher, S., vd. (2016). Atypical risk factor profile and excellent long-term outcomes of young patients treated with primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 5 (1).23-32.
- Rencuzogullari, I., Çağdaş, M., Karakoyun, S., vd. (2018). Propensity score matching analysis of the impact of Syntax score and Syntax score II on new onset atrial fibrillation development in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 23 (2).e12504.

- Reynolds, J. J. ve Meikle, M. C. (1997). Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontol 2000* 14.144-157.
- Rosier, B. T., De Jager, M., Zaura, E., vd. (2014). Historical and contemporary hypotheses on the development of oral diseases: are we there yet? *Front Cell Infect Microbiol* 4.92.
- Ross, R. (1986). The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med* 314 (8).488-500.
- Ross, R. (1993). The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362 (6423).801-809.
- Saffi, M. A., Furtado, M. V., Polanczyk, C. A., vd. (2015). Relationship between vascular endothelium and periodontal disease in atherosclerotic lesions: Review article. *World J Cardiol* 7 (1).26-30.
- Sakamoto, W., Fujii, Y., Kanehira, T., vd. (2008). A novel assay system for myeloperoxidase activity in whole saliva. *Clin Biochem* 41 (7-8).584-590.
- Schenkein, H. A. ve Loos, B. G. (2013). Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 40 Suppl 14 (0 14).S51-69.
- Schenkein, H. A., Papapanou, P. N., Genco, R., vd. (2020). Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontol 2000* 83 (1).90-106.
- Schindhelm, R. K., van der Zwan, L. P., Teerlink, T., vd. (2009). Myeloperoxidase: a useful biomarker for cardiovascular disease risk stratification? *Clin Chem* 55 (8).1462-1470.
- Schindler, T. H., Zhang, X. L., Vincenti, G., vd. (2007). Role of PET in the evaluation and understanding of coronary physiology. *J Nucl Cardiol* 14 (4).589-603.
- Schwartz, Z., Goultschin, J., Dean, D. D., vd. (1997). Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis. *Periodontol 2000* 14.158-172.
- Serra e Silva Filho, W., Casarin, R. C., Nicolela, E. L., Jr., vd. (2014). Microbial diversity similarities in periodontal pockets and atheromatous plaques of cardiovascular disease patients. *PLoS One* 9 (10).e109761.
- Shaddox, L. M., Huang, H., Lin, T., vd. (2012). Microbiological characterization in children with aggressive periodontitis. *J Dent Res* 91 (10).927-933.
- Sharma, M. ve Ganguly, N. K. (2005). Premature coronary artery disease in Indians and its associated risk factors. *Vasc Health Risk Manag* 1 (3).217-225.
- Shirodaria, S., Smith, J., McKay, I. J., vd. (2000). Polymorphisms in the IL-1A gene are correlated with levels of interleukin-1alpha protein in gingival crevicular fluid of teeth with severe periodontal disease. *J Dent Res* 79 (11).1864-1869.
- Sianos, G., Morel, M. A., Kappetein, A. P., vd. (2005). The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 1 (2).219-227.
- Slack, J. ve Evans, K. A. (1966). The increased risk of death from ischaemic heart disease in first degree relatives of 121 men and 96 women with ischaemic heart disease. *J Med Genet* 3 (4).239-257.
- Slots, J., Emrich, L. J., Genco, R. J., vd. (1985). Relationship between some subgingival bacteria and periodontal pocket depth and gain or loss of periodontal attachment after treatment of adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 12 (7).540-552.

- Sorsa, T., Tervahartiala, T., Leppilähti, J., vd. (2011). Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker in periodontitis and cardiovascular diseases. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracyclines. *Pharmacol Res* 63 (2).108-113.
- Sorsa, T., Tjäderhane, L., Kontinen, Y. T., vd. (2006). Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med* 38 (5).306-321.
- Sorsa, T., Tjäderhane, L. ve Salo, T. (2004). Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Dis* 10 (6).311-318.
- Sorsa, T., Uitto, V. J., Suomalainen, K., vd. (1988). Comparison of interstitial collagenases from human gingiva, sulcular fluid and polymorphonuclear leukocytes. *J Periodontal Res* 23 (6).386-393.
- Sousa-Uva, M., Neumann, F. J., Ahlsson, A., vd. (2019). 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 55 (1).4-90.
- Spallarossa, P., Garibaldi, S., Barisione, C., vd. (2008). Postprandial serum induces apoptosis in endothelial cells: Role of polymorphonuclear-derived myeloperoxidase and metalloproteinase-9 activity. *Atherosclerosis* 198 (2).458-467.
- Starkhammar Johansson, C., Richter, A., Lundström, A., vd. (2008). Periodontal conditions in patients with coronary heart disease: a case-control study. *J Clin Periodontol* 35 (3).199-205.
- Stashenko, P., Dewhirst, F. E., Peros, W. J., vd. (1987). Synergistic interactions between interleukin 1, tumor necrosis factor, and lymphotoxin in bone resorption. *J Immunol* 138 (5).1464-1468.
- Stashenko, P., Fujiyoshi, P., Obernesser, M. S., vd. (1991). Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active periodontal disease. *J Clin Periodontol* 18 (7).548-554.
- Steel, D. M. ve Whitehead, A. S. (1994). The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today* 15 (2).81-88.
- Stemme, S., Faber, B., Holm, J., vd. (1995). T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92 (9).3893-3897.
- Sudhakara, P., Gupta, A., Bhardwaj, A., vd. (2018). Oral Dysbiotic Communities and Their Implications in Systemic Diseases. *Dent J (Basel)* 6 (2).
- Syndergaard, B., Al-Sabbagh, M., Kryscio, R. J., vd. (2014). Salivary biomarkers associated with gingivitis and response to therapy. *J Periodontol* 85 (8).e295-303.
- Tatakis, D. N. ve Kumar, P. S. (2005). Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am* 49 (3).491-516, v.
- Tatakis, D. N. ve Trombelli, L. (2004). Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. I. Background review and rationale. *J Clin Periodontol* 31 (4).229-238.
- Tokgözoğlu, L. (2009). Dislipidemi, ateroskleroz ve hassas plaklar: Atorvastatinin ateroskleroz ve plak yapısına etkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş-Arch Turk Soc Cardiol* 37.11-16.
- Tonetti, M. S. ve Van Dyke, T. E. (2013). Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol* 40 Suppl 14.S24-29.

- Tsubura, S., Mizunuma, H., Ishikawa, S., vd. (2009). The effect of *Bacillus subtilis* mouth rinsing in patients with periodontitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28 (11).1353-1356.
- Tuomainen, A. M., Jauhiainen, M., Kovanen, P. T., vd. (2008). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* induces MMP-9 expression and proatherogenic lipoprotein profile in apoE-deficient mice. *Microb Pathog* 44 (2).111-117.
- Uhl, G. S. ve Farrell, P. W. (1983). Myocardial infarction in young adults: risk factors and natural history. *Am Heart J* 105 (4).548-553.
- Uitto, V. J., Suomalainen, K. ve Sorsa, T. (1990). Salivary collagenase. Origin, characteristics and relationship to periodontal health. *J Periodontal Res* 25 (3).135-142.
- van der Wal, A. C., Becker, A. E., van der Loos, C. M., vd. (1994). Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 89 (1).36-44.
- Van Dyke, T. E. ve van Winkelhoff, A. J. (2013). Infection and inflammatory mechanisms. *J Periodontol* 84 (4 Suppl).S1-7.
- Velsko, I. M., Chukkapalli, S. S., Rivera, M. F., vd. (2014). Active invasion of oral and aortic tissues by *Porphyromonas gingivalis* in mice causally links periodontitis and atherosclerosis. *PLoS One* 9 (5).e97811.
- Vražić, D., Mioviski, Z., Strozzi, M., vd. (2015). Periodontal Disease and its Association with Angiographically Verified Coronary Artery Disease. *Acta Stomatol Croat* 49 (1).14-20.
- Waehre, T., Yndestad, A., Smith, C., vd. (2004). Increased expression of interleukin-1 in coronary artery disease with downregulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation* 109 (16).1966-1972.
- Wang, M. H., Lee, W. L., Wang, K. Y., vd. (2008). Short-term follow-up results of drug-eluting stenting in premature coronary artery disease patients with multiple atherosclerotic risk factors. *J Chin Med Assoc* 71 (7).342-346.
- Willerson, J. T. ve Ridker, P. M. (2004). Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 109 (21 Suppl 1).i2-10.
- Williams, R. C. (1990). Periodontal disease. *N Engl J Med* 322 (6).373-382.
- Wojtkowska, A., Zapolski, T., Wysokińska-Miszczyk, J., vd. (2021). The inflammation link between periodontal disease and coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: case-control study. *BMC Oral Health* 21 (1).5.
- Xiong, Z., Zhu, C., Zheng, Z., vd. (2012). Relationship between arterial stiffness assessed by brachial-ankle pulse wave velocity and coronary artery disease severity assessed by the SYNTAX score. *J Atheroscler Thromb* 19 (11).970-976.
- Ye, S. (2015). Putative targeting of matrix metalloproteinase-8 in atherosclerosis. *Pharmacol Ther* 147.111-122.
- Yılmaz, M., Sayın, Y. ve Tel, H. (2012). Koroner anjiyografi yapılacak hastaların işlem öncesi bilgi gereksinimleri ve anksiyete düzeyleri. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci* 4 (2).55-65.
- Zadeh, H. H., Nichols, F. C. ve Miyasaki, K. T. (1999). The role of the cell-mediated immune response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis. *Periodontol 2000* 20.239-288.

EKLER

Bilimsel Etiğe Uygunluk Beyanı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/775

09.12.2021

Sayın Prof.Dr.Tuğrul Kırtıloğlu

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Prematür Koroner Arter Hastalığının Periodontal Hastalık İle İlişkinin Değerlendirilmesi başlıklı OMÜ KAEK 2021/566 Karar nolu Biyokimya çalışması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, Klinik Araştırmalar Etik kurulu yönergesine göre 08.12.2021 tarihli Etik Kurulumuzda incelenmiş etik açıdan uygun bulunmuştur. Ancak araştırma bütçesinin maddi desteği henüz sağlanamadığından projeye bütçe desteği sağlanıp, tarafımıza bildirilmesinden sonra başlanmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Ondokuz mayis Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Tel:(0362)3121919/2782 -4576007 Omutaek@gmail.com

Prof. Dr. Mehmet Ali Çelikkaya / Kar Atakım/SAMSUN

ÖZ GEÇMİŞ

Naciye İzgü Bağcı , Türk Maarif Koleji'ni bitirdikten sonra Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği bölümünden 2019 yılında mezun oldu. 2019 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı Doktora programını girdi, 2023 yılında bitirdi. İyi derecede İngilizce bilmektedir.

İletişim Bilgileri

ORCID NO: [0000-0002-0162-5761](https://orcid.org/0000-0002-0162-5761)

Yayınlar:

1. Ülker, E., Kırtıloğlu, T., Guliyev, R., & Bağcı, N. I. (2021). Retrospective Evaluation of Nd: YAG Laser Application with Visual Analog Scale in the Treatment of Dentin Hypersensitivity. International Journal of Research and Reports in Dentistry, 4(3), 33-40
2. R.Guliyev, Ş.Özdoğan, M.Lütfioğlu, SY.Çiçek, M.Nigiz, Nİ.Bağcı. (2022) Evaluation Of Postoperative Pain Perception in Soft Tissue Augmentation with free gingival graft: case series. EuroPerio 10 Kopenhag,Danimarka
3. Nİ.Bağcı, R.Guliyev, T.Kırtıloğlu. (2022) Periferel Ossifiye Fibrom Eksizyonu Sonrası Çift Papil Yöntemi ile Kök Yüzeyi Kapatılması: Bir Olgu Sunumu. 26. TDB Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi.
4. Nİ.Bağcı,S.Yıldırım, T.Kırtıloğlu (2022) Keratinize Yumuşak Doku Eksikliği Olan Peri-İmplant Bölgelerinin Serbest Dişeti Grefti İle Ogmentasyonu: Vaka Raporu 26. TDB Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi.
5. Nİ.Bağcı,S.Yıldırım, T.Kırtıloğlu (2023) Çoklu Diş Eti Çekilmelerinin Modifiye Tünel Tekniği Ve Modifiye Koronale Pozisyone Flep Tekniği İle Tedavisinin Karşılaştırmalı İncelenmesi TPD 52. Uluslararası Bilisel Kongresi.