

1. GİRİŞ

Aterosklerotik hastalıkla ilişkili kardiyovasküler hastalık (KVH) bütün dünyada erişkin ölümlerinin en önemli sebebi olarak gösterilirken, hiperkolesteroleminin aterosklerotik KVH gelişiminde kuvvetli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (Staimler ve ark., 1986).

Periodontal hastalık dental plak kaynaklı bakteriyel enfeksiyona karşı cevap olarak oluşan kronik inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Periodontal enfeksiyonlarla ilişkili mikrobiyal plak, bu hastalıkların kronik doğası ve mikrobiyal atağa karşı oluşan lokal ve sistemik konak cevabı oluşumu, bu enfeksiyonların bazı sistemik enfeksiyonların etyolojisinde rol oynayabileceği düşüncesini ortaya çıkarmıştır (DeStefano ve ark., 1993; Offenbacher ve ark., 1996; Grossi ve Genco, 1998; Page 1998).

Son yıllardaki araştırmalar aterosklerotik hastalık gelişiminde ilave bir etyolojik faktör olarak enfeksiyonun rolüne odaklanmakla birlikte (Danesh ve ark., 1997, Epstein ve ark., 1999), diabetes mellitus, düşük densiteli lipoprotein (LDL) artışı, fibrinojen, trigliserid seviyeleri gibi klasik KVH risk faktörlerinin enfeksiyon-aterosklerotik hastalık ilişkisinin mekanizmasında etkili olduğu düşünülmektedir (Danesh ve ark., 1997).

Bu düşünceden hareketle kronik bir enfeksiyon olarak periodontitis ile plazma lipid seviyeleri arasındaki olası ilişki araştırılmış (Lösche ve ark., 2000; Loos ve ark., 2000; Katz ve ark., 2002) ve periodontal hastalık ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişkide lipid metabolizmasındaki değişiklikler potansiyel tetikleyici bir faktör olarak gösterilmiştir (Iacopino ve Cutler, 2000).

1.1. Lipid Metabolizması

Lipid Türleri

Yapısı ve Fonksiyonları

Lipidler hidrofobik moleküller olup, kanda lipoprotein şeklinde suda erir kompleks lipidler olarak bulunmaktadır. Vücutta bulunan lipidler,

- Yağ asitleri
- Kolesterol ve
- Kompleks lipidler (Trigliseridler ve Fosfolipidler) olarak sınıflandırılmaktadır.

1. Yağ asitleri

a. Doymuş (Sature) yağ asitleri: Çift bağı olmayan, tüm karbon atomları hidrojen ile tamamlanmış yağ asitleridir.

b. Doymamış (Ansatüre) yağ asitleri: Bir veya birden fazla çift bağı bulunan yağ asitleridir.

I. Monoansatüre yağ asidi: Yapısında bir tane çift bağı içermektedir. Zeytin yağı içinde bulunan oleik asit bu grubu temsil etmektedir.

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

Omega-6 yağ asitleri:

- Linoleik asit (Ayçiçek, mısır, soya yağı) ve
- Araşidonik asitten oluşmaktadır.

Yağ asitleri vücutta depo edilmiş enerji kaynağı olan trigliseridlerin esas komponentini (% 90' dan fazlası) oluşturmaktadır. Trigliseridler karaciğer ve barsakta sentez edilmektedir. Trigliseridler karaciğerde sentezlendikten sonra hepatosit içinde depo edilmekte veya çok düşük densiteli lipoprotein (VLDL) çekirdeği içinde hepatositten dolaşıma verilmektedir. Barsakta sentezlenen trigliseridler şilomikron içinde dolaşıma girmektedir. Yağ asitleri, şilomikron ve VLDL içindeki trigliseridlerin kapiller endotelde bulunan lipoprotein lipaz (LPL) etkisiyle hidrolize olması sonucu dolaşıma serbest yağ asidi olarak salınarak ya da ekstrahepatik hücrelerde enerji temini için hemen kullanılmakta ya da trigliserid oluşturmak üzere esterleştirilerek depo edilmektedir.

LPL aktivitesi trigliseridlerden serbest yağ asiti oluşumunu belirlemektedir. İnsülin, LPL enzimini aktive ederek trigliseridlerin hidrolizini arttırmakta ve glukozun yağ hücrelerine girmesini sağlayarak besinlerle alınan yağ ile birlikte depolanmasını sağlamaktadır. Ayrıca glukozun bir yıkım ürünü olan α -gliserofosfat ile yeni oluşan trigliseridlerin gliserin parçasını sağlayarak yağ depolanmasında etkili olmaktadır (Ong ve Kern 1989, Farase ve ark., 1991).

Adipoz dokuda depo edilmiş trigliseridlerin lipolizi sonucunda serbest yağ asiti ve gliserol oluşmaktadır. Serbest yağ asitleri albumine bağlanarak dolaşıma katılırken, gliserol karaciğer ve böbrek tarafından tutularak trigliserid sentezi veya glukoneogenezis için kullanılmaktadır.

Trigliseridlerden serbest yağ asiti oluşumu stres, egzersiz, açlık, kontrolsüz diabetes mellitus gibi durumlarda ve bazı hormonların etkisiyle artmaktadır. Lipolizi arttıran hormonlar adipoz dokuda siklik adenozin monofosfat (cAMP)'ı aktive ederek hormon sensitif lipaz (HSL) aktivasyonu ile trigliserid lipolizini arttırmaktadır.

Lipolizi etkileyen hormonlar şu şekilde gruplandırılmaktadır:

1. Hızlı stimüle edenler: Glukagon, katekolaminler, kortikotropin, plasental laktojen, prolaktin, sekretin, tirotropin ve vazopressin
2. Yavaş stimüle edenler: Büyüme hormonu ve glukokortikoidler
3. Suprese edenler: Gastrik inhibitör peptit, insülin, oksitosin, prostaglandin ve somatomedinler (Mahley, 1998).

2. Kolesterol

Kolesterol sekiz karbonlu bir yan zincire sahip, dört halkalı bir hidrokarbondur. Endojen ve eksojen kaynaklı olabilmektedir. Endojen kolesterolün % 90' ı karaciğer ve barsakta sentezlenmektedir. Tüm hücrelerde; özellikle plazma membranlarında, serbest kolesterol olarak bulunurken kanda büyük oranda esterleşmiş kolesterol şeklindedir. Kolesterol sentezi için asetil CoA başlangıç substrattır. Asetil CoA asetoasetil CoA' ya dönüşerek 3-hidroksi-3-metil-glutaril CoA (HMG-CoA)' yı oluşturur. HMG-CoA, HMG-CoA redüktaz enzimi ile kolesterole dönüştürülmektedir. Plazma kolesterol düzeyi, kısmen kalıtımla, kısmen de diyet, kalorik denge, fiziksel aktivite düzeyi gibi çevresel faktörlerle belirlenmektedir (Guyton ve Hall, 2000).

3. Trigliseridler

Vücutta en çok bulunan kompleks lipidler olup, adipoz dokuda lipid deposu olarak bulunmakta ve hidrolize edilerek enerji sağlamak üzere vücutta kullanılmaktadır.

4. Fosfolipidler

Major komponenti yağ asiti olan fosfolipidler biyolojik membranların yapı taşı olarak rol oynamaktadır. Fosfolipidler ve kolesterolün bütün hücre organellerinin zarlarında bol miktarda bulunduğu, hücre zarı permeabilitesi üzerine düzenleyici etkileri olduğu ve çevre sıvıları arasındaki yüzey gerilimini azaltmada rol oynadıkları belirtilmektedir. Bu maddelerin karaciğer dışında genellikle çok yavaş yapılabilmesi ve turn-over hızının çok az olması da bu yapısal önemi vurgulamaktadır. (Mahley, 1993, s.; 33).

Plazma lipoproteinleri

Plazma kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerinin çoğunda olduğu gibi hemen hepsi karaciğerde yapılan lipoproteinler, karaciğerde sentezlenen lipidlerin daha da önemlisi kolesterol ve fosfolipidlerin taşınmasını sağlamaktadır.

Postabsorbtif dönemde yani kanda şilomikronların bulunmadığı dönemde plazmadaki lipidlerin % 95' inden fazlası lipoproteinler şeklindedir. Lipoproteinler şilomikronlardan çok daha küçük partiküller olup; bu partiküllerin merkezinde nonpolar özellikte trigliserid ve esterleşmiş kolesterol molekülleri bulunurken, dış tabakası polar özelliktedir ve esterleşmemiş kolesterol, fosfolipidler ve apoproteinlerden oluşmaktadır. Apolipoprotein (Apo)' ler, lipoprotein yüzey tabakasında bulunan, lipoproteinlerin solübilitesi, stabilizasyonu ve lipid metabolizması için gerekli olan spesifik proteinlerdir. Densiteleine göre, Apo A-I, A-II, B-100, B-48, C, D, E, F, G, H ve Apo (a) olarak sınıflandırılmaktadır.

Kanda total lipoprotein konsantrasyonu ortalama 700 mg olup, protein miktarı totalin yaklaşık 1/3–1/4' ünü oluşturmaktadır.

Şilomikronlara ilave olarak dört önemli lipoprotein grubu bulunmaktadır:

1. Çok düşük densiteli lipoproteinler (VLDL): Endojen trigliserid taşıyan, karaciğerde sentez ve sekrete edilen lipoproteinler olup yüksek konsantrasyonda (% 85-90) lipid (% 55 trigliserid, % 20 kolesterol ve % 15 fosfolipid), % 10-15 protein (Apo B-100 ve Apo E) içermektedir.

2. Orta derecede düşük densiteli lipoproteinler (IDL): LDL prekürsörü lipoproteinlerdir. Primer apoproteinleri Apo B-100 ve Apo E' dir. Kapiller duvarlardaki enzimlerle VLDL trigliseridlerinin katabolizması sonucunda oluşan IDL, yüksek konsantrasyonda kolesterol ve fosfolipid içermekte ve aterojenik kabul edilmektedir (Slyper, 1992).

3. Düşük densiteli lipoproteinler (LDL): Plazmada kolesterol taşıyan majör lipoproteinlerdir. Plazma kolesterolünün yaklaşık % 70' i LDL içinde bulunmaktadır. LDL partikülünün % 75' i lipid, (% 35 esterleşmiş kolesterol, % 10 serbest kolesterol, % 10 trigliserid, % 20 fosfolipid), % 25' i ise protein (Apo B-100 ve az oranda Apo E) içermektedir..

Plazma LDL düzeyi iki mekanizma ile yükselmektedir:

A. VLDL biyosentezi ve sekresyonunun artması

B. LDL katabolizmasının azalması

1. Hepatik ve ekstrahepatik dokularda LDL-reseptörü sayısının azalması
2. LDL-reseptörüne yüksek afinite gösteren, Apo E içeren lipoproteinlerin (VLDL ve IDL) artması
3. Apo B-100 ile bağlanma defekti olan LDL-reseptörü bulunması
4. Normal LDL-reseptörü ile bağlanma defekti olan Apo B-100 bulunması (Nigon ve ark., 1991).

4. Yüksek densiteli lipoproteinler (HDL): Yaklaşık %50 protein (Apo A-I, Apo A-II ve az miktarda Apo E ve Apo C) ve düşük konsantrasyonda lipid içermektedirler (Mahley, 1993, s.: 45).

Lipoprotein metabolizmasına katılan enzimler

1. Lesitin Kolesterol Asil Transferaz (LCAT): Plazmada serbest kolesterole lesitinden bir yağ asidi transfer ederek serbest kolesterolün esterleşmesini katalize etmektedir. Bu reaksiyon tersine kolesterol transportu için önemlidir.

2. Kolesterol Ester Transfer Protein (CETP): Lipoproteinler arasında kolesterol esteri ve trigliserid değişimini katalize eden spesifik plazma lipid transfer proteindir.

3. Lipoprotein Lipaz (LPL): Büyük ve trigliserid zengin lipoproteinlerdeki (başlıca şilomikron ve VLDL) trigliseridii hidrolize eden aktif enzimdir ve özellikle Apo E içeren lipoproteinleri tercih etmektedir. LPL ile başlayan hidroliz olayı lipoprotein partiküllerini LDL' ye dönüştüren ve HDL' nin yeniden şekillenmesini sağlayan bir dönüşüm zincirini başlatmaktadır.

4. Hepatik (Trigliserid) Lipaz (HL): HDL' nin ve şilomikron kalıntılarının komponenti olan fosfolipidin hidrolizini katalize eden ve fosfolipidlerin karaciğer tarafından alınımını başlatan bir peptittir. HL bir trigliserid hidrolazı ve fosfolipazıdır.

5. Mikrozomal Trigliserid Transfer Protein (MTP): Endoplazmik retikulumde hücre içindeki trigliserid, fosfolipid ve kolesterol esterini endoplazmik retikulum lümenine doğru taşıyan intrasellüler lipid değişim proteindir.

6. Asil-Koenzim A: Kolesterol Asil Transferaz (ACAT): Serbest kolesterole uzun zincirli yağ asidi transfer ederek kolesterol esteri oluşumunu katalize etmektedir (Mahley, 1993, s.: 47).

Lipoprotein metabolizmasında yer alan reseptörler

Lipoproteinlere bağlanarak lipoproteinleri hücre içine alan glikoproteinlerdir.

A. Başlıca karaciğerde ve az olarak diğer organlarda bulunanlar

1. LDL–reseptör: Hücreler fonksiyonları için gerekli olan kolesterolü lipoproteinlerden LDL–reseptör aracılığı ile almakta ve kan kolesterol düzeyleri esas olarak bu reseptör ile kontrol edilmektedir. LDL-reseptörünün kolesterol zengin lipoproteinlere bağlanabilmesi için kofaktör olarak ortamda Apo B ve Apo E bulunmalıdır.

LDL reseptörünün işlevsel bozuklukları ve LDL-reseptör geni mutasyonları lipoprotein metabolizması ve familial hiperkolesterolemi etyolojisinde rol oynamaktadır (Brown ve Goldstein, 1986).

2. Şilomikron kalıntıları (Apo E içeren) reseptörü (LRP): LDL-reseptör bağlı protein olarak bilinmektedir. LRP' nin Apo E içeren şilomikron kalıntıları ve VLDL kalıntılarına afinitesi vardır. Bu reseptör LPL ve HL ile de etkileşime girerek şilomikron ve VLDL kalıntılarının hepatic bağlanma ve alınımını kolaylaştırmaktadır (Krapp ve ark., 1996).

B.Periferel dokuda bulunan reseptörler

1. VLDL reseptörü: Makrofajlarda da bulunan VLDL reseptörü özellikle Apo E içeren lipoproteinleri bağlamaktadır.

2. Çöpçü reseptörler: Asetil-LDL reseptörü olarak da adlandırılan bu reseptörler kimyasal olarak modifiye edilmiş LDL' yi bağlarken normal LDL' yi bağlamamaktadır. Asetilasyon, asetoasetilasyon gibi modifikasyonlara uğrayan LDL, makrofajların hücre yüzeyinde bulunan bu reseptörler tarafından tanınmakta ve makrofaj içine alınarak kolesterol birikimine neden olmaktadır. Çöpçü reseptörlerin LDL' nin aterojenik formu olarak düşünölen ve köpük hücresi oluşumuna yol açan okside LDL (ox-LDL)' nin alınımında da rol oynadığı düşünölmektedir (Mahley, 1993, s.: 48).

3. HDL reseptörü: Plazma HDL düzeyi üzerinde gıda ile alınan yağların etkisini düzenleyici olarak rol oynadığı düşünölmektedir (Spady ve ark., 1999).

1.1.1. Lipoprotein Patofizyolojisi, Hiperkolesterolemi ve Ateroskleroz

Plazma LDL seviyesindeki artışın ateroskleroz görölme oranı ve hızlanmış aterogenez ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Steinberg, 1983).

Plazma kolesterol seviyesi karaciğerdeki düzenleyici reseptörler ve lipoprotein lipaz ile regüle edilmektedir. Reseptörlerdeki fonksiyon bozukluğunda veya LDL Apo B, LDL-reseptör ile tam olarak bağlanmadığında serum LDL konsantrasyonları artmakta ve takiben arter duvarı endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlarda LDL oksidasyonu meydana gelmektedir. Bu oksidasyonun LDL' nin aterojenik lipidlere modifikasyonundan sorumlu olduğu düşünölmektedir. LDL yapısında bulunan doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu ve asetilasyon bu olayı başlatmaktadır. Yapılarında bulunan fosfolipid, trigliserid ve ester kolesteroldeki yağ asitleri ile kolesterol oksitlenebilmektedir. Özellikle LDL yapısındaki lesitinin 2.karbonunda bulunan linoleik asit ayrıldıktan sonra, son

derece reaktif bir lipid olan lizolesitin kalmaktadır. Yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu oluşan reaktif türevler, lizin kalıntıları ile kovalent bağ meydana getirerek Apo B modifikasyonuna neden olmaktadır. Bu tür modifikasyonlar LDL' nin LDL-reseptörü ile reaksiyona girmesini önlerken modifiye LDL' nin avcı reseptörler tarafından tutulmasını stimüle etmektedir.

Ateroskleroz, arteriyel intimaya LDL akümülyasyonunu takiben LDL oksidasyonu ile başlayan inflamatuvar bir hastalıktır. Ox-LDL endotelial hücrelerden monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) salımını stimüle ederek subendotelial aralığa monosit göçünü arttırmakta, monositlerin makrofajlara farklılaşmasında ve makrofajlar tarafından köpük hücrelerinin oluşumunda rol oynamaktadır. Makrofajlar sitokinlerin ve endotelial hücrelerden adhezyon proteinlerinin salımını stimüle etmektedir.

Sitotoksik etkilerinin yanısıra ox-LDL, makrofajlar tarafından fazla alınmasına bağlı olarak kolesterol esterlerinin birikimine ve makrofaj hareketlerinin inhibisyonuna neden olmaktadır. Ayrıca ox-LDL, komşu hücrelerin gen ekspresyonunu ve immunolojik özelliklerini de değiştirerek ateroskleroz gelişimini indükleyebilmektedir.

Bu patolojik proses, bir ölçüde HDL kolesterolün rolü ile dengelenebilmektedir. HDL, doku hücreleri üzerindeki reseptörlere bağlanan Apo A-I ve A-II gibi farklı apolipoproteinler ile kolesterolü arteriyel duvarların iç yüzeyinden absorbe ederek LDL ve LDL' ye dönüştürmekte ve karaciğere geri transportunu sağlayabilmektedir.

HDL' nin plazma lipid transportundaki rolünden bağımsız olarak bazı önemli fonksiyonlara sahip olduğu belirtilmektedir. Lipopolisakkarit (LPS)' e bağlanması, endotelial hücre hareketinin stimülyasyonu, endotelial hücrelerden trombosit aktive edici faktör sentezinin inhibisyonu, prokoagulan aktiviteye karşı eritrositlerin korunması ve endotelial nitrik oksit (NO)

üretiminin stimülasyonu ile endotelial fonksiyonun modülasyonu gibi özellikleri HDL' nin ateroskleroza karşı koruyucu etkisini vurgulamaktadır.

HDL , bu prosesin çeşitli noktalarında potansiyel etki göstermektedir. Köpük hücrelerinden kolesterol emilimini arttırıcı etkisinin yanı sıra antiaterojenik potansiyelini arttırabilen antioksidan ve antiinflamatuvar özellikler göstermektedir.

Aterosklerozise neden olan aterom plak formasyonu

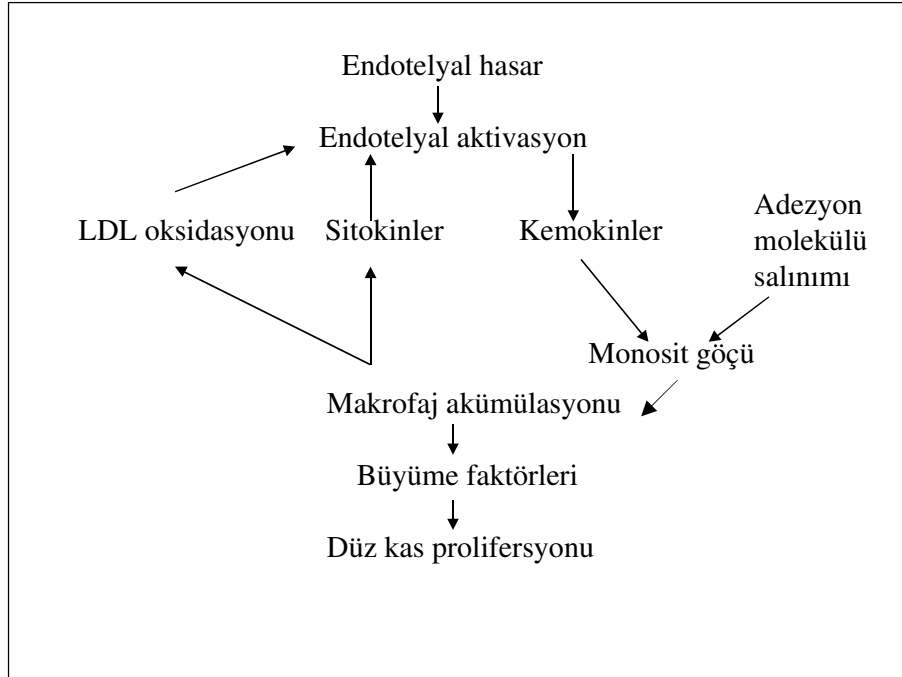
Safha 1. Yağ çizgilerinin formasyonu

Endotel hücrelerinin aktivasyonuna sebep olan vasküler hasarı takiben, dolaşımdan monosit göçünü arttıran yüzey adezyon moleküllerinin ve kemokinlerin regülasyonu bozulmaktadır. Endotel boyunca migrate olan monositler makrofajlara dönüşmekte ve aktif makrofajlar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu indükleyen büyüme faktörlerinin ve ileri endotelial aktivasyona sebep olan sitokinlerle birlikte lipidlerin (özellikle okside veya modifiye formdaki LDL' ler) akümülyasyonuna sebep olmaktadır. LDL enzimatik ve enzimatik olmayan yollarla modifikasyona uğramaktadır. Enzimatik olmayan LDL modifikasyonları, molekülün immun komplekslere, proteoglikanlara ve karbohidratlara bağlanmasıdır. Enzimatik LDL modifikasyonları ise lipazlar ve lipooksijenazlar ile olmaktadır. Ayrıca modifiye LDL hem endotel hem de alttaki düz kas hücrelerinin hasarında önemli rol oynayabilmektedir. LDL partikülleri arter içinde ileri oksidasyona uğrayabilmekte, lipid peroksidazların formasyonu ve kolesterol esterlerinin akümülyasyonu ile makrofajlarca sindirilmekte ve köpük hücrelerine dönüştürülebilmektedir. Modifiye LDL diğer monositler için kemotaktik olarak görülmekte ve makrofajlardan ileri inflamatuvar cevabı oluşturan faktörlerin üretimini indükleyebilmektedir.

Safha 2. Makrofajlar ve T hücrelerinin infiltrasyonu ve proliferasyonunu takiben kollajen ve elastin üretimi.

Safha 3. Kollajen ve elastinin yağ depozitlerinden oluşan bir çekirdek etrafında fibrin, bağ dokusu fiberleri ve proteoglikanlarla kompleks fibröz kasp oluşturması.

Safha 4. Fibröz kasp formasyonunu takiben sklerozis oluşumu. (Genco ve ark., 2000).



Şekil 1.1. Aterosklerotik plak oluşum mekanizması

1.2. Hiperlipidemi

1.2.1. Tarif ve sınıflama

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

Hiperlipidemi; genetik faktörlere bağlı olarak görülen **primer hiperlipidemi**, başka hastalıkların etkisiyle oluşan **sekonder hiperlipidemi** ve hiçbir nedenin belirlenemediği **sporadik (poligenik) hiperlipidemi** olarak sınıflandırılmaktadır.

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

Sekonder Hiperlipidemiler

Genetik hiperlipoproteinemi olmaksızın ağır-orta derecede hiperlipidemiye neden olabilen hastalıklar Çizelge 1.1.' de gösterilmiştir..

Çizelge 1.1. Sekonder hiperlipoproteinemiler

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

Hiperlipidemi tedavi yaklaşımında kolaylık sağlaması amacıyla primer ve sekonder olarak kolesterol ve trigliserid düzeylerini yükselten ve sık görülen hastalıkların yer aldığı basit bir sınıflama Çizelge1.2' de gösterilmiştir.

Çizelge 1.2. Trigliserid ve kolesterol değerlerini yükselten primer ve sekonder nedenler

Tip	Kolesterol	Kolesterol +Trigliserid	Trigliserid
Primer	Familyal Hiperkolesterolemi Familyal Defektif Apo B-100 Poligenik Hiperkolesterolemi	Familyal Kombine Hiperlipidemi Tip III Hiperlipoproteinemi	Familyal Hipertrigliseridemi LPL Eksikliği Sporadik Hipertrigliseridemi
Sekonder	Hipotiroidizm Nefrotik Sendrom	Hipotiroidizm Nefrotik Sendrom Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus Alkol Alınması Östrojen Alınması

1.2.2. Kan Lipid Düzeyinin Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi

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

$$\text{Total kolesterol} = \text{LDL} + \text{HDL} + \text{VLDL}$$

$$\text{LDL} = \text{Total kolesterol} - (\text{HDL} + \text{VLDL})$$

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

$$\text{LDL} = \text{Total kolesterol} - (\text{HDL} + \text{Trigliserid} / 5)$$

Bu formülle hesaplanan LDL miktarı içinde bir miktar IDL ve VLDL-kalıntısı vardır. Bu formülle hesaplama şu durumlarda geçersizdir ve doğru sonuç vermez;

- Ölçümler tokluk halinde yapılmışsa
- Şilomikronemi varsa
- Plazma trigliserid düzeyi 400 mg/dl' den yüksek ise
- Hastada Tip III hiperlipoproteinemi varsa
- Plazmada IDL birikmesi varsa

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

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (National Cholesterol Education Program) (NCEP)' nin Erişkin Tedavi Paneli II (Adult Treatment Panel II) (ATP II) raporuna göre sağlıklı bireylerde primer koruma amaçlı olarak koroner kalp hastalığı (KKH) riski yönüyle belirlemiş olduğu plazma total kolesterol ve LDL seviyeleri Çizelge 1.3' de gösterilmiştir (NCEP, 1994).

Çizelge 1.3. KKH için risk oluşturan total kolesterol ve LDL seviyeleri

	Normal	Sınırdaki Yüksek	Yüksek
Plazma total kolesterol (mg/dl)	<200	200-240	>240
Plazma LDL (mg/dl)	<130	130-160	>160
Plazma trigliserid (mg/dl)	<200	200-400	>400

1.2.3. Lipoprotein Bozukluklarında Tedavi Yaklaşımları

1.Yaşam biçimi değişiklikleri

A. Beslenme alışkanlıklarında değişme ve diyet

- B. Egzersiz yapılması (Aktif Yaşama)
 - C. Vücut ağırlığının kontrolü ve gerekirse zayıflama
 - D. Sigara içilmemesi
2. Lipoprotein profilini etkileyen başka hastalıkların kontrolü
 3. Diğer nedenerle kullanılan ilaçların kontrolü
 4. Primer hiperlipidemi hastalıklarının tedavisi
 5. Lipid düşürücü ilaç kullanılması
 6. Diğer tedavi yaklaşımları

Yaşam biçimi değişiklikleri

Bu başlık altında sayılan faktörler lipoprotein profilinde arzu edilen düzeylerin oluşmasını sağlayabilmektedir (Barnard, 1991 ve Ornish ve ark., 1990). Bir çalışmada sigara içmeyen, vücut ağırlığı normal, sağlıklı beslenen, günde yarım saat orta-ağır şiddette egzersiz yapan ve az miktarda alkol alan orta yaş kadınlarda koroner olaylar insidansının, bu yaşam biçimi değişikliklerini uygulamayan kadınlara göre % 80 daha az görüldüğü rapor edilmektedir (Stampfer ve ark., 2000).

A. Beslenme alışkanlıklarında değişme ve diyet

Hiperlipidemi tedavisinde ilk ve en önemli tedavi yaklaşımı olan diyet uygulaması, kan kolesterol düzeyini yükselten besinlerin azaltılması ve bunların yerine kolesterol düşürücü etkileri olan besinlerin alınması esasına dayanmaktadır.

Diyet uygulamasına karşı birey cevabını etkileyen biyolojik ve klinik faktörler şu şekilde gruplandırılmaktadır (Denke, 1995);

1. Biyolojik faktörler
 - a. Gıda içeriğinde spesifik değişiklik
 - b. Başlangıç plazma kolesterol düzeyi
 - c. Metabolik cevap özelliği
 - d. Genetik özellikler
2. Klinik faktörler
 - a. Diyete uyum
 - b. Vücut ağırlığı değişiklikleri

NCEP kriterlerine göre plazma LDL düzeyleri dikkate alınarak, sadece kolesterol düşürücü diyet uygulamasını gerektiren durumlar Çizelge 1.4' de gösterilmiştir.

Çizelge1.4. Plazma LDL düzeylerine göre diyet uygulama kriterleri

KKH olmayanlar	Amaçlanan	Diyet tedavisi
Risk faktörü 2' den AZ	<160 mg/dl	160-190 mg/dl
Risk faktörü 2' den ÇOK	<130 mg/dl	130-160 mg/dl
KKH bulunan hastalar (Risk faktörü dikkate alınmaz)	<100 mg/dl	100-130 mg/dl

Uygulanacak diyet NCEP önerilerine göre STEP I ve STEP II şeklinde iki basamak olarak belirlenmektedir. STEP I ve STEP II diyet Çizelge 1.5' de özetlenmiştir.

Çizelge 1.5. Step I ve Step II diyet

Gıda bileşenleri (günlük kaloringin yüzdesi)	STEP I	STEP II
Total yağ miktarı	< % 30	< % 30
Yağ Asitleri		
Sature yağ	% 8-10	< % 7
Poliansature yağ	% 8-10	< % 10
Monoansature yağ	%10-15	< %15
Trans yağ asidi	En az miktarda alınmalıdır	En az miktarda alınmalıdır
Kolesterol	<300mg/gün	< 200 mg/gün
Karbonhidrat	% 50-60	% 50-60
Protein	% 10-20 (= %15)	% 10-20 (= % 15)
Total günlük kalori	Vücut ağırlığını ideal ölçüde tutacak şekilde hesaplanır	Vücut ağırlığının ideal ölçüde tutacak şekilde hesaplanır

Başlangıçta ve herkese uygulanması gereken bir diyet olan STEP I diyet ile total kolesterol düzeyinde % 2' lik bir azalma beklenmesi gerektiği belirtilmektedir (Ramsey ve ark., 1991).

Denke ve Frantz (1993), asemptomatik ve hafif hiperkolesterolemik bireylerde STEP I diyete benzer gıda alanlarda total kolesterol düzeyinin % 3-14 oranında azalma gösterdiğini bildirmişlerdir.

STEP I diyet başladıktan sonra 4. ve 6. haftada ve 3. ayda total kolesterol ve LDL düzeyleri ölçülerek hastanın diyete uyumu ve diyet tedavisine cevabı değerlendirilmekte ve istenilen total kolesterol ve LDL düzeyleri sağlanmışsa uzun süreli takibe geçilmektedir.

STEP I diyetle arzu edilen LDL düzeyine ulaşamaması halinde STEP II diyetine geçilmektedir. Uzun süreli çalışmalarda STEP II diyetle serum LDL düzeyinin % 8-15 oranında azaldığı bildirilirken (Knopp ve ark., 1997),

Hunninghake ve arkadaşları (1993), hafif hiperkolesterolemik bireylerde STEP II diyet uygulamasının total kolesterol düzeyini % 5 oranında azalttığını ve bu etkinin HDL azalması nedeniyle faydalı olmadığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte, STEP I diyetin STEP II' ye dönüştürülmesi sonucunda STEP I ile sağlanan düşüştan ortalama % 5 oranında bir ek düşüş sağlandığı NCEP klavuzunda rapor edilmektedir.

Gıdayla yüksek düzeyde kolesterol alımı LDL reseptörlerindeki azalmaya bağlı olarak plazma total kolesterol ve LDL düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Kolesterolden zengin diyetin sature yağların kolesterol yükseltici etkisini arttırdığı bildirilmektedir (Clifton ve ark., 1990). Gıda içinde bulunan kolesterolün kaynağı hayvansal ürünlerdir ve bu gıdaların sature yağ içeriği yüksektir.

Gıda içeriğinde fazla miktarda doymuş yağ bulunması LDL-reseptör sayısındaki azalma ile ilişkili olarak plazma LDL seviyesinde artışa neden olmaktadır. Jousilahti ve arkadaşları (1996), gıdayla fazla miktarda sature yağ alınımı ile KKH arasında önemli ilişki olduğunu ve son 20 yıl içinde sature yağ kullanımının azaltılması sonucu KKH insidansında düşüş gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

Zeytinyağının kan kolesterol düzeyini düşürdüğü ve trombosit kümelenmesini azalttığı bildirilirken (Mattson ve Grundy, 1985), Akdeniz ülkelerinde gözlenen düşük KKH riski, monoansature ve poliansature yağların, sebze , meyve ve tahılların daha bol kullanıldığı Akdeniz diyeti ile ilişkilendirilmektedir (De Lorgeril ve ark., 1999).

Beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesiyle plazma kolesterol düzeyinde % 3-14 oranında azalma sağlandığı belirtilmektedir.

B. Fiziksel egzersiz yapılması

Günümüzde akut veya kronik egzersiz uygulamasının plazma lipid ve lipoprotein düzeylerinde belirgin değişikliklere neden olduğu kabul edilmektedir (Durstine ve Haskell, 1994).

Weintraub ve arkadaşları (1989), fiziksel egzersizin kilo kaybı olmaksızın, açlık ve tokluk halinde trigliseridden zengin lipoprotein düzeyini azalttığını, Barnard ve arkadaşları (1992) ise, aerobik egzersizin ayrıca bazal insülin düzeyini azaltarak glukoz toleransını düzenlediğini ve yüksek kan basıncını azalttığını bildirmişlerdir.

Uzun süreli egzersiz uygulamasının LPL aktivitesini artırarak şilomikron ve VLDL' nin hidroliz hızını arttırdığı ve buna bağlı olarak plazma HDL düzeylerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (Ginsberg ve ark., 1996).

Egzersizin lipoprotein metabolizması üzerine iyi etkileri olduğu, özellikle postprandiyal plazma trigliserid temizlenmesini düzelttiği ve HDL düzeyini arttırdığı bilinmekle birlikte O'Conner ve arkadaşları (1995), egzersiz ile ilişkili KKH riski azalmasının miyokardiyal fonksiyonlardaki düzelme ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Fiziksel aktivite derecesi ile KVH insidansı arasında negatif ilişki rapor edilmekle birlikte, bu ilişkinin mekanizmasında fiziksel egzersiz ile koroner kan akımı artışına bağlı olarak nitrik oksit ve prostasiklin gibi vazodilatör maddelerin endotelden salımının artışı ve endotel aracılıklı vazodilatasyon kapasitesi regülasyonunun rol oynadığı ileri sürülmektedir. Düzenli ve uzun süreli egzersizin koroner endotelial fonksiyonları düzelttiği, miyokardiyal perfüzyonu artırarak miyokardiyal iskemi insidansını azalttığı ve endotelial disfonksiyonlardaki düzelme ile ilişkili olarak plazma kolesterol düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (Treasure ve ark., 1995).

İdeal egzersiz programı olarak haftada en az 3 kez, tercihen 5 kez olmak üzere her biri 30-40 dakika süren, kişide yorgunluk veya terleme oluşturacak şekilde, canlı yürüyüş önerilmektedir. Haftada 16 km mesafenin tempolu yürünmesiyle plazma LDL düzeyinde düşüş HDL düzeyinde ise artış sağlandığı bildirilmiştir (Stefanick ve ark., 1998 ve Aldred ve ark., 1994).

STEP II diyetin tek başına LDL düzeylerini erkek ve kadında yeterli düşüremediği, fakat diyete aerobik egzersizin eklenmesi ile plazma LDL düzeylerinde belirgin azalmanın olduğu rapor edilmektedir (Stefanick ve ark., 1998). Diyetle gıda içeriğindeki yağların azaltılması ve egzersiz yapılarak vücut yağlarından enerji kullanımının artırılması, kilo kaybı olmaksızın bile lipid metabolizmasını düzelten fizyolojik bir ortam oluşturmaktadır. Bunlara ek olarak kilo kaybının da olması plazma LDL düzeyini bir miktar daha düşürmektedir. Bu bulgulardan hareketle lipid profili düzeltme tedavisinde diyete ek olarak egzersiz eklenmesi önerilmekte ve bu yaklaşım özellikle düşük HDL ve yüksek LDL düzeyleri olan hastalarda uygulanmaktadır.

Lipid düşürücü ilaç tedavisi prensipleri

İlaç tedavisi başlanması kararı yüksek plazma LDL düzeyleri ile diğer KKH risk faktörlerinin sıklığı veya ağırlığı değerlendirilerek, hastanın risk değerlendirmesi esas alınarak verilmektedir. Gelecek 10-20 yıl içinde KKH riski yönünden yüksek risk taşımayan hastalarda (10-yıllık kardiyovasküler risk oranı % 10' dan düşük olanlar) ilaç tedavisi geciktirilmekte ya da düşünülmemektedir.

Lipid profili bozukluğunda ilaç tedavisi plazma LDL düzeyleri esas alınarak planlanmaktadır. Yüksek plazma LDL düzeyleri olan, birçok risk faktörü taşıyan veya KKH saptanan hastalarda diyet tedavisinden hemen sonra, sadece diyet tedavisi ile istenilen LDL düzeyinin sağlanamadığı durumlarda ilaç tedavisi kararı verilmektedir.

NCEP klavuzuna göre KKH riskini azaltmak için sıkı diyet tedavisine karşın ilaç tedavisi başlanması gereken plazma LDL düzeyleri Çizelge 1.6' da gösterilmiştir.

Çizelge 1.6. Kolesterol düşürücü ilaç tedavisi başlama kriterleri

	Amaçlanan LDL düzeyi	İlaç tedavisi gereken LDL düzeyi
Primer koruma amaçlı		
Risk faktörü < 2	< 160 mg/dl	190 mg/dl
Risk faktörü > 2		
Risk oranı < % 10	< 130 mg/dl	160 mg/dl
Risk oranı % 10-20	< 130 mg/dl	130 mg/dl
Sekonder koruma amaçlı	< 100mg/dl	130 mg/dl

İlaç tedavisinin hastaların 3-6 ay süreyle diyet ve yaşam biçimi değişikliği uygulamalarını yaptıktan sonra en az iki kez lipid profili ölçümlerine bakılarak kararlaştırılması ve klinik fayda sağlayan etkinin görülebilmesi için ilaç tedavisinin en az 2 yıl sürdürülmesi gerekliliği vurgulanmakla birlikte en iyi etkinin ilaç kullanımının 5.yılında ortaya çıktığı rapor edilmektedir (Sacks ve ark., 1996).

Lipid düşürücü ilaçlar; HMG CoA redüktaz inhibitörleri, nikotinic asit ve fibrik asit türevleri olarak gruplandırılmaktadır.

HMG CoA redüktaz inhibitörleri (statin grubu ilaçlar), karaciğerde intraselüler kolesterolü azaltarak Apo B ve Apo E reseptörlerinde artışa neden olmaktadır. Reseptör sentezi artması sonucunda Apo B ve Apo E içeren lipoproteinlerin plazmadan temizlenmesi artmaktadır (Davignon ve ark., 1992).

Statin grubu kolesterol düşürücü ilaçların plazma LDL ve trigliserid düzeylerini düşürme etkilerinin yanı sıra vasküler düz kas hücreleri tarafından agregre olmuş LDL alınımının azaltılması (Uorente-Cortes ve ark., 1998) ve endotelial disfonksiyonun düzeltilmesinde etkili olarak lipoprotein metabolizması üzerindeki etkisinden bağımsız bir mekanizma ile aterosklerotik plak stabilizasyonu sağladığı da gösterilmiştir (O'Driscoll ve ark., 1997).

Plazma LDL seviyesi yüksek, trigliserid seviyesi normal olan hiperkolesterolemik hastalarda bir redüktaz inhibitörü olan statin ve safra asidi bağlayan rezin grubu ilaçlar önerilmektedir.

Plazma LDL ve trigliserid düzeyleri yüksek olan kombine hiperlipidemili hastalarda niasin lipoprotein sentezini inhibe etmekte ve plazma LDL ve trigliserid düzeylerini düşürerek HDL düzeyini arttırmaktadır. Fibrik asit türevleri de kombine hiperlipidemi tedavisinde kullanılabilir.

Tek ilaç tedavisinin etkili olmadığı durumlarda statin+niasin/fibrik asit türevi ya da rezin+fibrik asit türevi/niasin kombinasyonları da kullanılabilir (Carlson ve Rosenhamer, 1988).

Sadece HDL düşüklüğü olan hastalarda nikotinic asit önerilmekle birlikte nikotinic asidi tolere edemeyen hastalarda HDL düzeyini yükseltme potansiyeli olan statin grubu bir ilaç tercih edilebilir.

NCEP raporlarına göre Amerika' da 65 milyon kişide yüksek kolesterol mevcut olup, her beş erişkinden biri kolesterol düşürücü tedaviye ihtiyaç duymaktadır.

Türkiye’ de yapılan iki büyük KVH risk faktörleri çalışması, Türklerin göreceli olarak düşük total ve LDL kolesterol seviyelerine sahip olduklarını göstermektedir. Türkiye’ nin farklı bölgelerinde tüketilen doymuş yağ kullanımı ile ilişkili LDL kolesteroldeki değişkenliğe bağlı olarak, Türkiye’ de total kolesterol ortalaması 150-200 mg/dl arasında değişkenlik göstermektedir.

Türklerin Batı Avrupa ve Amerikan popülasyonlarına göre daha düşük HDL kolesterol düzeylerine sahip oldukları belirtilmektedir. HDL kolesteroldeki 1 mg/dl’ lik bir düşüşün KKH riskini yaklaşık % 2-4 oranında arttırdığı rapor edilmektedir ki Türk popülasyonunda HDL kolesterol seviyelerinde gözlenen 10-14 mg/dl’ lik düşüşler vasküler hastalık riskinin artması bakımından önem kazanmaktadır. Bu veriler Türk popülasyonunda daha düşük total ve LDL kolesterol seviyelerine rağmen KKH’ na bağlı mortalite ve morbidite oranlarının Amerikan popülasyonuna benzerlik göstermesi ile desteklenmektedir.

Fiziksel aktivite, obezite, sigara kullanımı, alkol tüketimi ve karbohidrat oranı gibi yaşam biçimi faktörleri HDL kolesterol seviyelerini sıklıkla etkilemekle birlikte Türk popülasyonu ile Batı Avrupa ve Amerikan popülasyonları arasındaki farklılıkları açıklamamaktadır. Doymamış yağ tüketiminin fazla olduğu Ayvalık bölgesi ile doymuş yağ kullanımının fazla olduğu (Trabzon, Kayseri, Adana) bölgelerinin HDL kolesterol seviyelerinin benzerlik göstermesi Türklerdeki düşük HDL kolesterol seviyelerinin genetik orijinli olduğunu ortaya koymakla birlikte Türkiye dışında yaşayan Türklerin dahil edildiği çalışmalar düşük HDL kolesterol seviyelerinin yaşam biçimi ile ilişkili olmadığını ek kanıt sağlamaktadır.

Güney Asyalılarda olduğu gibi bazı popülasyonlarda insülin rezistansına bağlı hipertrigliseridemi ile ilişkili düşük HDL kolesterol düzeyleri gözlenmektedir ki Türklerde Batı Avrupa orijinli Framingham Çalışması’ ndaki

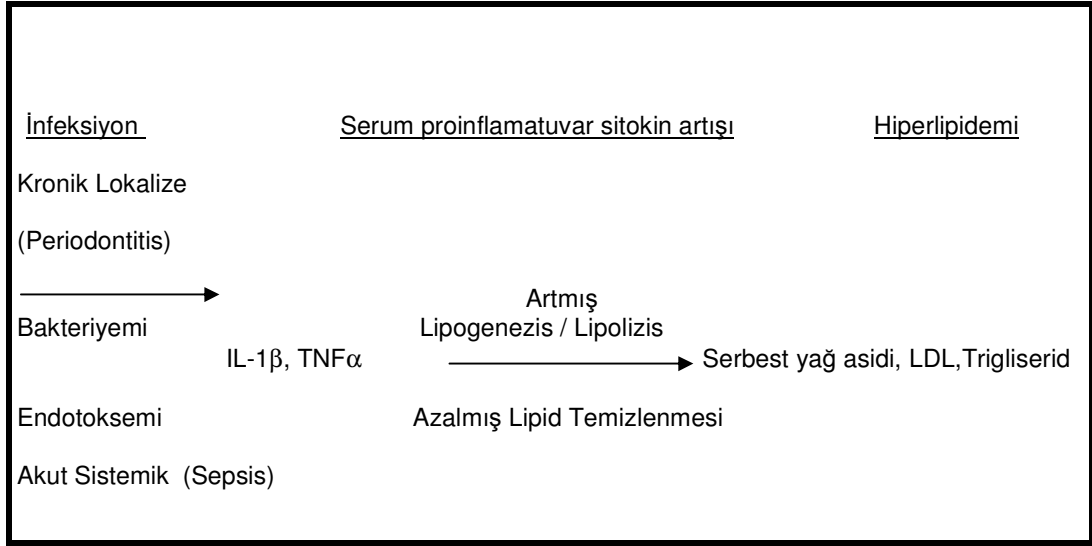
bireylere göre HDL kolesterol seviyelerinde gözlenen önemli klinik düşüş, bu durumun hipertrigliseridemiden bağımsız olduğunu düşündürmektedir (Bersot ve ark., 2002).

Türk Kalp Vakfı Çalışması' nın katkıları ile 13 yıllık bir takibi içeren, popülasyona dayalı Türk Erişkinleri Risk Faktörü Çalışması verileri temel alınarak gerçekleştirilen bir araştırmada her 8 Türk erişkininden üçünün metabolik sendromlu olduğu, Türklerin düşük total kolesterol (ortalama 185 mg/dl), LDL kolesterol (ortalama 116 mg/dl) ve HDL kolesterol düzeyleri (erkeklerde ve kadınlarda ortalama 37 ve 45 mg/dl) ve yüksek trigliserid (ortalama 143 mg/dl) ve Apo B (ortalama 115 mg/dl) düzeylerine sahip oldukları bildirilmiştir. Bu durum doğrudan incelemelerin eksik olması ile birlikte Türk halkında küçük yoğun LDL parçacıklarının (B patterni) yaygın olduğuna işaret etmektedir. Bu görüşle uyum sağlayacak biçimde ülkemizde total/HDL kolesterol oranı ortalama erkeklerde 5,3, kadınlarda ise 4,5 olup yüksek kabul edilmektedir. Kadınlarda LDL kolesterol değerlerinin erkektekinden düşük olmadığının dikkat çekici olduğu ve 1990 yılından beri en çarpıcı biçimde değişen lipid parametresinin (abdominal) obezitede görülen eğilime paralellik gösteren, yükselen trigliserid düzeyleri olduğu bildirilmektedir. Total / HDL kolesterol oranında iki birimlik bir artış, fatal ve nonfatal KKH riskini % 60 yükseltmektedir. Oranın erkeklerde $\geq 5,5$, kadınlarda ≥ 5 olmasının yüksek risk faktörü olarak alınması halinde, yetişkinlerimizin 1/3' ünü aşan ve yaklaşık 12 milyona varan bir bölümünün yüksek risk altında olduğu ve Türk erişkinlerinde, normal kolesterol üst sınırınının 180 mg/dl' nin altına çekilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Onat, 2004).

1.3. İnfeksiyon ve Hiperlipidemi

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

Hayvan ve insan çalışmaları, sistemik gram negatif (Gr (-)) LPS' ine cevap olarak tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin-1 beta (IL-1 β) gibi sitokinlerin üretiminde artış göstermektedir. Bu sitokinlerin, lipid metabolizmasını etkileyen dokuların aminoasit üretimini veya hemodinamiklerini değiştirerek (Fukushima ve ark., 1992; Van der Poll ve ark., 1991) ya da adrenokortikotropik hormon, kortizol, adrenalin, noradrenalin ve glukagon konsantrasyonlarının artışına neden olan hipotalamik-pituiter-adrenal aksı modifiye ederek (Gwosdow ve ark., 1990; Imura ve ark., 1991; Chrousos, 1995) lipid metabolizmasını etkilediği ileri sürölmektedir. Böylece bir infeksiyon ile TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinlerin üretimi sonucunda, serbest yağ asitleri, LDL ve trigliserid düzeyleri yükselmektedir. Serum lipidlerindeki yükselme, adipoz dokuda lipolizisi ve hepatik lipogenezisi arttırmakta (Feingold ve Grunfeld, 1987; Kurpad ve ark., 1992) ve LPL aktivitesindeki azalmalara bağılı olarak, trigliserid sentezi ve LDL seviyeleri artmaktadır (Lanza-Jacoby ve Tabares, 1990; Fried ve Zechner, 1989).



Şekil 1.2. İnfeksiyon, sitokinler ve hiperlipidemi

1.3.1. Bakteriyel İnfeksiyonlar, Lipoprotein Seviyeleri ve Lipoprotein Metabolizması

İnfeksiyonla indüklenmiş lipid anomalileri genellikle trigliserid ve VLDL seviyelerinde artış, HDL seviyelerinde ise azalma şeklinde ortaya çıkmaktadır. Kemirgenlerde ve tavşanlarda LPS uygulaması sıklıkla hiperkolesterolemiye neden olmakla birlikte şiddetli bakteriyel infeksiyonları takiben total ve LDL kolesterol seviyelerinde azalma da bildirilmiştir.

İnfeksiyonun apolipoproteinler üzerine etkilerini değerlendiren raporlar sınırlı olmakla birlikte şiddetli septik infeksiyonlu hastalarda Apo A ve B seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir.

Trigliserid ve VLDL seviyelerindeki artış infeksiyonun akut fazından ziyade kronik fazı boyunca görülürken apolipoproteinlerdeki düşüş akut ve kronik fazlarda gözlenmektedir.

1.3.2. Sitokinler ve Lipoprotein Seviyeleri

TNF- α ' nın adipoz doku LPL mRNA seviyelerini, sentezini ve aktivitesini azaltarak kaşeksi (adipoz doku trigliserid stoklarının kullanılıp atılması) ve hipertrigliseridemide rol oynadığı belirtilmektedir (Fried ve Zechner, 1989).

TNF- α , LPL aktivitesini inhibe ederek trigliserid zengin lipoproteinlerin katabolizmasında bozulma ile ilişkili olarak trigliserid ve VLDL seviyelerinde artışa neden olmaktadır. Bazı araştırmacılara göre ise TNF- α şilomikronların veya VLDL' nin klirensinde azalmaya neden olmaktadır.

Son yıllarda ise TNF- α ' nın hepatik trigliserid sentezini stimüle ettiği ve bu stimülasyonun sekonder olarak trigliserid sentezini ve VLDL sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. İnterlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin de TNF- α ' ya benzer olarak hepatik yağ asidi sentezini arttırdığı gösterilmiştir.

IL-6 ve TNF- α ' nın hayvanlarda lipid metabolizmasını etkileme mekanizması karaciğerde yağ asidi sentezinin uyarılması ve TNF- α ' nın adipositlerden lipolizisi stimüle etmesi ile açıklanmaktadır (Mendall ve ark., 1997).

Kemirgenlerde TNF- α uygulamasını takiben serum kolesterol seviyelerinde artış rapor edilmektedir (Lopes-Virella, 1993). Feingold ve arkadaşları (1987), TNF- α ' nın HMG-CoA redüktaz aktivitesini arttırarak hepatik kolesterol sentezini indüklediğini belirtmişlerdir..

1.3.3. LPS-LDL Etkileşimleri: Lipoprotein Metabolizması Üzerine Etkileri

Düşük konsantrasyonlarda LPS' in insan monosit-derive makrofajlarda çöpçü reseptör aktivitesini inhibe ederken LDL-reseptör aktivitesini etkilemediği gösterilmiştir. LDL' nin LPS ile kompleks hale gelmesi, LPS' in çöpçü reseptör aktivitesi üzerindeki inhibe edici etkisini hızlı bir şekilde arttırmaktadır. Yüksek LPS konsantrasyonlarının ise ($10 \mu\text{g ml}^{-1}$ veya daha yüksek) makrofajları stimüle ettiği ve stimüle edilmiş hücrelerde kolesterol ester sentezini ve LDL-reseptör aktivitesini önemli ölçüde arttırdığı belirtilmektedir. LPS, çöpçü ve LDL reseptörler üzerine olan etkilerinin ötesinde lipid (lipoprotein) hidrolizini önleyerek lipid metabolizmasını etkilemektedir. Van Lenten ve arkadaşları (1985), LPS' in lipoproteinlerin kolesterol kısmına direkt bağlandığını ve makrofajlarca alınan LDL-LPS kompleksinin degrade olmadığını ve bu kompleksin aterosklerotik lezyon oluşturmak üzere arter duvarı içine geçebildiğini bildirmişlerdir. LDL endotel hücreleri LPS' in sitotoksik etkilerinden korunduğu halde LDL-LPS kompleksi haline geldiğinde endoteli geçebilmekte ve inflamatuvar cevabın başlamasını indükleyebilmektedir. Territo ve arkadaşları (1984), kemotaktik stimulusa cevapta, monosit migrasyonunun endotelial tabaka boyunca LDL ve albumin transportunda artışa neden olduğunu göstermişlerdir.

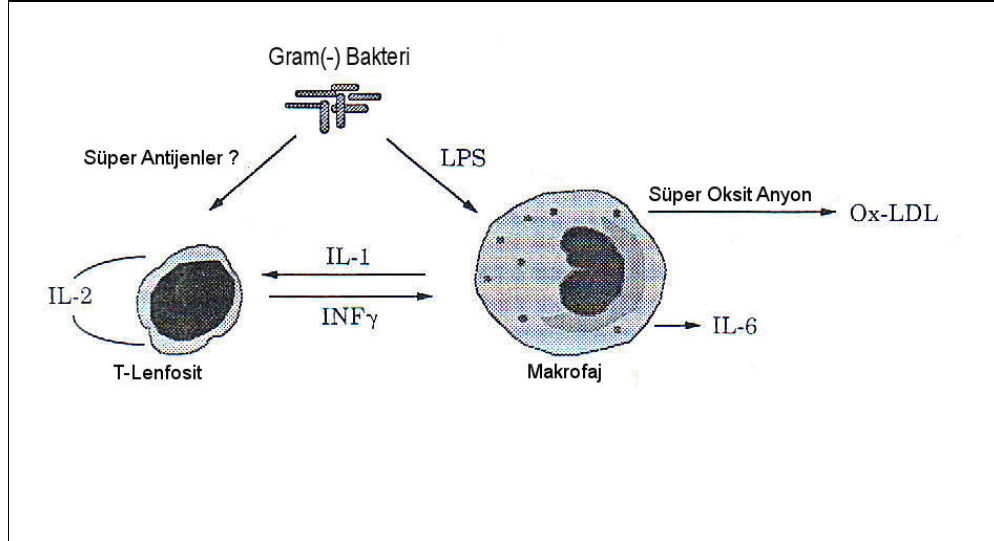
1.3.4. LPS, Sitokin Salınımı ve LDL Modifikasyonu

LPS' in yaygın endotelial hasara sebep olduğu gösterilmekle birlikte, hiperkolesterolemik hayvanlara uygulanan LPS' in daha şiddetli ve kalıcı hasar oluşturduğu bildirilmektedir. Deney süresi boyunca kolesterolden zengin diyetle beslenen hayvanlarda düşük dozda LPS' in 3 aya kadar aterosklerotik lezyon oluşturmadığı, ancak LPS' in başlangıç endotelial hasara neden olabildiği ve hiperkolesteroleminin normal tamir prosesini bozarak ateroskleroz gelişimine katılabildiği belirtilmektedir.

LPS' in ateroskleroz gelişimine katkısındaki bir diğer olası mekanizma, makrofaj aktivasyonu boyunca LDL' nin oksidatif modifikasyonudur. Gram (-) bakterilerin bir hücre duvar komponenti olan LPS, deney hayvanlarında dolaşımdaki yüksek interferon seviyelerini indükleyebilmektedir. İnterferon (IFN) γ makrofajlardan O^2 salınımına aracılık etmektedir. LPS B lenfositler ve makrofajlardan IFN α ve IFN β ' yı direkt olarak indükleyebilmekle birlikte IFN γ ' nın indüksiyonu IL -1 ve interlökin-2 (IL-2)' nin kombine aksiyonuna ihtiyaç göstermektedir. LPS, IL-1 salımını indükleyen monositleri stimüle ederken IL-1, T-lenfositleri tarafından IL-2 salımını stimüle edebilmektedir. Bu iki interlökinin koordinasyonu ile T-lenfositlerden IFN γ üretiminin indüklenmesi makrofajlardaki oksidatif mekanizmayı aktive edecektir. Stimüle olmuş makrofajlar LDL oksidasyonunu sağlayan süperokside anyonlar sağlarlar. Ayrıca azalmış NADP aktivasyonu ya da LDL' ye transfer olabilen membran fosfolipidlerinin oksidasyonunun indüklenmesiyle lipooksijenaz LDL oksidasyonunu etkilemektedir (Şekil 1.3). LDL' nin oksidatif modifikasyonu ateroskleroz gelişiminde en önemli faktör olarak gösterilmektedir.

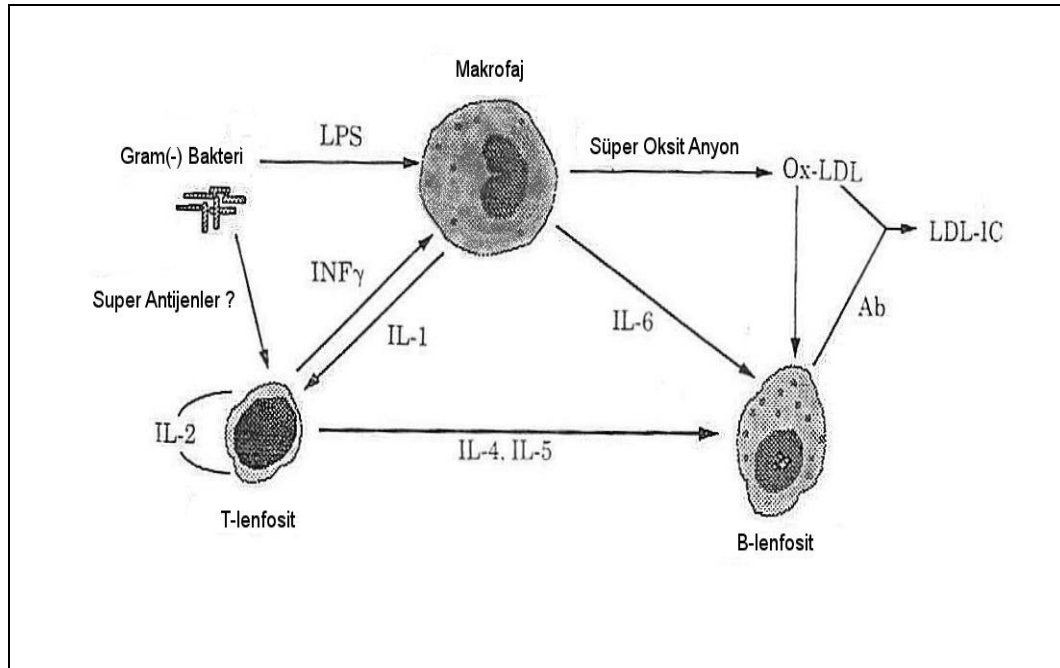
ox-LDL' nin olası patojenik rolleri şu şekilde açıklanmaktadır:

1. ox-LDL makrofajların köpük hücre transformasyonuna neden olan avcı reseptörler tarafından alınmaktadır.
2. ox-LDL, endotelial hücreler için sitotoksiktir ve dolaşımdaki monositler için potent bir kemoatraktandır.



Şekil 1.3. LPS ile aktive makrofajlar tarafından LDL' nin oksidatif modifikasyonu

Patojenik rollerinin yanı sıra ox-LDL immünojenik etki göstermektedir (Şekil 1.4) (Lopes-Virella, 1993).



Şekil. 1.4. Okside LDL' nin immünojenik etkileri

1.3.5. Lipoprotein İlişkili İnflamatuvar Mediyatörler: Kardiyovasküler Hastalık Göstergeleri veya Mediyatörleri

C-Reaktif Protein (CRP)

İnsanlarda pozitif bir akut faz reaktanı olan CRP' in dolaşımdaki seviyelerinin artışı KVH için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmektedir. Bu gözlem lipoproteinlerce taşınan inflamasyonla indüklenmiş proteinlerin insan vasküler hastalık patogenezindeki potansiyel rolüne dikkat çekmektedir.

Santral bir por etrafında 5 adet non-kovalent bağ içeren proteinler olan pentraksin ailesinin bir üyesi ve klinik kardiyovasküler olayların prediktörü olan CRP, üzerinde en çok çalışılan insan inflamasyon belirleyicisi ilk akut faz proteini olarak gösterilmektedir. Büyük çoğunluğu kanda serbest olarak taşınmakla birlikte dolaşımdaki lipoproteinlere bağlı olarak da taşınabilen CRP, okside fosfolipidler ve okside lipoproteinler ile etkileşime girebilmekte, komplemanı aktive etmekte, akut faz cevabı boyunca apoptotik ve nekrotik hücre alımı ve temizlenmesini kolaylaştıran Fc reseptörlerine bağlanmaktadır.

Artmış CRP seviyelerinin ilk klinik olaylar, tekrarlayan olaylar, KKH ve serebrovasküler hastalık belirleyicisi olduğu belirtilmektedir. Bazı çalışmalarda CRP' in, LDL gibi geleneksel risk faktörlerinden daha güçlü bir KVH risk belirleyicisi olduğu bildirilirken, gerçekte CRP, Framingham risk skorlarında belirtilenin ötesinde, LDL ve HDL kolesterolden bağımsız bir risk belirleyicisi olarak gösterilmektedir.

CRP seviyeleri obezite, insülin rezistansı, hipertansiyon, metabolik sendrom, tip 2 diyabet, düşük HDL kolesterol seviyeleri gibi artmış KVH riski ile ilişkili durumlarda ve periodontal hastalık ve romatoid artrit gibi KVH riski ile daha

az ilişkili olduğu düşünölen diğer kronik inflamatuvar durumlarda da artış gösterebilmektedir.

Artmış CRP seviyeleri gelecekteki kardiyovasköler olayların en güçlü belirleyicisi olarak gösterilirken, son yıllarda yapılan ve total kolesterol, sigara kullanımı ve vücut kitle indeksi gibi risk faktörlerinin de değeriendirildiği 20000' den fazla bireyin 20 yıl süreyle takip edildiği en geniş popülasyonlu ve en uzun süreli bir prospektif kohort çalışmasında, koroner arter hastalığı riskinin en yüksek CRP değeriine sahip bireylerde en düşük CRP değeriine sahip bireylere oranla 1,5 kat artış gösterdiği belirtilmekle birlikte bu riskin sigara içenlerde 1,9 kat, yüksek total kolesterol seviyelerine sahip bireylerde ise 2,4 kat artış gösterdiği bildirilmektedir.

Aterojenik etkileri: CRP' in potansiyel aterojenik mekanizmaları özellikle endotelyal hücrelerde gösterilirken, endotelyal nitrik oksit ve prostasiklin gibi kardiyoprotektif moleküllerin üretiminde bozulma, endotelin-1, çeşitli hücre adhezyon molekülleri, monosit kemoatraktan protein-1, interlökin-8 ve plazminojen aktivatör-1 gibi potansiyel aterojenik moleküllerin üretiminde artışa neden olduğu belirtilmektedir.

CRP, makrofajlardan doku faktörü, reaktif oksijen türleri ve sitokinlerin salımını arttırırken, monosit adhezyon ve kemotaksisini, ox-LDL alınımını ve makrofajlardan matriks metalloproteinaz (MMP)' ların salımını stimüle etmektedir. Düz kas hücrelerinde ise, nükleer faktör_κB 'yi aktive etmekte ve hücre proliferasyonunu arttırmaktadır.

Salgısal Fosfolipaz A₂ (sPLA₂) (Trombosit Aktive Edici Faktör Hidrolaz)

LDL ilişkili protein olarak da bilinen sPLA₂' nin insan aterosklerozisinde direkt ya da mediyatör olarak rol oynadığı ve infeksiyon ve inflamasyon boyunca dolaşımdaki seviyelerinin hızlı bir artış gösterdiği belirtilmektedir.

Aterojenik etkileri: sPLA₂' nin LDL ve HDL içindeki fosfolipidleri hidrolize ettiği invitro olarak gösterilmiştir. Bu enzim LDL' yi küçük yoğun partikül tipi olan ve artmış KVH riski ile ilişkili olduğu gösterilen küçük, yoğun LDL' ye dönüştürmektedir ki bu LDL' ler proteoglikanların etkisini arttırmaktadır. sPLA₂ arter duvarında da bulunmakta ve lokal olarak ateroskleroz gelişimini arttırıcı rol oynayabilmektedir. Bu enzim LDL lipidleri ve VLDL lipidlerini modifiye ederek lisofosfolipidler ve serbest yağ asitlerine dönüştürmektedir. Modifiye edilen lipoproteinler ekstraselüler vasküler proteoglikanlara güçlü bir şekilde bağlanırken, vasküler matriks içinde kalanlar oksidatif modifikasyonu içeren enzimatik olmayan modifikasyonlara ve enzimatik modifikasyonlara uğrayabilmektedir. Agreve edilen lipoproteinler LDL-reseptör aracılıklı fagositler ile alınabilmektedir. Lisofosfatidil kolinin makrofajlar için kemotaktik olduğu gösterilmiştir. Lisofosfatidil kolin düz kas hücrelerinden biglikan salımını arttırmakta ve modifiye glikozaminoglikanlar modifiye olmamış LDL retansiyonunu arttırmaktadır.

Serum Amiloid A (SAA)

HDL ile ilişkili akut faz proteini olarak bilinen SAA seviyelerinin akut ve kronik inflamasyon boyunca hızlı bir artış gösterdiği ve artmış SAA seviyelerinin KVH riskinde artışa neden olduğu belirtilmektedir (Chait ve ark., 2005).

1.3.6. Akut Faz Cevabı Boyunca Plazma Lipoproteinlerinin Konsantrasyonu ve Kompozisyonu

Yaralanma, inflamasyon veya sepsisle ilişkili akut faz reaktanları plazma lipid ve lipoproteinlerinin konsantrasyon ve kompozisyonunu etkilemektedir. Bu durumlarda trigliserid ve VLDL formasyonunun hepatik üretimi artmakla birlikte her zaman yüksek plazma trigliserid seviyelerinin olmadığı ileri sürülmektedir. Akut faz reaktanları ile ilişkili plazma lipid ve lipoprotein

metabolizması, kompozisyonu ve konsantrasyonundaki değişikliklerin bir kısmının konak cevabı ile daha büyük oranda da hormonal durum ve sitokinler aracılığı ile olduğu bildirilmektedir.

Akut durumların tipine göre plazma trigliserid konsantrasyonu artabilmekte, stabil kalabilmekte veya azalabilmektedir. Ancak hepatik trigliserid üretiminin her zaman arttığı belirtilmektedir ki bu mekanizmada, periferik ve visseral adipoz depolarda katekolaminler ve TNF- α , IL-1 ve IFN α , β ve γ gibi kaşektik sitokinler ile lipolizisin ve TNF- α ve β , IL-1, IL-6 ve IFN α' ya cevap olarak karaciğerde de-novo yağ asitlerinin stimülasyonunun rol oynadığı ileri sürülmektedir. Sonuçta plazma trigliserid seviyeleri, VLDL trigliseridlerinin uzaklaştırılması mekanizmaları olan LPL ilişkili lipolizis ve VLDL kalıntılarının doku tarafından alınımına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Travma, cerrahi, miyokardiyal infarktüs gibi çoğu akut durumda bu mekanizmaların bozulmadığı belirtilmektedir. Endotoksin, LPS yüksek seviyeleri ve şiddetli sepsis, LPL aktivitesini deprese etmekte ve plazma trigliseridlerinde artışa neden olmaktadır.

Bütün akut durumlarda plazma kolesterol konsantrasyonunun hem HDL hem de LDL'lerdeki kolesterol içeriği ve Apo B ve A-1'in azalma gösterdiği bildirilirken bu mekanizmada kolesterol zengin lipoproteinlerin katabolizmasındaki artışın rol oynayabileceği düşünölmektedir. Akut durumların kolesterol üretiminde artışa neden olabildiği de ileri sürölmektedir.

Akut infeksiyonlar ve inflamasyon trombosit aktive edici faktör asetilhidrolaz ve sPLA₂ içeriğinde LDL artışına neden olabilmektedir (Carpentier ve Scruel 2002).

1.4. Diyet Lipidlerinin İmmün Sistem Üzerideki Modölatör Etkileri

İnsan ve hayvan immün cevabının, immün sistem fonksiyonlarını modifiye edebilen esansiyel besinlerle değiştirilebileceği belirtilmektedir.

Diyet yağ asitleri, lenfosit proliferasyonu ve sitokin sentezini azaltması, fagositik aktivite artışı, naturel killer hücre aktivitesinin modifikasyonu gibi mekanizmalarla immün sistemi modöle edebilmektedir. Bu modölayon diyet yağ asitlerine bağlı olarak hücre membranındaki değişikliklerle açıklanmaktadır. Diyet lipidlerinin alınımını takiben yağ asitlerinin plazma membranı içine girmesiyle lenfosit, monosit, makrofaj veya polimorfonökleer hücrelerin plazma membranlarıyla ilişkili fosfolipid profilleri değiştirilebilmektedir. Bununla birlikte plazma membranı fosfolipid değişiklikleri, diyet lipidlerinin tipi, miktarı, zamanı ve cinsiyet gibi pek çok faktörle ilişkili olabilmektedir.

Diyet lipidleri veya serbest yağ asitleri immün sistemi direkt olarak etkileyebileceği gibi immün modölayon ile ilişkili mediyatörlerin üretiminde de rol alabilmektedir.

Yağ asitlerinin lenfosit proliferasyonu üzerine etkisi

Ekosapentaenoik veya dokosaheksaenoik asit gibi poliansature yağ asitleri içeren diyetler, sature yağ asitlerinden zengin diyetlere oranla lenfositlerin mitojenik cevaplarını daha fazla baskılamaktadır.

Yağ asitlerinin sitokin üretime etkisi

Yağ asitleri ile sitokin modölayonunun lenfosit proliferasyonundaki azalma ile ilişkili olduğu ileri sürölmektedir.

Diyet yağ asitlerinin IL-1 ve TNF ile indüklenmiş proinflamatuvar cevabın azaltılmasında rol oynadığı belirtilmektedir. Balık yağı içinde bulunan N-3 yağ asitleri IL-1 ve TNF' de önemli azalmalara neden olurken bu tür diyet alımı durdurulduğunda bu biyolojik maddelerin önceki seviyelerine döndüğü gösterilmiştir.

Bu mekanizmaların sitokin sentezi modülasyonundaki rolü henüz tam olarak açıklık kazanmamakla birlikte poliansature yağ asitlerinin sitokin mRNA üretiminde azalmaya neden olduğu ileri sürülmektedir.

Yağ asitleri ile naturel killer (NK) hücre aktivasyonunun modülasyonu

Balık yağı veya zeytinyağı içeren diyet, sature yağ asitleri veya N-6 poliansature yağ asitlerine oranla NK hücre aktivitesinde önemli azalmaya neden olmaktadır. Yağ asitleri ile NK hücre aktivitesi modülasyonunun prostaglandinler, lökotrienler veya lipoksinler gibi ekosanoidlerin üretimi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.

Yağ asitlerinin fagositik aktivite ve inflamatuvar cevap üzerine etkisi

Fagositlerin mikroorganizmaların veya yabancı partiküllerin eliminasyonundaki rolü düşünüldüğünde, hücre membran akışkanlığının bu prosesteki önemi büyük olmaktadır. Fagositik hücrelerin plazma membranları diyet lipidleri ile değiştirilebilmektedir. Ansature yağ asitlerinin fagositozu arttırdığı belirtilirken bu etkinin süperoksit salımını arttıran hidrojen peroksit üretiminin artışı ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.

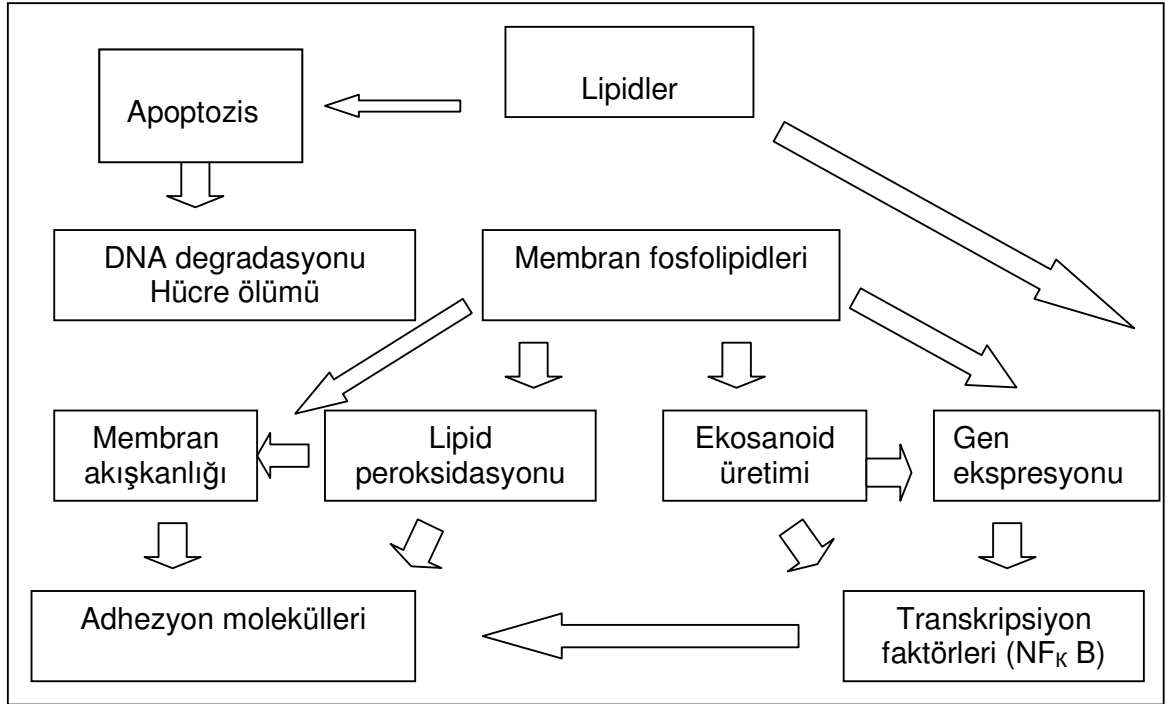
Yağ asidi modülasyonunda rol oynayan mekanizmalar

Membran akışkanlığı: Diyet lipidleri ile ilişkili olarak fosfolipid yağ asidi kompozisyonundaki değişiklikler membran akışkanlığını modifiye etmektedir. Fosfolipid tabakanın yağ asidi kompozisyonu plazma membran özelliklerinin değiştirilmesinde büyük öneme sahiptir. Bu etki membran ile ilişkili reseptör olarak rol oynayan ve enzimatik fonksiyonlarla ilişkili proteinlerin aktivitesinde oluşan değişiklikleri içermektedir. Bunun sonucunda hücre membran yüzeyi üzerindeki ilgili reseptörlere sitokin bağlanması ve spesifik makrofaj fonksiyonları modifiye edilebilmektedir.

Lipid peroksidasyonu: Yağ asitlerinin hücre proliferasyonu üzerindeki inhibe edici etkileri lipid peroksidasyonu ile ilişkili olabilmektedir. Lipid peroksitleri hücreler için toksik etkilidir. N-3 ailesinden derive poliansature yağ asitleri hücre membranı içine girmekte ve tokoferol gibi membran poliansature yağ asitlerini lipid peroksidasyonundan koruyan antioksidanların gereksinimini arttırmaktadır. Diyetle alınan balık yağının antioksidan enzim mRNA seviyelerini arttırarak, serbest radikallerle indüklenen doku zararını azalttığı gösterilmiştir.

Ekosanoid üretimi: Araşidonik asitten derive ekosanoidler inflamatuvar prosese katılmakta ve immunomodülatör etkilerle ilişkili olabilmektedirler. Plazma membranını oluşturan fosfolipidlerden salınan yağ asitleri enzimatik parçalanma ile lipid mediyatörleri olarak rol oynayan ekosanoidleri üretmektedir. Örneğin araşidonik asitten derive prostaglandin E₂, lökotrien B₄ lenfosit proliferasyonunun modülasyonu, sitokin üretimi ve sitotoksosite gibi önemli bazı fonksiyonlar göstermektedir. Bununla birlikte N-3 poliansature yağ asitlerinin hücre membranında araşidonik asit ve prostaglandin seviyelerini azalttığı gösterilmiştir.

Gen ekspresyonunun modülasyonu: Yağ asitleri, ekosanoidlerin üretimine olan katılımlarına ek olarak membran bağlı enzim ve reseptör salımındaki anahtar rolleri ile ilişkili protein kinaz C aktivasyonunun modülasyonu sayesinde sinyal iletim yollarını etkileyebilmekte ve modifiye edebilmektedirler (De Pablo ve De Cienfuegos 2000).



Şekil 1.5. Diyet lipidlerinin immün sistem üzerindeki modülatör etkileri.

1.5. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalıklar, mikrobiyal dental plak kaynaklı Gr (-) ve Gr (+) bakterilerce oluşturulan karma infeksiyonlar olup, dişleri destekleyen dokularda oluşan kronik inflamatuvar hastalıklardır. Genel olarak, gingivitis ve periodontitis olmak üzere iki şekilde tiplendirilmektedir. Supragingival ve subgingival plak kaynaklı bakteriler ve ürünleri gingivitis ve periodontitis oluşumu ve gelişimi için gereklidir. Periodontal patojenler olarak adlandırılan plak mikroorganizmaları lokal ve sistemik immün ve inflamatuvar cevapları etkilemektedir (Beck ve Offenbacher, 2001).

Kronik periodontal hastalık (periodontitis) Gr (-) anaerobik floranın baskın olduğu bir oral infeksiyondur. Gingival inflamasyon, periodontal doku yıkımı, alveoler kemik kaybı ve şiddetli vakalarda dişin ekfoliasyonu ile seyretmektedir (Socransky ve Haffajee 1992; Liljenberg ve ark., 1994).

1.5.1. Periodontitis ve Sistemik Hastalık Arasındaki Patofizyolojik İlişkiler

Periodontal hastalık patofizyolojisi

Periodontal hastalıklar kronik olmakla birlikte doku yıkım mekanizmaları episodik ve alan spesifik özellik göstermektedir (Clark ve Loe, 1993). Bu kronik durum akut veya subakut özellikler gösterebilmekte, alevlenme ve remisyon dönemlerini takiben doku yıkımı gerçekleşmektedir. Klinik olarak spontan veya sondlamada kanama ile gözlenen aktif dönemde histolojik olarak cep epitelinde ülserasyonla birlikte plazma hücreleri ve polimorfonükleer lökosit (PMNL) infiltrasyonu gözlenmektedir. Konak savunma faktörleri alevlenme ve remisyon periyodlarını ve iltihabi aktivitenin derecesini etkileyebilmektedir.

Dental plaktaki mikrobiyal florada bulunan belirli mikroorganizmaların, periodontitisin majör etyolojik ajanı olduğu düşünülmektedir (Liljenberg ve ark., 1994). *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus actinomycetencomitans* ve *Eikenella corrodens* periodontal hastalık florasında yer alan mikroorganizmalardan bazılarıdır. Periodontal yıkımın aktif olduğu bölgelerde *Campylobacter rectus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* ve *Fusobacterium nucleatum* inaktif bölgelere göre daha yüksek seviyede bulunmaktadır (De Nardin, 2001).

Bu mikroorganizmalar doku yıkıcı immün cevabın oluşmasına neden olan, LPS yapıda endotoksinler üretmektedirler (Socransky ve Haffajee, 1992; Offenbacher, 1996). Bakteriler ve LPS' ler gingival dokulara ulaşarak, nötrofiller, lenfositler, makrofajlar ve mast hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterize inflamatuvar cevabı başlatmaktadırlar. LPS bağlayıcı proteine bağlanan LPS ve fimbrialar içeren *P. gingivalis* CD14 reseptörleri ile makrofaları stimüle edebilmektedir (De Nardin, 2001). Makrofaj stimülasyonu TNF- α , interlökin-1-alfa (IL-1 α), IL-1 β , IL-6 ve prostaglandin E₂ gibi inflamatuvar mediyatörleri indüklemektedir. Geleneksel olarak periodontitisin lokal bir infeksiyon olduğu ve doku yıkımının lokal kaldığı düşünülmektedir. Ancak son çalışmalar, periodontitisin sistemik sağlık üzerinde pek çok değiştirici etkisi olduğunu ortaya çıkarmıştır (Offenbacher ve ark., 1996; Grossi ve Genco, 1998; DeStefano ve ark., 1993; Page 1998).

1.5.2. Periodontitis ve İnflamasyon

Periodontitisteki inflamasyonun lokal etkileri;

Genel olarak periodontitiste gözlenen doku yıkımının bakteriyel flora ve metabolitlerine karşı, lokal dokulardan ve immün hücrelerden salınan

proinflamatuar sitokinler nedeniyle olduğu kabul edilmektedir (Page, 1991; Socransky ve Haffajee, 1992). Periodontitisin immünopatolojisine çok sayıda inflamatuvar sitokin katılmasına rağmen periodontal doku yıkımına özellikle TNF- α ve IL-1 β ' nın neden olduğuna ilişkin kanıtlar mevcuttur (Stashenko ve ark., 1991; Heasman ve ark., 1993). Bu sitokinler aktif hastalık ve doku yıkımı sırasında, inflamasyon gösteren hastalıklı periodontal dokularda artarken, periodontal tedavi sonrası, sağlıklı dokuda önemli oranda azalmaktadır (Gemmell ve ark., 1997).

Doku yıkıcı etkileri bakımından IL-1 β ' nın PMNL degranülasyonunu kolaylaştırdığı, prostaglandinler gibi inflamatuvar mediyatörlerin sentezini arttırdığı, kollajen sentezini inhibe ederek, T ve B lenfositlerini aktive ettiği düşünülmektedir (Fujihashi ve ark., 1993).

TNF- α ise hücrel apoptozis, kemik resorpsiyonu, MMP üretimi, interselüler adhezyon molekülü (ICAM) ekspresyonu ve IL-6 üretimi için majör mediyatör olarak görülmektedir (Birkedal-Hansen, 1993; Yamamoto ve ark., 1997). IL-6, osteoklastik aktiviteyi arttırmakta ve T hücre farklılaşmasını indüklemektedir (Yamamoto ve ark., 1997).

Periodontitisteki inflamasyonun sistemik etkileri;

Bir biofilm olarak organize olan mikrobiyal dental plak periodontal cepler içindeki ülsere eitelyal yüzey boyunca konak dokularla indirekt olarak ilişkilidir. Bu infekte ve ülsere oral alan tedavi edilmemiş orta veya şiddetli periodontitisli bir hasta için 8 ve 200 cm² arasında değişen bir yüzey oluşturmaktadır. Bunun sonucu olarak periodontal hastalıklı bireylerde, çiğneme, diş fıçalama, oral dokuların muayenesi veya tedavisi ile bakteriyemi oluşabilmektedir. Bu durum periodontal hastalık veya infeksiyonun şiddetine bağlı olarak bir doz-cevap ilişkisi de gösterebilmektedir. Periodontal

patojenler LPS' ler ile kronik endotoksemi kaynağı da olabilmektedirler. LPS bağlayıcı protein olarak bilinen konak bağlayıcı protein ile ilişkili dolaşımdaki LPS, ICAM-1 (interselüler adhezyon molekülü-1) gibi endotelial hücre adhezyon moleküllerinin salımını bozabilmektedir ki bu moleküllerin salımı monositik akümülyasyonun artışı ile intima veya plasental membranlarda erken sistemik inflamatuvar cevabı oluşturmaktadır. Ayrıca LPS ile indüklenmiş ICAM-1 salımının hiperkolesterolemi varlığında artış göstermesi dikkat çekicidir (Paquette, 2002).

Periodontal infeksiyonla ilişkili bakteriyemi ve endotoksemi patojenik konak proinflamatuvar defansları (TNF- α , IL-1, IL-6) nın stimülyasyonu ile indirekt olarak aterogenezi indükleyebilmektedir.

Periodontal veya ekstrasvasküler infeksiyonlarla indüklenen IL-6 gibi sitokinler aterom veya tromboz formasyonlarına katkıda bulunabilen akut faz proteinlerinin hepatic sentezini arttırabilmektedir (Paquette, 2002).

Periodontal patojenlere karşı spesifik immün cevabın değerlendirildiği çalışmalar da periodontal ve sistemik hastalık ilişkisinin biyolojik mekanizmasına daha fazla kanıt sağlamaktadır. Toplumda Ateroskleroz Riski Çalışması (Atherosclerosis Risk in Community) (ARIC)' nda şiddetli periodontitis ile ilişkili olduğu bilinen ve kırmızı kompleks olarak adlandırılan *P. gingivalis*, *Bacteroides forsythus* ve *Treponema denticola* gibi periodontal patojenlere karşı antikor seviyelerinin KKH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Üstelik periodontal infeksiyonlu bireyler ateroskleroz gelişimine katılabilen kalp ısı şoku proteinleri ile çapraz reaktivite gösteren bakteriyel ısı şok proteinleri için spesifik antikorlar üretebilmektedirler (Paquette, 2002).

Son yıllarda, periodontitiste serum proinflamatuvar sitokin seviyelerinin potansiyel olarak arttığı gösterilmiştir. Bazı sistemik hastalıkların (kardiyovasküler, pulmoner ve metabolik) gelişiminde büyük rol oynayan ve

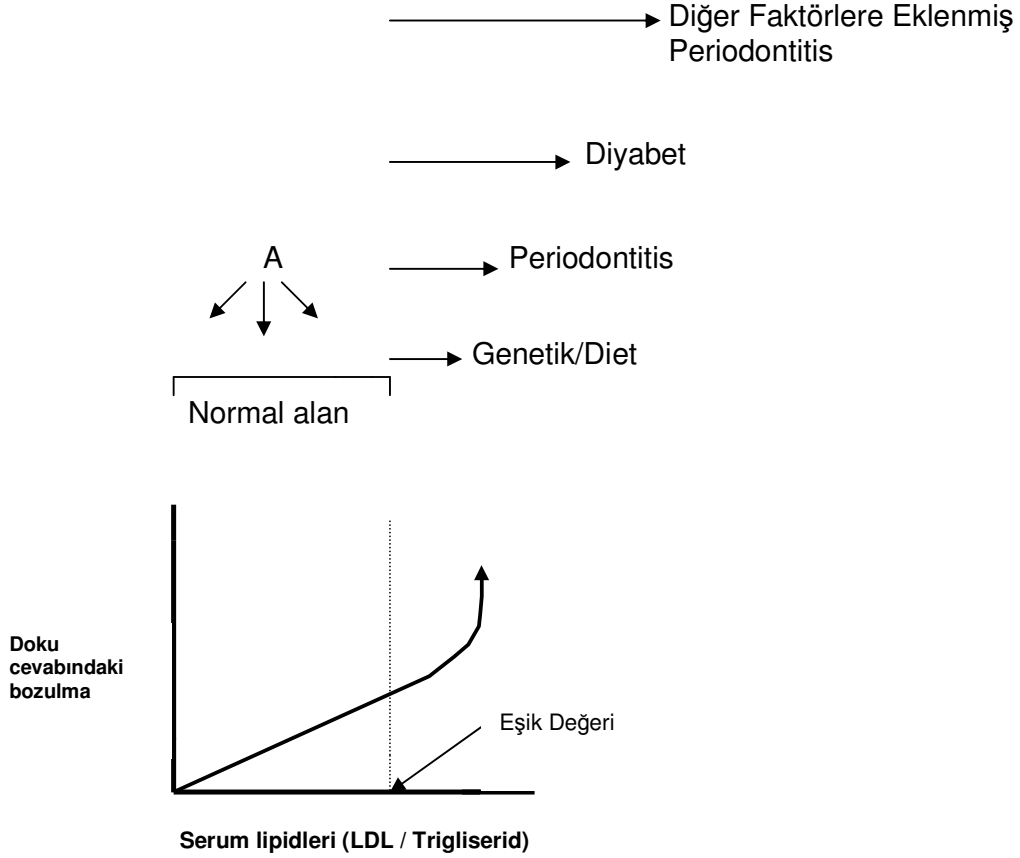
fetus üzerine zararlı etkileri olan TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin periodontitis ile indüklenmesi, periodontitisin bazı sistemik hastalıkların oluşumunda rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir (Syrjanen ve ark., 1989).

1.6. Hiperlipidemi ve Periodontal Hastalık

1.6.1. Serum Lipidleri, Doku Cevabı, Periodontitis ve Sistemik Sağlık İlişkisinde Hipotetik Modeller

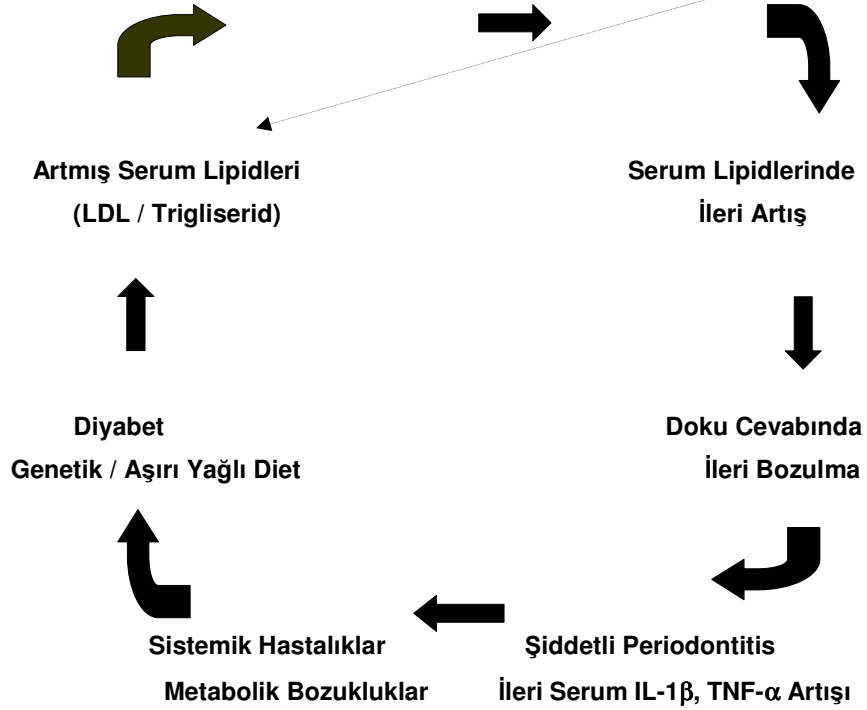
Kronik lokal ve akut sistemik infeksiyonların sitokin ve hormonların plazma konsantrasyonlarında değişiklik oluşturması, bozulmuş lipid metabolizması ile karakterize katabolik bir durumun oluşmasına yol açmaktadır (Samra ve ark., 1996). Sonuçta hipertrigliseridemi ve lipid oksidasyonu oluşmaktadır. Son yapılan çalışmalarda, kronik olarak, düşük düzeyde Gr (-) mikroorganizmalar ya da onların LPS'lerine maruz kalmanın da aynı sonucu oluşturduğu bulunmuştur (Lopes-Virella, 1993). Periodontitis gibi lokalize bir oral infeksiyonda lipid metabolizmasında değişikliklere yol açabilecek mikroorganizmalar ve LPS'lerinin potansiyel varlığı söz konusudur. Yani periodontitis asemptomatik bakteriyemi oluşturabilmektedir (Herzberg ve Weyer, 1998; Sonbay, 2005).

Hiperlipidemi ve periodontal hastalık ilişkisi ile ilgili hipotetik modeller Şekil 1.6 ve Şekil 1.7.'de gösterilmiştir.



Şekil 1.6. Hipotetik model-1

Hipotetik Model 1: Her birey normal fizyolojik alan içinde belirli bir serum lipid profili göstermektedir. Bu seviye belirli bir A noktası (ideal serum lipid seviyesini belirten nokta)'nda alt ve üst sınırlar içinde oldukça değişkendir. A noktası diyet (yağ içeriği), genetik fizyoloji, metabolizma veya diyabet gibi sistemik hastalık varlığı ile değişmektedir. Periodontitis diğer faktörlerden birine eklendiğinde, A noktası sinerjik bir hareket içinde doğrusal olarak yer değiştirmektedir. Fizyolojik alanın üst sınırı bir serum lipid eşik değerine rastlamakta ve bu eşik değeri serum lipid seviyeleri ve doku cevabı arasındaki ilişkide önemli bir değişikliğin olduğu noktaya işaret etmektedir. Eşik değerinden aşağıdaki serum lipid seviyeleri ile doku cevabındaki bozulma lineer bir ilişki gösterirken, eşik değeri geçildiğinde, bu ilişki üslü olarak artmaktadır.

Bozulmuş Doku Cevabı:**Monositik TNF- α / IL-1 β Üretiminde Artış****PMNL' ler ile TNF- α / IL-1 β Üretiminde Artış****Makrofaj Büyüme Faktörlerinde Azalma****Periodontitis****Serum IL-1 β , TNF- α Artışı****Şekil.1.7.** Hipotetik model-2

Hipotetik Model 2: Serum lipid seviyelerinin normal fizyolojik alanın üst sınırlarına doğru çıkması (diyet, genetik) veya eşik değerinin önünde olması (diabet) ile siklus başlayabilmektedir. Artmış serum lipidleri PMNL' lerce TNF- α ve IL-1 β gibi proinflatuvar sitokinlerin artışı ve doku makrofajlarınca platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor beta1 (TGF- β 1) ve basic fibroblast growth factor (bFGF) gibi esansiyel polipeptid büyüme faktörlerinin azalması ile bozulmuş doku cevabıyla sonuçlanan immün hücre fonksiyon değişikliğine sebep olmaktadır. Serum lipidlerindeki yükselme, ilave serum proinflatuvar sitokin artışına neden olan aşırı sistemik monositik cevap oluşumunda da etkili olabilmektedir. Bozulmuş doku cevabı periodontitis için predispozan bir faktör oluştururken,

periodontitis proinflamatuvar sitokin etkisiyle, serum lipidlerinde ilave artışa neden olabilmekte ve bazı durumlarda siklus, periodontitisle başlayabilmektedir (Iacopino ve Cutler, 2000).

1.6.2. Diyabet, Periodontitis, Lipid Metabolizması ve Proinflamatuvar Sitokinler

Sistemik bir hastalık olarak hem yaşam kalitesini hem de süresini etkileyen diabetes mellitus, bozulmuş lipid metabolizması ile karakterize bir grup heterojen düzensizliği içermektedir.

Diyabetin majör komplikasyonlarından birisi de periodontitis olarak görülmekte ve çok sayıda klinik ve epidemiyolojik çalışma diyabetlilerin diyabetik olmayanlara oranla daha yüksek şiddetli periodontal hastalık prevalansına sahip olduğunu göstermektedir (Haber ve ark., 1991; Grossi ve ark., 1994). Ayrıca kötü kontrollü diyabetikler iyi kontrollü diyabetiklere oranla daha şiddetli periodontitis sergilemektedir (Ervasti ve ark., 1985; Seppala ve Ainamo, 1994).

Hem tip 1 hem de tip 2 diabette, hiperglisemi sıklıkla hiperlipidemiye eşlik etmektedir (Howard, 1987). Hiperlipidemi genellikle LDL, trigliseridler ve omega 6 serbest yağ asitlerinin artışı ile gözlenmektedir (Tilvis ve Miettinen, 1985; Arisaka ve ark., 1991). İnsülin yokluğunda 6 desaturaz enzim aktivitesinin inhibisyonuna bağlı olarak, omega 6 doymamış esansiyel yağ asitlerinin aktif metabolitlere dönüşümü engellenmekte ve LDL ve trigliserid formasyonuna katkıda bulunan bu yağ asitlerinin akümüasyonu ile lipid metabolizması bozulmaktadır.

Membranların lipid kompozisyonunun hücrel fonksiyonu etkileyen kritik bir faktör olduğu bilinmektedir. Membranların fiziksel ve kimyasal özellikleri,

reseptör cevaplarını ve membran bağlı enzim sistemlerini etkileyen fosfolipid tabaka içindeki yağ asitlerinin yapısı ile belirlenmektedir. Diyabette membran akışkanlığında meydana gelen değişikliklerin membran protein ve lipidlerinin fonksiyonunu modüle ettiği gösterilmiştir (Arisaka ve ark., 1991).

Serum lipidlerinin reperatif/proliferatif makrofaj fenotipi ve özellikle inflamatuvar makrofaj fenotipi olmak üzere makrofaj diferansiyasyonunu arttırırken makrofaj sitokin (IL-1 β , TNF- α , PDGF ve TGF- β 1) üretiminde ise azalmaya neden olduğu belirtilmektedir (Chu ve ark., 1998). Hiperlipidemi ve hiperglisemi ile indüklenmiş diyabet, makrofaj fenotipi ve fonksiyonunu değiştirerek yara iyileşmesinde gecikmeye neden olabilmektedir.

Diyabetik hastalarda dolaşımdaki monositlerin Gr(-) bakteriyel LPS' lere karşı aşırı inflamatuvar cevap sergileyerek, fazla miktarda IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler salgıladığı gösterilmiştir (Salvi ve ark., 1997). Bu sistemik aşırı monositik cevap özelliği, diyabetik hastalarda ya da serum lipid düzeyleri yüksek olan hastalarda doku yıkımı ve sistemik hastalık için zemin hazırlamaktadır. Aşırı yanıtı oluşturan monositik fenotipin, hiperglisemiden çok periodontitis ve hiperlipidemi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (Salvi ve ark., 1997).

Doxey ve arkadaşları (1998), diyabetik, diyabetik olmayan hiperlipidemik ve sağlıklı ratlardan oluşan hayvan modelinde LPS injeksiyonunu takiben deney gruplarında kontrol grubuna oranla serum lipid (LDL, trigliserid) ve glukoz seviyelerinde önemli artış bildirmişlerdir. Söz konusu modelde, deney gruplarında makrofajlardan derive sitokin ve büyüme faktörlerinin salımında azalma gösterilmiştir ki pek çok diyabetik komplikasyonun ortaya çıkmasında hiperglisemiden çok hiperlipideminin rolü üzerinde durulmaktadır.

1.6.3. Kardiyovasküler Hastalık, Serum Lipidleri, Periodontitis

Bütün dünyada erişkin ölümlerinin en önemli sebebi olarak görülen KKH' larının gelişiminde, genetik faktörlerin yanısıra yaş, serum lipidleri, diyabet, sigara ve hipertansiyon gibi çevresel risk faktörlerinin rolü bilinmektedir.

Hiperkolesterolemi ve özellikle LDL kolesterol seviyelerindeki artış, hipertrigliseridemi ve diabetes mellitus KVH' ların majör risk faktörleri olarak gösterilirken, HDL kolesterol seviyelerindeki artışın düşük KVH riski ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. (Barter ve Rye, 1996; Grundy, 1998).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, viral ve bakteriyel infeksiyonların da akut tromboembolik olaylara katkıda bulunabileceği gösterilmiş, periodontitisin KVH' ın etyolojisindeki rolü üzerinde durulmuş ve kötü periodontal sağlık durumunun KVH' lar için artmış riskle ilişkili olduğuna dair kanıtlar rapor edilmiştir (Beck ve Offenbacher, 2001; De Nardin E, 2001).

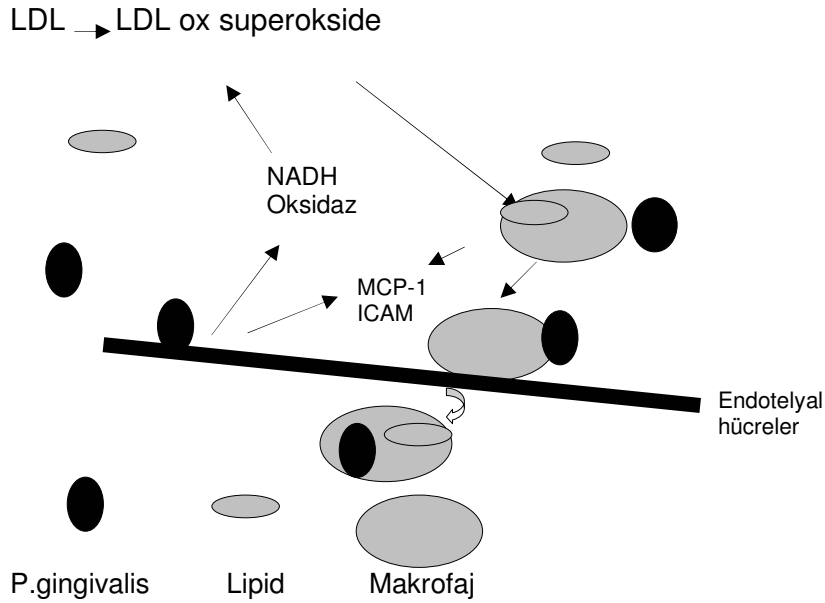
Actinobacillus actinomycetemcomitans ve *P. gingivalis* gibi Gr (-) periodontal patojenlerin aterosklerotik plaklar içinde tespit edilmesi periodontitisin KVH için risk faktörü olabileceğine işaret etmektedir (Haraszthy ve ark., 2000).

Sirkülasyon içerisine periodontitisli alanlardan sızan *P. gingivalis*' in, inflame alanlarda, ICAM-1 ve monosit kemoatraktan faktör-1 (MCP-1) reseptörlerinin indüklenmesi ile endotelial tabaka boyunca makrofaj ataşmanını ve geçişini stimüle edebildiği gösterilmiştir.

P. gingivalis, endotelial hücrelerde oksidaz aktivitesinin artışı ile meydana gelen süperokside anyonlar ile serum LDL' nin ox-LDL' ye dönüşümünde lokalize artışla sonuçlanan NADPH oksidaz aktivitesini indükleyebilmektedir. Bu bakteri aynı zamanda makrofajlardaki NADPH aktivitesini

indükleyebilmektedir. Böylece ox-LDL gibi kolesterolden zengin lipidlerin akümülyasyonu ile stimüle olan makrofajlar, ateromatöz plaklarla karakterize geniş köpük hücrelerine dönüşebilmektedirler.

Makrofajlar ve endotelyal hücrelerde ox-LDL formlarının artışına sebep olan *P. gingivalis*, vasküler inflamatuvar cevabı arttırabilmekte, lipid içeren makrofajların artışında rol oynayabilmekte ve plak makrofajlardan matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) gibi proteinazları indükleyerek plak rupturunda da potansiyel bir etki gösterebilmektedir (Kuramitsu ve ark., 2001).



Şekil 1.8. *P.gingivalis*' in okside lipid formasyonu ile kardiovasküler hastalıktaki rolü

Dental plak bakterilerinin önemli bir bölümü fosforilkolin içermektedir. Periodontal ataşman kaybı görülen bireylerde, periodontal açıdan sağlıklı bireylere oranla anti-fosforilkolin IgG serum antikor konsantrasyonlarında

artış gösterilmiştir. Buna göre oral mikroflora anti-fosforilkolin cevaplarını stimüle eden bir antijen kaynağı olarak gösterilmektedir. Fosforilkolin için spesifik antikörlerin Apo E' den yoksun farelerde artış gösterdiği ve bu antikörlerin aterosklerotik plaklardaki ox-LDL' lere bağlandığı belirtilmektedir. Bu bulgular, insan anti-fosforilkolinin hem oral bakteri hem de insan ox-LDL' sine bağlanabildiğini ve bu antikörlerin çapraz-reaktif olduğu düşüncesini ortaya çıkarmıştır. Bu düşünceden hareketle dental plak bakterisi ve ox-LDL proteinler arasındaki fosforilkolin ilişkili çapraz reaktivite değerlendirilmiş, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguis*, *Fusobacterium nucleatum* ve *Actinobacillus actinomycetemcomitans* gibi mikroorganizmaların fosforilkoline karşı antikor cevabını indükleyerek aterosklerozla ilişkili inflamatuvar cevabı modifiye edebildiği belirtilmiştir (Schenkein ve ark., 2001).

P. gingivalis' in oral inokulasyonu Apo E etkisiz hiperkolesterolemik farelerde erken aterosklerotik lezyon oluşumunu hızlandırırken (Lalla ve ark., 2003), sistemik inokülasyonu aterojenik plakların ilerleyişinde artışa neden olmuştur (Li ve ark., 2002).

Miyakawa ve arkadaşları (2004), LDL ve *P. gingivalis* arasındaki etkileşimin değerlendirildiği bir çalışmada, *P. gingivalis*' in LDL Apo B-100 proteolizisine bağlı olarak, özellikle LDL agregasyonu ile köpük hücre formasyonunu stimüle edebildiğini göstermişlerdir.

KVH ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiye dayanarak, bu iki hastalığın müşterek risk faktörlerini paylaşabildiği, kronik bir infeksiyon olarak periodontal hastalığın serum-lipid profilini değiştirebildiği ve ateroskleroz gelişiminde etkili olarak infeksiyon aracılığıyla KVH ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir.

1.6.4. Hiperlipidemi ve Periodontal Hastalık Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Mattila ve arkadaşları (1989b), miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda periodontal sağlığın kontrol grubuna göre daha kötü olduğunu ve bu durumun serum total kolesterol ve trigliserid seviyelerinden bağımsız olduğunu bildirmişlerdir.

On yıllık bir periyotta 39 rastgele seçilmiş populasyonda KVH risk faktörlerini belirlemek üzere Dünya Sağlık Örgütü tarafından başlatılan Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörlerinin Çok Uluslu Gözlenmesi (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) (MONICA) adıyla bir çalışma yapılmıştır. MONICA çalışmasındaki Kuzey İsveçli katılımcılardan oluşan yaşları 25-64 arasında değişen 1287 erkek ve 1330 kadının dahil edildiği bir araştırmada diyet alışkanlıkları ve psikososyal durumlarla ilgili anket formu, biyokimyasal kan analizleri, kan basıncı ve antropometrik ölçümler kullanılarak dental durum (dişsizlik durumu), diyet ve kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre günlük enerji alımı dişli ve dişsiz iki grup arasında farklı olmamakla birlikte dişsiz erkek ve kadınların dişli bireylere göre daha şekerli beslendikleri, daha az sebze ve meyve tükettikleri ve daha obez oldukları gösterilirken, serum lipidleri açısından değerlendirildiğinde ise dişsiz erkek ve kadınların dişli erkek ve kadınlara göre daha yüksek serum kolesterol ve daha düşük HDL kolesterol seviyelerine sahip oldukları, ancak yalnız HDL kolesteroldeki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir. İleri yaş, düşük eğitim seviyesi, düşük sebze tüketimi ve düşük serum HDL kolesterol seviyesi erkek ve kadınlarda dişsizlik riskini artırırken, dişsiz orta yaşlı bireylerin KVH için dişli kontrol grubuna göre daha fazla riske sahip olduğu rapor edilmiştir (Johansson ve ark., 1994).

Pohl ve ark.adaşları (1995), hiperkolesterolemili ve KVH' lı bireylerin sistemik olarak sağlıklı bireylere göre daha kötü periodontal durum gösterdiklerini ve periodontal yıkım derecesinin plazma kolesterol seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir.

Obezite ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere sistemik olarak sağlıklı 241 bireyin dahil edildiği bir çalışmada, vücut kitle indeksi arttıkça periodontal hastalık oranının da arttığı ve düşük HDL seviyelerine sahip bireylerin daha yüksek periodontitis oranına sahip oldukları rapor edilmiştir (Saito ve ark., 1998).

Ebersole ve arkadaşları (1999), periodontitis ile aterosklerotik proses ilişkisini değerlendirmek üzere oluşturdukları maymun modelinde (n=51) periodontitis ile serum lipidleri ve sistemik inflamatuvar göstergeler arasındaki ilişkileri incelemişler ve periodontal hastalık şiddeti ile total kolesterol, trigliserid ve LDL kolesterol seviyeleri arasında önemli ilişki bildirmişlerdir.

Yaşları 23 ila 83 arasında değişen 517' si erkek ve 113' ü kadın olmak üzere toplam 630 bireyin dahil edildiği ve Community Periodontal Index For Treatment Needs (CPITN) skorlama sisteminin kullanıldığı bir araştırmada medikal durum, fiziksel iyilik ve periodontal hastalık arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Hipertansiyon, hematüri, lökositoz, trombositoz, CRP ve yüksek serum alkalen fosfataz seviyeleri CPITN skoru ile pozitif olarak ilişkiyken yüksek serum HDL düzeylerinin daha düşük riskle ilişkili olduğu ve kötü aerobik kapasitenin CPITN skorunu arttırabildiği gösterilmiştir (Wakai ve ark., 1999). Benzer olarak Levy ve arkadaşları (1987) da yaşlı erkek popülasyonunda fiziksel iyilik ile periodontal sağlık arasında önemli ilişki bildirmişlerdir ki bu hipotez fiziksel iyiliğin konağın immünolojik cevabını arttırdığını gösteren literatür ile desteklenmektedir (Nieman 1997).

Erişkin periodontitisli bireylerin deney grubunu oluşturduğu bir çalışmada; periodontitis, hiperlipidemi ve *P. gingivalis*' e karşı serum antikoru arasında önemli ilişki rapor edilmiş, deney grubundaki bireylerin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek serum trigliserid ve kolesterol seviyelerine sahip olduğu ve artmış trigliseridlerin *P.gingivalis* LPS' i ile stimüle olan PMNL' lerin IL-1 β üretimini modüle edebildiği gösterilmiştir (Cutler ve ark., 1999b).

Noack ve arkadaşları (2000), hiperlipidemili (n=17), prediyabetik veya bozulmuş glukoz toleranslı (n=56) ve normal metabolik kontrollü (n=27) bireylerden oluşan 100 kişilik bir çalışma populasyonunda klinik periodontal parametreler, periodontal patojenlere karşı serum antikoru ve fMLP (formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine)' e cevap olarak PMNL' lerdeki süperoksit anyon üretimini değerlendirmişlerdir. 3,5 mm' den fazla cep derinliğine sahip sekstant yüzdesi hiperlipidemili grupta % 73,4, bozulmuş glukoz toleransına sahip grupta, % 57,8 ve kontrol grubunda ise % 54,1 olarak gösterilmiştir. Bozulmuş glukoz toleranslı grup metabolik olarak sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sondlamada kanama, cep derinliği ve ataçman kaybı parametreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmemekle birlikte, periodontal hastalık ve serum trigliserid seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon bildirilmiştir. Ayrıca her iki deney grubunda da (hiperlipidemili ve bozulmuş glukoz toleranslı) kontrol grubuna oranla artmış nötrofil kemotaksis fonksiyon bozukluğu gösterilirken, hiperlipidemili grupta nötrofil disfonksiyonundaki artışın bozulmuş glukoz toleranslı gruba göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bozulmuş glukoz toleranslı ve hiperlipidemili bireylerde metabolik olarak sağlıklı bireylere oranla fMLP ile gözlenen artmış PMNL aktivitesi önceki çalışmalarla da gösterilmiş olmakla birlikte (Molenaar ve ark., 1976; McMullen ve ark., 1981), Noack ve arkadaşları (2000)' nin çalışmasında bozulmuş glukoz toleransı ve periodontal hastalık şiddeti arasında önemli ilişki gösterilmemiştir. Hiperlipidemili grupta cep derinliğinde ve PMNL disfonksiyonunda gözlenen önemli artışlar periodontal hastalık gelişiminde bozulmuş glukoz

toleransından ziyade, bozulmuş lipid metabolizmasının rolünü vurgulamaktadır.

Akut myokard enfarktüsü (AMI) ile periodontal hastalık arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada, sondlamada kanama gösteren alan yüzdesi, 4mm den derin cebe sahip alan sayısı ve trigliserid seviyeleri ile AMI arasında istatistiksel olarak önemli ilişki rapor edilmiştir (Emingil ve ark., 2000).

Lösche ve arkadaşları (2000a), periodontal hastalıklı bireylerde plazma lipid ve glukoz seviyelerini değerlendirmeye yönelik olarak gerçekleştirdikleri bir çalışmada yaşları 50-60 arasında değişen 3' den fazla bölgede ≥ 4 mm cep derinliğine sahip periodontitisli bireyleri (n=39) yaş ve cinsiyet bakımından eşit periodontal olarak sağlıklı bireylerin dahil edildiği kontrol grubu (n=40) ile karşılaştırmışlardır. 4-5 mm cep derinliğine sahip bölge yüzdesinin % 47 ve 5 mm' den derin cep derinliğine sahip bölge yüzdesinin % 8,6 olduğu deney grubunun büyük çoğunluğunun orta-siddetli periodontitisli bireyler olarak kabul edildiği ve eksik diş sayısı ortalamasının periodontitis grubunda kontrol grubuna göre bir miktar önemli artış gösterdiği (sırasıyla ve $11,2 \pm 7,4$ ve $7,9 \pm 5,7$) araştırma popülasyonunda, periodontitisli grupta kontrol grubuna göre plazma kolesterol seviyesinin % 8, LDL kolesterol seviyesinin % 13 ve plazma trigliserid seviyesinin % 39 oranında istatistiksel olarak önemli artış gösterdiği, plazma HDL kolesterol seviyeleri açısından ise deney ve kontrol grupları arasında önemli farklılık bulunmadığı rapor edilmektedir. Periodontitisli grupta hiperkolesterolemi insidansının kontrol grubuna oranla 2 kat artış gösterdiği belirtilirken patolojik trigliserid seviyelerinin periodontitisli bireylerde periodontal sağlıklı gruba göre yaklaşık olarak 6,5 kat artış gösterdiği bildirilmektedir. Diyabetli bireylerin çalışma dışı bırakıldığı açlık plazma glukozunun da değerlendirildiği söz konusu çalışmada deney ve kontrol gruplarında açlık plazma glukozunun patolojik değerler göstermediği

ancak periodontitisin açlık plazma glukozunda % 15' lik önemli bir artışa neden olduğu belirtilmiştir.

Lösche ve arkadaşları (2000b), yaşları 50 ila 60 arasında değişen 39 periodontitisli bireyde, kontrol grubuna oranla artmış total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve plazminojen aktive edici faktör-asetilhidrolaz seviyeleri bildirmişlerdir.

Lokalize ve generalize periodontitisli bireylerde, KVH ile ilişkili sistemik göstergelerin değerlendirildiği bir çalışmada, periodontitis ile serum trigliserid ve kolesterol seviyeleri arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (Loos ve ark., 2000).

Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Anketi (NHANES III)' nden elde edilen verilerin (1988-1994) kullanıldığı ve periodontal durum ile çeşitli KVH risk faktörleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışma sonuçlarına göre kötü periodontal durum ve total kolesterol seviyesi arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur. CRP ve fibrinojen seviyeleri ile olan ilişki anlamlıdır. Periodontal durum ve HDL arasında ilişki bulunamamıştır (Wu ve ark., 2000a).

Katz ve arkadaşları (2001), yaşları 26-53 arasında değişen 1094 bireyde hiperkolesterolemi, KVH ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Koroner kalp hastalığı olan (n=80), diyabeti olan (n=36) ve hipertansiyonu olan (n=35) 151' i sistemik bir hastalığa sahip bireylerin dahil edildiği bu CPITN çalışmasında hiperkolesterolemi dışında diğer KVH risk faktörleri ile periodontal hastalık şiddeti arasında ilişkili bulunamamıştır. Söz konusu çalışmada, 180 mg/dl' den yüksek serum trigliserid seviyeleri periodontal hastalık için risk oluşturmamakla birlikte, 200 mg/dl' den yüksek kolesterol seviyelerine sahip hiperkolesterolemili bireylerin sistemik olarak

sağlıklı kontrol grubuna oranla artmış periodontal hastalık riskine sahip oldukları rapor edilmiştir.

Yaşları 19 ila 61 arasında değişen toplam 10590 bireyde plazma lipidleri ile periodontal cep varlığı arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve CPITN 4 skoru ile total ve LDL kolesterol seviyeleri arasında önemli pozitif ilişki gösterilirken, HDL kolesterol seviyesi ile CPITN 4 skoru arasındaki ilişkinin negatif olduğu bildirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen kadınlarda, plazma lipid seviyeleri ve CPITN skorları arasında önemli ilişkinin görülmemesine neden olarak, çalışma popülasyonunu oluşturan kadınların fertilité yaşında olması ve östrojenin LDL kolesterol üretimini inhibe edici etkisi gösterilmiştir (Katz ve ark., 2002).

Yücel (2002), periodontal hastalık ile KVH arasındaki ilişkiyi değerlendirmeye yönelik olarak gerçekleştirdiği ve 50 yaşın altındaki koroner aterosklerozlu bireylerin (n= 43) deney grubunu oluşturduğu bir araştırmada, periodontitisin koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olduğunu ancak serum total kolesterol, trigliserid ve LDL seviyeleri ile klinik periodontal parametreler arasında önemli ilişki olmadığını belirtmiştir.

Craig ve arkadaşları (2003), destrüktif periodontal hastalık ile akut faz cevabı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere, en az 20 dişe sahip ve en az 4 bölgede 3 mm 'den fazla cep derinliği ve 3 mm' den fazla ataçman kaybı olan 44 periodontitisli ve 25 periodontal olarak sağlıklı bireyde, 2 ay sonra serum CRP ve lipid seviyelerini değerlendirmişlerdir. Hastalık ilerleyişinin başlangıca göre 2 ay sonra > 2 mm ataçman kaybı olarak tanımlandığı çalışma sonuçlarına göre, serum CRP ile birlikte, trigliserid, total ve LDL kolesterol seviyelerinde 2. ayın sonunda artış bildirilmiştir.

Buhlin ve arkadaşları (2003), plazma lipoprotein ve CRP konsantrasyonları ile proinflamatuvar sitokin seviyeleri, ısı şok proteinleri ve anti ox-LDL, lökosit

sayısı ve nötrofil aktivasyonu (plazma elastaz) içeren sistemik inflamatuvar reaksiyon ve monosit aktivasyonu (plazma TNF- α reseptör-1) gibi KVH risk faktörleri ile periodontal hastalık ilişkisini değerlendirmeye yönelik olarak yaşları 37-68 arasında değişen en az 7 bölgede en az 6 mm klinik ataçman kaybı gösteren şiddetli periodontitisli bireyleri (n=50), periodontal olarak sağlıklı (n=46) kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Monosit sayısı ve CRP düzeyleri periodontitisli grupta artış gösterirken, TNF- α reseptör-1 ve elastaz seviyeleri ile ısı şoku proteinlerine karşı serum antikorları ve anti ox-LDL seviyeleri deney ve kontrol gruplarında farklılık göstermemiştir. Plazma lipoproteinleri açısından değerlendirildiğinde ise total kolesterol seviyeleri periodontitis ve kontrol grupları arasında farklılık göstermemekle birlikte aterojenik lipid profilinin (total kolesterol / HDL) periodontitisli grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli artış gösterdiği (sırasıyla lipid profil oranları: 4,49 ve 3,84) ve serum HDL düzeyleri ile sondlamada kanama ve \geq 4mm cep derinliğine sahip bölge sayısı arasında önemli negatif ilişki olduğu belirtilmiştir.

Morita ve arkadaşları (2004), Japonya' da gerçekleştirilen 823 bireyin dahil edildiği bir halk sağlığı çalışmasında, Japonya kırsalında yaşayan bireylerde serum lipid seviyeleri ve periodontal durum arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere deney ve kontrol grupları oluşturmuşlardır. Yapılan sağlık muayenesinde vücut kitle indeksi ve kan basıncından oluşan antropometrik ve manometrik ölçümler ile hemoglobin, hematokrit, glukoz ve karaciğer enzimlerini içeren biyokimyasal ölçümler değerlendirilmiştir. Yaşları 30-83 arasında değişen ve Community Periodontal Index (CPI) skor =4 olan ve periodontal hastalıklı olarak kabul edilen 133 birey yaş ve cinsiyet bakımından eş periodontal açıdan sağlıklı kabul edilen CPI skor < 3 olan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Plazma total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol seviyeleri iki grup arasında farklılık göstermemekle birlikte, periodontal hastalıklı grupta plazma trigliserid seviyesinin kontrol grubuna göre % 20 oranında istatistiksel artış gösterdiği ve 149 mg/dl' den yüksek

plazma trigliserid seviyesinin periodontal hastalık riskini 2.26 oranında arttırdığı bildirilmiştir.

Montebugnoli ve arkadaşları (2004), İtalya' da belli bir bölgede yaşayan, 40-65 yaş arası, koroner kalp hastalıklı 63 erkek bireyi coğrafik alan, sosyoekonomik durum bakımından eşleştirilmiş 50 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Deney grubunda çalışmadan önceki 6 aya kadar geçirilmiş akut miyokardiyal infarktüs hikayesi ve anjiyografik olarak bir veya daha fazla koroner arterde % 50 stenoz bulgusu mevcut olması koşulunun arandığı çalışmada, bireylere genel sağlıkları, sigara içme durumları, hipertansiyon, diyabet ve vücut kitle indeksi ile ilgili bilgilerini içeren bir anket tamamlanmış, total dental indeks (TDI), klinik periodontal toplam skor (CPSS), klinik radyografik toplam skor (CRSS) ve panoramik toplam skor (PTS) dan oluşan indeks sistemleri ile oral sağlık değerlendirilmiştir. Serum total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL kolesterol ve glukozdan oluşan KKH risk faktörleri, CRP, lökosit, fibrinojen gibi sistemik inflamasyon göstergeleri, hemostatik faktörler ve ox-LDL' ye karşı serum antikorları (anti ox-LDL)' ndan oluşan risk faktörleri ile bütün dental indeksler arasında önemli ilişki gösterilirken, KKH ve kötü oral sağlık ilişkisinde bu faktörlerin rolü vurgulanmıştır.

LPS enjekte ve implante edilen ratlarda serum TNF- α , MCP-1 ve trigliserid seviyelerinde önemli artış bildirilirken, serum total kolesterol seviyelerindeki artışın istatistiksel olarak anlamsız olduğu rapor edilmiştir (Uchiumi ve ark., 2004).

Taşdelen (2005), obezite ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi değerlendirmeye yönelik olarak gerçekleştirilen bir araştırmada, periodontal parametrelerden, plak indeksi, cep derinliği ve ataçman kaybının trigliserid seviyeleri ile pozitif, HDL seviyeleri ile negatif yönde ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Moeintaghavi ve arkadaşları (2005), CPITN skor= 3 veya CPITN skor= 4' e sahip, yaş ortalaması $32,3 \pm 1,2$ olan 40 periodontitisli bireyde, total kolesterol ($p= 0,045$) ve trigliserid ($p= 0,016$) seviyelerinde kontrol grubuna göre önemli artış bildirmişlerdir. Periodontitisli grupta 17 bireyde, kontrol grubunda ise 4 bireyde patolojik trigliserid seviyeleri (> 200 mg/dl) bildirilirken ($p= 0,001$), hiperkolesterolemi açısından değerlendirildiğinde, periodontitisli grupta 13 bireyde, kontrol grubunda ise 3 bireyde patolojik total kolesterol seviyeleri (> 220 mg/dl) ($p= 0,005$) gösterilmiştir.

1.7. Araştırmanın Amacı

Genel sağlığı ve yaşam kalitesini etkileyen bir faktör olarak gösterilen kolesterol ile koroner kalp hastalıkları ve diyabet gibi sistemik hastalıklar arasındaki ilişki tıp literatüründe geniş şekilde yer almaktadır. Son yıllarda yapılan periodontal epidemiyolojik çalışmalar da serum lipid seviyelerindeki artışla periodontal hastalık arasında pozitif bir kolerasyon göstermektedir (Cutler ve ark., 1999; Loe ve ark., 2000; Cutler ve Iacopino, 2003). Mevcut ilişkinin sebep-sonuç ilişkisi olup olmadığı, yani periodontitisin serum kolesterol seviyelerindeki artışı indüklediği ya da yüksek kolesterol seviyelerinin periodontitis için predispozan olabildiği henüz tam olarak açıklık kazanmamakla birlikte, bu önemli soruya cevap olarak sürdürülen araştırmalarla, iki fenomen arasındaki ilişki periodontal literatürde tartışılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, hiperkolesterolemili bireylerde periodontal tedavinin hastalığın metabolik kontrolüne etkisini değerlendirmektir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Kurgusu

Araştırmanın materyalini Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye Ünitesi polikliniğine başvuran, yaşları 36-66 arasında değişen 31 kadın ve 19 erkek, toplam 50 hiperkolesterolemi hastası oluşturmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen bireylerde yaş ve cinsiyet sınırlaması yapılmaksızın aşağıdaki dahil edilme kriterleri göz önünde bulundurulmuştur;

- Başka herhangi bir sistemik hastalığın bulunmaması
- Plazma trigliserid değerinin 200 mg/dl' den düşük olması
- LDL değerinin 130 mg/dl' den yüksek olması
- HDL değerinin 35 mg/dl' den yüksek olması
- Açlık plazma glukoz değerinin 126 mg/dl' den düşük olması (Açlık plazma glukoz değeri 110-126 mg/dl olan hastalarda O-GTT (oral glukoz tolerans testi) ile diabetes mellitus veya bozulmuş glukoz toleransı olmadığı saptanması)
- Son 3 ay içinde lipid düşürücü ilaç tedavisi almamış olması
- Son 3 ay içinde antibiyotik kullanılmamış olması
- Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş olması
- Periodontal muayenede en az 3 bölgede 4mm veya daha fazla cep derinliği bulunması.

Bu kriterlere uyan 50 birey çalışmaya başlamadan önce bilgilendirilmiş hasta onam formunu okuyup imzalamıştır. Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Araştırmanın başında, bireyler rastgele iki gruba ayrılarak, tedavi ve kontrol grupları oluşturulmuştur. Araştırmamız boyunca, metabolik kontrol ile ilgili sonuçları etkileyeceği için, bireylerin metabolik kontrol için önerilen günlük aktivite ve beslenme biçimlerine müdahale edilmemesi öngörülmüştür. Ancak kötü metabolik kontrollü bireyleri araştırma periyodu boyunca metabolik tedavilerine müdahale etmeden bırakmak etik olmayacağı için araştırma popülasyonumuz plazma trigliserid seviyesi 200 mg/dl' den düşük, HDL seviyesi 35 mg/dl' den yüksek olan, iyi ve orta metabolik kontrollü bireylerden seçilmiştir.

Her iki gruptaki bireylerin değerlendirilmesinde;

- bireylerin kişisel bilgileri
- hiperkolesterolemi tanı yaşı
- hiperkolesterolemiden başka sistemik bir hastalıkları bulunup bulunmadığı
- sigara ile ilgili hikayesi
- alkolle ilgili hikayesi
- fırçalama alışkanlıkları
- protez kullanıp kullanmadıkları
- ailesel tıbbi ve dental hikayeleri
- daha önce periodontal tedavi görüp görmedikleri hakkındaki bilgileri içeren formlar kullanılmıştır.

Metabolik değerlendirme

Çalışmanın başlangıcında ve 3. ayında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Erişkin Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye Ünitesi polikliniğindeki rutin kontroller sırasında elde edilen veriler metabolik değerlendirme için kullanılmıştır.

Değerlendirilen veriler;

- Trigliserid
- Total kolesterol
- LDL
- HDL
- VLDL
- Açlık plazma glukozu
- CRP

Metabolik parametrelerin tetkikleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Erişkin Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı' nda yapılmıştır. Trigliserid, total kolesterol, LDL, HDL, VLDL ve açlık plazma glukozu; enzimatik yöntem kullanılarak, CRP; nefalometrik yöntem kullanılarak değerlendirilmiştir.

Periodontal değerlendirme

Periodontal değerlendirme için rutin klinik muayene araçları ve Williams periodontal sondu kullanılmıştır. Bireylerin ağızlarında mevcut olan tüm dişler değerlendirmeye alınarak, her dişin mesial, distal, bukkal ve lingual yüzeylerinde aşağıdaki ölçümler yapılmıştır;

- Plak indeksi (Pİ) (Silness ve L e 1967)
- Gingival indeks (Gİ) (L e ve Silness 1963)
- Cep derinliği (CD)
- Ataçman seviyesi (AS)
- Sondlamada kanama varlığı (SK)

Klinik ölçümlerdeki standardizasyon için çalışma başlangıcında her bireyden alçı modeller elde edilerek, bu modeller üzerinde akrilik stentler hazırlanmıştır.

Tedavi grubundaki bireylerin ilk muayenelerini takiben, ümitsiz dişleri çekilmiş ve iyileşmenin ardından başlangıç periodontal kayıtları alınarak periodontal tedavilerine başlanmıştır. Supragingival diştaşı temizliği, polisaj işlemi ve oral hijyen eğitimini içeren periodontal tedaviyi takiben birer hafta aralıklarla her seansta tek yarım çeneye lokal anestezi altında kök yüzeyi düzeltmesi işlemi yapılmıştır.

Cerrahi olmayan periodontal tedaviden 1 ay sonra tedavi grubundaki bireylere tekrar periodontal değerlendirme yapılarak cerrahi periodontal tedavi gereksinimi değerlendirilmiş ve 2 hastada 2 yarım çeneye, 3 hastada 1 yarım çeneye periodontal flep operasyonu uygulanmıştır.

Tedaviyi takiben 3 ay sonra, son periodontal değerlendirmeler yapılmış, kontrol grubundaki bireylerin başlangıç klinik ölçümleri alınarak, ağız hijyen motivasyonu ve periodontal tedavi yapılmaksızın 3 ay sonra 2. klinik değerlendirmeleri yapılmıştır.

2.2. Veri Analiz Yöntemleri

Çalışma sırasında elde edilen tüm periodontal klinik ve laboratuvar verileri ve hesaplanan değerlerin analizi, bilgisayar ortamında SPSS for Windows 10.0 istatistiksel analiz programı kullanılarak yapılmıştır.

Araştırmaya katılan her bireyden başlangıç ve 3. ay için, dişler üzerinde altı yüzeyden alınan Pİ, Gİ, CD ve AS değerlerinin ortalamaları hesaplanmıştır. SK indeksi başlangıç ve 3. ay için ayrı ayrı % olarak hesaplanmıştır.

1. Gruplar arasındaki yaş, cinsiyet, sistemik durum, hiperkolesterolemi tanı yaşı, hiperkolesterolemi kontrolü, fırçalama alışkanlığı, eksik diş sayısı ve protez kullanımı açısından farklılıklar student's t testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.
2. Üçüncü ayda elde edilen Pİ, Gİ, CD, AS ve SK değerlerinin başlangıca göre değişimleri her iki grup için ayrı ayrı Wilcoxon Signed Ranks Test kullanılarak hesaplanmıştır.
3. Tedavi ve kontrol grupları arasında, periodontal klinik parametrelerdeki başlangıç ve 3. ay arasındaki değişim açısından farklılık olup olmadığı Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.
4. Trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, VLDL, açlık kan şekeri ve CRP değerlerinin 3. ayda başlangıca göre değişimleri tedavi ve kontrol grupları için ayrı ayrı Wilcoxon Signed Ranks Test kullanılarak hesaplanmıştır.
5. Grupların total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, VLDL, açlık kan şekeri ve CRP değerlerinin 3. ayda başlangıca göre değişimleri açısından farklılıkları Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır.
6. Tedavi ve kontrol gruplarında total kolesterol ve LDL ile SK' nın 3. ayda başlangıca göre değişimleri arasında korelasyon olup olmadığı Pearson' un korelasyon katsayısı kullanılarak değerlendirilmiştir.

3. BULGULAR

Tedavi ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, hiperkolesterolemi süresi, fırçalama sıklığı, sigara kullanımı, protez kullanımı ve eksik diş sayısı ile ilgili özellikleri Çizelge 3.1' de gösterilmiştir.

Tedavi ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, sistemik durum gibi genel özellikler açısından önemli bir farklılığa rastlanmadı. Tedavi grubunun yaş ortalaması $48,92 \pm 5,61$ iken kontrol grubunun yaş ortalaması $51,76 \pm 7,61$ ' dir. Tedavi grubunun % 60' ını kadınlar ve % 40' ını erkekler oluştururken, kontrol grubunun % 64' ünü kadınlar ve % 36' sını erkekler oluşturmaktadır. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Tedavi grubunda hiperlipidemi tanı yaşı ortalaması $5,52 \pm 2,64$ iken, kontrol grubunda $4,80 \pm 2,66$ ' dır. Gruplar arasında hiperlipidemi süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0,05$).

Fırçalama sıklığı açısından, başlangıçta gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Günde içilen sigara sayısı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Protez kullanımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Tedavi grubunda 1 kişi hareketli bölümlü protez (hrk), 11 kişi sabit protez (sbt), 4 kişi kombine protez (komb) kullanmaktadır. 9 kişi ise protez kullanmamaktadır.

Kontrol grubunda 1 kişi hareketli bölümlü protez, 11 kişi sabit protez kullanmaktadır. 13 kişi ise protez kullanmamaktadır.

İki grup arasında diş eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Tedavi grubunda eksik diş sayısı (Eds) ortalaması $12,04 \pm 7,13$, kontrol grubunda $9,8 \pm 4,18$ dir.

Çizelge 3.1. Araştırmaya katılan bireylerin özellikleri

Grup	Yaş	Cinsiyet	Hiperlipidemi Süresi	Fırçalama	Sigara	Protez	Eds
	(ort)	(%)	Tanı yaşı (ort)	(%)	(n)	(n)	(ort)
Tedavi N=25	48,92 \pm 5,61	K % 60 E % 40	5,52 \pm 2,64	0 % 4 1 % 64 2 % 24 3 % 8	3	Sbt. 11 Hrk. 1 Kmb.4	12,04 \pm 7,13
Kontrol N=25	51,76 \pm 7,61	K % 64 E % 36	4,80 \pm 2,66	0 % 12 1 % 72 2 % 16 3 % 0	4	Sbt. 11 Hrk. 1 Kmb.0	9,8 \pm 4,18

3.1. Periodontal Parametreler

Tedavi ve kontrol gruplarına ait periodontal parametrelerin başlangıç ve 3. ay ortalamaları ile bu dönemdeki değişimleri Çizelge 3.2.' de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2. Grupların başlangıç ve 3. ay periodontal parametrelerinin ortalamaları

Periodontal parametreler	TEDAVİ GRUBU			KONTROL GRUBU		
	0	3.AY	Ω	0	3.AY	Ω
	(ORT \pm SD)	(ORT \pm SD)		(ORT \pm SD)	(ORT \pm SD)	
Pi	1,87 \pm 0,41	0,99 \pm 0,46	-0,88 * †	1,82 \pm 0,52	1,69 \pm 0,57	-0,13
Gi	1,39 \pm 0,25	0,97 \pm 0,42	-0,42 * ^w	1,53 \pm 0,37	1,31 \pm 0,30	-0,22 †
SK (%)	0,62 \pm 0,20	0,36 \pm 0,22	-0,26 * †	0,62 \pm 0,18	0,56 \pm 0,24	-0,06
CD	3,38 \pm 0,90	2,55 \pm 0,52	-0,83 * †	2,95 \pm 0,77	2,99 \pm 0,66	0,04
AS	2,65 \pm 0,94	2,36 \pm 0,79	-0,29 *	2,37 \pm 0,62	2,39 \pm 0,59	0,02

(Ω): başlangıç ile 3. ay arasındaki değişim

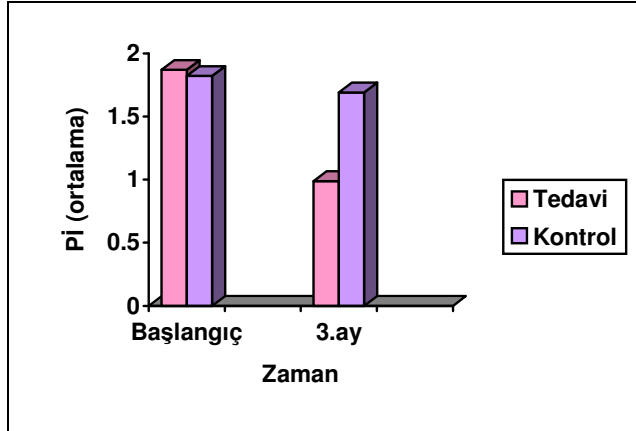
(p): başlangıç ile 3. ay arasındaki değişimin grup içi anlamlılığı $p<0,001$

(p[†]): başlangıç ile 3. ay arasındaki değişimin grup içi anlamlılığı $p<0,01$

(p[†]): başlangıç ile 3. ay arasındaki değişimin gruplar arası anlamlılığı $p<0,001$

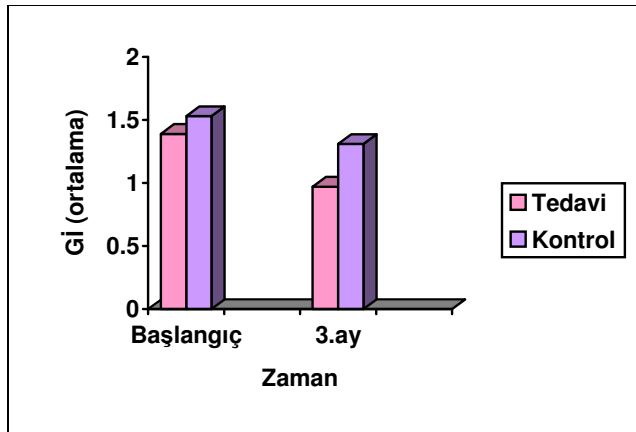
(p^w): başlangıç ile 3. ay arasındaki değişimin gruplararası anlamlılığı ($p<0,01$)

Tedavi grubunda Pİ ortalaması 3. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak önemli azalma göstermiştir ($p<0,001$). Kontrol grubunda ise Pİ ortalamasında 3.ayda azalma gözlenmekle birlikte bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p> 0,05$). Tedavi grubunda Pİ ortalaması kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak önemli düşüş göstermiştir ($p<0,001$).



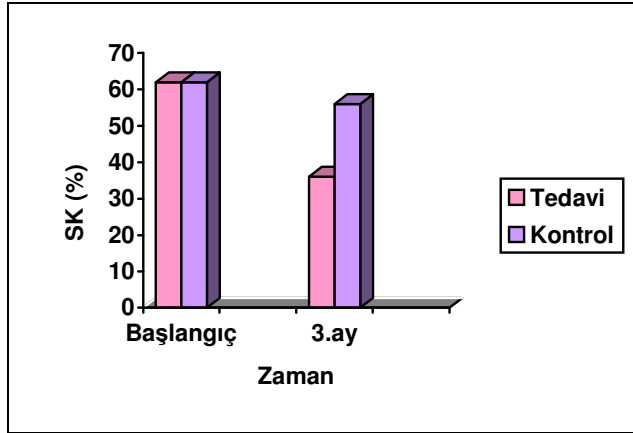
Şekil 3.1. Tedavi ve kontrol gruplarının ortalama Pİ değerleri

Gİ açısından değerlendirildiğinde tedavi ve kontrol gruplarında Gİ ortalamaları 3. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir (tedavi grubu için $p<0,001$ ve kontrol grubu için $p<0,01$). Gruplar arasındaki değişim açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,01$). Tedavi ve kontrol gruplarının Gİ değişimleri Şekil 3.2.' de gösterilmiştir.



Şekil 3.2. Tedavi ve kontrol gruplarının ortalama Gİ değerleri

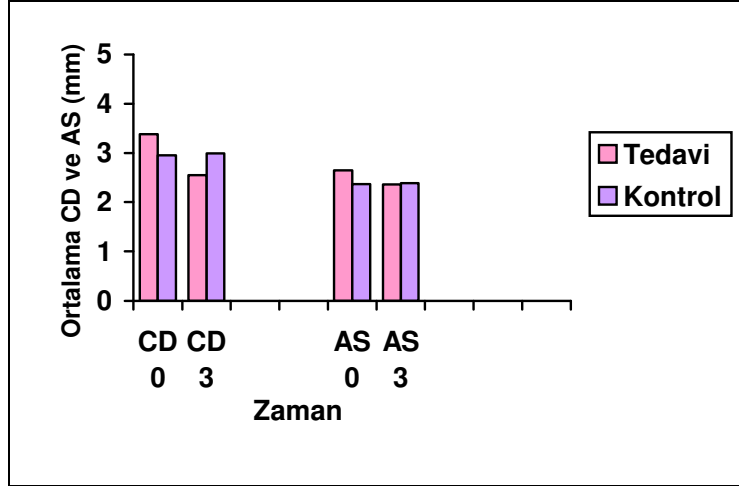
Tedavi grubunda SK %' si 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermiştir ($p < 0,001$). Kontrol grubunda BOP' ta gözlenen düşüş ise istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$). İki grup arasında SK (%) değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,001$). Tedavi ve kontrol gruplarının SK (%) değişimleri Şekil 3.3.' de gösterilmiştir.



Şekil 3.3. Tedavi ve kontrol gruplarının SK (%) ortalamaları

CD ortalaması araştırma periyodu sonunda tedavi grubunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p < 0,001$), kontrol grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış göstermiştir ($p > 0,05$). Gruplar arasındaki değişim açısından tedavi grubundaki CD azalması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).

Tedavi grubunda AS' inde 3. ayda görülen azalma başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Kontrol grubunda ise 3. ayda AS değişimi açısından istatistiksel farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Gruplar arasındaki AS değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$). Tedavi ve kontrol gruplarının CD ve AS değişimleri Şekil 3.4.' de gösterilmiştir.



Şekil 3.4. Gruplardaki Cep Derinliği (CD) ve ataçman seviyesi (AS) ortalamalarının zamana göre değişimi

3.2. Metabolik Parametreler

Tedavi ve kontrol gruplarına ait metabolik parametrelerin ve CRP' in başlangıç ve 3. ay ortalamaları ve bu dönem içindeki değişimleri Çizelge 3.3, Çizelge 3.4.' de gösterilmiştir.

Çizelge 3.3. Tedavi grubunun başlangıç ve 3.ay metabolik değerleri ortalamaları

Metabolik parametreler	N	Başlangıç	3.ay	Ω (Değişim)	P*	P†
		ORT ±SD	ORT ±SD			
Trigliserid mg/dl	25	181,28 ±91,79	181,28 ±141,89	0	0,545	0,177
Total kolesterol mg/dl	25	244,88 ±21,22	213,60 ±32,59	-31,28	0,000*	0,008†
LDL mg/dl	25	155,22 ±19,02	115,80 ±37,07	-39,42	0,000*	0,000†
HDL mg/dl	25	53,40 ±10,04	52,74 ±11,91	-0,66	0,631	0,160
VLDL mg/dl	25	36,25 ±18,35	37,05 ±29,08	+0,80	0,946	0,691
CRP mg/dl	21	0,43 ±0,40	0,49 ±0,44	+0,06	0,041°	0,88
Açlık plazma glukoza mg/dl	19	94,09 ±8,97	92,71 ±7,30	-1,38	0,448	0,294

(p*): başlangıca göre 3. ay değerlerinin grup içi anlamlılığı (p<0,001)

(p†): başlangıca göre 3. ay değerlerinin gruplar arası anlamlılığı (p<0,01 ve p<0,001)

(p°): başlangıca göre 3. ay değerlerinin grup içi anlamlılığı (p<0,05)

(Ω): başlangıç ve 3. ay ortalamaları arasındaki değişim

Çizelge 3.4. Kontrol grubunun başlangıç ve 3. ay metabolik değerleri ortalamaları

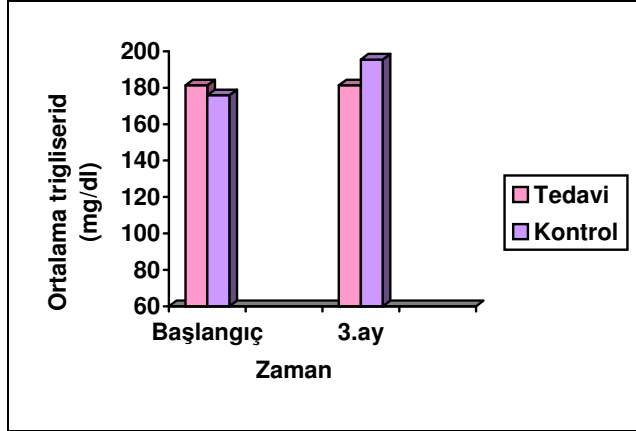
KONTROL GRUBU	Metabolik parametreler	N	Başlangıç	3.ay	Ω (Değişim)	P
			ORT ±SD	ORT ±SD		
	Trigliserid mg/dl	25	175,88 ±54,03	195,48 ±73,82	-19,60	0,049 *
	Total kolesterol mg/dl	25	237,28 ±24,20	227,88 ±30,37	-9,40	0,178
	LDL mg/dl	25	146,63 ±14,82	142,95 ±19,93	-3,68	0,489
	HDL mg/dl	25	53,86 ±11,21	50,62 ±9,90	-3,24	0,020
	VLDL mg/dl	25	36,77 ±12,07	38,29 ±14,55	+1,52	0,609
	CRP	19	0,66 ±1,04	0,52 ±0,60	-0,14	0,397
	Açlık plazma glukozu mg/dl	23	94,45 ±10,26	95,66 ±8,69	+1,21	0,639

(p*): başlangıca göre 3. ay değerlerinin grup içi anlamlılığı (p<0,05)

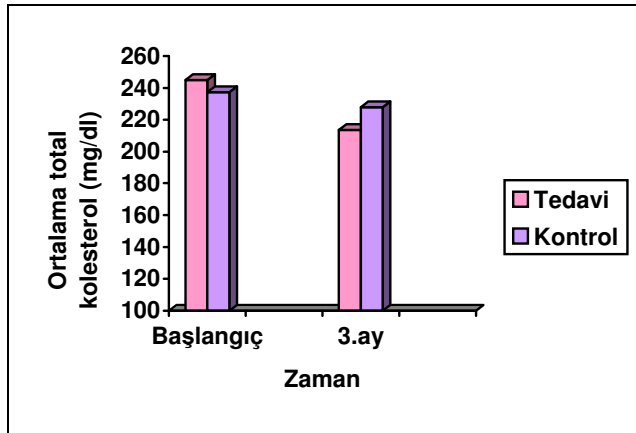
Tedavi grubunda trigliserid değerleri 3. ayda değişiklik göstermezken, kontrol grubunda, 3. ayda başlangıca oranla istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir (p<0,05) (Çizelge 3.3. ve 3.4.). İki grup arasında trigliserid seviyeleri değişimi açısından istatistiksel olarak önemli farklılık bulunamamıştır (p>0,05) (Çizelge 3.3.).

Total kolesterol ve LDL değerleri ise tedavi grubundaki bireylerde 3. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterirken (p<0,001), kontrol grubunda total kolesterol ve LDL değerlerinde gözlenen azalmalar istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05) (Çizelge 3.3. ve 3.4.). İki grup arasında total kolesterol ve LDL seviyelerindeki değişim açısından istatistiksel olarak önemli farklılıklar bulunmuştur (sırasıyla p<0,01 ve p<0,001) (Çizelge 3.3.).

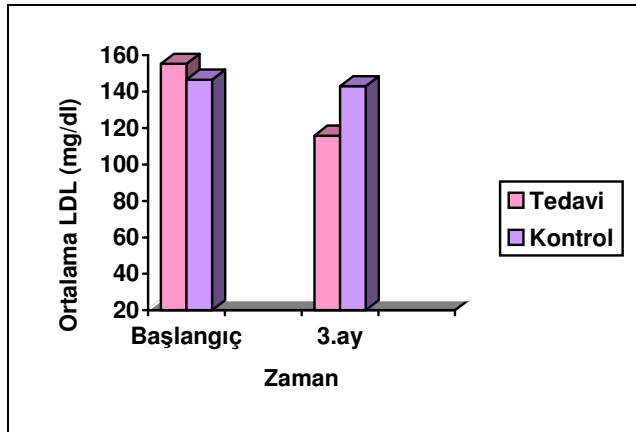
Tedavi ve kontrol gruplarının başlangıç ve 3.ay trigliserid, total kolesterol ve LDL değerlerinin ortalamaları ve bu döneme ait değişimleri Şekil 3.5, Şekil 3.6, Şekil 3.7.' de gösterilmiştir.



Şekil 3.5. Tedavi ve kontrol gruplarının ortalama trigliserid değerleri



Şekil 3.6. Tedavi ve kontrol gruplarının ortalama total kolesterol değerleri



Şekil 3.7. Tedavi ve kontrol gruplarının ortalama LDL değerleri

Tedavi ve kontrol gruplarında HDL ortalaması 3. ayda başlangıca göre düşüş göstermiştir. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$) (Çizelge 3.3. ve 3.4.). Gruplar arasındaki değişim açısından da iki grup

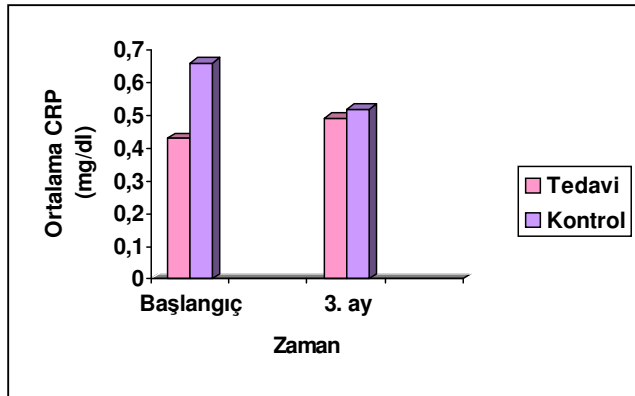
arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Çizelge 3.3.).

VLDL açısından değerlendirildiğinde tedavi ve kontrol gruplarında 3. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan artışlar izlenmiştir. ($P>0,05$) (Çizelge 3.3. ve 3.4.). İki grup arasında VLDL değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Çizelge 3.3.).

Açlık plazma glukozu tedavi grubunda 3. ayda başlangıca göre azalma gösterirken, kontrol grubunda artış göstermiştir. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Çizelge 3.3. ve 3.4.). Gruplar arasındaki değişim açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.3.).

Tedavi grubunda CRP ortalaması, 3.ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir ($p<0,05$) (Çizelge 3.3.). Kontrol grubunda ise 3. ayda CRP ortalamasında gözlenen azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Çizelge 3.4.). İki grup arasında CRP değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Çizelge 3.3.).

Tedavi ve kontrol gruplarının başlangıç ve 3. ay CRP değerlerinin ortalamaları ve bu döneme ait değişimleri Şekil 3.8.' de gösterilmiştir.



Şekil. 3. 8. Tedavi ve kontrol gruplarının ortalama CRP değerleri

4. TARTIŞMA

Periodontal hastalıklar diş yüzeyineki Gr (-) ve Gr (+) bakterilere karşı cevap olarak oluşan kronik inflamatuvar hastalıklardır (Beck ve Offenbacher, 2001). Erişkin populasyonunun yaklaşık % 35' i orta veya hafif periodontal hastalık belirtileri gösterirken (Hugoson ve ark., 1998), % 10-15' i hastalığın şiddetli formlarından etkilenmektedir (Papapanos, 1996).

LPS' ler ve diğer mikrobiyal ürünler gingival dokulara geçerek diş ataçman aparatının kaybına, diş kaybına ve şiddetli durumlarda dişsizliğe neden olan proinflamatuvar sitokin seviyelerinin artışı ile sonuçlanan doku yıkıcı inflamasyonu başlatmakta ve sürdürmektedirler. (Socransky ve Haffajee, 1992; Liljenberg ve ark.,1994; Offenbacher, 1996).

İnfeksiyonun periodonsiyumdan derin dokulara direkt olarak yayılması, periodontal ya da oral bakterilerin sistemik dolaşıma penetre olması ya da TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin periodonsiyumdan dolaşıma geçmesi gibi mekanizmaların periodontal hastalık ve sistemik hastalık ilişkisinde rol oynadığı düşünölmektedir (Paquette, 2002).

Son yıllardaki araştırmalar gingival inflamasyonla ilişkili serum inflamatuvar mediyatörlerdeki artışa bağlı olarak periodontal hastalıkların bazı sistemik hastalıkların etyolojisindeki rolünü vurgulamaktadır. Periodontal hastalığın solunum yolu hastalıklarının, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi gebelik sonuçlarının (Offenbacher ve ark., 1996; Kürklü, 2003), diyabetin (Grossi ve Genco, 1998), serebrovasküler ve KVH' ların (Mattila ve ark., 1989; Syrjanen ve ark., 1989; Beck ve ark., 1996), etyolojisindeki rolü pek çok çalışmada gösterilmiştir.

Dünya çapındaki ölümlerin % 20' sinden sorumlu olan KVH' ların yarısının ateroskleroz komplikasyonlarına bağlı olarak geliştiği belirtilmektedir. Ateroskleroz da oldukça yaygın bir hastalık olup yaşamın erken dönemlerinde başlamakta ancak hastalığın ilerleyişi yavaş olduğundan klinik semptomlar genellikle 40 yaşından önce nadir gözlenmektedir. Ateroskleroz ile ilişkili olduğu bilinen hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara kullanımı gibi klasik risk faktörlerinin KVH vakalarının insidansındaki değişkenliğe % 50 oranında etki sağladığı gösterilmiştir (Joseph ve Muhlestein, 2000).

Yüksek serum kolesterol seviyeleri, hareketsiz bir yaşam tarzı ve sigara gibi risk faktörlerinin KVH' ların tüm klinik ve epidemiyolojik yönlerini açıklayamaması KVH ile ateroskleroz ilişkisinde ek bir etyolojik faktör olarak infeksiyonun rolünü vurgulamaktadır. Kronik bir infeksiyon olarak periodontal hastalık infeksiyonla ilişkili mediyatörler, beyaz kan hücrelerinin ve trombositlerinin hiperaktivitesi ile ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilmektedir (Ellis 1997; Beck ve ark., 1998; Herzberg ve Meyer, 1998).

Çok sayıda vaka kontrol ve kohort çalışması periodontal hastalıklı bireylerin normal periodonsiyumlu bireylere oranla artmış KVH riskine sahip olduğunu göstermektedir (Mattila ve ark., 1989b; DeStefano ve ark., 1993; Grau ve ark., 1997; Beck ve ark., 1998; Joshipura ve ark., 1998; Kinane 1998; Loesche ve Lopatin, 1998). Bununla birlikte bu iki hastalık arasındaki ilişkinin sebebe dayalı ve olası mekanizmaları tartışmalıdır. Periodontal hastalık için risk altında olan bireylerde rol oynayan faktörlerin KVH için risk altında olanlarda da rol alması periodontal hastalığın ve KVH' ın sigara, diyabet, yaşlanma, cinsiyet ve sosyoekonomik faktörler gibi genel risk faktörlerini paylaşabildiğini göstermektedir (De Stefano ve ark., 1993; Joshipura ve ark., 1996; Beck ve ark., 1998).

Hiperkolesterolemi ve özellikle LDL kolesterol seviyelerindeki artış, hipertrigliseridemi ve diyabet KVH' ın major risk faktörlerini oluştururken HDL

kolesterol seviyelerindeki artış düşük KVH riski ile ilişkilidir (Grundy, 1998). KVH riskinin artması ile ilişkili olan *Chlamydia pneumoniae* ve *Helicobacter pylori*' nin etken olduğu infeksiyonlarda, plazma kolesterol ve trigliserid seviyelerinin yükselmesi (Ellis, 1997; Laurila ve ark., 1997; Laurila ve ark., 1999), periodontitis dahil kronik infeksiyonların ateroskleroz gelişimini arttıracak yolda, lipid metabolizmasını değiştirebileceği hipotezini desteklemektedir.

İmmün hücre fenotipinde serum lipidlerine bağlı olarak oluşan değişiklikler ile serum proinflamatuvar sitokin düzeylerinde periodontal hastalığa bağlı meydana gelen artış hiperlipidemi ve periodontal hastalık arasındaki çift yönlü ilişkiyi açıklayabilecek kanıtlar sağlamaktadır (Cutler ve ark., 1999; Iacopino ve Cutler, 2000).

Esas olarak fosfolipidlerden oluşan hücre plazma membran kompozisyonu yediklerimizin tipini ve miktarını yansıtırken, hücre plazma membranı üzerine direkt etki gösterebilen esansiyel beslenme faktörlerinin immün cevabı modifiye edebildiği gösterilmiştir. Linolenik asitden derive N-3 yağ asitleri, linoleik asitden derive N-6 yağ asitleri gibi esansiyel lipidler ve oleik asit (monoansature yağ asidi) den derive N-9 seriler gibi esansiyel olmayan lipidlerin immünmodulasyonda önemli rol oynadığı belirtilirken, balık yağları gibi N-3 poliansature yağ asitlerinin genellikle immün / inflamatuvar cevabı daha az modüle ettiği bildirilmektedir (De Pablo ve De Ciefuegos 2000). Soğuk su balığı ile beslenen eskimolarda, inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların daha düşük insidans göstermesi ve romatoid artritli hastalarda N-3 çok doymamış yağ asitleri veya zeytinyağı kullanımının artrit semptomlarını azalttığına gösterilmesi bu bulguyu desteklemektedir.

Uhlinger ve arkadaşları (1991), kızarmış yumurta, domuz eti ve patates içerikli tipik Amerikan kahvaltısının veya dondurma gibi doymuş yağdan zengin besinlerin PMNL' lerde fonksiyonel bozukluklara sebep olduğunu

bildirmişlerdir. Fonksiyonel fagositler olarak bilinen PMNL'lerin infekte dokulardaki bakterilerin öldürülmesinde ve PMNL fonksiyon veya sayısının bozulduğu akut ve şiddetli periodontitisli bireylerde, periodontal infeksiyona karşı erken cevaptaki koruyucu rolü de düşünüldüğünde diyet lipidlerinin periodontal hastalık patogenezindeki rolü önem kazanmaktadır. Endotoksin veya diyet lipidlerini içeren aktive edici ajanlar ile fonksiyonel bozukluk gösteren PMNL'lerin periodontitis dahil (Cutler ve ark., 1993; Cutler ve ark., 1995), ateroskleroz (Cathcart, Morel ve Chisolm, 1985), kanser (Harris, 1987), erişkin solunum bozukluğu ve inflamatuvar barsak hastalığı (Babior, 1984) gibi pekçok hastalıkla ilişkili olabileceği rapor edilmektedir.

Hiperkolesterolemili hastalarda, mononükleer kan hücrelerinin sayı ve fonksiyon bakımından sağlıklı kontrol grubuna göre önemli artış gösterdiği belirtilmektedir (Krause ve ark. 1993). Kan granülositlerinin adhezyon, fagositoz, spontanöz migrasyon gibi fonksiyonlarının hiperaktivitesi ile ilişkili olarak reaktif oksijen türlerindeki artış erişkinlerdeki şiddetli periodontitisin patogenetik bir faktörü olabilmektedir (Krause ve ark. 1990).

Hızlı ilerleyen periodontitisli (n=13), kronik periodontitisli (n=16) ve oral sağlıklı (n=13) bireylerin dahil edildiği bir çalışmada, hızlı ilerleyen ve kronik periodontitisli gruplarda reaktif oksijen türlerinin üretiminde kontrol grubuna göre önemli artış gösterilirken, serum trigliserid seviyelerinin deney gruplarında farklılık göstermediği, serum kolesterol seviyelerinin ise progresif periodontitisli bireylerde kontrol grubuna göre önemli artış gösterdiği bildirilmiştir (Pohl ve ark., 1992).

Maglakelidze ve arkadaşları (2005), deneysel hiperkolesterolemi, deneysel gingivitis ve kontrol gruplarından oluşan hayvan modelinde, aterojenik diyetle beslenen grupta, endotel hücreleri ve subendotelyal alanda hasar ve bazal membran permeabilitesinde önemli artış bildirirken, hiperkolesterolemi ile

ilişkili periodontal problem oluşumunda damar duvarına komşu plazmosit ve lenfositlerin rolünü vurgulamışlardır.

Kardiyolipidlerin insan monosit / makrofajlarının gen ekspresyonu üzerine etkilerinin invitro olarak değerlendirildiği bir çalışmada, inflamatuvar / reperatif fenotipte ve sitokin / büyüme faktörü salınımında önemli değişimler gösterilmiştir. Doxey, Cutler ve Iacopino (1998), streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik ratlarda, *P. gingivalis* ile oluşan alveoler kemik kaybının sağlıklı kontrollere oranla önemli derecede artış gösterdiğini ve periodontitise bağlı PDGF ve IL-1 β artışının diyabet ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Aynı modelde hiperlipidemi ve hipergliseminin potansiyel rolünü değerlendirmek üzere, bir grup ratta streptozotosin ile diyabet indüklenirken, bir başka grubun yağdan zengin diyet aldığı, bir diğer gruba ise lipid düşürücü fenofibratin uygulandığı bir diğer çalışmada, hiperglisemiden farklı olarak hiperlipidemisinin monosit / makrofaj fenotipi ve sitokin / büyüme faktörü modülasyonunda etkili olduğu ve periodontal enfeksiyona karşı normal mukozal rezistansın bozulmasında kritik bir faktör olabildiği gösterilmiştir. (Doxey ve ark., 1998).

Cutler ve arkadaşları (1999a), tip 2 diyabeti olan ve diyabeti olmayan bireylerin dahil edildiği ve tip 2 diyabetikleri glikolize hemoglobin (HbA_{1c}) seviyelerine göre iyi (% HbA_{1c} ≤ 7,6) ve kötü metabolik kontrollü (% HbA_{1c} ≥ 8,6) bireyler olarak gruplandırdıkları bir çalışmada, tip 2 diyabetiklerde metabolik kontroldeki azalmanın özellikle gingivitis hastalarında olmak üzere serum trigliserid seviyelerinde ve Gİ değerlerinde artışa neden olduğunu bildirmişlerdir.

Periodontal enfeksiyon adipoz doku ve karaciğerden lipid mobilizasyonunu arttıran inflamatuvar sitokinlerin artışına neden olabilmektedir. Periodontitisin metabolizma üzerindeki etkisi, tip 2 diyabetiklerde periodontal tedavinin metabolik kontrol üzerine olumlu etkilerinin gösterilmesiyle desteklenmiştir

(Grossi ve ark., 1997; Kıran ve ark., 2005). Üstelik periodontitis karaciğerden yağ mobilize eden ve hiperlipidemi ile sonuçlanan sitokinlerin salımını stimüle edebilen periyodik ve asemptomatik bakteriyemi kaynağı olabilmektedir. Bu görüşler diğer bakteriyel infeksiyonlar ve hiperlipidemi arasındaki ilişkiyi gösteren literatür ile desteklenmektedir (Ellis, 1997; Laurila ve ark., 1997; Laurila ve ark., 1999; Joseph ve Muhlestein, 2000).

Cutler ve Iacopino (2003), sistemik ve gingival olarak sağlıklı (n=12), periodontitisli (n=12), diyabetli (n=12) ve diyabetli ve periodontitisli (n=12) gruplardan oluşan bir hayvan çalışmasında, serum glukoz ve trigliserid seviyelerini değerlendirmişlerdir. Bu hayvan modelinde periodontitisli grupta ortalama serum trigliserid değeri $79,8 \pm 6,5$ iken kontrol grubunda bu değer $23,6 \pm 3,4$ olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir. Serum glukoz seviyeleri açısından değerlendirildiğinde ise periodontitis ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık gösterilmemiştir (sırasıyla $126 \pm 10,2$ ve $125 \pm 11,3$). Aynı modelde diyabet, trigliserid ve glukoz seviyelerinde sırasıyla 162 ± 19 ve 357 ± 40 olmak üzere anlamlı artışlara neden olmakla birlikte trigliserid ve glukoz değerlerindeki en büyük artış diyabetli ve periodontitisli grupta bildirilmiştir (sırasıyla $199,3 \pm 20$ ve $426,5 \pm 38$). Periodontitisin serum-lipid seviyelerini değiştirebilmesi, Ebersole ve arkadaşları (1999)'nın ligatürle indüklenmiş periodontitisten oluşan maymun modeli ile de desteklenmektedir.

KVH' taki erken aterosklerotik lezyonların gelişiminde arter duvarındaki lokal inflamasyon ve plazma lipoprotein metabolizması kadar sistemik inflamatuvar reaksiyonların rolü de düşünülmektedir. Son yıllarda periodontal patojenler erken aterosklerotik lezyonlarda tespit edilirken, periodontitisin endotoksemi ve sistemik inflamatuvar reaksiyonlarla ilişkili olarak CRP gibi akut faz reaktanlarında artışa neden olduğu gösterilmiştir. (Ebersole ve ark., 1999; Wakai ve ark., 1999; Loos ve ark., 2000; Wu ve ark., 2000a)

Joshiyura ve arkadaşları (2004), periodontal hastalık, diş kaybı ve KVH ile ilişkili göstergeleri değerlendirmeye yönelik olarak Sağlık Profesyonelleri Takip Çalışması (Health Professionals Follow-up Study) (HPFS)' nin bir bölümü olarak gerçekleştirilen ve yaşları 47-80 arasında değişen 468 erkeğin değerlendirildiği bir çalışmada, periodontal hastalıklı erkeklerde periodontal hastalığı bulunmayan bireylere göre plazma CRP seviyesinin % 30, LDL seviyesinin ise % 11 oranında artış gösterdiğini bildirmişlerdir.

Montebugnoli ve arkadaşları (2005), yaşları 40 ila 65 arasında değişen koroner kalp hastalıklı 18 erkekte, periodontal tedaviyi takiben üç ay sonra dental indeksler ile sistemik inflamatuvar ve hemostatik faktörlerde tedavisiz periyoda göre azalma olduğunu ve özellikle ox-LDL ve CRP düzeylerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir.

P. gingivalis' in ateroma formasyonu üzerine etkisini değerlendirmeye yönelik olarak gerçekleştirilen ve *P. gingivalis* enjekte edilen deney grubunun (n=6) kontrol grubu (n=6) ile karşılaştırıldığı bir hayvan modelinde, serum kolesterol ve trigliserid seviyeleri ile serum CRP ve amiloid A seviyelerinin *P. gingivalis* enjekte edilen grupta kontrol grubuna göre önemli artış gösterdiği belirtilirken, oral patojenlerin lipemi ve ateroma lezyon formasyonları kadar akut faz cevabını aktive etme kapasitesine sahip oldukları rapor edilmiştir (Chung ve ark., 2000).

Jain ve arkadaşları (2003), periodontitisin KVH' lar üzerindeki etkisini değerlendirmeye yönelik olarak oluşturulan ve 13 hafta boyunca kolesterolden zengin diyet alan hayvan modelinde, ligatür ile indüklenen periodontitis grubunu, periodontal durum ve aortik lipid depozisyonu açısından kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. % 5 kolesterol içeren diyet, aortik lipid akümülyasyonunu indüklerken, krestal ve proksimal kemik seviyesi ve periodontal hastalık şiddeti aortik lipid depozisyonu ile pozitif korelasyon göstermiştir. Deney ve kontrol gruplarında total kolesterol seviyeleri

başlangıçta, sırasıyla 13 ± 4 mg/dl ve 14 ± 4 mg/dl, 14 hafta sonra ise, 858 ± 418 mg/dl ve 731 ± 349 mg/dl olup, gruplar arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir.

Periodontitisin LDL' nin proaterojenik özellikleri ile ilişkili olup olmadığını belirlemek üzere gerçekleştirilen bir çalışmada, yaş ortalaması $49,3 \pm 7,08$ olan, en az 24 dişe sahip, klinik ve radyografik olarak periodontal ataçman kayıplı, sistemik olarak sağlıklı 30 periodontitisli (6' dan fazla bölgede apoksimalde 1 mm' den fazla periodontal ataçman kaybı ve radyografik olarak 3 mm' lik alveoler kemik kaybı olan) bireyde, periodontal tedavi öncesi ve sonrasında LDL izolasyonu ve karakterizasyonu yapılmıştır. Bireysel LDL preparasyonları makrofaj kültürlerine uygulanmış, makrofajlarca sitokin üretimi ve LDL alımı incelenmiştir. Başlangıçta ve periodontal tedavi sonrasında lipid profilleri, LPS ve ox-LDL konsantrasyonları ve fosfolipidlere karşı serum otoantikör seviyelerinin değerlendirildiği çalışmada, bütün hastalara mekanik periodontal tedavi uygulanırken sadece 7 hastaya mekanik tedaviye ek olarak sistemik antibiyotik uygulanmış, oral hijyen motivasyonu dışında diyet ve yaşam biçimlerine müdahale edilmemiştir. Periodontal tedavi öncesinde serum LPS konsantrasyonu ile CRP konsantrasyonu, makrofaj sitokin üretimi, LDL kolesterol esteri alımı, ox-LDL serum konsantrasyonu ve sitokin üretimi pozitif korelasyon göstermiştir. Başlangıçta serum LPS konsantrasyonu yüksek olan hastaların, periodontal tedavi sonrasında daha yüksek oranda artmış serum HDL düzeyleri gösterdikleri bildirilirken (sırasıyla $1,30 \pm 0,19$ ve $1,48 \pm 0,28$ mmol/L), serum HDL / LDL oranının da periodontal tedavi öncesine göre önemli artış gösterdiği bildirilmiştir (sırasıyla $0,31 \pm 0,01$ ve $0,34 \pm 0,10$) (Pussinen ve ark., 2004).

HDL dolaşımdaki LPS' i nötralize edici etkiye sahip olduğundan ve LDL' yi oksidasyona karşı koruduğundan tersine kolesterol transportundaki rolüne ek olarak antiaterojenik lipoprotein olarak da düşünülmektedir. Bu düşünceden hareketle Pussinen ve arkadaşları (2004), periodontitisin HDL' nin

antiaterojenik potansiyeli üzerine olan etkisini değerlendirmeye yönelik olarak gerçekleştirilen bir çalışmada yaş ortalaması $43,6 \pm 6,1$ olan sistemik olarak sağlıklı subgingival bakteriyel örneklerinde *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ve *P. gingivalis* izole edilen 30 periodontitisli bireyde periodontal tedaviyi takiben 3 ay sonra serum lipidleri ile HDL' nin makrofajlarca kolesterol alım kapasitesine etkileri, HDL kompozisyonu ve HDL metabolizmasındaki anahtar proteinleri değerlendirmişlerdir. Konvansiyonel mekanik tedaviye ek olarak 7 gün süreyle günde 2 kez 500 mg' lık metronidazol kullanımından oluşan periodontal tedavi rejimini takiben 3 ay sonra fosfolipid transfer protein (PLTP) aktivitesinde % 6,2' lik bir azalma, PLTP miktarı ve CETP aktivitesinde, serum HDL ve total kolesterol konsantrasyonlarında ise önemli artış (sırasıyla % 7,1, % 19,4, % 10,7, ve % 6,7) bildirilirken, HDL aracılıklı kolesterol alımının periodontal tedavi sonrasında öncesine oranla artış gösterdiği ve bu artışın özellikle CRP düzeylerinin düştüğü ve *Actinobacillus actinomycetemcomitans* pozitif hastalarda olduğu belirtilmiştir.

Mendall ve arkadaşları (1997), yaşları 50-69 arasında değişen 198 erkekte TNF- α ve IL-6' nın artmış trigliserid ve azalmış HDL konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin mekanizmasında, inflamasyonda HDL apolipoproteini olan Apo A-I' in yerine artmış SAA protein konsantrasyonlarının gelmesinin rol oynadığını bildirmişlerdir.

Literatürde periodontal durum ve plazma lipidleri arasındaki ilişki ile periodontal tedavinin serum lipid seviyeleri ve lipidlerin aterojenik özellikleri üzerine etkisinin değerlendirildiği epidemiyolojik ve klinik çalışmalar bulunmakla birlikte, hiperkolesterolemili bireylerde periodontal tedavinin serum lipid seviyeleri üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu bulgulardan hareketle, gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada periodontal hastalıklı hiperkolesterolemili bireylerde periodontal hastalığın hiperkolesteroleminin laboratuvar bulguları üzerine etkisinin yanısıra mevcut periodontal hastalığın tedavisinin hiperkolesteroleminin metabolik kontrolü üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Periodontal hastalıklarda, primer etyolojik ajan olarak gösterilen mikrobiyal dental plağın uzaklaştırılması periodontal tedavinin esasını oluşturmaktadır. Konvansiyonel periodontal tedavi, başlangıç veya hijyenik tedaviyi takiben diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzeltmesini içeren cerrahi olmayan periodontal tedavi ve cerrahi periodontal tedaviyi içermektedir (Ramfjord ve Ash 1979; Ramfjord ve ark., 1987).

Morrison ve arkadaşları (1980) ve Pihlström ve arkadaşları (1983), oral hijyen kontrolü ile birlikte uygulanan diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzeltmesinin sondlama cep derinliği ve klinik ataçman kazancında artış ile birlikte etkin periodontal tedavi sağladığını bildirmişlerdir. Supragingival ve subgingival dental plağın uzaklaştırılması plak ve gingival indeks skorlarını ve sondlama cep derinliğini azaltarak gingival inflamasyonun çözülmesinde (Löe ve ark., 1965; Theilade ve ark. 1966) ve periodontal hastalık şiddetinin azaltılmasında etkili olmaktadır (Axelsson ve Lindhe 1981).

Periodontal tedavinin lipid profili üzerindeki etkisini gözlemleyebilmek için, tedavi ve kontrol gruplarındaki bireylerin yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve periodontal durum açısından eşit dağılımlı olmalarına özen gösterilmiş, plazma lipid ve lipoprotein seviyelerinin etkilenmemesi amacıyla lipid metabolizmasını etkileyebilecek herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamızın başlangıcında ve 3. ayında periodontal hastalık durumu ve periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmek üzere, sondlama cep derinliği

ve bağ dokusu ataçmanı kaybının yaklaşık olarak değerlendirilmesini sağlayan ataçman seviyesi ölçümleri kaydedilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen bireylerde oral plak miktarının değerlendirilmesinde Pİ, gingival dokudaki marjinal inflamasyonun değerlendirilmesinde Gİ ve periodontal cebin yumuşak doku duvarındaki inflamasyonun göstergesi olan sondlamayı takiben 30 saniye içinde meydana gelen kanama varlığı değerlendirilmiştir. Sondlamada kanama (SK) inflamasyonun yaygınlığı ile ilişkili olup, çoğu vakada oral inflamasyonun erken bir belirtisi olabilmektedir. Derin periodontal cep varlığında birden fazla bölgede (SK) mevcudiyeti ilerleyen ataçman kaybının bir göstergesi olabilmektedir .

Periodontal tedavinin serum lipid profili üzerindeki etkinliğini değerlendirmeyi hedeflediğimiz için antilipemik ilaç önerilmiş yüksek kan lipid düzeylerine sahip bireyler çalışmamıza dahil edilmemiştir. Gerek ilaç kullanımını gerektiren daha yüksek serum lipid profiline sahip hastaların, gerekse kontrol grubunu oluşturan ve periodontal tedaviye ihtiyacı olan bireylerin uzun süre tedavisiz bırakılmasının etik sorunlar yaratabileceği düşüncesiyle çalışma popülasyonumuz orta ve iyi metabolik kontrollü bireylerden oluşturulmuş ve çalışma süresi metabolik lipid kontrolünün durumu ile ilgili bilgi veren total, HDL ve LDL kolesterol ve trigliserid tetkiklerinin rutinde tekrarlanacağı süre olan 3 ayla sınırlı tutulmuştur. Dolayısıyla çalışmamızda periodontal tedavinin hiperkolesteroleminin metabolik kontrolü üzerindeki kısa dönem etkilerini değerlendirmek mümkün olmuştur.

Periodontal tedavi uyguladığımız grupta total kolesterol ortalaması 244,88 ±21,22 mg/dl' den 213,60 ±32,59 mg/dl' e düşerek başlangıç değerine göre % 12,6' lık bir azalma göstermiştir. Periodontal tedavi uygulanmayan kontrol grubunda ise, başlangıç değerine göre % 3,3' lük bir azalma göstermiştir.

Araştırmamızda tedavi grubu LDL kolesterol ortalaması $155,22 \pm 19,02$ mg/dl' den $115,80 \pm 37,07$ mg/dl' ye düşerek başlangıç değerine göre % 24,9' luk bir azalma göstermiştir. Kontrol grubunda ise başlangıç değerine göre % 1,49' luk bir azalma gözlenmiştir. İki grup arasındaki total ve LDL kolesterol değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı ve tedavi grubu lehine farklılıklar vardır.

Total ve LDL kolesterol düzeylerinde, tedavi grubunda kontrol grubuna göre gözlenen anlamlı azalmalar, periodontal hastalığın tedavisi ile azalan lokal inflamasyonun sistemik değerlere yansımaları ile ilişkili olabilir.

HDL kolesterol açısından değerlendirildiğinde ise, tedavi ve kontrol gruplarında, 3. ayda, başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüşler izlenmiştir. Üçüncü ayda, HDL kolesterol değerinde kontrol grubunda gözlenen düşüş, tedavi grubuna oranla daha yüksektir.

Periodontal tedavi uyguladığımız grupta trigliserid ortalaması, 3. ayda başlangıca göre sabit kalmakla birlikte kontrol grubunda $175,88 \pm 54,03$ mg/dl' den $195,48 \pm 73,82$ mg/dl' ye yükselerek 3. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak önemli artış göstermiştir.

VLDL açısından değerlendirildiğinde ise tedavi ve kontrol gruplarında 3. ayda başlangıca göre istatistiksel olmayan artışlar gözlenmiştir. Ancak kontrol grubunda gözlenen % 6,34' lük artış, tedavi grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksektir. Kontrol grubunda plazma trigliserid ve VLDL seviyelerinde 3. ayda görülen artışlar kronik bir infeksiyon varlığının serum trigliserid seviyelerinde ve dolayısıyla, VLDL seviyelerinde sekonder bir artışa neden olabilmesi ile açıklanabilmektedir.

Diabetes mellitus çalışma dışı bırakma kriterlerimizden biri olmakla birlikte çalışmamızda açlık kan şekeri de değerlendirilmiştir. Tedavi ve kontrol

gruplarında patolojik plazma glukoz değerlerine rastlanmamakla birlikte, açlık kan şekeri 3. ayda başlangıca göre tedavi grubunda %1,3' lük, kontrol grubunda ise % 1,6' lık artış göstermiştir. Bu değişimler başlangıca göre ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Kötü glisemik kontrolün periodontitis için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (Nishimura ve ark., 1998; Lalla ve ark., 1998). Bununla birlikte şiddetli periodontal hastalığın glisemik kontrolü kötüleştirebileceği de gösterilmiştir. Gr (-) bakteri ile oluşan bir enfeksiyona cevap olarak üretilen TNF- α , IL-1 β , IFN γ gibi sitokinler insülin rezistansından ve dolayısıyla periodontisteki kötü glisemik kontrolden sorumlu olabilmektedir (Liu ve ark.1998). Kıran ve arkadaşları (2005), diyabetli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedaviyi takiben açlık kan şekerinde önemli azalma, diyabetli kontrol grubunda ise hafif düzeyde artış olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda periodontal tedavi uyguladığımız grupta, serum CRP ortalama değeri $0,43 \pm 0,40'$ dan $0,49 \pm 0,44'$ yükselerek 3. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir. Kontrol grubunda ise istatistiksel olmayan bir azalma gözlenmekle birlikte gruplar arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Periodontal tedavinin CRP' nin sistemik seviyelerine etkisini değerlendirmeye yönelik olarak gerçekleştirilen uzun dönem çalışmalarda periodontal enfeksiyonun tedavisini takiben, 6. hafta, 2.ve 6. aylarda serum CRP seviyelerinde azalmalar bildirilmiş olup (Mattila ve ark., 2002; D'Auito ve ark., 2004a, b, d) çalışma sonuçlarımızla uyumluluk göstermemektedir.

Boduroğlu (2005), plazma CRP düzeylerinde cerrahi olmayan periodontal tedaviyi takiben antibiyotik verilen ve antibiyotik verilmeyen gruplarda bir hafta süre ile anlamlı yükselmeler tespit etmiştir. Bu durum bakteriyemiden

ziyade periodontal tedavi sırasındaki lokal inflamatuvar cevap ile ilişkilendirilmektedir.

Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzeltmesini içeren cerrahi olmayan periodontal tedavi ağızda etkilenen bölgelerin durumuna göre birden fazla seansta tamamlanmaktadır. Bizim çalışmamızda periodontal tedaviler birer haftalık aralıklarla 4 seansta tamamlanmış ve periodontal tedaviyi takiben 3. ayda CRP düzeyleri değerlendirilmiştir. Dolayısıyla tedavi grubunda CRP düzeyinde başlangıca göre gözlenen artış, çalışma süresince bazı hastalarda CRP seviyelerinde değişime yol açabilecek durumların meydana gelmesine bağlanabilir.

CRP seviyesinin değerlendirildiği birey sayısının az olması ve 3 aylık uzun dönemde bireylerin CRP düzeylerine etki edebilecek antiinflamatuvar ajan kullanımının engellenmesinin mümkün olamaması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Periodontal parametreler açısından değerlendirildiğinde ise, çalışmamızın 3. ayında Pİ ortalamaları tedavi grubunda ve kontrol grubunda düşmüştür. Tedavi grubunda plak indeksinde gözlenen azalma, başlangıca ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır. Tedavi grubundaki bireylere başlangıçta ve tedavi seansları esnasında, oral hijyen motivasyonu yapılmıştır. Kontrol grubundaki bireylerin ise başlangıçta ve diğer seanslarda oral hijyen alışkanlıklarına müdahale edilmemiştir. Plak indeksi değerlerinde kontrol grubunda görülen azalma, bireylerin bilimsel klinik bir araştırmaya dahil olmaları ve bu konuda bilgilendirilmelerine bağlı olarak Hawthorne etkisi ile açıklanabilmektedir (Aldridge ve ark., 1995).

Çalışmamızın başlangıcında tedavi ve kontrol grupları arasında Gİ ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Tedavi grubunda 3. ayın sonunda Gİ değerleri $1,39 \pm 0,25$ '

den $0,97 \pm 0,42$ ' ye düşerek % 42' lik bir azalma göstermiştir. Tedavi grubundaki bu değişim başlangıca ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır. Kontrol grubunda da 3. ayın sonunda Gİ değerleri $1,53 \pm 0,37$ ' den $1,31 \pm 0,30$ ' a düşerek başlangıca göre % 22 oranında istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermiştir. Kontrol grubunda Gİ değerlerindeki anlamlı düşüş plağın azalmasına bağlı Hawthorne etkisi yanısıra hiperkolesteroleminin metabolik kontrolündeki kısmi düzelmeye bağlanabilir.

Çalışmamızda başlangıçta tedavi grubundaki bireylerin cep derinliği ortalaması $3,38 \pm 0,90$, kontrol grubundaki bireylerin cep derinliği ortalaması $2,95 \pm 0,77$ olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Tedavi grubunda cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulamasından 3 ay sonra CD ortalamasında $0,83$ mm' lik bir azalma olurken, kontrol grubunda $0,04$ mm' lik bir artış olduğu gözlenmiştir. Tedavi grubunda cep derinliğindeki azalma başlangıca ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır.

Hämmerle ve arkadaşları (1991), cerrahi olmayan periodontal tedaviyi takiben 3-5 ay sonra cep derinliğindeki azalmanın başlangıç cep derinliği ile ilgili olduğunu başlangıç cep derinliği 1-3 mm olan sığ ceplerde değişiklik olmamakla birlikte, 4-6 mm' lik orta derinlikteki ceplerde $1,03 \pm 1,04$ mm, 7-9 mm' lik derin ceplerde ise $2,28 \pm 1,62$ mm' lik bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Bizim bulgularımız da bu sonuçlara benzerlik göstermektedir.

Tedavi grubunun başlangıç AS ortalaması $2,65 \pm 0,94$ iken kontrol grubunun AS ortalaması $2,37 \pm 0,62$ ' dir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Tedavi grubunda cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulamasından 3 ay sonra $0,29$ mm' lik bir ataçman kazancı olurken kontrol grubunda $0,02$ mm' lik bir ataçman kaybı olduğu görülmüştür. Tedavi

grubundaki 3. aydaki değişim başlangıca göre anlamlı olmakla birlikte iki grup arasında AS değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

1-3 mm' lik sığ ceplerde sondlama ataçman seviyesinin cerrahi olmayan periodontal tedaviyi takiben 3-5 ay sonra değişiklik göstermediği, 4-6 mm' lik orta derinlikteki ceplerde klinik ataçman kazancının 0,69 mm ve 7-9 mm' lik derin ceplerde ise bu kazancın 1,51 mm olduğu belirtilmektedir (Hämmerle ve ark., 1991). Kaldahl ve arkadaşları (1998), 1-4 mm derinlikteki ceplerde cerrahi olmayan periodontal tedaviyi takiben 3 ay sonra 0,29 mm' lik ataçman kazancı olduğunu bildirmişlerdir. AS açısından bulgularımız bu sonuçlarla uyumluluk göstermektedir.

Araştırmamızda tedavi grubundaki bireylerin başlangıç sondlamada kanama (%) değeri ortalama $0,62 \pm 0,20$ iken kontrol grubu için $0,62 \pm 0,18$ ' dir ve iki grup arasında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmamaktadır.

Tedavi grubunda 3. ayda SK' da % 26' lık bir düşüş gözlenmiştir. Bu düşüş başlangıca ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır. Kontrol grubunda ise % 6' lık istatistiksel olarak önemli olmayan bir azalma gözlenmiştir. Periodontal tedaviyi takiben SK (%) değerinde gözlenen anlamlı azalma periodontal tedaviye ek olarak serum lipid profilindeki kısmi düzelme ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda periodontal tedavi uygulanan hiperkolesterolemili bireylerin hem total ve LDL kolesterol hem de SK prevalansında anlamlı azalmalar olması bulgusundan hareketle SK ile sistemik parametreler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Tüm bireyler değerlendirildiğinde başlangıçta, total kolesterol ile SK arasında anlamlı pozitif ilişki gösterilirken, 3. ayın sonunda total kolesterol değerlerinin

azalmasıyla bu ilişkinin kaybolduğu gözlenmiştir. Başlangıçta SK ile total kolesterol arasındaki korelasyon katsayısı (r)=0,287 (p =0,043) iken 3. ayda r =0,260 (p =0,069) olarak bulunmuştur.

Lösche ve arkadaşları (2005), sistemik olarak sağlıklı ve 6 ay öncesine kadar periodontal tedavi görmemiş olan yaşları 23-69 arasında değişen 15' i kadın 17' si erkek 32 periodontitisli bireyde periodontal tedavinin plazma lipidleri ve lipoprotein ilişkili fosfolipaz A₂ (Lp-PLA₂) seviyeleri üzerine etkisini değerlendirmişlerdir. Başlangıç biyokimyasal ölçümler ile başlangıç periodontal değerlendirme ve oral hijyen eğitimini takiben iki hafta sonra supragingival diştaşı temizliği ve lokal anestezi altında kök yüzeyi düzeltmesi uygulanan hastalar periodontal tedaviyi takiben 3 ay sonra plazma total, LDL HDL kolesterol ve trigliserid seviyeleri ile Lp-PLA₂ aktivitesini içeren sistemik göstergeler açısından değerlendirilmiştir. Periodontal tedavi öncesi ve sonrasında plazma total, LDL ve HDL kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları ile SK, CD ve ataçman kaybını içeren klinik periodontal parametreler arasında önemli ilişki gösterilememiştir. Lp-PLA₂ aktivitesi ile SK, CD ve ataçman kaybı arasında pozitif korelasyon gösterilirken, lokal periodontal tedavinin enzim aktivitesinde % 10' luk bir azalma sağladığı bildirilmiştir. KVH riski açısından Lp-PLA₂ ' nin vaka ve kontrol grupları arasında % 5' lik bir fark gösterdiği rapor edilmektedir (Blankenberg ve ark., 2003) ki periodontal tedavi sonrasında Lp-PLA₂ aktivitesinde gözlenen % 10' luk bir azalmanın KVH riski azaltılması bakımından önemli olduğu düşünölmektedir. Periodontal tedavi sonrasında Lp-PLA₂ aktivitesinde pozitiften negatife giden ilişki periodontal tedavinin akut periodontal infeksiyon ve inflamasyon üzerine olan pozitif etkisi sonucunda olabilmektedir. Söz konusu çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası total, LDL ve HDL kolesterol ve trigliserid seviyeleri sırasıyla 5,01 ve 4,91 mmol/L, 3,14 ve 2,96 mmol/L, 1,27 ve 1,25 mmol/L, 1,36 ve 1,14 mmol/L olup istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüşler göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise tedavi grubu total ve LDL kolesterol seviyeleri başlangıca ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı

azalmalar göstermiştir. Plazma HDL ve trigliserid düzeylerindeki gruplar arası değişim ise önemsiz olup Lösche ve arkadaşları (2005)' nın sonuçları ile uyumludur. Çalışma popülasyonumuzun tıbbi kontrol altındaki hiperkolesterolemili bireylerden oluşması ve dolayısıyla bu bireylerin 3 aylık periyotta beslenme ve fiziksel aktivitelerinde oluşabilecek değişiklikler plazma total ve LDL kolesterol düzeylerinde görülen istatistiksel farklılıkları açıklayabilir.

Periodontal parametreler açısından değerlendirdiğimizde ise Lösche ve arkadaşları (2005) periodontal tedaviyi takiben başlangıca göre SK' da % 60, CD' de % 40 ve ataçman kaybında % 15' lik azalmalar bildirmişlerdir.. Sondlamada kanamalı bölgelerin ortalama % değeri, söz konusu çalışmada tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla $0,65 \pm 0,20$ ve $0,24 \pm 0,18$ (<0.00001) olarak belirtilirken bizim çalışmamızda $0,62 \pm 0,20$ ve $0,36 \pm 0,22$ ($<0,001$) olarak bulunmuştur. Lösche ve arkadaşları (2005)' nın çalışmasında cep derinliği ortalama değeri tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla $3,88 \pm 0,72$ ve $2,48 \pm 0,42$ ($<,00001$) iken bizim çalışmamızda $3,38 \pm 0,90$ ve $2,55 \pm 0,52$ olup başlangıca göre yaklaşık % 30' luk bir azalma göstermiştir ve söz konusu çalışma sonuçları ile uyumludur. Sistemik ve periodontal parametreler arasındaki ilişki açısından karşılaştırdığımızda ise bizim çalışmamızda, tüm bireyler değerlendirildiğinde başlangıç periodontal parametrelerden SK ile başlangıç total kolesterol seviyeleri önemli pozitif ilişki göstermiştir. Lösche ve ark.' nın çalışmasında ise başlangıç ve tedavi sonrası SK (%) ile plazma lipidleri arasında ilişki gösterilemezken, SK (%) ile sadece LpPLA₂ arasında başlangıçta pozitif, tedavi sonrasında negatif ilişki olduğu bildirilmiştir.

Trombosit aktive edici faktör astilhidrolaz olarak da bilinen ve aterosklerotik plaklardaki hidrolize fosfolipidler olan serin bağlı sınıf A₂ fosfolipazların bir üyesi olan Lp-PLA₂ LDL kolesterol ile sirkülasyona girmektedir ve son derece aterojenik olan ox-LDL' yi aterosklerotik lezyon gelişimine katılabilen lisofosfatidil kolin ve okside yağ asitlerine hidrolize edebilmektedir. İnfeksiyon ve inflamasyona karşı konak cevabını değiştiren bir akut faz reaktanı olarak

da bilinen Lp-PLA₂, KVH' ta bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmektedir. Sistemik inflamasyonlu bireylerde Lp-PLA₂ aktivitesi ile CRP, TNF- α ve proinflamatuvar sitokinler arasında önemli ilişki gösterilirken, geniş popülasyonlu bir çalışmada, Lp-PLA₂ ve CRP' nin KKH' nda eşit güce sahip olduğu ancak CRP ile Lp-PLA₂ ilişkisinin önemli olmadığı gösterilmiştir.

D'Aiuto ve arkadaşları (2005), en az % 50' sinde % 30' dan fazla marjinal alveoler kemik kaybı ve 6 mm' den derin cep derinliğine sahip sistemik olarak sağlıklı 65 bireyde periodontal tedaviyi takiben 2 ay sonra serum inflamatuvar göstergeler ile serum lipid profilini değerlendirdikleri bir çalışmada, periodontitisli 21 bireye standart periodontal tedavi (subgingival mekanik insturmantasyon), 20 bireye lokal minosiklin-HCL (arestin) uygulaması ve standart periodontal tedaviden oluşan intensif periodontal tedavi uygulamışlardır. Kontrol grubunu oluşturan 24 birey ise periodontal tedavi almamıştır. Intensif ve standart periodontal tedavi CRP ve IL-6 düzeylerinde kontrol grubuna oranla önemli azalma gösterirken, plazma lipidleri açısından değerlendirildiğinde, standart periodontal tedavi ve tedavi edilmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Intensif periodontal tedavi 2 ay sonra plazma trigliserid, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol düzeylerinde standart periodontal tedavi ve tedavi edilmeyen kontrol gruplarına oranla azalma göstermekle birlikte, özellikle plazma total kolesterol ve LDL düzeylerindeki azalmanın önemli olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada grup içi bulgular değerlendirildiğinde standart periodontal tedavi öncesi ve sonrası, plazma total, LDL ve HDL kolesterol ve trigliserid seviyeleri sırasıyla 5,3 \pm 0,7 ve 5,4 \pm 0,9 mmol/L, 3,2 \pm 0,6 ve 3,4 \pm 0,9 mmol/L, 1,3 \pm 0,5 ve 1,4 \pm 0,5 mmol/L, 1,7 \pm 1,1 ve 1,6 \pm 1,0 mmol/L (farklılıklar anlamlı değil) olup bizim çalışma sonuçlarımızdan farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, total, LDL ve HDL kolesterol seviyeleri için artış, trigliserid seviyeleri için ise azalma göstermiştir. CRP açısından değerlendirildiğinde ise D'Aiuto ve arkadaşları (2005)' nin çalışmasında standart periodontal tedavi öncesi ve sonrası CRP ortalama değerleri sırasıyla 2,9 \pm 2,2 ve 2,9 \pm 2,3 olup değişiklik göstermemiştir. Bu çalışma

populasyonu bizim populusyonumuzdan farklı olarak şiddetli generalize periodontitisli bireylerden oluşmaktadır ve standart periodontal tedavi şiddetli periodontal infeksiyonun tedavisinde yetersiz kalabilmektedir. Söz konusu çalışmada, plazma lipidlerinde, standart periodontal tedaviyi takiben görülen hafif artışlar, bakteriyemi riski açısından düşünüldüğünde antibiyotiksiz tedavinin sistemik parametrelerdeki yansımaları açıklayabilir. Nitekim bu sonuçlar aynı araştırmacıların intensif periodontal tedaviyi takiben özellikle plazma total ve LDL kolesterol düzeylerinde gösterdikleri anlamlı düşüşlerle (tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla $5,5 \pm 0,7$ mmol/L ve $5,2 \pm 0,7$ mmol/L, $3,4 \pm 0,6$ mmol/L ve $3,2 \pm 0,6$ mmol/L) desteklenmektedir.

İntensif periodontal tedavi grubunda mekanik tedaviye ek olarak kullanılan lokal antibiyotik uygulamasının, periodontal ceplerde yüksek medikasyon konsantrasyonları sağlayarak (Paquette ve Santucci, 2000), sistemik inflamasyon ve infeksiyonun, dolayısıyla plazma total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin azaltılmasında daha etkili olabileceği düşünülebilir. Hanes ve Purvis (2003), lokal anti-infektif bir tedavi rejiminin periodontal infeksiyonun kontrolü ve sistemik inflamasyonun azaltılmasında daha etkili olduğunu belirtirken, yine Paquette ve arkadaşları (2003), minosiklin uygulamasının sistemik inflamasyonun azaltılmasında etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışma populusyonumuzu hafif ve orta şiddetli periodontal hastalıklı bireyler oluşturduğundan tedavi protokolünde mekanik periodontal tedaviye ek olarak lokal veya sistemik antibiyotik uygulaması düşünülmemiştir.

Çalışmamız sonucunda hiperkolesterolemili bireylerde periodontal tedavi ile hem periodontal parametreler hem de metabolik parametreler açısından olumlu değişimler elde edilmiştir. Bu bulgular periodontitis gibi kronik bir infeksiyonun serum lipid profilini değiştirebileceği hipotezine kanıt sağlamakla birlikte periodontal tedaviyi takiben özellikle serum total kolesterol ve LDL

kolesterol gibi daha aterojenik olduğu düşünölen lipid seviyelerinde görölen azalmalar, periodontal hastalığın hiperkolesterolemili bireylerde infeksiyon ve inflamasyonla ilişkili olarak yaratabileceği risklerin bilinmesi bakımından önemli olabilecektir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Hiperkolesterolemili bireylerden oluşan periodobtal tedavi ve kontrol grupları arasında yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, hiperkolesterolemi tanı yaşı, hiperkolesterolemi kontrolü, protez kullanımı ve diş eksikliği açısından farklılık yoktur.
- Periodontal tedavi uygulanan grupta plazma trigliserid seviyesi 3. ayda değişiklik göstermemiştir. Kontrol grubunda ise başlangıçta $175,88 \pm 54,03$ mg/dl olan trigliserid değeri 3. ayda $195,48 \pm 73,82$ mg/dl olup, başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir ($p < 0,05$).
- Periodontal tedavi uygulanan grupta plazma total kolesterol seviyesi başlangıçta $244,88 \pm 21,22$ mg/dl, 3. ayda $213,60 \pm 32,59$ mg/dl olup başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir ($p < 0,001$). Kontrol grubunda ise 3. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma gözlenmiştir.
- Tedavi grubunda, plazma LDL kolesterol seviyesi başlangıçta $155,22 \pm 19,02$ mg/dl ve 3. ayda $115,80 \pm 37,07$ mg/dl olup, başlangıca ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir. ($p < 0,001$). Kontrol grubunda ise 3. ayda gözlenen azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir.
- Tedavi ve kontrol gruplarında plazma HDL kolesterol seviyeleri 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalmalar göstermiştir.
- Periodontal tedavi uygulanan grupta başlangıçta $0,43 \pm 0,40$ mg/dl olarak izlenen CRP değeri 3. ayda $0,49 \pm 0,44$ mg/dl olup, başlangıca göre istatistiksel olarak önemli artış göstermiştir ($p < 0,05$). Gruplar arasındaki değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.
- Açlık kan şekerinde 3. ayda tedavi grubunda azalma, kontrol grubunda ise artış gözlenmiştir. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir.

- Çalışma grubundaki bireylerin bilimsel bir araştırmaya katılım ile ilişkili olarak oral hijyenlerine, diyet ve fiziksel aktivitelerine daha fazla özen gösterdikleri gözlemlenmiştir.
- Hiperkolesterolemili hastaların düzenli tıbbi ve dental kontrol altında olmaları, yaşam kalitelerinin artması açısından faydalı olmuştur.
- Klinisyenlerin hiperlipidemi kontrolünde yaşam biçimi değişikliklerine ek olarak periodontal sağlığı da göz önünde bulundurmaları önerilebilir.

ÖZET

Hiperkolesterolemili Hastalarda Periodontal Tedavinin Hastalığın Metabolik Kontrolüne Etkisinin Değerlendirilmesi

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar periodontal hastalık ve bozulmuş lipid metabolizması arasında ilişki göstermektedir.

Bu araştırmanın amacı; hiperkolesterolemili bireylerde, periodontal tedavinin, trigliserid, total kolesterol, düşük densiteli lipoprotein (LDL), çok düşük densiteli lipoprotein (VLDL) ve yüksek densiteli lipoprotein (HDL) gibi metabolik parametreler üzerine etkisini araştırmaktır.

Araştırma popülasyonu 34-66 yaşları arasında, orta ve iyi metabolik kontrollü, 50 hiperlipidemi hastasından oluşmaktadır. Bireyler iki gruba ayrılarak, bir gruba cerrahi olmayan periodontal tedavi yapılmış, diğer gruba ise periodontal tedavi uygulanmamıştır.

Metabolik değerlendirme için trigliserid, total kolesterol, LDL, VLDL, HDL ve açlık kan şekerini içeren biyokimyasal tetkikler, periodontal değerlendirme için plak indeks, gingival indeks, sondlama cep derinliği, ataçman seviyesi ve sondlamada kanama ölçümleri kullanılmıştır. Sistemik ve periodontal değerlendirmeler araştırmanın başlangıcında ve periodontal tedaviden 3 ay sonra yapılmıştır.

Periodontal tedavi periodontal parametreler ve total ve LDL kolesterol seviyelerinde önemli azalmalara neden olmuştur. Kontrol ve deney grupları için başlangıç ve 3. ay plazma total kolesterol seviyeleri sırasıyla $237,28 \pm 24,20$ ve $227,88 \pm 30,37$, ve $244,88 \pm 21,22$ ve $213,60 \pm 32,59$ ($p < 0,001$) olarak bulunmuştur. Başlangıç ve 3. ay LDL seviyeleri kontrol ve deney grupları için sırasıyla $146,63 \pm 14,82$ ve $142,95 \pm 19,93$, ve $155,22 \pm 19,02$ ve $115,80 \pm 37,07$ ($p < 0,001$) dir.

Periodontal tedavi hiperlipideminin metabolik kontrolü üzerine yararlı etkiler göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Hiperlipidemi, metabolik kontrol, periodontal tedavi, periodontal hastalık, plazma lipidleri.

SUMMARY

The Effect of Periodontal Therapy on Metabolic Control in Patients with Hypercholesterolemia

Epidemiological and clinical studies have suggested that there is a relationship between periodontal disease and impaired lipid metabolism.

The aim of this study was to determine the effect of periodontal therapy on triglyceride, total cholesterol, low density lipoprotein (LDL), very low density lipoprotein (VLDL) and high density lipoprotein (HDL) in hyperlipidemic patients. The study population included 50 patients aged 34-66 years with mild or moderate hyperlipidemia. The subjects were divided into two groups and standard periodontal therapy was performed on the study group.

Standard blood chemistry variables including plasma triglyceride, total cholesterol, LDL, VLDL, HDL, fasting plasma glucose levels and periodontal parameters including plaque index, gingival index, probing pocket depth, attachment level and bleeding on probing measurements were evaluated. Systemic and periodontal evaluations were performed at baseline and in third month of the periodontal treatment. Periodontal treatment resulted in a significant reduction of both periodontal parameters and plasma total cholesterol and LDL levels. For untreated and treated groups, mean baseline and third month plasma total cholesterol levels were $237,28 \pm 24,20$ and $227,88 \pm 30,37$, and $244,88 \pm 21,22$ and $213,60 \pm 32,59$ ($p < 0,001$), respectively. Mean baseline and third month plasma LDL levels of untreated and treated groups were $146,63 \pm 14,82$ and $142,95 \pm 19,93$, and $155,22 \pm 19,02$ and $115,80 \pm 37,07$ ($p > 0,001$), respectively.

This study indicates that periodontal therapy has beneficial effects on metabolic control of hyperlipidemia.

Key Words: Hyperlipidemia, metabolic control, periodontal treatment, periodontal disease, plasma lipids.

KAYNAKLAR

- ALDRED, H.E. , PERRY, K., HARDMAN, A.E. (1994). The effect of a single bout of brisk walking on postprandial lipemia in normolipemic young adults. *Metabolism*, 43: 836-841
- ALDRIDGE, J.P., LESTER, W., WATTS, T.L., COLLINS, A. VIBERTI, G., WILSON, R.F. (1995). Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in type 1 diabetes mellitus. *J. Clin. Periodontol.*, 22(4): 271-275
- ARISAKA, M., ARISAKA, O., YAMASHIRO, Y. (1991). Fatty acid and prostaglandin metabolism in diabetes mellitus: the effect of evening primrose oil supplementation on serum fatty acid and plasma prostaglandin levels. *Prostagland. Leukotr. Essential Fatty Acids*, 43: 197-201
- AXELSSON, P., LINDHE, J. (1981). The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 8: 281-294
- BABIOR, B.M. (1984). Oxidants from phagocytes: agents of defense and destruction. *Blood*, 64: 959-966
- BARNARD, R.J. (1991). Effects of lifestyle modification on serum lipids. *Arch. Intern. Med.*, 151: 1389-1394
- BARNARD, R.J., UGIANSKINS, E.J., MARTIN, A.D.A. (1992). Role of diet and exercise in the management of hyperinsulinemia and associated atherosclerotic risk factors. *Am. J. Cardiol.*, 69: 440-444
- BARTER, P.J., RYE, K.A. (1996). High density lipoproteins and coronary heart disease. *Atherosclerosis*, 121: 1-12
- BECK J.D., OFFENBACHER, S. (2001). The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: A state-of-the science review. *Ann. Periodontol.*, 6: 9-15
- BECK, J.D., GARCIA, R., HEISS, G., VOKONAS, P.S., OFFENBACHER, S. (1996). Periodontal disease and cardiovascular disease. *J.Periodontol.*, 67: 1123-1137
- BECK, J.D., OFFENBACHER, S., WILLIAMS, R., GIBBS, P., GARCIA, R. (1998). Periodontitis: A risk factor for coronary heart disease? *Ann. Periodontol.*, 3: 127-141
- BERSOT, T.P., PALAOĞLU, K.E., MAHLEY, R.W. (2002). Managing dyslipidemia in Turkey: Suggested guidelines for a population characterized by low levels of high density lipoprotein cholesterol. *Anadolu Kardiyol. Derg.*, 4: 315-322
- BIRKEDAL-HANSEN H. (1993). Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J. Periodont. Res.*, 28: 500-510
- BLANKENBERG, S., STENGEL, D., RUPPRECHT, H.J., BICKEL, C., MEYER, J., CAMBIEN, F., TIRET, L., NINIO, E. (2003). Plasma PAF-acetylhydrolase in patients with coronary artery disease: results of a cross-sectional analysis. *J. Lipid. Res.*, 44: 1381-1386
- BODUROĞLU B. (2005). Periodontal hastalıkta akut-faz proteinleri ve periodontal tedavinin akut-faz proteinleri üzerine etkisi. Doktora Tezi, Ankara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- BROWM., M.S., GOLDSTEIN, J.L. (1986) A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 232: 34-47
- BUHLIN, K., GUSTAFSON, A., POCKLEY, A.G., FROSTEGARD, J., KLINGE, B. (2003). Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis *European Heart Journal.*, 24: 2099-2107

- CARLSON, L.A., ROSENHAMER, G. (1988). Reduction of mortality in the Stockholm Ischemic Heart Disease secondary prevention study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta. Med. Scand.*, 223: 405-418
- CARPENTIER, Y.A., SCRUEL, O. (2002). Changes in the concentration and composition of plasma lipoproteins during the acute phase response. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 5: 153-158
- CATHCART, M.K., MOREL, D.W., CHISOLM, G.M. 3rd. (1985). Monocytes and neutrophils oxidize low density lipoprotein making it cytotoxic. *Journal of Leukocyte Biology*, 38: 341-350
- CHAIT, A., HAN, C.Y., ORAM, J.F., HEINECKE, J.W. (2005). Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease? *J. Lipid. Res.*, 46: 389-403
- CHROUSOS, G.P. (1995). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N. Engl. J. Med.*, 332: 1351-1362
- CHU, X., NEWMAN, J., PARK, B., NARES, S., ORDONEZ, G., IACOPINO, A.M. (1999). In vitro alteration of macrophage phenotype and function by serum lipids. *Cell. Tissue. Res.*, 296: 331-337
- CHUNG, H.J., CHAMPAGNE C.M.E., SOUTHERLAND, J.H., GEVA, S. LIU, Y., PAQUETTE, D.W., MADIANOS, P.N., BECK, J.D., OFFENBACHER, S. (2000). Effect of P.gingivalis injection on atheroma formation in ApoE (+/-) mice. *J. Dent. Res.*, 79 (IADR Abstracts) Sayfa: 313 Abstract No: 1358
- CLARK, W.B., LOE, H. (1993). Mechanisms of initiation and progression of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 2: 72-82
- CLIFTON, P.M., KESTIN, M., ABBEY, M. (1990). Relationship between sensitivity to dietary fat and dietary cholesterol. *Atherosclerosis*, 10: 394-401
- CRAIG, G.C., YIP, J.K., SO, M.K., BOYLAN, R.J., SOCRANSKY, S.S., HAFFAJEE, A.D. (2003). CUTLER, C.W., ANTHONY, I.M. (2003). Periodontal disease: Links with serum lipid/triglyceride levels? Review and new data. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 5/2: 47-51
- CUTLER, C.W., KALMAR, J.R., GENCO, C.A. (1995). Pathogenic strategies of the oral anaerobe, Porphyromonas gingivalis. *Trends in Microbiology*, 3: 45-50
- CUTLER, C.W., MACHEN, R.L., JOTWANI, R., IACOPINO, A.M. (1999a). Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hyperlipidemia. *J. Periodontol.*, 70: 1313-1321
- CUTLER, C.W., SHINEDLING, E.A., NUNN, M., JOTWANI, R., KIM, B., NARES, S., IACOPINO A.M. (1999b). Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect?. *J. Periodontol.*, 70: 1429-1434
- CUTLER, C.W., WASFY, M.O., GHAFFAR, K., HOSNI, M., BLOYD, D.R. (1993). Impaired bactericidal activity of PMN from two brothers with necrotizing ulcerative Gingivo-Periodontitis. *J. Periodontol.*, 65: 357-363
- D'AiUTO, F., NIBALI, L., PARKAR, M., SUVAN, J., TONETTI, M.S. (2005). Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol *J. Dent. Res.*, 84(3): 269-273
- D'AUTO, F., NIBALI, L., MOHAMED-ALI, V., VALLANCE, P., TONETTI, M.S. (2004c). Periodontal therapy: a novel non-drug-induced experimental model to study human inflammation. *J. Periodont. Res.*, 39: 294-299
- D'AUTO, F., PARKAR, M., ANDREAOU, G., BRETT, P.M., READY, D., TONETTI, M.S. (2004a). Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence? A pilot intervention study. *J. Clin. Periodontol.*, 31: 402-411
- D'AUTO, F., PARKAR, M., ANDREAOU, G., SUVAN, J., BRETT, P.M., READY, D., TONETTI, M.S. (2004d). Periodontitis and systemic inflammation: Control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J. Dent. Res.*, 83(2): 156-160

- D'AUITO, F., READY, D., TONETTI, M.S. (2004b). Periodontal disease and C-reactive protein associated cardiovascular risk. *J. Periodont. Res.*, 39: 236-241
- DANESH, J., COLLINS, R., PETO, R. (1997). Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet*, 350: 430-436
- DARLING, G.M., JOHNS, J.A., MCCLOUD, P.I., DAVIES, S.R. (1997). Estrogen and progestin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in postmenopausal women. *N. Eng. J. Med.*, 337: 595-601
- DAVIGNON, J. , MONTIGNY, M. , DUFOUR, R. (1992). HMG-CoA reductase inhibitors: a look back and a look ahead. *Can. J. Cardiol.*, 8: 843-64
- DE NARDIN E. (2001). The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Ann. Periodontol.*, 6: 30-40
- DE PABLO, M.A., DE CIENFUEGOS, G.A. (2000). Modulatory effects of dietary lipids on immune system functions. *Immunology and Cell Biology*, 78: 31-39
- DENKE, M.A. (1995). Review of human studies evaluating individual dietary responsiveness in patients with hypercholesterolemia. *Am. J. Clin. Nutr.*, 62: 471-477
- DENKE, M.A., FRANTZ, I.D. (1993). Response to a cholesterol-lowering diet: efficacy is greater in hypercholesterolemic subjects even after adjustment for regression to the mean. *Am. J. Med.*, 4: 626-631
- DESTEFANO, F., ANDA, R.F., KHAN, H.S., WILLIAMSON, D.F., RUSSELL, C.M. (1993). Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br. Dent. J.*, 306: 688-691
- DOXEY, D.L., CUTLER, C.W., IACOPINO, A.M. (1998). Diabetes prevents periodontitis-associated increases in gingival platelet-derived growth factor β and interleukin 1- β in a rat model. *J. Periodontol.*, 69: 113-119
- DOXEY, D.L., NARES, S., PARK, B., TRIEU, C., CUTLER C.W., IACOPINO, A.M. (1998) Diabetes-induced impairment of macrophage cytokine release in a rat model: Potential role of serum lipids. *Life Sciences* 63: 1127-1136
- DUTSTINE, J.L., HASKELL, W.L. (1994). Effects of exercise training on plasma lipids and lipoproteins. *Exerc. Sport. Sci. Rev.*, 22: 477-521
- EBERSOLE, J.L., CAPPELLI, D., MOTT, G.E., KESAVALU, L., HOLT, S.C., SINGER, R.E. (1999). Systemic manifestations of periodontitis in the non-human primate. *J. Periodont. Res.*, 34: 358-362
- ELLIS, R.W. (1997). Infection and coronary heart disease. *Journal of Medical Microbiology*, 46: 535-539
- EMİNGİL, G., BUDUNELİ, E., ALİYEV, A., AKİLLİ, A., ATİLLA, G. (2000). Association between periodontal disease and acute myocardial infarction. *J. Periodontol.*, 71: 1882-1886
- EPSTEIN, S.E., ZHOU, Y.F., ZHU, J. (1999). Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. *Circulation*, 100: e20-28
- ERVASTI, T., KNUUTTILA, M., POHYAMO, L., HAUKIPURO, K. (1985). Relationship between control of diabetes and gingival bleeding. *J. Periodontol.*, 56: 154-157
- FEINGOLD, K.R., GRUNFELD, C. (1987). Tumor necrosis factor alpha stimulates hepatic lipogenesis in the rat in vivo. *J. Clin. Invest.*, 80: 184-190
- FEINGOLD, K.R., GRUNFELD, C., PANG, M. (1992) LDL subclasses phenotype and triglyceride metabolism in NIDM. *Atheroscler. Thromb.*, 12: 1496-1502
- FRIED, S.K., ZECHNER, R. (1989). Tumor necrosis factor decreases human adipose tissue lipoprotein lipase mRNA levels, synthesis, and activity. *J. Lipid Res.*, 30: 1917-1923

- FRIEDEWALD, W.T., LEVY, R.S., FREDRICKSON, D.S. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.*, 18: 499-502
- FUJIIHASHI, K., KONO, Y., BEAGLEY, K.W. (1993). Cytokines and periodontal disease: immunopathological role of interleukins in B cell responses within chronically inflamed gingival tissues. *J. Periodontol.*, 64: 400-406
- FUKUSHIMA, R., SAITO, H., TANIWAKA, K. (1992). Different roles of IL-1 and TNF on hemodynamics, amino acid metabolism in dogs. *Am. J. Physiol.*, 262: 275-281
- GAUGAR, K.F., VYAS, S., WHITEHEAD M. (1991). Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause. *Lancet*, 338: 839-842
- GEMMELL, E., MARSHALL, R.I., SEYMOUR, G.J. (1997). Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 14: 112-143
- GENCO, R.J., OFFENBACHER, S., BECK, J., REES, T. Periodontal medicine, 2000, chapter 5, s. 63-82
- GINSBERG, G.S., AGIL, A., O'TOOLE, M. (1996). Effects of a single bout of ultraendurance exercise on lipid levels and susceptibility of lipids to peroxidation in triathletes. *J. A. M. A.*, 276: 221-225
- GRAU, A.J., BUGGLE, F., ZIEGLER, C., SCHWARZ, W., MEUSER, J., TASMAN, A.J., BUHLER, A., BENESCH, C., BECHER, H., HACKE, W. (1997). Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke*, 28: 1724-1729
- GROSSI, S.G., GENCO, R.J. (1998). Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann. Periodontol.*, 3: 20-29
- GROSSI, S.G., SKREPCINSKI, F.B., DECARO, T., ROBERTSON, D.C., HO, A.W., DUNFORD, R.G., GENCO, R.J. (1997). Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J. Periodontol.*, 68(8): 713-719
- GROSSI, S.G., ZAMBON, J.J., MACHTEI, E.E., NORDERYD, O.M., GENCO, R.J. (1994). Assessment of risk factor for periodontal disease. *J. Periodontol.*, 65: 260-267
- GRUNDY, S.N. (1998). Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *American Journal of Cardiology*, 81: 18B-25B
- GUYTON, A.C., HALL, J.E. Textbook of medical physiology, 2000, chapter 68, s.781-789
- GWOSDOW, A.R., KUMAR, M.S.A., BODE, H.H. (1990). Interleukin-1 stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Am. J. Physiol.*, 258: 65-70
- HABER, J., WATTLES, J., CROWLEY, R., MANDELL, R., JOSHIPURA, K., KENT, R. (1991). Assessment of diabetes as a risk factor for periodontitis. *J. Dent. Res.*, 70: 414-415
- HAMMERLE, C.H.F., JOSS, A., LANG, N.P. (1991). Short-term effects of initial periodontal therapy (hygienic phase). *J. Clin. Periodontol.*, 18: 233-239
- HANES, P.J., PURVIS, J.P. (2003). Local anti-infective therapy: pharmacological agents. A systematic review. *Ann. Periodontol.*, 8: 79-88
- HARASZTHY, V.I., ZAMBON, J.J., TREVISAN, M., ZEID, M., GENCO, R.J. (2000). Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J. Periodontol.*, 71: 1554-1560
- HARRIS, C.C. (1987). Human tissues and cells in carcinogenesis research. (1987). *Cancer Research*, 47: 1-10
- HEASMAN, P.A., COLLINS, J.G., OFFENBACHER, S. (1993). Changes in crevicular fluid levels of interleukin-1 β , leukotriene B $_4$, prostaglandin E $_2$, thromboxane B $_2$,

- and tumor necrosis factor in experimental gingivitis in humans. *J. Periodont. Res.*, 28: 241-247
- HERZBERG, M.C., WEYER, M.W. (1998). Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. *Ann. Periodontol.*, 3: 151-160
- HESS, R.A., DAVIS, R. Periodontitis and systemic disease relationships. <http://www.benco.com/cecourses.html>
- HOWARD, B.V. (1987). Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J. Lipid. Res.*, 28: 613-628.
- HUNNINGHAKE, D.B., STEIN, E.A., DUJOVNE, C.A. (1993). The efficacy of intensive dietary therapy alone or combined with lovastatin in outpatients with hypercholesterolemia. *N. Eng. J. Med.*, 328: 1213-1219
- IACOPINO, A.M., CUTLER, C.W. (2000). Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: Recent concepts involving serum lipids. *J. Periodontol.*, 71: 1375-1384
- IMURA, H., FUKATA, J., MORI, T. (1991). Cytokines and endocrine function: an interaction between the immune and neuroendocrine systems. *Clin. Endocrinol.*, 35: 107-115
- JAIN, A., BATISTA, J.R., E.L., SERHAN, C., STAHL, G.L., VANDYKE, T.E. (2003). Role for periodontitis in the progression of lipid deposition in an animal model. *Infection and Immunity*, 71: 6012-6018
- JOHANSSON, I., TIDEHAG, P., LUNDBERG, V., HALLMANS, G. (1994). Dental status, diet and cardiovascular risk factors in middle-aged people in northern Sweden. *Com. Dent. Oral. Epidemiol.*, 22: 431-436
- JOSEPH, B., MUHLESTEIN, M.D. (2000). Chronic infection and coronary artery disease. *Medical Clinics of North America*, 84: 123-148
- JOSHIPURA, K.J., DOUGLASS, C.W., WILLET, W.C. (1998). Possible explanation for the tooth loss and cardiovascular disease relationship. *Ann. Periodontol.*, 3: 175-183
- JOSHIPURA, K.J., RIMM, E.B., DOUGLASS, C.W., TRICHOPOULOS, D., ASCHERIO, A., WILLET, W.C. (1996). Poor oral health and coronary heart disease. *J. Dent. Res.*, 75: 1631-1636
- JOSHIPURA, K.J., WAND, H.C., MERCHANT, A.T., RIMM, E.B. (2004). Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. *J. Dent. Res.*, 83(2): 151-155
- JOUSILAHTI, P., VARTIAINEN, E., TUOMILEHTO, J., PUSKA, P. (1996). Twenty-year dynamics of serum cholesterol levels in the middle-aged population of eastern Finland. *Ann. Intern. Med.*, 125: 713-722
- KALDAHL, W.B., KALKWARF, K.L., PATIL, K.D., DYER, J.K., BATES, R.E. (1988). Evaluation of four modalities periodontal therapy. Mean probing depth, probing attachment level and recession changes. *J. Periodontol.*, 59: 783-793
- KANNEL, W.B. (2002). Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am. J. Geriatr. Cardiol.*, 11: 101-117
- KATZ, J., CHAUSHU, G. SHARABI, V. (2001). On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 28: 865-868
- KATZ, J., FLUGELMAN, M.Y., GOLBERG, A., HEFT, M. (2002). Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels. *J. Periodontol.*, 73: 494-500
- KIM, C.H., JANG, H.C., CHO, D.H. (1994). Effects of hormone replacement therapy on lipoprotein (a) and lipids in postmenopausal women. *Arterioscler. Thromb.*, 14: 275-281

- KINANE, D.F. (1998). Periodontal diseases' contributions to cardiovascular disease: an overview of potential mechanisms. *Ann. Periodontol.*, 3: 142-150
- KIRAN, M., ARPAK, M.N., UNSAL, E., ERDOĞAN, M.F. (2005). The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Periodontol*, 32: 266-272
- KNOPP, R.H., WALDEN, C.E., RETZLAFF, D.M., (1997). Long-term cholesterol-lowering effects of 4 fat-restricted diets in hypercholesterolemic and combined hyperlipidemic men: the dietary alternatives study. *J.A.M.A.*, 278: 1509-1515
- KRAPP, A., AHLE, S., KERSTING, S. (1996). Hepatic lipase mediates the uptake of chylomicrons and b-VLDL into cells via the LDL receptor-related protein (LRP). *J. Lipid. Res.*, 37: 926-936
- KRAUSE, S. POHL, A., POHL, C., LIEBRENZ, A., RUHLING, K., LOSCHE, W. (1993). Increased generation of reactive oxygen species in mononuclear blood cells from hypercholesterolemic patients. *Thrombosis Research*, 71: 237-240
- KRAUSE, S., BRACHMANN, P., BRANDES, C., LOSCHE, W., HOFFMANN, T., GANGLER, P. (1990). Aggregation behaviour of blood granulocytes in patients with periodontal disease. *Archives of Oral Biology*, 35: 75-77
- KROMHAUT, D. BOSSCHIETER, E.B., DE LEZENNE COULANDER, C. (1985). The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary artery disease. *N. Eng. J. Med.*, 312: 1205-1209
- KURAMITSU, H.K., KANG, I., CHEN, W. (2001). Role of periodontal bacteria in cardiovascular diseases. *Ann. Periodontol.*, 6: 41-47
- KURPAD, A., KHAN, K., CALDER, A.G. (1992). Effect of noradrenaline on glycerol turnover and lipolysis in the whole body and subcutaneous adipose tissue. *Am. J. Physiol.*, 263: 850-855.
- KÜRKLÜ Ş. (2003). Düşük doğum ağırlığına sahip bebek dünyaya getiren kadınlarda periodontal durumun değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- LALLA, E., LAMSTER, I.B., HOFMANN, M.A., BUCCIARELLI, L., JERUD, A.P., TUCKER, S., LU, Y., PAPAPANOU, P.N., SCHMIDT, A.M. (2003). Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 23: 1405-1411
- LANZA-JACOBY, S., TABARES, A. (1990). Triglyceride kinetics, tissue lipoprotein lipase, and liver lipogenesis in septic rats. *Am. J. Physiol.*, 258: 678-685
- LAURILA, A., BLOIGU, A. NAYHA, S., HASSI, J., LEINONEN, M., SAIKKU, P. (1997). Chlamydia pneumonia antibodies and serum lipids in Finnish men. *B. M. J.*, 314: 1256-1457
- LAURILA, A., BLOIGU, A., NAYHA, S., HASSI, J., LEINONEN, M., SAIKKU, P. (1999). Association of Helicobacter pylori infection with elevated serum lipids. *Atherosclerosis*, 142: 207-210
- LEAF, A. (1990). Cardiovascular effects of fish-oil beyond the platelet. *Circulation*, 82: 624-628
- LEVY, S.M., HECKERT, D.A., BECK, J.D., KOHOUT, F.J. (1987). Multivariate correlates of periodontally healthy teeth in an elderly population. *Gerodontology*, 3: 85-88
- LI, L., MESSAS, E., BATISTA, E.L., LEVINE, R.A., AMAR, S. (2002). Porphyromonas gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation*, 105: 861-867
- LILJENBERG, B., LINDHE, J., DAHLEN, G., JOHNSSON, R. (1994). Microbiological, histopathological and immunohistochemical characteristics of progressive periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 21: 720-727

- LIU, L.S., SPELLEKEN, M., ROHRIG, K., HAUNER, H., ECKEL, J. (1998). Tumor necrosis factor-alpha acutely inhibits insulin signaling in human adipocytes: implication of the p80 tumor necrosis factor receptor. *Diabetes*, 47: 515-522
- LOE, H., THEILADE, E., JENSEN, S.B. (1965). Experimental gingivitis in man. *J. Periodontol.*, 36: 177-187
- LOESCHE, W.J., LOPATIN, D.E. (1998). Interaction between periodontal disease, medical diseases and immunity in the older individual. *Periodontology 2000*, 16: 80-105
- LOOS, B.G., CRAANDIJK, J., HOEK, F.J., WERTHEIM-VAN DILLEN, P.M.E., VAN DER VALDEN, U. (2000). Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J. Periodontol.*, 71: 1528-1534
- LOPES-VIRELLA, M.F. (1993). Interactions between bacterial lipopolysaccharides and serum lipoproteins and their possible role in coronary heart disease. *Eur. Heart. J.*, 14 (Suppl. k). 118-124
- LOSCHKE, W., KARAPETOW, F., POHL, A., KRAUSE, S., KOCHER, T. (2000b). Plasmalipide, blutglucose und PAF-Acetylhydrolase bei marginaler paradontitis. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*, 55: 431-434
- LOSCHKE, W., KARAPETOW, F., POHL, A., POHL, C., KOCHER, T. (2000a). Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 27: 537-541
- LOSCHKE, W., MARSHAL, G.J., APATZIDOU, D.A., KRAUSE, S., KOCHER, T., KINANE, D.F. (2005). Lipoprotein-associated phospholipase A2 and plasma lipids in patients with destructive periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 32(6): 640-644
- MAGLAKELIDZE, N., GALOGRE, A., TSAGARELI, Z. (2005). Functional-morphologic aspects of changes of mucosal gingiva microcirculatory bed vessels in experimental gingivitis against the background of hypercholesterolemia. *Georgian. Med. News.*, Apr; (4): 71-74
- MAHLEY, R.W. Aterogenezin hücresel ve moleküler biyolojisi. Kolesterol taşınması ve lipoprotein metabolizması. Çevirenler: Gökdemir O., Palaoğlu, K.E., İstanbul, 1993
- MAHLEY, R.W., WEISGRABER, K.H., FARASE, R.V. (1998). Disorders of lipid metabolism. (1998). Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1099-1153
- MANGGE, H., HUBMANN, H., PİLZ, S., SCHAUNSTEIN, K., RENNER, W., MARZ, W. (2004). Beyond cholesterol-inflammatory cytokines, the key mediators in atherosclerosis. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 42(5): 467-474
- MATTILA, K., VESANEN, M., VALTONEN, V., NIEMINEN, M., PALOSUO, T., RASI, V., ASIKAINEN, S. (2002). Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels: a pilot study. *BMC. Infectious Diseases*, 2: 30
- MATTILA, K.J., NIEMINEN, M.S., VALTONEN, V.V., RASI, V.P., KESANIEMI, Y.A., SYRJALA, S.L. (1989b). Association between dental health and acute myocardial infarction *B. M. J.*, 298: 779-782
- MCMULLEN, J.A., VAN DYKE, T.E., HOROSZEWICZ, H.U., GENCO, R.J. (1981). Neutrophil chemotaxis in individuals with advanced periodontal disease and a genetic predisposition to diabetes mellitus. *J. Periodontol.*, 52: 167-173
- MCNAMARA, J.R., COLE, T.G., CONTOIS, J.H. (1995). Immunoseparation method for measuring low-density lipoprotein cholesterol directly from serum evaluated. *Clin. Chem.*, 41: 232-240
- MENDALL, M.A., PATEL, P., ASANTE, M., BALLAM, L., MORRIS, J., STRACHAN, D.P., CAMM, A.J., NORTHFIELD, T.C. (1997) Relation of serum cytokine

- concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease
Heart, 78: 273-277
- MIYAKAWA, H., HONMA, K., QI, M., KURAMITSU, H.K. (2004). Interaction of Porphyromonas gingivalis with low-density lipoproteins: implications for a role for periodontitis in atherosclerosis. *J. Periodont. Res.*, 39: 1-9
- MOEINTAGHAVI, A., HAERIAN-ARDAKANI, A., TALEBI-ARDAKANI, M., TABATABAIE, I. (2005). Hyperlipidemia in patients with periodontitis. *J. Contemp. Dent. Pract.*, 6(3): 78-85
- MOLENAAR, D.M., PALUMBO, P., WILSON, W.R., RITTS, R. (1976). Leukocyte chemotaxis in diabetic patients and their nondiabetic first degree relatives. *Diabetes*, 25: 880-883
- MONTEBUGNOLI, L., SERVIDIO, D., MIATON, R.A., PRATI, C., TRICOCI, P., MELLONI, C., MELANDRI, G. (2005). Periodontal health improves systemic inflammatory and haemostatic status in subjects with coronary heart disease. *J. Clin. Periodontol.*, 32: 188-192
- MONTEBUGNOLI, L., SERVIDIO, D., MIATON, R.A., PRATI, C., TRICOCI, P., MELLONI, C. (2004). Poor oral health is associated with coronary heart disease and elevated systemic inflammatory and haemostatic factors *J. Clin. Periodontol.*, 31: 25-29
- MORITA, M., HORIUCHI, M., KINOSHITA, Y., YAMAMATO, T., WATANABE, T. (2004). Relationship between blood triglyceride levels and periodontal status. *Community Dental Health*, 21: 32-36
- MORRIS, M.C., MANSON, J.E., ROSNER, B. (1992). A prospective study of fish consumption on cardiovascular disease. *Circulation*, 86: Suppl I: 1-463 (abstract)
- MORRISON, E.C., RAMFJORD, S.P., HILL, R.W. (1980). Short-term effects of initial, nonsurgical periodontal treatment (hygienic phase). *J. Clin. Periodontol.*, 7: 199-211
- NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. (1994). Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation*, 89: 1333-445
- NIEMAN, D.C. (1997). Exercise immunology: practical applications. *International Journal of Sports Medicine*, 18 (suppl. 1): 91-100
- NIGON, F., LESNIK, P., ROUIS, M. (1991). Discrete subspecies of human low-density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with cellular LDL receptor. *J. Lipid. Res.*, 32: 1741-1754
- NOACK, B., JACHMANN, I., ROSCHER, S., SIEBER, L., KOPPRASCH, S., LUCK., C., HANEFELD, M., HOFFMANN, T. (2000). Metabolic diseases and their possible link to risk indicators of periodontitis. *J. Periodontol.*, 71: 898-903
- O'CONNOR, G.T., HENNEKENS, C.H., WILLETT, W.C. (1995). Physical exercise and reduced risk of nonfatal myocardial infarction. *Am. J. Epidemiol.*, 142: 1147-1156
- O'DRISCOLL, G., GREEN, D., TAYLOR, R.R. (1997). Simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation*, 95: 1126-1131
- OFFENBACHER, S. (1996). Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann. Periodontol.*, 1: 821-828
- OFFENBACHER, S., KATZ, V.L., FERTIK, G.S., COLLINS, J.G., MAYNOR, G.B. (1996). Periodontal infection as a risk factor for pre-term low birth weight. *J. Periodontol.*, 67: 1103-1113
- ONAT, A. (2004). Lipids, lipoproteins and apolipoproteins among Turks, and impact on coronary heart disease. *Anadolu Kardiyol. Derg.*, 4: 236-245

- ONG, J.M., KERN, PA. (1989). Effect of feeding and obesity on lipoprotein lipase activity, immunoreactive protein and messenger RNA levels in human adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, 84: 305-311
- ORNISH, D., BROWN, S.E., SCHERWITZ, L.W. (1990). Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? *Lancet*, 336: 129-133
- PAGE, R.C. (1991). The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J. Periodont. Res.*, 26: 230-242
- PAGE, R.C. (1998). The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann. Periodontol.*, 3: 108-120
- PAQUETTE, D., ORINGER, R., LESSEM, J., OFFENBACHER, S., GENCO, R., PERSSON, G.R. (2003). Locally delivered minocycline microspheres for the treatment of periodontitis in smokers. *J. Clin. Periodontol.*, 30: 787-794
- PAQUETTE, D., SANTUCCI, E. (2000). A pharmacokinetic study of a locally delivered minocycline therapeutic system (MPTS) (abstract). *J. Clin. Periodontol.*, 27(Suppl 1): 12
- PAQUETTE, D.W. (2002). The periodontal infection-systemic disease link: A review of the truth or myth. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 4/3: 101-109
- PARTHASARATHY, S., KHOO, J.C., MILLER, E. (1990). Low-density lipoprotein rich in oleic acid is protected against oxidative modification: implications for dietary prevention of atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 87: 3894-3898
- PIHLSTROM, B.L., MC HUGH, R.B., OLIPHANT, T.H., ORTIZ-CAMPOS, C. (1983). Comparison of surgical and nonsurgical treatment of periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 10: 524-541
- POHL, A., KRAUSE, S., BRACHMANN, C., POHL, P., GANGLER, W., LOSCHE, W. (1992). Blood cholesterol—a risk factor for progressive marginal periodontitis? *J. Dent. Res.*, 71: 654 (IADR Abstracts)
- POHL, A., POHL, C., KRAUSE, S., GANGLER, P., LOSCHE, W. (1995). Hyperlipidemia, atherosclerosis and oral inflammatory diseases. *Acta Angiologica*, 1: 133-137
- PRUSINSKI, L., EISOLD, J.F. (1996). Hyperlipoproteinemic states and ischemic heart disease. *Dental Clinics of North America*, 563-584
- PUSSINEN, P.J., JAUHAINEN, M., VILKUNA-RAUTIAINEN, T., SUNDVALL, J., VESANEN M, MATTILA, K., PALOSUO, T., ALFTHAN, G., ASIKAINEN, S. (2004). Severe periodontitis enhances macrophage activation via increased serum lipopolysaccharide. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 24: 2174-2180
- PUSSINEN, P.J., JAUHAINEN, M., VILKUNA-RAUTIAINEN, T., SUNDVALL, J., VESANEN M, MATTILA, K., PALOSUO, T., ALFTHAN, G., ASIKAINEN, S. (2004). Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. *J. Lipid. Res.*, 45: 139-147
- RAMFJORD, S.P., ASH, M.M. (1979). *Periodontology and periodontics*. W.B. Saunders Company, Philadelphia
- RAMFJORD, S.P., CAFFESSE, R.G., MORRISON, E.C., HILL, R.W., KERRY, G.J., APPLEBERRY, E.A., NISSELE, R.R., STULTS, D.L. (1987). Four modalities of periodontal treatment compared over five years. *J. Periodont. Res.*, 22: 222-223
- RAMSEY, L.E., YEO, W.W., JACKSON, P.R. (1991). Dietary reduction of serum cholesterol concentration: time to think again. *B. M. J.*, 303: 953-957
- Relationship of destructive periodontal disease to the acute- phase response. *J. Periodontol.*, 74: 1007-1016

- SACKS, F.M., PFEFFER, M.A., MOYE, L.A. (1996). The effect of pravastatin on coronary event after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N. Eng. J. Med.*, 335: 1001-1009
- SAITO, T., SHIMAZAKI, Y., SAKAMOTO, M. (1998). Obesity and periodontitis. *New England Journal of Medicine*, 339: 482-483
- SALVI, G.E., COLLINS, J.G., YALDA, B., ARNOLD, R.R., LANG, N.P., OFFENBACHER, S. (1997). Monocytic TNF- α secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J. Clin. Periodontol.*, 24: 8-16
- SALVI, G.E., YALDA, B., COLLINS, J.G., ARNOLD, R.R., OFFENBACHER, S. (1997). Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in IDDM patients. *J. Periodontol.*, 68: 127-135
- SAMRA, J.S., SUMMERS, L.K.M., FRAYN, K.N. (1996). Sepsis and fat metabolism. *Br. J. Surg.*, 83: 1186-1196
- SCHENKEIN, H.A., BERRY, C.R., PURKALL, D., BURMEISTER, J.A., BROOKS, C.N., TEW, J.G. (2001). Phosphorylcholine-dependent cross-reactivity between dental plaque bacteria and oxidized low-density lipoproteins. *Infection and Immunity*, 69: 6612-6617
- SEPPALA, B., AINAMO, J. (1994). Asite-by-site follow-up study on the effect of controlled versus poorly controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Periodontol.*, 21: 161-165
- SLYPER, A.H. (1992). A fresh look at the atherogenic remnant hypothesis. *Lancet*, 340: 289-291
- SOCRANSKY, S.S., HAFFAJEE, A.D. (1992). The bacterial etiology and progression of destructive periodontal disease: current concepts. *J. Periodontol.*, 63: 322-331
- SONBAY, H. (2005). Periodontitiste gözlenen bakteriyemi ve periodontal tedavi sonrası bakteriyemi risk değişimlerinin incelenmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- SPADY, D.K., KEARNEY, D.M., HOBBS, H.H. (1999). Polyunsaturated fatty acids upregulate hepatic scavenger receptor BI (SR-BI) expression and HDL-CE uptake in the hamster. *J. Lipid. Res.*, 41: 1384-1394
- STAIMLER, J., WENTHWORTH, D., NEATON, J.D. (1986). Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 35222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *J. Am. Med. Assoc.*, 256: 2823-2828
- STAMPFER, M.J., HU, F.B., MANSON, J.E. (2000). Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Eng J Med.*, 343: 16-22
- STASHENKO, P., OBERNESSER, M.S., PROSTAK, L., HAFFAJEE, A.D., SOCRANSKY, S.S. (1991). Levels of interleukin-1 β in tissue sites of active periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 18: 548-554
- STEFANICK, M.L., MACKAY, S., SHEEHAN, M. (1998). Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N. Eng. J. Med.*, 339: 12-20
- STEINBERG, D. (1983). Lipoproteins and atherosclerosis: a look back and a look ahead. *Atherosclerosis*, 3: 283-301
- SYRJANEN, J., PELTOLA, J., VALTONEN, V., KASTE, M., HUTTUNEN, J.K. (1989). Dental infections in association with certain infarction in young and middle-aged men. *J. Intern. Med.*, 225: 179-184
- TAŞDELEN, P. (2005). Obezite ve periodontal hastalık arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

- TERRITO, M., BERLINER, J.A., FOGELMAN, A.M. (1984). Effect of monocyte migration on low density lipoprotein transport across aortic endothelial cell monolayers. *J. Clin. Invest.*, 74: 2279-2284
- THEILADE, E., WRIGHT, W.H., JENSEN, S.B., LOE, H. (1966). Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J. Periodont. Res.*, 1: 1-13
- TIKKANEN, M.J., NIKKILA, E.A. (1987) Regulation of hepatic lipase and serum lipoproteins by sex steroids. *Am. Heart. J.*, 113: 562-567
- TILVIS, R.S., MIETTINAN, T.A. (1985). Fatty acid composition of serum lipids, erythrocytes, and platelets in insulin-dependent diabetics. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 61: 741-745
- TREASURE, C.B., KLEIN, J.L., WEINTRAUB, W.S. (1995). Beneficial effects of cholesterol lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N. Eng. J. Med.*, 332: 481-487
- UCHIUMI D., KOBAYASHI, M., TACHIKAWA, T., HASEGAWA, K. (2004). Subcutaneous and continuous administration of lipopolysaccharide increases serum levels of triglyceride and monocyte chemoattractant protein-1 in rats. *J. Periodont. Res.*, 39: 120-128
- UHLINGER, D.J., BURNHAM, D.N., MULLINS, R.E., KALMAR, J.R., CUTLER, C.W, ARNOLD, R.R., LAMBETH, J.D., MERRILL, JR., A.H. (1991). Functional differences in human PMNs isolated pre- and post-prandially. *FEBS Letters*, 286:28-32
- UORENTE-CORTES, V., MARTINEZ-GONZALES, J., BADIMON, L. (1998). Esterified cholesterol accumulation induced by aggregated LDL uptake in human vascular smooth muscle cells is reduced by HMG-CoA reductase inhibitors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 18: 738-746
- VAN DER POLL, T., ROMIJN, J.A., ENDERT, E., BORM, J.J.J., BULLER, H.R., SAUERWEIN, H.P. (1991). Tumor necrosis factor mimics the metabolic response to infection in healthy humans. *Am. J. Physiol.*, 261: 457-465
- VAN LENTEN, B.J., FOGELMAN, A.M., SEAGER, J, RIBI, E., HABERLAND, M.E., EDWARDS, P.A. (1985). Bacterial endotoxin selectively presents the expression of scavenger receptor activity on human monocyte-macrophages. *J. Immunol.*, 134: 3718-3721
- WAKAI, K., KAWAMURA, T., UMEMURA, O., HARA, Y., MACHIDA, J., ANNO, T., ICHIHARA, Y., MIZUNO, Y., TAMAKOSHI, A., LIN, Y., NAKAYAMA, T., OHNO, Y. (1999). Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 26: 664-672
- WEINTRAUB, M.S. , ROSEN, Y., OTTA, R. (1989). Physical exercise conditioning in the absence of weight loss reduces fasting and postprandial triglyceride-rich lipoprotein levels. *Circulation*, 79: 1007-1014
- WU, T., TREVISAN, M., GENCO, R.J., FALKNER, K.L., DORN, J.P., SEMPOS, C.T. (2000a). Examination of the relation between periodontal health and cardiovascular risk factors: Serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *Am. J. Epidemiol.*, 121: 273-282
- YAMAMOTO, M., FUJIHASHI, K., MCGHEE, J.R., VAN DYKE, T.E., KIYONO, H. (1997). Molecular and cellular mechanisms for periodontal diseases: role of cytokines in induction of mucosal inflammation. *J. Periodont. Res.*, 32: 115-119
- YÜCEL, G. (2002). Kardiyovasküler hastalık ve periodontal hastalık arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Selçuk Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.