

**T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ
KESİN RAPORU**

Proje Başlığı

Periodontal Hastalıkta Akut-faz proteinleri ve Periodontal Tedavinin

Akut-faz Proteinleri Üzerine Etkisi

Proje Yürütücüsünün İsmi

Prof. Dr. Hamit Bostancı

Proje Numarası

2003-08-02-050

Başlama Tarihi

Ocak 2003

Bitiş Tarihi

Aralık 2004

Rapor Tarihi

30.09.2005

Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Ankara - 2005

RAPOR FORMATI

I. Projenin Türkçe ve İngilizce Adı ve Özetleri

Periodontal Hastalıkta Akut-faz Proteinleri ve Periodontal Tedavinin Akut-faz Proteinleri Üzerine Etkisi

Çeşitli epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, periodontal hastalıkların, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için artmış riskle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle periodontal hastalıklar ve sistemik akut-faz proteinleri arasındaki ilişkiler araştırılmış ve kardiyovasküler hastalıkların prediktörü olan C-reaktif protein (CRP)'in periodontal hastalıklı bireylerde, sağlıklı bireylere göre daha yüksek seviyelerde izlendiği gösterilmiştir. CRP, insan endotel hücreleri üzerinde proinflamatuvar etki yaparak, ateroskleroz gelişiminde direkt ve indirekt yollarla rol alır. Yapılan çalışmalar, periodontal tedavinin tamamlanmasını takiben uzun dönemde CRP seviyelerinin azaldığını göstermiştir. Ancak tek seans cerrahi olmayan periodontal tedavinin (COPT), CRP seviyeleri üzerine etkisi değerlendirilmemiştir.

Bu çalışmanın birinci bölümünün amacı; periodontal hastalıklarda doku yıkım mekanizmalarının episodik olduğu düşüncesinden yola çıkılarak, periodontal hastalık parametreleri ve CRP seviyeleri arasındaki ilişkinin farklı iki zaman noktasında değerlendirilmesidir. İkinci bölümün amacı ise; öncesinde antibiyotik profilaksisi yapılan ve yapılmayan, tek seans COPT sonrası CRP seviyelerini bir haftalık kısa bir dönemde değerlendirmektir.

İlk bölümde gingivitis (G) ve kronik periodontitis (KP) tanısı konmuş, yaşları 30-54 arasında değişen, toplam 36 birey çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastalardan detaylı anamnez alınmış, klinik periodontal indekslerden faydalanılarak başlangıç kayıtları elde edilmiş ve 5 ml kan örneği alınarak, CRP seviyeleri tespit edilmiştir. Bireyler iki hafta sonra tekrar çağırılmış ve plak indeks (PI), gingival indeks(GI), sondalamada kanama(SK) ve süpürasyon (S)' u içeren klinik periodontal kayıtlar tekrarlanmış ve ikinci kez kan örneği alınarak CRP seviyeleri ile ilişkisi incelenmiştir. CRP seviyelerindeki değişimler *paired-t testi* ile, CRP ve klinik parametreler arasındaki ilişki ise *Spearman korelasyon analizi* ile değerlendirilmiştir.

İkinci bölümde ise KP hastaları iki gruba ayrılmış ve birinci gruba tek seans COPT (n:20), ikinci gruba ise profilaktik antibiyotik uygulaması sonrası tek seans COPT (AB+COPT) (n:20) uygulanmıştır. CRP seviyeleri tedavi sonrası 1., 3. ve 7. günlerde değerlendirilmiştir. Grup içinde ölçüm zamanları arasındaki ilişki *Friedman testi* ile, ölçüm zamanları arasındaki farkların gruplar arasındaki ilişkisi *Mann-Whitney U testi* ile değerlendirilmiştir.

Birinci bölümde; tüm grup açısından PI ve GI'lerin başlangıç ve iki hafta sonraki değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı olup ($p<0,05$), PI sırasıyla $1,42 \pm 0,43$ ve $1,32 \pm 0,44$, GI ise $1,09 \pm 0,18$ ve $1,03 \pm 0,14$ olarak belirlenmiştir. G ve KP gruplarında PI, GI, SK ve S açısından klinik veya istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir, CRP seviyeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememesinin bu nedenle olduğu düşünülmektedir.

İkinci bölümde; COPT grubunda birinci günde ($9,03 \pm 5,53$ mg/l), başlangıca ($3,17 \pm 2,29$ mg/l) göre anlamlı bir yükselme tespit edilmiştir ($p<0,001$). Üçüncü gün ve yedinci günlerde CRP sırasıyla $5,88 \pm 3,99$ mg/l ve $3,68 \pm 2,19$ mg/l olarak saptanmıştır. AB+COPT grubunda da birinci günde ($8,06 \pm 4,86$ mg/l), başlangıca ($2,77 \pm 1,80$ mg/l) göre anlamlı bir yükselme tespit edilmiştir ($p<0,001$). Üçüncü gün ve yedinci günlerde CRP sırasıyla $5,47 \pm 3,31$ mg/l ve $2,71 \pm 2,05$ mg/l olarak tespit edilmiştir. Ölçüm zamanları arasındaki farklar gruplararası istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Bu çalışmanın ilk bölümünün bulgularına göre periodontal hastalık parametreleri ve C-reaktif protein

populasyonlu ve uzun dönemde, farklı zaman periyodlarında değerlendirilen çalışmalara ihtiyaç vardır.

İkinci bölümde ise her iki grupta da COPT sonrası CRP seviyelerinde bir hafta süre ile anlamlı yükselmeler tespit edilmiştir. Değerlendirilen iki grup arasında fark olmaması, bu sonucun bakteriyemiden değil, COPT sırasındaki travma sonucu oluşan inflamatuvar yanıtla bağlı olduğunu düşündürmektedir. COPT'nin ağızda etkilenen bölgelerin durumuna göre birden fazla seansta tamamlandığı düşünüldüğünde, COPT'ye ek olarak anti-inflamatuvar ilaç kullanımını içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yolla hastalara rutin periodontal tedaviler sırasında, gelecekte oluşabilecek KVH açısından verilebilecek zararın azaltılması konusunda katkıda bulunulacaktır.

SUMMARY

Acute-phase Proteins in Periodontal Disease and The Effect of Periodontal Therapy on Acute-phase Proteins

Various epidemiological and clinical studies have demonstrated that periodontal diseases are related with elevated risk for cardiovascular diseases. The relationship between periodontal diseases and acute-phase proteins were investigated and one of the systemic mediators of inflammation, C-reactive protein (CRP) which is also predictor of cardiovascular diseases, were elevated in periodontally diseased individuals when compared with periodontally healthy individuals. CRP has a direct proinflammatory effect on human endothelial cells, thus, may be involved indirectly or directly in the development of atherosclerosis. Studies have shown decreases in CRP levels following overall periodontal therapy. The effect of single session of non-surgical periodontal treatment (NSPT) on CRP levels were not studied.

The aim of the first part of this study, knowing the episodic nature of periodontal tissue destruction, was to evaluate the relationship between periodontal disease parameters and CRP levels at two different time points. The aim of the second part of this study was to determine the effects of single session of non-surgical periodontal treatment with and without prophylactic antibiotics on serum levels of CRP in one week.

For the first study; A total of 36 gingivitis (G) and chronic periodontitis (CP) patients, aged between 30-54 were included in the study. Detailed medical and dental history and baseline clinical periodontal indices were recorded, 5 ml of blood were obtained for determination of CRP levels. The patients were re-evaluated two weeks later and periodontal indices including plaque index (PI), gingival index (GI), bleeding on probing (BOP) and suppuration (S) presence were re-recorded and serum CRP levels were re-evaluated. The differences between CRP levels were determined using *paired-t test* and the correlations between clinical parameters and CRP levels were analysed with *Spearman's correlation test*.

For the second study; CP patients were divided into two groups, first group (NSPT) only received NSPT (n:20). The second group received a single dose of prophylactic antibiotic prior to NSPT (n:20). CRP levels were determined at baseline, first, third and seventh days. The intragroup evaluations between CRP determination days were analysed with *Friedman test*. The intergroup comparison of the differences between CRP determination days were analysed with *Mann Whitney U test*.

For the first study, for the whole group, the differences between baseline and week two PI and GI values were statistically significant ($p < 0,05$). PI was determined as $1,42 \pm 0,43$ and $1,32 \pm 0,44$, GI was determined as $1,09 \pm 0,18$ and $1,03 \pm 0,14$ respectively. There were no statistical or clinical significant differences between the two measurements of PI, GI, BOP and S in G and CP groups. The difference between baseline and week two CRP levels were not statistically significant and the lack of significance for the periodontal parameters was thought to be the reason for this result.

For the second study, following a single session of non-surgical therapy, for the first group, serum CRP levels increased at first day ($9,03 \pm 5,53$ mg/l) from baseline level of $3,17 \pm 2,29$ mg/l ($p < 0,001$). The third and seventh day levels were $5,88 \pm 3,99$ mg/l ve $3,68 \pm 2,19$ mg/l respectively. For the second

group (AB+NSPT) serum CRP levels increased at first day ($8,06 \pm 4,86$ mg/l) from baseline level of $2,77 \pm 1,80$ mg/l ($p < 0,001$). The third and seventh day levels were $5,47 \pm 3,31$ mg/l ve $2,71 \pm 2,05$ mg/l respectively. The differences between CRP levels at determination days between the two groups showed no statistical significance.

The results of the first study revealed no significant relationships between periodontal disease parameters and C-reactive protein levels at two evaluation points. Further studies are needed with larger populations to evaluate this relationship in different periods longitudinally.

For the second study, following NSPT, with or without prior prophylactic antibiotic regimen, CRP levels remained increased throughout the evaluation week. As there were no statistical significance between the two groups, concerning the differences between CRP levels at determination days, we thought that this result was not a consequence of bacteremia, but the systemic reflection of the local inflammatory tissue response to trauma from NSPT. Concerning the repeated visits of non-surgical periodontal therapy, protective measures, such as anti-inflammatory drug recommendation as an adjunct to NSPT, must be evaluated in further studies in order to prevent possible hazard to the patient's health concerning future cardiovascular events.

II. Amaç ve Kapsam

Periodontal hastalıkların, hastaların sistemik durumu üzerine olan etkisi son zamanlarda literatürde fazlasıyla yer almaktadır. Periodontal hastalıklar ve ateroskleroz ve sonucunda gelişen kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar arasındaki ilişki ile ilgili olarak çeşitli mekanizmalar öne sürülmektedir. Bu mekanizmalardan birisi ve üzerinde en çok durulanı oral, özellikle de periodontal enfeksiyonlardan kaynaklı sistemik inflamatuvar mediyatörlerin aterosklerozun patogeneziindeki rolüdür. Sistemik inflamasyonun önemli işaretlerinden C-reaktif protein'in gelecekte gelişebilecek kardiyovasküler hastalıkların prediktörü olduğu bilinmektedir (Ridker ve ark., 1997).

Literatürde periodontal hastalıklar ve C-reaktif protein seviyeleri arasındaki ilişki gösterilmiştir (Loos ve ark., 2000; Noack ve ark., 2001). Ancak yapılan değerlendirmeler genelde tek bir zaman noktasında yapılmıştır. Periodontal hastalıklarda doku yıkım mekanizmalarının alevlenme ve remisyon periyodlarından oluşan episodik özelliğe sahip olduğu bilindiğinden, farklı iki zaman noktasında yapılacak olan değerlendirme periodontal hastalık parametreleri ve dolaşımdaki C-reaktif protein seviyeleri arasındaki ilişki açısından daha doğru bir yorum yapılmasına olanak sağlayabilir. Periodontal hastalık aktivitesi ve buna ilişkin klinik parametreler ile serum C-reaktif protein seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirilerek, hastalığın bireylerde özellikle ateroskleroz ve sonucunda gelişen kardiyovasküler hastalıklar açısından risk oluşturup oluşturmadığının belirlenmesinin yolu açılabilir.

Bu bilgilerin ışığında çalışmamızın birinci bölümünün amacı; gingivitis ve kronik periodontitis teşhisi konulmuş hastalarda, periodontal hastalık aktivitesini değerlendiren klinik parametreler ve sistemik C-reaktif protein seviyeleri arasındaki ilişkinin farklı iki zaman noktasında değerlendirilmesidir.

Çeşitli çalışmalarda, periodontitis hastalarında periodontal olarak sağlıklı bireylere göre artmış C-reaktif protein seviyeleri gösterilmiştir. Bununla beraber C-reaktif protein seviyelerindeki artışın

periodontal enfeksiyona bağlı olup olmadığının belirlenmesi amacıyla, periodontal tedavinin sonucu olarak periodontal sağlıktaki düzelmeyle paralel bir C-reaktif protein seviyesi azalması gerektiği düşünülerek, bu amaçla çeşitli klinik çalışmalar yapılmıştır (Mattila ve ark., 2002; D'Auito ve ark., 2004a).

Periodontal tedavinin amacı genel olarak, periodontal hastalığın önlenmesi, ilerleyişinin durdurulması, yavaşlatılması, kaybedilen periodontal dokuların rejenerasyonu ve ulaşılan hedeflerin devamlılığının sağlanmasıdır. Temel olarak bu amaçla periodontal tedavide ilk faz hekim tarafından uygulanan diş yüzeyi temizliği ve kök düzlemesi işlemleridir. Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzlemesi işlemlerini takiben bakteriyemi gelişimi çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Heimdahl ve ark., 1990). Lokal olarak mevcut inflamasyona ek olarak, periodontal patojenler inflamatuvar mediyatörlerin sistemik dengesini etkileyecek mekanizmaları tetiklerler. Sistemik inflamatuvar yanıtı etkileyecek lokal inflamatuvar olayların yanı sıra düşük seviyedeki bakteriyemilerin inflamatuvar ve immün cevapların sistemik artışına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda cerrahi olmayan periodontal tedavinin yarattığı mekanik travma ve sonrasında inflamatuvar bir süreçle gerçekleşen erken dönem yara iyileşmesinde C-reaktif protein seviyelerindeki değişimler açısından herhangi bir yorum yapılmamıştır. Daha çok ağzın tamamında periodontal tedavinin tamamlanmasından sonra uzun dönemde C-reaktif protein seviyesinde değişiklik olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Genel olarak klinik pratikte diş yüzeyi temizliği ve kök düzlemesini içeren cerrahi olmayan periodontal tedavi ağzda etkilenen bölgelerin durumuna göre birden fazla seansta tamamlanmaktadır. C-reaktif protein'in proaterojenik özellikleri bilindiğinden, rutin olarak klinikte uyguladığımız tedaviler sonrasında hastalara verilebilecek zarar düşünüldüğünde bu konu ile ilgili çeşitli önlemler alınması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Periodontal hastalık yaygınlığı ve tedavi gereksinimi ile ilgili çalışmalar da dikkate alındığında konunun önemi anlaşılmaktadır.

Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve Amerikan Dişhekimliği Derneği (ADA) yakın zamanda bakteriyel endokardite karşı antibiyotik profilaksisi önerilerini değiştirmişlerdir. Bu değişiklikler, dental işlemler sırasında bakteriyemi geliştirme riski olan hastalar için antibiyotik kullanımıyla ilgili yaklaşımlardaki değişiklikleri yansıtmaktadır (Tong ve Rothwell, 2000).

Çalışmamızın ikinci bölümünün amacı; kronik periodontitis teşhisi konulmuş hastalara uygulanacak olan cerrahi olmayan periodontal tedavinin, erken yara iyileşmesi döneminde sistemik C-reaktif protein seviyeleri üzerine olan etkilerinin incelenmesi ve antibiyotik profilaksisi uygulamasını takiben yapılacak cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası aynı zaman noktalarında değerlendirilecek

sistemik C-reaktif protein seviyeleri ile karşılaştırılmasıdır.

Sonuç olarak bu çalışmanın, klinik uygulamalarda rutin olarak yapılan cerrahi olmayan periodontal tedavi sırasında ve sonrasında hastaya sistemik açıdan verilebilecek olan zararın minimize edilmesi konusunda katkıda bulunacağı beklenmektedir.

III. Materyal ve Yöntem

Çalışmamıza Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne çeşitli periodontal şikayetlerle, tedavi amacıyla başvuran ve çalışma planı detaylı olarak anlatıldıktan sonra çalışmaya dahil olmayı kabul eden bireyler katılmıştır.

Değerlendirilen periodontal parametreler, plak indeks, gingival indeks, sondalamada cep derinliği, sondalamada ataşman kaybı, sondalamada kanama ve süpürasyon varlığı olup, klinik ve radyografik muayeneler sonucunda gingivitis veya kronik periodontitis tanısı konulmuş olan, yaşları 30-54 arasında değişen, toplam 63 birey çalışmamıza dahil edilmiştir.

Hasta seçiminde göz önünde bulundurulmuş kriterler aşağıda sıralanmıştır:

- Klinik ve radyografik muayene sonucunda en az 20 adet fonksiyon gören diş olmasına,
- Çalışmaya dahil olmadan son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmüş olmamalarına,
- Hastaların sistemik sağlıklarını etkileyecek herhangi bir hastalıkları bulunmamasına;
Profilaktik antimikrobiyal ajan uygulamasını gerektirecek, genel sağlığı etkileyen bir hastalığa sahip olmamalarına,
Diabet, kalp hastalığı, romatizmal hastalıklar, kan hastalığı, immün sistem problemi olmamasına,
- Kadın hastaların gebe ya da laktasyon döneminde olmamasına,
- Hastaların immüsupresan, kardiyak, epilepsi ilaçlarını, oral antiseptikler, oral kontraseptifler gibi ilaçları ya da periodontal sağlığı etkilemesi muhtemel olan diğer ilaçları kullanmıyor olmalarına,
- Son 3 ay içerisinde C-reaktif protein seviyelerini etkileyebilecek anti-inflamatuar, antibiyotik, statinler gibi herhangi bir ilaç kullanmamış olmalarına,
- Tüm hastaların, çalışmanın iki farklı bölümü için ayrı olarak hazırlanmış ve Ankara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Etik Kurulu ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış 'Bilgilendirilmiş Hasta Onay Formu'nu okuyup imzalamış olmalarına dikkat edilmiştir.

Hastaların detaylı medikal hikayeleri anketler yardımıyla elde edilmiş ve yaşı, cinsiyeti, mesleği, dental ve periodontal şikayetleri, geçmişe yönelik periodontal hastalık ve periodontal tedavi hikayeleri, boy, kilo, oral hijyen alışkanlıkları, sigara kullanıp kullanmadıkları ve eğer kullanıyor iseler günde kaç adet içtikleri ile ilgili bilgiler kaydedilmiştir.

Çalışmanın birinci bölümünde, periodontal hastalık aktivitesini gösteren periodontal hastalık parametreleri ile sistemik C-reaktif protein seviyeleri arasındaki ilişkinin arada herhangi bir tedavi uygulanmayan iki farklı zaman noktasında incelenmesi amaçlanmıştır.

C-reaktif protein seviyelerini etkileyecek herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan 30-54 yaşları arasında periodontal hastalığa bağlı şikayetlerle başvuran ve gingivitis veya periodontitis teşhisi konmuş olan 36 hasta değerlendirmeye dahil edilmiştir.

Klinik olarak mevcut dişlerin periodontal durumlarının değerlendirilmesi amacıyla aşağıdaki parametrelerden faydalanılmıştır:

- Plak İndeks (PI; Silness ve Løe, 1964): Mevcut tüm dişlerin 6 yüzeyinden bireylerin oral hijyen seviyelerinin belirlenmesi amacıyla plak indeksi skorları 0, 1, 2, 3 olarak kaydedilmiştir.
- Gingival İndeks (GI; Løe ve Silness, 1963): Mevcut tüm dişlerin 6 yüzeyinden dişlerin marjinal gingival bölgedeki inflamasyon düzeylerinin belirlenmesi amacıyla gingival indeksi skorları 0, 1, 2, 3 olacak şekilde kaydedilmiştir.
- Sondalamada Cep Derinliği (CD): Mevcut tüm dişlerin meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, meziyo-palatinal/lingual, mid-palatinal/lingual ve disto-palatinal/lingual yüzeyleri olmak üzere toplam 6 bölgesinden elde edilen sondalamada cep derinliği ölçümleri kaydedilmiştir.
- Sondalamada Kanama (SK) (BOP) (Løe, 1967): Sondalamadan sonra kanamayı test etmek için periodontal sonda, cep tabanına dikkatlice ilerletilmiş ve nazikçe cep duvarına doğru yönlendirilmiştir. Sondalama sonrası kanama mevcudiyeti için 30-60 saniye sonrasında tekrar kontrol edilmiştir.
- Sondalamada Klinik Ataşman Kaybı (AK): Mevcut tüm dişlerin meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, meziyo-palatinal/lingual, mid-palatinal/lingual ve disto-palatinal/lingual yüzeyleri olmak üzere toplam 6 bölgesinden elde edilen sondalamada ataşman seviyesi ölçümleri kaydedilmiştir.
- Süpürasyon (S): Sondalamayı takiben periodontal cep içerisinden kaynaklanan püü varlığı kaydedilmiştir.

Sondalamada cep derinliği ve sondalamada ataşman kaybı ölçümleri Williams işaretli University of Michigan 'O' sondası ile yapılmıştır. Bu klinik periodontal indekslerden faydalanılarak bireylerden

başlangıç periodontal durumlarını ortaya koyan kayıtları elde edilmiş ve aynı zamanda 5 ml olacak şekilde venöz kan örnekleri alınarak, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi İmmünoloji Laboratuvarı'nda akut-faz protein seviyeleri tespit edilmiştir. Değerlendirilmiş olan akut-faz proteini, C-reaktif protein'dir. Bireyler iki hafta sonra tekrar çağırılmış ve plak indeks, gingival indeks, sondalamada kanama ve süpürasyon'u içeren klinik periodontal ölçümler tekrarlanmış ve tekrar 5 ml venöz kan örnekleri alınarak C-reaktif protein seviyeleri ile ilişkisi incelenmiştir. Bu iki haftalık bekleme süresi kapsamında hastalara herhangi bir tedavi girişiminde bulunulmamış, kesin endikasyon dışında C-reaktif protein seviyelerini etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanmamaları tavsiye edilmiştir. Acil müdahale gerektiren durumlarda bireyler çalışma dışı bırakılarak tedavi aşamasına geçilmiştir. Elde edilen kan örnekleri aynı gün içerisinde laboratuvara ulaştırılmıştır.

Bir kısmını çalışmanın birinci bölümünde değerlendirdiğimiz hastalar arasından çalışmamızın ikinci bölümüne ait bilgi verildikten sonra katılmayı kabul eden hastaların oluşturduğu, bir kısmını ise kliniğimize başvuran hastalardan klinik ve radyografik muayene sonucu kronik periodontitis teşhisi konmuş olan 40 hastanın oluşturduğu çalışma grubu rastgele olarak iki gruba ayrılmış ve çalışmamızın ikinci aşamasında yer almıştır.

Bu hastalarda en az 4-6 dişte sondalamada ≥ 5 mm periodontal cep derinliği ve en az 4-6 dişte ≥ 5 mm klinik ataşman kaybı mevcut olmasına ve radyografik olarak kemik kaybı olmasına dikkat edilmiştir. Hastaların 6 ay öncesine kadar periodontal tedavi görmemiş olması özelliği aranmıştır. Bu aşamada akut-faz proteinlerinden kardiyovasküler hastalıklar için prediktör olduğu bilinen C-reaktif protein değerlendirilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümüne dahil edilmeyen hastalar ise sadece klinik periodontal durumları ve sistemik C-reaktif protein seviyeleri arasındaki ilişki yönünden değerlendirilmiş, gereken tedavileri rutin protokola uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

- Birinci grupta; 20 hastaya ağız içerisinde seçilen en az 5 diş içeren bir bölgeye lokal anestezi altında cerrahi olmayan periodontal tedavi (diş yüzeyi temizliği, kök düzlemesi) uygulanmış ve periodontal tedavi sonrası iyileşme sürecinde C-reaktif protein seviyelerindeki değişim izlenmiştir. Bu hastalarda değerlendirilmiş olan venöz kan örnekleri, tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. (24-32 saat), 3. (72-80 saat) ve 7. (168-176 saat) günlerde elde edilmiştir.
- İkinci grupta; 20 hastaya ağız içerisinde birinci grupta benzer olarak seçilen bir bölgeye lokal anestezi altında cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanmıştır. Bu gruptaki hastalara tedavi öncesinde Amerikan Kalp Derneği tarafından önerilen şekilde antibiyotik profilaksisi uygulanmıştır (Tong ve Rothwell, 2000). Tedavi sonrası C-reaktif protein seviyeleri aynı günlerde değerlendirilmiştir.

Amerikan Kalp Derneği'nin önerilerine göre, işlemden bir saat önce 2 gr amoksisilin veya penisiline

allerjisi olanlarda 600 mg klindamisin oral olarak önerilmektedir. Amerikan Kalp Derneği'nin yeni profilaktik antibiyotik rejimine göre post-operatif doz önerilmemektedir. Çalışmamızda penisiline allerjisi olan hastamız bulunmadığından, ikinci gruptaki tüm hastalara 2 gr Augmentin® (GlaxoSmithKline) işlemden 1 saat önce verilmiştir.

IV. Analiz ve Bulgular

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.

Çalışmanın ilk aşamasında, tüm grupta ve gingivitis ve kronik periodontitis gruplarında değerlendirilen verilerden C-reaktif protein (CRP) seviyelerinde başlangıçta ve iki hafta sonra saptanan değerlerin ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığı *eşleştirilmiş-t testi* ile, C-reaktif protein ve VKİ, sigara kullanımı, yaş ve cinsiyet arasındaki ilişki *Spearman korelasyon testi* ile analiz edilmiştir. C-reaktif protein değişimleri ve klinik parametrelerdeki değişimler arasındaki ilişki *Spearman korelasyon testi* ile analiz edilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümüne ait değerlendirilen verilerden başlangıç, birinci gün, üçüncü gün ve yedinci gün C-reaktif protein seviyeleri arasındaki değişimler *eşleştirilmiş-t testi* ile, her iki grupta da değerlendirme günlerinde C-reaktif protein seviyelerinin grup içi kıyaslaması *Friedman testi* ile, klinik parametreler ve başlangıç, birinci gün, üçüncü gün ve yedinci gün C-reaktif protein seviyeleri arasındaki ilişkiler *Spearman korelasyon testi* ile analiz edilmiştir. C-reaktif protein seviyelerinin başlangıçta, birinci günde, üçüncü günde ve yedinci gündeki değerlerinin farklarının gruplar arasındaki (COPT, AB+COPT) kıyaslaması *Mann Whitney U testi* ile analiz edilmiştir.

Çalışmamızın birinci bölümüne katılan tüm bireylerin cinsiyet dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.1.'de gösterilmektedir.

Çizelge 3.1. Tüm çalışma grubuna ait cinsiyet dağılımı.

Cinsiyet	n	Yüzde (%)
Kadın	20	55,6
Erkek	16	44,4
Toplam	36	100

Birinci bölüme dahil olan bireylerin gingivitis ve kronik periodontitis gruplarına ait cinsiyet dağılımı Çizelge 3.2.'de gösterilmiştir. Gingivitis ve kronik periodontitis gruplarında kadın ve erkek dağılımı benzerlik göstermektedir.

Çizelge 3.2. Gingivitis (G) ve kronik periodontitis (KP) gruplarında cinsiyet dağılımı.

	Kadın		Erkek		Toplam
	n	%	n	%	
G	8	57,1	6	42,9	14
KP	12	54,5	10	45,5	22
Toplam	20	100	16	100	36

Gingivitis grubunda yaş ortalaması $40,29 \pm 6,96$ iken, kronik periodontitis grubunda yaş ortalaması $39,77 \pm 4,40$ olarak tespit edilmiştir. Gingivitis grubunda VKİ ortalama $26,50 \pm 5,92 \text{ kg/m}^2$, kronik periodontitis grubunda ise bu değer ortalama $25,30 \pm 3,03 \text{ kg/m}^2$ olarak tespit edilmiştir. Gingivitis grubunda bireylerin yaklaşık % 7'si fırçalama alışkanlığı olmadığını belirtmiştir. Kronik periodontitis grubunda ise fırçalama alışkanlığı olmadığını belirtenler % 4,5 olarak tespit edilmiştir.

Sigara kullanımına ait bulgular değerlendirildiğinde, gingivitis grubunda bireylerin % 50'sinin, kronik periodontitis grubunda ise yaklaşık % 41'inin sigara kullanmadığı tespit edilmiştir. Her iki grupta da 2 birey, daha önceden sigara kullanmalarına rağmen, bıraktıklarını belirtmişlerdir. Sigara kullanımı ve başlangıçta ve iki hafta sonraki C-reaktif protein seviyesi değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanamamıştır.

İlk bölüme ait değerlendirmeler sonucunda; tüm grupta değerlendirilen periodontal parametrelerden sadece plak (PI) ve gingival (GI) indekslerin başlangıç ve iki hafta sonraki değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ($p < 0,05$), PI başlangıçta ve iki hafta sonra sırasıyla $1,42 \pm 0,43$ ve $1,32 \pm 0,44$, GI ise sırasıyla $1,09 \pm 0,18$ ve $1,03 \pm 0,14$ olarak tespit edilmiştir.

Sondalamada kanama ve süpürasyon değerlerinin başlangıçta ve iki hafta sonraki değerleri arasında çok az bir fark olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

Gingivitis ve kronik periodontitis gruplarında, C-reaktif protein seviyelerindeki ve periodontal parametrelerdeki ortalama değerlerde iki hafta ara ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Bulgular karşılaştırıldığında tüm grupta, başlangıç değerlendirmelerinde plak indeks, gingival indeks, sondalamada cep derinliği, ataşman kaybı, sondalamada kanama ve süpürasyon

değerleri ve C-reaktif protein seviyesi arasında herhangi bir istatistiksel ilişkiye rastlanamamıştır. İki hafta sonra plak indeks, gingival indeks, sondalamada kanama ve C-reaktif protein seviyesi arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmazken, C-reaktif protein ve süpürasyon seviyesi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=0,431$, $p<0,01$).

Yaş, cinsiyet, VKİ, sigara kullanımı ve C-reaktif protein değişimleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir. Başlangıçta ve iki hafta sonra değerlendirilen periodontal parametrelerden PI, GI, SK ve S değişimleri ve C-reaktif protein seviyeleri değişimleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çalışmanın ikinci bölümüne kronik periodontitis teşhis edilmiş, 23 erkek, 17 kadın toplam 40 birey dahil olmuştur. Cerrahi olmayan periodontal tedavi grubu (COPT) ve cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi antibiyotik uygulaması (Augmentin®) yapılan grup (AB+COPT) olmak üzere iki tedavi grubu değerlendirilmiştir.

Her iki tedavi grubunda da bireylerin sigara kullanımı yüzdeleri benzerdir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi grubunda bireylerin % 35'i, cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak profilaktik antibiyotik uygulanan grupta ise % 30'u sigara kullanmamaktadır. Cerrahi olmayan periodontal tedavi grubunda bireylerin % 35'i, cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak profilaktik antibiyotik uygulanan grupta ise % 40'ı günde bir paketten fazla sigara kullanmaktadır.

İki tedavi grubunda da periodontal parametrelerin başlangıç değerleri benzerdir. İki grup arasında herhangi bir periodontal parametrede istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanamamıştır. Sadece cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanan grupta sondalamada cep derinliği $3,63 \pm 0,46$ mm, cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesinde profilaktik antibiyotik uygulanan grupta sondalamada cep derinliği $3,73 \pm 0,46$ mm olarak tespit edilmiştir. Ataşman kaybı ortalamaları ise sırasıyla COPT grubu için $4,23 \pm 0,57$ ve AB+COPT grubu için $4,22 \pm 0,67$ olarak saptanmıştır.

Gruplar arasında CRP seviyelerinde herhangi bir zaman noktasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanamamıştır (n:20).

Cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesinde antibiyotik uygulanan grupta, bir hastanın başlangıç değeri 20 mg/l'nin, bir hastanın üçüncü gün değeri 30 mg/l'nin ve bir hastanın da yedinci gün değeri 20 mg/l'nin üzerinde olduğu için, akut sistemik inflamatuvar bir durumdan kaynaklanabileceği düşünülmüş, bu durumun sonuçları etkilememesi amacıyla bu 3 birey (cinsiyet: erkek) analizlerin dışında bırakılmış ve AB+COPT grubu açısından analizler 17 hasta ile tekrarlanmış ve COPT grubu ile karşılaştırılmıştır.

Her hangi iki zaman noktası arasında, cerrahi olmayan periodontal tedavi ve antibiyotik uygulamasını

takiben yapılan cerrahi olmayan tedavi sonrasında ölçülen C-reaktif protein seviyelerindeki değişimlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

IV. Sonuç ve Öneriler

Çalışmanın birinci bölümünde her hangi bir tedavi uygulanmayan iki hafta ara ile periodontal parametreler ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

1. Başlangıçta değerlendirilen periodontal parametreler ve C-reaktif protein seviyeleri arasında istatistiksel olarak bir ilişkiye rastlanamamıştır. İki hafta sonra tekrarlanan plak indeks (PI), gingival indeks (GI), sondalamada kanama (SK) ve süpürasyon (S) değerlendirmelerinden, sadece süpürasyon mevcudiyeti ile iki hafta sonraki CRP seviyeleri arasında ilişki saptanmıştır ($r= 431$, $p<0,01$).
2. Tüm grup değerlendirildiğinde periodontal parametrelerden sadece PI ve GI başlangıç ve iki hafta sonraki ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Gingivitis ve kronik periodontitis gruplarına ait bulgular ayrı ayrı analiz edildiğinde, iki hafta ara ile değerlendirilen periodontal parametrelerin ortalamaları ve CRP seviyeleri ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir.
3. Yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi (VKİ) ve sigara kullanımı, CRP seviyelerinde iki hafta ara ile tespit edilen fark ile ilişkili bulunamamıştır. İki hafta ara ile değerlendirilen periodontal parametrelerin (PI, GI, SK, S) ortalamalarının farkı CRP seviyelerindeki değişimle herhangi bir ilişki göstermemektedir. İki hafta ara ile hem G hem de KP gruplarında PI, GI, SK ve S açısından klinik veya istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir, CRP seviyeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememesinin bu nedenle olduğu düşünülmektedir.
4. Periodontal hastalıkların ateroskleroz ve ateroskleroz sonucu oluşan kardiyovasküler hastalıklar ile olan ilişkisi açısından önemli bir yeri olan CRP seviyeleri ve periodontal parametreler arasındaki ilişkiler, inflamatuvar durumun şiddetine göre farklı gruplara ayrılarak, daha geniş populasyonları içeren çalışmalarda ve farklı zaman periyodlarında değerlendirilmelidir.

Çalışmanın ikinci bölümünde kronik periodontitis teşhisi konulmuş hastalara uygulanan tek seans cerrahi olmayan periodontal tedavinin (COPT), erken yara iyileşmesi döneminde sistemik C-reaktif protein seviyeleri üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir ve antibiyotik profilaksisi uygulamasını takiben yapılan COPT (AB+COPT) sonrası aynı günlerde değerlendirilen sistemik C-reaktif protein seviyelerindeki değişimler karşılaştırılmıştır.

1. COPT grubunda başlangıçta $3,17 \pm 2,29$ mg/l olarak tespit edilen CRP değerleri, COPT'yi takiben birinci günde $9,03 \pm 5,53$ mg/l olarak saptanmıştır ($p<0,001$). Üçüncü günde ve yedinci günde

sırasıyla 5,88 ±3,99 mg/l ve 3,68 ±2,19 mg/l olarak tespit edilmiştir. Birinci günde gözlenen ani artış, yedinci güne doğru azalma ve başlangıç değerine dönme eğilimi göstermiştir.

2. AB+COPT grubunda başlangıçta elde edilen CRP değerlerinin ortalama ve standard sapması 2,77 ±1,80 mg/l olup, bir saat öncesinde 2 gr Augmentin® verilen COPT'yi takiben birinci günde 8,06 ±4,86 mg/l olarak tespit edilmiştir (p<0,001). Üçüncü günde ve yedinci günde sırasıyla 5,47 ±3,31 mg/l ve 2,71 ±2,05 mg/l olarak saptanmıştır. Bu grupta da birinci günde gözlenen ani artış, yedinci güne doğru azalma ve başlangıç değerine dönme eğilimi göstermiştir.
3. İki grup arasında, başlangıç, 1. gün, 3. gün ve 7. gün arasında CRP ortalamalarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir.
4. Her iki grupta da cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası CRP seviyelerinde bir hafta süre ile anlamlı yükselmeler tespit edilmiştir. Değerlendirilen iki grup arasında fark olmaması, bu sonucun bakteriyemiden değil, COPT sırasındaki travma sonucu oluşan lokal inflamatuvar yanıtı bağlı olduğunu ve bu durumun sistemik yansıması olduğunu düşündürmektedir.
5. COPT'nin ağızda etkilenen bölgelerin durumuna göre, birden fazla seansta tekrarlanması gerekebilir, bu durumda uzun dönem CRP yükselmeleri söz konusu olabileceğinden, önlem olarak COPT'ye ek olarak anti-inflamatuvar ilaç kullanımının etkisi ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
6. Ayrıca farklı sıklıklarda uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavi işlemleri sonrasında CRP seviyelerinde meydana gelecek değişikliklerin de değerlendirilmesi ileri çalışmalar açısından bir öneri olabilir.
7. Sistemik CRP seviyelerinde 24 saat içerisinde meydana gelen ani artışlar, ancak yedinci günde başlangıca yakın değerlere gerilemektedir. CRP seviyelerindeki bu keskin ve kısa dönemli artışların, CRP'in aterosklerotik mekanizmadaki rolü üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi gerekmektedir.
8. Bu tip çalışmalarla hastalara rutin periodontal tedaviler sırasında, gelecekte oluşabilecek kardiyovasküler hastalıklar açısından verilebilecek zararın azaltılması konusunda katkıda bulunulacağı beklenmektedir.

V. Kaynaklar

- AJVANI, S., MATTILA, K.J., NARHI, T.O., TILVIS, R.S., AINAMO, A. (2003). Oral health status, C-reactive protein and mortality-a 10 year follow-up study. *Gerodontology*, 20(1): 32-40
- AMAR, S., GÖKÇE, N., MORGAN, S., LOUKIDELI, M., VAN DYKE, T., VITA, J.A. (2003). Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 23: 1245-1249
- AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY (AAP): Position paper. (1998). Periodontal disease as

- a potential risk factor for systemic diseases. *J. Periodontol.*, 69: 841-850
- ARBES, S.J., SLADE, G.D., BECK, J.D. (1999). Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: An analysis of NHANES III data. *J. Dent. Res.*, 78(12): 1777-1782
- BAZILE, A., BISSADA, N.F., NAIR, R., SIEGEL, B.P. (2002). Periodontal assessment of patients undergoing angioplasty for treatment of coronary artery disease. *J. Periodontol.*, 73: 631-636
- 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
- BECK, J.D., SLADE, G., OFFENBACHER, S. (2000). Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. *Periodontol.* 2000, 23: 110-120
- 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., ELTER, J.R., HEISS, G., COUPER, D., MAURIELLO, S.M., OFFENBACHER, S. (2001). Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 21: 1816- 1822
- BECK, J.D., OFFENBACHER, S. (2002). Relationships among clinical measures of periodontal disease and their associations with systemic markers. *Ann. Periodontol.*, 7: 79-89
- BUHLIN, K., GUSTAFSSON, A., POCKLEY, A.G., FROSTEGARD, J., KLINGE, B. (2003). Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur. Heart J.*, 24: 2099-2107
- CHUN, Y-H.P., CHUN, K-R.J., OLGUIN, D'A., WANG H-L. (2005). Biological foundation for periodontitis as a potential risk factor for atherosclerosis. *J. Periodont. Res.*, 40: 87-95
- CLARK, W.B., LÖE, H. (1993). Mechanisms of initiation and progression of periodontal disease. *Periodontology* 2000, 2: 72-82
- CRAIG, R.J., YIP, J.K., SO, M.K., BOYLAN, R.J., SOCRANSKY, S.S., HAFFAJEE, A.D. (2003). Relationship of destructive periodontal disease to the acute-phase response. *J. Periodontol.*, 74: 1007-1016
- CZERNIUK, M.J., GORSKA, R., FILIPIAK, K.J., OPOLSKI, G. (2004). Inflammatory response to acute coronary syndrome in patients with coexistent periodontal disease. *J. Periodontol.*, 75: 1020-1026
- D'AIUTO, 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'AIUTO, F., READY, D., TONETTI, M.,S. (2004b). Periodontal disease and C-reactive protein associated cardiovascular risk. *J. Periodont. Res.*, 39:236-241
- D'AIUTO, 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'AIUTO, 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'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
- DANESH, J., MUIR, J., WONG, Y.K., WARD, M., GALLIMORE, J.R., PEPYS, M.B. (1999). Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. A population based study. *Eur. Heart J.*, 20: 954-959
- DANESH, J., WHEELER, J.G., HIRSCHFIELD, G.M., EDA, S., EIRIKSDOTTIR, G., RUMLEY, A., LOWE G.D.O., PEPYS, M.B., GUDNASON, V. (2004). C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 350: 1387-1397

- D'AMORE, P.J. (2005). Evolution of C-reactive protein as a cardiac risk factor. *Labmedicine*, 36 (4): 234-238
- DE NARDIN, E. (2001). The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Ann. Periodontol.*, 6: 30-40
- DESTEFANO, F., ANDA, R.F., KAHN, H.S., WILLIAMSON, D.F., RUSSELL, C.M. (1993). Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br. Med. J.*, 306: 688-691
- DESVARIEUX, M., DEMMER, R.T., RUNDEK, T., BODEN-ALBALA, B., JACOBS, D.R., PAPAPANOU, P.N., SACCO, R.L. (2003). Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque. The oral infections and vascular disease epidemiology study. (INVEST). *Stroke*, 34: 2120-2125
- DESVARIEUX, M., SCHWAHN, C., VOLZKE, H., DEMMER, R.T., LUDEMANN, J., KESSLER, C., JACOBS, D.R., JOHN, U., KOCHER, T. (2004). Gender differences in the relationship between periodontal disease, tooth loss, and atherosclerosis. *Stroke*, 35: 2029-2035
- EBERSOLE, J.L., MACHEN, R.L., STEFFEN, M.J., WILLMANN, D.E. (1997). Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin in adult periodontitis. *Clin. Exp. Immunol.*;107: 347-352
- 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
- EBERSOLE, J.L., CAPPELLI, D. (2000). Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontology 2000*, 23: 19-49
- EBERSOLE, J.L., CAPPELLI, D., MATHYS, E.C., STEFFEN, M.J., SINGER, R.E., MONTGOMERY, M., MOTT, G.E., NOVAK, M.J. (2002). Periodontitis in humans and non-human primates: Oral-systemic linkage inducing acute-phase proteins. *Ann. Periodontol.*, 7: 102-111
- ELTER, J.R., OFFENBACHER, S., TOOLE, J.F., BECK, J.D. (2003). Relationship of periodontal disease and edentulism to stroke/TIA. *J. Dent. Res.*, 82(12): 998-1001
- ELTER, J.R., CHAMPAGNE, C.M.E., OFFENBACHER, S. BECK, J.D. (2004). Relationship of periodontal disease and tooth loss to prevalence of coronary heart disease. *J. Periodontol.*, 75: 782-790
- FAROOQI, O.A., GROSSI, S.G., HO, A.W., GENCO, R.J., GARRETT, J. (2004). Effect of periodontal treatment on markers of systemic inflammation. IADR/AADR/CADR 82nd General Session (March 10-13, 2004) Abst.
- FIEHN, N.E., LARSEN, T., CHRISTIANSEN, N., HOLMSTRUP, P., SCHROEDER, T.V. (2005). Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *J. Periodontol.*, 76: 731-736
- FOGLAR, C., LINDSEY, R.W. (1998). C-reactive protein in orthopedics. *Orthopedics*, 21 (6): 687-691
- FONG, I.W. (2002). Infections and their role in atherosclerotic vascular disease. *J. Am. Dent. Assoc.*, 133: 7S-13S
- FREDRIKSSON, M.I., FIGUEREDO, C.M.S., GUSTAFSSON, A., BERGSTRÖM, K.G., ASMAN, B.E. (1999). Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins. *J. Periodontol.*, 70: 1355-1360
- FREDRIKSSON, M.I., BERGSTRÖM, K.G., ASMAN, B.E. (2002). IL-8 AND TNF- α from peripheral neutrophils and acute-phase proteins in periodontitis. Effect of cigarette smoking: a pilot study. *J. Clin. Periodontol.*, 29: 123-128
- GABAY, C., KUSHNER, I. (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N. Engl. J. Med.*, 340: 448-454
- GEERTS, S.O., NYS, M., DEMOL, P., CHARPENTIER, J., ALBERT, A., LEGRAND, V., ROMPEN, E.H. (2002). Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: Association with periodontitis severity. *J. Periodontol.*, 73: 73-78
- GENCO, R.J. (1996). Current view of risk factors for periodontal diseases. *J. Periodontol.*, 67: 1047-1049
- GENCO, R.J., CHADDA, S., GROSSI, S. (1997). Periodontal disease is a predictor of cardiovascular disease in a Native American population. *J. Dent. Res.*, 76 (Spec issue): 408 (Abstr.3158) in KHADER, Y.S., ALBASHAIREH, Z.S.M., ALOMARI, M.A. (2004). Periodontal diseases and the

- risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: A meta analysis. *J. Periodontol.*, 75: 1046-1053
- GLURICH, I., GROSSI, S., ALBINI, B., HO, A., SHAH, R., ZEID, M., BAUMANN, H., GENCO, R.J., DE NARDIN, E. (2002). Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: Comparative study. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, Mar: 425-432
- GRAU, A.J., BUGGLE, F., ZIEGLER, C.M.. (1997). Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke*, 28: 1724-1729 in KHADER, Y.S., ALBASHAIREH, Z.S.M., ALOMARI, M.A. (2004). Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: A meta analysis. *J. Periodontol.*, 75: 1046-1053
- GRAU, A.J., BECHER, H., ZIEGLER, C.M., LICHY, C., BUGGLE, F., KAISER, C., LUTZ, R., BÜLTMANN, S., PREUSCH, M., DÖRFER, C.E. (2004). Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke*, 35: 496-501
- GROSSI, S.G. (2001). Dental plaque attack: The connection between periodontal disease, heart disease, and diabetes mellitus. *Compendium, Special Issue*, 22(1): 13-21
- GUPTA, S., LEATHAM, E.W., CARRINGTON, D., MENDALL, M.A., KASKI, J.C., CAMM, A.J. (1997). Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of acute myocardial infarction. *Circulation*, 96: 404-407
- 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
- HEIMDAHL, A., HALL, G., HEDBERG, M., SANDBERG, H., SÖDER, P.Ö., TUNER, K., NORD, C.E. (1990). Detection and quantitation by lysis filtration of bacteremia after different oral surgical procedures. *J. Clin. Microbiol.*, 28 (10): 2205-2209
- HONDA, T., ODA, T., YOSHIE, H., YAMAZAKI, K. (2005). Effect of *Porphyromonas gingivalis* antigens and proinflammatory cytokines on human coronary artery endothelial cells. *Oral Microbiol. Immunol.*, 20: 82-88
- HOWELL, T.H., RIDKER, P.M., AJANI, U.A., HENNEKENS, C.H., CHRISTEN, W.G. (2001). Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 37: 445-450
- HUJOEL, P.P., DRANGSHOLT, M., SPIEKERMAN, C., DEROUEN, T.A. (2000). Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA*, 284: 1406-1410
- HUJOEL, P.P., DRANGSHOLT, M., SPIEKERMAN, C., DEROUEN, T.A. (2001). Examining the link between coronary heart disease and the elimination of chronic dental infections. *J. Am. Dent. Assoc.*, 132: 883-889
- HUJOEL, P.P., DRANGSHOLT, M., SPIEKERMAN, C., DEROUEN, T.A. (2002). Pre-existing cardiovascular disease and periodontitis: A follow-up study. *J. Dent. Res.*, 81(3): 186-191
- IDE, M., MCPARTLIN, D., COWARD, P.Y., CROOK, M., LUMB, P., WILSON, R.F. (2003). Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *J. Clin. Periodontol.*; 30: 334-340
- IDE, M., JAGDEV, D., COWARD, P.Y., CROOK, M., BARCLAY, G.R., WILSON, R.F. (2004). The short-term effects of treatment of chronic periodontitis on circulating levels of endotoxin, C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , and interleukin-6. *J. Periodontol.*, 75: 420-428
- IWAMOTO, Y., NISHIMURA, F., SOGA, Y., TAKEUCHI, K., KURIHARA, M., TAKASHIBA, S., MURAYAMA, Y. (2003). Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *J. Periodontol.*, 74: 1231-1236
- JANSSON, L., LAVSTEDT, S., FRITHIOF, L., THEOBALD, H. (2001). Relationship between oral health and mortality in cardiovascular diseases. *J. Clin. Periodontol.*, 28: 762-768
- JOSHIPURA, K.J., RIMM, E.B., DOUGLASS, C.W., TRICHOPOULOS, D., ASCHERIO, A., WILLETT, W.C. (1996). Poor oral health and coronary heart disease. *J. Dent. Res.*, 75(9): 1631-1636
- JOSHIPURA, K.J., HUNG, H.C., RIMM, E.B., WILLETT, W.C., ASCHERIO, A. (2003). Periodontal disease, tooth loss and incidence of ischemic stroke. *Stroke*, 34: 47-52
- 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): 151-154
- KHADER, Y.S., ALBASHAIREH, Z.S.M., ALOMARI, M.A. (2004). Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: A meta analysis. *J. Periodontol.*, 75: 1046-1053
- KLEBER, B.M., GEUTHER, M., STRAHLENDORF, F. (1991). The influence of initial therapy on the symptoms of adult periodontitis. *Dtsch. Zahnarztl.*, 46(5): 370-2
- KOLLTVEIT, K.M., ERIKSEN, H.M. (2001). Is the observed association between periodontitis and atherosclerosis causal? *Eur. J. Oral. Sci.*, 109: 2-7
- KWEIDER, M., LOWE, G.D.O., MURRAY, G.D., KINANE, D.F., MCGOWAN, D.A. (1993). Dental disease, fibrinogen and white cell count; Links with myocardial infarction. *Scot. Med. J.*, 38: 73-74
- LAGRAND, W.K., VISSER, C.A., HERMENS, W.T., NIESSEN, H.W.M., VERHEUGT, F.W.A. (1999). C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. More than an epiphenomenon. *Circulation*, 100: 96-102
- LEIVADAROS, E., VAN DER VELDEN, U., BIZZARRO, S., TEN HEGGELER, J.M.A.G., GERDES, V.A., HOEK, F.J., NAGY, T.O.M., SCHOLMA, J., BAKKER, S.J.L., GANS, R.O.B., TEN CATE, H., LOOS, B.G. (2005). A pilot study into measurements of markers of atherosclerosis in periodontitis. *J. Periodontol.*, 76: 121-128
- LIBBY, P., RIDKER, P.M. (1999). Novel inflammatory markers of coronary risk. Theory versus practice. *Circulation*, 100: 1148-1150
- LIUZZO, G., BIASUCCI, L.M., GALLIMORE, J.R., GRILLO, R.L., REBUZZI, A.G., PEPYS, M.B., MASERI, A. (1994). The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N. Engl. J. Med.*, 331: 417-424
- LOESCHE, W.J., SCHORK, A., TERPENNING, M.S., CHEN, Y.M., DOMINGUEZ, B.L., GROSSMAN, N. (1998). Assessing the relationship between dental disease and coronary heart disease in elderly U.S. veterans. *J. Am. Dent. Assoc.*, 129: 301-311
- LOFTHUS, J.E., WAKI, M.Y., JOLKOVSKY, D.L., OTOMO-CORGEL, J., NEWMAN, M.G., FLEMMIG, T., NACHNANI, S. (1991). Bacteremia following subgingival irrigation and scaling and root planing. *J. Periodontol.*, 62(10): 602-607.
- LOOS, B.G., CRAANDIJK, J., HOEK, F.J., WERTHEIM-VAN DILLEN, P.M.E., VAN DER VELDEN, U. (2000). Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J. Periodontol.*;71: 1528-1534
- LOWE, G.D.O. (2001). The relationship between infection, inflammation and cardiovascular disease :An overview. *Ann. Periodontol.*,6: 1-8
- MATTILA, K., NIEMINEN, M., VALTONEN, V., RASI, V., KESANIEMI, Y.A., SYRJALA, S.L., JUNGELL, P.S., ISOLUOMA, M., HIETANIEMI, K., JOKINEN, M.J., HUTTUNEN, J.K. (1989). Association between dental health and acute myocardial infarction. *Br. Med. J.*, 298: 779-782
- MATTILA, K.J., VALLE, M.S., NIEMINEN, M.S., VALTONEN, V.V., HIETANIEMI, K.L. (1993). Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 103: 205-211
- MATTILA, K., VALTONEN, V., NIEMINEN, M., HUTTUNEN, J.K. (1995). Dental infection and the risk of new coronary events: Prospective study of patients with coronary artery disease. *Clin. Infect. Disease*, 20: 588-592
- MATTILA, K.J., ASIKAINEN, S., WOLF, J., JOUSIMIES-SOMER, H., VALTONEN, V., NIEMINEN, M. (2000). Age, dental infections, and coronary heart disease. *J. Dent. Res.*, 79(2): 756-760
- 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
- MEALEY, B.L. (1999). Influence of periodontal infections on systemic health. *Periodontol. 2000.*, 21: 197-209
- MENDALL, M.A., PATEL, P., BALLAM, L., STRACHAN, D., NORTHFIELD, T.C. (1996). C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: A population based cross sectional study. *B.M.J.*, 312: 1061-1065
- MEURMAN, J.H., JANKET, S.J., QVARNSTRÖM, M., NUUTINEN, P. (2003). Dental infections and

- serum inflammatory markers in patients with and without severe heart disease. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 96: 695-700
- 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
- MIZUKAWA, N., SUGIYAMA, K., UENO, T., MISHIMA, K., TAKAGI, S., SUGAHARA, T. (1999). Levels of human defensin-1, an antimicrobial peptide, in saliva of patients with oral inflammation. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 87: 539-43
- 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
- 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
- MORRISON, H.I., ELLISON, L.F., TAYLOR, G.W. (1999). Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular diseases. *J. Cardiovasc. Risk*, 6: 7-11
- MORROW, D.A., RIDKER, P.M.(2000). C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Med. Clin. North America*, 84: 149-161
- NAKANISHI, S., OKUBO, M., YAMANE, K., KOHNO, N., KAMEI, N. (2003). Elevated C-reactive protein is a risk factor for development of type 2 diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care*, 26: 2754-2757
- NAKIB, S.A., PANKOW, J.S., BECK, J.D., OFFENBACHER, S., EVANS, G.W., DESVARIEUX, M., FOLSOM, A.R. (2004). Periodontitis and coronary artery calcification: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J. Periodontol.*, 75: 505-510
- NERY, E.B., MEISTER, F., ELLINGER, R.F., ESLAMI, A., MCNAMARA, T.J. (1987). Prevalance of medical problems in periodontal patients obtained from three different populations. *J. Clin. Periodontol.*,58: 564-568
- NEWMAN, M.G., TAKEI, H.H., CARRANZA, F.A. (2002). Carranza's Clinical Periodontology. 9th Edition. *W.B. Saunders Company*
- NOACK, B., GENCO, R.J., TREVISAN, M., GROSSI, S., ZAMBON, J.J., DE NARDIN, E. (2001). Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level . *J. Periodontol.*, 72: 1221-1227
- OFFENBACHER, S., JARED, H.L., O'REILLY, P.G., WELLS, S.R., SALVI, G.E., LAWRENCE, H.P., SOCRANSKY, S.S., BECK, J.D. (1998). Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann. Periodontol.*, 3(1): 233-250
- PAPAPANOU, P.N. (1996). Periodontal diseases: Epidemiology. *Ann. Periodontol.*, 1: 1-36
- PEPYS, M.B. (2001). The renaissance of C-reactive protein.*B.M.J.*, 322: 4-5
- PEPYS, M.B., BERGER, A., (2001). The renaissance of C-reactive protein. *B.M.J.*, 322: 4-5
- PEPYS, M.B., HIRSCHFELD, G.M. (2003). C-reactive protein: A critical update. *J. Clin. Invest.*, 111: 1805-1812
- PERSSON, G.R., PETTERSSON, T., OHLSSON, O., RENVERT, S. (2005). High-sensitivity serum C-reactive protein levels in subjects with or without myocardial infarction or periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 32: 219-224
- POVOA, P. (2002). C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Medicine*, 28: 235-243
- RENVERT, S., OHLSSON, O., PERSSON, S., LANG, N.P., PERSSON, G.R. (2004). Analysis of periodontal risk profiles in adults with or without a history of myocardial infarction. *J. Clin. Periodontol.*, 31: 19-24
- RIDKER, P.M., CUSHMAN, M., STAMPFER, M.J., TRACY, R.P., HENNEKENS, C.H. (1997). Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.*, 336:973-979
- RIDKER, P.M., HENNEKENS, C.H., BURING, J.E., RIFAI, N. (2000). C-reactive protein and other

- markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.*, 342: 836-843
- RIDKER, P.M., RIFAI, N., ROSE, L., BURING, J.E., COOK, N.R. (2002). Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.*, 347: 1557-1565
- RIDKER, P.M., BURING, J.E., COOK, N.R., RIFAI, N. (2003a). C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events. An 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation*, 107: r20-r26
- RIDKER, P.M. (2003b). Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 107: 363-369
- RIDKER, P.M. (2003c). C-reactive protein. A simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation*, 108: e81-e85
- SAITO, T., MURAKAMI, M., SHIMAZAKI, Y., OOBAYASHI, K., MATSUMOTO, S., KOGA, T. (2003). Association between alveolar bone loss and elevated serum C-reactive protein in Japanese men. *J. Periodontol.*, 74: 1741-1746
- SKALERIC, U., ZAJSEK, P., CVETKO, E., LAH, T., BABNIK, J. (1986). Alpha 2-macroglobulin in gingival fluid: correlation with alveolar bone loss in periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 13 (9):833-836
- SCANNAPIECO, F.A., GENCO, R.J. (1999). Association of periodontal infections with atherosclerotic and pulmonary diseases. *J. Periodontal. Res.*, 34: 340-345
- SCANNAPIECO, F.A., BUSH, R.B., PAJU, S. (2003). Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease and stroke. A systematic review. *Ann. Periodontol.*, 8: 38-53
- SIBRAA, P.D., REINHARDT, R.A., DYER, J.K., DUBOIS, L.M. (1991). Acute-phase protein detection and quantification in gingival crevicular fluid by direct and indirect immunodot. *J. Clin. Periodontol.*, 18: 101-106
- SLADE, G.D., OFFENBACHER, S., BECK, J.D., HEISS, G., PANKOW, J.S.(2000). Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J. Dent. Res.*, 79(1): 49-57
- SLADE, G.D., GHEZZI, E.M., HEISS, G., BECK, J.D., RICHE, E., OFFENBACHER, S. (2003). Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arch. Intern. Med.*, 163: 1172-1179
- SYRJANEN, J., PELTOLA, J., VALTONEN, V.V., LIVANAINEN, M., KASTE, M., HUTTUNEN, J.K. (1989). Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J. Intern. Med.*, 225: 179-184
- TONG, D.C., ROTHWELL, B.R. (2000). Antibiotic prophylaxis in dentistry: A review and practice recommendations. *J. Am. Dent. Assoc.*, 131: 366-374
- 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
- WINSTON, J.L., CAVANAUGH JR, P.F., BIESBROCK, A.R., CERONE, C.M., LIU, H., HYDE, J.D., SINGER, R.E. (2002). Relationship between the body mass index and oral health. 80th General Session of IADR, March 6-9. Abstr 3660
- WU, T., TREVISAN, M., GENCO, R.J., FALKNER, K.L., DORN, J.P., SEMPOS, C.T. (2000a). Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: Serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *Am. J. Epidemiol.*, 151: 273-282
- WU, T., TREVISAN, M., GENCO, R.J., DORN, J.P., FALKNER, K.L., SEMPOS, C.T. (2000b). Periodontal Disease and Risk of Cerebrovascular Disease. *Arch. Intern. Med.*, 160: 2749-2755
- YAMAZAKI, K., HONDA, T., ODA, T., UEKI-MARUYAMA, K., NAKAJIMA, T., YOSHIE, H.,SEYMOUR, G.J. (2005). Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *J. Periodont. Res.*, 40: 53-58

VII. Ekler

a) Mali Bilanço ve Açıklamaları

C-reaktif protein testi

Toplam 3.100.000.000 TL

Alfa-2 Makroglobulin testi

Toplam 594.000.000 TL

A4 Fotokopi Kağıdı 5 Paket

Disket 2 Kutu

Toplam 32.500.000 TL

A4 Fotokopi Çekimi 1000 Adet

Toplam 62.500.000 TL

HP 610 C Siyah Kartuş 2 Adet

A4 Renkli Fotokopi Çekimi 360 Adet

Toplam 92.000.000 TL

b) Makine ve Teçhizatın Konumu ve İlerideki Kullanımına Dair Açıklamalar (BAP Demirbaş numaraları dahil)

c) Teknik ve Bilimsel Ayrıntılar (varsa Kesim III'de yer almayan analiz ayrıntıları)

d) Sunumlar (bildiriler ve teknik raporlar)

The effect of single session of non-surgical periodontal therapy on C-reactive protein levels: A pilot study Hamit Bostancı, Başak Boduroğlu, Cem A. Gürhan

Periodontal hastalıkta klinik parametreler ve C-reaktif protein seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi Başak Boduroğlu, Cem A. Gürhan, Hamit Bostancı

e) Yayınlar (hakemli bilimsel dergiler) ve tezler

Dr. Dt. Başak Boduroğlu- Doktora Tezi: Periodontal hastalıkta akut-faz proteinleri ve periodontal tedavinin akut-faz proteinleri üzerine etkisi-Ankara, 2005

NOT ____: Verilen kesin rapor 2 nüsha olarak ciltsiz şekilde verilecek, kesin rapor Komisyon onayından sonra ciltlenerek bir kopyasının yer aldığı CD veya disket ile verilecektir.