

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**KRONİK PERİODONTİTİSLİ VE HİPERTANSİF
BİREYLERDE SERUM VE TÜKÜRÜK KARTONEKTİN
VE PROKALSİTONİN DÜZEYLERİ**

Dt. Özlem ŞAHİN ATA

**Periodontoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Cenk Fatih ÇANAKÇI**

**ERZURUM
2016**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK PERİODONTİTİSLİ VE HİPERTANSİF BİREYLERDE
SERUM VE TÜKÜRÜK KARTONEKTİN VE PROKALSİTONİN
DÜZEYLERİ**

Dt. Özlem ŞAHİN ATA

Tez Savunma Tarihi: 27.05.2016

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Cenk Fatih ÇANAKÇI (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi:

Prof. Dr. Recep ORBAK (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi:

Prof. Dr. C. Fatih ÇANAKÇI (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi:

Prof. Dr. Hülya AKSOY (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi:

Doç. Dr. Kemal ÜSTÜN (Akdeniz Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **uzmanlık tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ümit ERTAŞ
Fakülte Dekanı

Uzmanlık Tezi
ERZURUM-2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ.....	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Periodonsiyum	4
2.2. Periodontal Hastalıklar	4
2.2.1. Kronik Periodontitis.....	5
2.2.1.1. Kronik Periodontitisin Dağılımı ve Şiddeti	7
2.2.1.2. Kronik Periodontitisin Etiyolojisi.....	7
2.2.1.3. Kronik Periodontitis İçin Risk Faktörleri	9
2.3. Periodontal Hastalıkların Patogenezi	10
2.4. Hipertansiyon.....	14
2.4.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	14
2.4.2. Hipertansiyonun Etiyolojik Sınıflandırılması.....	15
2.4.3. Hipertansiyonun Kan Basıncı Düzeylerine Göre Sınıflandırılması.....	15
2.4.4. Hipertansiyonun Fizyopatolojisi.....	16
2.4.4.1. Çevresel Faktörler.....	17
2.4.4.2. Renin-Anjiyotensin Sistemi.....	18
2.4.4.3. Sempatik Sinir Sistemi.....	19
2.4.4.4. Vasküler Hipertrofi	19

2.4.4.5. Endotel Kökenli Faktörler	19
2.4.4.6. Obezite ve İnsülin Direnci	21
2.4.4.7. Genetik Faktörler	22
2.4.5. Hipertansiyonda Tedavi	22
2.5. Hipertansiyon ve Periodontal Hastalık İlişkisi	25
2.5.1. Endotel Disfonksiyonu	26
2.5.2. Oksidatif Stres.....	26
2.5.3. Enflamatuvar ve Biyolojik Yolaklar.....	27
2.5.4. Lokal Bakteri, Bakteriyemi ve İmmün Cevap	28
2.6. Prokalsitonin	28
2.7. Kartonektin	31
3. MATERYAL VE METOT.....	34
3.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi	34
3.1.1. Hasta Seçimi	34
3.1.2. Çalışma Grupları.....	35
3.2. Klinik Periodontal Değerlendirme.....	35
3.2.1. Plak İndeksi (Pİ)	35
3.2.2. Gingival İndeks (Gİ).....	36
3.2.3. Sondalanabilir Cep Derinliği (SCD).....	36
3.2.4. Klinik Ataşman Düzeyi (KAD)	37
3.3. Radyografik Değerlendirme	37
3.4. Hipertansiyon Tanısı.....	37
3.5. Biyokimyasal Çalışmalar için Örneklerin Alınması.....	37
3.5.1. Tükürük Örneklerinin Alınması.....	37
3.5.2. Serum Örneklerinin Alınması.....	38

3.6. Laboratuvar Çalışmaları	38
3.6.1. Prokalsitonin Ölçümü	38
3.6.2. Kartonektin Ölçümü	39
3.7. İstatistiksel Analizler	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. Demografik Bulgular	41
4.2. Klinik Bulgular	41
4.3. Laboratuvar Bulguları.....	42
4.3.1. Prokalsitonin	42
4.3.2. Kartonektin	43
4.4. Korelasyonlar.....	44
4.4.1. Klinik Parametreler İle Serum ve Tükürük Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar.....	44
4.4.2. Serum ve Tükürük Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar	45
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
KAYNAKLAR	56
EKLER	73
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	73
EK-2. ETİK KURUL KARARI.....	74
EK-3. PERİODONTAL MUAYENE FORMU	75
EK-4. HASTA BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU.....	76

TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübeleri ile uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. C. Fatih ÇANAKÇI'ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile yanımda olan, desteklerini her zaman hissettiğim başta Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Recep ORBAK'a ve bölümümüz öğretim üyeleri Prof. Dr. Turgut DEMİR'e, Doç. Dr. Alparslan DİLSİZ'e, Doç. Dr. Taner ARABACI'ya, Yrd. Doç. Dr. Gülnihal EMREM DOĞAN'a, Yrd. Doç. Dr. Tuğba AYDIN'a, tezimin laboratuvar aşamasında yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, tecrübelerini paylaşmaktan mutluluk duyan değerli hocam sayın Prof. Dr. Hülya AKSOY'a, birlikte çalışmaktan ve aynı eğitim ortamını paylaşmaktan mutluluk duyduğum sevgili bölüm arkadaşlarıma ve bölüm personeline, her zaman sevgisini ve desteğini hissettiğim sevgili eşime ve bugünlere gelmemi sağlayan aileme tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım.

Özlem ŞAHİN ATA

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nin 2015/70 nolu projesinden destek alınarak yapılmıştır.

ÖZET

Kronik Periodontitisli ve Hipertansif Bireylerde Serum ve Tükürük Kartonektin ve Prokalsitonin Düzeyleri

Amaç: Çalışmamızın amacı kronik periodontitisli ve esansiyel hipertansiyonlu hastaların serum ve tükürük örneklerinde kartonektin ve prokalsitonin düzeylerini araştırmak ve sistemik olarak sağlıklı bireylerle karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metot: Toplam 60 bireyden, her biri 15 katılımcı içerecek şekilde 4 grup oluşturuldu: esansiyel hipertansiyonlu ve kronik periodontitisli bireyler HT+KP+, esansiyel hipertansiyonlu ve periodontal olarak sağlıklı bireyler HT+KP-, sistemik olarak sağlıklı ve kronik periodontitisli bireyler HT-KP+, sistemik ve periodontal olarak sağlıklı bireyler HT-KP- olarak gruplandırıldı. Serum ve tükürük örnekleri alınarak, klinik periodontal ölçümleri kaydedildi. Kartonektin ve prokalsitonin düzeyleri biyokimyasal olarak ölçüldü.

Bulgular: Plak indeksi, gingival indeks, sondalanabilen cep derinliği ve klinik ataşman düzeyleri, HT+KP+, HT-KP+ gruplarında periodontitis olmayan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). En yüksek serum ve tükürük kartonektin seviyeleri HT-KP- grubunda, en düşük kartonektin seviyesi ise HT+KP+ grubunda gözlemlendi. HT-KP+ ve HT+KP- gruplarının serum ve tükürük kartonektin düzeyleri HT-KP- grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$). Serum ProCT düzeyi HT+KP+ grubunda en yüksek, HT-KP- grubunda en düşük, HT+KP- grubunda HT-KP+ grubundan daha yüksek değerlerde gözlenmiş olup, serum ProCT değerleri HT-KP- grubu ile HT+KP- grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tükürük ProCT seviyeleri tüm gruplarda tesbit etme sınırının altında idi.

Sonuç: Bulgularımız kronik periodontitisli bireylerde hipertansiyon da söz konusu olduğunda bu iki hastalığın patogenezinde rol oynayan ortak mekanizmalar nedeni ile birbirlerini olumsuz yönde etkilediklerini ortaya koymuştur. Hipertansiyon ve kronik periodontitis arasındaki ilişkiyi tam olarak açıklamak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel hipertansiyon, kronik periodontitis, kartonektin, prokalsitonin.

ABSTRACT

The Levels of Cartonectin and Procalcitonin in Serum and Salivary Samples of Patients With Chronic Periodontitis and Hypertension

Aim: The aim of this study was to investigate the levels of cartonectin and procalcitonin in serum and salivary samples in patients with chronic periodontitis and essential hypertension and to compared systemically healthy individuals.

Material and Method: A total of 60 subjects were into four groups which each were consisted of fifteen subjects. Groups were designed as patients with essential hypertension and chronic periodontitis HT+CP+, periodontally healthy patients with essential hypertension HT+CP-, patients with sysytemically healthy and chronic periodontitis HT-CP+, periodontally and systemically healthy subjects HT-CP-. Serum and salivary samples were obtained, clinical periodontal parameters were recorded. Cartonectin and procalcitonin levels were measured.

Results: Plaque index, gingival index, probing depth and clinical attachment level were significantly higher in HT+CP+ and HT-CP+ groups compared to subjects with periodontally healthy ($p<0.05$). The highest blood serum and salivary cartonectin levels were seen in HT-CP- group, the lowest cartonectin levels were seen in HT+CP+ group. Blood serum and salivary cartonectin levels in HT+CP- and HT-CP+ group were lower than HT-CP- group and comparison between two groups were statistically significant ($p<0.05$). The highest blood serum procalcitonin level was seen in HT+CP+ group, the lowest blood serum procalcitonin level was seen in HT-CP- group and it was higher in HT-CP+ group than HT+CP- group. These differences were statistically significant between case and control groups ($p<0.05$) In all groups, salivary procalcitonin levels were below the detection limit of method.

Conclusion: Our study has been suggested that when periodontitis patients have hypertension, hypertension and periodontitis negatively affect to each other because of the common mechanisms involved in the pathogenesis of both disease. Additional studies are require to clarify the relationship between hypertension and chronic periodontitis.

Key Words: Essential hypertension, chronic periodontitis, cartonectin, procalcitonin

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ADH	: Antidiüretik hormon
BKİ	: Beden kitle indeksi
CT	: Kalsitonin
CTRP3	: Kartonektin
CRP	: C reaktif protein
DKB	: Diastolik kan basıncı
DOS	: Dişeti oluğu sıvısı
EBV	: Epstein-barr virüs
ELISA	: Enzyme linked immunabsorbent assay
eNOS	: Nitrik oksit sentetaz
ESC	: Avrupa kardiyoloji derneği
ET	: Endotelin
G	: Gingivitis
GAgP	: Generalize agresif periodontitis
Gİ	: Gingival indeks
hCMV	: İnsan sitomegalovirüsü
HT	: Hipertansiyon
ICAM	: Hücre içi adezyon molekülü
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
IR	: İnsülin rezistansı
JNC	: Birleşik ulusal komite
KAD	: Klinik ataşman düzeyi

Kİ	: Kanama indeksi
KP	: Kronik periodontitis
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LPS	: Lipopolisakkaritler
LTB4	: Lökotrien B4
MDP	: Mikrobiyal dental plak
µl	: Mikrolitre
ml	: mililitre
mm Hg	: milimetre civa
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NF-κB	: Nükleer faktör kappa B
NHANES	: Ulusal sağlık ve beslenme inceleme araştırması
NO	: Nitrik oksit
OS	: Oksidatif stres
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
ProCT	: Prokalsitonin
PGE2	: Prostaglandin E-2
RAAS	: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
Ru	: Rutenyum
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SCD	: Sondalanabilir cep derinliği
SKB	: Sistolik kan basıncı
SSS	: Santral sinir sistemi
TEKHARF	: Türk erişkinlerinde kalp hastalıkları ve risk faktörleri
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa

VCAM : Vasküler hücre adezyon molekülü

WHO : Dünya sağlık örgütü



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Kan basıncının sınıflandırılması (JNC7).....	16
Şekil 2.2. Esansiyel hipertansiyon oluşumunda etkili mekanizmalar.	17
Şekil 2.3. Anjiyotensin II'nin oluşumu	18
Şekil 2.4. Anjiyotensin II'nin etkileri.....	19
Şekil 2.5. NO'nun damar üzerine olan etkileri.....	21
Şekil 2.6. Periodontal hastalık ve yüksek kan basıncı arasındaki muhtemel patofizyolojik mekanizmalar	25
Şekil 2.7. ProCT molekül yapısı.....	31

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Periodontal hastalık sınıflandırması.....	5
Tablo 2.2. Antihipertansif ilaçların sınıflandırılması.....	24
Tablo 4.1. Demografik parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması	41
Tablo 4.2. Klinik parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması	42
Tablo 4.3. Serum ProCT düzeylerinin gruplararası karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.4. Serum ve Tükürük CTRP3 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.5. Klinik parametreler ile serum ve tükürük laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar	45
Tablo 4.6. Serum ve Tükürük Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar ...	45

1. GİRİŞ

Periodontal hastalıklar; primer etiyolojik nedeni dişlerin yüzeylerinde biriken mikrobiyal dental plaktaki (MDP) patojenik bakteriler olan, dişetinde enflamasyona, periodontal doku yıkımına ve alveolar kemik kaybına neden olan mikrobiyal kronik enflamatuvar bir durumdur. Periodonsiyumun hastalıklarından en sık karşılaşılanı ve inceleneni, plağa bağlı gingivitis ve kronik periodontitis (KP) gibi iltihabi yapıda olan kronik hastalıklardır. ¹ Periodontal hastalıklar ilk önce dişetini etkiler ve bu durum gingivitis olarak adlandırılır. Gingivitis tedavi edilmeden bırakıldığında, bir sonraki aşama olan, MDP'deki patojen bakterilerin kalitatif ve kantitatif olarak gelişmesi sonucunda ataşman kaybı ve cep oluşumu ile karakterize KP'e dönüşmektedir.²⁻⁴

Periodontal hastalığın primer etiyolojik nedenin MDP olduğu bilinmekle birlikte, periodontal hastalık multi-faktöriyel bir durumdur ve hastalığın ortaya çıkması ve ilerlemesi sistemik (kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, stres, osteoporöz, immün sistem hastalıkları), genetik, çevresel ve davranışsal (sigara) birçok faktörle ilişkilidir.⁵⁻

¹⁰ Yapılan araştırmalar sonucunda sistemik faktörlerden birisi olan kardiyovasküler hastalıkların (KVH) periodontal sağlığı etkilediği ve periodontal hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Periodontitis ve koroner arter hastalığının her ikisinin de karakteristikleri benzerdir; her ikisi de genellikle multifaktöriyel ve kroniktir. 1980'lerden bu yana birçok epidemiyolojik çalışma periodontal hastalıkların koroner arter hastalıkları için önemli bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir. Her iki hastalığın da yetişkinlerde yüksek morbidite ve prevalansı değerlendirildiğinde, periodontal hastalık ve KVH arasındaki ilişkinin aydınlatılması önemlidir. Hipertansiyon (HT), KVH'lar için en önemli risk faktörlerinden birisi olup, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi belirgin olarak arttırmaktadır. ^{5, 11-14}

Hipertansiyon (HT), kan dolaşımının sağlanması için gerekli olan kan basıncının normal düzeyi olarak kabul edilen (sistolik: 140, diyastolik: 90) değerlerden yüksek olması olarak tanımlanır. HT için belirlenmiş olan sigara, stres, ileri yaşlarda görülmeleri, düşük sosyoekonomik durum gibi yaygın risk faktörleri aynı zamanda periodontitis için de geçerlidir. Bu güne kadar yapılmış birçok çalışma, periodontitis olan bireylerin, sağlıklı bireylere karşılaştırıldığında daha yüksek diastolik ve sistolik kan basıncına sahip olduğunu göstermektedir. Periodontitis ve HT karşılıklı etkileşim içindedir ve kısaca diyebiliriz ki her ikisi de birbiri için risk faktörü gibi vazife görmektedirler.¹⁵⁻¹⁷

Periodontitis; alveoler kemik ve periodontal ligamenti etkileyerek, dişetinde kanama ve ödeme, dişeti oluğu sıvısında artışa neden olur. Bu durum, bakteri veya endotoksinlerin aracılık ettiği enflamatuvar aktiviteyle ve polimorfonükleer lökositler (PNL), lenfositler, immünglobülinler (Ig) ve kompleman sistemin aracılık ettiği immünolojik ve hüморal cevapla sonuçlanır. Bu cevaplar, interlökin 1-beta (IL 1-β), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör alfa (TNF-α), fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), Prostaglandin E2 (PGE2), matriks metalloproteinaz (MMP), Kartonektin (CTRP3), prokalsitonin (PCT) gibi enflamatuvar faktörler ve sitokinlerin salınımına neden olur. Bu durum bize, her iki hastalık üzerinde de etkili olan pek çok risk faktörü olduğunu göstermektedir ve bu bağlamda HT ve periodontitis arasında patofizyolojik bir bağlantı bulunduğu söylenebilir.^{14, 18-27}

Kartonektin (CTRP3), son yıllarda tanımlanmış yeni adipokinlerden bir tanesidir. Kartonektin, lipopolisakkarit, Toll-like reseptör 4 ve yağ asitleri tarafından indüklenen enflamasyonu engelleyen antienflamatuvar bir adipokin olarak tanımlanmıştır ve fare adipositlerinden adiponektin ve resistin salınımını indüklediği gösterilmiştir. CTRP3, adiponektine en yakın fonksiyonel homologudur ve enflamasyon ve metabolizmada rol oynayan en umut vadecici adaydır. Diğer adipokinlerle

karşılaştırıldığında, metabolik sendrom, sistemik enflamasyon, insülin direnci, HT durumlarındaki CTRP3 seviyesi ile ilgili çok az bilgi mevcuttur ve daha önceki çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir. Bu nedenle, CTRP3' ün HT' daki ve KP'deki klinik karakteristikleri araştırılmaya değerdir.

1990'ların başında ProCT sepsis ve enfeksiyonu olan hastalarının plazmasında artan bir protein olarak tanımlanmıştır. Enfeksiyöz hastalıkların teşhisi, prognozu ve sistemik enfeksiyona dönüşümü serum ProCT seviyesi ile izlenebilir. ProCT seviyesi enfeksiyon odağının eliminasyonunu ve tedavinin başarısını göstermede faydalı bir şekilde kullanılabilir. Serum ProCT konsantrasyonu birçok enflamatuvar durumda yükselebilir ve özellikle bakteremi, sepsis, bakteriyel menenjit, bakteriyel superenfeksiyon, akut pankreatit gibi bazı durumlarda faydalı bir indikatördür. Yapılan son çalışmalarda, periodontitis durumlarında, doğal ve kazanılmış bağışıklıkla ilişkili sitokinler, matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi mediyatörlerin fonksiyonları özetlenmiştir ve biyolojik sıvıların kimyasal analizinin, mevcut periodontal doku hasarına karar vermede yardımcı olduğu gösterilmiştir.

Yapılan tüm literatür taramalarında KP ve HT varlığında enflamasyon markeri olarak ProCT ve yeni bir adipokin olan CTRP3'ün düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle, çalışmamızda hipertansif ve KP'li hastaların ve normotansif ve KP'li hastaların serum ve tükürük örneklerinde ProCT ve CTRP3 seviyeleri araştırılmış ve elde edilen değerlerin KP'nin klinik ve biyokimyasal parametreleri ile ilişkilerinin değerlendirilmesi yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodonsiyum

Periodonsiyum; sement, periodontal ligament, alveoler kemik ve dişeti olmak üzere dört ana bileşenden oluşmaktadır. Bu dört bileşenin her biri lokalizasyon, biyokimyasal içerik ve hücresel özellikler açısından farklılıklar gösterse de tek bir ünite şeklinde fonksiyon gösterirler. Bu nedenle periodonsiyumu oluşturan dokuların herhangi birinde meydana gelecek patolojik bir bozulma, diğer dokuların da hücresel aktivitelerinde değişikliğe neden olacaktır.²⁸⁻³⁰

2.2. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalık; MDP'deki bakteriler ve bu bakterilerin ürünlerinin neden olduğu, destek kemik ve bağ dokusunda yıkım ile karakterize, kronik, enflamatuvar, enfeksiyöz bir hastalıktır.³¹⁻³³ Periodontal hastalıklar, insanlarda en yaygın görülen bakteriyel enfeksiyonlardan biridir. Periodontal hastalıkların etiyolojisindeki ana etken MDP olmasına rağmen hastalığın başlaması ve ilerlemesi sistemik (kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, stres, osteoporöz, immün sistem hastalıkları), genetik, çevresel ve davranışsal (sigara) birçok faktörle ilişkilidir. Bu faktörler nedeni ile gingivitis olarak başlayan hastalık, uzun yıllar periodontitise dönüşmeden kalabileceği gibi, periodontal ataşman ve alveoler kemik kaybı ile karakterize periodontitise de dönüşebilir.^{2, 31, 34}

Klinik olarak sağlıklı periodonsiyumda plak birikiminin başlamasından bir müddet sonra gingivitis gözlenir. Gingivitis, MDP bakterilerine ve onların ürünlerine karşı diş çevresi yumuşak dokularında meydana gelen enflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Dişetinde renk değişimi, hacim, ısı, dişeti oluğu sıvısı (DOS) artışı ve sondalamada kanama gibi doku değişikliklerini gösterir. Oral hijyen eğitimi ile biofilme bağlı gingivitisin klinik tablosu geri dönüşümlüdür. Periodontitis ise diş destekleyen periodontal ligament, alveoler kemik ve yumuşak dokularda enflamasyona bağlı

yıkımla karakterizedir. Periodontitis, cep oluşumunu, ataşman kaybını, sondalamada kanamayı ve radyografik olarak alveoler kemik kaybını içerir ve tedavi edilmediğinde diş kaybı ile sonuçlanabilir.^{31, 35, 36}

Periodontal hastalıklar; klinik bulguları, immünolojik özellikleri, doku değişikliğinin derecesi, hastalığın seyri, etkilenen periodontal bölgeler, mikrobiyal flora gibi kriterler göz önüne alınarak bilimsel tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler ışığında çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır.³⁷ Şu an kullanılan sınıflama 1999 yılında Amerikan Periodontoloji Akademi’si tarafından tavsiye edilen Armite’ nin sınıflamasıdır.³¹

Tablo 2.1. Periodontal hastalık sınıflandırması

1 Gingival Hastalıklar
2 Kronik Periodontitis
3 Agresif Periodontitis
4 Sistemik Hastalıkların bir bulgusu olarak Periodontitisler
5 Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
6 Periodonsiyumun Apseleri
7 Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitisler
8 Gelişimsel veya Edinsel Deformiteler ve Durumlar

2.2.1. Kronik Periodontitis

Genellikle erişkinlerde görülmekle birlikte, plak ve diştaşı birikimine bağlı olarak nadiren çocuklarda ve adölesanlarda da görülebilen, eski sınıflamalarda “Erişkin Periodontitis” olarak adlandırılan KP, periodontal hastalığın en sık karşılaşılan formudur. KP, gingivitis semptomları ile başlayıp, tedavi edilmediği takdirde periodonsiyum olarak adlandırılan dişin destek dokularının (dişeti, periodontal

ligament, sement, alveol kemiği) yıkımı ile sonuçlanan, spesifik mikroorganizmaların neden olduğu, kısa aktif ve daha uzun süreli pasif dönemler ile devirsel seyir gösteren multifaktöriyel enfeksiyöz bir hastalıktır. Her KP öncesinde hastada gingivitis semptomlarının varlığı zorunlu olmakla beraber, her gingivitis tablosu tedavi edilmese bile kronik periodontitise ilerleyecek diye bir durum söz konusu değildir. Hastalık her yaşta görülebilmekte, fakat en çok 35 yaş üstü bireyleri etkilemektedir ve yaşla birlikte hastalığın hem görülme sıklığı hem de şiddeti artış göstermektedir.^{38, 39}

KP için de ana etiyolojik neden olarak MDP gösterilmektedir; fakat, hastalığın başlaması ve ilerlemesinde konak savunma mekanizması ve hastaların bu hastalığa olan yatkınlığının rolü büyüktür ve aynı zamanda sistemik hastalıklar (Diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık), sistemik durumlar (puberte, hamilelik), lokal faktörler (anatomik varyasyonlar, okluzal travma, mukogingival deformiteler, dental restorasyonlar), çevresel faktörler (emosyonel stres gibi) ve genetik faktörler tarafından etkilenir.^{5-10, 40, 41}

KP klinik olarak incelendiğinde; supragingival ve subgingival plak birikimi ve diştaşı varlığı, dişetinde renk değişimi, stiplinglerin kaybı, bıçak sırtı sonlanan serbest dişeti kenarının normal anatomik yapısını kaybederek yuvarlaklaşması, ödematöz bir hal alarak kendiliğinden veya kolayca kanamaya yatkın bir hale geldiği, periodontal cep oluşumu veya gingival marjinde çekilme, vertikal ve horizontal alveoler kemik kayıpları, furkasyon alanlarının bu kayıplardan dolayı ortaya çıkması, kemik kaybının fazla olduğu ilerlemiş vakalarda dişlerde mobilite artışı ve yer değiştirmeler sonucunda diş kayıpları görülür. Ağrı, KP'nin tipik bir bulgusu olmasa da periodontal apse durumlarında akut, ataşman kaybına bağlı kök yüzeyi açığa çıktığında veya çürük oluştuğunda lokalize künt veya çeneye yayılan bir ağrı şikayeti de olabilir.⁴²⁻⁴⁴

2.2.1.1. Kronik Periodontitisin Dağılımı ve Şiddeti

Kronik periodontitis; etkilediği alanın büyüklüğüne göre lokalize ve generalize olmak üzere 2 grupta incelenir. Eğer periodontal ataşman ve kemik kaybı gösteren alanlar tüm çeneye kıyasla %30'u ve daha azı ise lokalize, % 30 dan fazla ise generalize KP olarak sınıflandırılır. KP'nin hem lokalize hem generalize formu, klinik ataşman kaybı miktarı ile ilişkili olarak hafif şiddetli, orta şiddetli ve şiddetli olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır. Eğer 1-2 mm arasında klinik ataşman kaybı varsa hafif, 3-4 mm arası klinik ataşman kaybı varsa orta, 5 mm ve daha fazla klinik ataşman kaybı varsa şiddetli KP olarak adlandırılır.^{36, 37}

KP'nin hafif şiddetli tipi, büyük azılar bölgesinde I.derece furkasyon defekti, subgingival ve supragingival bölgelerde plak birikimi ve diştaşı, sondalamada kanama ve radyografik olarak az miktarda kemik kaybı ile karakterizedir. Orta şiddetli tipinde, azdan orta dereceye kadar değişen hareketli dişler mevcut olup, radyografik olarak kemik kaybı genellikle yatay yönde ve ataşman kaybı %40 civarındadır, furkasyon bölgesinde etkilenen alanlar artmış ve radyografide radyolusent bir görüntü ve sondalamada kanama mevcuttur. Şiddetli tipinde ise ataşman kaybı 5 mm ve üzerindedir, belirgin furkasyon defekti ve ilerlemiş diş hareketi mevcut olup radyografik incelemede kemik kayıpları %40'ın üzerindedir ve yatay yönde kemik kayıplarına ilaveten dikey yönde de kemik kayıpları gözlenebilir.³⁷

2.2.1.2. Kronik Periodontitisin Etiyolojisi

Kronik iltihabi periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesi periodontopatojenlerin subgingival alanda bulunmasıyla açıklanır, ancak mikrobiyal kolonizasyonun yanısıra konağa ait savunma mekanizmaları da hastalık patogenezinde önemli rol oynamaktadır ve bunun yanında, sistemik hastalıkların (Diabetes mellitus, KVKH, osteoporoz), sistemik durumların (puberte, hamilelik), dental plağın birikimini

kolaylaştıran lokal faktörlerin (anatomik varyasyonlar, okluzal travma, mukogingival deformiteler, dental restorasyonlar), çevresel faktörlerin (emosyonel stres gibi) , genetik faktörlerin ve sigara gibi kötü alışkanlıkların da birer risk faktörü olduğu bilinmektedir.^{5-10, 40, 41}

Periodontal hastalıkta pek çok bakteri türü rol oynamasına rağmen periodonsiyumdaki yıkım subgingival bölgede lokalize gram negatif anaerobik bakterilerin varlığıyla ilişkilidir ve bilinmektedir ki subgingival alanda 500'ün üzerinde bakteri türü kolonize olurken hastalığın ilerlemesinde 10-15 çeşit gram negatif anaerobik bakteri ve spiroketler etiyolojik ajan olarak kabul edilmekte ve bu periodontal patojenler konakçı savunmasını spesifik mekanizmalarla geçerek periodontal dokuda yıkıma yol açmaktadırlar. Bu durum, sadece belirli bir plağın patojenik olduğunu belirten ve patojenitesini spesifik mikroorganizmaların artışına veya varlığına dayandıran spesifik plak hipotezi ile açıklanır, bu hipotez; spesifik bakteriyel patojenleri barındıran plağın periodontal hastalıkla sonuçlanacağını çünkü bu organizmaların konak dokusunda yıkıma neden olan maddeler ürettiğini savunur. KP'de, *P.gingivalis*, *T.forsythia*, *P.intermedia*, *P.nigrescens*, *C.rectus*, *Eikenella corrodens*, *F.nucleatum*, *A.a*, *P.micra*, *E.nodatum*, *Leptotrichia buccalis*, *Treponema*, *Selenomonas* türleri ve Enteric türlerinin yüksek seviyede bulunduğu saptanmıştır. Hastalığın aktif olduğu alanlar, inaktif alanlarla karşılaştırmalı olarak incelendiğinde, aktif alanlarda *C.rectus*, *P.gingivalis*, *P.intermedia*, *F. nucleatum* ve *T.forsythia* artmaktadır. Buna ek olarak, *P.gingivalis*, *P.intermedia*, *T.forsythia*, *C. rectus* ve *A.a* nın saptanabilen seviyesi hastalığın ilerlemesiyle ilişkilidir ve tedavi yoluyla bunların eliminasyonu düzelmiş klinik cevapla bağlantılıdır. Son çalışmalarla, KP ve özellikle EBV tip-1 ve hCMV'yi içeren herpesvirüs grubunun viral mikroorganizmaları arasındaki ilişki belgelenmiştir. Ek olarak, subgingival EBV-1 ve hCMV varlığı, *P.gingivalis*, *T. forsythia*, *P. intermedia* ve

T. denticola'yı içeren putative bakteriyel patojenlerin yüksek seviyeleriyle ilişkilidir. Bu bilgiler, viral enfeksiyonların periodontal patogeneze katkıda bulunabildiğini savunan hipotezi desteklemektedir.⁴⁵⁻⁵¹

2.2.1.3. Kronik Periodontitis İçin Risk Faktörleri

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda anlaşılmıştır ki; periodontitis toplumun bir bölümünde görülmekte (%5-%20), diğer büyük bölümünde ise görülmemektedir, bu durum periodontal yıkıma direnci veya yatkınlığı belirleyen risk faktörlerinin varlığını akla getirmiştir. Genel olarak risk faktörü; epidemiyolojik bir kanıtı temel alan, kişisel davranış veya yaşam biçimi, çevresel bir etki veya kalıtsal bir özelliğin sağlık ile ilgili bir durumla ilişkisi olarak tanımlanabilir, bu durumda bir risk faktörünün varlığı hastalığın ortaya çıkma ihtimalini artırır diyebiliriz. Risk faktörleri genellikle modifiye edilebilir durumlardır ve eğer risk faktörü ortadan kaldırılırsa hastalığın ortaya çıkma ihtimali de azalır, ancak hastalık ortaya çıktığında özellikle periodontitis gibi multifaktöriyel etiyojolojiye sahip hastalıklarda risk faktörünün ortadan kaldırılması her zaman iyileşmeyi sağlamayabilir. Periodontitisin başlaması ve ilerlemesi ile ilgili mekanizma ve risk faktörleri ile ilgili çalışmalar son yıllarda artmıştır ve periodontitisin semptomları ve klinik belirtilerine doğrudan etki eden mikropların basit görünümü, konağın enflamatuar cevabı ve immün sistemin öneminin anlaşılmasıyla, bizim için periodontitis için mevcut görüş, genetik ve çevresel risk faktörlerinin de etkilediği multifaktöriyel bir hastalık olduğudur ve uzun dönemli geniş epidemiyolojik çalışmalar neticesinde periodontal hastalıkların risk faktörleri aşağıdaki gibi özetlenebilir.^{40, 52-56}

- 1.Önceki periodontitis öyküsü
2. Dental plak ve dental plak birikimini kolaylaştıran lokal faktörler
3. Sistemik hastalıklar (KVVH, hipertansiyon, diyabet, osteoporoz)
4. Genetik faktörler

5. Çevresel ve davranışsal faktörler (sigara, stres)

2.3. Periodontal Hatalıkların Patogenezi

Patogenez; bir hastalığın kaynağı ve başlangıcından gelişimine kadarki süreçte organizmada meydana gelen değişiklikler bütünüdür. Birçok faktörün etkilediği ve oldukça karmaşık olan periodontitis patogenezi, bu güne kadar tam olarak açıklanamamış olsa da hastalık gelişiminde primer etiyolojik neden olarak periodontopatojenler gösterilmiştir, fakat hastalığın varlığı ve şiddetini açıklamakta tek başına yetersiz kalmıştır. Periodontopatojenler etkilerini periodontal dokulara invazyon, hücre ölümü sonucu doku nekrozunu indükleyen zararlı maddelerin üretimi ile direkt doku yıkımına neden olarak ya da konak savunma sistemindeki koruyucu ve yıkıcı mekanizmalar arasındaki dengeyi bozarak konak yanıtını stimüle ve modüle ederek indirek olarak gösterirler. Histolitik enzimler, endotoksinler, ekzotoksinler ve hücre fonksiyonlarını engelleyen bakteri ürünleri direkt yolla doku yıkımına yol açarlar. Histolitik enzimlere prostaglandinler tarafından salgılanan kollajenaz örnek verilebilir, bu enzim etkisini, konak hücredeki kollajeni parçalayarak bağ dokusu ataçmanının yıkımına neden olarak gösterir. Doku hyaluronik asidini eriten hyaluronidaz gibi bakteriyel enzimler periodontitis patogenezinde rol oynar. Konak için toksik ve yıkıcı etkiye sahip diğer MDP ürünleri; mukopeptidler, amonyak, hidrojen sülfid, indol, formik ve bütirik asitlerdir. İndirek doku yıkımı ise; mikrobiyal antijenlerin, virulans faktörlerinin ve LPS'lerin konak savunma sistemini aktive ederek, konak dokudan sitokinlerin, prostanooidlerin, kininlerin, matriks metalloproteinaz (MMPs) ların salınımına ve kompleman sisteminin aktivasyonuna neden olarak, ani bir enflamatuvar ve immün yanıt oluşturup doku yıkımı meydana getirmeleri ile gerçekleşir.^{57, 58}

Konak savunma faktörlerinin etkinliği bölgedeki hastalığın şiddetinde önemli rol oynamaktadır ve normal şartlarda dişeti dokusundaki mikroorganizmalar ile konak

savunma mekanizması arasında her zaman bir denge mevcuttur, eğer bu denge bozulacak olursa bu durum doku hasarı ile sonuçlanacak bir enflamasyonun başlamasına neden olacaktır. Enflamasyon, organizmanın biyolojik, fiziksel ya da kimyasal uyaranlara karşı oluşturduğu vasküler ve hücrel olayları içeren bir reaksiyondur ve bu reaksiyonun amacı, yara iyileşmesinin sağlanması, hasarlı ya da değişikliğe uğramış dokuların tamiri ve konakta bulunan enfektif mikroorganizmaların uzaklaştırılmasıdır. MDP'den sürekli olarak serbest bırakılan bakterilerin çoğunluğu herhangi bir konak cevabına neden olmadan önce, büyük ölçüde elimine edilirler ve bu sayede sağlıklı periodontal dokularda önemli bakteriyel invazyon görülmez. Bakteri ürünleri yüzeyel hücrelerden sürekli olarak tükürük akışı, gingival sulkustan DOS'un geçmesi ve epitelin yüksek turnoverı tarafından temizlenerek elimine edilir ve bu mekanik temizlik eylemlerine ek olarak, oldukça güçlü birinci basamak antimikrobiyal savunma sistemleri konağa ait olmayan hücreleri tanıyıp yıkıma uğratarak doku bütünlüğünün devam ettirilmesinde görev yapmaktadırlar. Gram (-) bakterilerin ortak antijeni olan lipopolisakkaritler (LPS), çözülebilir LPS-binding protein, monosit ve nötrofil gibi konak savunma hücrelerinin membranlarında bulunan yüzey reseptörü CD14 ve Toll-like reseptörler gibi konak reseptörleri tarafından tanınır ve böylece iltihabi medyatörlerin salınımına yol açan hücreler arası olaylar tetiklenir.⁵⁹⁻⁶¹ Akut enflamasyonda ilk basamak damarsal geçirgenliğin artışıdır, bununla beraber dişeti kenarındaki aerobik ve anaerobik bakteriler birleşim epiteli boyunca metabolik asitler, ekstraselüler enzimler ve LPS gibi birçok metabolit salarak, birleşim epiteli ve bağ dokusunda hasara yol açarlar ve bağ dokusundaki mikrovasküler yapının etkilenmesi sonucu, histamin ve bradikinin gibi vazoaktif medyatörler salınır. Dokuda iltihabi yanıtın başlaması ile ortaya çıkan kemotaktik medyatörlerin (IL-8, C5a...vb.) etkisi ile damardan dokuya doğru lökosit göçü gerçekleşir ve enfekte yara bölgesine ulaşan bu

lökositler periodontal dokularda “iltihabi infiltratı” oluşturur. E-selektin ve ICAM-1 gibi adhezin molekülleri, nötrofillerin kan damarlarından dokuya doğru geçişini yönlendirir. Aktive olmuş adezyon moleküllerinin etkisiyle nötrofillerin damar dışına göçü, serum proteinlerinin damar dışına çıkışı ve dokularda aktivasyonu, epitel hücre proliferasyonu ve mononükleer hücrelerin dokularda toplanması söz konusudur. Nötrofillerin bu hareketi lokal yanıtın en önemli bölümünü oluşturmaktadır ve mikrobiyal ajanlara karşı gelişen konak savunmasında, periodontal patojenlere karşı ilk savunma hattını oluşturan hücreler nötrofillerdir. Damar dışına çıkan nötrofiller, kompleman C5a, bakteriyel orijinli *formyl methionyl* peptidler ve LTB4 ‘ün yanı sıra, kemotaktik sitokin IL-8’in uyarılarıyla bakterilerin bulunduğu bölgeye yani enflamasyon bölgesine gelmektedir ve ayrıca konak dokuda yıkıma yol açabilecek lizozomal enzimleri ve arşidonik asit metabolitleri gibi pro-inflamatuar medyatörleri sentezlemektedirler. Nötrofillerin, opsonizasyon ve fagositoz gibi koruyucu aktiviteleri humoral faktörler, spesifik reseptörler ve kompleman tarafından yönlendirilir. Nötrofillerin, periodontal patojenlere karşı ilk savunma hattını oluşturan hücreler olduğu bilinmesine rağmen; konak dokuda yıkıma neden olan lizozomal enzimleri ve arşidonik asit metabolitleri gibi pro-enflamatuar medyatörleri sentezledikleri de bilinmektedir. Nötrofil ve bakteri arasındaki bu etkileşiminin, keratinositler, endotel hücreleri ve fibroblastlar gibi birçok konak hücrelerini hasara uğratabileceği gösterilmiştir.⁶²⁻⁶⁵

Akut illtihabi yanıtın başlamasından hemen sonra T ve B lenfositler, doku infiltratı içinde yoğunlaşmaya başlar ve antijen ve yoğun sitokin varlığında bu hücreler genişleyip çoğalarak CD4 ve CD8 T hücrelerini oluştururlar, ayrıca B hücreleri de antikor sentezleyen plazma hücrelerine dönüşür. Akut enflamasyonda en önemli fagositler nötrofillerken, kronik enflamasyon sürecinde ise bu görevi makrofajlar

üstlenir, çünkü makrofajlar, kronik enflamasyonu karakterize eden hücrelerdir. Bu hücrelerin fagositik kapasiteleri olmasının yanında antijenlerin tanınması, immün cevabın oluşması ve tamir olaylarında rol alan medyatörlerin ve IL-1, TNF- α ve IL-6 gibi potent pro-enflamatuar sitokinlerin üretimi gibi işlevleri de vardır.⁶⁶

Enflamatuar cevap sırasında, aktive olmuş iltihabi hücrelerin yanı sıra dokunun yapısal hücreleri tarafından da salınan çeşitli proteinazlar, prostaglandinler ve sitokinler gibi konak cevabı mediyatörlerinin periodontal doku yıkımında önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. MMP'ler periodontal doku yıkımından sorumlu en önemli proteazlar olup ekstrasellüler matriks bileşenlerini yıkımından sorumlu tutulmaktadır ve ayrıca güncel çalışmalar, periodontitiste özellikle MMP-1 ve MMP-8'in periodontal doku ve DOS seviyelerinin yükseldiğini bildirmektedir. Nötrofil serin proteinaz, elastaz ve katepsin G gibi diğer proteinazlar da benzer etkiler göstermektedirler. Periodontal yıkımda önemli bir role sahip olan iltihabi mediyatörlerden prostaglandinler ise araziidonik asit metabolizması sonucu siklooksijenazlar tarafından üretilmektedirler.⁶⁷

Nötrofil fonksiyonunu düzenleyen makrofajlar, bu görevlerinin yanı sıra enflamatuar lezyonun ilerlemesinde güçlü etkiler gösteren iltihabi medyatörlerde üretirler. Bakteri LPS'i CD14 ve *Toll-like* reseptörler aracılığı ile makrofaj ya da dendritik hücrelerle etkileşerek, IL-1, TNF- α , IL-6, ve PGE2 gibi kollajen yıkımı ve kemik resorbsiyonunda aktif rol oynayan pro-enflamatuar medyatörlerin sentezinin uyarılmasına neden olur. Periodontal hastalığın kronik enflamasyon süreci boyunca, bakteriyel patojenlerin uzaklaştırılması ve hastalığın ilerlemesinin önlenmesinde B lenfositler tarafından üretilen antikor cevabının koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir. B-lenfositler, hücre yüzeyindeki Ig molekülünün varlığı ile ayırt edilir ve B hücre cevabı, T hücrelerinin yardımıyla gerçekleşmektedir, yani T hücreleri, hücre-hücre kontağı ve sitokinler yoluyla B hücrelerini uyarırlar. Aktive B-hücreleri klonal

ekspansiyona uğrar ve antikor oluşturan olgun plazma hücrelerine dönüşürler ve lokal poliklonal B hücre aktivasyonunun, lezyonun periodontitise ilerlemesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir ve eğer oluşturulan antikor cevabı bakteriyel patojenin konak dokularından eliminasyonunu sağlayabilirse, periodontal dokuların daha fazla yıkıma uğraması engellenmiş olur. Antikor cevabının etkili olmaması, zayıf antibakteriyel özelliklere sahip olması ya da iltihabi hücrelerin antikorları yeterince tanıyamaması gibi faktörlerden kaynaklanabilir.⁶⁸

Mikrobiyal enfeksiyonu ortadan kaldırmak ve periodontitise ilerlemesini önlemek için nötrofil migrasyonu, antikor üretimi, kompleman aktivasyonu ve sitokinler gibi konağa ait birçok savunma mekanizması harekete geçer. Bu savunma esnasında bir taraftan dokulara bakteriyel invazyonu önlemek üzere koruyucu bir mekanizma sağlanırken, diğer taraftan enflamasyon kronikleştikçe iltihabi medyatörlerin sürekli ve fazla miktarda sentezlenmesi, konak dokularında geri dönüşümsüz yıkıcı etkilere yol açar, eğer konağa ait yıkıcı ve koruyucu mekanizmalar arasındaki denge bozulursa ve immün yanıt konak aleyhine dönerse dişi destekleyen dokularda yıkıma neden olur.^{2, 69}

2.4. Hipertansiyon

2.4.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi

Sistolik kan basıncının 140 mm Hg, diyastolik kan basıncının da 90 mm Hg veya üzerinde olması veya kişinin kan basıncını kontrol etmek için antihipertansif ilaç kullanıyor olması HT olarak tanımlanmaktadır.⁷⁰ Dünya genelinde 1 milyar insanı etkilediği tahmin edilen HT, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporunda dünyada en önde gelen ölüm nedeni olup miyokard infarktüsü, serebrovasküler atak, konjestif kalp yetmezliği ve son dönem böbrek yetmezliği gibi majör morbidite ve mortalite için risk oluşturur.⁷¹

Amerika'da yapılan “National Health and Nutrition Examination Survey” (NHANES) taraması HT yaygınlığının %28.4' e kadar çıktığını göstermektedir, bu yaygınlık, yaş ile birlikte her iki cinsiyette artmakla birlikte, yaşlı kadınlarda yaşlı erkeklere göre daha fazladır ve HT sıklığındaki artış, toplumun giderek yaşlanmasının ve şişmanlamasının sonucudur. Ülkemizde yapılan Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (PatenT) sonuçlarına göre, Türkiye' de HT prevalansı % 31.8' dir, bu prevalans kadınlarda % 36.1 iken erkeklerde % 27.5' dir. Ülkemizde HT prevalansı ile ilgili ilk yapılan çalışma olan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında HT prevalansının % 33.7 olduğu tespit edilmiştir.⁷²

2.4.2. Hipertansiyonun Etiyolojik Sınıflandırılması

HT, etiyolojik olarak primer ve sekonder olmak üzere 2 grupta sınıflandırılır. Primer HT'ye idiyopatik veya esansiyel HT de denir ve nedeni saptanamayan ya da ikincil bir hastalığa bağlı gelişmeyen kan basıncı yüksekliği olarak tanımlanır. Sekonder HT ise, kan basıncı yüksekliğinin ikincil bir hastalığa bağlı gelişen yani, ikincil bir hastalığın bulgularından biri olarak ortaya çıkan HT tipidir. Tüm hipertansif olguların % 92-95'ini esansiyel HT, % 5-6'sını sekonder HT ve %1-3'ünü de diğer nedenler oluşturur. Primer HT erişkinlerde daha çok görülürken, sekonder HT daha çok çocuklukta ve genç yaşlarda görülmektedir. Birçok hastalık kan basıncı yüksekliğine sebep olabilse de yapılan çalışmalarda görülmüştür ki sekonder HT sebebi olarak en sık karşılaşılan kronik parankimal böbrek hastalıklarıdır.^{73, 74}

2.4.3. Hipertansiyonun Kan Basıncı Düzeylerine Göre Sınıflandırılması

Amerika Birleşik Devletleri Birleşik Ulusal Komitesi'nin (JNC) raporunda 18 yaş ve üstündeki erişkinlerin kan basınçları normal, preHT, evre I, evre II olarak dört derecede sınıflandırmıştır. İdeal olarak kabul edilen kan basıncı değeri < 120/80 mm Hg' dir. Aradaki değerleri ise Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve JNC farklı

yorumlamaktadır, mesela JNC 7, <120/80 mm Hg normal olarak değerlendirirken, ESC 2013 optimal olarak değerlendirmektedir, buna karşın iki kılavuzda da aynı belirlenmiş olan, HT sınıflandırılmasında sistolik ya da diyastolik kan basıncı değerlerinden hangisi daha yüksek dereceye uymakta ise sınıflandırmanın o değere göre yapılmasıdır. JNC 7, 120-139/80-89 mm Hg arasını preHT olarak tanımlamaktadır ve bu tanımlamanın nedeni; hastaların ve hekimlerin risk ile ilgili dikkatlerini çekmek ve onları hastalığın gelişimini önlemek veya geciktirmek için cesaretlendirmektir. ESC, 120-129/80-84 mm Hg aralığını normal, 130-139/85-89 mm Hg aralığını yüksek normal olarak tanımlamaktadır ve 140-159/90-99 mm Hg aralığına da 1. derece HT demiştir, JNC 7 ise evre I HT olarak tanımlamaktadır. ESC' de 160-179/100-109 mm Hg 2. derece; $\geq 180/110$ mm Hg 3. derece HT olarak tanımlanırken, JNC 7, $\geq 160/100$ mm Hg kan basıncını, izlenecek yol benzer olduğundan evre II HT olarak tek bir evrede sınıflamaktadır.^{71, 75, 76}

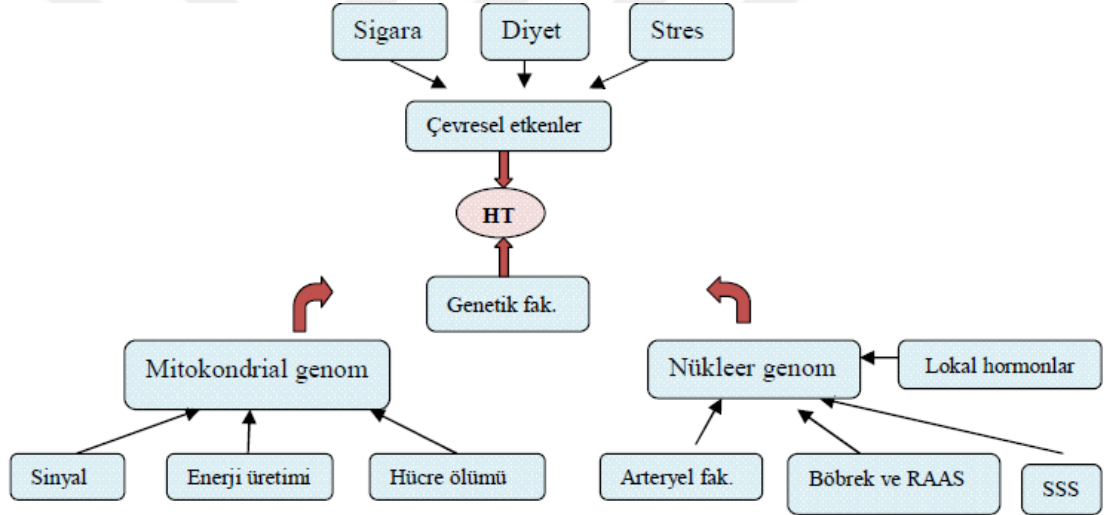
Kan Basıncı Sınıflaması	(SKB) (mmHg)	(DKB) (mmHg)
Normal	<120	ve <80
Prehipertansiyon	120-139	veya 80-89
Evre I HT	140-159	veya 90-99
Evre II HT	≥ 160	veya ≥ 100

Şekil 2.1. Kan basıncının sınıflandırılması (JNC7)

2.4.4. Hipertansiyonun Fizyopatolojisi

Kalp debisi ve periferik arteriyel direnç arasındaki ilişkinin bir sonucu olan kan basıncı, bu parametreleri etkileyen nöral, hümorale ve metabolik etkenler belirli bir dengede kaldıkça ‘normal’ sayılan düzeylerde bulunmaktadır. “Sistemik kan Basıncı=

Kalp Debisi X Periferik Arteriyel Direnç'' olarak formüle edilmekte ve kalp debisini ve periferik direnci etkileyen faktörlerdeki çeşitli düzensizliklerin karşılıklı etkileşimi HT'yi meydana getirmektedir. Primer HT'nin sebebi kesin olarak ortaya konulamamıştır ve birbiriyle etkileşen birçok faktör olması nedeniyle HT'den sorumlu tek bir etiyoloji veya patofizyolojik mekanizmanın olmadığı, kan basıncı yükselmesine yol açan pek çok mekanizmanın ayrı ayrı veya etkileşim halinde çalıştığı görüşü üzerinde uzlaşmıştır. Bu mekanizmalar; çevresel faktörler, renin-anjiyotensin sistemi, sempatik sinir sistemi (SSS), kalp debisini artıran faktörler, vasküler hipertrofi, endotel kökenli faktörler, obezite, insülin direnci ve genetik faktörlerdir.^{72, 76, 77}



Şekil 2.2. Esansiyel hipertansiyon oluşumunda etkili mekanizmalar.⁷⁸

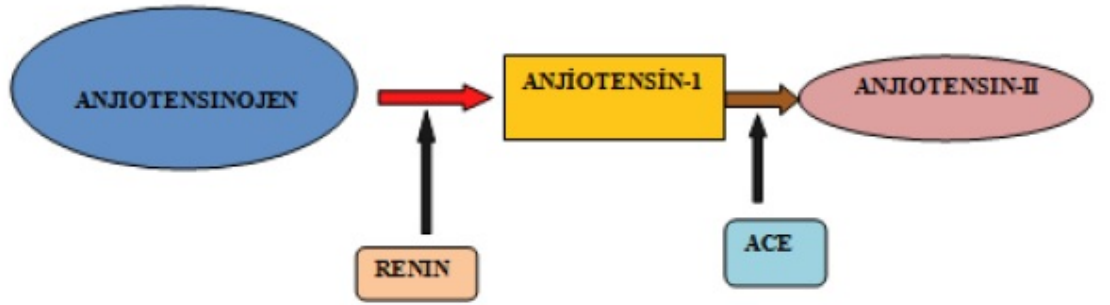
2.4.4.1. Çevresel Faktörler

Artmış tuz alımı, alkol ve sigara kullanımı, obezite, uğraşılan meslek ve kalabalık yerlerde yaşama gibi çevresel faktörler, özellikle HT'ye yatkın bireylerde HT gelişimine katkıda bulunabilir. Obezite, intravasküler volüm artışı ve kardiyak outputta artışa neden olarak kan basıncını yükseltmektedir, aynı şekilde kilo kaybının da kan basıncında orta derecede düşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Alkol alımı ise plazma

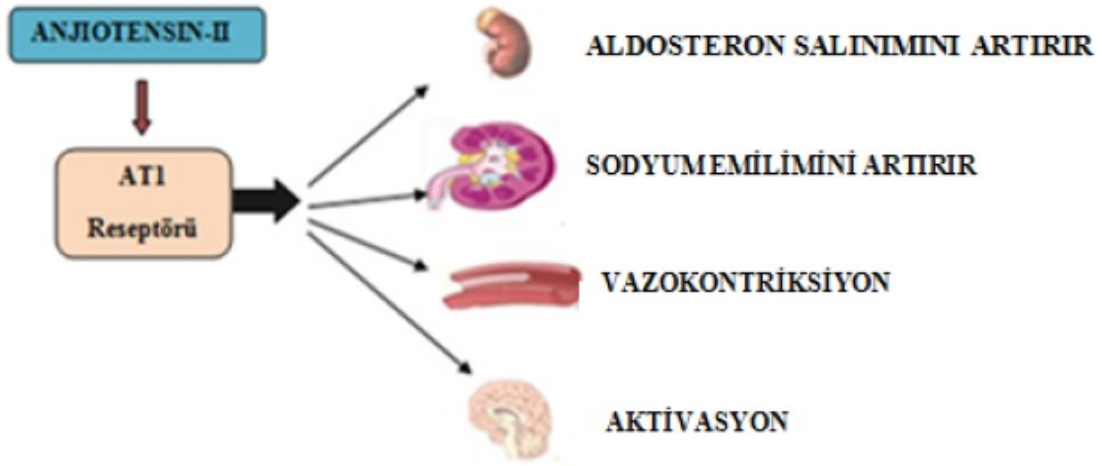
katekolamin düzeylerini arttırarak HT'ye yol açabilir ve sigara kullanımının da kan basıncı üzerine alkol ile benzer etkileri olduğu düşünülmektedir.^{77, 79}

2.4.4.2. Renin-Anjiyotensin Sistemi

Renin Anjiyotensin sistemi, kan hacmini ve basıncını düzenleyen en önemli sistemlerden biridir. Böbreklerde afferent arteriollerdeki jukstaglomerüler hücrelerde üretilen bir proteaz olan renin, karaciğerde üretilen anjiyotensinojeni anjiyotensin I' e dönüştürür ve devam eden süreçte akciğerde daha bol olmak üzere kalp ve sistemik damarlarda da bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin I, anjiyotensin II' ye dönüştürülür. Anjiyotensin-II'nin vücuttaki etkileri ise damarlarda vazokonstriksiyon, aldosteron depolanması ve salınımının uyarılması, renin salınımının baskılanması, antidiüretik hormon (ADH) salınımı ve sempatik debi artışı gibi fonksiyonlardır. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS) aktivasyonu sonucu total periferik arteriyel basınç ve ekstrasellüler volüm artar ve dolayısıyla bu sistemdeki bir bozukluk esansiyel HT oluşumunda rol oynar, endotel fonksiyon bozukluğu ve enflamasyona neden olur.^{77, 80}



Şekil 2.3. Anjiyotensin II'nin oluşumu⁸¹



Şekil 2.4. Anjiyotensin II'nin etkileri ⁸¹

2.4.4.3. Sempatik Sinir Sistemi

SSS'nin aktive olması surrenal bezlerden norepinefrin salınımına neden olur, ayrıca böbrek kan akımını azaltır ve böbreklerden renin salınımını uyarır, böylece hem RAAS aracılığı ile hem de doğrudan böbrek tübüllerinden su ve sodyum tutulumuna neden olur. Bu durum kalp hızında artışa, periferik vazokonstrüksiyona ve kan basıncında artışa yol açar.⁷⁷

2.4.4.4. Vasküler Hipertrofi

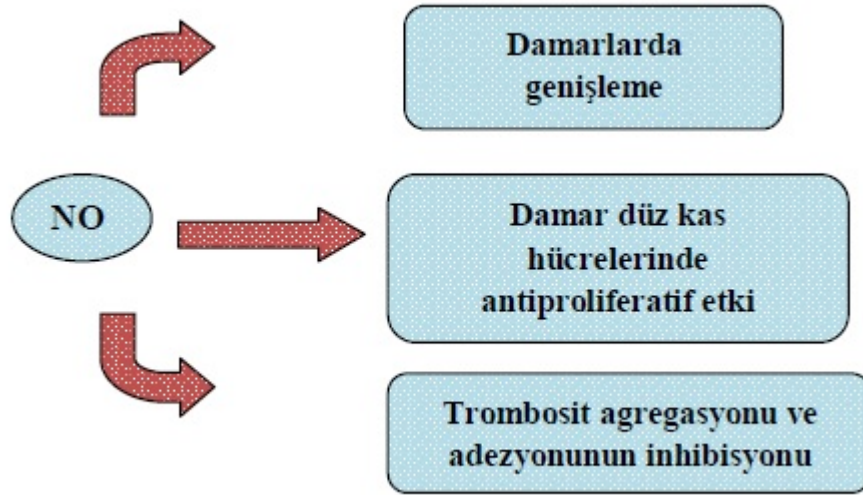
Strese maruz kalmak sempatik aktivasyonu artırır ve tekrarlayan stres durumunda vazokonstrüksiyon indüklenir, bu durum vasküler hipertrofiye yol açarak periferik damar direncinde ve kan basıncında artışa sebep olur. Ailesinde HT öyküsü olan bireylerin çevresel strese karşı verdikleri vazokonstrüktör cevabın daha fazla olduğu gösterilmiş ve bu kişilerin HT gelişimi için risk grubunda oldukları belirtilmiştir.⁷⁷

2.4.4.5. Endotel Kökenli Faktörler

Endotel, kan damarlarına bir örtü ve bariyer görevi gören, birçok biyoaktif madde sentezleyebilen, aynı zamanda diğer dokulardan salınan biyoaktif maddelerle de

etkileşim halinde olan dinamik bir yapıdır. anjiotensin II ve nitrik oksit (NO) gibi damarsal dengeyi düzenleyen maddeler üreterek, vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyon arasındaki dengenin sürdürülmesini sağlayan endotelin otokrin ve parakrin özelliklere sahip en büyük organ olduğu bilinmektedir, bu özelliklerinin yanında, pıhtılaşma faktörlerini dengeleyerek normal kan viskozitesinin sürdürülmesine de yardım eder. Endotel fonksiyon bozukluğu durumunda, vazodilatasyonda azalma ve endotel bağımlı kontraksiyonda artma ile karakterize vazomotor yanıtta bozulma oluşur ve hücre proliferasyonu, trombosit adezyon ve agregasyonu, damarsal geçirgenlik artışı ve damarsal enflamasyon meydana gelir.^{79, 82, 83}

Endotel bütünlüğü ve fonksiyonları için en önemli moleküllerden biri olan NO, L-argininden endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) aracılığı ile sentezlenip, endotelden salınan vazodilatör bir ajandır. Enflamasyon sırasında üretilen reaktif oksijen türleri (ROT), NO'yu azaltarak ve damarsal kasılmayı artırarak damarsal genişlemeyi bozarlar. Endotelden salınan diğer bir önemli molekül ise çeşitli izoformları olan peptid yapısındaki endotelinlerdir. Endotelin-1 (ET-1) çoğunlukla vasküler endotel hücrelerinden sekrete edilen baskın izoformdur ve kemotaktik, inotropik ve mitojenik özellikleri vardır. Ayrıca RAAS, vazopresin ve atrial natriüretik peptid üzerinden su ve tuz dengesini etkiler ve SSS'yi uyarır, buna ilaveten düz kaslarda bulunan ETA reseptörü üzerinden vazokonstriktör etki oluşturur. Endotel hücrelerinde bulunan ETB reseptörlerini etkileyerek, prostasiklin ve NO salınımına neden olup vazodilatör etki gösterir, yani farklı reseptörler üzerinden etki ederek hem vazokonstriktör hem de vazodilatör etki oluşturur. Ancak ET-1'in vazokonstriktör etkisinin daha baskın olduğu da bilinmektedir.⁸⁴



Şekil 2.5. NO'nun damar üzerine olan etkileri ⁸⁵

2.4.4.6. Obezite ve İnsülin Direnci

Obezitenin, SSS ve RAAS aktivasyonu yaparak, plazma hacmini arttırarak, hiperlipidemi ve hiperinsülinemi gibi mekanizmalarla kan basıncında yükselmeye neden olduğu düşünülmektedir. Framingham çalışmasında; HT'si olan erkeklerden % 70'inin ve kadınlarda da % 61'inin sebebinin fazla yağ dokusu olduğunu ve vücut ağırlığındaki her 12.5 kiloluk artışın da ortalama sistolik kan basıncında 4.5 mm Hg artışa neden olduğunu bulmuştur, ancak obezitenin hangi mekanizmaları kullanarak HT oluşumuna katkıda bulunduğu net olarak bilinmemektedir, bununla birlikte yağ dokusundan salınan adipokinlerin kardiyovasküler, renal ve endokrin sistemi etkileyerek HT gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.^{86, 87}

İnsülin direnci, kan basıncı yükselmesine katkıda bulunan ve KVH gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilen, iskelet kasları başta olmakla birlikte periferik dokularda glukozun kullanımının azalmasıyla karakterize bir metabolik bozukluktur. Hipertansif bireylerde, insülinin endotel bağımlı vazodilatör etkisi, artmış insülin direnci ve artmış SSS aktivitesine bağlı olarak azalmıştır ve bu durum insülin direncine bağlı HT gelişiminde en önemli rolü oynamaktadır.⁸⁸

2.4.4.7. Genetik Faktörler

Genetik faktörlerin esansiyel HT patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir, çünkü esansiyel hipertansiyonlu hastaların önemli bir kısmında aile öyküsü vardır. Tek gen mutasyonu ve poligenik sendromlar olmak üzere iki grup genetik bozukluk çalışmalarda gösterilmiştir. Liddle sendromu, hiperminerolokortikoidizm, tip 2 pseudohiperaldosteronizm tek gen mutasyonlarına örnek olarak verilirken, poligenik sendromlar birden fazla gende meydana gelen bozukluklardan söz edilir.⁷⁷

2.4.5. Hipertansiyonda Tedavi

HT tedavisinde, farmakolojik tedavi ile birlikte başlıca yaşam biçimi değişikliklerini kapsayan non-farmakolojik tedavinin de uygulanması gerektiği konusunda ortak bir karara varılmıştır. HT gelişiminde olumsuz yaşam tarzı önemli bir rol oynamaktadır ve bu nedenle yaşam tarzı değişiklikleri tüm hipertansif hastalar için önerilmektedir. Kan basıncını ve kardiyovasküler riski düşürdüğü bilinen yaşam tarzı değişiklikleri; tuz kısıtlaması, sigarayı bırakma, kilo verme, fiziksel aktivitede ve meyve - sebze tüketiminde artış, doymuş yağ tüketimi ve alkol kullanımında sınırlama olarak özetlenebilir. Farmakolojik tedavi, hedeflenen kan basıncı düzeyine daha kolay ulaşabilmek için kardiyovasküler hasar gelişmeden önce başlatılmalıdır, ancak tedaviye başlama zamanı konusunda klavuzlarda farklı görüşler bulunmaktadır. JNC 7, evre 1 ve üzerinde yaşam tarzı değişikliğine ek olarak ilaç tedavisine başlamayı önermektedir. ESC 2013 HT kılavuzu ise, 2 kardiyak risk faktörü olsa dahi 1. ve 2. derece HT öncelikle yaşam tarzı değişikliğini, izlemde kan basıncı kontrol altında değilse farmakolojik tedaviyi önermektedir. ESC 2013 HT klavuzunda, bir önceki kılavuz olan ESC 2007 HT kılavuzundan farklı olarak, yaşlılarda tedavi başlama sınırı sistolik kan basıncı için ≥ 160 mm Hg olarak değiştirilmiştir. Seksen yaş üzeri yaşlılarda hedef kan

basıncı değeri 140-150 mm Hg arası önerilmiş, ancak 80 yaş altındaki fit yaşlılarda <140 mm Hg hedeflenebileceği belirtilmiştir. JNC 8 HT kılavuzunda ise JNC 7' ye göre tedaviye başlama sınırında önemli değişiklikler dikkat çekmektedir. Öncelikle 60 ve üzeri yaş için hedeflenmesi gereken kan basıncı değeri <150/90 mm Hg olarak değiştirilmiştir. Bu değer bir önceki kılavuzda <140/90 mm Hg' dir. Diğer bir önemli değişiklik diyabetiklerde ve kronik böbrek hastalarında, kan basıncı tedavi başlama sınırının 140/90 mm Hg olarak değiştirilmesidir. Bir önceki kılavuzda, bu hastalar için 130/80 mmHg kan basıncı önerilmekteydi. Bu güne kadar yapılmış karşılaştırmalı çalışmalar sonucunda, farklı ilaç sınıfları arasındaki kardiyovasküler morbidite ve mortalite insidansındaki farklılıkların kan basıncındaki düşüş açısından oldukça küçük olduğu, dolayısıyla yararlarının büyük ölçüde kan basıncındaki düşüşün kendisinden kaynaklandığı görülmüştür.^{75, 89, 90}

Tablo 2.2. Antihipertansif ilaçların sınıflandırılması

I. Diüretikler

II. Adrenerjik sinir sistemi antagonistleri

A.Merkezi etkililer

B. Periferik etkililer

a.Adrenerjik nöron blokerleri

b.Ganglion blokerleri

C. Adrenerjik reseptör blokerleri

1.Alfa reseptör blokerleri

2.Beta reseptör blokerleri

3.Alfa ve beta reseptörleri

III. Renin-angiotensin sistemini etkileyen ilaçlar

A. ACE inhibitörleri

B. Angiotensin II tip I reseptör antagonistleri

IV. Damar düz kasında etkili ilaçlar

A.Kalsiyum kanal blokerleri

B.Potasyum kanal açıcılar

C.Doğrudan damar düz kasını gevşetenler

V. Yeni geliştirilmekte olan ilaçlar

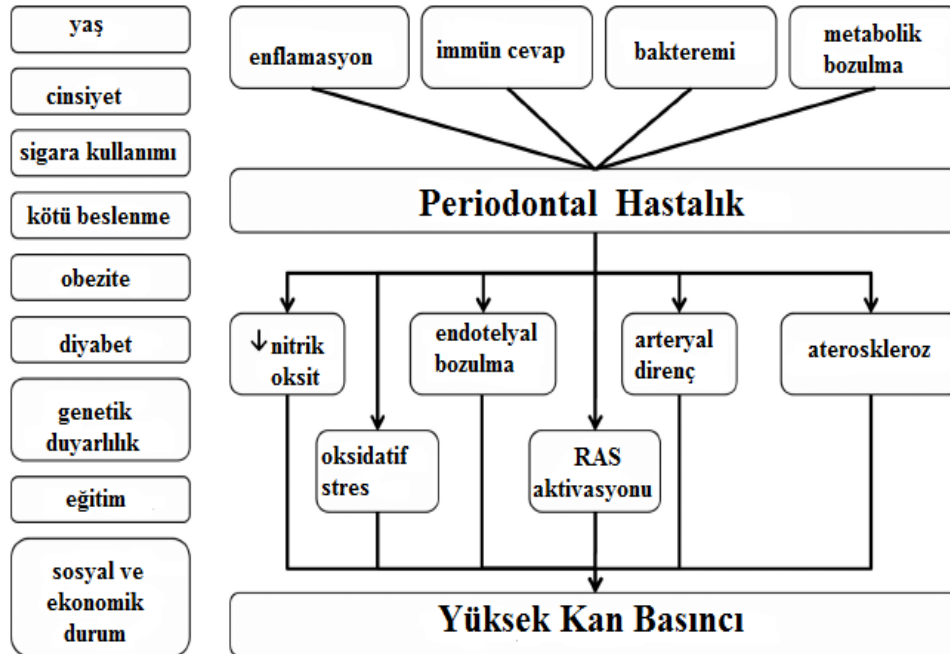
A.Nötral endopeptidaz peptidi inhibitörleri

B.Endotelin I reseptör antagonistleri

C.Renin inhibitörleri ve diğerleri

2.5. Hipertansiyon ve Periodontal Hastalık İlişkisi

Son zamanlarda periodontal hastalıklara, KVVH'ya olan potansiyel ilişkisi nedeni ile araştırmacıların ilgisi artmıştır. Birçok çalışmada, periodontitisli bireylerde sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında sistolik ve diastolik kan basıncının çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^{16, 91} 3. “National Health and Nutrition Examination Survey” (NHANES III)”nda geniş çaplı bir çalışma yapılarak, yaklaşık olarak 12.000 yetişkinde kan basıncı seviyeleri ve periodontitis arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu araştırma, orta yaşlı bireylerde şiddetli periodontitis ve sistolik kan basıncı arasında pozitif doğrusal bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Periodontitisin HT ile ilişkisinde hangi mekanizmaların etkili olduğu henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamış olsa da periodontitisin kronik enflamatuvar sürecinin ve konak cevabının bu ilişkide oldukça önemli olduğu bilinmektedir ve bunun yanısıra bazı patofizyolojik mekanizmaların bu ilişkide rol oynayabileceği düşünülmektedir.¹⁶



Şekil 2.6. Periodontal hastalık ve yüksek kan basıncı arasındaki muhtemel patofizyolojik mekanizmalar⁷⁰

2.5.1. Endotel Disfonksiyonu

HT gelişiminde önemli bir rol oynayan endotel disfonksiyonu, HT ve periodontitis arasındaki ilişkiyi açıklayabilen en önemli mekanizmalardan biridir. Endotel disfonksiyonu, KVVH'ya yol açan ateroskleroz gelişiminin başlangıç basamağıdır. Periodontitisin yol açtığı enflamasyon ve endotel disfonksiyonu arasında muhtemel bir bağlantı söz konusudur. Bu nedenle, enflamatuvar sürecin endotel fonksiyonunu engellemesinin altta yatan neden olduğu düşünülerek, HT ve periodontitis arasında da bir etkileşim olabileceği ortaya konmuştur.^{18, 19} Normotansif ve hipertansif bireyler üzerine yapılan bir çalışmada daha önceden var olan bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyonun, hafif-orta dereceli periodontitis varlığında daha da kötüye gittiği saptanmıştır.¹⁷ Bu ve benzeri çalışmalarda, periodontitisin kardiyovasküler risk taşımayan normotansif bireylerde endotel disfonksiyonu ile ve hipertansif bireylerde sistemik enflamasyonun artmasının yanı sıra NO biyoyararlanımının azalması ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir.^{17, 92, 93} Periodontitisli bireyler sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında daha yüksek ET-1 seviyesine sahip olduğu görülmüştür.^{94, 95} Endotel disfonksiyonu ile ilişkili olan nitrik oksit sentaz inhibitör seviyesi periodontal hastalığı olan hipertansif bireylerde yüksek bulunmuştur.⁹⁶ Bu güne kadar yapılan çalışmalardan anlaşıldığı kadarı ile periodontitisli bireylerde, periodontal hastalık ve arteriyel esneklik arasında bir bağlantı bulunmaktadır.⁹⁷

2.5.2. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, periodontitisin enflamatuvar sürecine katılan, ROT üretimi ve inaktivasyonu arasındaki dengenin bozulması ile meydana gelen bir durumdur. ROT, periodontal doku yıkımına katkıda bulunan lokal nötrofil infiltrasyonu sonucu üretilmektedir. Oral kavitede oksidan/antioksidan aktivite arasındaki dengesizlik, ROT metabolitlerinin serum seviyesini arttırarak ve antioksidan süpürücüleri azaltarak

sistemik oksidan durumu olumsuz olarak etkiler.^{98, 99} Bunun yanında, oksidatif stres hipertansiyon gelişiminden sorumlu tutulmuştur, çünkü ROT damarsal enflamasyon ve vazokonstriksiyon mediyatörü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, NO biyoyararlanımı redoks durumu ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır.¹⁰⁰

2.5.3. Enflamatuvar ve Biyolojik Yolaklar

Birçok enflamatuvar mediyatör HT gelişimi ile ilişkili olabilmektedir. Periodontitise eşlik eden sistemik enflamatuvar cevabın periodontal hastalık, ateroskleroz ve onun kardiyovasküler etkileri arasındaki bağlantı ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir.^{18, 19} Çalışmalar göstermiştir ki, serum CRP ölçümü ile HT gelişimi mevcut kan basıncı ve risk faktörlerinden bağımsız olarak tahmin edilebilmektedir. CRP'nin ayrıca periodontal hastalıklı bireylerde de hafif orta derecede arttığı rapor edilmiştir. Periodontitisli bireylerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bulunan yüksek serum CRP seviyesinin HT riskini arttırmak için yeterli olabileceği görülmektedir. IL-6 ve TNF- α gibi diğer enflamatuvar marker seviyeleri periodontitisli bireylerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmış olarak bulunmuştur.¹⁰¹ Periodontitisli bireylerin, kan basıncı ile ilişkili olmasına gerek olmadan, normal sınırlar içinde olsa da daha yüksek sayıda beyaz kan hücresine sahip oldukları görülmüştür. Ayrıca, periodontitisli bireylerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, yükselmiş plazminojen aktivatör inhibitör 1 ve fibrinojen seviyeleri bulunduğu ve artmış prokoagulan durum rapor edilmiştir. MMP'lerin DOS'ta ve serumdaki seviyesi de bozulmuştur. İncelenen bu iki durum arasında diğer bir patojenik korelasyon olan gingival dokudaki lokal renin-anjiyotensin sisteminin katılımı da bir çok çalışma ile ortaya konmuştur. Bunun yanında, refrakter HT'da hastalarda periodontal tedavinin fibrinojen, CRP ve IL-6'nın kandaki seviyelerini azaltması, periodontitis ve HT

arasındaki ilişkide enflamatuvar markerların önemini gösteren bir kanıt niteliğindedir.^{20,}

102, 103

2.5.4. Lokal Bakteri, Bakteriyemi ve İmmün Cevap

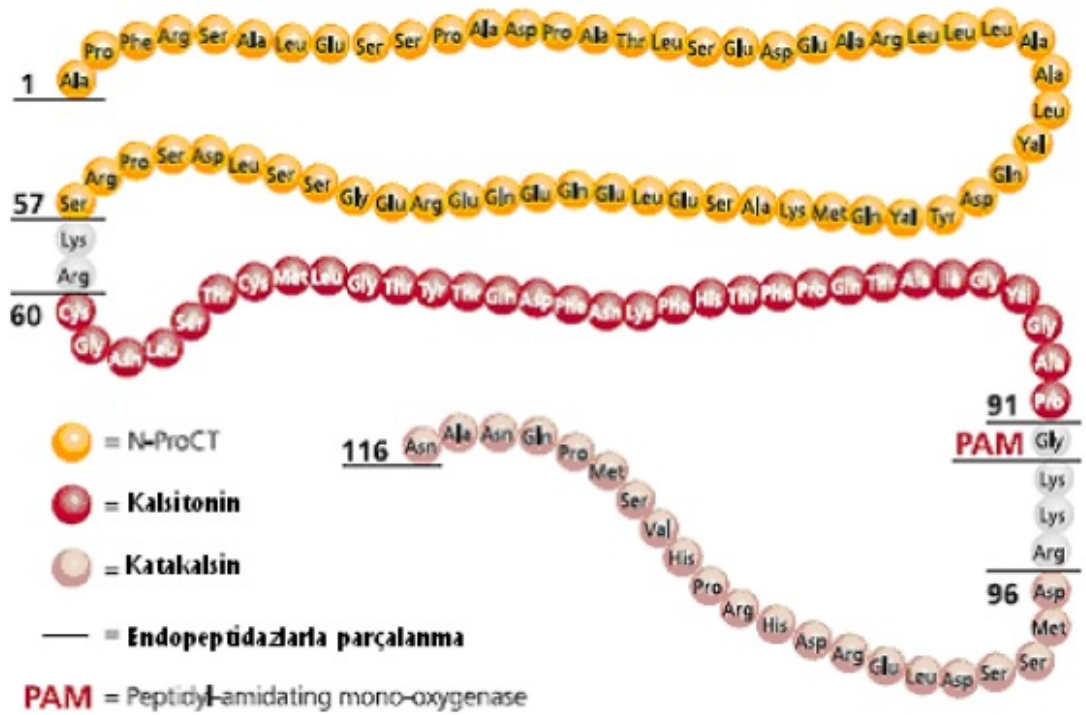
Periodontal patojenler gingival dokuları işgal edebilmekte ve diş fırçalama esnasında bile geçici bakteriyemiye neden olabilmektedir. Periodontal mikroplar direkt olarak arter duvarını istila edebilir ve aterosklerotik plaklarda kolonize olabilirler. Majör periodontal patojen olan *Porphyromonas gingivalis*'in interselüler hücre adezyon molekülü (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) ve P-selektin gibi hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indüklediği ve trombosit agregasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında, endotel hücrelerini aktive eder, düz kas hücre proliferasyonunu teşvik eder ve böylece vazomotor fonksiyonun bozulmasına neden olur. Dişetinde hücre aracılı immün cevap, mikroplar, bakteriyel endotoksinler ve dolaşımdan salınan çeşitli mikrobiyal antijenlerin yardımı ile lokal periodontal doku hasarını başlatır. Diğer taraftan, endotel disfonksiyonu immünoreaktif mekanizmalar tarafından modüle ediliyor olabilir.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷

2.6. Prokalsitonin

1990 ların başında, ProCT sepsis ve enfeksiyonu olan hastaların plazmasında artan bir protein olarak tanımlanmıştır. PreproCT, CALC-1 geninden transkripsiyonu ve kalsitonin-mRNA'dan translasyonundan sonra, 116-amino asitten oluşan bir prohomon olan ProCT'ye dönüşmektedir. ProCT, daha sonra enzimatik olarak daha küçük peptitlere bölünmekte ve sonuçta 32-amino asitten oluşan matür CT molekülü ve katakalsin molekülü ortaya çıkmaktadır. Matür CT'nin geçici bir hipokalsemik etkisi vardır ve başlangıçta sadece tiroid bezinin nöroendokrin C hücreleri tarafından üretildiği düşünülmüştür. Klasik nöroendokrin paradigmasına göre, fizyolojik durumlarda CALC-1 gen transkripsiyonu, tiroid bezi ve akciğerdeki nöroendokrin

hücrelerle sınırlıdır. ProCT, sonuç olarak golgi aygıtında işlenmekte ve saklanmaktadır. Bu nedenle, sağlıklı bireylerin serumunda sadece düşük düzeyde ProCT saptanabilmektedir. Öte yandan, enfeksiyon ve özellikle sepsis gibi sistemik enfeksiyonlar sırasında, CALC-I geninin ekspresyonu upregüle olmakta ve temel olarak vücuttaki neredeyse tüm dokulardan ve hücre tiplerinden ProCT salıverilmektedir. İlk kez 1993 yılında ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan çocuk hastalarda, serum ProCT düzeylerinin oldukça yüksek olduğu ve antibakteriyel tedavi sonrasında bu düzeyin hızlı bir şekilde düştüğü saptanmıştır. Yapılan diğer pek çok araştırmada, ProCT düzeylerinin ağır sepsis, septik şok gibi durumlarda çok fazla yükseldiği doğrulanmış olmasına karşın viral enfeksiyonlar, hafif cerrahi işlemler, otoimmün hastalıklar, alerjik reaksiyonlar, neoplastik hastalıklar gibi bakteriyel olmayan sistemik enflamasyonlarda ve lokal bakteriyel enfeksiyonlarda ProCT artışının anlamlı olmadığı görülmüştür. Bunun dışında, bakteriyel endotoksinler ve proenflamatuvar sitokinlerin salınımı ve travma veya kardiyojenik şok gibi olaylar sonucunda da ProCT üretiminin uyarıldığı klinik ve deneysel araştırmalarla kanıtlanmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu ile mononükleer lökositlerdeki ProCT mRNA'sının üretimi değerlendirildiğinde endotoksin ve sepsis ile ilişkili proenflamatuvar sitokinlerin belirgin uyarıcı etkisi ortaya konmuştur. ProCT üretimini indükleyici en potent etken endotoksin iken, endotoksinden sonra en güçlü uyarıcı TNF- α dır. Ayrıca, ProCT indüksiyonunun, interferon- γ gibi viral enfeksiyonlar sırasında açığa çıkan sitokinler tarafından geriletebilir olması da önemli bir bulgudur. IFN- γ 'nın da dahil olduğu interferonlar, erken antiviral konakçı savunmasında önemli rol oynamaktadır. Yine de CT-mRNA'da belirgin bir upregülasyona neden olmamaktadır. Serum ProCT düzeyi, bakteriyel enfeksiyonların viral enfeksiyonlardan ayrılmasında kullanılabilmektedir.^{108, 109}

Birçok laboratuvar parametre enflamatuvar hastalıkların tanısında kullanılmaktadır ve immün yanıtı göstergesi olarak görülmektedir. Bazı özgül laboratuvar testleri, var olan enflamasyonun tipini ve aktivitesini belirler; ancak rutin kullanımda, kritik hastaların izlemi ve ciddi tabloların tedaviye yanıtlarını kontrol eden çok az parametre vardır. Bunlar içinde CRP enflamasyonun oldukça sensitif bir göstergesi olan akut faz proteinidir, ancak CRP her zaman bakteriyel kaynaklı olan enflamasyonu, olmayandan ayırt etmede kullanılamaz, çünkü; CRP düzeyi cerrahi sonrasında, multitravmada, enfeksiyonlarda, tümörde, otoimmün hastalıklarda, kronik enflamatuvar hastalığı olanlarda da belirgin şekilde yükselmektedir. ProCT kullanılan enfeksiyon belirteçlerine son yıllarda eklenen yeni bir parametredir. ProCT; vücut sıcaklığı, CRP, lökosit sayısı gibi enflamatuvar yanıt parametrelerine göre, sepsis ve ciddi enfeksiyonlarda daha erken yükselmesi ile ve daha iyi bir belirteç olması özelliği ile karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca ProCT, bu hasta grubunda prognoz ve tedaviye yanıtın izleminde de kullanılabilir. Uyarı ile, ProCT plazma seviyeleri 3-4 saat içinde artar, yaklaşık 6 saatte pik yapar ve serumda 24 saatten fazla bu seviyelerde kalır. ProCT spesifik proteazlarla yıkılır ve yarılanma ömrü 25-30 saat arasındadır. Buna karşılık bakteriyel uyarı sonrası CRP düzeyleri 12-18 saat arasında yükselir. Sağlıklı kişilerde ProCT'nin serum düzeyleri çok düşük genellikle 0.1 ng/ml'nin altındadır. Viral enfeksiyonlar ve enflamasyonda ProCT konsantrasyonları 1.5 ng/ml'nin üzerine çok az yükselir. Fakat bakteriyel enfeksiyonda seviyeleri 1000 ng/ml'yi aşabilir. ProCT'nin enfeksiyon dışı enflamasyonda da yükseldiğini gösteren çok az çalışma vardır. Whang ve ark. ProCT'nin ısı şoku, travma gibi enfeksiyon dışı enflamatuvar durumlarda da yükseldiğini göstermişlerdir. Polikistik over sendromlu kadınlarda yapılan bir çalışmada, ProCT'nin obeziteyle ilişkili olarak aterosklerozda yükseldiği ve kronik endotelial enflamasyonun bir markeri olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.¹⁰⁸⁻¹¹³



Şekil 2.7. ProCT molekül yapısı¹⁰⁸

2.7. Kartonektin

Günümüzde yağ dokusu enerji metabolizmasının önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir ve adiposit olarak adlandırılan lipid dolu hücrelerin gevşek olarak olarak bağlanmasıyla oluşmaktadır. Ayrıca yağ dokusunda makrofaj, fibroblast ve lökosit gibi bazı hücreler de bulunabilmektedir.^{25, 114} Yağ dokusunun enerji depolanması, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma gibi fonksiyonları vardır ve bu fonksiyonlarına ek olarak son yıllarda adipositlerden ve adipositler arası bağ dokusu hücrelerinden adipokin olarak isimlendirilen proteinlerin salgılandığı gösterilmiştir. Yağ dokusunun salgıladığı adipokinler iştah, beslenme, insülin ve glukoz metabolizması, enerji dengesi, lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, vasküler remodeling, koagülasyon, enflamasyon gibi vücudun birçok fizyolojik işleminde rol oynayarak, otokrin, parakrin ve endokrin birçok etkileri olduğu anlaşılmıştır. HT, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, astım gibi pek çok hastalığın, yağ kitlesinin artması ile ortaya çıkması bu durumu ispat etmektedir. Bu hastalıkların patogenezinde, yağ dokusunun

salgıladığı adipokinlerin miktarındaki değişikliklerin rol oynadığı düşünölmektedir. Ayrıca adipositlerin çeşitli stres durumlarında enflamatuvar mediyatörleri de salgıladığı tespit edilmiştir. Sellüler adezyon molekülleri, CRP, TNF- α ve IL-6 gibi enflamatuvar belirteçler obezitenin eşlik ettiği durumlarda yükselmekte ve insölin direnci ve adipozite prametreleri ile korelasyon göstermektedir. Yağ dokusundan salgılanan adipokinleri proenflamatuvar adipokinler, sitokinler, akut faz proteinleri ve kemokinler olarak sınıflandırmak mümkündür. Yağ dokusundan salgılanan başlıca adipokinler; adiponektin, leptin, TNF- α , IL-6, resistin, adipsin, acylation situmulatıng protein (ASP), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAL-1), IL-1 β , IL-10, apelin, visfatin dir.¹¹⁵ Son zamanlarda ilk olarak “kollajen tekrar dizisi içeren 26-kDa protein (CORS26)” olarak isimlendirilmiş, daha sonra “kartonektin veya C1q/tümör nekroz faktör-bağlantılı protein -3 (CTRP3) ” olarak adlandırılmış yeni bir adipokin keşfedilmiştir. Yeni bulunmuş ve salgılanan proteinler arasında büyük ölçüde korunmuş bir aile olan ve 15 üyesi bulunan CTRP ailesinin adiponektin ile benzer yapıya sahip olduğu bulunmuştur. Bunun yanında, bazı CTRP üyelerinin, adiponektinin metabolik düzenleyici fonksiyonlarını gösterdiği görölmüştür. CTRP üst familyasının bir üyesi olan, C1q/ TNF- bağlantılı protein-3 (CTRP3, kartonektin) LPS, Toll-like reseptör 4 ve yağ asitleri tarafından indöklenen enflamasyonu engelleyen antienflamatuvar bir adipokin olarak tanımlanmıştır ve fare adipositlerinden adiponektin ve resistin salınımını indöklediği gösterilmiştir.¹¹⁶ CTRP3, Maeda ve arkadaşları tarafından klonlanmış, ilk olarak insan plazmasında araştırılmış¹¹⁷ ve Wurm ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir.¹¹⁸ CTRP3, adiponektine en yakın fonksiyonel homologudur ve enflamasyon ve metabolizmada rol oynayan en umut vadedici adaydır. Diğer adipokinlerle karşılaştırıldığında, metabolik sendrom, sistemik enflamasyon, insölin direnci, HT durumlarındaki CTRP3 seviyesi ile ilgili çok az bilgi mevcuttur ve daha önceki

Çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir. Bu nedenle, CTRP3'ün HT'deki klinik karakteristikleri araştırılmaya değerdir.

Bu bilgiler doğrulsununda, KP'li ve hipertansif bireylerde serum ve tükürük örneklerinde CTRP3 ve ProCT düzeylerinin değerlendirilmesi ve elde edilen biyokimyasal verilerin klinik parametrelerle ilişkisinin araştırılması amacı ile çalışmamız planlandı.



3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

3.1.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi etik kurulunun, 07.04.2015/70 nolu onayı alınarak başlandı. Hasta onam formları etik kurul onayına uygun şekilde okutulup imzalatıldıktan sonra çalışmaya dahil edilecek bireyler seçildi. Çalışma popülasyonu; 2015-2016 yılları arasında değişen periodontal sorunlar nedeni ile Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı kliniğine başvuran 30'u hipertansif 30'u sistemik olarak sağlıklı (SS) toplamda 60 bireyden oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilecek bireylerde, çalışma sonuçlarını etkilememesi ve standardizasyon açısından bazı kriterler göz önünde bulunduruldu:

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Hipertansif ve SS hastalarda bilinen başka bir hastalığı olmayan ve son 6 ay içinde antihipertansif ilaçlar dışında düzenli ilaç kullanımı altında bulunmayan
2. Tütün ve sigara alışkanlığı bulunmayan
3. Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Sistemik sağlığı uygun olmayan
2. Düzenli ilaç kullanan
3. Hamilelik ve laktasyon periyodunda olan bayanlar
4. Tütün ve sigara kullananlar
5. Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmüş olanlar

Çalışmamız süresince tüm hastalarımız, Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Servisi ile konsülte edildi ve gerekli tetkiklerin sonuçlara göre çalışma grupları oluşturuldu.

3.1.2. Çalışma Grupları

Çalışma protokolü gereği yukarıdaki kriterlere göre seçilen bireyler tansiyon düzeyleri, klinik ve radyografik değerlendirmeler eşliğinde 4 gruba ayrıldı.

- 1. Grup (HT+KP+):** Esansiyel HT tanısı konmuş, KP'li bireyler
- 2. Grup (HT+KP-):** Esansiyel HT tanısı konmuş, periodontal olarak sağlıklı bireyler
- 3. Grup (HT-KP+):** Sistemik olarak sağlıklı ve KP tanısı konmuş bireyler
- 4. Grup (HT-KP-):** Sistemik olarak sağlıklı ve periodontal olarak sağlıklı bireyler

3.2. Klinik Periodontal Değerlendirme

Klinik ve radyolojik periodontal muayene parametreleri ve verileri, çalışmaya dahil edilen bireylerin periodontal durumu saptamak ve KP teşhisi koymak için kullanıldı. Klinik periodontal değişkenlerden, Silness-Löe plak indeksi (PI), gingival indeks (GI), periodontal cep derinliği (CD) ve klinik ataşman düzeyi (KAD) ölçümleri ağızdaki tüm dişlerin 6 noktasından (distopalatinal/lingual, palatinal/lingual, mezyopalatinal/lingul, mezyobukkal/labial, bukkal/labial, distobukkal/labial) yapıldı ve kaydedildi.

3.2.1. Plak İndeksi (PI)

Ağızdaki plak oluşumu ve birikim derecesini ölçmek için Silness-Löe'nin plak indeksi¹¹⁹ kullanıldı ve indeks alınırken periodontal sonda dişeti kenarına yakın bölgede diş yüzeyine paralel olarak dişeti oluğu bölgesinde gezdirilerek biriken plak miktarı skorlandı.

0-Serbest dişeti kenarında plak yok,

1-Serbest dişeti kenarı ve komşu diş yüzeyinde plak çıplak gözle görülemez ancak sondalama işleminden sonra sondun ucunda plak izlenir,

2-Dişeti cebi içerisinde ve komşu diş yüzeyinde çıplak gözle izlenebilen orta derecede yumuşak eklenti varlığı,

3-Dişeti cebi ve diş yüzeyinde yoğun bir şekilde yumuşak eklenti varlığı.
(Silness ve Loe, 1964).

3.2.2. Gingival İndeks (Gİ)

Dişeti enflamasyonunun teşhisi için Loe-Silness Gİ¹²⁰ kullanılarak periodontal sonda dişin uzun aksına dik olacak şekilde dişeti kenarına temas ettirilip diş yüzeyinde gezdirilerek, oluşan kanama ve dişeti yüzey özelliklerine göre skorelama yapıldı.

0-Dişeti sağlıklıdır

1-Dişetinde hafif derece iltihap, renk değişikliği ve ödem vardır, sondalamada kanama yoktur,

2-Dişeti orta derece iltihap ile karakterize parlak, kırmızı ve ödemlidir. Sondalamada kanama vardır,

3-Dişeti şiddetli iltihap ile karakterize, farkedilebilir kırmızılık ve ödemlidir. Ülserasyonlar mevcuttur ve kendiliğinden başlayan kanama eğilimindedir.

3.2.3. Sondalanabilir Cep Derinliği (SCD)

Sondalanabilir cep derinliği, dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafe olarak, Williams periodontal sondu ile her bir dişin 6 bölgesinden (mezyo-vestibüler, vestibüler, disto-vestibüler, mezyo-oral, oral ve disto-oral) sondun kendi ağırlığına ilave bir kuvvet uygulanmamasına dikkat edilerek dişin uzun eksenine paralel olacak şekilde ölçüm yapılarak elde edildi.

3.2.4. Klinik Ataşman Düzeyi (KAD)

Klinik ataşman düzeyi, mine-sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafe olarak, Williams periodontal sondu ile her bir dişin 6 bölgesinden (mezyo-vestibüler, vestibüler, disto-vestibüler, mezyo-oral, oral ve disto-oral) sondun kendi ağırlığına ilave bir kuvvet uygulanmamasına dikkat edilerek dişin uzun eksenine paralel olacak şekilde ölçüm yapılarak elde edildi.

3.3. Radyografik Değerlendirme

Muayene günü, bireylerden klinik periodontal parametrelerin yanı sıra alveolar kemik kaybının belirlenmesi amacıyla, standart şartlarda panoramik ve periapikal radyograflar alındı. Radyografiler üzerindeki horizontal/vertikal marjinal kemik kayıpları aynı araştırmacı tarafından değerlendirilerek KP teşhisinde kullanıldı.

3.4. Hipertansiyon Tanısı

Çalışmamıza dahil olan bireylerin HT tanısı, her muayene ziyaretinde en az 2 kan basıncı ölçümüne ve en az 2-3 muayene ziyaretine dayanmaktadır. Bu ölçümlerin ortalaması alındığında, sistolik kan basıncının 140 mm Hg, diyastolik kan basıncının da 90 mmHg veya üzerinde olması ile HT tanısı konmaktadır. Çalışma gruplarımıza dahil edilen bireyler, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji bölümünden esansiyel HT tanısı almış ve antihipertansif ilaç kullanan hastalardan oluşmaktadır.

3.5. Biyokimyasal Çalışmalar için Örneklerin Alınması

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerden biyokimyasal analizlerin yapılması amacıyla tükürük ve serum örnekleri alındı.

3.5.1. Tükürük Örneklerinin Alınması

Örnekleme işlemi klinik periodontal parametrelerin ölçümünden bir hafta önce, 4 gruptan da sabah ve yaklaşık olarak aynı saatlerde alındı. Örneklerin alımından önce hastalardan herhangi bir besin maddesi tüketmemeleri, dişlerini fırçalamamaları ve

çiklet çiğnememeleri istendi. Hastaların rahat ve dinlenme pozisyonunda oturabilecekleri ortam koşulları sağlanarak, ağızları açık halde 5 dakika boyunca bekletilerek ağız tabanında tükürük birikmesi sağlandı. Stimüle edilmemiş tükürük örnekleri bir damlalık yardımı ile toplanarak eppendorf tüplerine aktarıldı ve hücre debrislerini uzaklaştırmak amacı ile 4 °C’ de 3500 devir/dk/ hızda 5 dk süre ile santrifüj edildi. Eppendorf tüplerine bölünerek çalışma gününe kadar -80 °C dondurucuda bekletildi.

3.5.2. Serum Örneklerinin Alınması

Çalışmamıza katılan bireylerden standardizasyon amacı ile kan örnekleri antekübital fossadan hasta oturur pozisyonunda iken alındı. Çalışmaya dahil olan hasta ve kontrol gruplarından alınan kan örnekleri pıhtılaşması için 10-20 dk. tüp dik pozisyonunda olacak şekilde bekletildikten sonra +4°C’de, 4000 rpm’ de 15 dk santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri alikotlanarak -80°C’de derin dondurucuya konuldu ve analiz edileceği güne kadar burada bekletildi.

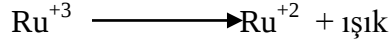
3.6. Laboratuvar Çalışmaları

Laboratuvar çalışmalarının tümü Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı’nda gerçekleştirildi.

3.6.1. Prokalsitonin Ölçümü

Serum ve tükürük ProCT düzeyleri Roche marka E170 cihazında elektrokemiluminesans yöntem kullanılarak sandviç oluşturma prensibi ile ölçüldü. Bu metotta 1. inkübasyonda örnek içindeki ProCT antijenleri, ProCT’ ye spesifik biyotinli monoklonal antikor ve rutenyum (Ru^{+2}) ile işaretlenmiş ProCT’ye spesifik monoklonal antikorla bir sandviç kompleksi oluşturmak için reaksiyona girer. 2. inkübasyon safhasında streptavidin kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidinin etkileşerek streptoavidin-biyotin-sandviç kompleksi oluşturur. Reaksiyon

karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyinde manyetik olarak tutuldukları ölçüm heznesi içine aspire edilir, daha sonra bağlanmamış maddeler ProCell/ProCell M ile uzaklaştırılır. Mikropartiküller elektrod ile temas ettirilir. Partiküle bağlı Ru^{+2} , elektrot yüzeyinde bulunan Tripropilamin (TPA) ile elektrokemilüminesan tepkimeye girer ve Ru^{+3} yükseltgenir. Daha sonra Ru^{+3} temel haline dönerken ışıma meydana gelir.



Oluşan ışımının şiddeti foton sayıcı ile ölçülür. Işıma şiddeti örnekteki proCT konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Sonuçlar, 2 noktalı kalibrasyon ile oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ile tayin edilir.

3.6.2. Kartonektin Ölçümü

Serum ve tükürük örneklerinde CTRP3 düzeyleri spesifik ‘enzyme-linked immunosorbent assay’ (ELISA) yöntemiyle, “Human CTRP3 ELISA Kit” (Cloud-Clone Corporation, Lot:L150914389, USA) kullanılarak, üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda ölçüldü. Kıtın ölçüm aralığı 0.156-10 ng/ml arasında idi. Ölçüm için uygulanan işlemler kısaca şöyle idi: Analize başlamadan önce her bir serum numunesi fosfat tamponu ile 60 kat dilüe edildi. İnsan CTRP3 molekülüne karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikorlar ile kaplanan 96 kuyucuktan oluşan mikropate'lere tükürük, dilüe serum ve seri dilüsyonlarla azalan konsantrasyonlarla elde edilen standart çözeltileri konuldu. Örneklerde bulunan CTRP3 molekülleri bu kaplı olan antikorlara bağlandı. Yıkama işlemi ile bağlanmayan moleküller uzaklaştırıldı. CTRP3 için spesifik ve biotin ile işaretlenmiş olan ikinci bir antikor kuyucuklara ilave edildi. Tekrar bir yıkama işleminin ardından streptavidin ile bağlı olan peroksidaz enzimi ilave edildi. Avidin ile bağlanan bu kompleksteki peroksidaz enzimi, ortama ilave edilen 3,3' 5,5'-tetra-metil benzidini okside ederek numunelerdeki CTRP3 konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak renk değişikliğine sebep oldu. Daha sonra reaksiyonu durdurmak için her

bir kuyucuğa asit ilavesi yapıldı. Her bir kuyucuğa ait absorbans değerleri spektrofotometre ile 450 nm dalga boyunda ölçüldü. 0.156 ng/mL, 0.312 ng/mL, 0.625 ng/mL, 1.25 ng/mL, 2.5 ng/mL, 5 ng/mL ve 10 ng/mL konsantrasyonlarında hazırlanan standartlar kullanılarak absorbans-konsantrasyon grafiğinden her bir örnek içindeki CTRP3 konsantrasyonu ng/mL cinsinden hesaplandı. Çıkan sonuçlar 60 ile çarpıldı.

3.7. İstatistiksel Analizler

Verilerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek amacı ile Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Demografik veriler, klinik veriler ve laboratuvar verilerinin normal dağılım göstermediği belirlendi. Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney U testi ile yapıldı. Demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon testi ile incelendi. Tüm bu istatistiksel değerlendirmeler SPSS programının 20.0 versiyonu ile yapıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Kontrol grubunu (HT-KP-) oluşturan sistemik ve periodontal olarak sağlıklı 15 bireyin yaş ortalaması 45.06 ± 5.67 yıl idi. Çalışma grupları olan (HT+KP+), (HT+KP-) ve (HT-KP+) grupları da 15'er bireyden oluşmakta olup bu grupların yaş ortalamaları ise sırası ile 47.00 ± 7.89 , 48.93 ± 7.76 , 47.06 ± 7.73 yıl idi. Gruplar arası istatistiksel incelemede istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. ($p > 0.05$)

Kontrol grubu ve çalışma gruplarının beden kitle indeksi (BKİ) ölçümlerinin ortalama ve standart sapmaları Tablo 4.1'de verilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında obez birey yoktu. Gruplar arası istatistiksel incelemede istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. ($p > 0.05$)

Tablo 4.1. Demografik parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması

	(HT+KP+) (n=15)	(HT+KP-) (n=15)	(HT-KP+) (n=15)	(HT-KP-) (n=15)
Yaş	47.00 ± 7.89	48.93 ± 7.76	47.06 ± 7.73	45.06 ± 5.67
Beden Kitle İndeksi (kg/m²)	22.56 ± 1.80	23.21 ± 3.20	23.34 ± 2.72	24.01 ± 3.37

Veriler Ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir.

4.2. Klinik Bulgular

Tüm gruplarının Pİ, Gİ, SCD ve KAD değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.2'de verilmiştir.

HT+KP+ grubunun Pİ değerinin 2.20 ± 0.36 , Gİ değerinin 2.24 ± 0.48 , SCD değerinin 3.94 ± 0.78 ve KAD değerinin ise 6.12 ± 1.07 olduğu saptandı.

HT+KP- grubunun Pİ değerinin 0.66 ± 0.46 , Gİ değerinin 0.99 ± 0.46 , SCD değerinin 2.14 ± 0.45 ve KAD değerinin ise 2.98 ± 0.46 olduğu saptandı.

HT-KP+ grubunun Pİ değerinin 2.32 ± 0.31 , Gİ değerinin 2.61 ± 0.39 , SCD değerinin 3.85 ± 0.49 ve KAD değerinin ise 6.18 ± 0.92 olduğu saptandı.

HT-KP- grubunun Pİ değerinin 0.78 ± 0.41 , Gİ değerinin 0.91 ± 0.44 , SCD değerinin 2.03 ± 0.33 ve KAD değerinin ise 2.46 ± 0.44 olduğu saptandı.

Klinik parametrelerin tümünün periodontitisli gruplarda (HT+KP+), (HT-KP+) periodontal olarak sağlıklı gruplara (HT+KP-), (HT-KP-) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$)

Her iki periodontitisli gruplar arasında ve her iki periodontal olarak sağlıklı bireylerin oluşturduğu gruplar arasında ise Pİ, Gİ, SCD ve KAD değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görüldü (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Klinik parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması

	(HT+KP+) (n=15)	(HT+KP-) (n=15)	(HT-,KP+) (n=15)	(HT-,KP-) (n=15)
Pİ	2.20 ± 0.36	0.66 ± 0.46	2.32 ± 0.31	0.78 ± 0.41
Gİ	2.24 ± 0.48	0.99 ± 0.46	2.61 ± 0.39	0.91 ± 0.44
SCD	3.94 ± 0.78	2.14 ± 0.45	3.85 ± 0.49	2.03 ± 0.33
KAD	6.12 ± 1.07	2.98 ± 0.46	6.18 ± 0.92	2.46 ± 0.44

Veriler Ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir.

4.3. Laboratuvar Bulguları

Tüm grupların serum ve tükürük ProCT ve CTRP3 düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri sırası ile Tablo 4.3 ve 4.4’de verildi.

4.3.1. Prokalsitonin

Serum ProCT düzeyi HT+KP+ grubunda en yüksek, HT-KP- grubunda en düşük, HT+KP- grubunda HT-KP+ grubundan daha yüksek değerlerde gözlenmiş olup, serum ProCT değerlerinde, sadece HT-KP- grubu ile HT+KP- grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.04$).

Tüm gruplarda tükürük ProCT düzeyleri tespit sınırının altında idi. Bu yüzden gruplar arası karşılaştırma yapılmadı. Serum ProCT düzeyleri HT+KP+ grubunda 8 kişide, HT+KP- grubunda 6 kişide, HT-KP+ grubunda 10 kişide ‘0’ olarak tespit edilirken HT-KP- grubunda 12 kişide ‘0’ dı.

Tablo 4.3. Serum ProCT düzeylerinin gruplararası karşılaştırılması

	HT+KP+ (n=15)	HT+KP- (n=15)	HT-KP+ (n=15)	HT-KP- (n=15)
Serum				
ProCT (ng/ml)	0.2480±0.397	0.1953±0.1977	0.1460±0.264	0.0044±0.0092 ^a

Veriler Ortalama ± SD olarak verilmiştir.

^a; p=0.04HT+KP-grubu ile karşılaştırıldığında

4.3.2. Kartonektin

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm çalışma gruplarının serum CTRP3 düzeyleri anlamlı derecede düşük bulundu (tüm gruplar için $p<0.0001$). En düşük düzey HT+KP+ grubunda, en yüksek düzey ise kontrol (HT-KP-) grubunda tespit edildi. Ayrıca HT-KP+ ve HT+KP- grupları arasında serum CTRP3 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0.002$).

En düşük tükürük CTRP3 düzeyi HT+KP+ grubunda, en yüksek düzey ise kontrol (HT-KP-) grubunda gözlemlendi. HT+KP+, HT+KP- ve HT-KP+ gruplarının tükürük CTRP3 seviyeleri kontrol (HT-KP-) grubundan anlamlı derecede düşük bulundu (tüm gruplar için $p<0.0001$). HT+KP- grubunun tükürük CTRP3 seviyesi HT-KP+ grubundan daha düşük olmakla birlikte, aralarındaki bu fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı idi ($p=0.056$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Serum ve Tükürük CTRP3 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

	HT+KP+ (n=15)	HT+KP- (n=15)	HT-KP+ (n=15)	HT-KP- (n=15)
Serum				
CTRP3 (ng/mL)	40.21±5.046 ^a	55.13±5.647 ^b	62.36±6.505	424.1 ±69.419 ^a
Tükürük				
CTRP3(ng/mL)	15.57±3.388 ^a	31.19±5.508	34.70±3.571	98.77±24.393 ^a

Veriler Ortalama ± SD olarak verilmiştir.

^a; p<0.0001 diğer gruplarla karşılaştırıldığında

^b; p=0.002 HT-KP+ grubu ile karşılaştırıldığında

4.4. Korelasyonlar

Klinik parametreler ile serum ve tükürük laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar Tablo 4.5’de, serum ve tükürük laboratuvar parametreleri arasındaki diğer korelasyonlar ise Tablo 4.6’da verildi.

4.4.1. Klinik Parametreler İle Serum ve Tükürük Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar

Tüm klinik parametreler ile serum ve tükürük ProCT düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir korelasyon bulunmadı. (Tablo 4.5)

Serum ve tükürük CTRP3 seviyelerinin tüm klinik parametrelerle arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, serum ve tükürük CTRP3 seviyelerinin tüm klinik parametrelerle arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunduğu tespit edildi (Tablo 4.5.)

Tablo 4.5. Klinik parametreler ile serum ve tükürük laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar

	r	p		r	p
Gİ-Serum ProCT	-0.113	0.39	KAD-Serum ProCT	0.043	0.746
Gİ-Serum CTRP3	-0.307	0.02*	KAD-Serum CTRP3	-0.531	0.0001*
Pİ-Serum ProCT	-0.005	0.97	Gİ-Tükürük CTRP3	-0.406	0.001*
Pİ-Serum CTRP3	-0.337	0.009*	Pİ-Tükürük CTRP3	-0.433	0.001*
SCD-Serum ProCT	-0.007	0.96	SCD-Tükürük CTRP3	-0.565	0.0001*
SCD-Serum CTRP3	-0.478	0.0001*	KAD-Tükürük CTRP3	-0.569	0.0001*

* Anlamlı korelasyon

4.4.2. Serum ve Tükürük Laboratuvar Parametreleri Arasındaki

Korelasyonlar

Serum ve tükürük CTRP3 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tesbit edildi ($p=0.0001$) (Tablo 4.6)

Serum ProCT ile serum CTRP3 arasında negatif korelasyon var iken ($p=0.017$) serum ProCT ile tükürük CTRP3 arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Serum ve Tükürük Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar

	r	p
Serum ProCT- Serum CTRP3	-0.307	0.017*
Serum ProCT- Tükürük CTRP3	-0.142	0.279
Serum CTRP3- Tükürük CTRP3	0.884	0.0001*

*Anlamlı korelasyon

5. TARTIŞMA

Periodontal hastalıklar, periodontal dokularda yıkıma neden olan MDP'deki patojen bakteri türleri ve konak savunmasının bakteri atağına karşı gösterdiği immün yanıt ve bu etkileşimin oluşmasına zemin hazırlayan lokal, çevresel ve sistemik birçok faktörün bir araya gelmesiyle oluşan, multifaktöriyel etyolojiye sahip olan enfeksiyon hastalıklarıdır. Periodontal hastalığın ilerlemesi sonucu yumuşak ve sert dokularda meydana gelen yıkım, dişeti oluşunda kompleks biyofilm tabakasını oluşturan bakterilerin çeşitli spesifik bağlanma şekilleriyle bu bölgede birikmesine ve konağın immün-enflamatuvar cevabını aktive etmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Bakteriler ve bakteri ürünlerinin etkileri direkt doku yıkımına neden olurken, bakteri konak etkileşiminin neden olduğu indirekt mekanizmalar yoluyla gerçekleşen periodontal dokulardaki yıkım direkt doku yıkımından çok daha etkili olmaktadır. Hastalık, genellikle kronik tabiatla olmakla birlikte, aktif dönemler ve daha uzun pasif dönemlerle devirsel bir yapı sergiler ve aktif dönemlerde doku yıkımı daha fazla olmakla birlikte, pasif dönemlerde ise bir miktar yapım da meydana gelmektedir. Hastalığın başlamasında en önemli etken olarak MDP gösterilmektedir; fakat, hastalığın ilerlemesi ve doku kaybının oluşmasında bireysel konak savunma mekanizmaları ve hastaların bu hastalığa olan yatkınlığının rolü büyüktür ve aynı zamanda sistemik hastalıklar (Diabetes mellitus, KVH), sistemik durumlar (puberte, hamilelik), lokal faktörler (anatomik varyasyonlar, okluzal travma, mukogingival deformiteler, dental restorasyonlar), çevresel faktörler (emosyonel stres) ve genetik faktörler tarafından da etkilenmektedir.^{5, 6, 8-10} Yapılan araştırmalarda sistemik faktörlerden birisi olan KVH'ların periodontal sağlığı etkilediği ve periodontal hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Son yıllarda bazı çalışmalar, KVH için önemli bir risk

faktörü olan ve kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi belirgin olarak arttıran HT'nin periodontal hastalığın prevalansını arttırdığını ortaya koymaktadır.¹⁴⁻¹⁷

HT, kan dolaşımının sağlanması için gerekli olan kan basıncının normal düzeyi olarak kabul edilen (sistolik: 140, diyastolik: 90 mm Hg) değerlerden yüksek olması olarak tanımlanır. Sigara, stres, ileri yaşlarda görülmesi, düşük sosyoekonomik durum gibi HT için belirlenmiş olan yaygın risk faktörleri aynı zamanda periodontitis için de geçerlidir ve bu güne kadar yapılmış birçok çalışma, periodontitis olan bireylerin, sağlıklı bireylere karşılaştırıldığında daha yüksek diastolik ve sistolik kan basıncına sahip olduklarını göstermektedir. Kısaca, periodontitis ve HT karşılıklı etkileşim halindedir ve her ikisi de birbiri için risk faktörü gibi vazife görmektedir, bu bağlamda HT ve periodontitis arasında patofizyolojik bir bağlantı bulunduğu söylenebilir. Periodontitisin HT ile ilişkisinde hangi mekanizmaların etkili olduğu henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamış olsa da periodontitisin kronik enflamatuvar sürecinin ve konak cevabının bu ilişkide oldukça önemli olduğu bilinmektedir ve bunun yanı sıra, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres, çeşitli enflamatuvar mediyatörler ve adipokinler, lokal bakteri, bakteriyemi ve immün cevap gibi bazı patofizyolojik mekanizmaların bu ilişkide rol oynayabileceği düşünülmektedir.^{15-17 70, 121, 122} Bu patofizyolojik mekanizmaları göz önüne alarak bu araştırmada, KP ve Esansiyel HT arasındaki muhtemel etkileşimde, yeni tanımlanmış bir adipokin olan CTRP3 ve sepsis ve enfeksiyonu olan hastaların plazmasında artan bir protein olarak tanımlanmış olan ProCT seviyelerinin tükürük ve serum örneklerinde değerlendirilmesi amaçlandı. Araştırmamızın bir diğer amacı ise elde edilen biyokimyasal verilerin birbirleri ve klinik periodontal parametreler ile ilişkilerinin araştırılmasıdır.

Bu amaç doğrultusunda; 15 esansiyel HT'li ve KP'li, 15 esansiyel HT'li ve periodontal olarak sağlıklı, 15 KP'li ve sistemik olarak sağlıklı, 15 periodontal ve

sistemik olarak sağlıklı olmak üzere toplam 60 bireyden tükürük ve serum örnekleri elde edildi. Değerlendirmelerin hem lokal hem de sistemik yapılabilmesi amacıyla serum ve tükürük örneklemeleri tercih edildi. Çalışmaya katılan bireylerin HT dışında herhangi bir sistemik hastalıklarının olmamasına, HT'nin sistemik komplikasyonlarına sahip olmamalarına, obezite ve insülin direnci olmamasına ve sigara, alkol gibi zararlı maddeler kullanmıyor olmalarına dikkat edilerek, serum ve tükürükte tespit edilebilecek olan miktarların bu faktörlerden etkileniyor olma ihtimali elimine edildi. Çalışmamıza BKİ ye göre obez olmayan bireyler dahil edildi. Esansiyel HT tanısı, az üç farklı ölçümde oturur pozisyonda brakial arter üzerinden sfingomanometreyle sistolik kan basıncı 140 mm Hg ve/veya diastolik kan basıncı ≥ 90 mm Hg olarak bulunması ve antihipertansif ilaç kullanıyor olması ile kondu. Periodontal sağlığın değerlendirilmesinde, Gİ, Pİ, SCD, KAD gibi periodontal ölçüm yöntemleri ve alveolar kemik seviyesini değerlendiren radyograflar kullanıldı.

Çalışmamızın klinik periodontal parametreleri (Pİ, Gİ, SCD ve KAD) ile ilgili bulgularımız değerlendirildiğinde, klinik parametrelerin tümünün KP'li gruplarda periodontal olarak sağlıklı gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi. KP'li gruplar arasında ve her iki periodontal olarak sağlıklı grup arasında klinik parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği gözlemlendi. Çalışmamızın klinik bulguları bugüne kadar yapılmış olan birçok çalışma ile uyumludur.

Çalışmamızın serum ve tükürük ProCT düzeyleri ile ilgili bulgularımız değerlendirildiğinde, serum ProCT düzeyleri tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdi. En yüksek düzey HT+KP+ grubunda, en düşük düzey ise HT-KP- grubunda tespit edildi. Tükürük ProCT düzeylerinin ise grupların tümünde kitin tespit etme sınırının altında olduğu bulundu. Bu yüzden tükürük ProCT açısından

gruplar arası karşılaştırma yapılmadı. Literatürde periodontitisli bireylerde lokal ve sistemik ProCT düzeylerinin araştırıldığı pek çok çalışma vardır, ancak HT ve KP'nin birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlayamadık. Yousefimanesh ve ark. KP'li ve sağlıklı bireyler arasında tükürük ProCT düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında 30 KP'li ve 30 sağlıklı kontrol grubu ile çalışmışlar ve bu iki grup arasında tükürük ProCT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır.¹¹³ Bu nedenle periodontal hastalığın varlığının tayini için ProCT'nin değerli bir marker olmadığı sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda da tükürük ProCT düzeyleri tüm gruplarda kitin tespit etme sınırının altında bulundu. Bu yönü ile yukarıdaki çalışmanın sonuçlarına benzerdir. Hendek ve ark. farklı periodontal hastalıklarda tükürük ProCT düzeyleri üzerine bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmalarına 21 KP'li, 14 GAgP'li, 18 G'li, 19 periodontal olarak sağlıklı olmak üzere toplamda 72 bireyi dahil etmişler ve 4 grup arasında tükürük ProCT düzeylerini incelemişlerdir. Araştırmacılar periodontal hastalığı olan bireylerin serum ProCT düzeylerini, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında anlamlı derecede yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.¹¹⁰ Bassim ve ark. periodontitisli ve Tip 2 diabetli hastalarda serum ve tükürük ProCT düzeylerini araştırmışlardır ve şiddetli periodontitisli bireylerin orta şiddetli periodontitisli ve sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında daha yüksek tükürük ProCT düzeyine sahip olduklarını görmüşlerdir.¹²³ Ziebolz ve ark. periodontal durumun serum CRP, ProCT, neopterin ve TNF- α düzeyleri üzerine etkilerini incelemişlerdir ve bu parametrelerin periodontitis grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.¹²⁴ Redman ve ark. osteoartrit veya romatoid artritli olan periodontitisli hastaların serum ve tükürük ProCT düzeylerinin incelendiği bir çalışma yapmışlardır. Araştırmacılar bu çalışmanın sonucunda; orta şiddetli ve şiddetli periodontitisi olan artritli hastaların serum ProCT seviyeleri, hafif derecede periodontitisli ve periodontal

olarak sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir.¹²⁵ Bizim araştırmamızın serum ProCT düzeyleri ile ilgili bulguları önceki çalışmaların bir kısmının bulgularıyla uyumludur. Araştırmamızın serum ProCT düzeyleri ile ilgili bulguları değerlendirildiğinde, serum ProCT düzeyinin her iki hastalığın varlığında arttığını, her iki hastalığın patogenezinde rol oynadığını ve iki hastalık arasında ki muhtemel etkileşimde rol alabileceği sonucunu çıkarabiliriz. Diğer yandan tükürük ProCT düzeylerinin her iki hastalığın varlığının tayini için değerli bir marker olmadığını da söyleyebiliriz.

Çalışmamızın serum ve tükürük CTRP3 düzeyleri ile ilgili bulgularımız değerlendirildiğinde, serum ve tükürük CTRP3 düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdi. En düşük düzey HT+KP+ grubunda, en yüksek düzey ise HT-KP- grubunda tespit edildi. HT+KP+ grubunda serum ve tükürük CTRP3 düzeyleri diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi. HT-KP+ ve HT-KP- gruplarının serum ve tükürük CTRP3 düzeyleri HT-KP- grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Serum ve tükürük CTRP3 düzeyleri HT-KP+ ve HT-KP- grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Son yıllarda keşfedilmiş önemli bir molekül olması nedeniyle literatürde periodontitisli bireylerde lokal ve sistemik CTRP3 düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlayamadık diğer yandan HT'li bireylerde serum CTRP3 düzeylerinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Deng ve ark. yeni teşhis edilmiş obez ve hipertansif hastalarda sistemik enflamasyonun yanı sıra insülin rezistansı (IR) ve CTRP3 arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlayan bir çalışma yapmışlardır. 180 obez ve esansiyel hipertansiyonlu hasta, 66 normal kiloda ve normotansif hastada serum CTRP3, antropometrik, enflamatuvar ve metabolik parametreleri değerlendirmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda, serum CTRP3 seviyeleri obez grupta normal ağırlıktaki grupla

karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulunmuştur, ayrıca bu seviye hipertansif hastalarda normotansif bireylerle karşılaştırıldığında da düşük bulunmuştur.¹²⁶ Bizim çalışmamızda da serum ve tükürük CTRP3 düzeyleri; HT+KP- ve HT+KP+ gruplarında, sağlıklı gruba göre anlamlı olarak düşüktü. Başka bir çalışmada; Yoo ve ark. dolaşımdaki progranulin ve CTRP3 konsantrasyonunu metabolik sendromu olan ve olmayan toplam 127 hastada incelemişlerdir. Bunun dışında, progranulin ve CTRP3 seviyelerinin, yüksek duyarlıklı CRP, IL-6, glomeruler filrtasyon hızı (eGFR), serum adiponektin konsantrasyonu, karotid intima-media kalınlığı gibi enflamatuvar markerlar ve kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkilerini değerlendirmişlerdir. Çalışmada, CTRP3 konsantrasyonu, açlık kan şekeri, trigliserid, total kolesterol, eGFR ve adiponektin seviyeleri içeren kardiyometabolik risk faktörleri ile anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Araştırmacılar, serum CTRP3 konsantrasyonunun yaş, eGFR, serum adiponektin seviyesi ile pozitif korelasyon, HT gibi diğer parametrelerle ise negatif bir korelasyon gösterdiğini rapor etmişlerdir.¹²⁷ CTRP3'den daha önce tanımlanmış olan diğer adipokinlerle periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara bakacak olursak; Abolfazli ve ark. KP'li hastalarda serum ve tükürük visfatin seviyelerinin cerrahisiz periodontal tedaviden nasıl etkilendiğini araştırmışlar. Bu çalışmanın sonucuda, cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında ortalama serum ve tükürük visfatin seviyelerinin anlamlı derecede düştüğünü tespit etmişlerdir.¹²⁸ Sete ve ark. ise yaptıkları çalışma sonucunda, KP'li hastalarda resistin ve adiponektin seviyelerini sağlıklı gruba karşılaştırdıklarında anlamlı derecede düşük bulmuşlardır.¹²⁹ Devanoorkar ve ark. ve Furugen ve ark. ise resistin ve adiponektin seviyelerini KP'li hastalarda artmış olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır.¹³⁰ Saito ve ark. da diğer çalışmalardan farklı olarak periodontitisli grupta serum resisitinin ve adiponektin seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olarak tespit

etmişlerdir.¹³¹ Karthikeyan ve Predeep, Shimada ve ark. ise periodontitisli hastalarda serum ve DOS leptin seviyelerini araştırmışlardır ve çalışmalarının sonucunda, periodontitisli grupta sağlıklı grupla karşılaştırıldığında leptin seviyesinin anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır.^{132, 133} Araştırmamızın serum ve tükürük CTRP3 düzeyleri ile ilgili bulguları değerlendirildiğinde, serum ve tükürük CTRP3 düzeyinin her iki hastalığın varlığında azaldığını, her iki hastalığın patogenezinde rol oynadığını ve iki hastalık arasında ki muhtemel etkileşimde rol alabileceği sonucunu çıkarabiliriz.

Çalışmamızın klinik bulguları ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; Serum ve tükürük CTRP3 düzeyleri ile klinik periodontal parametreler (Pİ, Gİ, SCD ve KAD) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyonlar tespit edildi. Buna göre serum ve tükürük CTRP3 düzeyleri periodontal hastalık varlığında azaldığı söylenebilir. Ayrıca serum ve tükürük CTRP3 düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. Bu da serumda artan CTRP3 düzeylerinin tükürük CTRP3 artışına ya da azalmasına katkısının önemli olduğunu gösterir. Çalışmamızda serum ProCT ile serum CTRP3 arasında negatif korelasyon vardı. Buna göre enflamasyonun serum CTRP3 düzeylerinin azalmasında etkili olduğu söylenebilir.

Araştırmamız KP'li ve HT'li bireylerde serum ve tükürük ProCT ve CTRP3 düzeylerinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Bu nedenle bulgularımızı tartışabileceğimiz herhangi bir çalışmaya literatürde rastlayamadık. Araştırmamızın serum ve tükürük CTRP3 düzeyleri ile klinik periodontal parametreler (Pİ, Gİ, SCD ve KAD) arasındaki negatif korelasyonlar, serum ve tükürük CTRP3 düzeylerinin periodontal hastalıkların şiddetinden etkilendiğini desteklemektedir.

Tükürük ve serum gibi oral biyolojik sıvılarda, periodontal hastalıkların ana etkeni olan MDP'ye karşı gelişen konak doku cevabının vücudun diğer bölgelerindeki patolojilerden ne ölçüde etkilendiğini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada periodontitis ve HT arasındaki muhtemel ilişkiye açıklık getirilmeye çalışıldı. Litaretürde bulgularımızın bir kısmını tartışabileceğimiz çalışmalara rastlanmazken bulgularımız diğer kısmı ise sınırlı sayıda çalışmalarla tartışıldı. Dolayısıyla bu konuya ışık tutabilecek ileriki çalışmaların yapılmasının yararlı ve gerekli olduğu kanaatindeyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda elde edilen bulguları değerlendirdiğimizde;

1. Serum ProCT düzeyi HT+KP+ grubunda en yüksek, HT-KP- grubunda en düşük, HT+KP- grubunda HT-KP+ grubundan daha yüksek değerlerde gözlenmiş olup, serum ProCT değerleri HT-KP- grubu ile HT+KP- grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.
2. Tükürük ProCT seviyeleri tüm gruplarda tesbit etme sınırının altında idi.
3. Ortalama serum CTRP3 düzeyleri, HT+KP+ grubunda diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. En düşük düzey HT+KP+ grubunda, en yüksek düzey ise HT-KP- grubunda tespit edildi. Ayrıca HT-KP+ ve HT+KP- grupları arasında serum CTRP3 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı.
4. Ortalama tükürük CTRP3 düzeyleri, HT+KP+ grubunda diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. En düşük düzey HT+KP+ grubunda, en yüksek düzey ise HT-KP- grubunda tespit edildi. HT-KP+ ve HT+KP- gruplarının tükürük CTRP3 düzeyleri HT-KP- grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. HT+KP- grubunun tükürük CTRP3 seviyesi HT-KP+ grubundan daha düşük olmakla birlikte, aralarındaki bu fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı idi ($p=0.056$)
5. Serum ve tükürük CTRP3 seviyelerinin tüm klinik parametrelerle arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunduğu tespit edildi.
6. Serum ve tükürük CTRP3 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi.

Periodontitise eşlik eden sistemik enflamatuvar cevabın periodontal hastalık, ateroskleroz ve HT gibi onun kardiyovasküler etkileri arasındaki bağlantı ile ilişkili olduğunun öne sürülmesinden yola çıkarak bulgularımız ışığında, enfeksiyon ve özellikle sepsis ve sistemik enfeksiyon sırasında, bakteriyel endotoksinler ve proenflamatuvar sitokinlerin salınımı sonucunda artan bir protein olan ProCT' in serum düzeylerini her iki hastalığın eşlik ettiği grubumuzda (HT+KP+) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk. Ayrıca, LPS, Toll-like reseptör 4 ve yağ asitleri tarafından indüklenen enflamasyonu engelleyen antienflamatuvar bir adipokin olarak tanımlanmış CTRP3'ün hem serum hem de tükürük değerlerini de her iki hastalığın da eşlik ettiği grubumuzda (HT+KP+) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulduk. Elde ettiğimiz sonuçlara dayanarak periodontal hastalık ve HT'nin birlikte bulunduğu bireylerde, bu hastalıkların şiddetini arttırdığını ve kontrol altına alınmasını zorlaştırdığını düşünüyoruz.

HT hastalarının periodontal hastalıklarla olan etkileşimini göz önünde bulundurarak, bu hastaların hastalığın erken evrelerinden itibaren periodontal olarak takip altına alınması gerektiğini düşünüyoruz.

Literatürde bulgularımızın bir kısmını karşılaştırabilecek çalışmalara rastlayamadığımızdan, periodontitis ve hipertansiyon arasındaki muhtemel ilişkiye ışık tutabilecek ve bu ilişkideki patofizyolojik mekanizmaları net bir şekilde ortaya koyabilecek yeni çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Darveau RP, Tanner A, Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol 2000*, 1997, 14: 12-32.
2. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*, 2001, 25: 8-20.
3. Tatakis DN, Trombelli L. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. I. Background review and rationale. *J Clin Periodontol*, 2004, 31: 229-238.
4. Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*, 1997, 14: 173-201.
5. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology*, 2006, 94: 10-21.
6. Katz J, Chaushu G, Sharabi Y. On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 2001, 28: 865-868.
7. Kinane DF, Lowe GD. How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease. *Periodontol 2000*, 2000, 23: 121-126.
8. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol*, 2001, 6: 197-208.
9. Reddy MS. Osteoporosis and periodontitis: discussion, conclusions, and recommendations. *Ann Periodontol*, 2001, 6: 214-217.
10. Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor-alpha in a 2-way relationship. *J Periodontol*, 2003, 74: 97-102.

11. Kuo LC, Polson AM, Kang T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health*, 2008, 122: 417-433.
12. Persson RE, Hollender LG, MacEntee MI, Wyatt CC, Kiyak HA, Persson GR. Assessment of periodontal conditions and systemic disease in older subjects. *J Clin Periodontol*, 2003, 30: 207-213.
13. Kinane DF. Periodontitis modified by systemic factors. *Ann Periodontol*, 1999, 4: 54-64.
14. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, Taubert KA, Newburger JW, Gornik HL, Gewitz MH, Wilson WR, Smith SC, Jr., Baddour LM, American Heart Association Rheumatic Fever E, Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young CoE, Prevention CoPVD, Council on Clinical C. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2012, 125: 2520-2544.
15. Holmlund A, Holm G, Lind L. Severity of periodontal disease and number of remaining teeth are related to the prevalence of myocardial infarction and hypertension in a study based on 4,254 subjects. *J Periodontol*, 2006, 77: 1173-1178.
16. Tsakos G, Sabbah W, Hingorani AD, Netuveli G, Donos N, Watt RG, D'Aiuto F. Is periodontal inflammation associated with raised blood pressure? Evidence from a National US survey. *J Hypertens*, 2010, 28: 2386-2393.

17. Higashi Y, Goto C, Jitsuiki D, Umemura T, Nishioka K, Hidaka T, Takemoto H, Nakamura S, Soga J, Chayama K, Yoshizumi M, Taguchi A. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension*, 2008, 51: 446-453.
18. De Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Ann Periodontol*, 2001, 6: 30-40.
19. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol*, 2000, 71: 1528-1534.
20. Soder PO, Meurman JH, Jogestrand T, Nowak J, Soder B. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in blood as markers for early atherosclerosis in subjects with chronic periodontitis. *J Periodontal Res*, 2009, 44: 452-458.
21. Angeli F, Verdecchia P, Pellegrino C, Pellegrino RG, Pellegrino G, Prosciutti L, Giannoni C, Cianetti S, Bentivoglio M. Association between periodontal disease and left ventricle mass in essential hypertension. *Hypertension*, 2003, 41: 488-492.
22. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 1993, 341: 515-518.
23. Balog A, Ocsosvzki I, Mandi Y. Flow cytometric analysis of procalcitonin expression in human monocytes and granulocytes. *Immunol Lett*, 2002, 84: 199-203.
24. Wolfing B, Buechler C, Weigert J, Neumeier M, Aslanidis C, Schoelmerich J, Schaffler A. Effects of the new C1q/TNF-related protein (CTRP-3) "cartonectin"

- on the adipocytic secretion of adipokines. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16: 1481-1486.
25. Schaffler A, Buechler C. CTRP family: linking immunity to metabolism. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23: 194-204.
 26. Choi HY, Park JW, Lee N, Hwang SY, Cho GJ, Hong HC, Yoo HJ, Hwang TG, Kim SM, Baik SH, Park KS, Youn BS, Choi KM. Effects of a combined aerobic and resistance exercise program on C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) and CTRP-5 levels. *Diabetes Care*, 2013, 36: 3321-3327.
 27. Tan BK, Chen J, Hu J, Amar O, Mattu HS, Adya R, Patel V, Ramanjaneya M, Lehnert H, Randeva HS. Metformin increases the novel adipokine cartonectin/CTRP3 in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98: E1891-1900.
 28. Schroeder HE, Listgarten MA. The gingival tissues: the architecture of periodontal protection. *Periodontol 2000*, 1997, 13: 91-120.
 29. Bartold PM, Walsh LJ, Narayanan AS. Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontol 2000*, 2000, 24: 28-55.
 30. Schroeder HE. [Clinical features and pathology of various forms of periodontitis]. *Dtsch Zahnarztl Z*, 1987, 42: 417-421.
 31. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, 1999, 4: 1-6.
 32. Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Rev*, 2001, 14: 727-752, table of contents.
 33. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Aust Dent J*, 2009, 54 Suppl 1: S11-26.

34. Williams RC. Periodontal disease. *N Engl J Med*, 1990, 322: 373-382.
35. Armitage GC. Periodontal diseases: diagnosis. *Ann Periodontol*, 1996, 1: 37-215.
36. Ranney RR. Classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 1993, 2: 13-25.
37. Armitage GC. Classifying periodontal diseases--a long-standing dilemma. *Periodontol 2000*, 2002, 30: 9-23.
38. Brown LJ, Loe H. Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontol 2000*, 1993, 2: 57-71.
39. Kinane DF, Hodge PJ. Periodontal disease in children and adolescents: introduction and classification. *Periodontol 2000*, 2001, 26: 7-15.
40. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000*, 2013, 62: 59-94.
41. Slots J. Periodontology: past, present, perspectives. *Periodontol 2000*, 2013, 62: 7-19.
42. Nanci A, Bosshardt DD. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontol 2000*, 2006, 40: 11-28.
43. Pollanen MT, Salonen JJ, Uitto VJ. Structure and function of the tooth-epithelial interface in health and disease. *Periodontol 2000*, 2003, 31: 12-31.
44. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol*, 2008, 79: 1560-1568.
45. Sanz M, Lau L, Herrera D, Morillo JM, Silva A. Methods of detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythensis* in periodontal microbiology, with special emphasis on advanced molecular techniques: a review. *J Clin Periodontol*, 2004, 31: 1034-1047.

46. Sakamoto M, Umeda M, Benno Y. Molecular analysis of human oral microbiota. *J Periodontal Res*, 2005, 40: 277-285.
47. Eick S, Pfister W. Comparison of microbial cultivation and a commercial PCR based method for detection of periodontopathogenic species in subgingival plaque samples. *J Clin Periodontol*, 2002, 29: 638-644.
48. van Winkelhoff AJ, Loos BG, van der Reijden WA, van der Velden U. Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *J Clin Periodontol*, 2002, 29: 1023-1028.
49. Nishihara T, Koseki T. Microbial etiology of periodontitis. *Periodontol 2000*, 2004, 36: 14-26.
50. van Winkelhoff AJ, Winkel EG. Microbiological diagnostics in periodontics: biological significance and clinical validity. *Periodontol 2000*, 2005, 39: 40-52.
51. Jervoe-Storm PM, Koltzsch M, Falk W, Dorfler A, Jepsen S. Comparison of culture and real-time PCR for detection and quantification of five putative periodontopathogenic bacteria in subgingival plaque samples. *J Clin Periodontol*, 2005, 32: 778-783.
52. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol*, 1996, 67: 1041-1049.
53. Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*, 2010, 53: 138-153.
54. Stoykova M, Musurlieva N, Boyadzhiev D. Risk factors for development of chronic periodontitis in Bulgarian patients (pilot research). *Biotechnol Biotechnol Equip*, 2014, 28: 1150-1154.

55. Reynolds MA. Modifiable risk factors in periodontitis: at the intersection of aging and disease. *Periodontol 2000*, 2014, 64: 7-19.
56. Schaefer AS, Bochenek G, Manke T, Nothnagel M, Graetz C, Thien A, Jockel-Schneider Y, Harks I, Staufienbiel I, Wijmenga C, Eberhard J, Guzeldemir-Akcakanat E, Cine N, Folwaczny M, Noack B, Meyle J, Eickholz P, Trombelli L, Scapoli C, Nohutcu R, Bruckmann C, Doerfer C, Jepsen S, Loos BG, Schreiber S. Validation of reported genetic risk factors for periodontitis in a large-scale replication study. *J Clin Periodontol*, 2013, 40: 563-572.
57. Benakanakere M, Kinane DF. Innate cellular responses to the periodontal biofilm. *Front Oral Biol*, 2012, 15: 41-55.
58. Ebersole JL, Dawson DR, 3rd, Morford LA, Peyyala R, Miller CS, Gonzalez OA. Periodontal disease immunology: 'double indemnity' in protecting the host. *Periodontol 2000*, 2013, 62: 163-202.
59. Ford PJ, Gamonal J, Seymour GJ. Immunological differences and similarities between chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*, 2010, 53: 111-123.
60. Bascones-Martinez A, Munoz-Corcuera M, Noronha S, Mota P, Bascones-Ilundain C, Campo-Trapero J. Host defence mechanisms against bacterial aggression in periodontal disease: Basic mechanisms. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2009, 14: e680-685.
61. Dale BA, Fredericks LP. Antimicrobial peptides in the oral environment: expression and function in health and disease. *Curr Issues Mol Biol*, 2005, 7: 119-133.
62. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol*, 2003, 74: 391-401.

63. Ganz T. Antimicrobial polypeptides. *J Leukoc Biol*, 2004, 75: 34-38.
64. Larjava H, Koivisto L, Heino J, Hakkinen L. Integrins in periodontal disease. *Exp Cell Res*, 2014, 325: 104-110.
65. Kasprzak A, Surdacka A, Tomczak M, Konkol M. Role of high endothelial postcapillary venules and selected adhesion molecules in periodontal diseases: a review. *J Periodontal Res*, 2013, 48: 1-21.
66. Yin L, Swanson B, An J, Hacker BM, Silverman GA, Dale BA, Chung WO. Differential effects of periopathogens on host protease inhibitors SLPI, elafin, SCCA1, and SCCA2. *J Oral Microbiol*, 2010, 2.
67. Seymour GJ, Gemmell E. Cytokines in periodontal disease: where to from here? *Acta Odontol Scand*, 2001, 59: 167-173.
68. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, 2000, 117: 1162-1172.
69. Janeway CA, Jr., Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*, 2002, 20: 197-216.
70. Macedo Paizan ML, Vilela-Martin JF. Is there an association between periodontitis and hypertension? *Curr Cardiol Rev*, 2014, 10: 355-361.
71. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Kjeldsen SE, Erdine S, Narkiewicz K, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Cifkova R, Dominiczak A, Fagard R, Heagerty AM, Laurent S, Lindholm LH, Mancia G, Manolis A, Nilsson PM, Redon J,

- Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Filippatos G, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Kiowski W, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Viigimaa M, Waeber B, Williams B, Zamorano JL, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of C. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2007, 28: 1462-1536.
72. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, Sindel S, Erbay B, Hasanoglu E, Caglar S, Turkish Society of H, Renal D. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens*, 2005, 23: 1817-1823.
 73. Materson BJ. Diagnostic evaluation: Classification of hypertension. *J Am Soc Hypertens*, 2014, 8: 680-681.
 74. Paddmanabhan P, Gita B, Chandrasekaran SC. Association between chronic periodontitis and hypertension in South Indian population: A cross-sectional study. *J Pharm Bioallied Sci*, 2015, 7: S543-547.
 75. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Task Force M. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension:

- the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2013, 31: 1281-1357.
76. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ, National Heart L, Blood Institute Joint National Committee on Prevention DE, Treatment of High Blood P, National High Blood Pressure Education Program Coordinating C. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 2003, 289: 2560-2572.
 77. Kharchenko EP. [Arterial hypertension: an expanding pathogenic continuum and therapeutic limitations]. *Ter Arkh*, 2015, 87: 100-104.
 78. Gong M, Hubner N. Molecular genetics of human hypertension. *Clin Sci (Lond)*, 2006, 110: 315-326.
 79. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 406960.
 80. Savoia C, Burger D, Nishigaki N, Montezano A, Touyz RM. Angiotensin II and the vascular phenotype in hypertension. *Expert Rev Mol Med*, 2011, 13: e11.
 81. Harrison-Bernard LM. The renal renin-angiotensin system. *Adv Physiol Educ*, 2009, 33: 270-274.
 82. Savoia C, Schiffrin EL. Inflammation in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2006, 15: 152-158.

83. Mitu F, Rezus E, Banu C, Jufa C, Mitu O, Dima-Cozma C. Inflammatory markers in hypertensive patients and influence of some associated metabolic risk factor. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2014, 118: 631-636.
84. Savoia C, Sada L, Zezza L, Pucci L, Lauri FM, Befani A, Alonzo A, Volpe M. Vascular inflammation and endothelial dysfunction in experimental hypertension. *Int J Hypertens*, 2011, 2011: 281240.
85. Cannon RO, 3rd. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. *Clin Chem*, 1998, 44: 1809-1819.
86. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*, 2001, 358: 1682-1686.
87. Yiannikouris F, Gupte M, Putnam K, Cassis L. Adipokines and blood pressure control. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2010, 19: 195-200.
88. Salazar MR, Carbajal HA, Marillet AG, Gallo DM, Valli ML, Novello M, Echeverria RF. Glomerular filtration rate, cardiovascular risk factors and insulin resistance. *Medicina (B Aires)*, 2009, 69: 541-546.
89. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT, Narva AS, Ortiz E. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama-Journal of the American Medical Association*, 2014, 311: 507-520.
90. Ogunsua AA, Shaikh AY, Ahmed M, McManus DD. Atrial Fibrillation and Hypertension: Mechanistic, Epidemiologic, and Treatment Parallels. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*, 2015, 11: 228-234.

91. Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR, Jr., Rundek T, Boden-Albala B, Sacco RL, Papapanou PN. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *J Hypertens*, 2010, 28: 1413-1421.
92. Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23: 1245-1249.
93. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*, 2007, 356: 911-920.
94. Fujioka D, Nakamura S, Yoshino H, Shinohara H, Shiba H, Mizuno N, Hasegawa N, Shindoh N, Uchida Y, Ogawa T, Kawaguchi H, Kurihara H. Expression of endothelins and their receptors in cells from human periodontal tissues. *J Periodontal Res*, 2003, 38: 269-275.
95. Pradeep AR, Guruprasad CN, Swati P, Shikha C. Crevicular fluid endothelin-1 levels in periodontal health and disease. *J Periodontal Res*, 2008, 43: 275-278.
96. Tsioufis C, Thomopoulos C, Soldatos N, Syrseloudis D, Kasiakogias A, Silvestros S, Stefanadi E, Mostratou E, Stefanadis C. The conjoint detrimental effect of chronic periodontal disease and systemic inflammation on asymmetric dimethyl-arginine in untreated hypertensive subjects. *Atherosclerosis*, 2010, 208: 258-263.
97. Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, Vasiliadou C, Ioakeimidis N, Aggeli C, Toutouza M, Stefanadis C. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation*, 2005, 112: 2193-2200.

98. Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple IL. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol*, 2004, 31: 515-521.
99. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *J Dent Res*, 2010, 89: 1241-1246.
100. Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? *Hypertension*, 2004, 44: 248-252.
101. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA*, 2003, 290: 2945-2951.
102. Vidal F, Figueredo CM, Cordovil I, Fischer RG. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. *J Periodontol*, 2009, 80: 786-791.
103. Bizzarro S, van der Velden U, ten Heggeler JM, Leivadaros E, Hoek FJ, Gerdes VE, Bakker SJ, Gans RO, Ten Cate H, Loos BG. Periodontitis is characterized by elevated PAI-1 activity. *J Clin Periodontol*, 2007, 34: 574-580.
104. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Stefanadis C. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. *Atherosclerosis*, 2011, 219: 1-9.
105. Khlgatian M, Nassar H, Chou HH, Gibson FC, 3rd, Genco CA. Fimbria-dependent activation of cell adhesion molecule expression in *Porphyromonas gingivalis*-infected endothelial cells. *Infect Immun*, 2002, 70: 257-267.

106. Cairo F, Gaeta C, Dorigo W, Oggioni MR, Pratesi C, Pini Prato GP, Pozzi G. Periodontal pathogens in atheromatous plaques. A controlled clinical and laboratory trial. *J Periodontal Res*, 2004, 39: 442-446.
107. Assinger A, Buchberger E, Laky M, Esfandeyari A, Brostjan C, Volf I. Periodontopathogens induce soluble P-selectin release by endothelial cells and platelets. *Thromb Res*, 2011, 127: e20-26.
108. Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med*, 2000, 26: 1193-1200.
109. Vincent JL. Procalcitonin: THE marker of sepsis? *Crit Care Med*, 2000, 28: 1226-1228.
110. Hendek MK, Erdemir EO, Kisa U. Evaluation of salivary procalcitonin levels in different periodontal diseases. *J Periodontol*, 2015, 86: 820-826.
111. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2004, 39: 206-217.
112. Simon L, Saint-Louis P, Amre DK, Lacroix J, Gauvin F. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med*, 2008, 9: 407-413.
113. Yousefimanesh H, Robati M, Malekzadeh H, Jahangirnezhad M, Ghafourian Boroujerdnia M, Azadi K. Investigation of The Association between Salivary Procalcitonin Concentration and Chronic Periodontitis. *Cell J*, 2015, 17: 559-563.
114. Schmid A, Kopp A, Hanses F, Bala M, Muller M, Schaffler A. The novel adipokine C1q/TNF-related protein-3 is expressed in human adipocytes and

- regulated by metabolic and infection-related parameters. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2012, 120: 611-617.
115. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*, 2014, 63: 250-259.
 116. Ban B, Bai B, Zhang M, Hu J, Ramanjaneya M, Tan BK, Chen J. Low serum cartonectin/CTRP3 concentrations in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: in vivo regulation of cartonectin by glucose. *PLoS One*, 2014, 9: e112931.
 117. Maeda T, Abe M, Kurisu K, Jikko A, Furukawa S. Molecular cloning and characterization of a novel gene, CORS26, encoding a putative secretory protein and its possible involvement in skeletal development. *J Biol Chem*, 2001, 276: 3628-3634.
 118. Wurm S, Neumeier M, Weigert J, Schaffler A, Buechler C. Plasma levels of leptin, omentin, collagenous repeat-containing sequence of 26-kDa protein (CORS-26) and adiponectin before and after oral glucose uptake in slim adults. *Cardiovasc Diabetol*, 2007, 6: 7.
 119. Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand*, 1964, 22: 121-135.
 120. Loe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand*, 1963, 21: 533-551.
 121. Ollikainen E, Saxlin T, Tervonen T, Suominen AL, Knuuttila M, Jula A, Ylostalo P. Association between periodontal condition and hypertension in a non-smoking population aged 30-49 years: results of the Health 2000 Survey in Finland. *J Clin Periodontol*, 2014, 41: 1132-1138.
 122. Ahn YB, Shin MS, Byun JS, Kim HD. The association of hypertension with periodontitis is highlighted in female adults: results from the Fourth Korea

- National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Periodontol*, 2015, 42: 998-1005.
123. Bassim CW, Redman RS, DeNucci DJ, Becker KL, Nylen ES. Salivary procalcitonin and periodontitis in diabetes. *J Dent Res*, 2008, 87: 630-634.
 124. Ziebolz D, Jager GC, Hornecker E, Mausberg RF. Periodontal findings and blood analysis of blood donors: a pilot study. *J Contemp Dent Pract*, 2007, 8: 43-50.
 125. Redman RS, Kerr GS, Payne JB, Mikuls TR, Huang J, Sayles HR, Becker KL, Nylen ES. Salivary and serum procalcitonin and C-reactive protein as biomarkers of periodontitis in United States veterans with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Biotech Histochem*, 2016, 91: 77-85.
 126. Deng W, Li C, Zhang Y, Zhao J, Yang M, Tian M, Li L, Zheng Y, Chen B, Yang G. Serum C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) levels are decreased in obesity and hypertension and are negatively correlated with parameters of insulin resistance. *Diabetol Metab Syndr*, 2015, 7: 33.
 127. Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC, Choi HY, Yang SJ, Choi DS, Baik SH, Bluher M, Youn BS, Choi KM. Implication of progranulin and C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) on inflammation and atherosclerosis in subjects with or without metabolic syndrome. *PLoS One*, 2013, 8: e55744.
 128. Abolfazli N, Jabali S, Saleh Saber F, Babaloo Z, Shirmohammadi A. Effect of Non-surgical Periodontal Therapy on Serum and Salivary Concentrations of Visfatin in Patients with Chronic Periodontitis. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*, 2015, 9: 11-17.
 129. Sete MR, Lira Junior R, Fischer RG, Figueredo CM. Serum adipokine levels and their relationship with fatty acids in patients with chronic periodontitis. *Braz Dent J*, 2015, 26: 169-174.

130. Devanoorkar A, Dwarakanath CD, Gundanavar G, Kathariya R, Patil SR. Evaluation of serum resistin levels in periodontal health and disease and effects of non surgical periodontal therapy on its levels. *Dis Markers*, 2012, 32: 289-294.
131. Saito T, Yamaguchi N, Shimazaki Y, Hayashida H, Yonemoto K, Doi Y, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y. Serum levels of resistin and adiponectin in women with periodontitis: the Hisayama study. *J Dent Res*, 2008, 87: 319-322.
132. Karthikeyan BV, Pradeep AR. Gingival crevicular fluid and serum leptin: their relationship to periodontal health and disease. *J Clin Periodontol*, 2007, 34: 467-472.
133. Shimada Y, Komatsu Y, Ikezawa-Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H. The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *J Periodontol*, 2010, 81: 1118-1123.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Özlem ŞAHİN ATA
Doğum Tarihi:	02.11. 1985
Doğum Yeri:	Silifke
Uyruğu:	T.C.
Adres:	Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, 25240, ERZURUM
Tel:	0554 4430930/ 0442 2313563
E-mail:	dt_ozlemsahin@hotmail.com
Eğitim	
Lise:	Silifke Anadolu Lisesi, Silifke (1999-2003)
Lisans:	Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul (2004-2010)
Uzmanlık:	Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Erzurum (2013-2016)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	

EK-2. ETİK KURUL KARARI



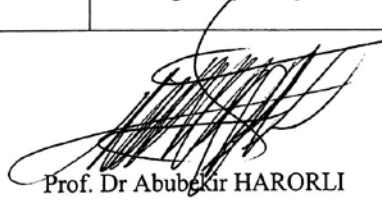
T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ETİK KURULU

Oturum Tarihi: 20.01.2016

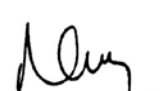
Oturum Sayısı: 01/2016

KARAR

SORUMLU ARAŞTIRMACI	Prof. Dr. C.Fatih ÇANAKÇI
Araştırmanın Açık Adı	Kronik Periodontitisli Hipertansif Bireylerde Serum ve Tükürük Kartonektin ve Prokalsitonin Düzeyleri
Karar No	6.
Alınan Karar	Sorumlu Araştırmacı Prof. Dr. C. Fatih ÇANAKÇI'nın danışmanlığında, Proje yürütücüsü Yrd. Doç. Dr. Gülnihal EMREM DOĞAN ve Arş. Gör. Dt. Özlem ŞAHİN ATA'nın yürüteceği Bilimsel Araştırma Projesi "Kronik Periodontitisli Hipertansif ve Normotansif Bireylerde Serum ve Tükürük Renalaz ve Prokalsitonin Düzeyleri" konulu uzmanlık tezi çalışması başlığının " Kronik Periodontitisli Hipertansif Bireylerde Serum ve Tükürük Kartonektin ve Prokalsitonin Düzeyleri " olarak değiştirilmesinde bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi.

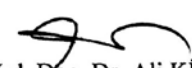

Prof. Dr. Abubekir HARORLI

Etik Kurul Başkanı


Prof. Dr. Nuran YANIKOĞLU


Prof. Dr. Yusuf Ziya BAYINDIR


Prof. Dr. Kezban Metin ÇOLAK TOPÇU


Yrd. Doç. Dr. Ali KIKI

EK-3. PERİODONTAL MUAYENE FORMU

Grup:.....

Grup No: / 25 Tarih: / / 201...

Katılımcı Adı-Soyadı:.....

Doğum Tarihi:.....

Cinsiyet:

Meslek:

Tel No:.....

Adres:

.....

PLAK İNDEKSİ (Löe & Silness)

O														
V	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
O														
V														

GİNGİVAL İNDEKS (Löe & Silness)

O														
V	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
O														
V														

SONDALANABİLİR CEP DERİNLİĞİ

O														
V	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
O														
V														

KLİNİK ATAŞMAN DÜZEYİ

O														
V	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
O														
V														

RADYOĞRAFİK DEĞERLENDİRME:

TANI:

□

EK-4. HASTA BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU

Sayın katılımcı, bu araştırma Atatürk üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalında tez çalışması olarak yürütülmektedir. Çalışmanın amacı yüksek tansiyon ile dişeti hastalığı arasındaki ilişkiyi incelemek, dişeti hastalığının klinik ve biyokimyasal değerler ile ilişkisini değerlendirmek ve buna bağlı olarak yeni tedavi yaklaşımlarında bulunabilmektir. Bu çalışmayı kabul etmeniz durumunda size sırasıyla şu işlemler uygulanacaktır; akşam yemeğinizi yemenizi ve ağız hijyeni uygulamalarınızı yapmayı takiben, sabah kalkınca su harici bir şey tüketmeksizin kliniğimize gelmeniz gerekmektedir. Başlangıçta anamnez alınıp rutin periodontal muayeneleriniz yapılacak ve böylece dişeti hastalığınızın olup olmadığı belirlenecek, varsa hastalık tanımlanacaktır. Daha sonra araştırma materyeli olarak sizden tükürük alınacaktır. Bu örnekler biyokimyasal olarak çalışılacaktır. Daha sonra ise rutin periodontal tedavileriniz yapılacaktır. Ayrıca sizden rutin işlemler için alınacak olan kandan elde edilen serum numunelerinin bir kısmı bu araştırmada kullanılacaktır.

Araştırmayı reddetme hakkına sahipsiniz. Size herhangi bir ücret ödenmeyecek ve sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. İstedığınız zaman çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. İlgi ve yardımınız için teşekkür ederim.

Arş. Gör. Dt. Özlem ŞAHİN ATA
Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji AD

Katılımcının beyanı

Araştırmacılar tarafından yukarıdaki bilgiler tarafıma aktarılarak bu çalışmaya katılımcı olarak davet edildim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmadım ve yapılan tüm açıklamaları anlamış bulunmaktayım. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum ve herhangi bir ödeme talep etmiyorum. Yukarıdaki bilgileri okudum ve bu koşullarda bu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir zorlama ve baskı altında kalmadan katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcı hekim

Adı-soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme tanığı

Adı-soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen

Adı-soyadı:

Adres:

Tel:

İmza: