

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

STATİN KULLANAN HASTALARIN DİŞETİ OLUĞU SIVISINDA
IL-1 β , IL-10 VE MİYELOPEROKSİDAZ DÜZEYLERİNİN
SAPTANMASI VE KLİNİK PARAMETRELERLE KORELASYONU

Dt. Vuslat ÇİÇEK ARI

Periodontoloji Programı

DOKTORA TEZİ

ANKARA

2013

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

STATİN KULLANAN HASTALARIN DİŞETİ OLUĞU SIVISINDA
IL-1 β , IL-10 VE MİYELOPEROKSİDAZ DÜZEYLERİNİN
SAPTANMASI VE KLİNİK PARAMETRELERLE KORELASYONU

Dt. Vuslat ÇİÇEK ARI

Periodontoloji Programı

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Dilek İLHAN

ANKARA

2013

Anabilim Dalı : Periodontoloji
Program : Periodontoloji
Tez Başlığı : Statin Kullanan Hastaların Dişeti Oluşu Sırasında IL-1 β ,
IL-10 ve Miyeloperoksidaz Düzeylerinin Saptanması ve
Klinik Parametrelerle Korelasyonu
Öğrenci Adı-Soyadı : Vuslat ÇİÇEK ARİ
Savunma Sınavı Tarihi : 30.04.2013
Bu çalışma jürimiz tarafından yüksek lisans/doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Dilek İLHAN
Hacettepe Üniversitesi

(imza)

Üye: Prof. Dr. Gönen Özcan
Gazi Üniversitesi

(imza)

Üye: Prof. Dr. Feriha Çağlayan
Hacettepe Üniversitesi

(imza)

Üye: Prof. Dr. Ezel Berker
Hacettepe Üniversitesi

(imza)

Üye: Prof. Dr. Rahime M.Nohutcu
Hacettepe Üniversitesi

(imza)

ONAY:

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav
Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından
Uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

(imza)

Prof.Dr.Ersin Fadıllıoğlu
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca ve bu tezin oluşturulmasında çok büyük emekleri olan, bana her türlü konuda yardım ve desteğini sağlayan değerli danışman hocam Prof. Dr. Dilek İlhan'a ve Prof. Dr. Ezel Berker'e,

Periodontoloji alanında yetiştirmeme olanak sağlayan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım, Prof. Dr. Gürhan Çağlayan, Prof. Dr. Kenan Eratalay, Prof. Dr. Feriha Çağlayan, Prof. Dr. Rahime M. Nohutcu, Prof. Dr. Nermin Yamalık, Prof. Dr. Alev Akalın, Prof. Dr. Hakan Akıncıbay, Prof. Dr. Tolga Tözüm, Prof. Dr. Burak Demiralp'a,

Klinik ve teorik eğitimime katkıda bulunan ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, Doç. Dr. Güliz Güncü, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Akman, Dr. Erhan Dursun, Dr. Burak Kutlu, Dr. Sevim Günday, Dr. Sezen B. Aşkın ve Dr. Erkan Şüküroğlu'na,

Görev ve sorumluluklarla birlikte çok güzel yılları da paylaştığım, çalışma ortamını sıcak hale getiren sevgili asistan odası arkadaşlarıma,

Doktora hayatımı güzelleştiren, değerli dostluklarını benimle paylaşan ve her zaman sevgilerini yanımda hissettiğim değerli arkadaşlarım Dt. E. Tuğba Ataman, Dt. Orkun Topçu, Dt. Doğukan Yılmaz ve Dt. K. Burak Şahbazoğlu'na

Tezimin dahiliye bölümündeki kısmını yürüten ve yardımlarıyla tezimin oluşmasını sağlayan başta Doç. Dr. Mine Durusu Tanrıöver, Doç. Dr. Şerife Gül Öz ve tüm dahiliye bölümü asistanlarına,

Tez çalışmamın laboratuvar aşamalarındaki yardımlarından dolayı, Prof. Dr. Kamer Kılınç, Biyolog Bahram Sarkarati, Dt. Yağmur Deniz Yıldırım, Uzman Biyolog Baran Erman'a,

İstatistiksel değerlendirmelerdeki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Erdem Karabulut'a,

Karşılıksız sevgileri ve fedakarlıklarıyla beni bu noktaya getiren, hayatımın her döneminde destek ve hoşgörülerini esirgemeyen ve her şeyimi borçlu olduğum aileme,

Doktora eğitimim süresince her türlü durumda daima yanımda olan, sevgisi ile zorlukları aşmamı sağlayan, anlayışı ve desteği için sevgili eşime,

Sonsuz teşekkürler...

ÖZET

Ari V.Ç. Statin Kullanan Hastaların Dişeti Oluşu Sıvısında IL-1 β , IL-10 ve Miyeloperoksidaz Düzeylerinin Saptanması ve Klinik Parametrelerle Korelasyonu. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji (Diş) Programı Doktora Tezi, Ankara 2013. Bu çalışmanın amacı statin tedavisinin, hiperlipidemisi ve periodontal hastalığı olan bireylerde, dişeti oluşu sıvısı (DOS) İnterlökin (IL)-1 β , IL-10 ve miyeloperoksidaz (MPO) düzeylerine olan etkisini değerlendirmektir. Statinlerin periodontal hastalıkta IL-10 ve MPO üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmaya 79 hiperlipidemili birey ve 48 sistemik olarak sağlıklı kontrol (K) dahil edildi. Hiperlipidemik grup diyet önerilen (HD) ve statin reçete edilen (HS) gruplar olmak üzere ikiye ayrıldı. Hastalar periodontal sağlıklı (s), gingivitis (g) ve kronik periodontitis (p) olarak üç alt grupta sınıflandırıldı. Trigliserid (TRG), total kolesterol (TK), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve açlık plazma glukoz düzeylerinin ölçülmesi için kan örnekleri alındı. Plak indeks (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondlama derinliği (SD), klinik ataçman düzeyi (KAD) ve sondlamada kanama yüzdesini (Kİ) içeren periodontal parametreler de değerlendirildi. Periodontitisli ve gingivitisli gruplarda örnekleme bölgesi Gİ ve Pİ skorları açısından anlamlı farklılık yoktu. Fakat HSp grubu sondlama derinliği değeri Kp grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü. HSg grubu Kİ yüzdesi ise, HDg ve Kp gruplarına göre anlamlı olarak daha düşüktü. HSp grubu IL-1 β seviyesi HDp grubuna göre anlamlı olarak daha düşükken, HSg grubu IL-10 seviyesi HDg grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca HSg grubu MPO seviyesi Kg ve HDg gruplarına göre anlamlı olarak daha düşüktü. Sonuç olarak hiperlipidemi proinflamatuvar sitokinlerin artmasına neden olurken, statin kullanımının periodontal yıkımda önemli role sahip olan IL-1 β ve MPO düzeylerini azalttığı görüldü. Buna ek olarak statinlerin DOS'ta IL-10 seviyesini arttırdığı saptandı. Statinlerin, periodontitis gelişiminin engellenebilmesi ya da progresyon hızının azaltılabilmesi için konağı modüle edici ajanlar arasında yer alabileceği ileri sürülebilir.

Anahtar kelimeler: Statin, hiperlipidemi, DOS, IL- β , IL-10, MPO.

Bu araştırma 011D10201002 proje numarası ile H.Ü.B.A.B tarafından desteklenmiştir.

ABSTRACT

Ari, VÇ. Determination of the IL-1 β , IL-10 and MPO in Gingival Crevicular Fluid Undergo Statin Treatment Patients, and Correlations with Clinical Parameters. Hacettepe University Institute of Health Sciences, PhD Thesis in Periodontology (Dentistry) Programme, Ankara 2013. The aim of this study was to evaluate effects of statin treatment on IL (Interleukin)-1 β , IL-10 and myeloperoxidase (MPO) levels in gingival crevicular fluid of patients with hyperlipidemia and periodontal diseases. There were no published data regarding effects of statins on IL-10 and MPO in periodontal disease. Seventy nine subjects with hyperlipidemia and 48 systemically healthy controls (C) were included in the study. Hyperlipidemic groups were divided into two groups as suggested diet (HD) and prescribed statin (HS). Patients were classified to three subgroups as periodontally healthy (h), gingivitis (g) and chronic periodontitis (p). Blood samples were collected for the measurement of triglyceride (TRG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), very low-density lipoprotein (VLDL) and fasting plasma glucose levels. Periodontal parameters including plaque index (PI), gingival index (GI), probing pocket depth (PPD), clinical attachment level (CAL), and percentage of bleeding on probing (BOP) were also evaluated. There were no significant differences in periodontitis and gingivitis groups according to GI and PI scores in sample sites. However, values of PPD in HS_p were significantly lower than C_p group. BOP in HS_g group was significantly lower than HD_g and K_g groups. While IL-1 β levels of the HS_p group were significantly lower than HD_p group, IL-10 levels of HS_g were significantly higher than HD_g group. Also MPO levels were significantly lower in HS_g than C_g and HD_g groups. To conclude, hyperlipidemia led to an increase in proinflammatory cytokines positively, in contrary the statin usage decreased the levels of IL-1 β and MPO which play important role in periodontal destruction. Furthermore statins increased IL-10 levels in GCF. It can be suggested that statins may take place as a host modulating agents to prevent or reduce the rate of progression of periodontitis.

Key words: Statins, hyperlipidemia, GCF, IL- β , IL-10, MPO.

This research was supported by H.Ü.B.A.B with project no:011D10201002.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1.Periodontal hastalıklar ve periodontal hastalıkların patogenezi	5
2.2.Periodontal Dokuların Yıkımı	8
2.2.1.Bakteriyel Virülans	8
2.2.2.Bakterilerin direkt etkileri	9
2.2.3.Bakterilerin indirekt etkileri	10
2.3.Sitokinler	12
2.3.1.İnterlökin-1 β (IL-1 β).....	15
2.3.2.İnterlökin-10 (IL-10).....	16
2.4.Miyeloperoksidaz (MPO).....	17
2.5.Dişeti Oluşu Sıvısı (DOS)	18
2.6.Hiperlipidemi	21
2.7.Statinler.....	25
2.7.1.Statinlerin Sınıflandırılması	26
2.7.2.Statinlerin etki mekanizmaları	27
2.7.3.Sistemik dolaşımda bulunma oranı	29
2.7.4.Statinlerin yan etkileri	30
2.7.5.Statinlerin pleiotropik etkileri	31
2.8.Statinler ve periodontal hastalıklar	32
2.9.Statin İnterlökin-1 β ilişkisi.....	35
2.10.Statin İnterlökin-10 ilişkisi.....	37

2.11.Statin MPO İlişkisi	38
3.BİREYLER VE YÖNTEM	39
3.1.Çalışma Gruplarının Seçimi	39
3.2.Klinik Değerlendirme	41
3.2.1.Periodontal Değerlendirme	41
3.2.2.Radyolojik Değerlendirme	41
3.3.DOS Örneklerinin Elde Edilmesi ve Hacim Ölçümünün Yapılması	41
3.4.Laboratuar Çalışmaları.....	44
3.4.1.Metabolik Değerlendirme	44
3.4.2.DOS MPO Düzeylerinin Belirlenmesi.....	44
3.4.3.DOS IL-1 β Miktarının Belirlenmesi.....	45
3.4.4.DOS IL-10 Miktarının Belirlenmesi	46
3.5.İstatistiksel Değerlendirme	48
4.BULGULAR.....	49
4.1.Çalışma Gruplarının Tanımı.....	49
4.2.Metabolik Parametreler (Lipid Değerleri).....	49
4.3.Klinik Periodontal Parametreler.....	57
4.4.DOS IL-1 β , IL-10 ve MPO Düzeyleri	71
4.5.Korelasyonlar	77
5. TARTIŞMA.....	79
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	90
7. KAYNAKLAR	92

SİMGELER ve KISALTMALAR

ALP	Alkalin fosfataz
ATP III	Erişkin tedavi paneli III (Adult Treatment Panel III)
APCs	Antijen sunucu hücreler
BMP	Bone morfojenik protein
CRP	C-reaktif protein
DM	Diabetes mellitus
DOS	Dişeti oluğu sıvısı
ELISA	Enzyme linked immunosorbent Assay
Gi	Gingival indeks
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein (High-density lipoprotein)
HMG-CoA	3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
IL-1	İnterlökin-1
IL-1 α	İnterlökin-1 α
IL-1 β	İnterlökin-1 β
IL- 1 ra	İnterlökin-1 reseptör antogonisti
IL-10	İnterlökin-10
IFN- γ	İnterferon-gama
KAD	Klinik ataçman düzeyi
KAH	Koroner arter hastalıklar
KKH	Koroner kalp hastalıkları
KVH	Kardiyovasküler hastalıkları
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein (Low-density lipoprotein)
LPS	Lipopolisakkarit
MPO	Miyeloperoksidaz
NCEP	Ulusal kolesterol eğitim programı

	(National cholesterol education program)
NF-Kb	Nükleer faktör kB
OPN	Osteopontin
pg	Pikogram
Pİ	Plak İndeks
PGE2	Prostaglandin E2
PMNL	Polimorfonükleer lökositler
rpm	Dakikadaki devir sayısı
SD	Sondlama derinliği
SK	Sondlamada kanama
Th	T yardımcı hücre (T helper cell)
TK	Total Kolesterol
TNF- α	Tümör nekroz faktör- α
TRG	Trigliserid
VLDL	Çok düşük densiteli lipoprotein (Very low density lipoprotein)
μ l	Mikrolitre

ŞEKİLLER

Şekil 2.7.1. Kolesterol sentezinin basamakları. HMG-KoA 3 Hidroksi-3 Metilglutaril koenzim.....	26
Şekil 4.2.1. Total Kolesterol (TK) değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi.....	56
Şekil 4.2.2. LDL değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi.....	56
Şekil 4.2.3. HDL değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi.....	56
Şekil 4.2.4. VLDL değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi.....	56
Şekil 4.2.5. Trigliserid (TRG) değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi.....	56
Şekil 4.3.1. Tüm ağız (TA) sondlama derinliği (SD) değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi.....	63
Şekil 4.3.2. Tüm ağız (TA) plak indeks (PI) değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi.....	63
Şekil 4.3.3. Tüm ağız (TA) gingival indeks (GI) değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi.....	63
Şekil 4.3.4. Tüm ağız (TA) klinik ataçman düzeyi (KAD) değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi.....	63
Şekil 4.3.5. Tüm ağız (TA) kanama indeks (KI) değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi.....	63
Şekil 4.3.6. DOS hacmi ortalama değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi.....	70
Şekil 4.3.7. Örnekleme bölgesi sondlama derinliği (SD) değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi.....	70
Şekil 4.3.8. Örnekleme bölgesi plak indeks (PI) değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi.....	70
Şekil 4.3.9. Örnekleme bölgesi gingival indeks (GI) değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi.....	70
Şekil 4.3.10. Örnekleme bölgesi klinik ataçman düzeyi (KAD) değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi.....	70

Şekil 4.4.1. IL-1 β değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi.....	76
Şekil 4.4.2. IL-10 değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi.....	76
Şekil 4.4.3. IL-1 β /IL-10 değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi.....	76
Şekil 4.4.4. MPO değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi.....	76

TABLOLAR

Tablo 2.6.1. ATP III'e göre hedef total kolesterol, LDL, TRG değerleri	22
Tablo 2.6.2.LDL kolesterol hedeflerini belirlemede major risk faktörleri	23
Tablo 2.6.3.NCEP ATP III'e göre 10 yıllık KKH riski açısından sınıflandırma.....	24
Tablo 2.6.4.Statinlerin FDA onaylı dozlarında serum lipidleri üzerindeki etkileri.....	25
Tablo 2.7.1. Statinlerin farmakolojik özellikleri	30
Tablo 3.2.1. Gruplar ve kodlamaları.....	40
Tablo 4.1.1. Çalışma gruplarının cinsiyet ve yaş ortalamalarına göre dağılımı	49
Tablo 4.2.1. Çalışma gruplarının serum lipid değerlerinin sistemik duruma göre kıyaslamaları	54
Tablo 4.2.2. Çalışma gruplarının serum lipid değerlerinin periodontal durumlarına göre kıyaslamaları	55
Tablo 4.3.1. Grupların tüm ağız periodontal klinik parametrelerinin sistemik duruma göre kıyaslamaları.....	61
Tablo 4.3.2. Grupların tüm ağız periodontal klinik parametrelerinin periodontal duruma göre kıyaslamaları	62
Tablo 4.3.3.Örnekleme bölgesi periodontal klinik parametrelerinin sistemik duruma göre kıyaslamaları.....	68
Tablo 4.3.4. Örnekleme bölgesi periodontal klinik parametrelerin periodontal duruma göre kıyaslamaları.....	69
Tablo 4.4.1. Grupların DOS IL-1 β , IL-10 ve MPO düzeyleri ile IL-1 β /IL-10 oranının sistemik duruma göre kıyaslamaları.....	74
Tablo 4.4.2. Grupların DOS IL-1 β , IL-10 ve MPO düzeyleri ile IL-1 β /IL-10 oranının periodontal duruma göre kıyaslamaları	75

1.GİRİŞ

Periodontal hastalıklar, periodontal dokuların mikrobiyal dental plak birikimine karşı gösterdikleri iltihabi yanıt olarak tanımlanır. Hastalığın başlamasında ve gelişmesinde esas olarak bakterilerin zararlı etkileri ile konak yanıtı arasındaki etkileşim rol oynamaktadır. Bu şekilde bakterilere karşı gelişen immün mekanizmalarla periodontal dokular bir taraftan korunurken bir taraftan da yıkıma uğrayabilmektedir (1). Periodontopatojen mikroorganizmaların periodontal dokulardaki konak hücreleri aktive ederek yıkıma neden olan iltihabi mediatörlerin salınmasına neden oldukları gösterilmiştir (2). Bu mikroorganizmalara karşı oluşan lokal konak yanıtında ise kritik nokta, bölgeye lökositlerin toplanması ve patogeneizde önemli rolleri olan inflamatuvar sitokinlerin ve mediatörlerin salımıdır (3).

Düşük moleküler ağırlıklı proteinler olan sitokinler; makrofajlar, fibroblastlar, lenfositler, epitel hücreleri, keratinositler, monositler ve endotel hücreleri gibi pek çok hücreden salınmaktadırlar. Sitokinler proliferasyon, farklılaşma, gelişme, homeostaz, rejenerasyon, tamir ve iltihap gibi birçok farklı biyolojik aktivitede rol alırlar (4). Lokal olarak üretilen sitokinlerin, periodontitiste gözlenen bağ dokusu yıkımı ve kemik kaybından sorumlu oldukları, sitokinlerin net etkilerinin büyük oranda konsantrasyonlarına, lezyonda görüldükleri zamana ve inhibitörlerinin aktivitesine bağlı olduğu düşünülmektedir (5).

İnterlökin-1 (IL) konak cevabını regüle eden önemli proinflamatuvar bir sitokindir. Temel olarak monositler, makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler (PMNL) tarafından üretilmekle birlikte, birçok epitel hücresi, deri keratinositleri, gingival ve dermal fibroblastlar, B hücreleri, osteositler ve astrositler tarafından da üretilmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalar, periodontal hastalıkta rol oynayan IL-1'in ana kaynağının B hücreleri olabileceğini göstermektedir (6). IL-1; etkileri ve biyokimyasal olarak birbirinden farklı α , β ve IL-1 reseptör antogonisti (IL-1ra) sitokinlerden oluşur. IL-1 β , IL-1 α 'dan 10-50 kat daha yüksek miktarda sentezlenir ve proinflamatuvar etkileri daha güçlüdür (7).

IL-10 insan immün yanıtında bulunan en önemli antiinflamatuvar sitokindir. Doğal immün reaksiyonların ve hücrel immünitenin kontrolünde rol oynar. IL-10 immünoregülatuar sitokinler arasındaki dengede çok önemli bir göreve sahiptir. Th(helper)1 ve makrofajlar gibi hücreler tarafından üretilen IFN- γ (İnterferon gama), IL-2, IL-3, tümör nekrozis faktör (TNF)- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe eder, negatif *feedback* için mükemmel bir örnek sunar. Bununla birlikte, bazı T lenfositleri, mast hücreleri ve B hücrelerini sitümüle eder, IgG sekresyonunu sağlar (8).

Miyeloperoksidaz (MPO) PMNL'nin azurofilik granüllerinde bulunan bir enzimdir. İltihabi durumlarda PMNL aktivasyonundan sonra fagozom içine ve hücre dışına salınmaktadır (9, 10). Periodontal hastalıklar ile MPO arasındaki ilişkilerin incelendiği çalışmalarda, periodontal yıkım varlığında sulkustaki PMNL'lerde, dişeti dokusunda, salya ve dişeti oluşu sıvısı (DOS)'nda MPO aktivitesinin arttığı saptanmış ve MPO'nun periodontal hastalıkların değerlendirilmesinde bir belirleyici olabileceği söylenmiştir (11,12).

Günümüzde, periodontal hastalığın etiyojisi ve prognozu hakkında yeterli bilgiler olmasına rağmen periodontal yıkımın mekanizmasına yönelik bilgiler henüz tartışmalı ve sınırlı düzeydedir. Ancak yıkım mekanizmasında, konağın savunma yeteneğinin en önemli faktörlerinden biri olduğu yönünde görüş birliği vardır. Bu nedenle son yıllarda yapılan çalışmalarda konağın savunma mekanizması üzerinde çalışılarak, bunu etkileyen sistemik ve lokal sebepler incelenmiştir (13). Diabet, hiperlipidemi gibi hastalıkların konağın savunma mekanizmasını olumsuz etkilediği bilinmektedir (14,15).

Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan statin grubu ilaçlar düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL, Low-density lipoprotein) kolesterolü en fazla düşüren ilaçlardır. Statinler, LDL kolesterolü ve total kolesterolü %20-%50 oranında düşürürken, trigliserit düzeyini %10-%40 oranında düşürürler. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL, High-density lipoprotein) kolesterolü ise %5-%15 oranında arttırırlar. Statinler ile ilgili yapılan birçok çalışma, LDL kolesterol düzeyindeki aşağı yukarı %1'lik düşmenin, kardiyovasküler olay gelişme riskini %1 oranında azalttığını göstermiştir (16).

Statinlerin ispatlanmış kolesterol düşürücü etkileri dışında, bu etkisinden bağımsız olarak pleiotropik etkileri vardır. Bir ilacın pleiotropik etkisi, o ilacın geliştirilme amacı haricinde görülen etkisidir (17). Pek çok hekim, statinleri Koroner Arter Hastalıklar (KAH)'ın önlenmesinde birincil ve ikincil etkili olan plazma kolesterol düzeylerini düşürmek için yazmakla birlikte, in vitro, in vivo, deneysel ve klinik çalışmalar, statinlerin, endotel disfonksiyonunu azaltmak, iltihabi yanıtı baskılamak, antioksidan etki, aterosklerotik plağı stabilize etmek, prokoagülan aktivite ve trombosit fonksiyonlarını düzenlemek gibi pleiotropik etkilerinin olduğunu göstermiştir. Tüm bu pleiotropik etkiler, hem kardiyovasküler hem de kardiyovasküler dışı pek çok hastalığın tedavisinde yararlı olabilir (18). Pek çok klinik çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, statin tedavisinin yararlı etkilerinin, kolesterol düşürücü etkiden daha önce ortaya çıktığı düşünülmektedir (19,20).

Statinlerin antiinflamatuvar etkilerinden dolayı yapılan çalışmalarda proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1 β 'yı etkilediği düşünülmektedir. İn vitro olarak yapılan bir çalışmada makrofaj ve santral sinir sistem antijen sunucu hücreleri lovastatin ile muamele edildiğinde TNF- α ve IL-1 β 'nın salgılanmasının önlediği gösterilmiştir (21).

Yapılan çalışmalar statinlerin pleiotropik etkilerinden dolayı IL-10 seviyesini arttırdığını göstermiştir. Ratlarda yapılan bir çalışmada yapay olarak oluşturulan miyokard enfarktüsünden sonra ratlara 10 mg/kg olacak şekilde 4 hafta boyunca atorvastatin verilmiş ve bu tedavinin proinflamatuvar, antiinflamatuvar sitokinlere ve kardiyak fonksiyonlara olan etkisine bakılmıştır. Dördüncü haftanın sonunda serum ve miyokardial bölgeden alınan dokularda TNF- α ve IL-6 seviyesi anlamlı olarak azalmış, IL-10 seviyesi ise artmıştır (22).

Rosuvastatinle yapılan klinik bir çalışmada ise, ilaç verilen grupta serum MPO seviyesinin anlamlı olarak azaldığı, verilmeyen diğer gruplarda ise MPO seviyesinde bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir (23).

DOS dişeti cebinin iltihabi yumuşak doku duvarından kaynaklanan, başlıca inflamatuvar hücreler (çoğunlukla nötrofiller) ve serum proteinlerinden oluşan, seröz veya visköz inflamatuvar eksudadır. İçerisinde bakteriler, doku

yıkım ürünleri, enzimler, antikorlar, kompleman ve inflamatuvar mediatörler bulunur (24).

Hiperlipidemi ve periodontal hastalıkta proinflamatuvar sitokinlerin değerlendirildiği bir çalışmada DOS ve serum IL-1 β , TNF- α , IL-6 seviyelerine bakılmıştır. Hiperlipidemili bireyler statin grubu ilaç kullananlar ve diyetle tedavi edilenler olarak ikiye ayrılmıştır. Hiperlipidemik gruplarda total kolesterol (TK)/yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) oranı ile gingival indeks (Gİ) ve sondlamada kanama yüzdesi (Kİ %) ilişkili bulunmuştur. Ayrıca diyetle kontrol edilen hiperlipidemi grubunda DOS TNF- α seviyesi ile cep derinliği, klinik ataçman seviyesi ve Kİ yüzdesi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (25).

Statinlerin diş hekimliğinde pleiotropik etkilerinin incelendiği az sayıda çalışma mevcuttur. Bu bilgilerden yola çıkarak tez çalışmamızda;

1. Statin kullanan hastaların DOS'unda IL-1 β , IL-10, MPO düzeylerinin ve IL-1 β /IL-10 oranının saptanması, sistemik olarak sağlıklı ve ilaç kullanmayan hiperlipidemik bireylerle karşılaştırılması,
2. Metabolik ve klinik periodontal parametrelerin, DOS IL-1 β , IL-10, MPO düzeyleri ve 1 β /IL-10 oranı ile korelasyonunun araştırılması,
3. Tüm bireylerden elde edilen DOS IL-1 β , IL-10 ve MPO düzeyleri ve IL-1 β /IL-10 oranının birbirleriyle korelasyonunun incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalıklar ve Periodontal Hastalıkların Patogenezi

Periodontal hastalıklar bakteri plağı-konak etkileşimi sonucunda ortaya çıkan kronik iltihabi hastalıklardır (26). Periodontal hastalıklarda temel etyolojik ajan subgingival biyofilm içindeki gram negatif anaerobik veya fakültatif bakteriler olsa da (27), periodontal doku yıkımının büyük kısmına bu mikroorganizmalar ve ürünlerine karşı oluşan anormal konak yanıtı neden olur (28). Gingivitis ve periodontitis periodonsiyumu etkileyen iltihabi hastalıkların iki major formudur. Gingivitis klinik ataçman kaybıyla sonuçlanmayan dişeti iltihabı olup, geri dönüşümlü bir hastalıktır (29). Tedavinin amacı primer olarak etyolojik faktörleri azaltarak iltihabı azaltmak veya elimine etmektir. Kişisel ve profesyonel bakımı içeren uygun destekleyici periodontal idame programı iltihabın yeniden başlamasını engellemede önemlidir (30).

Periodontitis ise, diş destekleyen alveoler kemik, sement, periodontal ligament ve dişetinde yıkıma neden olarak, dişlerin kaybıyla sonuçlanabilen kronik iltihabi bir hastalıktır (31). Kronik periodontitisin gelişmesinde başlıca risk faktörleri spesifik subgingival bakterilerin bulunması (32,33), sigara kullanımı (34-37), diyabet (34,35, 38) ve yaştır (34,35). Ayrıca çevresel, genetik ve sistemik faktörler de periodontal hastalığın oluşmasına katkıda bulunurlar (39).

Periodontal hastalıklar, dişeti oluşu içerisinde yerleşmiş olan mikrobiyal dental plak ile konağın verdiği cevap arasındaki etkileşimler sonucu ortaya çıkan iltihabi hastalıklardır. Periodontal hastalığın enfeksiyöz karakterde olduğu ve bakterilerin periodontal hastalığın etyolojisindeki rolü ilk kez 1965 yılında Loe ve arkadaşlarının (40) deneysel gingivitis çalışması ile gösterilmiştir. Konağın periodontal hastalığıdaki rolü ise Ivanyi ve Lehner'in (41) periodontal hastalıkta hücresel immünitenin rolünü gösterdikleri çalışma ile dikkat çekmiştir. Periodontal hastalığın gelişimi esnasında ortaya çıkan

olaylarda dişeti, periodontal ligament ve alveol kemiğini ilgilendiren çeşitli konak savunma mekanizmaları yer alır (26).

Gingivitis klinik olarak dişetinde kızarıklık, ödem, kanama, renk değişikliği, dokunun dişe adaptasyonunda azalma ve dişeti oluşu sıvısında artış ile karakterizedir (42,43). Gingivitisin oluşması için bakteriyel plağın olması gerekmektedir, bunun dokuda direkt veya indirekt yolla patolojik değişiklikler yaptığı düşünülmektedir (43). Page ve Schroeder (26) periodontal dokularda ortaya çıkan iltihabi olaylarda histopatolojik özelliklerine göre farklılık gösteren ve birbirini izleyen dört safha olduğunu göstermişlerdir. Başlangıç, erken ve yerleşik dişeti lezyonu gingivitisin gelişimi esnasındaki safhaları gösterirken, ilerlemiş dişeti lezyonu veya periodontal lezyon gingivitisin periodontitise dönüştüğünün göstergesidir.

Başlangıç lezyonu nötrofil infiltrasyonu ile birlikte görülen akut iltihabi cevaptır. Vasküler değişiklikler, epitel hücre değişiklikleri ve kollajen yıkımı görülür. Bu başlangıç değişikliklerinin nedeni, nötrofillerin bakterilere karşı kemotaktik atraksiyonu ve bakteriyel ürünlerin direkt yaptığı vazodilatatör etkidir. Aynı zamanda kompleman, kinin sistemleri ve arazişonik asit yolları gibi konak sisteminin aktivasyonudur (44).

Erken lezyon T-lenfositlerin baskın olduğu lenfositik hücre infiltrasyonu ve kollajen kaybının artması ile karakterizedir. Yerleşmiş lezyonda ise B-lenfositler ve plazma hücreleri baskındır. Başlangıç lezyon, erken lezyon ve yerleşmiş lezyon gingivitisin histopatolojik yansımalarıdır. Gingivitis lezyonlarının başlangıcını ve ilerleyişini açıklayan spesifik mekanizmaların direkt kanıtları olmamasına rağmen erken ve yerleşmiş lezyonda kronik iltihabi yığılım karakteristiktir, aynı zamanda birleşim epitelinin proliferasyonu ve kollajenin yıkılması, bakteriyel ürünlerin neden olduğu mononükleer fagositlerin ve fibroblastların aktivasyonu ile uyumludur (45). İki tip yerleşik lezyon vardır, bunlardan biri stabil lezyondur. Bu lezyon aylarca hatta yıllarca ilerlemeden kalabilir. Diğer yerleşik lezyon ise daha aktiftir ve ilerleyen yıkıcı lezyona dönüşür (43). İltihabın yıkım ve tamir olayları birbirini dengeleyerek, yerleşik lezyon insan ve hayvanlarda ilerlemeden yıllarca kalabilir. Ancak

iltihabi cevap kontrol altına alınamazsa, bu denge bozulup doku yıkımı periodontal ligament ve alveol kemiğine doğru yayılarak gingivitis periodontitise dönüşmüş olur.

Yerleşik lezyonun akut iltihap tablosundan önce T, sonra B hücrelerinin yoğunlaştığı tabloya dönüşmesi, ilerlemiş kronik lezyonda karakteristik olan hücrelerin göçünden, farklılaşması ve büyümesinden sorumlu olan sitokinlerle kontrol edilir. Bu aşamada plağın dikkatlice uzaklaştırılmasıyla, yerleşik lezyon kalıcı doku yıkımı oluşmadan iyileşecektir (46).

Periodontitis gingivitisten klinik olarak ataçman kaybıyla ayrılır. Periodontal ligamentte kayıp, semente olan bağlantıda bozulma ve aynı zamanda alveoler kemikte rezorpsiyon görülür (47). Periodontitisin histopatolojisi, plazma hücrelerinin baskın oluşu, bağ dokusu elemanlarının kaybı ile yerleşmiş gingivitise benzerdir, bunlara ilave olarak kemik rezorpsiyonu vardır. Bağlantı epitelinin apikale hareketi sonucu bağlantı epiteli kök sementi üzerinde yer alır ve periodontal cep oluşur. Periodontal cep oluşumu ve epitelin serbest yüzeyinin genişlemesi bakteri retansiyonunu daha da artırır ve anaerobik bakterilerin kolonizasyonu için uygun ortam yaratılır (45). Nötrofillerin invaze olduğu cep epitelinin karakteristik görüntüsü düzensiz retepeglerin ve ülserasyonların varlığıdır. Cep epitelinin yapısı bakteri ve bakteri ürünlerinin bağ dokusuna girişini kolaylaştırır. İlerlemiş lezyonda dişeti kollajeninde değişiklikler meydana gelir. Kollajen daha çözünür hale geçer ve kollajen tiplerinin oranı değişir. İlerlemiş lezyonda T hücresi hakimiyetinin yerini B hücrelerinin hakimiyeti almıştır (6). Gingivitis ve periodontitis arasındaki histopatolojik benzerliklere rağmen periodontitisin gingivitisin kaçınılmaz bir sonucu olduğunu gösteren kanıtlar bulunmamaktadır. Ayrıca gingivitisin, periodontitise ilerlemesini açıklayan patojenik mekanizmalar henüz açık değildir. Periodontitisteki hastalık aktivitesinin klinik modelleri; ataçman kaybının uzun periyotlarda yavaş ilerlediği durumdan, göreceli olarak kısa sürede daha hızlı ataçman kaybının görüldüğü epizodik modellere kadar değişir (48,49).

2.2. Periodontal Dokuların Yıkımı:

Histolojik gözlemlerde bağ dokusu ve alveol kemiğindeki patolojik değişikliklerin invaze subgingival plaktaki mikroorganizmalarca olduğu ortaya çıkmıştır. Bu nedenle periodontal dokulardaki bakterilerin muhtemel direkt patolojik etkilerine ilaveten, periodonsiyumda oluşan hasarın indirekt yollarla da olduğu gösterilmiştir (46).

2.2.1. Bakteriyel Virülans:

Periodontitis, gingivitis, diş çürükleri, stomatit gibi birçok kronik hastalık polimikrobiyal biofilm tarafından taşınan mikroorganizmalar tarafından oluşur (50). Biofilmler dinamik bir ekosistemden oluşmaktadır, mikroorganizmalar birbirlerini ürünleri ve sinyal molekülleriyle etkiler ve sonuçta mikrobiyal fizyoloji ve çevrede büyük değişiklik yaratırlar (51,52). Biyofilmlerin kompozisyonu ve özellikleri diyet (53), oral hijyen (54) ve sigara kullanımı (55) gibi çevresel faktörlerden etkilenirler. Periodontal cepte 300'den fazla tür izole edilmesine rağmen bunların küçük bir yüzdesi etyolojik ajandır. Bir mikroorganizmayı ya da mikroorganizma gruplarını etyolojik ajan olarak belirleyen, bakteriyel virülans faktörlerdir. Böylece periodontal hastalık lezyonlarının patogenezi kısmen virülansa bağlı olduğu kadar aynı zamanda hastalığı oluşturan mikroorganizmaların konsantrasyonuna da bağlıdır (56).

Periodontal mikroorganizmaların patojen olmaları için en azından üç özellik tanımlanmıştır. Kolonize olma kapasitesi, antibakteriyel konak savunma mekanizmasından kurtulma yeteneği, direk olarak doku yıkımını başlatabilen maddeleri üretme kapasitesi (57). İki major periodontal patojen *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ve *Porphyromonas gingivalis* doku içine invaze olabilmektedir. *A. actinomycetemcomitans* epitel hücreleri boyunca alttaki bağ dokusuna geçerken, *P. gingivalis* epitel hücrelerine invaze olup orada kalabilir. Bu organizmaların dokuya invaze olabilmeleri *A. actinomycetemcomitans*'in mekanik kök düzeltilmesiyle uzaklaştırılmamasını açıklayabilir. Ayrıca bu dental plaktaki diğer bakterilerden daha fazla serum antikor konsantrasyonu oluşturmasını da açıklar (58,59).

Hemen tüm patojenik mikroorganizmaların önemli bir özelliği, enfeksiyonları kontrol eden ve hastalığı önleyen konak savunma mekanizmalarından kaçmalarıdır. Hepsinden önemlisi periodonsiyumdaki bu savunma mekanizması, bakterilerin antikor ve kompleman proteinleri yardımı ile nötrofillerce temizlenmesidir (60). Sağlık durumunda nötrofiller plak-doku aralığında bariyer oluşturarak bakteriyel sıvıyı kontrol eder ve bakterilerin veya ürünlerinin doku yüzeyine girmesini önler. İmmün sistem ise tipik olarak bakterileri opsonize eden antikor molekülleri üreterek nötrofillere yardımcı olur. Bu opsonik antikorlar, tek başına veya diğer kompleman sistemi ile birlikte nötrofillerin bakterileri tanımasına, sindirmesine ve yıkmasına izin verirler. Nötrofiller, antikorlar ve kompleman arasındaki ilişki periodontal patojenlerin zararlı etkilerine karşı primer korumayı sağlar (46).

2.2.2. Bakterilerin Direkt Etkileri:

Bakterilerin ve ürünlerinin periodonsiyumdaki direkt patolojik etkileri hastalığın erken döneminde daha belirgindir. Gingival inflamasyonun şiddetinin arttığı görülen hastalardan alınan plak örneklerinde iltihabi cevabı direkt olarak arttıran bakteri türleri görülmüştür. Örneğin *Fusobacterium nucleatum*'un hafif gingivitis alanlarında artan ve ısrarlı seviyeleri ve metabolik ürünlerin devamlı üretimi direkt olarak gingival dolaşımı etkileyebilir. Sonuçta oluşan ödem ve DOS üretimi artışı patojen mikroorganizmaların gelişimine yol açan ortam ve besinleri sağlayabilir (58). Gingivitis florasının toksik veya proinflamatuvar ürünlerinin oluşturduğu gingival ortamdaki değişikliklerin, plaktaki daha virülan mikroorganizmaların konsantrasyonunu arttırmasının gingivitisin periodontitise dönüşmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Ayrıca bakteriler periodontal hastalıkların patogeneze başka yollarla da direkt katılabilir. Örneğin *P. gingivalis*in periodonsiyumun yüzeyel tabakalarında direkt yıkım yapabilen enzimler (proteazlar, kollejenazlar, fibrinolizin, fosfolipaz A) oluşturduğu bilinmektedir. Bunlara ilave olarak bakteriler, çevre hücrelere toksik olan H₂S, NH₃ ve yağ asitleri gibi metabolik

ürünler de oluşturur (61). Dahası lipopolisakkarit (LPS) gibi bakteriyel içeriklerin in vitro olarak kemik rezorpsiyonunu arttırdığı gösterilmiştir (62).

2.2.3. Bakterilerin İndirekt Etkileri:

Periodonsiyumun esas savunma sistemi bakteriyel virulans mekanizmaları tarafından baskılandığında, konak ilişkili yıkım süreci başlar. PMNL normalde dokuları korurken, onlar da doku yıkımına katkı sağlarlar. Fagositoz işlemi sırasında bu hücreler tipik olarak enzim içeriklerinin bir kısmını degranülasyon olarak bilinen işlem sırasında ekstraselüler ortama dökerler. Bu enzimlerin bir kısmı çevre konak dokularda kollajen ve bazal membranda yıkımdan sorumludurlar.

Yerleşmiş periodontitis lezyonlarında doku yıkımının büyük kısmının monositler, lenfositler, fibroblastlar ve diğer hücrelerin aktivasyonu ile harekete geçen konak hücrelerinin olduğuna dair artan kanıtlar vardır. Bu hücrelerin hem katabolik sitokinleri hem de araşidonik asit metabolitlerini (örneğin prostoglandin E₂ gibi) içeren iltihabi mediatörlerin üretimini stimule ettiği düşünülmektedir. Bu sitokinler ve iltihabi mediatörler ekstraselüler matriks ve kemiğin yıkımına neden olan doku kaynaklı enzimlerin ve matrix metalloproteinazların (MMP) salımını artırır (62,63).

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, periodontal lezyonlarda adaptif immün yanıtın, antikor üretimini regüle eden T hücrelerinin kontrolü altında olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, periodontal hastalığın ilerlemesi ya da stabil olarak kalmasının, T- hücrelerinden salgılanan "sitokinler" aracılığı ile kontrol edildiği de vurgulanmıştır (64).

Periodontal lezyonlarda dişetinde gözlenen immünkompotent mononükleer hücrelerin %40-50'si CD3+ T hücrelerdir. Bu hücrelerin de %20-30' unu CD4+ Th hücreleri, %10-20' sinin de CD8+ (sitotoksik/supresör) T- hücreleri olduğu belirlenmiştir (64).

CD4+ T hücrelerine bağımlı immün yanıtındaki değişkenlikleri açıklayabilmek için T yardımcı hücre kuşaklarında çalışan Mosmann ve Sad

(65), CD4+ T hücrelerinin, ürettikleri sitokin profillerine göre üç alt grupta incelendiğini belirtmişlerdir. Bunlar Th1, Th2 ve Th3'tür. Th1 tipi immün yanıt interferon gama (IFN- γ) ve IL-2, TNF- α salgılanması ile, Th2 tipi immün yanıt ise IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 salgılanması ile karakterizedir. Bazı mikroorganizmalara karşı etkin bir immün yanıt gelişimi için uygun tipte Th yanıtının oluşması gerekir (66). Farklı Th1 veya Th2 tipinde immün yanıt oluşumu veya oluşturulması immün efektör fonksiyonların baskılanmasına neden olabilmektedir. Ayrıca lipopolisakkarid gibi bazı mikroorganizma kaynaklı maddelerin de Th1/Th2 tipi immün yanıt oluşumuna etkileri bulunmaktadır (67). İltihabi periodontal hastalıkta; Th1, Th2 hücrelerinin dağılımı ve bu hücrelerin salgıladıkları sitokin profili ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve çelişkili bulgular elde edilmiştir. Bazı araştırmacılar periodontal hastalıkta Th1 sitokin yanıtının azaldığını bildirmiştir. Şöyle ki; Pilon ve arkadaşları (68) periodontitisli bölgelerden aldıkları DOS'da sağlıklı bölgelere kıyasla IL-2 düzeyini daha az bulmuşlardır. Fujihashi ve arkadaşları (69) ise periodontitisli hastalardan elde edilen dişeti mononükleer yanıtında IL-4 ve IL-5 sentezini (+), IL-2 sentezini ise (-) bulmuşlardır. Bazı araştırmacılar ise periodontitiste Th2 immün yanıtının arttığını bildirmiştir. Yamazaki ve arkadaşları (70) periodontal olarak etkilenen bölgelerde IL-4'ün IL-2, IFN- γ ve IL-6'a kıyasla baskın olduğunu tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada ise IgG (IL-4'ün göstergesidir) konsantrasyonu aktif periodontal hastalık olan alanlarda stabil lezyonlara kıyasla daha fazla miktarda bulunmuştur (71). Bu çalışmaların aksine Nakajima ve arkadaşları (72) ise periodontitisli ve gingivitisli hastalardan alınan periferik kan mononükleer hücrelerinin *P.gingivalis* ile stimüle edildiğinde IFN- γ için mRNA sentezinin arttığını, IL-4 ve IL-10 sentezini ise azaldığını bildirmiştir. İltihabi süreçte proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasında dinamik değişiklikler olduğu ve bunların enfeksiyöz hastalığın şiddetinin belirlenmesinde önemli göstergeler olduğu ileri sürülmüştür (73). Özellikle Th1/Th2 dengesi birçok kronik enfeksiyonda ve otoimmün hastalıklarda kritik rol oynamaktadır. Bazı çalışmalar Th1 ve/veya Th2 kaynaklı sitokinler arası dengesizliğin hücresele

ve/veya humoral olarak immün cevabı arttırarak periodontal yıkıma neden olduğunu ileri sürmektedir (74).

Konak hücreden lokal olarak ortama salınan sitokinler, moleküler sinyaller salgılayarak diğer hücrelerin fonksiyonlarını etkilerler. Çoğu sitokinler periodontitis lezyonundaki hücrelerce üretilir. Bundan sonraki bölümde periodontal inflamasyonda en çok ilişkili olan mediatörler ve sitokinler hakkında bilgi verilmiştir.

2.3. Sitokinler:

Sitokinler; lokal, sistemik ve iltihabi cevabı düzenleyen, yara iyileşmesi, hematopoez gibi birçok biyolojik olayda görev alan çözünebilir mediatörlerdir (75). Sitokinlerin aktiviteleri ilk kez 1926' da Zinsser ve Tamiya (76) tarafından tanımlanmış ve bunların lökositlerden salgılanan çözünebilir ürünler oldukları, damar duvarı fonksiyonlarını etkiledikleri bildirilmiştir. 1930 yılında Rich (77), makrofaj ve lökosit göçünün uygun antijenle stimule edilmiş lenfoid hücre kültürlerinde inhibe edildiğini gösterdiler. 1966 yılında David (78) uygun şekilde sensitive ve stimule edilmiş lenfositlerden salgılanan bir faktörün makrofaj göçündeki bu inhibisyondan sorumlu olduğunu göstermiştir. 1979'da 2. Uluslararası çalışma grubu tarafından birçok sitokinin sadece tek bir hücreden değil, birden fazla hücreden salgılandıklarını ve immün sistemin değişik hücreleri arasında kompleks etkileşim içinde bulduklarını vurgulanmıştır (79). Bu nedenle lökositlerden salınan birçok sitokin interlökin olarak adlandırılmaya başlandı.

Son 20 yılda yapılan çalışmalarda sitokinlerin immün sistem hücreleri dışında fibroblastlar, dendritik hücreler, parietal hücreler, osteoblastlar, düz kas hücreleri, hepatositler, çizgili kas ve sinir hücresi fonksiyonlarında da önemli düzenleyici görevler üstlendiği ortaya konmuştur (80).

Sitokinlerin tanımlanması ve karakterize edilmesi çeşitli isimlendirme ve sınıflandırma sistemine göre yapılmıştır. Bu sınıflandırma sitokinler arasındaki fonksiyonel benzerliklere ve etki mekanizmalarına dayanmaktadır. Sitokinler başlıca şu ana gruplara ayrılmaktadır:

1) Büyüme faktörleri (Epidermal büyüme faktörü, EGF; Platelet orijinli büyüme faktörü, PDGF; insülin benzeri büyüme faktörü-1, IGF-1; v.b.)

2) Lenfokinler (İnterlökin-1 α , IL-1 α ; IL-1 β ; IL-2; IL-3; IL-4; IL-5; IL-6; IL-7; IL-8; IL-9; IL-10; IL-11; IL-12; IL-13; IL-14; IL-15)

3) Koloni sitimüle eden faktörler (Granülosit/makrofaj koloni sitimüle eden faktör, GM-CSF; Granülosit-CSF; Multi-CSF; Eritropoietin, EPO; Lösemi inhibitör faktör, LIF)

4) Transforme edici büyüme faktörleri (TGF- α ; TGF- β)

5) Tümör nekroz faktörleri (TNF- α ; TNF- β)

6) İnterferonlar (IFN- α ; IFN- β ; IFN- γ) (81)

Sitokinler çeşitli uyarılara karşı cevap olarak özel hücreler tarafından salgılanırlar ve hedeflenen hücrelerin davranışını etkilerler. Belli bir sitokin çeşitli hücreler tarafından farklı dokularda salgılanır fakat aynı biyolojik etkiyi gösterir. Sitokinlerin etkileri sistemik veya lokaldir. Bazıları klasik hormon gibi davranırlar. Şöyle ki; belli hücreler tarafından kana veya çeşitli hücre sel sıvılara salgılanıp vücudun diğer bölgelerindeki hücre sel reseptörlere bağlanırlar. Diğer sitokinler daha lokalize olmuş etkiler gösterirler. Bunlar otokrin (bir hücre tarafından salgılanan sitokinin aynı hücre üzerine etkisi) ve parakrin (belli bir hücre tarafından salgılanan sitokinin yakındaki komşu hücreye etkisi) etkilerdir (81).

Sitokinlerin ortak karakteristik özellikleri şunlardır; (82)

1. Sitokinler doğal ve spesifik immünitenin efektör fazında yapırlar.
2. Bir sitokin değişik tip hücreler tarafından yapılabilir.
3. Bir sitokin değişik tip hücreler üzerine etki gösterebilir.
4. Düşük moleküler ağırlıktadırlar.
5. Bir sitokinin aynı hedef hücre üzerinde farklı etkileri olabilir. Bu etkilerin bazıları aynı anda, bazıları ise dakikalar, saatler, hatta günler sonra oluşabilir.
6. Birden fazla sitokin aynı etkiyi gösterebilir.
7. İki sitokin birbirlerinin etkisini ortadan kaldırabilir (antagonizm), arttırabilir (sinerji) hatta değişik bir etkiye yol açabilir.

8. Sitokin sentez ve sekresyonu kısa süreli olaylardır. Sentezleri genellikle yeni gen transkripsiyonu ile başlar, hücrede önceden yapılmış halde bekletilmezler.

9. Sitokinler hedef hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak etkilerini başlatırlar.

10. Belli bir biyolojik etkiyi sağlamak için gereken sitokin miktarı genellikle çok düşüktür.

11. Daima geçici süre ile ve lokal olarak sentezlenirler.

12. Son derece potenttirler.

13. İmmünite ve iltihabi reaksiyonlarda vücut cevabının şiddet ve süresini regüle ederler.

Sitokin moleküllerinin etkisini ortadan kaldırabilen veya azaltabilen 6 grup molekül vardır (83);

1. Reseptör antagonistleri: Bu moleküller reseptör moleküllerine bağlanarak sitokin etkisini bloke ederler.

2. Çözünabilir sitokin reseptörleri: Solubl reseptörler genellikle sitokinleri serumda bağlayarak hücreye olan etkisini ortadan kaldırır.

3. Sitokin otoantikorları: Sitokinleri spesifik olarak nötralize ederler.

4. İnhibitör sitokinler: IL-10 ve IL-4'un tip1 sitokinler için, IL-2 ve IFN- γ 'nın tip 2 sitokinler için baskılayıcı etki gösterdikleri bilinmektedir.

5. Sitokin reseptörünün yokluğu: Bunun en tipik örneği IFN- γ reseptörlerinin mutasyon sonucu silinmesiyle IFN- γ 'nın makrofajları aktive etmesinin önlenmesidir.

6. İnhibitör proteinler: Bazı insan proteinleri de sitokinlere bağlanmak suretiyle onların biyolojik etkilerini azaltabilirler.

Sitokinler immün cevapta yer alan tüm hücre fonksiyonlarını etkilemekte ve hastalık patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (84). Sitokinlerin kontrol dışı veya aşırı üretimi ile de çok sayıda klinik rahatsızlığa neden olduğu konusunda kanıtlar giderek artmaktadır. IL-1 β , TNF- α , IL-6 gibi bazı sitokinler iltihabın başlamasında önemli rol üstlenirler. Bazı interlökinler ise iltihabın baskılanmasında görevlidir. IL-10; monosit kökenli IL-1, IL-6 ve IL-8 üretimini baskılar. İnterlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1ra)'nin üretimini

arttırır (85,86). Bu proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki en ufak bir dengesizlik periodontal dokularda kemik ve kollajen kaybına neden olur (87).

2.3.1. İnterlökin-1 β :

IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler, proinflamatuvar sitokinler olarak bilinir ve inflamatuvar değişikliklerin oluşmasında, patojenin eliminasyonunu sağlayan hızlı bağışıklık yanıtının ortaya çıkmasında rol alırlar. IL-1; IL-1 α , IL-1 β ve IL-1Ra oluşmaktadır ve iltihap, immün cevap ve doku yıkımının anahtar mediatörleridir (88). Yakın zamanda IL-1 ailesinin 6 yeni üyesi tanımlanmıştır. IL-1 β , IL-1 α ile karşılaştırıldığında kemik üzerindeki katabolik etkisinin 10 kat daha fazla olduğu görülmüştür (89). IL-1 mononükleer fagositler, keratinositler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve osteoblastlar tarafından üretilirler. Lökosit kemotaksisi, monosit/makrofaj aktivasyonu, MMP'lerin ve PG'lerin üretimi, T hücre aktivasyonu gibi iltihabi ve immünolojik olayların düzenlenmesinde önemli rol oynarlar.

IL-1 β ve IL-1 α 'nın insan diğeti fibroblastlarını uyarak metalloproteinaz, kollajenaz ve ayrıca doku inhibitör metalloproteinazların salınımına neden olduğu tespit edilmiştir (90).

Kronik iltihap görülen periodontitisli hastaların diğeti doku örneklerinde IL-1 β varlığı ELISA tekniği ile gösterilmiştir. Ayrıca periodontitis lezyonlarından elde edilen doku örneklerinde sitokin artmış miktarda bulunmuş, iltihabi olmayan dokuda ise IL-1 β tespit edilememiştir (91).

Kronik periodontitisli hastalarda yapılan başka bir çalışmada ELISA yöntemiyle IL-1 β , IL-1 α ve TNF- α miktarlarına bakılmıştır. Sonuçta sağlıklı dokuya oranla hastalıklı bölgelerde, IL-1 β ve TNF- α miktarları anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur. Ayrıca IL-1 β içeren hücre sayısının IL-1 α ' a göre 40 kat, TNF- α 'a göre 5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu sebeple araştırmacılar IL-1 β 'nın periodontitis patogenezinde önemli bir mediatör olduğunu belirtmişlerdir (92).

1994 yılında yapılan bir çalışmada erişkin periodontitisli hastaların DOS'taki IL-1 β seviyesi ile diğeti dokularında IL-1 β pozitif (+) boyanan hücre

sayısı arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Böylece hücre sayısının DOS'taki IL-1 β seviyesi üzerinde etkili olabileceği sonucuna varmışlardır (93).

IL-1 tüm osteoklast aktive edici faktörler arasında en etkili olanıdır ve kemik demineralizasyonunda IL-1 β 'nın IL-1 α 'a göre 5-10 kat daha aktif olduğu tespit edilmiştir (92, 94). IL-1 β kemik formasyonunu inhibe edici ve rezopsiyonu arttırıcı etkileri nedeniyle periodontal hastalıklarda önemli bir rol oynamaktadır (94-96).

Periodontal tedavinin etkisinin incelendiği bir çalışmada periodontitisli hastaların ve sağlıklı bireylerin DOS'unda IL-1 β , IL-8 ve IL-10 konsantrasyonlarına bakılmıştır. IL-1 β sağlıklı bölgelerde görülmezken, periodontitisli hastaların DOS'larında tespit edilmiş ve tedaviden 2 ay sonra azalmıştır. Ayrıca cep derinliğinin azalmasıyla DOS hacminin de azalması IL-1 β konsantrasyonunda artışa neden olmuştur (97).

Yapılan başka bir çalışmada IL-1 β 'nın hastalıklı bölgelerde sağlıklı bölgelere göre daha yüksek bulunduğu ve tedaviden sonra miktarının azaldığı, IL-10'un ise sağlıklı bölgelerde daha yüksek miktarda bulunduğu ve hastalıklı bölgelerde tedaviden sonra miktarının arttığı tespit edilmiştir (98).

Orta şiddetli kronik periodontitisli hastaların DOS'unda IL-1 β ve IL-1ra seviyeleri değerlendirildiğinde ise; periodontitis şiddeti ile DOS'da IL-1 β miktarının arttığı, IL-1ra miktarının ise azaldığı tespit edilmiştir (99).

2.3.2. İnterlökin-10

İnterlökin-10 insan immün yanıtında bulunan en önemli antiinflamatuvar sitokindir. T hücrelerinden, monosit/makrofajlardan, B lenfositlerden ve nötrofillerden sentezlenir. Antijen tarafından uyarıldığında makrofaj ve Th hücrelerinin sitokin sentezini baskılar. Ayrıca makrofajların antijeni sunma kapasitesini azaltır, dolayısıyla T hücre aktivasyonunu da dolaylı yoldan önlemiş olur. Aksine aktive olan B hücreleri için oldukça güçlü büyüme ve farklılaşma faktörüdür ve böylece sıvısal immün cevabın artmasında önemli rol oynar. IFN- γ üretimini doğrudan baskılar (86). Monosit kökenli proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 üretimini baskılar, IL-

1ra üretimini ise artırır. Ayrıca Lipopolisakkarit (LPS) stimülasyonundan sonra nükleer faktör kB (NF-kB)'nin nükleer translokasyonunu inhibe eder ve proinflatuar sitokinler için haberci RNA'nın yıkılmasını artırır (100). Metalloproteinazların üretimini baskılar ve aynı zamanda metalloproteinazlardan sentezlenen doku inhibitörlerini artırır (101). Hemopoetik hücre kültürlerinde rezorptif fonksiyona sahip hücrelerin farklılaşmasını baskıladığı ve inflamasyon sırasında önemli bir matrix koruyucu sitokin olduğu ileri sürülmüştür (102). Dolayısıyla IL-10 immün cevapta önemli bir regülatördür. Birçok sistemik hastalıkta ve inflamatuvar durumlarda dolaşımda ölçülebilir. Otoimmün, malign, enfeksiyöz hastalıkları disregüle ettiği düşünülür (103). Sistemik hastalık veya çeşitli enfeksiyon durumlarında kandaki dolaşımı artar (104).

Stein ve Hendrix yetişkin periodontitisli hastalardan aldıkları dişeti dokularında sağlıklı bölgeden alınan dokulara oranla daha fazla IL- 10 üretildiğini ileri sürmüşlerdir (105). Fakat Gemmel ve Seymour yetişkin hastalarda periodontitis lezyonunda sağlıklı bölgeye göre daha düşük oranda dişeti IL-10+ CD8 hücresi ekstrakte etmişlerdir. Ayrıca IL-10+ T hücresinin daha yüksek oranda bulunması stabil bir lezyonun olduğunu, daha düşük oranda olması ise progresif bir lezyon olduğunu gösterebileceğini ileri sürmüşlerdir (106).

Periodontitisli ve romatoid artritli hastaların dişeti oluşu sıvısında anti-inflatuar sitokinlere bakılan bir çalışmada ise IL-4 ve IL-10 üretimi kronik periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (107).

2.4. Miyeloperoksidaz

MPO; esas olarak insan PMNL'de yaklaşık %5 oranında bulunmaktadır. Ayrıca monositlerde ve doku makrofajlarında MPO varlığı belirtilmiştir. MPO lökositlerin ve monositlerin azurofilik granüllerinde depolanmış durumdadır. Hücresel aktivasyon ve degranülasyon süresince fagositik vakuollere salındığı gibi ekstraselüler alana da bırakılmaktadır (108).

Miyeloperoksidaz, laktoperoksidaz, eozonofil peroksidaz ve tiroid peroksidaz memeliler ailesine aittir. MPO için optimum pH 5.5'tir, fakat enzim geniş bir pH aralığında aktif kalmaktadır (108). MPO'nun nötrofil aktivasyonundan sonra fagositoz sırasında fagozom içine ve hücre dışına salınması potansiyel doku zararına neden olmaktadır (10).

İmmün sistemde önemli rolü olmasının yanında iltihaplı bölgelerde MPO' nun yüksek olarak bulunduğu bilinmektedir (109). MPO'nun yıkılmış aterol tabakasına girdiği ve aterom plağında erozyon ve ruptüre yol açtığı bilinmektedir. Dolayısıyla kardiyovasküler hastalıklar için risk prediktörü olabilir (110). MPO periodontal iltihabın bir belirleyicisi olarak kabul edilir. MPO her ne kadar periodontal hastalıkların patogenezinde rol oynasa da klinik olarak sağlıklı alanlarda da bulunmaktadır. Ancak sağlıklı alanlardaki MPO seviyesi periodontal olarak hastalıklı bölgelerden daha düşük olarak bulunmuştur (111) . Periodontitisli hastalarda DOS'ta MPO seviyesinin yüksek bulunması ve tedaviden sonra aktivitesinin azalması, destrüktif periodontal hastalıklarda MPO'nun rolünü desteklemektedir. Bu nedenlerden ötürü MPO periodontal inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilebilir (112).

2.5. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS)

Dişeti oluğu sıvısı; diş ve dişeti kenarında yer alan serum kaynaklı eksudadır. DOS farklı hastalık tiplerindeki salınımı ve içerdiği bileşenlerle son yıllarda periodontal hastalık gelişimi ile ilgili önemli bilgiler veren bir sıvı olup aynı zamanda konak savunma mekanizmasının basamağını da oluşturmaktadır (113). Başlangıçta araştırmacılar DOS'u dişeti oluğu ve bağlantı epitelinin altındandaki bağ dokusundaki iltihabi değişikliklerle ilişkilendirmişlerdir. Bu değişiklikler aslında kimyasal ve mekanik yollarla oluşan kan damarlarındaki permeabilite artışıdır. Erken dönemde yapılan bu çalışmalar parenteral sirkülasyona katılan maddelerin DOS'ta yer aldığını göstermiştir (114).

DOS'un içeriği; (113)

- 1) Hücresel bileşenler (epitel, bakteri, lökositler, eritrositler, lökositler, virüsler ve yan ürünleri)
- 2) Elektrolitler (potasyum, sodyum, kalsiyum)
- 3) Bakteriyel-metabolik ürünler (laktik asit, üre, endotoksinler, sitotoksik maddeler, hidrokspirolin)
- 4) Sitokinler
- 5) Konak ve bakteri kaynaklı enzim ve enzim ürünleri-inhibitörleri (asit fosfataz, alkalin fosfataz, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, aril sülfataz vb.)
- 6) İmmünoglobulinler
- 7) Organik bileşiklerdir (protein ve karbonhidratlar)

Birçok litik ve enzim aktivite düzeylerinin periodontal yıkım varlığında DOS'ta artmış olduğu ve periodontal tedavi sonrası azaldığı görülmüştür. Bu enzimler arasında en önemlileri kollejenaz, elastaz, asit ve alkalin fosfataz, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, myeloperoksidaz olarak sayılabilir. DOS esas olarak serum kaynaklı olsa da dişeti oluşuna seyrederken, iltihabi değişimlerin neredeyse tüm özelliklerini yansıtabilecek bir değişime uğramaktadır. Bu özelliklerinden dolayı DOS içeriği ve özellikle enzimatik içeriğin saptanmasının periodontal hastalık aktivitesinin izlenmesinde yararlı ve güvenilir olduğu düşünölmektedir. DOS'ta yer alan doku ve bakteri kaynaklı yıkım enzimlerinin incelenmesi ile aktif periodontal yıkımın olduğu evreleri tespit edebilmenin mümkün olduğu da belirtilmektedir (115).

Ayrıca sistemik olarak alınan ilaçların da DOS'a geçtiği ve sıvıyı etkilediği görülmüştür (116,117). DOS elde etme sürecinde, DOS'u etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar; seks hormonları, sirkadyen ritim, diyabet gibi sistemik hastalıklar ve hasta ile ilişkili faktörlerdir. Öte yandan DOS örneğini, DOS elde etme ve değerlendirme yöntemleri ve bunlara etki eden çevresel (ısı-nem, buharlaşma vb.) faktörler etkilemektedir (118). DOS miktarında sabah 6 ile akşam 10 arasında artış olurken daha sonra bir düşme gözlenir

(119). Kadın seks hormonları damarsal geçirgenliği arttırdığı için cep sıvısı akışını artırır. Dolayısıyla ovulasyonda, hamilelikte ve oral kontraseptif kullanımında DOS miktarının arttığı tespit edilmiştir (120).

DOS; dişetin bağı dokusundan ve onu takibinde ince oluk epitelden sızarak dişeti oluşu içerisine ulaşmaktadır. Bu sıvının birçok görevi vardır. Bunlar başlıca; (121)

1. İçerisinde bulunan yapıştırıcı plazma proteinleri sayesinde epitelyal ataçmanın dişe adezyonunu kuvvetlendirir.
2. Dişeti oluşunu yıkayarak temizler.
3. Antibakteriyel aktiviteye sahiptir.
4. Dişetin korunmasında antikor faaliyeti gösterir.

Sağlıklı dişeti varlığında DOS ya çok azdır ya da hiç yoktur. DOS'un miktarı iltihabi olaylar ile artmaktadır (122). Fakat sağlıklı dişetlerinde dişeti oluşu sıvısının olup olmadığı tartışılmışsa da yapılan çalışmalarda 3-5 yaşlarındaki çocuklarda sağlıklı dişetlerinde normalde DOS varlığı gösterilmiştir (121). Son yıllarda yapılan çalışmalarda sert gıdalar çiğnendiği zaman, diş fırçalama sonrası, ovulasyon döneminde ve hormonal kontraseptiflerin kullanılmasıyla da DOS miktarının arttığı görülmüştür. Literatürde hayvanlarda yapılan çalışmalarda "progesteron" ve "östrojen" in verilmesiyle bu sıvının arttığı ve sıvının akışında çoğalma olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca yapılan başka çalışmalarda; periodontitisten gingivitise geçiş olduğu durumlarda DOS'un oranında bariz şekilde bir düşüş olduğu fakat bu oranın başlangıç oranından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (123).

DOS'un elde edilmesinde karşılaşılan en önemli problem, dişeti oluşundan alınabilen materyal miktarının çok az olmasıdır. Çeşitli DOS elde etme teknikleri geliştirilmiştir: (124)

1. Mikropipetler: Bu yöntemde belli çap ve uzunluktaki tüpler dişeti oluşuna konumlandırılır ve sıvı aspire edilmeye çalışılır.

2. Dişeti oluşu yıkama yöntemi (Gingival washing): Dişeti oluşunun bilinen özellikte ve miktarda bir sıvı ile yıkanması ve geri toplanmasıdır. Bu

şekilde hücrenel bileşenler ve plazma proteinlerini içeren seyreltilmiş bir DOS elde edilmiş olur.

3. Kağıt şeritler: Bu yöntemde DOS elde edilmesi için dişeti oluğu bölgesine farklı şekillerde konumlandırılan kâğıt şeritler kullanılmaktadır. Günümüzde bu yöntem sıklıkla başvurulmaktadır. Teknik esas olarak oluk dışı ve oluk içi olarak ikiye ayrılır.

2.6. Hiperlipidemi

Hiperlipidemi, lipid metabolizması bozukluğuna bağlı gelişmekte olup, plazma lipoprotein ve trigliserid düzeyinin yükselmesi olarak ifade edilmektedir. Yüksek seviyelerdeki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserid, apoprotein B100, lipoprotein(a) ya da düşük seviyelerdeki yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol ve apoprotein A1 hiperlipidemi gelişimini arttıran faktörlerdir. Hiperlipidemi, damarların intima tabakası altında lipid birikimi sonucu, hücrenel-humoral reaksiyonlara sebep olan ve ateroskleroz olarak adlandırılan vasküler bozukluğa yol açmaktadır (125).

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

Primer bozukluklar tek başına hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi veya hiperkolesterolemi+hipertrigliseridemi kombinasyonu ve HDL kolesterol düşüklüğü şeklinde seyredabilmektedir. Sekonder bozukluklar ise; Diabetes mellitus, nefrotik sendrom, hipotiroidizm, alkolizm, kronik karaciğer hastalığı (obstruktif), protein yapı bozuklukları ve bazı ilaçlarla uzun süren ilaç tedavileri (oral kontraseptifler, tiazid diüretikler ve glukokortikoidler) sonucu ortaya çıkmaktadır. Hiperlipidemini teşhisi için serum lipid düzeyinin, 20 yaş üstü bireylerde her beş yılda bir ölçümü gerekmektedir. Ölçümlerde dikkat edilmesi gereken husus lipid düzeyinin yemek zamanlarına göre günlük değişmeler göstermesidir (125,126).

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

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

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

Açlık halinde VLDL miktarı ölçülen trigliserid düzeyinin 1/5'i olarak hesaplanmaktadır.

Plazma trigliserid düzeyi 400mg/dl' den yüksek ise plazma LDL düzeyini ölçmek için betakuantifikasyon veya immunoseperasyon yöntemleri uygulanmaktadır (127).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (National Cholesterol Education Program) (NCEP)' nin Erişkin Tedavi Paneli III (Adult Treatment Panel III) (ATP III) raporuna göre sağlıklı bireylerde primer koruma amaçlı olarak koroner kalp hastalığı (KKH) riski yönüyle belirlemiş olduğu plazma total kolesterol ve LDL seviyeleri Çizelgede gösterilmiştir (NCEP, 2004).

Tablo 2.6.1. ATP III'e göre hedef total kolesterol, LDL, TRG değerleri

	Total Kolesterol (mg/dL)	LDL (mg/dL)	TRG (mg/dL)
Optimal	<200	<100	
Sınırdan optimal		100-129	<150
Sınırdan yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	>240	160-189	200-499
Çok yüksek		≥190	≥500

ATP III "Adult Treatment Panel III" LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, TRG: Trigliserit

Lipoprotein bozukluklarında tedavi yaklaşımları ise şu şekildedir;

- 1) Yaşam biçimi değişiklikleri
 - a) Beslenme alışkanlıklarında değişim ve diyet
 - b) Egzersiz yapılması (aktif yaşama)
 - c) Vücut ağırlığının kontrolü ve gerekirse zayıflama
 - d) Sigara içilmemesi

- 2) Lipoprotein profilini etkileyen diğer hastalıkların kontrolü
- 3) Diğer nedenlerle kullanılan ilaçların kontrolü
- 4) Primer hiperlipidemi hastalıklarının tedavisi
- 5) Lipid düşürücü ilaçların kullanılması
 - Safra asidi bağlayan reçineler
 - Nikotinic asit
 - Fibrik asit türevleri
 - Probucol
 - HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (STATİNLER)
 - Ezetimibe
- 6) Diğer tedavi yaklaşımları

Hiperlipidemi tedavisinde ilk ve en önemli tedavi yaklaşımı diyet uygulamasıdır.

Bu tedavide kan kolesterol düzeyini yükselten besinlerin azaltılması ve bunların yerine kolesterol düşürücü etkileri olan besinlerin alınması esasına dayanmaktadır (127). Yaşam biçimi değişikliklerinden egzersiz yapılması ise, plazma lipid ve lipoprotein düzeylerinde belirgin değişikliklere neden olmaktadır (128).

Tablo 2.6.2. LDL kolesterol hedeflerini belirlemede major risk faktörleri

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Sigara kullanımı • Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140 / 90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı) • Düşük HDL kolesterol düzeyi (Erkeklerde < 40 mg/dl; kadında < 45 mg/dl) • Ailede erken KKH öyküsü (Erkeklerde < 55 yaş; kadında < 65 yaş) • Yaş (Erkek ≥ 45 yaş; kadın ≥ 55 yaş) • HDL ≥ 60 mg/dl ise yukarıdaki risk faktörlerinden biri eksilmiş kabul edilir. |
|--|

Lipid düşürücü ilaç tedavisi başlanması kararı yüksek plazma LDL düzeyleri ile diğer Koroner Kalp Hastalıkları (KKH) risk faktörlerinin sıklığı veya ağırlığı değerlendirilerek, hastanın risk değerlendirilmesi esas alınarak yapılmalıdır. Lipid profili bozukluğunda ilaç tedavisi plazma LDL düzeyleri esas alınarak planlanmaktadır. Yüksek plazma LDL düzeyleri olan, birçok

risk faktörü taşıyan veya KKH saptanan hastalarda diyet tedavisinden sonra, istenilen LDL düzeyinin sağlanamadığı durumlarda ilaç tedavisine başlanmalıdır (129).

Tablo 2.6.3. NCEP ATP III'e göre 10 yıllık KKH riski açısından sınıflandırma

Risk Kategorisi	10 yıllık KKH riski
KKH veya eşdeğeri hastalık varlığında	> % 20
2 veya daha fazla risk faktörü varlığında	≤ % 20
0 1 risk faktörü varlığında	Genellikle < % 10

Lipid düşürücü ilaçlardan HMG-CoA (3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A) redükteaz inhibitörleri (statin grubu ilaçlar), plazma LDL ve trigliserid düzeylerini düşürme etkisinin yanı sıra vasküler düz kas hücreleri tarafından agregre olmuş LDL alımının azaltılması ve endotelial disfonksiyonun düzeltilmesinde etkili olarak lipoprotein metabolizmasından bağımsız olarak aterosklerotik plak stabilizasyonunu sağladığı gösterilmiştir (130).

Statinler lipidler üzerine çok etkilidir (131):

- LDL ↓ %18-55
- HDL ↑ % 5-15
- Trigliserid ↓ % 7-30
- Total serum seviyesini ↓ %15-40

Statinlerin, lipid düzeyinin azaltılması dışında da etkileri vardır:

- Anti-inflamatuar etki (CRP↓)
- Endotel fonksiyonunun korunması (Endotelden NO sentezi ↑)
- Tromboza etki (fibrinojen ve vizkozite ↓)

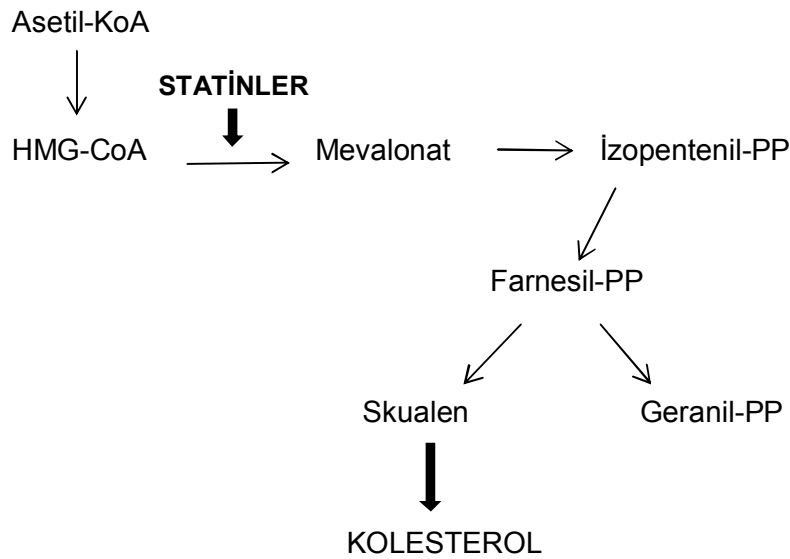
Tablo 2.6.4. Statinlerin FDA onaylı dozlarında serum lipidleri üzerindeki etkileri

Statin	<u>LDL kolesterol</u>	<u>HDL kolesterol</u>	<u>Total kolesterol</u>	<u>Trigliserid</u>
	Yüzde↓	Yüzde↑	Yüzde↓	Yüzde↓
Atorvastatin	26-60	5-13	25-45	17-53
Fluvastatin	22-36	3-11	16-27	12-25
Fluvastatin XL	33-35	7-11	19-32	19-25
Lovastatin	21-42	2-10	16-34	6-27
Lovastatin XL	24-41	9-13	18-29	10-25
Pravastatin	22-34	2-12	16-25	15-24
Rosuvastatin	45-63	8-14	33-46	10-36
Simvastatin	26-47	8-16	19-36	12-34

2.7. Statinler

Statin olarak bilinen HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, yüksek kan kolesterol seviyesi bulunan hastalarda ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan, güvenilirlikleri kanıtlanmış en etkili ajanlardır (132). Statinlerin inhibe ettiği (HMG-CoA) redüktaz reaksiyonun ürünü olan mevalonat, sadece kolesterol için değil, aynı zamanda farnesil pirofosfat (FPF) ve geranilgeranil pirofosfat (GGPF) gibi birçok nonsteroidal izoprenoidik bileşenler için de öncüdür (133). Statinlerin koroner arter hastalığı bulunan veya bulunmayan kişilerde kardiyovasküler ölüm oranını azalttığına dair birçok çalışma bulunmaktadır (129, 134, 135).

Statinler elde edilişleri, karaciğer metabolizması, fizikokimyasal özellikleri ve spesifik aktivitelerine göre sınıflandırılmışlardır (136).



Şekil 2.7.1. Kolesterol sentezinin basamakları. HMG-KoA 3 Hidroksi- 3 Metilglutaril koenzim A.

2.7.1. Statinlerin Sınıflandırılması

Elde edilişlerine göre:

Farmakolojik özelliklerine göre 9 farklı HMG-CoA redüktaz inhibitörü mevcuttur (137). Bunlar; atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, mevastatin (compactin), pravastatin, rosuvastatin ve simvastatindir. Atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, pitavastatin ve rosuvastatin kimyasal sentez yoluyla üretilir. Lovastatin, mevastatin, pravastatin ve simvastatin ise mantar fermantasyonundan sonra elde edilen doğal statinlerdir (137, 138). 2001 yılında 31 hastanın rabdomiyolize (kas liflerinin bütünlüğünün bozulması) bağlı akut renal yetmezlik sonucu ölmesi nedeniyle cerivastatin dünya farmasötik marketinden kaldırılmıştır. Dolayısıyla şu anda klinik kullanımda 8 çeşit statin vardır.

Doğal statinlerin kimyasal yapılarına göre oldukça benzer olmalarına rağmen simvastatinin, lovastatin ve pravastatinden yaklaşık iki kat daha güçlü olduğu bildirilmiştir (136, 138).

Karaciğer metabolizması:

Statinlerin hedef organı karaciğer ve buradaki hepatositlerdir. Karaciğer yoluyla metabolize olurlar. Fluvastatin ve lovastatinin %70'inden fazlası,

simvastatinin %80'ninden fazlası ve pravastatinin %46'sı karaciğerde tutulmaktadır. Statinlerin çoğu dolaşımda düşük konsantrasyonda bulunurlar. Dolaşıma geçen statinlerin etkisi oldukça düşüktür (136,137).

Fizikokimyasal özellikleri:

Atorvastatin, cerivastatin, lovastatin ve simvastatin lipofiliktir. Pravastatin ve rosuvastatin oldukça hidrofildir (138). Fluvastatin ise hem lipofilik hem de hidrofildir (136). Atorvastatin ve simvastatin gibi lipofilik statinler hücre içine girmek için hücre membranını kolayca geçebilmektedirler, hidrofilik statinlerin hücre içerisine girebilmeleri için spesifik taşıyıcı mekanizmalara ihtiyaçları vardır (132).

Spesifik aktivite:

Atorvastatin, cerivastatin fluvastatin ve pravastatin aktif bileşik olarak verilir. Simvastatin, atorvastatin ve lovastatin inaktif formlarda uygulanır ve enzimatik yollarla aktif forma dönüştürülür (136,138).

2.7.2. Statinlerin Etki Mekanizmaları:

Tüm statin moleküllerinin ortak noktası sahip oldukları HMG benzeri yapıdaki dihidroksiheptenoik asit zinciridir. Bu zincir HMG-CoA redüktaz enzimi için yalancı bir substrat oluşturarak enzimin aktif bölgesine bağlanır ve kompetitif bir inhibisyona neden olur. Bu inhibisyon neticesinde Asetil CoA'dan mevalonik asit sentezi gerçekleşemez ve kolesterol sentezi inhibe olur. Hücre içinde sentezlenen kolesterolün azalması karaciğer hücre yüzeyinde bulunan LDL ve VLDL reseptörlerinin sayıca artıp aktifleşmesine neden olur. Bu reseptörler dolaşımda bulunan LDL ve VLDL'yi yakalayıp karaciğer hücrelerine alarak plazmadaki miktarlarının azalmasına neden olur. Yani statinlerin kolesterol düşürücü etkileri bir yandan hücre içi sentezi azaltıp, diğer yandan da dolaşımdaki LDL'nin hücre içine alınmasını sağlamaktır. Tüm statinlerin ortak olarak sahip oldukları dihidroksiheptenoik asit zinciri dışında kalan bölümleri önemli farklılıklar gösterir (139).

Bu yapısal farklılıklar, HMG-CoA redüktaz enziminin aktif parçasına olan afinite, karaciğer ve karaciğer dışı dokulara girme oranı, sistemik dolaşımda bulunma oranı ve metabolik transformasyon /eliminasyon hızı gibi özellikler statinler arasında farklılık görülmesine neden olur. Bu özellikler statinlerin etkinliğini belirlemede oldukça önemlidir. Bir statinin etkinliğinin yüksek olması için:

- a) Enzimin aktif kısmına olan afinitesinin yüksek olması
- b) Karaciğer hücreleri için seçiciliğinin yüksek olması
- c) Sistemik dolaşıma geçme oranının düşük olması
- d) Yarılanma ömrünün uzun olması gereklidir (140).

HMG-CoA Redüktaz Afinitesi:

Tüm statinlerin HMG-CoA enzimiyle bağlanma bölgelerinin ortak olmasına rağmen rosuvastatin ve atorvastatinde diğer statinlerde bulunmayan farklı bağlanma bölgeleri vardır. Rosuvastatin ve atorvastatin sadece bağlantı sayısı değil, bağlanma kalitesi (daha kuvvetli bağlarla bağlanma) açısından da diğer statinlere üstünlük sağlarlar (bağlanma entalpilerinin yüksek olması). Sahip olduğu floro fenil grubu ve polar metan sulfonamid grubu sayesinde HMG-CoA redüktaz enzimiyle en fazla sayıda aktif bağlanma bölgesine sahip olan molekül rosuvastatindir (141).

Lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin gibi statinlerin hepatik HMG-CoA redüktaz inhibisyon etkileri sirkadiyen değişkenlik gösterir. Yani bu statinler sabah alındıklarında akşam alınmış kadar etki göstermezler. Oysa rosuvastatin ve atorvastatinin sabah ya da akşam alınması inhibisyon derecesini etkilememektedir. Bunun nedeninin bağlanma farklılıklarına ek olarak sahip oldukları uzun yarılanma ömürleri olduğu düşünülmektedir. Şöyle ki; lovastatin gibi nispeten kısa yarılanma ömürlü ilaçların etkinliğinin 24 saatin sonuna doğru azaldığı, HGM-CoA enzim aktivitesinin tekrar canlandığı bildirilmekte ve bu statinlerin özellikle karaciğerde kolesterol sentezinin daha fazla olduğu gece saatlerinde etkin olabilmesi için gece kullanılması önerilmektedir. Rosuvastatin ve atorvastatin kullananlarda ise

uzun yarılanma ömürleri nedeniyle HGM-CoA enzimi aktivitesinin hep süprese kaldığı, bu nedenle sabah veya akşam almanın farklılık yaratmadığı belirtilmektedir (142).

Karaciğer Seçiciliği:

Kolesterol sentezi büyük oranda karaciğerde gerçekleştiği için statinlerin özellikle karaciğer hücrelerindeki HMG-CoA redüktaz için selektif olmaları istenir. Diğer bölgelerdeki yüksek etkinlik karaciğerdeki inhibisyon gücünü azaltacağı gibi potansiyel olarak yan etkilerin artmasına da neden olabilir. Genelde statinlerin karaciğer hücresi için selektivitesi yüksektir. Ancak daha az lipofilik olan (veya daha hidrofilik olan) pravastatin ve rosuvastatin gibi ajanların hepatik selektivitesinin göreceli olarak daha yüksek olması beklenebilir. Bunun nedeni lipofilik özelliği yüksek olan ajanların birçok hücreye pasif difüzyonla geçebilme potansiyeline sahip olmasıdır. Oysa hidrofilik özellikte olan sadece organik anyonlara yüksek afiniteli aktif taşıyıcılar eksprese edebilen hücreler (karaciğer hücresi buna örnektir) tarafından yüksek oranda içeri alınırlar (143). Karaciğer selektivitesini belirlemek amacıyla hepatositlerde kolesterol inhibisyonu için gerekli statin dozunu saptamaya yönelik deneysel modellerde en düşük dozla inhibisyon yapan molekülün rosuvastatin olduğu gözlemlenmiştir (144).

2.7.3. Sistemik Dolaşımda Bulunma Oranı

Mevcut statinlerin sistemik dolaşımda bulunma oranları düşüktür. Sistemik dolaşımdaki miktar etkinlikten ziyade yan etki için bir kriter olarak ele alınabilir. Örneğin yüksek oranda sistemik dolaşımda bulunan serivastatin (sistemik bulunurluk oranı %60) yüksek kas toksisitesi nedeniyle piyasadan çekilmiştir.

Yarılanma Ömrü

Lovastatin, pravastatin, simvastatin ve fluvastatin gibi moleküllerin yarılanma ömrü 1-2 saat civarındayken atorvastatinin yarılanma ömrü 14

saattir (145). Tüm statinler arasında en uzun yarılanma ömrü ise yaklaşık 19-20 saat ile rosuvastatine aittir (146). Daha uzun süreli yarılanma ömrü etkinliği artıran bir parametre olarak kabul edilmektedir.

Statinlerin doza bağımlı olarak LDL'yi düşürmedeki etkinliklerinde farklılıklar mevcuttur. Atorvastatinin 10, 20 ve 40 mg/gün dozları LDL-kolesterolde sırasıyla -%38, -%46 ve -%51 azalmaya sebep olur ve bu etkinlik mg-eşdeğer dozlarında simvastatin (-%28, -%35, -%41), pravastatin (-%19, -%24, -%34), lovastatin (20 mg -29%, 40 mg -%31) ve fluvastatin (20 mg -%17, 40 mg -%23)'e göre daha belirgindir (147). Statin tedavisinde genel olarak dozun iki katına çıkılması LDL'de ek %7'lik azalma sağlamaktadır (118).

Tablo 2.7.1. Statinlerin farmakolojik özellikleri

	Günlük Doz (mg)	Renal Atılım %	Yarı Ömrü (saat)	Çözünübilirlik
Atorvastatin	10-80	2	13-16	Lipofilik
Serivastatin	0.2-0.3	24	2-3	Hidrofilik
Fluvastatin	20-80	6	0.5-1	Hidrofilik
Lovastatin	20-80	30	2-3	Lipofilik
Pravastatin	10-40	60	1-3	Hidrofilik
Simvastatin	5-80	13	2-3	Lipofilik

2.7.4. Statinlerin Yan Etkileri:

Statinler genel olarak iyi tolere edilmektedirler. Klinik etkinliklerinin fazla olması ve diğer kolesterol düşürücü ilaçlara göre yan etkilerinin az olması bu ilaçların avantajıdır (136). En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal bozukluklar, baş ağrısı, döküntü, periferik nöropati olarak belirtilmektedir. Klinik açıdan en önemli yan etkileri ise hepatotoksisite, rabdomiyoliz ve ilaç etkileşimleridir. Hepatik transaminaz (SGOT, SGPT) düzeylerinde normal üst sınırın 3 katını aşan artışlar % 0.5 - 2 oranında görülüp, doza bağımlıdır (149). Transaminaz yüksekliğine

genellikle tedavinin ilk 4 - 12. haftalarında rastlanmakta olup hastaların çoğu asemptomatiktir. Serum transaminaz düzeyleri statinlerle tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 12. haftasında bakılmalı, sonrasında takipler yıllık, gerekirse daha sık aralıklarla yapılmalıdır (150). Miyopati, statin terapisinde doza bağımlı olarak, oldukça nadir (% 0.1- 5) rastlanan fakat fark edilmez ve ilaca devam edilirse rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilecek ciddi bir yan etkidir. Rabdomiyoliz, normalin üst sınırınının 10 katından fazla kreatin kinaz yükselmesi ve birlikte kas semptomlarının olduğu ciddi miyopati olarak tanımlanır (151). Cerivastatin ile fatal rabdomiyoliz riski diğer statinlerden daha fazladır (152).

Statinler teratojenik etkileri nedeni ile gebelikte kontrendikedirler. Kıkırdak ve kemik gelişmesi üzerindeki potansiyel bozucu etkileri nedeniyle emziren kadınlarda da kontrendikedirler.

2.7.5. Statinlerin Pleiotropik Etkileri:

Statinlerin kolesterol düşürme etkilerinden bağımsız olarak çeşitli yararlı etkileri bulunmaktadır. Bu yararlı etkiler "pleiotropik etkiler" olarak adlandırılmaktadır. Statinlerin bu etkileri nedeniyle klasik endikasyonları dışında da kullanılabileceği belirtilmiştir (153). Statinlerin tanımlanmış başlıca pleiotropik etkileri şunlardır:

- 1) Koroner arter hastalığı riskinde azalma (132, 135-137, 154).
- 2) Aterosklerotik lezyonların boyutunda ve miyokard infarktüsü geçirme riskinde azalma (137,155, 156).
- 3) Trombosit agregasyonu ve trombus birikiminde azalma (153, 157, 158)
- 4) Anjioyogenezde artma (134)
- 5) Alzheimer hastalığında azalma (159)
- 6) Anti-inflamatuar özellik (133, 153, 159)
- 7) T-lenfosit aktivasyonunda azalma (immünsüpresif özellik) (132, 160)
- 8) Antiproliferatif etki (153, 161)
- 9) Osteoklast oluşumunda azalma (132)

- 10)Kemik oluşumunda artma (kemik anabolik özellik) (132, 162)
- 11)Serebrovaskuler hastalık ve inme insidansında azalma (163-165)
- 12)Antioksidan etki (166,167)
- 13)Tümör hücrelerinin gelişimini ve metastazı engelleme (antitümör etki) (136, 168)
- 14)Endotel disfonksiyonunda azalma (130,169)
- 15)Diyabet gelişiminde azalma (170)

2.8. Statinler ve Periodontal Hastalıklar

Statinlerin pleiotropik etkilerinden dolayı periodontal alanda birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan retrospektif bir çalışmada (1021 hasta, 7 yıl takipli) sistemik olarak simvastatin alan grupta diş kaybı almayan gruba göre daha az görülmüştür (171).

Yapılan başka bir çalışmada 100 hastanın periodontal muayeneleri yapılmıştır. 21 hasta oral yoldan statin kullanmaktadır. Statin kullanan hastalarda patolojik periodontal cep varlığı, kullanmayanlara göre %37 daha az tespit edilmiştir (172).

Finlandiya'da yaşları 40-69 arasında değişen 2032 hastaya periodontal muayene yapılmıştır. Hastaların 134'ü statin kullanmaktadır. Statin kullanan hastalarda dental plak ve dişeti kanamasıyla periodontal enfeksiyon görülmesinde zayıf da olsa negatif bir ilişki saptanmıştır (173).

Atorvastatinin kronik periodontitise olan etkisinin incelendiği bir çalışmada 38 hasta iki gruba ayrılmış ve 3 ay boyunca bir gruba günlük 20 mg atorvastatin, diğer gruba ise plasebo verilmiştir. Başlangıçta ve 3. ayın sonunda radyografik ve klinik parametreler kaydedilmiş ve hastalardan kan alınarak kemik turnover belirteçlerine bakılmıştır. Her iki gruba da başlangıçta periodontal mekanik tedavi uygulanmıştır. 3. ayın sonunda periodontal durum her iki grupta da düzelmiş, fakat atorvastatin verilen grupta diş mobilitesi ve krestal kemik seviyesiyle mine-sement sınırı arası mesafe diğer gruba göre anlamlı olarak daha fazla azalmıştır (174).

Statinlerin anti-inflamatuar, kemik yapımını arttırıcı ve osteoklast oluşumunu azaltıcı etkilerinden dolayı periodontal rejenarasyonda da kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. 1999 yılında Mundy ve arkadaşları (175) farelerin kalvuryumundan aldıkları kemiklerle labaratuvar ortamında kültür hazırlamışlar ve statinlerin yeni kemik formasyonuna etkisini incelemek için değişik statinlerle muamele etmişlerdir. Lovastatin, simvastatin, fluvastatin ve mevastatinin yeni kemik formasyonunu 2-3 kat arttırdığı ve bone morfojenik protein (BMP)-2 ve fibroblast büyüme faktörü-1 (FGF-1)'nin de arttığı görülmüştür. Daha sonra lovastatin ve simvastatini in vivo olarak farelerin kalvaryal kemiklerine 5 gün boyunca günde 3 kez subkütanöz enjekte etmişlerdir. 21 gün sonunda hayvanlar sakrifiye edilmişlerdir. Histomorfometrik analizlerle yeni kemik formasyonunun %50 arttığı görülmüştür

İnsan periodontal ligament hücreleriyle yapılan bir çalışmada ise, osteoblastik farklılaşmayı analiz edebilmek için periodontal ligament hücreleri (PDL) 7,14 ve 21 gün boyunca kültüre edilmişler ve alkalın fosfataz (ALP), osteopontin (OPN), BMP-2, osteokalsin (OCN) ve kalsiyum ölçülmüştür. Simvastatinin doza bağımlı olarak ALP aktivitesini, 7 gün sonra osteopontin içeriğini, 21 gün sonra ise kalsiyum içeriğini stimule ettiği gösterilmiştir (176).

Simvastatinin in-vitro ve in-vivo etkisinin incelendiği başka bir çalışmada rat kalvaryalarından hücre kültürleri elde edilmiş ve 15 tane ratta deneysel periodontitis oluşturulmuştur. Test grubuna 70 gün boyunca günde 2 defa bukkal bölgeden subperiosteal simvastatin verilmiştir. Hayvanlar daha sonra sakrifiye edilerek histomorfometrik ve tomografiyle analizler yapılmıştır. Simvastatinin rat kalvaryal hücrelerinde yüksek alkalın fosfataz aktivitesini koruduğu ve kemik nodül formasyonunu arttırdığı görülmüştür. Mikrotomografilerde simvastatinle tedavi edilen grupta kemik rezorpsiyonu %46 daha az görülmüştür. Histolojik incelemede ise simvastatinle tedavi edilen ratlarda düşük mineralize kemiğin olduğu gözlenmiştir (177).

Simvastatinin çekim sonrası alveol defektlere olan etkisinin incelendiği bir çalışmada ise 60 adet rat iki gruba ayrılmış ve bir gruba polilaktik asit/

poligilolik kopolimer taşıyıcılarla simvastatin uygulanmıştır. Hayvanlar 1, 2, 4, 8 ve 12 hafta sonra sakrifiye edilmişlerdir. Yapılan analizler sonucu rezidüel alveoler kemik anlamlı olarak test grubunda deney grubuna göre daha fazla miktarda bulunmuştur. Yine kemik mineral densitesi test grubunda daha fazladır. 4. haftada yeni kemik formasyonu test grubunda daha geniş miktardadır. Bu bulgular sonucunda çekim socketini korumak için simvastatinin lokal olarak uygulanmasının faydalı olabileceği ileri sürülmüştür (178).

İmplant yerleştirildikten sonra statinin kemik-implant kontakına olan etkisinin incelendiği bir çalışmada ise 10 adet ratın tibialarına implant yerleştirilmiştir. Daha sonra test grubuna periton içine 10mg/kg simvastatin 30 gün boyunca her gün uygulanmıştır. Hayvanlar sakrifiye edildikten sonra yeni kemik oluşumu, kemik-implant kontak ve kemik densitesi bakılmıştır. Test grubunda kemik-implant kontak ve kemik densitesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Ayrıca medullar kanalda kalın kemik trabekülü geniş olarak görülmektedir. Kontrol grubunda ise yeni kemik oluşumu yine vardır fakat mineralize olmayan bağ dokusu şeklinde görünmektedir (179).

İnsanlarda yapılan klinik bir çalışmada ise, 60 kronik periodontitisli hasta iki gruba ayrılmış ve bir gruba 1-2 mg simvastatin jel subgingival bölgeye enjektörle topikal olarak uygulanmıştır. Hastaların başlangıçta, 1, 2, 4 ve 6. ayda klinik muayeneleri yapılmıştır. Kemik içi defektlerin dolumunu izleyebilmek içinse bilgisayar destekli program kullanılarak radyograflar karşılaştırılmıştır. 6. ayın sonunda kanama indeksinde, cep derinliğinde azalma ve klinik ataçman seviyesi kazancı deney grubunda daha fazladır. Ayrıca kemik içi defektlerinin dolma yüzdesi deney grubunda anlamlı olarak daha fazladır (180).

Tip-2 diyabeti olan 38 kronik periodontitis hastasına diştaşı temizliği ve kök düzeltmesine ek olarak subgingival simvastatin jel uygulanmış ve iyileşmeye olan katkısına bakılmıştır. Klinik parametreler; modifiye kanama indeksi, cep derinliği ve klinik ataçman seviyesi başlangıçta, 3, 6, 9. aylarda

kaydedilmiştir. Başlangıçta, 6. ve 9. ayda radyograflar alınmış ve bilgisayar programı kullanılarak karşılaştırılmıştır. 3, 6 ve 9. aylarda ortalama cep derinliğinde azalma ve klinik ataçman seviyesi kazancı simvastatin uygulanan grupta anlamlı olarak daha fazladır. Yine kemik içi defektlerde kemik dolum yüzdesi plasebo verilen gruba göre simvastatin uygulanan grupta daha fazla bulunmuştur (181).

2.9. Statin İnterlökin-1 β İlişkisi

Geçtiğimiz 20 yılda statinlerin lenfositler ve diğer hücre tiplerinde antiproliferatif etkileri kanıtlanmıştır. Birçok çalışma statinlerin hem T hücrelerinde hem de antijen sunucu hücrelerde (APCs) immunomodulator özellik yaptığını göstermiştir (182). 1997'de Pahan ve arkadaşları in vitro olarak makrofaj ve santral sinir sistem antijen sunucu hücrelerini lovastatin ile muamele ettiklerinde TNF ve IL-1 β 'nin salgılanmasının önlediğini göstermişlerdir (21). İnsan göbek kordunu endotelial hücrelerinin kültüre edilmesiyle yapılan bir çalışmada da statinlerin IL-1 β sentezini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (183).

Klinik olarak yapılan başka bir çalışmada kardiyovasküler hastalığı ve hiperlipidemisi olan 68 hasta iki gruba ayrılmış ve bir grup hastaya 8 hafta boyunca 20-40 mg/gün atorvastatin + diyet, diğer gruba ise yalnızca diyet verilmiştir. Başlangıçta ve 8 hafta sonra alınan kan örnekleri karşılaştırılmıştır. Atorvastatin verilen grupta TNF- α , IL-6 ve IL-1 β diğer gruba göre anlamlı olarak daha fazla azalmıştır (184).

Simvastatinin hiperlipidemisi olan ve bozulmuş glikoz intoleranslı hastalarda monositlerden sitokin salgılanmasına olan etkisinin incelendiği bir çalışmada her iki grup hastaya 20 mg statin 12 hafta boyunca verilmiştir. Hastaların serumlarında IL-1 β , IL-6, plazma hs CRP (yüksek duyarlıklı C-reaktif protein), TNF- α seviyelerine bakılmıştır. 12 hafta sonunda bozulmuş glikoz intoleransı olan hastalarda sitokin seviyelerinde anlamlı bir azalma olmazken, hiperlipidemisi olan hasta grubunda IL-1 β , IL-6, hs CRP ve TNF- α seviyelerinde anlamlı bir azalma görülmüştür (185).

Ratlarda oluşturulan deneysel artritte statin tedavisinin anti-inflamatuar ve analjezik etkilerine bakıldığı bir çalışmada ratlara 10 mg/kg atorvastatin 6 gün boyunca verilmiştir. Çalışmanın sonunda ratlarda IL-1 β , IL-6, TNF- α ve kemokinlerden salgılanan CCL5 ve CCL2 seviyesi anlamlı olarak azalmıştır. Antiinflamatuar bir sitokin olan IL-10 seviyesinin ise anlamlı olarak arttığı görülmüştür (186).

Statinlerin proinflamatuar sitokinler ve MMP'a olan etkisinin incelendiği bir çalışmada ise 80 hiperkolesterollü hastaya 40mg simvastatin 6 hafta boyunca verilmiştir. Çalışmanın sonunda serum CRP (C-reaktif protein) seviyesinin anlamlı olarak azaldığı fakat IL-1 β , IL-6 seviyelerinin değişmediği, TNF- α ve IL-8'in ise arttığı bildirilmiştir (187).

Periodontoloji'de statin ve IL-1 β ilişkisinin değerlendirildiği çok az sayıda çalışma vardır. Proinflamatuar sitokin seviyesi periodontal hastalık ve hiperlipidemi arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada hiperlipidemik hastalar diyet ve statin tedavisi alanlar olarak ikiye ayrılmıştır. Klinik periodontal parametreler kaydedilmiş, hastalardan serum ve DOS örnekleri toplanmıştır. Hiperlipidemik her iki grupta total kolesterol/ HDL ile gingival indeks ve kanama yüzdesi ilişkili bulunmuştur. Ayrıca statin kullanan grupta DOS ve serum IL-6 seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Yine serum ve DOS TNF- α ve IL-1 β seviyeleri ile TK/HDL anlamlı olarak koreledir (25).

Hiperlipidemisi olan periodontitisli hastalarda periodontal tedavinin DOS ve serum proinflamatuar sitokinlere olan etkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise, 52 hiperlipidemili ve periodontitisli hasta ve 28 sistemik ve periodontal olarak sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir. Hiperlipidemili hastalar diyet ve statin tedavisi alanlar olarak ikiye ayrılmıştır. Hastaların başlangıçta periodontal parametreleri kaydedilmiş, serum ve DOS örnekleri alınmıştır. Daha sonra hastalara cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanmış, 3 ay sonra tekrar muayeneleri yapılmış ve örnekler alınmıştır. Hiperlipidemili hastalarda serumda IL-1 β seviyesinde azalma olmuştur fakat azalma anlamlı değildir, serum IL-6 ve TNF- α seviyeleri ise anlamlı olarak

azalmıştır. Statin kullanan grupta ise DOS'da IL-6 seviyesi 3. ayın sonunda anlamlı olarak azalmıştır (188).

2.10. Statin- İnterlökin-10 İlişkisi:

IL-10 bilinen güçlü antiinflamatuvar sitokinlerdendir. Yapılan çalışmalar statinlerin pleiotropik etkilerinden dolayı IL-10 seviyesini arttırdığını göstermiştir. Ratlarda yapılan bir çalışmada yapay olarak oluşturulan miyokard enfarktüsünden sonra ratlara 10 mg/kg olacak şekilde 4 hafta boyunca atorvastatin verilmiş ve bu tedavinin proinflamatuvar, antiinflamatuvar sitokinlere ve kardiyak fonksiyonlara olan etkisine bakılmıştır. 4. haftanın sonunda serum ve miyokardial bölgeden alınan dokularda TNF- α ve IL-6 seviyesi anlamlı olarak azalmış, IL-10 seviyesi ise artmıştır. TNF- α /IL-10 seviyesi ise yine anlamlı olarak azalmıştır (189).

Kronik kalp hastası olan bireylerde fluvastatinin plazma IL-10 seviyesine olan etkisinin incelendiği bir çalışmada ise 29 iskemik kalp hastalığı olan bireye 12 hafta boyunca 80 mg fluvastatin verilmiştir. 12 hafta sonunda plazma IL-10 seviyesi anlamlı olarak artmış, TNF- α seviyesi ise anlamlı olarak azalmıştır (190).

Yapılan başka bir çalışmada stabil olmayan anjina hastası 42 birey iki gruba ayrılmış, bir gruba standart tedaviye ek olarak 20mg atorvastatin, diğer gruba ise plasebo verilmiştir. Standart tedavi; aspirin, beta-blokörler, heparin ve oral nitratları içermektedir. Kan örnekleri başlangıçta ve 28 gün sonra alınmıştır. İncelenen kan örneklerinde statin tedavisi verilen grupta IL-10 konsantrasyonu başlangıçta 16.0 ng/L iken 28. günde 22.3 ng/L'ye yükselmiştir. Plasebo verilen grupta ise IL-10 konsantrasyonunda herhangi bir değişiklik olmamıştır. CRP seviyesi ise statin verilen grupta başlangıçta 9.8 mg/L iken, 28. Günde 7.6 mg/L'ye düşmüştür (191).

Bir diğer çalışmada ise kalp yetmezliği olan 26 hasta iki gruba ayrılmış ve 3 ay boyunca bir gruba 10 mg atorvastatin, diğer gruba ise plasebo verilmiştir. Üçüncü ayda alınan kan örneklerinde statin verilen grupta

antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 seviyesi, plasebo grubuna göre anlamlı olarak yükselmiştir (192).

Periodontal alanda statinlerin IL-10 üzerine olan etkisini inceleyen bir çalışma ise bulunmamaktadır.

2.11. Statin Miyeloperoksidaz İlişkisi:

MPO, peroksidasyondan sorumlu bir lökosit enzimidir ve nötrofil aktivasyonu sonucu salgılanması nedeniyle inflamasyonla ilişkilidir. Statinlerin antioksidan etkileri nedeniyle MPO'ların salgılanmalarını etkiledikleri çalışmalarla gösterilmiştir.

Akut koroner sendromu olan 78 hasta iki gruba ayrılmış ve bir gruba konvansiyonel tedavi + 10 mg/gün atorvastatin, diğer gruba ise yalnızca konvansiyonel tedavi uygulanmıştır. Hastaların CRP ve MPO seviyeleri ölçülmüştür. Bir hafta sonra her iki grupta da serum MPO konsantrasyonu anlamlı olarak azalmıştır. Yalnızca konvansiyonel tedavi verilen gruba karşılaştırıldığında atorvastatinin serum MPO seviyesini daha fazla azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca statin verilen grupta CRP seviyesi diğer gruba göre anlamlı olarak daha fazla azalmıştır (23).

Klinik olarak stabil, kalp yetmezliği olan 60 hasta 3 gruba ayrılmış ve gruplara rosuvastatin 10mg/gün, allopurinol 300mg/gün ve plasebo verilmiştir. Kan örnekleri başlangıçta ve tedaviden 1 ay sonra alınmıştır. Rosuvastatinin serum MPO seviyesini anlamlı olarak azalttığı diğer gruplarda ise MPO seviyesinde bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir (193).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Dahiliye Bölümü'ne başvuran hiperlipidemi tanısı konularak ve tedavileri yapılan hastalar ve Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Bölümü'nden Genel Dahiliye Bölümü'ne yönlendirilen tam sağlıklı kişiler dahil edildi.

Çalışma öncesi Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 30 Haziran 2011 tarihli toplantıda FON11-3633 Karar numarası ile proje etik kurul onayı alındı.

3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi

Çalışmaya 79 hiperlipidemik hasta ve 48 sistemik olarak sağlıklı kontroller olmak üzere toplam 127 birey dahil edildi. Hiperlipidemi tanısı Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (National Cholesterol Education Program) (NCEP)'nin Erişkin Tedavi Paneli III (Adult Treatment Panel III) (ATP III) raporuna göre belirlendi. Hastaların biyokimyasal analizleri yapıldıktan sonra, dahiliye bölümünde hiperlipidemi teşhisi konan hastalar diyetle tedavi veya statin grubu kolesterol ilacı kullananlar şeklinde seçilerek bölümümüze yönlendirildi.

Hiperlipidemik hastalar tedavi rejimlerine göre diyetle tedavi edilen ve statin grubu kolesterol ilacı kullanan hastalar olmak üzere ikiye ayrıldı. Kontrol grubu ve hiperlipidemik hastalar periodontal durumlarına göre, sağlıklı, gingivitis ve periodontitis olarak üç alt gruba ayrıldı. Diyetle tedavi edilen hiperlipidemi grubundaki 26 hasta (18 kadın, 8 erkek), periodontal durumlarına göre gingivitis (13 hasta) ve periodontitis (13 hasta) olarak alt gruplara ayrıldı. Statin tedavisi gören hiperlipidemi grubundaki 53 hasta (33 kadın, 20 erkek) periodontal sağlıklı (14 hasta), gingivitis (17 hasta) ve periodontitis (22 hasta) olarak, sistemik olarak sağlıklı kontrol grubundaki toplam 48 birey, periodontal sağlıklı (18 birey), gingivits (15 birey) ve periodontitis (15 birey) olarak alt gruplara ayrıldı. Çalışma grupları ve kodlamaları Tablo 3.1.1'de verilmiştir.

Aşağıda belirtilen kriterlere sahip olan bireyler çalışmaya dahil edildi:

- ❖ Sigara kullanmayan,
- ❖ Lipid metabolizmasını etkileyen başka herhangi bir hastalığı bulunmayan (Diabet, böbrek hastalıkları gibi..),
- ❖ Hepatit, HIV ve tüberküloz gibi aktif enfeksiyon hastalığı olmayan ve kronik olarak herhangi bir ilaç (Fenitoin, siklosporin-A, kalsiyum kanal blokörleri) kullanmayan,
- ❖ Son 6 ay içerisinde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olan,
- ❖ Örneklemeden önceki 3 ay ve örnekleme süresi boyunca çalışma sonuçlarını etkileyebilecek ilaç (antibiyotik, antiinflamatuvar, statin dışında kolesterol düşürücü ilaç, antioksidan, vitamin ve hormon) kullanmayan,
- ❖ Gebelik veya laktasyon döneminde olmayan

Tüm katılımcılardan çalışma öncesinde aydınlatılmış onam formu alındı.

Tablo 3.1.1. Gruplar ve kodlamaları

Sistemik Durum	Periodontal Durum	Birey Sayısı	Kodlama
Sistemik açıdan sağlıklı	Sağlıklı	18	Ks
	Gingivitis	15	Kg
	Periodontitis	15	Kp
Diyetle tedavi edilen hiperlipidemi grubu	Gingivitis	13	HDg
	Periodontitis	13	HDp
Statinle tedavi edilen hiperlipidemi grubu	Sağlıklı	14	HSs
	Gingivitis	17	HSg
	Periodontitis	22	HSp
Toplam		127	

3.2.Klinik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen bireylerin klinik durumlarının belirlenmesi amacıyla sondlama derinliği (SD), klinik ataçman düzeyi (KAD), plak indeksi (PI) ve gingival indeks (Gİ) değerleri ile sondlamada kanama (SK) varlığı kaydedildi. Klinik periodontal parametre değerleri tüm ağızdan alındı. Örnekleme (DOS) bölgesinin periodontal değerleri de ayrıca hesaplandı.

3.2.1.Periodontal Değerlendirme

Sondlama Derinliği (SD)

Çalışmaya katılan tüm bireylerin SD ölçümleri *Williams* periodontal sondu kullanılarak her diş için 6 bölgeden (mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual/palatal, mid-lingual/palatal, disto-lingual/palatal) ölçülerek mm cinsinde kaydedildi. Ölçüm sırasında sondun herhangi bir basınç uygulamaksızın dişlerin uzun eksenine paralel olarak sulkus içinde konumlandırılmasına dikkat edildi. Her diş için SD değeri, ölçülen 6 değerlerin ortalamasının alınmasıyla elde edildi. Ölçüm yapılan dişlerin SD'leri toplamı, ölçüm yapılan diş sayısına bölünerek o hasta için ortalama SD değeri hesaplandı.

Klinik Ataçman Düzeyi (KAD)

Bireylerde KAD değerleri periodontal sond kullanılarak sulkus tabanı ile mine-sement sınırına kadar olan mesafe ölçülerek hesaplandı. Ölçümler mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual/palatal, mid-lingual/palatal, disto-lingual/palatal olmak üzere 6 noktadan yapıldı. Her diş için ölçülen altı değerlerin aritmetik ortalaması, o diş için KAD değeri olarak alındı. Tüm dişlerin KAD değerleri toplamı, toplam diş sayısına bölünerek, her birey için ortalama KAD değeri hesaplandı.

Bakteri Plağı (PI)

Plak varlığı ve miktarı Løe'nin (194) plak indeksi ile belirlendi:

0- Dişeti bölgesinde plak yok

- 1- Serbest dişeti kenarı ve komşu diş yüzeyinde film halinde sadece sond yardımı ile fark edilebilen plak varlığı
- 2- Dişeti cebi içerisinde ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde gözle görülür yumuşak eklenti varlığı
- 3- Dişeti cebi ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde yoğun yumuşak eklenti varlığı

Ölçüm yapılan her dişin Gİ değeri bir diş için 4 bölgeden (mid-mezial, mid-bukkal, mid-distal, mid-lingual/palatal) kaydedilen skorların ortalamasının alınmasıyla belirlendi.

Dişeti İltihabı (Gİ)

Çalışmaya katılan bireylerde dişeti durumunun klinik olarak değerlendirilmesinde gingival indeks kullanıldı (194).

0- Sağlıklı dişeti

1- Hafif iltihap, hafif renk değişikliği ve hafif ödem varlığı ile birlikte sondlamada kanama yok

2- Orta derecede iltihap, hiperemi, ödem ve parlaklıkla birlikte sondlamada kanama

3- Şiddetli iltihap, belirgin hiperemi ve ödem, ülserasyon ve spontan kanama eğilimi

Ölçüm yapılan her dişin Gİ değeri bir diş için 4 bölgeden (mid-mezial, mid-bukkal, mid-distal, mid-lingual/palatal) kaydedilen skorların ortalaması alınarak belirlendi.

Dişeti Kanaması (SK)

Sondlamada kanama varlığının skorlanması Ainamo ve Bay (195) tarafından geliştirilen Sondlamada Kanama İndeksi kullanılarak yapıldı. Bu indekse göre;

Pozitif (+):Sondlamada kanama varlığını

Negatif (-): Sondlamada kanama olmadığını göstermektedir.

SK periodontal sondun sulkus içinde kendi ağırlığınca basınç uygulamasını takiben her dişin 4 bölgesi için (mezio-bukkal, mid-bukkal,

disto-bukkal, mid-lingual/palatal) değerlendirilerek pozitif (+) veya negatif (-) olarak belirlendi. Daha sonra kanama (+) olan bölgelerin tüm ağza göre yüzdesi hesaplandı.

3.2.2. Radyolojik Değerlendirme

Katılımcıların periodontal kemik düzeyi, dental bölgeden alınan dijital panoramik radyograflar ile incelendi.

3.3. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi ve Hacim Ölçümünün Yapılması

Klinik periodontal ölçümler yapılmadan önce, DOS örnekleri olası bir sirkadyen ritim değişiminden kaçınmak için, saat 08.00-10.00 zaman aralığında toplandı. DOS alınacak bölgeler periodontal duruma göre belirlendi. Gingivitisli bölgede en yoğun iltihaba sahip 4 diş, periodontitisli bölgede ise en derin cebe sahip 4 diş seçildi ve her dişin 4 bölgesinden (mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal ve mid-lingual/palatal) örneklemeler yapıldı. Örneklem bölgesi pamuk tamponlar ile izole edildi, plak uzaklaştırıldı ve bölge plak/salya kontaminasyonunun önlenmesi için hava ile kurutuldu. DOS örnekleri Rudin ve arkadaşlarının (196) tarif ettiği yöntemle göre elde edildi. Bu yöntem gereği steril kağıt şeritler (Periopaperstrips, OraFlow, Amityville, NY) periodontal cep içerisine 1mm derinlikte yerleştirildi ve örneklem süresi 30 saniye olarak standardize edildi. Buharlaştırma riskini en aza indirmek için kağıt şeritler daha önceden kalibre edilmiş olan elektronik gingival sıvı ölçüm cihazına (Periotron 8000, Oraflow, Amityville, NY) transfer edilerek hacim değerleri ölçüldü. Periotron ünitesi cinsinden elde edilen değer, periotron 8000 için geliştirilen özel bir bilgisayar programı (MLCONVERT.EXE software version 2.52, Oraflow, Amityville, NY) yardımıyla mikrolitreye çevrildi. Her bir diş için elde edilen dört ölçümün ortalaması alınarak, bir diş için ortalama DOS hacmi belirlendi.

Ölçümlerin yapılmasının ardından DOS içeren kağıt şeritler steril Eppendorf tüplerine yerleştirilerek biyokimyasal analizler yapılana kadar Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı'nda -80 °C'de saklandı.

3.4. Laboratuvar Çalışmaları

3.4.1. Metabolik Değerlendirme

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye Ünitesi polikliniğinde rutin kontroller sırasında elde edilen veriler metabolik değerlendirme için kullanılmıştır.

Değerlendirilen veriler;

- Trigiliserid (TRG)
- Total Kolesterol (TK)
- LDL
- HDL
- VLDL
- Açlık plazma glukozu

Metabolik parametrelerin tetkikleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Trigiliserid ve kolesterol düzeyleri, enzimatik kolorimetrik test yöntemi ile hazır kitler (Rochediagnosics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak ölçüldü. Hastaların diabetik olmadığını doğrulamak için açlık plazma glukoz değerlerine bakılmış ve 126 mg/dL'nin üzerinde tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.4.2. DOS MPO Düzeylerinin Belirlenmesi

MPO aktivitesi Suzuki ve ark. (197) tarafından rapor edilen yöntemin bir modifikasyonu olan spektrofotometrik MPO analizi ile ölçüldü. Aktivite ölçüm ortamı, son hacmi 1 mililitre olacak şekilde, %0.5 heksadeksiltrimetil amonyum bromit (HETAB) içeren 50 mM fosfat tamponu (pH:7.4), 1.6 mM sentetik substrat tetrametil benzidin (TMB), 1 mM hidrojen peroksit (H_2O_2) ve 50µl DOS içermekteydi. Tepkime H_2O_2 eklenmesi ile başlatıldı ve 655 nm'de dakikadaki absorpsiyon artışı spektrofotometrik olarak tayin edildi. Reaksiyonun başlangıç ve lineer fazı göz önüne alınarak dakika başına absorbans değişimleri belirlendi. Bir ünite MPO aktivitesi deney koşulları altında bir absorbans değişikliği oluşturan enzim miktarı olarak ifade edildi.

DOS örneklerindeki MPO aktivitesi belirlendi ve enzim konsantrasyonu ve total enzim aktivitesi olarak ifade edildi.

3.4.3. DOS IL-1 β Miktarının Belirlenmesi

DOS örneklerinin ekstraksiyonu için Eppendorf tüpleri içerisinde saklanan periotaperların turuncu bölümleri kesilerek 750 μ l PBS (Phosphate Buffered Saline) kullanılarak seyreltildi ve daha sonra örnekler vortekslendi. Bu işlemlerin ardından örnekler 10.000 rpmde 5 dk santrifüj edildi. Örneklerdeki IL-1 β konsantrasyonun belirlenmesi için Instant ELISA (eBioscience Bendermed Human IL-1 β Instant Elisa, San Diego, CA) kiti kullanıldı.

Test prensipleri

Test içerisinde hazır olarak çıkan mikrokuyucuklar üzerine "antihuman IL-1 β coating" antikor emdirilmiştir. Örnekte veya standartta bulunan IL-1 β , mikrokuyucuklarda adsorbe edilmiş antikorlara bağlanır. Biotin ile konjüge edilmiş monoklonal anti-human IL-1 β antikor, ilk antikor tarafından yakalanmış olan human IL-1 β 'ya bağlanır. Streptavidin HRP, biotin ile konjüge edilmiş anti-human IL-1 β 'ya bağlanır. İnkübasyonu takiben bağlanmamış olan biotin ile konjüge edilmiş antihuman IL-1 β ve streptavidin HRP yıkama solusyonu ile uzaklaştırılır ve HRP ile reaktif olan subsratsolusyonu ilave edilir.

Örneklere mevcut olan çözünebilir IL-1 β oranına göre renkli bir ürün oluşur. Reaksiyon asit eklenmesi ile sonlandırılır ve absorbansı 450 nm'de ölçülür. Standart dilüsyonlardan elde edilen absorbans değerleri ölçülerek standart eğrisi elde edilir ve IL-1 β örneklerinin konsantrasyonu belirlenir.

IL-1 β Insant ELISA protokolü:

- 1) Tüm örnek mikrokuyucuklarına ve standart mikrokuyucuklara 100 μ l distile su ilave edildi.
- 2) Her örnekten her bir mikrokuyucuğa 50 μ l eklendi ve tüm örneklerden dublike çalışıldı.

- 3) Plak kitin içerisinden çıkan yapışkan filmle kapatılarak oda sıcaklığında (18-25⁰C) 3 saat inkübe edildi.
- 4) Yapışkan film uzaklaştırılarak her mikrokuyucuk yaklaşık 400 µl yıkama solüsyonu (WashBuffer- PBS with %1 Tween 20) ile 6 kez yıkandı. Yıkamalar arasında yıkama solüsyonun mikrokuyucuklara yayılması için 10-15 sn beklendi ve daha sonra aspire edildi.
- 5) Tüm mikrokuyucuklara 100 µl TMB (Tetrametil- benzidin) subsratsolusyonu ilave edildi.
- 6) Plaklar oda sıcaklığında yaklaşık 10 dk inkübe edildi ve bu esnada plakların ışığa maruz kalmasından kaçınıldı.
- 7) Her mikrokuyucuğa 100 µl durdurma solüsyonu (Stop Solution- 1M fosforik asit) eklenerek enzim reaksiyonu sonlandırıldı. Sonuçlar 1 saat içinde spektrofotometre kullanılarak okundu.
- 8) Her mikrokuyucuk için (standart ve örnekler) spektrofotometre kullanılarak absorbans değerleri okunup kaydedildi.
- 9) Spektrofotometreden elde edilen standart mikrokuyucukların absorbans değerlerine göre bir standart eğri oluşturuldu ve değerleri bilinmeyen örneklerin IL-1β konsantrasyonları bu eğri üzerinden okunarak belirlendi. DOS örneklerindeki IL-1β total miktarları hesaplanarak pikogram (pg) olarak belirlendi.

3.4.4. DOS IL-10 Miktarının Belirlenmesi

DOS örneklerindeki IL-10 miktarının belirlenmesi için High Sensitivity ELISAs (R&D SystemsQuantikine HS Human IL-10) yöntemi kullanıldı. Periopaper örnekleri 750 µl PBS kullanılarak seyreltildi ve çözeltiden IL-1β test protokolü için 50 µl alındı. Geri kalan çözelti vortekslendi ve 10.000 rpm'de 5 dk tekrar santrifüj edildi. Tüm örneklerden dublike çalışıldı.

High Sensitivity ELISA protokolü

- 1) 8 tane standart protokolde yapılan tarife göre hazırlandı.
- 2) 50 µl AssayDiluent RD1-10 her bir mikrokuyucuğa eklendi.

- 3) 200 µl standart ve örnekler her bir mikrokuyucuğa yerleştirildi ve üzeri yapışkan filmle kapatılarak 2 saat oda sıcaklığında bekletildi.
- 4) Mikrokuyucuklardaki sıvı aspire edildi ve içindeki sıvının tamamen uzaklaşabilmesi için plaklar temiz bir kağıt havlunun üzerinde ters çevrilip 5 kez vuruldu.
- 5) Her bir mikrokuyucuğa 400 µl yıkama solüsyonu (wash buffer) eklendi ve daha sonra aspire edildi. Bu işlemler 5 defa tekrarlandı ve toplamda 6 kez yıkandı. En son yıkamadan sonra mikrokuyucuklarda sıvı kalmaması için temiz bir kağıt havlunun üzerinde plaklar ters çevrilerek 10 kez vuruldu.
- 6) Tüm mikrokuyucuklara 200 µl IL-10 Conjugate ilave edildi. Yeni bir yapışkan filmle plaklar kapatılıp 2 saat oda sıcaklığında inkübe edildi.
- 7) Yıkama işlemi yukarıda tarif edildiği şekilde tekrarlandı.
- 8) Her bir mikrokuyucuğa 50 µl SubstrateSolusyonu eklendi ve üzeri yine kapatılarak 1 saat oda sıcaklığında inkübe edildi ve bu aşamada plaklar yıkanmadı.
- 9) 50 µl Amplifier Solusyon tüm mikrokuyucuklara eklendi ve üzeri kapatılarak 30 dk oda sıcaklığında bekletildi. (Amplifier Solusyonun eklenmesi renk değişiminin sağlanması içindir.)
- 10) 50 µl durdurma solusyonu (Stop Solution) eklendi ve sonuçlar yarım saat içinde spektrofotometre kullanılarak okundu. (Primer dalga boyu 490nm, referans dalga boyu 610-690nm olacak şekilde)
- 11) Spektrofotometreden elde edilen standart mikrokuyucukların absorbans değerlerine göre bir standart eğri oluşturuldu ve değerleri bilinmeyen örneklerin IL-10 konsantrasyonları bu eğri üzerinden okunarak belirlendi. DOS örneklerindeki IL-10 total miktarları hesaplanarak pikogram (pg) olarak belirlendi.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Biyokimyasal, periodontal klinik parametrelerin ve kan lipid ölçümlerinin bazılarının normal dağılmadığı Kolmogorov istatistik analizi ile belirlendi. Bu sebeple yerine göre parametrik ya da parametrik olmayan istatistik testler kullanıldı.

Normal dağılan ölçümlerde iki bağımsız grubun ortalaması için t testi ve ikiden fazla grubun ortalamalarının testi için F testi kullanıldı. İkiden fazla grubun karşılaştırması 0.05 düzeyinde anlamlı farklılık gösterdiği durumlarda ikili karşılaştırmalar için Duncan yöntemi kullanıldı ve değerlendirmeler 0.05 düzeyine göre yapılarak gruplar harflendirildi.

Normal dağılmayan verilerde bağımsız iki grubun düzeyi Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grubun düzey karşılaştırması ise Kruskal-Wallis H yöntemi ile yapıldı. İkiden fazla grubun farklı olduğu belirlendiğinde ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile 0.05 anlamlılık düzeyinde test edildi. Sonuçlar harflerle gösterildi.

Tablolarda verilen istatistik hesaplamalar ve analizlerde SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Yorum ve değerlendirmeler p değerinin 0.05 anlamlılık düzeyiyle karşılaştırılarak yapıldı. İncelenen parametreler arası korelasyonlar ise Spearman'skorelasyon analizi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Gruplarının Tanımı

Araştırmamızda çalışma gruplarını Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye Ünitesi polikliniğine başvuran ve hiperlipidemi teşhisi konan ve tedavisi yapılan hastalar ile, Hacettepe Üniversitesi Periodontoloji Kliniği'ne gelmiş sağlıklı (kontrol grubu) bireyler oluşturdu. Çalışmadaki bireylerin sigara içmemesi ve lipid metabolizmasını etkileyen bir sistemik rahatsızlığının bulunmamasına dikkat edildi. Çalışmamızdaki kontrol ve hasta grupları klinik periodontal parametreler, kan lipid düzeyleri, DOS MPO, IL-1 β ve IL-10 düzeyleri açısından kıyaslanmış ve parametreler arasındaki anlamlı korelasyonlar incelenmiştir.

Çalışma gruplarının cinsiyet ve yaş ortalamalarına göre dağılımı Tablo 4.1.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.1. Çalışma gruplarının cinsiyet ve yaş ortalamalarına göre dağılımı

Gruplar	K			HD		HS		
	Ks	Kg	Kp	HDg	HDp	HSs	HSg	HSp
Yaş	27,17 \pm 3,6	29,67 \pm 11,53	41,4 \pm 8,8	46,08 \pm 12,38	53,69 \pm 9,85	53 \pm 13	55,47 \pm 11,59	58,86 \pm 6,93
Kadın	12 %66,7	11 %73,3	8 %53,3	9 %69,2	9 %69,2	10 %71,4	13 %76,5	10 %45,5
Erkek	6 %33,3	4 %26,7	7 %46,7	4 %30,8	4 %30,8	4 %28,6	4 %23,5	12 %54,5
Toplam	18	15	15	13	13	14	17	22

4.2. Metabolik Parametreler (Lipid Değerleri):

Grupların metabolik değerleri ve grup içi karşılaştırmaları Tablo 4.2.1'de, grupların periodontal sağlık durumlarına göre metabolik değerlerinin birbirleriyle kıyaslamaları ise Tablo 4.2.2'de gösterilmiştir.

Total Kolesterol (TK) Seviyesi (mg/dL); TK seviyesi Ks grubunda 162,66 \pm 24,88 (132,00-159,50-199,00), Kg grubunda 161,86 \pm 19,80 (118,00-

168,00-189,00), Kp grubunda ise $171,00 \pm 25,54$ (111,00-178,00-200,00) mg/dL olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı ($p=0,501$).

HDg grubunda TK seviyesi $249,23 \pm 33,42$ (210,00-242,00-321,00), HDp grubunda ise $251,46 \pm 16,72$ (223,00-247,00-286,00) mg/dL bulundu. İki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,832$).

HSs grubunda TK seviyesi $189,21 \pm 32,41$ (134,00-190,50-250,00), HSg grubunda $195,75 \pm 29,58$ (149,00-192,50-250,00), HSp grubunda ise $194,81 \pm 25,05$ (152,00-187,50-255,00) mg/dL olarak bulundu ve yine gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktu ($p=0,795$).

Gruplar arası değerlendirilmede ise; HSs grubunda TK seviyesi Ks grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p=0,014$). Gingivitis grupları kendi arasında değerlendirildiğinde ise; TK seviyesi Kg grubunda en düşük, HDg grubunda ise en yüksek bulundu. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Periodontitis grupları kendi aralarında kıyaslandığında gingivitis gruplarında olduğu gibi en düşük TK seviyesi Kp grubunda saptandı. Daha sonra HSp ve en yüksek ise HDp grubunda tespit edildi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

LDL Seviyesi (mg/dL); Ks grubunda $96,05 \pm 19,31$ (65,00-99,50-124,00), Kg grubunda $99,40 \pm 10,28$ (82,00-100,00-113,00), Kp grubunda ise $107,40 \pm 18,26$ (61,00 112,00-129,00) mg/dL olarak saptandı. Gruplar kıyaslandığında aralarındaki farkın anlamlı olmadığı görüldü.

HDg grubunda LDL seviyesi $165,69 \pm 27,66$ (123,00-163,00-210,00), HDp grubunda ise $170,00 \pm 16,43$ (147,00-163,00-207,00) mg/dL olarak saptandı ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,687$).

LDL seviyesi HSs grubunda $113,85 \pm 29,85$ (80,00-106,00-184,00), HSg grubunda $118,75 \pm 24,73$ (78,00-117,50-164,00), HSp grubunda ise

119,63±23,70 (72,00-118,50-165,00) mg/dL olarak bulundu. Gruplar arasında LDL seviyesi açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,455).

Gruplar arası değerlendirilmede ise; periodontal sağlık durumunda Ks ve HSs grupları arasında LDL seviyesi bakımından anlamlı bir fark yoktu (p=0,168). Gingivitis gruplarında ise, en yüksek LDL seviyesi HDg grubunda, sonra HSg ve en düşük olarak Kg grubunda saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001). Periodontitis grupları birbiriyle kıyaslandığında HDp grubunun LDL seviyesi diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001). HDp ve Kp grupları arasında anlamlı bir fark yoktu.

HDL Seviyesi (mg/dL); Ks grubunda 51,16±9,33 (38,00-50,00-74,00), Kg grubunda 48,02±6,80 (40,00-50,00-62,30), Kp grubunda 49,93±4,86 (42,00-51,00-62,00) mg/dL olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,481).

HDL seviyesi HDg grubunda 52,38±13,40 (29,00-55,00-74,00), HDp grubunda ise 52,84±12,32 (30,00-50,00-74,00) mg/dL olarak saptandı ve iki grup arasında HDL seviyesi açısından istatistiksel bir fark bulunmadı (p=0,928).

HSs grubunda 51,21±10,94 (40,00-50,00-80,00), HSg grubunda 52,43±10,54 (39,00-51,50-74,00), HSp grubunda ise 49,00±7,17 (38,00-48,00-62,00) mg/dL olarak saptandı ve üç grup birbiriyle kıyaslandığında HDL seviyesi açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,523).

Gruplar arası değerlendirilmede ise; periodontal sağlık durumunda Ks ve HSs grupları arasında HDL seviyesi bakımından anlamlı bir fark yoktu (p=0,989). Gingivitis grupları birbiriyle kıyaslandığında HDL seviyeleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,425). Periodontitis grupları arasında da HDL seviyeleri açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p=0,415).

VLDL Seviyesi (mg/dL); Ks grubunda $17,30 \pm 8,98$ (6,00-16,20-38,00), Kg grubunda $15,86 \pm 5,44$ (8,20-15,00-29,00), Kp grubunda ise $19,58 \pm 8,05$ (5,40-20,00-40,00) mg/dL olarak saptandı. Kontrol grubunda periodontal durumlar kıyaslandığında gruplar arasında VLDL seviyesi açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,421$).

HDg grubunda VLDL seviyesi $30,07 \pm 18,54$ (10,40-27,00-74,00), HDp grubunda $34,61 \pm 12,21$ (21,60-30,00-58,00) mg/dL olarak saptandı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,468$).

VLDL seviyesi HSs grubunda $27,74 \pm 9,77$ (14,60-25,20-41,00), HSp grubunda $25,07 \pm 8,72$ (16,80-21,80-50,00), HSp grubunda ise $28,30 \pm 9,25$ (15,40-27,40-52,00) mg/dL olarak saptandı. Üç grup arasında VLDL seviyesi açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,550$).

Gruplar arası değerlendirilmede ise; periodontal sağlık durumunda Ks VLDL seviyesinin HSs grubuna göre önemli derecede düşük olduğu görüldü ($p=0,004$). Gingivitis grupları birbiriyle kıyaslandığında; HDg VLDL seviyesi Kg grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,009$). HDg ve HSp grupları arasında ise anlamlı bir fark yoktu. Periodontitis gruplarında ise Kp grubu VLDL seviyesi istatistiksel olarak diğer iki gruba oranla daha düşüktü ($p=0,001$). HDp, HSp grupları arasında ise anlamlı bir fark yoktu.

Trigliserid (TRG) Seviyesi (mg/dL); Ks grubunda $87,83 \pm 49,75$ (24,00-81,00-220,00), Kg grubunda $79,46 \pm 27,49$ (41,00-75,00-145,00), Kp grubunda ise $97,93 \pm 40,29$ (27,00-100,00-200,00) mg/dL olarak bulundu. Gruplar arasında TRG seviyesi açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0,471$).

HDg grubunda TRG seviyesi $150,46 \pm 92,73$ (52,00-136,00-370,00), HDp grubunda ise $172,61 \pm 61,75$ (108,00-150,00-294,00) mg/dL olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel farklılık bulunmadı ($p=0,480$).

HSs grubunda TRG seviyesi $141,00 \pm 52,07$ (73,00-126,00-220,00), HSp grubunda $125,25 \pm 43,74$ (83,00-109,00-250,00), HSp grubunda ise

140,63±45,69 (77,00-137,00-260,00) mg/dL olarak saptandı. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlanmadı (p=0,549).

Gruplar arası değerlendirilmede ise; periodontal sağlık durumunda Ks TRG seviyesi HSs grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu (p=0,006). Gingivitis gruplarında ise HDg TRG seviyesi Kg grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0,009). Kg-HSg, HDg-HSg grupları arasında ise anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Periodontitis grupları birbiriyle kıyaslandığında ise Kp grubu TRG seviyesi istatistiksel olarak diğer iki gruba oranla daha düşüktü (p=0,001). HDp, HSp grupları arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 4.2.1. Çalışma gruplarının serum lipid değerlerinin sistemik duruma göre kıyaslamaları

GRUPLAR	K			HD		HS		
Alt Gruplar	Ks	Kg	Kp	HDg	HDp	HSs	HSg	HSp
TC	162,66 ± 24,88 (132,00-159,50-199,00)	161,86 ± 19,80 (118,00-168,00-189,00)	171,00 ± 25,54 (111,00-178,00-200,00)	249,23 ± 33,42 (210,00-242,00-321,00)	251,46 ± 16,72 (223,00-247,00-286,00)	189,21 ± 32,41 (134,00-190,50-250,00)	195,75 ± 29,58 (149,00-192,50-250,00)	194,81 ± 25,05 (152,00-187,50-255,00)
	p=0,501			p=0,832		p=0,795		
LDL	96,05 ± 19,31 (65,00-99,50-124,00)	99,40 ± 10,28 (82,00-100,00-113,00)	107,40 ± 18,26 (61,00-112,00-129,00)	165,69 ± 27,66 (123,00-163,00-210,00)	170,00 ± 16,43 (147,00-163,00-207,00)	113,85 ± 29,85 (80,00-106,00-184,00)	118,75 ± 24,73 (78,00-117,50-164,00)	119,63 ± 23,70 (72,00-118,50-165,00)
	p=0,081			p=0,687		p=0,455		
HDL	51,16 ± 9,33 (38,00-50,00-74,00)	48,02 ± 6,80 (40,00-50,00-62,30)	49,93 ± 4,86 (42,00-51,00-62,00)	52,38 ± 13,40 (29,00-55,00-74,00)	52,84 ± 12,32 (30,00-50,00-74,00)	51,21 ± 10,94 (40,00-50,00-80,00)	52,43 ± 10,54 (39,00-51,50-74,00)	49,00 ± 7,17 (38,00-48,00-62,00)
	p=0,481			p=0,928		p=0,523		
VLDL	17,30 ± 8,98 (6,00-16,20-38,00)	15,86 ± 5,44 (8,20-15,00-29,00)	19,58 ± 8,05 (5,40-20,00-40,00)	30,07 ± 18,54 (10,40-27,00-74,00)	34,61 ± 12,21 (21,60-30,00-58,00)	27,74 ± 9,77 (14,60-25,20-41,00)	25,07 ± 8,72 (16,80-21,80-50,00)	28,30 ± 9,25 (15,40-27,40-52,00)
	p=0,421			p=0,468		p=0,550		
TRG	87,83 ± 49,75 (24,00-81,00-220,00)	79,46 ± 27,49 (41,00-75,00-145,00)	97,93 ± 40,29 (27,00-100,00-200,00)	150,46 ± 92,73 (52,00-136,00-370,00)	172,61 ± 61,75 (108,00-150,00-294,00)	141,00 ± 52,07 (73,00-126,00-220,00)	125,25 ± 43,74 (83,00-109,00-250,00)	140,63 ± 45,69 (77,00-137,00-260,00)
	p=0,471			p=0,480		p=0,549		

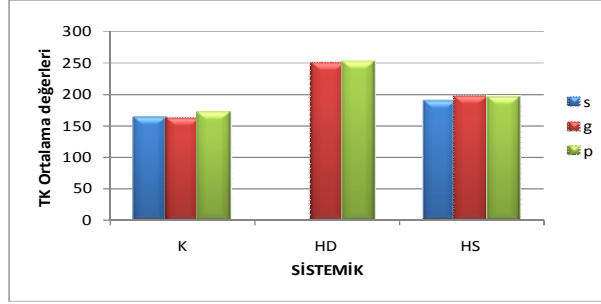
*p< 0,05 aradaki fark istatistiksel olarak önemli.

Tablo 4.2.2. Çalışma gruplarının serum lipid değerlerinin periodontal durumlarına göre kıyaslamaları

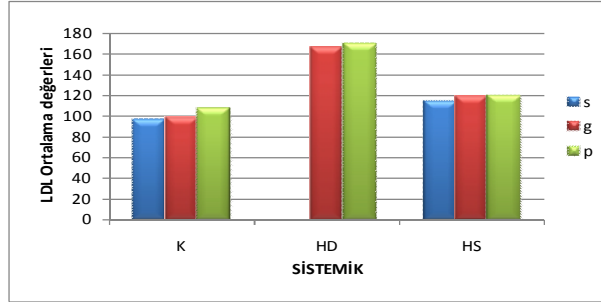
GRUPLAR	S		G			P		
Alt Gruplar	K	HS	K	HD	HS	K	HD	HS
TC	162,66 ± 24,88 (132,00-159,50-199,00) A	189,21 ± 32,41 (134,00-190,50-250,00) B	161,86 ± 19,80 (118,00-168,00-189,00) A	249,23 ± 33,42 (210,00-242,00-321,00) C	189,21 ± 32,41 (134,00-190,50-250,00) B	171,00 ± 25,54 (111,00-178,00-200,00) A	251,46 ± 16,72 (223,00-247,00-286,00) C	194,81 ± 25,05 (152,00-187,50-255,00) B
	p=0,014		p<0,001			p<0,001		
LDL	96,05 ± 19,31 (65,00-99,50-124,00) A	113,85 ± 29,85 (80,00-106,00-184,00) B	99,40 ± 10,28 (82,00-100,00-113,00) A	165,69 ± 27,66 (123,00-163,00-210,00) C	118,75 ± 24,73 (78,00-117,50-164,00) B	107,40 ± 18,26 (61,00-112,00-129,00) A	170,00 ± 16,43 (147,00-163,00-207,00) B	119,63 ± 23,70 (72,00-118,50-165,00) A
	p=0,168		p<0,001			p<0,001		
HDL	51,16 ± 9,33 (38,00-50,00-74,00) A	51,21 ± 10,94 (40,00-50,00-80,00) B	48,02 ± 6,80 (40,00-50,00-62,30) A	52,38 ± 13,40 (29,00-55,00-74,00) C	52,43 ± 10,54 (39,00-51,50-74,00) B	49,93 ± 4,86 (42,00-51,00-62,00) A	52,84 ± 12,32 (30,00-50,00-74,00) B	49,00 ± 7,17 (38,00-48,00-62,00) A
	p=0,989		p=0,425			p=0,415		
VLDL	17,30 ± 8,98 (6,00-16,20-38,00) A	27,74 ± 9,77 (14,60-25,20-41,00) B	15,86 ± 5,44 (8,20-15,00-29,00) AB	30,07 ± 18,54 (10,40-27,00-74,00) C	25,07 ± 8,72 (16,80-21,80-50,00) BC	19,58 ± 8,05 (5,40-20,00-40,00) A	34,61 ± 12,21 (21,60-30,00-58,00) B	28,30 ± 9,25 (15,40-27,40-52,00) B
	p=0,004		p=0,009			p=0,001		
TRG	87,83 ± 49,75 (24,00-81,00-220,00) A	141,00 ± 52,07 (73,00-126,00-220,00) B	79,46 ± 27,49 (41,00-75,00-145,00) AB	150,46 ± 92,73 (52,00-136,00-370,00) C	125,25 ± 43,74 (83,00-109,00-250,00) BC	97,93 ± 40,29 (27,00-100,00-200,00) A	172,61 ± 61,75 (108,00-150,00-294,00) B	140,63 ± 45,69 (77,00-137,00-260,00) B
	p=0,006		p=0,009			p=0,001		

p < 0,05 aradaki fark istatistiksel olarak önemli. Ana gruplardaki karşılaştırmalarda p < 0,05 olduğu durumda gruplardaki değerler harflerle gösterilmiştir. A<B<C ' dir.

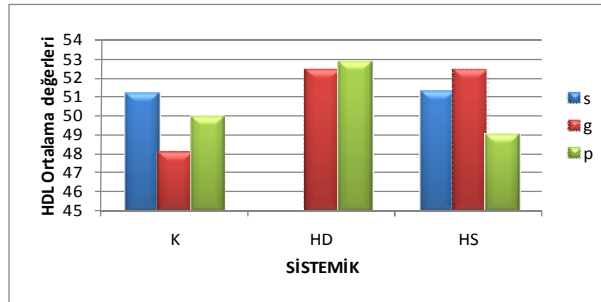
Aynı harfle gösterilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.



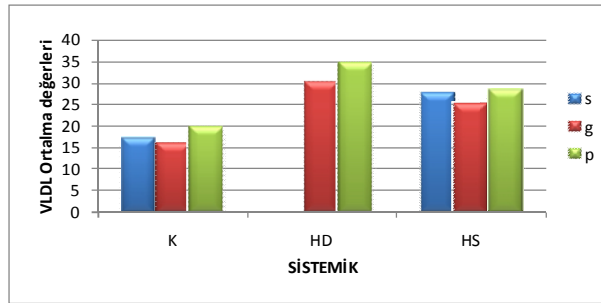
Şekil 4.2.1. Total Kolesterol (TK) değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi



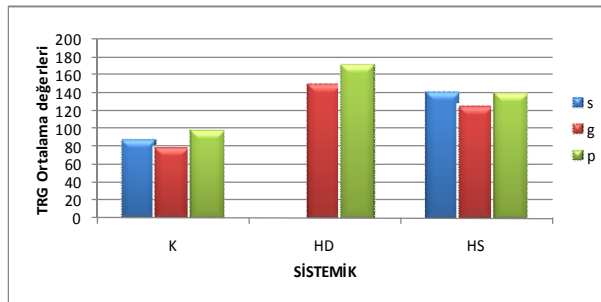
Şekil 4.2.2. LDL değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi



Şekil 4.2.3. HDL değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi



Şekil 4.2.4. VLDL değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi



Şekil 4.2.5. Trigliserid (TRG) değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi

4.3. Klinik Periodontal Parametreler

Tüm Ağız: Tüm hasta gruplarının periodontal bulgularına ait parametreler ve kıyaslamaları Tablo 4.3.1 ve Tablo 4.3.2'de verilmiştir.

Sondlama Derinliği (SD); Ks grubunda $1,32 \pm 0,08$ (1,21-1,32-1,46), Kg grubunda $1,51 \pm 0,13$ (1,30-1,50-1,73), Kp grubunda ise $2,24 \pm 0,37$ (1,68-2,20-3,00) mm olarak ölçüldü. Kontrol grubunda sondlama derinliği en düşük Ks grubunda en yüksek ise Kp grubunda saptandı ve 3 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$).

HDg grubunda SD $1,58 \pm 0,28$ (1,30-1,50-2,30), HDp grubunda, $1,84 \pm 0,74$ (0,30-1,80-3,77) mm olarak ölçüldü. HDp grubu SD miktarı HDg grubuna göre anlamlı olarak daha fazla idi ($p = 0,026$).

SD değerleri HSs grubunda $1,31 \pm 0,19$ (1,00-1,30-1,75), HSg grubunda $1,61 \pm 0,27$ (1,16-1,60-2,00) ve HSp grubunda $2,00 \pm 0,56$ (1,20-1,88-3,13) mm olarak saptandı. Sondlama derinliği en düşük HSs en yüksek ise HSp grubunda tespit edildi ve 3 grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,001$).

Gruplar arası değerlendirilmede ise; periodontal sağlık durumunda Ks ve HSs gruplarında SD miktarı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,925$). Gingivitis ve periodontitis gruplarında ise yine 3 sistemik durum arasında sondlama derinliği açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p = 0,627$, $p = 0,055$).

Plak İndeks (Pİ); Ks grubunda $0,13 \pm 0,08$ (0,04-0,12-0,41), Kg grubunda $0,98 \pm 0,32$ (0,46-1,00-1,60), Kp grubunda ise $1,06 \pm 0,38$ (0,30-1,10-2,00) olarak kaydedildi. Ks grubu Pİ miktarı diğer iki gruba göre istatistiksel olarak daha düşüktü ($p < 0,001$).

HDg grubu Pİ değeri $0,94 \pm 0,39$ (0,05-1,00-1,50), HDp grubu Pİ değeri ise $1,10 \pm 0,30$ (0,70-0,97-1,60) olarak ölçüldü ve iki grup arasında istatistiksel olarak bir farklılık saptanmadı ($p = 0,276$).

Pİ değeri HSs grubunda $0,68 \pm 0,37$ (0,20-0,69-1,45), HSg grubunda $0,98 \pm 0,31$ (0,40-0,92-1,80), HSp grubunda ise $1,29 \pm 0,50$ (0,50-1,30-2,45) olarak kaydedildi. HSs grubu Pİ değeri HSp grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p < 0,001$).

Gruplar arası değerlendirmede ise; periodontal sağlık durumunda Ks grubunun Pİ değeri HSs grubuna göre istatistiksel olarak daha düşüktü ($p < 0,001$). Gingivitis ve periodontitis gruplarında ise 3 sistemik durum arasında plak indeksi açısından bir fark olmadığı görüldü ($p = 0,957$, $p = 0,227$).

Gingival İndeks (Gİ); Ks grubunda $0,14 \pm 0,09$ (0,03-0,11-0,35), Kg grubunda $0,96 \pm 0,38$ (0,25-1,00-1,58), Kp grubunda ise $1,14 \pm 0,33$ (0,30-1,24-1,76) olarak kaydedildi. Ks grubu Gİ değeri Kg ve Kp gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Kg ve Kp grupları arasında ise anlamlı fark gözlenmedi ($p < 0,001$).

HDg grubunda Gİ değeri $1,03 \pm 0,46$ (0,16-0,97-2,00), HDp grubunda ise $1,11 \pm 0,49$ (0,61-0,90-2,00) olarak kaydedildi ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p = 0,647$).

Gİ değeri HSs grubunda $0,65 \pm 0,38$ (0,17-0,68-1,56), HSg grubunda $0,97 \pm 0,38$ (0,30-0,86-1,70), HSp grubunda ise $1,42 \pm 0,57$ (0,34-1,40-2,58) olarak kaydedildi. HSs ve HSg grupları Gİ değerleri HSp grubuna göre daha düşük bulundu ($p < 0,001$). HSs ve HSg grupları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Gruplar arası değerlendirmede ise; periodontal sağlık durumunda Ks grubunda Gİ değeri HSs grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p < 0,001$). Gingivitis ve periodontitis gruplarında ise yine Pİ değerlerinde olduğu gibi 3 sistemik durum arasında gingival indeks açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p = 0,894$, $p = 0,131$).

Klinik Ataçman Düzeyi (KAD); Ks grubunda $1,32 \pm 0,08$ (1,21-1,32-1,46), Kg grubunda $1,51 \pm 0,13$ (1,30-1,50-1,73), Kp grubunda ise $2,94 \pm 0,83$ (2,00-2,98-4,76) mm olarak ölçüldü. En düşük KAD değeri Ks grubunda, en

yüksek Kp grubunda bulundu ve 3 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

KAD değeri HDg grubunda $1,71\pm 0,33$ (1,30-1,66-2,50), HDp grubunda ise $3,46\pm 1,84$ (2,00-2,92-8,80) mm olarak kaydedildi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

KAD değeri HSs grubunda $1,80\pm 0,40$ (1,10-1,70-2,82), HSg grubunda $1,89\pm 0,68$ (0,00-1,86-3,20), HSp grubunda ise $3,34\pm 1,04$ (0,63-3,42-5,40) mm olarak ölçüldü. HSs ve HSg grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmezken iki grubun KAD değerleri HSp grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$).

Gruplar arası değerlendirmede ise; periodontal sağlık durumunda Ks grubunda KAD HSs grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$). Gingivitis gruplarında Kg KAD değeri HDg ve HSg gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,004$). HDg ve HS grupları arasında ise anlamlı farklılık tespit edilmedi. Periodontitis gruplarında ise 3 sistemik durum arasında KAD açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,168$).

Kanama İndeksi (Kİ) (%); Ks grubunda $0,38\pm 1,64$ (0,00-0,00-7,00), Kg grubunda $57,33\pm 31,25$ (14,00-50,00-100,00), Kp grubunda ise $77,20\pm 30,29$ (21,00-100,00-100,00) olarak ölçüldü. Ks grubunda Kİ yüzdesi Kg ve Kp gruplarına göre daha düşük bulunurken, Kg ve Kp grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,001$).

Kİ yüzdesi HDg grubunda $44,04\pm 19,93$ (10,00-40,00-83,00), HDp grubunda $57,92\pm 30,15$ (25,00-45,00-100,00) olarak ölçüldü. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,362$).

HSs grubunda Kİ yüzdesi $14,80\pm 15,04$ (0,00-9,00-39,00), HSg grubunda $49,03\pm 24,71$ (13,00-47,00-100,00), HSp grubunda ise $63,50\pm 30,96$ (18,00-56,50-100,00) olarak kaydedildi. HSs grubu Kİ yüzdesi HSg ve HSp gruplarına kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulundu

($p < 0,001$). HSg ve HSp grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Gruplar arası değerlendirmede ise; periodontal sağlık durumunda Ks grubunun Kİ yüzdesi HSs grubuna göre anlamlı olarak daha düşük tespit edildi ($p = 0,001$). Gingivitis ve periodontitis gruplarında ise 3 sistemik durumda Kİ açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p = 0,600$, $p = 0,223$).

Tablo 4.3.1. Grupların tüm ağız periodontal klinik parametrelerinin sistemik duruma göre kıyaslamaları

GRUPLAR	K			HD		HS		
Alt gruplar	Ks	Kg	Kp	HDg	HDp	HSs	HSg	HSp
SD	1,32 ± 0,08 (1,21-1,32-1,46) A	1,51 ± 0,13 (1,30-1,50-1,73) B	2,24 ± 0,37 (1,68-2,20-3,00) C	1,58 ± 0,28 (1,30-1,50-2,30) A	1,84 ± 0,74 (0,30-1,80-3,77) B	1,31 ± 0,19 (1,00-1,30-1,75) A	1,61 ± 0,27 (1,16-1,60-2,00) B	2,00 ± 0,56 (1,20-1,88-3,13) C
	p<0,001			p=0,026		p<0,001		
Pİ	0,13 ± 0,08 (0,04-0,12-0,41) A	0,98 ± 0,32 (0,46-1,00-1,60) B	1,06 ± 0,38 (0,30-1,10-2,00) B	0,94 ± 0,39 (0,05-1,00-1,50) A	1,10 ± 0,30 (0,70-0,97-1,60) B	0,68 ± 0,37 (0,20-0,69-1,45) A	0,98 ± 0,31 (0,40-0,92-1,80) AB	1,29 ± 0,50 (0,50-1,30-2,45) B
	p<0,001			p=0,276		p<0,001		
Gi	0,14 ± 0,09 (0,03-0,11-0,35) A	0,96 ± 0,38 (0,25-1,00-1,58) B	1,14 ± 0,33 (0,30-1,24-1,76) B	1,03 ± 0,46 (0,16-0,97-2,00) A	1,11 ± 0,49 (0,61-0,90-2,00) B	0,65 ± 0,38 (0,17-0,68-1,56) A	0,97 ± 0,38 (0,30-0,86-1,70) A	1,42 ± 0,57 (0,34-1,40-2,58) B
	p<0,001			p=0,647		p<0,001		
KAD	1,32 ± 0,08 (1,21-1,32-1,46) A	1,51 ± 0,13 (1,30-1,50-1,73) B	2,94 ± 0,83 (2,00-2,98-4,76) C	1,71 ± 0,33 (1,30-1,66-2,50) A	3,46 ± 1,84 (2,00-2,92-8,80) B	1,80 ± 0,40 (1,10-1,70-2,82) A	1,89 ± 0,68 (0,00-1,86-3,20) A	3,34 ± 1,04 (0,63-3,42-5,40) B
	p<0,001			p<0,001		p<0,001		
Kİ %	0,38 ± 1,64 (0,00-0,00-7,00) A	57,33 ± 31,25 (14,00-50,00-100,00) B	77,20 ± 30,29 (21,00-100,00-100,00) B	44,04 ± 19,93 (10,00-40,00-83,00) A	57,92 ± 30,15 (25,00-45,00-100,00) B	14,80 ± 15,04 (0,00-9,00-39,00) A	49,03 ± 24,71 (13,00-47,00-100,00) B	63,50 ± 30,96 (18,00-56,50-100,00) B
	p<0,001			p=0,362		p<0,001		

p< 0,05 aradaki fark istatistiksel olarak önemli. Ana gruplardaki karşılaştırmalarda **p< 0,05** olduğu durumda gruplardaki değerler harflerle gösterilmiştir. A<B<C ' dir.

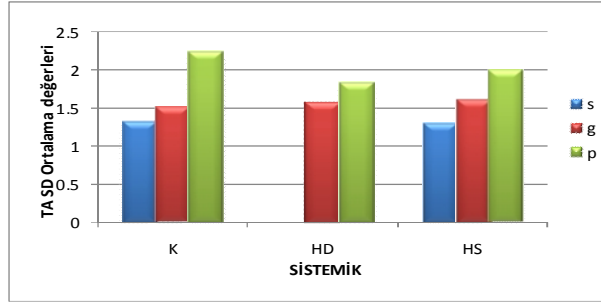
Aynı harfle gösterilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

Tablo 4.3.2. Grupların tüm ağız periodontal klinik parametrelerinin periodontal duruma göre kıyaslamaları

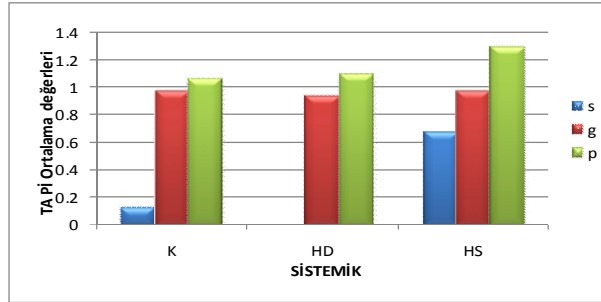
GRUPLAR	S		G			P		
Alt Gruplar	K	HS	K	HD	HS	K	HD	HS
SD	1,32 ± 0,08 (1,21-1,32-1,46)	1,31 ± 0,19 (1,00-1,30-1,75)	1,51 ± 0,13 (1,30-1,50-1,73)	1,58 ± 0,28 (1,30-1,50-2,30)	1,61 ± 0,27 (1,16-1,60-2,00)	2,24 ± 0,37 (1,68-2,20-3,00)	1,84 ± 0,74 (0,30-1,80-3,77)	2,00 ± 0,56 (1,20-1,88-3,13)
	p=0,925		p=0,627			p=0,055		
Pi	0,13 ± 0,08 (0,04-0,12-0,41) A	0,68 ± 0,37 (0,20-0,69-1,45) B	0,98 ± 0,32 (0,46-1,00-1,60)	0,94 ± 0,39 (0,05-1,00-1,50)	0,98 ± 0,31 (0,40-0,92-1,80)	1,06 ± 0,38 (0,30-1,10-2,00)	1,10 ± 0,30 (0,70-0,97-1,60)	1,29 ± 0,50 (0,50-1,30-2,45)
	p<0,001		p=0,957			p=0,227		
Gi	0,14 ± 0,09 (0,03-0,11-0,35) A	0,65 ± 0,38 (0,17-0,68-1,56) B	0,96 ± 0,38 (0,25-1,00-1,58)	1,03 ± 0,46 (0,16-0,97-2,00)	0,97 ± 0,38 (0,30-0,86-1,70)	1,14 ± 0,33 (0,30-1,24-1,76)	1,11 ± 0,49 (0,61-0,90-2,00)	1,42 ± 0,57 (0,34-1,40-2,58)
	p<0,001		p=0,894			p=0,131		
KAD	1,32 ± 0,08 (1,21-1,32-1,46) A	1,80 ± 0,40 (1,10-1,70-2,82) B	1,51 ± 0,13 (1,30-1,50-1,73) A	1,71 ± 0,33 (1,30-1,66-2,50) AB	1,89 ± 0,68 (0,00-1,86-3,20) B	2,94 ± 0,83 (2,00-2,98-4,76)	3,46 ± 1,84 (2,00-2,92-8,80)	3,34 ± 1,04 (0,63-3,42-5,40)
	p<0,001		p=0,004			p=0,168		
Ki %	0,38 ± 1,64 (0,00-0,00-7,00) A	14,80 ± 15,04 (0,00-9,00-39,00) B	57,33 ± 31,25 (14,00-50,00-100,00)	44,04 ± 19,93 (10,00-40,00-83,00)	49,03 ± 24,71 (13,00-47,00-100,00)	77,20 ± 30,29 (21,00-100,00-100,00)	57,92 ± 30,15 (25,00-45,00-100,00)	63,50 ± 30,96 (18,00-56,50-100,00)
	p=0,001		p=0,600			p=0,223		

*p< 0,05 aradaki fark istatistiksel olarak önemli. Ana gruplardaki karşılaştırmalarda p< 0,05 olduğu durumda gruplardaki değerler harflerle gösterilmiştir. A<B<C ' dir.

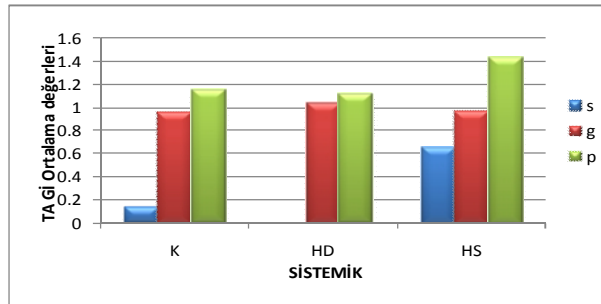
Aynı harfle gösterilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.



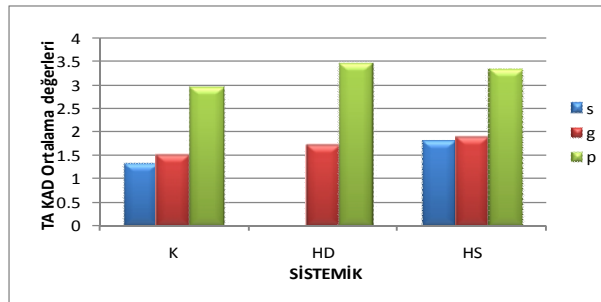
Şekil 4.3.1. Tüm ağız (TA) sondlama derinliği (SD) değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi



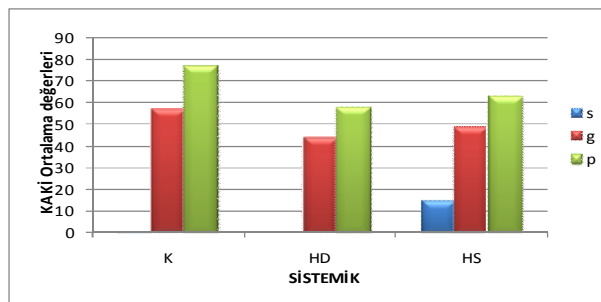
Şekil 4.3.2. Tüm ağız (TA) plak indeks (PI) değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi



Şekil 4.3.3. Tüm ağız (TA) gingival indeks (Gİ) değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi



Şekil 4.3.4. Tüm ağız (TA) klinik ataçman düzeyi (KAD) değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi



Şekil 4.3.5. Tüm ağız (TA) kanama indeks (Kİ) değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi

Örnekleme Bölgesi: DOS örneği alınan dişlere ait DOS hacmi ile klinik periodontal parametreler ve kıyaslamalar Tablo 4.3.3 ve 4.3.4'te verilmiştir.

DOS Hacmi (μ l) ; Ks grubunda $1,30 \pm 0,46$ (0,78-1,19-2,49), Kg grubunda $2,95 \pm 1,08$ (1,42-2,79-5,14), Kp grubunda $4,26 \pm 0,86$ (2,88-4,16-5,91) μ l olarak ölçüldü. DOS hacmi en yüksek Kp grubunda, en düşük ise Ks grubunda ölçüldü ve üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$).

HDg grubunda $1,90 \pm 0,52$ (0,93-2,07-2,72), HDp grubunda ise $4,05 \pm 2,48$ (0,93-3,54-8,50) μ l olarak ölçüldü ve HDp grubunda DOS hacminin daha yüksek olduğu görüldü ($p = 0,003$).

DOS hacmi HSs grubunda $1,45 \pm 0,67$ (0,65-1,26-3,14), HSg grubunda $2,08 \pm 1,07$ (1,00-1,76-4,69), HSp grubunda ise $3,37 \pm 1,52$ (1,16-3,08-8,15) μ l olarak ölçüldü. HSp grubu DOS hacmi HSs ve HSg gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek idi ($p < 0,001$). HSs ve HSg grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Gruplar arası değerlendirilmede ise; periodontal sağlık durumunda Ks grubu ve HSs grubu arasında DOS hacmi açısından anlamlı bir farklılık görülmedi ($p = 0,597$). Gingivitis gruplarında en yüksek DOS hacmi Kg grubunda iken HDg ve HSg grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,011$). Periodontitis gruplarında ise 3 sistemik durum arasında DOS hacmi bakımından gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p = 0,086$).

DOS Bölgesi Sondalama Derinliği (SD); Ks grubunda $1,22 \pm 0,08$ (1,12-1,24-1,45), Kg grubunda $1,40 \pm 0,31$ (0,66-1,37-1,79), Kp grubunda $3,03 \pm 0,58$ (2,00-3,20-4,13) mm olarak kaydedildi. En yüksek SD değeri Kp grubunda en düşük ise Ks grubunda tespit edildi ve üç grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,001$).

SD HDg grubunda $1,51 \pm 0,27$ (1,13-1,45-2,00), HDp grubunda $2,76 \pm 1,01$ (1,91-2,37-5,25) mm olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak değerlendirildiğinde iki grup arasındaki farkın anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,001$).

HSs grubunda $1,27 \pm 0,17$ (1,00-1,24-1,70), HSg grubunda $1,31 \pm 0,36$ (0,60-1,25-2,16), HSp grubunda ise $2,30 \pm 0,85$ (1,25-2,00-4,33) mm olarak ölçüldü. HSp grubu SD değeri diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0,001$). HSs ve HSg grupları arasında ise anlamlı farklılık görülmedi.

Gruplar arası değerlendirmede ise; periodontal sınıflamada sağlıklı ve gingivitisli gruplarda SD açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (sırasıyla $p = 0,561$, $p = 0,196$) Periodontitis gruplarında ise HSp grubu SD değeri HDp ve Kp'ye göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. ($p = 0,012$), HDp ve Kp grupları arasında ise anlamlı farklılık bulunmadı.

DOS Bölgesi Plak İndeks (Pİ); Ks grubunda $0,04 \pm 0,12$ (0,00-0,00-0,50), Kg grubunda $0,95 \pm 0,40$ (0,25-1,00-1,50), Kp grubunda ise $1,12 \pm 0,37$ (0,50-1,12-2,00) olarak ölçüldü. Ks grubu Pİ değeri diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p < 0,001$). Kg ve Kp grupları arasında ise anlamlı farklılık tespit edilmedi.

HDg grubunda $0,66 \pm 0,98$ (0,00-0,68-1,20), HDp grubunda ise $0,98 \pm 0,38$ (0,25-0,93-1,63) olarak ölçüldü ve iki grup arasındaki farklılığın anlamlı olduğu görüldü ($p = 0,035$).

Pİ HSs grubunda $0,29 \pm 0,31$ (0,00-0,27-1,12), HSg grubunda $0,70 \pm 0,40$ (0,12-0,62-1,70), HSp grubunda ise $1,02 \pm 0,69$ (0,25-0,78-3,00) olarak ölçüldü. HSs grubu Pİ değeri HSp grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p < 0,001$). HSs-HSg, HSg-HSp grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Gruplar arası değerlendirmede ise; periodontal sağlık durumunda Ks grubu Pİ değeri HSs grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p = 0,011$).

Gingivitis ve periodontitis gruplarında ise 3 sistemik durum arasında Pİ değerleri açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,104$, $p=0,785$).

DOS Bölgesi Gingival İndeks (Gİ); Ks grubunda $0,00 \pm 0,00$ (0,00-0,00-0,00), Kg grubunda $1,25 \pm 0,38$ (0,49-1,37-2,00), Kp grubunda ise $1,23 \pm 0,20$ (0,75-1,25-1,50) olarak ölçüldü. Üç grup arasında istatistiksel olarak en düşük Gİ değeri Ks grubunda tespit edildi ($p<0,001$). Kg ve Kp grupları arasında ise anlamlı farklılık görülmedi.

HDg grubunda $1,00 \pm 0,27$ (0,56-1,00-1,50), HDp grubunda ise $1,25 \pm 0,35$ (0,63-1,25-2,00) olarak ölçüldü ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,072$).

HSs grubunda $0,26 \pm 0,33$ (0,00-0,12-1,00), HSg grubunda $1,03 \pm 0,33$ (0,63-1,00-1,75), HSp grubunda ise $1,39 \pm 0,68$ (0,50-1,18-3,00) olarak ölçüldü. HSs Gİ değeri diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$). HSg ve HSp grupları arasında ise anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Gruplar arası değerlendirilmede ise; periodontal sağlık durumunda Ks grubu Gİ değeri HSs grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,016$). Gingivitis ve periodontitis gruplarında ise 3 sistemik durum arasında Gİ değerleri açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,108$, $p=0,952$).

DOS Bölgesi Klinik Ataçman Düzeyi (KAD); Ks grubunda $1,22 \pm 0,08$ (1,12-1,24-1,45), Kg grubunda $1,40 \pm 0,31$ (0,66-1,37-1,79), Kp grubunda ise $4,04 \pm 0,55$ (3,10-4,25-5,20) mm olarak ölçüldü. Üç grup içerisinde KAD değeri anlamlı olarak en düşük Ks grubunda, en yüksek ise Kp grubunda tespit edildi ($p<0,001$).

HDg grubunda $1,56 \pm 0,38$ (1,13-1,45-2,50), HDp grubunda ise $4,11 \pm 1,14$ (3,13-3,83-7,00) mm olarak ölçüldü ve iki grup arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,001$).

HSs grubunda $1,33 \pm 0,21$ (1,10-1,29-1,79), HSg grubunda $1,19 \pm 0,64$ (0,00-1,25-2,60), HSp grubunda ise $3,58 \pm 0,99$ (0,50-3,50-5,50) mm olarak

ölçüldü. KAD HSp grubunda diğer gruplara oranla anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$). HSs ve HSg grupları arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı.

Gruplar arası değerlendirilmede ise; periodontal sınıflamada her üç sistemik durum arasında KAD değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,193$, $p=0,081$, $p=0,149$).

Tablo 4.3.3.Örnekleme bölgesi periodontal klinik parametrelerinin sistemik duruma göre kıyaslamaları

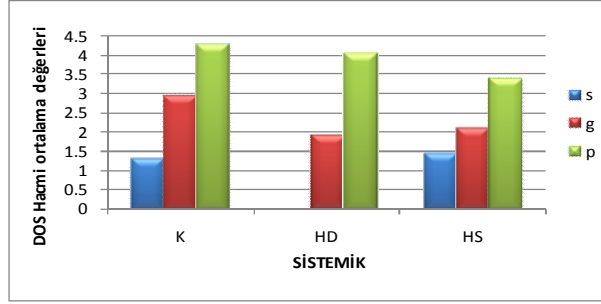
GRUPLAR	K			HD		HS		
Alt Gruplar	Ks	Kg	Kp	HDg	HDp	HSs	HSg	HSp
DOS HACMi	1,30 ± 0,46 (0,78-1,19-2,49) A	2,95 ± 1,08 (1,42-2,79-5,14) B	4,26 ± 0,86 (2,88-4,16-5,91) C	1,90 ± 0,52 (0,93-2,07-2,72) A	4,05 ± 2,48 (0,93-3,54-8,50) B	1,45 ± 0,67 (0,65-1,26-3,14) A	2,08 ± 1,07 (1,00-1,76-4,69) A	3,37 ± 1,52 (1,16-3,08-8,15) B
	p<0,001			p=0,003		p<0,001		
SD	1,22 ± 0,08 (1,12-1,24-1,45) A	1,40 ± 0,31 (0,66-1,37-1,79) B	3,03 ± 0,58 (2,00-3,20-4,13) C	1,51 ± 0,27 (1,13-1,45-2,00) A	2,76 ± 1,01 (1,91-2,37-5,25) B	1,27 ± 0,17 (1,00-1,24-1,70) A	1,31 ± 0,36 (0,60-1,25-2,16) A	2,30 ± 0,85 (1,25-2,00-4,33) B
	p<0,001			p<0,001		p<0,001		
Pi	0,04 ± 0,12 (0,00-0,00-0,50) A	0,95 ± 0,40 (0,25-1,00-1,50) B	1,12 ± 0,37 (0,50-1,12-2,00) B	0,66 ± 0,98 (0,00-0,68-1,20) A	0,98 ± 0,38 (0,25-0,93-1,63) B	0,29 ± 0,31 (0,00-0,27-1,12) A	0,70 ± 0,40 (0,12-0,62-1,70) AB	1,02 ± 0,69 (0,25-0,78-3,00) B
	p<0,001			p=0,035		p=0,001		
Gi	0,00 ± - (0,00-0,00-0,00) A	1,25 ± 0,38 (0,49-1,37-2,00) B	1,23 ± 0,20 (0,75-1,25-1,50) B	1,00 ± 0,27 (0,56-1,00-1,50) A	1,25 ± 0,35 (0,63-1,25-2,00) B	0,26 ± 0,33 (0,00-0,12-1,00) A	1,03 ± 0,33 (0,63-1,00-1,75) B	1,39 ± 0,68 (0,50-1,18-3,00) B
	p<0,001			p=0,072		p<0,001		
KAD	1,22 ± 0,08 (1,12-1,24-1,45) A	1,40 ± 0,31 (0,66-1,37-1,79) B	4,04 ± 0,55 (3,10-4,25-5,20) C	1,56 ± 0,38 (1,13-1,45-2,50) A	4,11 ± 1,14 (3,13-3,83-7,00) B	1,33 ± 0,21 (1,10-1,29-1,79) A	1,19 ± 0,64 (0,00-1,25-2,60) A	3,58 ± 0,99 (0,50-3,50-5,50) B
	p<0,001			p<0,001		p<0,001		
Ki %	1,45 ± 0,67 (0,00-0,00-0,00) A	95,00 ± 14,01 (50,00-100,00-100,00) B	98,33 ± 6,45 (75,00-100,00-100,00) B	82,69 ± 18,77 (50,00-75,00-100,00) A	92,30 ± 15,76 (50,00-100,00-100,00) B	1,30 ± 0,46 (0,00-0,00-0,00) A	76,47 ± 20,67 (50,00-75,00-100,00) B	73,86 ± 24,97 (50,00-62,50-100,00) B
	*p<0,001			p=0,130		*p<0,001		

p< 0,05 aradaki fark istatistiksel olarak önemli. Ana gruplardaki karşılaştırmalarda **p< 0,05** olduğu durumda gruplardaki değerler harflerle gösterilmiştir. A<B<C ' dir. Aynı harfle gösterilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

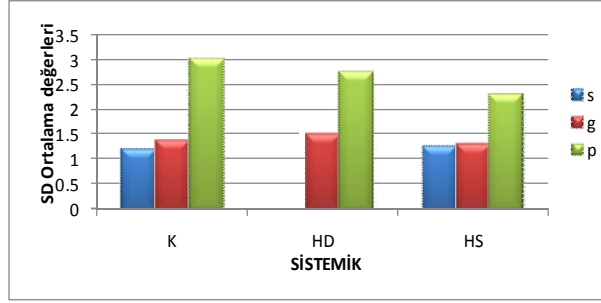
Tablo 4.3.4. Örneklem bölgesi periodontal klinik parametrelerin periodontal duruma göre kıyaslamaları

GRUPLAR	S		G			P		
Alt Gruplar	K	HS	K	HD	HS	K	HD	HS
DOS HACMi	1,30 ± 0,46 (0,78-1,19-2,49)	1,45 ± 0,67 (0,65-1,26-3,14)	2,95 ± 1,08 (1,42-2,79-5,14) B	1,90 ± 0,52 (0,93-2,07-2,72) A	2,08 ± 1,07 (1,00-1,76-4,69) A	4,26 ± 0,86 (2,88-4,16-5,91)	4,05 ± 2,48 (0,93-3,54-8,50)	3,37 ± 1,52 (1,16-3,08-8,15)
	p=0,597		*p=0,011			p=0,086		
SD	1,22 ± 0,08 (1,12-1,24-1,45)	1,27 ± 0,17 (1,00-1,24-1,70)	1,40 ± 0,31 (0,66-1,37-1,79)	1,51 ± 0,27 (1,13-1,45-2,00)	1,31 ± 0,36 (0,60-1,25-2,16)	3,03 ± 0,58 (2,00-3,20-4,13) B	2,76 ± 1,01 (1,91-2,37-5,25) AB	2,30 ± 0,85 (1,25-2,00-4,33) A
	p=0,561		p=0,196			*p=0,012		
Pi	0,04 ± 0,12 (0,00-0,00-0,50) A	0,29 ± 0,31 (0,00-0,27-1,12) B	0,95 ± 0,40 (0,25-1,00-1,50)	0,66 ± 0,98 (0,00-0,68-1,20)	0,70 ± 0,40 (0,12-0,62-1,70)	1,12 ± 0,37 (0,50-1,12-2,00)	0,98 ± 0,38 (0,25-0,93-1,63)	1,02 ± 0,69 (0,25-0,78-3,00)
	*p=0,011		p=0,104			p=0,785		
Gi	0,00 ± - (0,00-0,00-0,00) A	0,26 ± 0,33 (0,00-0,12-1,00) B	1,25 ± 0,38 (0,49-1,37-2,00)	1,00 ± 0,27 (0,56-1,00-1,50)	1,03 ± 0,33 (0,63-1,00-1,75)	1,23 ± 0,20 (0,75-1,25-1,50)	1,25 ± 0,35 (0,63-1,25-2,00)	1,39 ± 0,68 (0,50-1,18-3,00)
	*p=0,016		p=0,108			p=0,952		
KAD	1,22 ± 0,08 (1,12-1,24-1,45)	1,33 ± 0,21 (1,10-1,29-1,79)	1,40 ± 0,31 (0,66-1,37-1,79)	1,56 ± 0,38 (1,13-1,45-2,50)	1,19 ± 0,64 (0,00-1,25-2,60)	4,04 ± 0,55 (3,10-4,25-5,20)	4,11 ± 1,14 (3,13-3,83-7,00)	3,58 ± 0,99 (0,50-3,50-5,50)
	p=0,193		p=0,081			p=0,149		
Ki %	1,45 ± 0,67 (0,00-0,00-0,00)	1,30 ± 0,46 (0,00-0,00-0,00)	95,00 ± 14,01 (50,00-100,00-100,00) B	82,69 ± 18,77 (50,00-75,00-100,00) AB	76,47 ± 20,67 (50,00-75,00-100,00) A	98,33 ± 6,45 (75,00-100,00-100,00)	92,30 ± 15,76 (50,00-100,00-100,00)	73,86 ± 24,97 (50,00-62,50-100,00)
	p=1,000		*p=0,016			p=0,149		

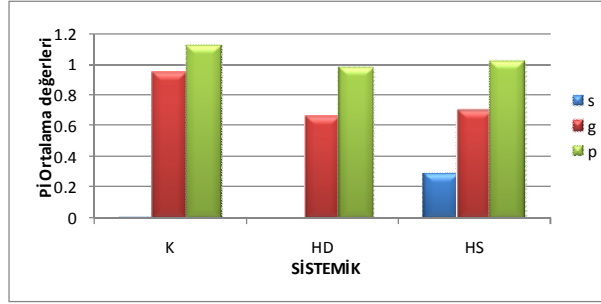
*p < 0,05 aradaki fark istatistiksel olarak önemli. Ana gruplardaki karşılaştırmalarda p < 0,05 olduğu durumda gruplardaki değerler harflerle gösterilmiştir. A<B<C ' dir. Aynı harfle gösterilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.



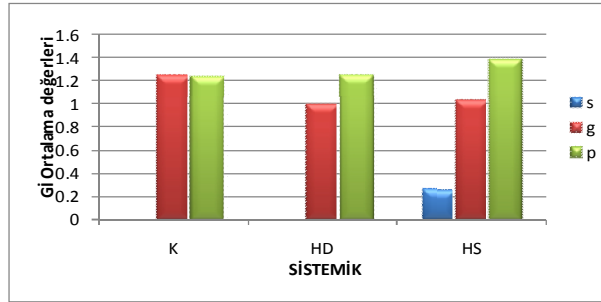
Şekil 4.3.6. DOS hacmi ortalama değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi



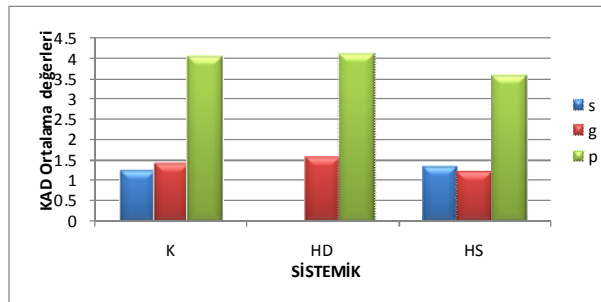
Şekil 4.3.7. Örnekleme bölgesi cep derinliği (SD) değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi



Şekil 4.3.8. Örnekleme bölgesi plak indeks (Pi) değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi



Şekil 4.3.9. Örnekleme bölgesi gingival indeks (Gi) değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi



Şekil 4.3.10. Örnekleme bölgesi klinik ataçman düzeyi (KAD) değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi

4.4. DOS IL-1 β , IL-10 ve MPO Düzeyleri:

ELISA ve biyokimya analizleri sonucunda belirlenen DOS IL-1 β , IL-10 ve MPO düzeyleri ile IL-1 β /IL-10 oranı ve kıyaslamalar Tablo 4.4.1 ve 4.4.2'de verilmiştir.

IL-1 β Seviyesi (pg):

IL-1 β Ks grubunda $17,77 \pm 9,20$ (7,80-15,41-41,53), Kg grubunda $62,84 \pm 64,78$ (10,40-43,26-231,86), Kp grubunda ise $90,41 \pm 67,78$ (7,80-84,50-195,69) pg olarak bulundu. Ks grubu IL-1 β düzeyi Kg ve Kp'ye göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,001$). Kg ve Kp arasında ise anlamlı fark bulunmadı.

IL-1 β HDg grubunda $93,53 \pm 88,02$ (16,65-59,34-284,16), HDp grubunda ise $142,08 \pm 79,82$ (29,35-111,58-344,62) pg olarak bulundu. IL-1 β düzeyinin HDg grubunda HDp grubuna göre daha düşük olduğu görüldü ancak bu değer istatistiksel olarak önemli değildi ($p = 0,064$).

IL-1 β HSs grubunda $31,32 \pm 20,22$ (8,11-24,54-85,76), HSg grubunda $51,99 \pm 50,23$ (9,40-39,12, 200,73), HSp grubunda ise $72,43 \pm 65,19$ (7,80-57,12-249,01) pg olarak ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,380$).

Gruplar arası değerlendirilmede ise; periodontal sağlıklı bireylerde; Ks grubunda IL-1 β miktarı HSs grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p = 0,004$). Gingivitisli hastalarda IL-1 β değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark olmadığı görüldü ($p = 0,229$). Periodontitisli hastalarda ise; HSp grubunun IL-1 β değeri, Kp ve HDp grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü ($p = 0,019$). Kp ve HDp grupları arasında ise anlamlı fark bulunmadı.

IL-10 Seviyesi (pg):

IL-10 Ks grubunda $0,96 \pm 0,38$ (0,47-0,78-2,06), Kg grubunda $1,87 \pm 1,22$ (0,78-1,38-4,40), Kp grubunda ise $2,64 \pm 2,44$ (0,78-1,08-8,71) pg

olarak bulundu. Ks grubu IL-10 düzeyi Kg ve Kp'ye göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,021$). Kg ve Kp grupları arasında ise anlamlı fark bulunmadı.

IL-10 HDg grubunda $1,70 \pm 2,72$ (0,78-0,80-10,68), HDp grubunda ise $3,16 \pm 2,47$ (0,78-2,60-7,45) pg olarak bulundu. IL-10 düzeyinin HDg grubunda HDp grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü ($p=0,044$).

IL-10 HSs grubunda $2,51 \pm 2,40$ (0,78-0,83-7,66), HSg grubunda $2,44 \pm 1,69$ (0,81-1,61-6,42), HSp grubunda ise $2,59 \pm 1,82$ (0,78-1,84-7,93) pg bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,388$).

Gruplar arası değerlendirilmede ise; periodontal sağlıklı bireylerde; Ks grubu IL-10 düzeyi HSs grubuyla kıyaslandığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,135$). Gingivitisli hastalarda; HSg grubunda IL-10 seviyesi HDg ve Kg grubuna kıyasla daha yüksek bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,012$). Periodontitisli hastalarda ise IL-10 seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,703$).

IL-1 β / IL-10 oranı:

IL-1 β /IL-10 oranı Ks grubunda $19,50 \pm 10,59$ (8,73-15,99-47,01), Kg grubunda $45,04 \pm 41,68$ (3,81-30,25-130,46), Kp grubunda ise $53,02 \pm 46,31$ (2,31-40,01-171,63) olarak bulundu. IL-1 β /IL-10 oranı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,075$).

IL-1 β /IL-10 oranı HDg grubunda $112,59 \pm 117,16$ (2,50-74,18-364,3), HDp grubunda ise $64,44 \pm 35,69$ (13,16-50,00-119,82) olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,579$).

IL-1 β /IL-10 oranı HSs grubunda $29,76 \pm 32,23$ (2,27-16,98-109,94), HSg grubunda $26,57 \pm 24,98$ (4,53-14,36-90,95), HSp grubunda $34,74 \pm 39,72$ (1,62-20,03-180,44) olarak bulundu. Gruplar birbirleriyle kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü ($p=0,701$).

Gruplar arası değerlendirilmede ise; periodontal sağlıklı bireylerde; IL-1 β /IL-10 oranı açısından Ks ve HSs grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,837). Gingivitisli hastalarda; HSg grubu IL-1 β /IL-10 oranı HDg grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede düşük bulundu (p=0,045). Periodontitisli hastalarda ise IL-1 β /IL-10 oranı açısından gruplar kıyaslandığında aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. IL-1 β /IL-10 oranı HSp grubunda HDp grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=0,022). Kp ve HDp grupları arasında ise anlamlı fark tespit edilmedi.

MPO Seviyesi (Ünite):

MPO seviyesi Ks grubunda $0,31 \pm 0,17$ (0,05-0,28-0,61), Kg grubunda $0,55 \pm 0,39$ (0,10-0,42-1,68) Kp grubunda ise $0,71 \pm 0,44$ (0,17-0,62-1,55) ünite bulundu. Ks grubunun MPO seviyesi Kg ve Kp ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0,010).

MPO seviyesi HDg grubunda $0,58 \pm 0,38$ (0,01-0,47-1,40), HDp grubunda ise $0,64 \pm 0,54$ (0,15-0,46-1,81) ünite olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=1.000).

HSs grubunda MPO seviyesi $0,24 \pm 0,14$ (0,06-0,20-0,52) ünite olarak saptanırken, HSg grubunda $0,33 \pm 0,31$ (0,05-0,26-1,43), HSp grubunda ise $0,66 \pm 0,56$ (0,00-0,59-2,37) ünite olarak ölçüldü. MPO seviyesi açısından gruplar birbirleriyle kıyaslandığında aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,017).

Gruplar arası değerlendirilmede ise; periodontal sağlıklı bireylerde; MPO düzeyi açısından Ks ve HSs grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,220). Gingivitisli hastalarda; HSg grubu MPO düzeyi HDg ve Kg gruplarıyla kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede düşük bulundu (p=0,032). Kg ve HDg grupları arasında ise MPO düzeyi açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. Periodontitisli hastalarda ise MPO düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,749).

Tablo 4.4.1. Grupların DOS IL-1 β , IL-10 ve MPO düzeyleri ile IL-1 β /IL-10 oranının sistemik duruma göre kıyaslamaları

GRUPLAR	K			HD		HS		
Alt Gruplar	Ks	Kg	Kp	HDg	HDp	HSs	HSg	HSp
IL-1B	17,77 ± 9,20 (7,80-15,41-41,53) A	62,84 ± 64,78 (10,40-43,26-231,86) B	90,41 ± 67,78 (7,80-84,50-195,69) B	93,53 ± 88,02 (16,65-59,34-284,16)	142,08 ± 79,82 (29,35-111,58-344,62)	31,32 ± 20,22 (8,11-24,54-85,76)	51,99 ± 50,23 (9,40-39,12-200,73)	72,43 ± 65,19 (7,80-57,12-249,01)
	p<0,001			p=0,064		p=0,380		
IL-10	0,96 ± 0,38 (0,47-0,78-2,06) A	1,87 ± 1,22 (0,78-1,38-4,40) B	2,64 ± 2,44 (0,78-1,08-8,71) B	1,70 ± 2,72 (0,78-0,80-10,68) A	3,16 ± 2,47 (0,78-2,60-7,45) B	2,51 ± 2,40 (0,78-0,83-7,66)	2,44 ± 1,69 (0,81-1,61-6,42)	2,59 ± 1,82 (0,78-1,84-7,93)
	p=0,021			p=0,044		p=0,388		
IL-1B/IL-10	19,50 ± 10,59 (8,73-15,99-47,01)	45,04 ± 41,68 (3,81-30,25-130,46)	53,02 ± 46,31 (2,31-40,01-171,63)	112,59 ± 117,16 (2,50-74,18-364,3)	64,44 ± 35,69 (13,16-50,00-119,82)	29,76 ± 32,23 (2,27-16,98-109,94)	26,57 ± 24,98 (4,53-14,36-90,95)	34,74 ± 39,72 (1,62-20,03-180,44)
	p=0,075			p=0,579		p=0,701		
MPO	0,31 ± 0,17 (0,05-0,28-0,61) A	0,55 ± 0,39 (0,10-0,42-1,68) B	0,71 ± 0,44 (0,17-0,62-1,55) B	0,58 ± 0,38 (0,01-0,47-1,40)	0,64 ± 0,54 (0,15-0,46-1,81)	0,24 ± 0,14 (0,06-0,20-0,52) A	0,33 ± 0,31 (0,05-0,26-1,43) B	0,66 ± 0,56 (0,00-0,59-2,37) C
	p=0,010			p=1.000		p=0,017		

*p< 0,05 aradaki fark istatistiksel olarak önemli. Ana gruplardaki karşılaştırmalarda *p< 0,05 olduğu durumda gruplardaki değerler harflerle gösterilmiştir. A<B<C ' dir.

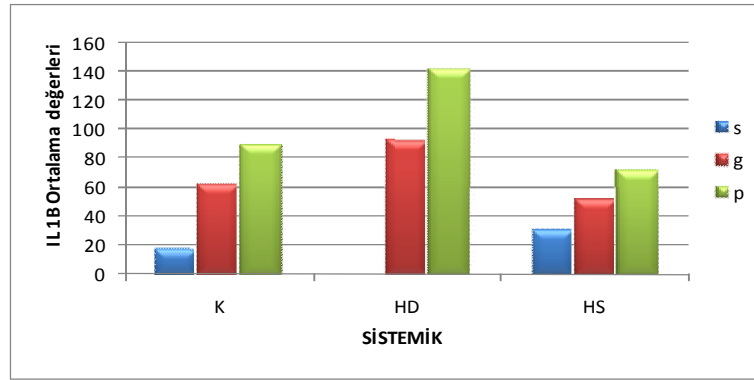
Aynı harfle gösterilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

Tablo 4.4.2. Grupların DOS IL-1 β , IL-10 ve MPO düzeyleri ile IL-1 β /IL-10 oranının periodontal duruma göre kıyaslamaları

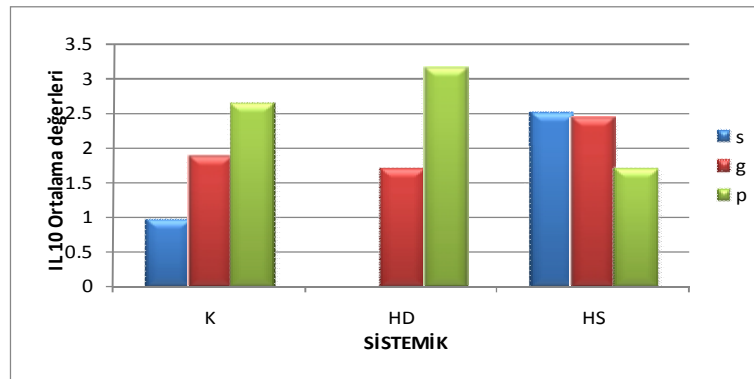
GRUPLAR	S		G			P		
Alt Gruplar	K	HS	K	HD	HS	K	HD	HS
IL-1B	17,77 \pm 9,20 (7,80-15,41-41,53) A	31,32 \pm 20,22 (8,11-24,54-85,76) B	62,84 \pm 64,78 (10,40-43,26-231,86)	93,53 \pm 88,02 (16,65-59,34-284,16)	51,99 \pm 50,23 (9,40-39,12,200,73)	90,41 \pm 67,78 (7,80-84,50-195,69) AB	142,08 \pm 79,82 (29,35-111,58-344,62) B	72,43 \pm 65,19 (7,80-57,12-249,01) A
	p=0,004		p=0,229			p=0,019		
IL-10	0,96 \pm 0,38 (0,47-0,78-2,06) AB	2,51 \pm 2,40 (0,78-0,83-7,66)	1,87 \pm 1,22 (0,78-1,38-4,40) AB	1,70 \pm 2,72 (0,78-0,80-10,68) A	2,44 \pm 1,69 (0,81-1,61-6,42) B	2,64 \pm 2,44 (0,78-1,08-8,71)	3,16 \pm 2,47 (0,78-2,60-7,45)	2,59 \pm 1,82 (0,78-1,84-7,93)
	p=0,135		p=0,012			p=0,703		
IL-1B/IL-10	19,50 \pm 10,59 (8,73-15,99-47,01)	29,76 \pm 32,23 (2,27-16,98-109,94)	45,04 \pm 41,68 (3,81-30,25-130,46) AB	112,59 \pm 117,16 (2,50-74,18-364,3) B	26,57 \pm 24,98 (4,53-14,36-90,95) A	53,02 \pm 46,31 (2,31-40,01-171,63) AB	64,44 \pm 35,69 (13,16-50,00-119,82) B	34,74 \pm 39,72 (1,62-20,03-180,44) A
	p=0,837		p=0,045			p=0,022		
MPO	0,31 \pm 0,17 (0,05-0,28-0,61)	0,24 \pm 0,14 (0,06-0,20-0,52)	0,55 \pm 0,39 (0,10-0,42-1,68) B	0,58 \pm 0,38 (0,01-0,47-1,40) B	0,33 \pm 0,31 (0,05-0,26-1,43) A	0,71 \pm 0,44 (0,17-0,62-1,55)	0,64 \pm 0,54 (0,15-0,46-1,81)	0,66 \pm 0,56 (0,00-0,59-2,37)
	p=0,220		p=0,032			p=0,749		

p < 0,05 aradaki fark istatistiksel olarak önemli. Ana gruplardaki karşılaştırmalarda **p < 0,05** olduğu durumda gruplardaki değerler harflerle gösterilmiştir. A<B<C ' dir.

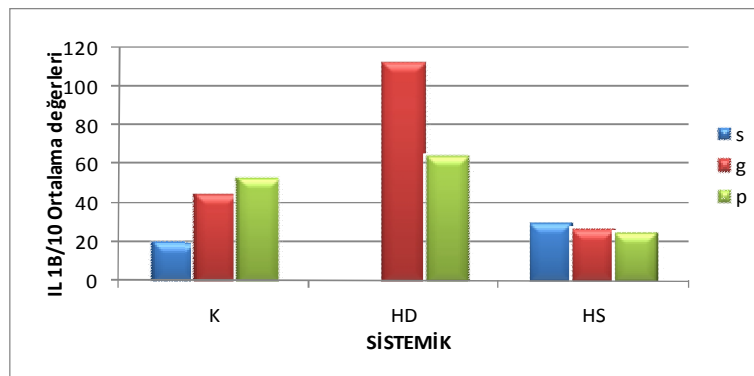
Aynı harfle gösterilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.



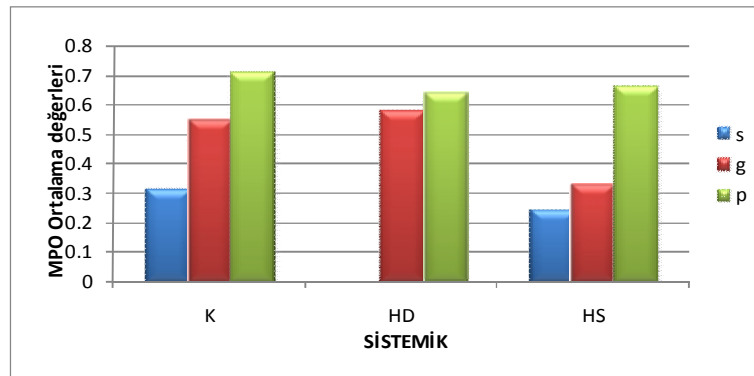
Şekil 4.4.1. IL-1 β değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi



Şekil 4.4.2. IL-10 değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi



Şekil 4.4.3. IL-1 β /IL-10 değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi



Şekil 4.4.4. MPO değerlerinin grup içi ve gruplar arası değişimi

4.5. Korelasyonlar

Çalışmamızda tüm gruplar, alt gruplar da dahil bütün parametrelerin korelasyonları yapıldı. Klinik parametrelerin birbirleriyle olan ve klasik bulguyu yansıtan anlamlı korelasyonlara burada ayrıca yer verilmedi. Bunun dışındaki birbirleriyle pozitif veya negatif yönde anlamlı olan korelasyonlara değinildi.

Ks grubunda; DOS IL-1 β , TA (Tüm Ağız)-Pİ arasında anlamlı korelasyon saptandı. ($r= 0,54$, $p=0,021$) MPO ile örnekleme bölgesi SD ve KAD arasında yine anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. ($r= 0,499$ $p=0,035$).

Kg grubunda; DOS IL-1 β ile DOS hacmi arasında anlamlı korelasyon saptandı. ($r=0,628$, $p= 0,012$). IL-1 β ile örnekleme bölgesi Pİ ve Gİ arasında da anlamlı korelasyonlar tespit edildi. ($r=0,533$ $p=0,041$, $r=0,597$ $p=0,019$). IL-1 β / IL-10 oranı ile TA Pİ ve Gİ arasında anlamlı korelasyonlar bulundu ($r=0,603$ $p=0,017$, $r=0,581$ $p=0,023$). DOS hacmi ile TK, VLDL ve TRG arasında negatif korelasyonlar tespit edildi (sırasıyla $r= -0,695$ $p=0,004$, $r= -0,660$ $p=0,007$, $r= -0,721$ $p=0,002$).

Kp grubunda; IL-1 β ile TA-KAD arasında pozitif anlamlı korelasyon bulundu. ($r= 0,636$ $p=0,011$). Ayrıca IL-1 β ile VLDL ve TRG arasında korelasyon tespit edildi. ($r=0,595$ $p=0,019$) IL-1 β / IL-10 oranı ile örnekleme bölgesi Kİ yüzdesi arasında negatif, TK ve LDL ile ise anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r= -0,708$ $p=0,003$, $r= 0,604$ $p= 0,017$, $r= 0,556$ $p=0,031$). MPO ile TA-SD ve TA-KAD arasında anlamlı korelasyonlar görüldü. ($r= 0,673$ $p=0,006$, $r= 0,781$ $p=0,001$). Ayrıca MPO ile HDL arasında yine anlamlı korelasyon bulundu ($r= 0,523$ $p= 0,045$).

HDg grubunda; DOS hacmi ile VLDL ve TRG arasında negatif, HDL ile pozitif korelasyon tespit edildi ($r=-0,764$ $p= 0,002$ $r=-0,764$ $p= 0,002$, $r=0,744$ $p= 0,004$).

HDp grubunda; DOS IL-1 β ile DOS hacmi arasında anlamlı korelasyon görüldü ($r=0,552$ $p= 0,050$). MPO ile TA-KAD, DOS hacmi,

örnekleme bölgesi SD ve KAD arasında pozitif korelasyonlar bulundu ($r=0,592$ $p=0,033$, $r=0,827$ $p=0,000$, $r=0,773$ $p=0,002$).

HSs grubunda: MPO ile örnekleme bölgesi Gİ arasında anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,777$ $p=0,001$). Ayrıca HDL ile TA-SD ve örnekleme bölgesi SD arasında pozitif korelasyonlar görüldü ($r=0,693$ $p=0,006$ $r=0,590$ $p=0,026$).

HSg grubunda: DOS IL-1 β ile TA-KAD ile negatif korelasyon saptandı ($r=-0,610$ $p=0,009$). IL-10 ile örnekleme bölgesi SD arasında pozitif korelasyon görüldü ($r=0,547$ $p=0,023$). IL-1 β / IL-10 oranı ile TA-SD arasında anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,600$ $p=0,011$). MPO ile TA-Gİ, Pİ, Kİ yüzdesi arasında ve MPO ile DOS hacmi ve örnekleme bölgesi Pİ arasında da pozitif korelasyonlar saptandı ($r=0,624$ $p=0,007$ $r=0,560$ $p=0,019$ $r=0,531$ $p=0,028$ $r=0,703$ $p=0,002$, $r=0,495$ $p=0,043$)

Hsp grubunda: DOS IL-1 β ile TA-SD ve TA-Pİ arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,546$ $p=0,009$, $r=0,424$ $p=0,049$). IL-1 β ile VLDL ve TRG arasında ise negatif korelasyon olduğu görüldü ($r=-0,435$ $p=0,043$ $r=-0,447$ $p=0,037$). DOS IL-1 β ile örnekleme bölgesi SD ve DOS hacmi arasında pozitif korelasyonlar saptandı. ($r=0,556$ $p=0,007$, $r=0,510$ $p=0,015$). IL-1 β / IL-10 oranı ile TA Gİ, Pİ arasında anlamlı korelasyonlar saptandı ($r=0,432$ $p=0,045$ $r=0,551$ $p=0,008$). Yine IL-1 β / IL-10 oranı ile DOS hacmi ve örnekleme bölgesi SD, Pİ, Gİ arasında da anlamlı pozitif korelasyonlar görüldü ($r=0,695$ $p=0,000$, $r=0,474$ $p=0,026$, $r=0,576$ $p=0,005$, $r=0,426$ $p=0,048$). MPO ile TA-SD ve örnekleme bölgesi SD ve Gİ arasında anlamlı korelasyonlar tespit edildi ($r=0,469$ $p=0,028$, $r=0,446$ $p=0,037$, $r=0,430$ $p=0,046$).

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda, periodontal hastalığı ve hiperlipidemisi olan hastalarda, statin tedavisinin, klinik parametreler ve DOS IL-1 β , IL-10, MPO düzeylerine etkileri incelenmiştir.

Çalışmaya katılan hiperlipidemili hastalar Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye Ünite'sinden bölümümüze yönlendirildi. Hastaların kan lipid değerleri (TRG, TK, LDL, HDL, VLDL) ölçüldü. Ulusal Kolesterol Eğitim Programının (NCEP) Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III) raporunda yer alan total kolesterol ve LDL seviyeleri kriter alınarak hastalar hiperlipidemi hastası olarak çalışmaya dahil edildi. Lipid metabolizmasını ve vücuttaki iltihabi profili etkilediği bilinen diyabetin, çalışma grubumuzu oluşturan hastalarda olmadığını tespit etmek için hastaların açlık plazma glukoz seviyelerine de bakıldı ve uygun olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Geleneksel olarak periodontal hastalığın teşhisi; hastanın sistemik ve dental anamnezine, yaşına, periodontal açıdan yapılan klinik ölçümlere (Pİ, Gİ SD, KAD ve SK yüzdesi), radyografik değerlendirmeler sonucuna göre konulmaktadır (198, 199). Biz de çalışmamıza katılan bireylerdeki periodontal hastalık tipini belirlemek için Pİ, Gİ, SD, KAD ve SK yüzdesi ölçümleri ile radyografik olarak alveolar kemik kaybı miktarı ve tipini değerlendirerek gingivitis, kronik periodontitis ve kontrol grubu hastalarımızı belirledik. Klinik indeksler literatürde olduğu gibi mid-fasiyal, mesiyo-fasiyal ve disto-fasiyal ile mid palatinal olmak üzere örnek bölgesindeki her dişin 4 noktasından gerçekleştirildi (200). Ayrıca statin kullanan hastaların ilacı kullanma süreleri ve dozları, varsa kullandıkları başka ilaçlar da kaydedildi.

DOS biyokimyasal indikatör veya hastalık aktivitesinin belirleyicilerinin en önemli kaynağı olarak kabul edilmiştir (201). Günümüzde periodontal hastalık aktivitesinin belirlenmesi için yapılan çalışmalarda DOS, lokal yıkım alanında bulunması, kolay ve atravmatik elde edilebilmesi, farklı bölgeler ve farklı zamanlarda örnekleme imkanı sağlaması ve tekrarlanabilirliği gibi avantajlarıyla sık olarak yararlanılan araştırma ve tanı methodu olmuştur

(202). Bu nedenle biz de çalışmamızda periodontal inflamasyonun belirteçlerinden olan sitokinlerin ve MPO'nun incelenebilmesi için DOS örnekleri almayı uygun gördük.

Günümüzde spesifik ve hassas bir yöntem olan ELISA metodunun kullanımı ile mediyatörlere ve enzimlere yönelik çalışmalar daha güvenilir hale gelmiştir (203). Bu yüzden çalışmamızın laboratuvar analiz aşamasında IL-1 β ve IL-10 düzeylerinin belirlenebilmesi için ELISA yöntemi kullanılmıştır.

Sonyillarda, hiperlipidemi tedavisinde sıklıkla kullanılan statinler kemik yapımını arttırıcı (132), antiinflamatuvar (133), osteoklast oluşumunu azaltıcı (162), antioksidan (166, 167) etkilerinden dolayı yoğun olarak araştırılmaktadır. Hiperlipidemili hastalarda periodontal durumu inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır. Özellikle, statin grubu ilaçların oral olarak kullanımlarının, periodontal dokular üzerine etkilerinin incelendiği çalışmaların kısıtlı olduğu gözlenmiştir. Otso ve arkadaşları (172), kardiyovasküler hastalığı bulunan periodontitisli bireylerde yaptıkları çalışmada, statin kullanımının 4mm'yi geçen periodontal cep sayısını, tedavi almayanlara göre %37 oranında azalttığını bildirmişlerdir. Yine statinlerin periodonsiyuma olan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada periodontal infeksiyonla statin tedavisi arasında zayıf da olsa negatif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (173). Fajardo ve arkadaşlarının (174) yaptığı bir çalışmada ise 38 kronik periodontitis hastası iki gruba ayrılmış ve 3 ay boyunca bir gruba günde 20 mg atorvastatin diğer gruba ise plasebo verilmiş ve ayrıca periodontal mekanik tedavileri yapılmıştır. Üçüncü ayın sonunda klinik ve radyografik incelemelerde, statin kullanan grupta diş mobilitesi ve krestal kemik seviyesi ile mine-sement arası mesafe diğer gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Periodontal hastalık aktivitesi; mikrobiyal dental plak, kan, salya, DOS örnekleri incelenerek değerlendirilmektedir. Ancak araştırmalar DOS'un moleküler yapısının ve miktarının lokal doku yıkımını daha iyi yansıttığını saptamışlardır. İnflamasyon, vasküler eksudayla ilişkilidir, bu serum içeriği DOS' tan toplanabilir ve inflamatuvar olayı değerlendirmek için analiz edilebilir.

Ayrıca, DOS, birleşim epitelinin yapısının korunmasında ve periodonsiyumun antimikrobiyal savunmasında önemli rol oynamaktadır (204). Dişeti oluğu sıvısının toplanması ve analizi alan-spesifik olarak periodonsiyumun patofizyolojik durumunu değerlendirmede non-invaziv bir metoddur (205). DOS içeriklerine bakılarak periodontal hastalık aktivitesinin incelendiği çalışmalarda, değerlendirmeler total ağızı ya da DOS örnekleme bölgesini içermektedir. Bu tür çalışmalarda örnekleme bölgesi DOS içeriklerinin incelenmesinin tüm ağızdan toplanan cep sıvısına örneklerine göre daha anlamlı olduğu belirtilmektedir (206). Bu nedenle çalışmamızda, sadece örnekleme bölgesinden de elde edilen veriler tartışılmıştır. Araştırmamızda örnekleme bölgesi klinik bulgularımız değerlendirildiğinde; Gingivitisli grupta statin kullanımı kanama indeks hariç diğer parametreleri etkilememiştir. Ancak periodontitisli grup incelendiğinde, statin kullanan grupta (HSp) cep derinliğinin kontrol grubuna (Kp) kıyasla önemli derecede azaldığı belirlenmiştir.

Çalışmamız, hiperlipidemili hastalarda statin kullanımının, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin cevaplarına etkisinin gingivitis ve periodontitis varlığında incelendiği ilk araştırmadır. Çalışmamızda hastalar sistemik durumlarına göre üç gruba ve periodontal durumlarına göre de üç alt gruba ayrılmışlardır. Klinik parametreler sistemik sağlıklı, hiperlipidemili ve statin tedavisi gören hiperlipidemili gruplarda önce grup içinde karşılaştırılmış, daha sonra periodontal durum göz önüne alınarak gruplar arası kıyaslamalar yapılmıştır. Fentoğlu ve arkadaşları (207) yaptıkları bir çalışmada, gingivitisli, statin kullanan bireylerde gingival indeks, periodontal cep derinliği, Kİ yüzdesi ve KAD'ın sistemik olarak sağlıklı ve ilaç kullanmayan hiperlipidemili gruba kıyasla önemli derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yine hiperlipidemili bireylerde periodontal durumu inceleyen aynı araştırmacılar plak indeks, cep derinliği ve KAD'ın hiperlipidemili bireylerde sistemik olarak sağlıklı kontrol grubuna göre önemli derecede daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır (208). Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirdiğimizde örnekleme bölgesi plak indeks, gingival indeks ve KAD açısından baktığımızda gingivitisli ve periodontitisli gruplar arasında anlamlı

fark yoktu. Ancak periodontitisli gruplar arasında sondlama derinliği açısından HDp ile HSp arasında anlamlı fark vardı ve HSp grubunun cep derinliği daha az idi. Çalışmamızda periodontitisli hastalarda statin kullanımının cep derinliğini azaltması, muhtemelen DOS'taki aktif ve akut inflamasyonun belirteci olan IL-1 β düzeyini baskılayıp inflamasyonu modüle ederek ödemi çözücü etkisine bağlanabilir. Kanama indeksi açısından değerlendirdiğimizde periodontitis gruplarında anlamlı bir fark olmamasına rağmen en düşük değer HSp grubunda idi. Gingivitis gruplarında HDg ve Kg grupları arasında gingival indeks açısından anlamlı fark yokken statin kullanan gingivitisli grubun kanama indeksi anlamlı derecede daha düşüktü. Bu sonuçlar bize statin kullanımının cep derinliği ve kanama indeksi açısından klinik parametreler üzerine olumlu etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Periodontal sağlık durumunda statin kullanan grupta sistemik sağlıklı gruba göre plak indeksi ve gingival indeksin anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Periodontal hastalıkların primer etyolojik faktörü bilindiği gibi bakteri plağıdır. Statin kullanan hastalarda gingival indeksin kontrol grubuna göre daha yüksek bulunması hem bakteriyal plağın daha fazla olmasından hem de statin kullanımına rağmen hiperlipideminin iltihabi cevabı arttırmaya yönelik etkisinden dolayı olabilir.

DOS hacminin gruplar arası kıyaslamalara ilişkin verileri değerlendirildiğinde, periodontal sağlık durumunda kontrol grubu ile statin kullanan grup arasında DOS hacmi açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Statin kullanımı gingivitisli hastalarda sondlama derinliği, plak indeksi, gingival indeks klinik göstergeleri etkilememektedir. Ancak DOS hacmi açısından değerlendirildiğinde statin kullanan hastaların DOS hacminin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı. Gingivitisli gruplarda iltihabın klinik belirtileri farklılık göstermemesine rağmen DOS hacminin düşük bulunması statin grubu ilaçların periodontal bölgedeki antiinflamatuvar etkisine dair yeni bir bulgu olabilir.

Periodontal hastalıkların gelişimini ve ilerlemesini diğer hastalıklarda olduğu gibi konak ve mikroorganizmalar arasındaki ilişki belirlemektedir. Patojenik mikroorganizmalar, periodontal dokular için zararlı enzim ve toksinleri üreterek direkt etkileriyle veya konak cevabını uyararak periodontal hastalığın gelişimine neden olmaktadır. Mikroorganizmalar tarafından uyarılan konak cevabı ile periodontal dokular bir taraftan korunurken bir taraftan da yıkıma uğrayabilmektedirler (209). Periodontal hastalıkların patogeneğinde yer alan bu kompleks olaylar hücre-hücre arası direkt etkileşimlerle sağlanabildiği gibi konak iltihabi yanıtını düzenleyen protein veya glikoprotein yapısındaki çözünebilir mediatörler aracılığıyla da sağlanabilmektedir. "Sitokin" adı verilen bu mediatörler immün yanıtta yer alan tüm hücre fonksiyonlarını etkilemekte ve hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynamaktadırlar (75). Lokal olarak üretilen bu proteinler periodontitiste gözlenen bağ dokusu yıkımı ve kemik kaybından sorumlu oldukları ve etkilerinin büyük oranda konsantrasyonlarına, lezyonda görüldükleri zamana ve inhibitörlerinin aktivitesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak sitokinler; lokal, sistemik ve iltihabi cevapları düzenleyen ve yara iyileşmesi, hematopoezis gibi birçok biyolojik olayda görev alan medyatörlerdir. Ayrıca iltihabi cevabın süresini ve şiddetini düzenleyerek inflamasyonda önemli bir rol oynarlar (82).

Periodontitis olgularında doku yıkımının en önemli mediatörlerinden biri olarak kabul edilen IL-1, monosit makrofaj sistemi tarafından yüksek miktarlarda üretilen IL-1 α ve β alt grupları ile bağ dokusu ve kemik yıkımının potent aktivatörü olan bir sitokindir. DOS'ta IL-1 α , β , IL-1ra (IL-1reseptör antogonisti) miktarının periodontitis şiddeti ile yakından ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Periodontitisli hastaların DOS'undaki IL-1 β düzeyi gingivitis ve sağlıklı bireylere göre çok daha yüksektir (94). Periodontal tedavi sonrası DOS IL-1 β konsantrasyonu düşmekte ve klinik olarak periodontal dokular sağlıklı hale dönmektedir (98). Ödemli bölgelerdeki DOS IL-1 β total miktarı, sağlıklı bölgelerden 10 kat daha fazla bulunurken; aynı bölgelerdeki DOS IL-1ra düzeyi daha düşük olarak saptanmıştır (99). Buna paralel olarak periodontal hastalığın şiddeti arttıkça DOS IL-1 β ve DOS IL-1 α miktarları

artarken, DOS IL-1ra miktarının azaldığı belirtilmiştir (99). Bizim çalışmamızda da periodontitis gruplarında IL-1 β ile tüm ağız SD, KAD ve DOS hacmi arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Bulgularımız literatürle uyumludur.

Statinlerin antiinflatuar özellik de göstermelerinden dolayı, proinflatuar bir sitokin olan IL-1 β üzerine olan etkileri de araştırılmıştır. İnsan göbek kordunu endotelial hücrelerinin kültüre edilmesiyle yapılan bir çalışmada statinlerin kültüre eklenmesinin, IL-1 β sentezini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (21). Kardiyovasküler hastalığı ve hiperlipidemisi olan 68 hasta üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise, hastalar iki gruba ayrılmış ve bir grup hastaya 8 hafta boyunca 20-40 mg/gün atorvastatin + diyet, diğer gruba ise yalnızca diyet verilmiştir. Başlangıçta ve 8 hafta sonra alınan kan örneklerinde atorvastatin verilen grupta TNF- α , IL-6 ve IL-1 β düzeylerinin diğer gruba göre anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır (184).

Çalışmamızda, Ks grubu IL-1 β düzeyi, Kg ve Kp grubuna kıyasla önemli derecede düşük bulundu. Sistemik olarak sağlıklı kontrol grubunda saptadığımız bu sonuç literatürle uyum göstermektedir. Yani, IL-1 β düzeyi sistemik olarak sağlıklı olan periodontitisli grupta yine sistemik olarak sağlıklı kontrol ve gingivitis gruplarına kıyasla önemli derecede yüksek bulunmuştur. En yüksek değer periodontitiste saptanmıştır (90,41+67.78 pg). IL-1 β düzeyinin gingivitisli hastalara kıyasla periodontitis lezyonlarında yüksek bulunması, periodontitiste yaygın infiltrasyon gösteren B lenfositlerinin de monositlere ek olarak IL-1 β sentezlemesiyle izah edilebilir (210).

Hiperlipidemisi olmayan Kg grubunda IL-1 β düzeyi 62.84 pg iken hiperlipidemi olan ve ilaç kullanmayan gingivitisli grupta 93.53 pg'a yükselmiştir. Aynı şekilde, hiperlipidemisi olmayan periodontitis grubunda da IL-1 β düzeyi 90.41 pg'dan ilaç kullanmayan ancak hiperlipidemisi olan periodontitisli grupta 142,08 pg'a ulaşmıştır. Burada önemli olan nokta; hiperlipidemi+periodontitis varlığında proinflatuar yanıtın çok arttığı, bunun da hiperlipidemili hastalarda periodontal lezyonların daha agresif ilerleme olasılığını ortaya koymasındır. Bu olayı klinik ile eşleştirdiğimizde,

diabet+periodontitis olguları nasıl ki lezyonun ilerlemesi için elverişli olgularsa, hiperlipidemi+periodontitis olgularının da aynı biçimde değerlendirilmesi ve tedavide aynı özenin gösterilmesi gereken olgular olduğunu düşündürebilir.

Sonuçlarımıza göre hiperlipidemisi olan ve statin kullanmayan periodontitisli hastalarda 142,08 pg olarak saptanırken, IL-1 β düzeyi statin kullanan grupta 72,43 pg olarak bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak da anlamlıdır. Ayrıca HSp grubunda DOS IL-1 β ile VLDL ve TRG arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, statin grubu ilaçların proinflamatuvar yanıtı baskılayan antiinflamatuvar yanıtı arttırabilen etkilerinin olduğunu göstermektedir. Tabii ki önemli olan, daha öncede gösterilmiş olan bu etkinin “periodontitis”te de saptanmış olmasıdır. Son yıllarda çalışmalar, konağın yanıtını regüle ederek periodontitis lezyonlarının ilerlemesini kontrol edebilen yöntemlerin araştırılması üzerinde yoğunlaşmıştır. “Konağı modüle edici tedaviler” şeklinde adlandırılan bu yöntemler, sitokin antogonistleri, resolvinler gibi proinflamatuvar yanıtı baskılayan medyatörlerin kullanılması esasına dayanmaktadır (211, 212). Araştırmamızın sonuçları, statin grubu ilaçların da IL-1 β düzeyini düşürebilen antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle aynı amaçla kullanılabilirliklerini düşündürmektedir.

Bilinen en güçlü antiinflamatuvar etkisi olan IL-10'nun, in vivo olarak yapılan çalışmalarda, birçok hücre tipi üzerinde antiinflamatuvar veya immunosüpresif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (213). IL-10'un biyolojik etkileri şu şekilde sıralanabilir; T hücrelerinin proliferasyonunu ve sitokin salgılamasını baskılaması, makrofaj fonksiyonunu ve IL-12 üretimini baskılaması, yine makrofaj kaynaklı IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokin üretimini baskılaması, nitrit oksit ve prostaglandin sentezini baskılaması, IFN- γ üretimini baskılaması, B hücrelerinin farklılaşması ve proliferasyonunu artırması, IL-1ra üretimini artırması ve preosteoklastların proliferasyonunu azaltarak kemik kaybını inhibe etmesidir (214). Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin sağlanmasındaki önemli rolü nedeniyle, sepsis, hepatit, tüberküloz, hemolitik

anemi gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (215). Kronik periodontitiste, IL-10'un immunopatogenezdeki rolünü tam olarak belirleyebilmek amacıyla çalışmalar yapılmaktadır. Periodontitisli bireylerde, gingival makrofaj ve T hücrelerinde artmış IL-10 sentezi vardır (216). Bu Th2 cevabı ilerleyen periodontal hastalıkta görülmektedir. Proinflamatuvar sitokin üretimini inhibe etmesi nedeniyle, periodontitis hastalarında lokal immün yanıtın regülasyonunda rol oynamaktadır. İltihaplı dişeti dokusunda, otoreaktif B hücreleri, IL-6 ve IL-10 seviyeleri, sağlıklı hastaların periferik kan seviyelerinden daha yüksek bulunmuştur (217). Yapılan çalışmalar statinlerin pleiotropik etkilerinden dolayı IL-10 seviyesini arttırdığını göstermiştir. Kronik kalp hastası olan bireylerde fluvastatinin plazma IL-10 seviyesine olan etkisinin incelendiği bir çalışmada ise 29 iskemik kalp hastalığı olan bireye 12 hafta boyunca 80 mg fluvastatin verilmiştir. 12 hafta sonunda plazma IL-10 seviyesi anlamlı olarak artmış, TNF- α seviyesi ise anlamlı olarak azalmıştır (190).

İlgili literatür incelendiğinde, statinlerin periodontal hastalıkta IL-1 β düzeyi üzerine olan etkilerinin araştırıldığı birkaç çalışma bulunurken, antiinflamatuvar yanıtı gösteren IL-10 düzeylerinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle, araştırmamızda statin kullanan veya kullanmayan gingivitisli ve periodontitisli bireylerde DOS proinflamatuvar yanıtın göstergesi olarak IL-1 β , antiinflamatuvar sitokin olarak da IL-10'un incelenmesi ve statin grubu ilaçların inflamatuvar yanıtı ne şekilde etkilediğinin araştırılması düşünülmüştür.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, periodontitisli hastalarda Kp, HDp ve HSp grupları arasında DOS IL-10 düzeyleri açısından bir fark bulunmazken; gingivitisli hastalarda, hiperlipidemisi olup ilaç kullanan grupta IL-10 düzeyinin, sistemik olarak sağlıklı gingivitis grubuna (Kg) ve statin kullanmayan hiperlipidemili gruba kıyasla önemli derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgular statin kullanımının, gingivisteki iltihabi bulguları baskılayan IL-10 sentezini stimüle ettiğini göstermektedir. Ayrıca IL-10'nun hiperlipidemili ve gingivitisli hastalarda; lezyonun gingivisten periodontitise

dönüşüp dönüşmemesinin bir ölçüde IL-10 seviyeleri ile ilgili olabileceğini göstermektedir. Periodontal hastalıklarda; statin grubu ilaçların, IL-10 sentezini stimüle etmesi de immünmodülatör tedavi amaçlı kullanımlarının mümkün olabileceğini düşündürmektedir. Periodontitise proinflamatuvar sitokin IL-1 β ve antiinflamatuvar sitokin IL-10 düzeylerinde dengesizlik eşlik edebilmekte ve bu sitokinlerin oranı konvansiyonel periodontal tedavilerden sonra iltihap aleyhine dengeye girebilmektedir (218). Çalışmamızda gingivitisli ve periodontitisli gruplarda hiperlipidemisi olan statin kullanan gruplarda, kullanmayan gruplara kıyasla IL-1 β /IL-10 oranları anlamlı olarak düşmüştür. Bu bulgulara göre statin kullanımı periodontal tedaviye benzer biçimde sitokin dengesizliğini rehabilite edebilmekte ve inflamasyon aleyhine oranı değiştirebilmektedir.

Periodontal iltihabın bir belirleyicisi olarak kabul edilen MPO'nun immün sistemde önemli rolü olmasının yanısıra iltihaplı bölgelerde yüksek olarak bulunduğu bilinmektedir (109). Periodontal hastalıklı bölgelerde DOS'ta MPO'nun yüksek miktarda bulunması ve tedaviden sonra düşmesi bunu desteklemektedir (132). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, MPO düzeyleri ile örnekleme bölgesi SD, KAD, Pİ, Gİ ve DOS hacmi arasında, bütün gruplarda olmasa da, pozitif yönde korelasyonlar saptanmıştır. Sonuçlarımız değerlendirildiğinde, hiperlipidemili gingivitisli olan ve statin kullanan grupta DOS MPO düzeylerinin, statin kullanmayan hiperlipidemisi olan gingivitisli ve sistemik sağlıklı gingivitisli olan gruba kıyasla önemli derecede düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar statin grubu ilaçların antioksidan etkilerinin; gingivitisteki MPO düzeyini düşürerek iltihabın ve yıkımın ilerlemesini sınırlıyabileceğini düşündürmektedir.

Statin grubu ilaçlar çeşitli yollar kullanarak oksidasyonu negatif etkileyip aterojenik prosesi azaltırlar. Bu etkilerinin yanısıra, NADPH ve myeloperoksidaz gibi oksidan enzimleri inhibe ederler, katalaz, paraoksanaz gibi antioksidan enzimlerin de sentezini arttırarak anti-aterojenik potansiyellerini ortaya koyarlar (219). Periodontal hastalıklarda da statin

kullanımının nötrofillerin NADPH ve myeloperoksidaz enzimlerini baskılayarak doku yıkım potansiyellerini azaltacakları aşıkardır.

Son yıllarda, statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak, antiinflamatuvar ve immünmodölatör bazı etkilerinin olduğu belirlenmiştir. T hücrelerinin aktivasyonunu sağlayan major histokompatibilite kompleksi klas II moleküllerinin (MHC-II) ekspresyonlarının statinler tarafından inhibe olduğu gösterilmiştir (220). Bu etkiler gözönüne alındığında, bilimsel görüşlerde, statinlerin yeni “immün-süpresör moleküller” olarak tanınması ve kullanılması düşüncesi ortaya atılmıştır.

İnflamasyonun statinler ile tedavisi prensipleri monosit-endotel etkileşiminin üzerine oluşturdukları inhibitör etkenlere bağlı tutulmuştur. Bu etkenler; statinlerin Th2 hücrelerinden salgılanan IL-10, IL-4, IL-5 ve TGF- β gibi antiinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırırken; Th1 hücrelerinden sentezlenen IFN- γ , IL-12 ve IL-2 gibi proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu inhibe etmeleridir (220).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda, iltihabi periodontal hastalıkların gelişimi esnasında, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler, periodontopatojenlerin oluşturduğu enfeksiyon odakları, toll-like reseptörlerin etkileşimleri deneysel çalışmalarda ve insan çalışmalarında çok yönlü olarak tartışılmaktadır. Bunların yanısıra hiperlipidemi, periodontitis ve statin kullanımının, periodontal inflamasyonun bulgularını ne şekilde etkilediği de önemli alanlardan birisi haline gelmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, hiperlipidemi inflamatuvar sitokinleri pozitif olarak etkilemekte ancak statin tedavisi, periodontal doku yıkımında son derece etkili olan DOS IL-1 β ve MPO enziminin düzeyini inhibe etmektedir. Ayrıca antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 DOS seviyesini de anlamlı derecede arttırmaktadır. Bulgularımız, periodontitis gelişiminin engellenebilmesi ya da ilerleme hızının azaltılabilmesi için şimdiki kadar öngörülen “konağı modüle edici ajanlar” arasında statinlerin de yer alabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Bu nedenle, statinlerin, antiinflamatuvar ve immünmodölatör etkilerinin periodontal dokulardaki iltihabı arttıran ve baskılayan medyatörlerle etkileşimlerinin tam olarak belirlenebilmesi ve tedavi amaçlı kullanımları için daha ileri deneysel çalışmalara gereksinim göstermektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan statinlerin periodontal hastalıklı bireylerde, klinik parametrelere ve DOS IL-1 β , IL-10, MPO düzeylerine olan etkilerinin değerlendirildiği çalışmamızda;

- 1) Hiperlipidemisi olan hastalarda statin kullanımının kullanmayan hiperlipidemili bireylere göre, gingivitisli ve periodontitisli gruplarda Pİ, Gİ ve KAD açısından önemli bir etkisinin olmadığı gözlemlendi.
- 2) Gingivitisli hasta gruplarında Kg ile HDg grupları arasında kanama indeksleri açısından fark yokken HSg grubunun kanama indeks değeri diğerlerine göre anlamlı olarak daha düşük bulundu.
- 3) Statin kullanan periodontitisli hastalarda örnekleme bölgesi cep derinliğinin, ilaç kullanmayan hiperlipidemili bireylere ve kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü.
- 4) Statin kullanan gingivitisli hastalarda gingival indeks değerleri ilaç kullanmayan gruba fark göstermezken statin kullanımının DOS hacmini anlamlı derecede düşürdüğü belirlenmiştir. Bu sonuç, bize statin grubu ilaçların, periodontal bölgede antiinflamatuvar etkisinin yeni bir bulgusu olabileceğini göstermektedir.
- 5) Sonuçlarımıza göre hiperlipidemisi olan ve statin kullanmayan periodontitisli hastalarda IL-1 β düzeyi, hiperlipidemisi olup statin kullanan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu sonuç, statin grubu ilaçların proinflamatuvar yanıtı baskılayan ve antiinflamatuvar yanıtı arttırabilen etkilerinin olduğunu göstermektedir.
- 6) Çalışmamızın sonuçlarına göre, periodontitisli hastalarda Kp, HDp ve HSp grupları arasında DOS IL-10 düzeyleri açısından bir fark bulunmazken; gingivitisli gruplarda, hiperlipidemisi olup ilaç kullanan gingivitisli grupta (HSg) IL-10 düzeyinin, sistemik olarak sağlıklı gingivitis grubuna (Kg) ve hiperlipidemisi olup statin kullanmayan (HDg) gruplara kıyasla önemli derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgular bize

statin kullanımının, gingivisteki iltihabi süreci baskılayabilen IL-10 sentezini stimüle edebileceğini düşündürmektedir.

- 7) Gingivitisli gruplarda statin kullanan hastaların (HSg) DOS MPO düzeylerinin, statin kullanmayan hiperlipidemili bireylere (HDg) ve sistemik olarak sağlıklı kontrollere (Kg) göre önemli derecede düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonuç bize statin grubu ilaçların antioksidan etkilerinin; gingivisteki MPO düzeyini düşürerek iltihabın ve yıkımın ilerlemesini sınırlıyabileceğini düşündürmektedir.
- 8) Statin grubu ilaç kullanan hiperlipidemiklerde, diyetle kontrol edilen hiperlipidemiklere göre periodontal patogeneizde yıkımın belirteçlerinden olan IL-1 β ve MPO düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük ve antiinflamatuvar etkisi bulunan IL-10'un daha yüksek olması nedeniyle bu ilaçların konak yanıtını modüle ederek hastalığın hızını yavaşlattığı ve yıkımı durdurabileceği düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Genco, R.J. (1992). Host responses in periodontal diseases: Current concepts. *J. Periodontol* 63:338-355.
2. Kjeldsen, M., Holmstrup, P., Bendtzen, K. (1993). Marginal periodontitis and cytokines: A review of the literature. *J. Periodontol* 64:1013-1022.
3. Okada, H., Murakami, S. (1998). Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit rev Oral Biol Med* 9(3):248-266.
4. Gülmezoğlu, E., Ergüven, S. (1994). *İmmünoloji*. Hacettepe-taş kitapçılık Ltd. Şti. Ankara.
5. Gemmell E, Seymour GJ. (1993). Interleukin 1, interleukin 6 and transforming growth factor-beta production by human gingival mononuclear cells following stimulation with Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium nucleatum. *J Periodontal Res* 28 (2):122-9.
6. Seymour, G.J., Gemmel, E. (2011). Cytokines in periodontal disease: where to from here? *Acta Odontol Scand* 59:167-173.
7. Tatakis, D.N. (1993). Interleukin-1 and bone metabolism: A review, *J Periodontol* 64:416-431.
8. Borish L, Aarons A, Rumblyrt J, Cvietusa P, Negri J, Wenzel S. (1996). Interleukin-10 regulation in normal subjects and patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 97:1288-96.
9. Buchmann, R., Hasilik A., Nunn, M.E., Van Dyke, T.E., Lange, D.E. (2002). PMN responses in chronic periodontal disease: evaluation by gingival crevicular fluid enzymes and elastase-alpha-1-proteinase inhibitor complex. *J Clin Periodontol* 29 (6):563-572.
10. Arnhold J. (2004). Properties, functions and secretion of human myeloperoxidase. *Biochemistry (Mosc)* 69 (1):4-9.
11. Cao F, Smith QT. 1989 Crevicular Fluid Myeloperoxidase at Healthy and Periodontitis Sites. *J Clin Periodontol* 16 (1):17-20.
12. Çağlayan F, Yamalık N, Kılınç K, Giray B. (1994). Erişkin Periodontitisli Hastalarda Dişeti Örneklerinde Myeloperoxidase Düzeylerinin İncelenmesi. *Hacettepe Diş Hek Fak Dergisi* 4:24-27.

13. Cutler CW, Machen RL, Jotwani R, Iacopino AM. (1999). Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hiperlipidemia. *J Periodontol* 70:1313-1321.
14. Mealey BL., Moritz AJ. (2003). Hormonal influences: Effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontol 2000* 32:59-81.
15. Pizzo, G., Guiglia,R., Russo, L.L., Campisi, G. (2010). Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *Eur J Intern Med* 21:496–502.
16. Mora, S. Ridker, P.M. (2006). Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)--can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? *Am J Cardiol* 97(2A): 33A-41A.
17. Endres, M. (2006). Statins: potential new indications in inflammatory conditions. *Atheroscler Suppl* 7(1): 31-5.
18. Calabro, P., Yeh, ET. (2004). Multitasking of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor: beyond cardiovascular diseases. *Curr Atheroscler Rep* 6:36-41.
19. Cannon, CP., Braunwald, E., McCabe, C.H., Rader, D.J., Rouleau, J.L., Belder, R., Joyal, S.V., Hill, K.A., Pfeffer, M.A., Skene, A.M. (2004). Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 350:1495- 1504.
20. Nissen, S.E., Tuzcu, E.M., Schoenhagen, P., Brown, B.G., Ganz, P., Vogel, R.A., Crowe, T., Howard, G., Cooper, C.J., Brodie, B., Grines, C.L., DeMaria, A.N. REVERSAL Investigators. (2004). Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 291:1071-1080.
21. Pahan, K., Sheikh, F.G., Namboodiri, A.M., Singh, I. (1997). Lovastatin and phenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and

- cytokines in rat primary astrocytes, microglia and macrophages. *J Clin Invest* 100:2671-2679.
22. Stumpf, C., Petzi, S., Seybold, K., Wasmeyer, G., Arnold, M., Raaz, D., Yilmaz, A., Daniel, W.G And Garlachs, C.D. (2009). Atorvastatin enhances interleukin-10 levels and improves cardiac function in rats after acute myocardial infarction. *Clin Sci* 116:45–52
 23. Andreou, I., Tousoulis, D., Miliou, A., Tentolouris, C., Zisimos, K., Gounari, P., Siasos, G., Papageorgiou, N., Papadimitriou, C.A., Dimopoulos, M.A., Stefanadis, C. (2010). Effects of rosuvastatin on myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure: a randomized placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 210(1): 194-8.
 24. Goodson, J.M. (2003). Gingival crevice fluid flow. *Periodontol* 2000, 31:43-54.
 25. Fentoğlu, Ö., Koroğlu, B.K., Hiçyılmaz, H., Sert, T., Özdem, M., Sütçü, R., Tamer, M.N., Orhan, H., Ay, Z.Y., Öztürk Tonguç, M., Kırzioğlu, F.Y. (2011). Pro-inflammatory cytokine levels in association between periodontal disease and hyperlipidaemia. *J Clin Periodontol* 38 (1): 8-16.
 26. Page, R.C., Schroeder, H.E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest* 34: 235-249.
 27. Consensus report. (1996). Periodontal diseases: pathogenesis and microbial factors. *Ann Periodontol* 1:926-932.
 28. Lamster, I.B., Novak, M.J. (1992). Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 3:31-60.
 29. Armitage, G.C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 4:1-6
 30. Socransky, S.S., Haffajee, A.D. (1991). Microbial mechanisms in the pathogenesis of destructive periodontal diseases: A critical assessment. *J Periodont Res* 26:195-212.

31. Watts, T.L. (1995). Periodontal inflammation and attachment loss: a critical problem for biological studies. (Review). *Oral Dis. Dec* 1(4): 254-8
32. Wolff, L., Dahlen, G., Aepli, D. (1994). Bacteria as risk markers for periodontitis. *J Periodontol* 65:498-510.
33. Grossi, S.G., Zambon, J.J., Ho, A.W. ve diğeri. (1994). Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* 65:260-267.
34. Grossi, S.G., Genco, R.J., Mactei, E.E. ve diğeri. (1995). Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* 66:23-29
35. Ismail, A., Morrison, E., Burt, B., Caffese, R., Kavanagh, M. (1990). Natural history of periodontal disease in adults: Findings from the Tecumseh Periodontal Disease Study, 1959-1987. *J Dent Res* 69:430-435
36. Haber, J., Wattles, J., Crowley, M., Mandell, R., Joshipurak, K., Kent, R.L. (1993). Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *J Periodontol* 64:16-23
37. Bergstrom, J., Preber, H. (1994). Tobacco use a risk factor. *J Periodontol* 65:545-550.
38. Oliver, R.C., Tervonen, T. (1994). Diabetes – a risk factor for periodontitis in adults? *J Periodontol* 65:530-538
39. Michalowicz, B.S., (1994). Genetic and heritable risk factors in periodontal disease. *J Periodontol* 65:479-488
40. Loe, H., Theilade, E., Jensen, S.B. (1965). Experimental Gingivitis In Man. *J Periodontol* 36:177-87.
41. Ivanyi, L., Wilton, J.M., Lehner, T. (1972). Cell-mediated immunity in periodontal disease; cytotoxicity, migration inhibition and lymphocyte transformation studies. *Immunology* 22(1):141-5.

42. Uitto, V.J. (2003). Gingival crevice fluid-an introduction. *Periodontol 2000* 31:9-11.
43. Page, R. (1986). Gingivitis. *J Clin Periodontol* 13:345-359.
44. Payne, W.A., Page, R.C., Ogilvie, A.L., Hall, W.B. (1975). Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *J Periodontal Res* 10:51-64.
45. Gillett, I.R., Johnson, N.W., Curtis, M.A., Griffiths, G.S., Sterne, J.A., Carman, R.J., Bampton, J.L., Wilton, J.M. (1990). The role of histopathology in the diagnosis and prognosis of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 17:673-684.
46. Academy Reports. (1999). *J Periodontol* 70:457-470.
47. Listgarten, M.A. (1996). Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol* 13:418-430.
48. Nunn, M.E. (2003). Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontol 2000*, 32:11-23.
49. Jeffcoat, M.K., Reddy, M.S., (1991). Progression of probing attachment loss in adult periodontitis. *J Periodontol* 62:185-189.
50. Reddy, M.S., Jeffcoat, M.K. (1993). Periodontal disease progression. *Curr Opin Periodontol*. (Review). 52-59.
51. Costerton, J.W., Lewandowski, Z., Caldwell, D.E., Korber, D.R., Lappin-Scott, H.M. (1995). Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol* 49: 711–745.
52. Kuboniwa, M., Lamont, R.J. (2010). Subgingival biofilm formation. *Periodontol 2000* 52: 38–52.
53. Marsh, P.D., Moter, A., Devine, D.A. (2011). Dental plaque biofilms: communities, conflict and control. *Periodontol 2000* 55:16–35.
54. Baumgartner, S., Imfeld, T., Schicht, O., Rath, C., Persson, R.E., Persson, G.R. (2009). The impact of the stone age diet on gingival conditions in the absence of oral hygiene. *J Periodontol* 80:759–768.

55. Magnusson, I., Lindhe, J., Yoneyama, T., Liljenberg, B. (1984). Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *J Clin Periodontol* 11: 193–207.
56. Shchipkova, A.Y., Nagaraja, H.N., Kumar, P.S. (2010). Subgingival microbial profiles of smokers with periodontitis. *J Dent Res* 89:1247–1253.
57. Moore, W.E.C., Moore, L.V.H. (2010). The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol 2000* 5:66-77.
58. Haffajee, A.D., Socransky, S.S. (1994). Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000* 5:78-111.
59. Wilson, M., Henderson, B. (1995). Virulence factors of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* relevant to the pathogenesis of inflammatory periodontal disease. *FEMS Microbiol Rev* 17:365-379.
60. Hamada, S., Fujiwara, T., Morishima, S. ve diğerleri. (1994). Molecular and immunological characterization of the fimbriae of *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiol Immunol* 38:921-930.
61. Miyasaki, K.T. (1991). The neutrophil: mechanisms of controlling periodontal bacteria. *J Periodontol* 62:761-774.
62. Holt, S.C., Bramant, T.E. (1991). Factors in virulence expression and their role in periodontal disease pathogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med* 2:177-281.
63. Offenbacher, S. (1996). Periodontal diseases: Pathogenesis. *Ann Periodontol* 1: 821-878.
64. Birkedal-Hansen, H. (1993). Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontal Res* 28:500-510.
65. Mosmann, T.R., Sad, S. (1996). The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. (Review). *Immunol Today* 17(3):138-46.
66. Houry-Haddad, Y., Wilensky, A., Shapira, L. (2007) T-cell phenotype as a risk factor for periodontal disease. *Periodontol 2000*, 5:67-75.

67. Gemmell, E., K. Yamazaki, G.J. Seymour. (2002). Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response. *Crit Rev Oral Biol Med* 13: 17-34.
68. Pilon, M., C. Williams-Miller, D. S. (1991). Interleukin-2 levels in gingival crevicular fluid in periodontitis. *J Periodontal Res* 70: 550.
69. Fujihashi, K., Y, Kono., M, Yamamoto., J.R, McGhee., K, Beagley., W.K, Aicher et al. (1991). Interleukin production by gingival mononuclear cells isolated from adult periodontitis patients. *J Dent Res* 70:550.
70. Yamazaki, K., T, Nakajima., T, Aoyagi., K, Hara. (1994). Immunohistological analysis of memory T lymphocytes and activated B lymphocytes in tissues with periodontal disease. *J Periodontal Res* 28: 324-334.
71. Reinhardt, R. A., T. L. McDonald, R.W. Bolton, L. M. Dubois, W.B. Kaldahl. (1989). IgG subclasses in gingival crevicular fluid from active versus stable periodontal sites. *J Periodontol* 60: 44-50.
72. Nakajima, T., K, Yamazaki., M.P, Cullinan., E, Gemmell., G.J, Seymour. (1999). T-cell antigen specificity in humans following stimulation with *Porphyromonas Gingivalis*. *Arch Oral Biol* 44: 1045-1053.
73. Markus, S., K, Failing., W, Baumgartner. (2002). Increased expression of pro-inflammatory cytokines and lack of up-regulation of anti-inflammatory cytokines in early distemper CNS lesions. *J Neuroimmunol* 125: 30-41.
74. Moudgil, K.D., Choubey, D. (2011) Cytokines in autoimmunity: role in induction, regulation, and treatment. *J Interferon Cytokine Res* 31(10):695-703.
75. Santos-Rosa, M., Bienvenu, J., Whicher, J. (1999). Cytokines In "Tietz Textbook of Clinical Chemistry" Ed. by CA Burtis and ER Ashwood, 541-604, 3th ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania
76. Zinsser, H., Tamiya, T. (1926). An Experimental Analysis Of Bacterial Allergy *J Exp Med* 44(6):753-76.

77. Rich, Ar. (1930). The Demonstration That Allergic Inflammation Is Not Necessary For The Operation Of Acquired Immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 16(7):460-4
78. Eisen, A.H., Beaudry, P.H., David, M., Bacal, H.L. (1966) "Acquired" hypogammaglobulinemia. *Can Med Assoc* 94(10):498-501.
79. Kılıçaslan, Z. Dünyada ve Türkiye’de tüberküloz epidemiyolojisi ve kontrolü. Ed. Uzun Ö, Ünal S. (2002). *Güncel Bilgiler Işığında Enfeksiyon Hastalıkları*. Bilimsel Tıp, Ankara 821-834.
80. Chinen, J., Notarangelo, L.D., Shearer, W.T. (2013). Advances in basic and clinical immunology in 2012. *J Allergy Clin Immunol* 131(3):675-82.
81. Kubly, J. Immunology (1992). W.H. Freeman and Company,
82. Clemens, M.J.(1991). Cytokines, Oxford, Bios Scientific Publishers Ltd., 57-75.
83. Balkwill, F.R., Burke, F. (1989). The cytokines network. *Immunology Today* 10(9):299-304.
84. Azuma, M. (2006). Fundamental mechanisms of host immune responses to infection. *J Periodontal Res*, 41(5):361-73.
85. O’Garra, A. (1989). Interleukins and immun system 1. *Lancet* 943-947
86. O’Garra, A. (1989). Interleukins and immun system 2. *Lancet* 1003-1005
87. Gemmel, E., Seymour, G.T. (2004). Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontology* 2000 35:21-42.
88. Dinerello, C.A. (1989). Interleukin-1 and its biologically related cyokines. *Adv Immunol* 44:153-205.
89. Barksbay, H.E., Lea, S.R., Preshaw, P.M., Taylor, J.J. (2007). The expanding family of Interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin Exp Immunol* 149:217-225.
90. Nakamura, C.K., Izumi, Y., Sueda, T. (1996). Increased expression of interleukin-1 reseptors on fibroblast derived from inflamaed gingiva. *J Periodontol* 67:1267-1273.

91. Hönig, J., Rordorf-Adam, C., Sigmund, C., Wiedemann, W., Erard, F. (1989). Increased interleukin-1-beta (IL-1 β) concentration in gingival tissue from periodontitis patients. *J Periodont Res* 24:362-367.
92. Stashenko, P., Jandinski, J.J., Fujiyoshi, P., Rynar, J., Socransky, S.S. (1991). Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *J Periodontol* 62:504-509
93. Feldner, B.D, Reinhardt, R.A, Garbin, C.P, Seymour, G.J., Casey, J.H. (1994). Histological evaluation of interleukin-1 β and collagen in gingival tissue from untreated adult periodontitis. *J Periodont Res* 29:54-61.
94. Jandinski, J.J., Stashenko, P., Feder, L.S., Leung, C.C., Peros, W.J., Rayner, J.E., Deasy, M.J. (1991). Localization of interleukin-1 β in human periodontal tissue. *J Periodontol* 62:36-43.
95. McGee, J.M., Tucci, M.A., Edmundson, T.P., Serio, C.L., Jhonson, R.B. (1998). The relationship between concentrations of proinflammatory cytokines within gingiva and the adjacent sulcular depth. *J Periodontol* 69:865-871.
96. Masada, M.P., Persson, R., Kenney, J.S., Lee, S.W., Page, R.C., Allison, A.C. (1990). Measurement of interleukin-1 α and interleukin-1 β in gingival fluid: Implications for the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodont Res* 25:156-163.
97. Gamonal, J., Acevedo, A., Bascones, A., Jorge, O., Silva, A. (2000). Levels of interleukin-1 β , IL-8, IL-10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol* 71:1535-1545.
98. Goutoudi, P., Diza, E., Arvanitidou, M. (2004 Sep). Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1beta and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. *J Dent*. 32(7):511-20
99. Rawlinson, A., Dalati, M.H.N., Rahman, S., Walsh, T.F, Fairclough, A.L. (2000). Interleukin-1 and Interleukin-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 27:738-743.
100. Opal, S.M., Depalo, V.A. (2000). Antiinflammatory Cytokines. *Chest* 117(4):1162-72.

101. Lacraz, S., Nicod, L.P., Chicheportiche, R., Welgus, H.G., Dayer, J.M. (1995). IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear Phagocytes. *J Clin Invest* 96:2304-11.
102. Owens, M.J., Gallagher, C.A., Chambers, J.T. (1996). IL-10 modulates formation of osteoclasts in murine hemopoietic cultures. *J Immunol* 157:936-40.
103. Opal, S.M., Wherry, J.C., Grint, P. (1998). Interleukin-10: potential benefits and possible risks in clinical infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 27:1497–1507.
104. Van der Poll, T., De Waal Malefyt, R., Coyle, S.M. ve diğerleri. (1997). Anti-inflammatory cytokine responses during clinical sepsis and experimental endotoxemia: sequential measurements of plasma soluble interleukin (IL)-1 receptor type II, IL-10, and IL-13. *J Infect Dis*. 175:118–122.
105. Stein, S.H., Hendrix, C.L. (1996). Interleukin 10 promotes anticollagen antibody production in gingival mononuclear cells. *J Dentl Res* 75:158.
106. Gemmel, E., Seymour, G.J. (1998). Cytokine profiles of cells extracted from humans with periodontal diseases. *J Dent Res* 77:16-26
107. Bozkurt, F.Y., Yetkin Ay, Z., Berker, E., Tepe, E., Akkus, S. (2006). Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A preliminary report. *Cytokine* 35(3-4):180-185.
108. Lau, D., Baldus, S. (2006). Myeloperoxidase and its contributory role in inflammatory vascular disease. *Pharmacology& Therapeutics* 111:16-26.
109. Cao, C.F., Smith, Q.T. (1989). Crevicular fluid myeloperoxidase at healthy, gingivitis and periodontitis sites. *J Clin Periodontol* 16:17-20.
110. Dadu, R.T., Nambi, V., Ballanyne, C.M. (2012). Developing and assesing cardiovascular biomarkers. *Translational Research* 159:265-276.

111. Wei, P.F., Ho, K.Y., Ho, Y.P., Wu, Y.M., Yang, Y.H., Tsai, C.C. (2004 Oct). The investigation of glutathione peroxidase, lactoferrin, myeloperoxidase and interleukin-1beta in gingival crevicular fluid: implications for oxidative stress in human periodontal diseases. *J Periodontal Res* 39:287-93.
112. Borges, I.Jr., Moreira, E.A., Filho, D.W., de Oliveira, T.B., da Silva, M.B., Fröde, T.S. (2007). Proinflammatory and oxidative stress markers in patients with periodontal disease. *Mediators Inflamm*, 2007 :45794.
113. Newman, M.G., Takei, H.H., Bulkacz, J., Carranza, F.A. (2002). Defense mechanisms of the gingiva. Carranza's Clinical Periodontology, 9th Ed, New York, WB Saunders Company. 254-262.
114. Brill, N. (1960). Gingival conditions related to flow of tissue fluid into gingival pockets. *Acta Odontol Scand* 18:421-432.
115. Lanster, I.B. (1997). Evaluation of components at gingival crevicular fluid as diagnostic tests. *Annals of Periodontol* 2:123-137.
116. McLaughlin, W.S., Ball, D.E., Seymour, R.A., Kamali, F., White, K. (1995). The pharmacokinetics of phenytoin in gingival crevicular fluid and plasma in relation to gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 22: 942-945.
117. Haesman, P.A, Ward, A., Barrett, W., Seymour, R.A., Edwards, G. (1992). Flurbiprofen in human gingival crevicular fluid analyzed by high performance liquid chromatography. *J Periodontal Res* 25: 88-92
118. Cimasoni, G. (1983). Crevicular fluid updated. Monographs in Oral Science. 2nd Ed. Karger, İsviçre 1-121
119. Bissada, N.F., Schaffer, E.M., Haus, E. (1967). Circadian periodicity of human crevicular fluid flow. *J Periodontol* 38:36-40
120. Lindhe, J., Attsfrom, R. (1967). Gingival exudation during the menstrual cycle. *J Periodontal Res.* 2:194-198
121. Sandallı, P. (1981). Periodontoloji, İstanbul
122. Emingil, G., Çınarcık, S. (2001). Levels of leukotrien B4 in gingival crevicular fluid and gingival tissue in spesifik periodontal diseases. *J Periontol* 72:1025-1031.

123. Deinzer, R., Mössanen, B.S., Heffordh, A. (2000). Methodological considerations in the assement of gingival crevicular fluid volume. *J Clin Periodontol* 27:481-488.
124. Hatipoğlu, H. (2010). Dişeti oluşu sıvısı elde etme sürecine etki eden potansiyel faktörler. *E.Ü. Diş Hek. Fak. Derg.* 31:69-81.
125. Kayaalp, O. (2000). Hipolipidemik İlaçlar: Kayaalp O, ed. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. *Ankara, Hacettepe TAŞ Kitapçılık Ltd. Şti.* 1. cilt, 8.baskı, 567-587.
126. Malloy, M.J., Kane, J.P. (1995). Temel ve Klinik Farmakoloji. Özüner Z (Çeviren) 6. baskı, *İstanbul, Barış Kitabevi* 2, 691-709
127. Denke, M.A., Frantz, I.D. (1993). Response to a cholesterol- lowering diet: efficacy is greater in hypercholesterolemic subjects even after adjustment for regression to the mean. *Am J Med* 4: 626-631.
128. Dutstine, J.L., Haskell, W.L. (1994). Effects of exercise training on plazma lipids and lipoproteins. *Exerc Sport Sci. Rev.* 22:477-521.
129. Sacks, F.M., Pfeffer, M.A., Moye, L.A. (1996). The effect of provastatin on coronary event after myocardial infarction in patients with avarage cholesterol levels. *N. Eng J Med* 335:1001-1009.
130. O'Driscoll, G., Green, D., Taylor, R.R. (1997). Simvastatin, an HMG-CoA rdeuctase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 95:1126-1131.
131. Karpuz, H. (2004). Sık Görülen Kardiyolojik Sorunlarda Güncelleme Sempozyum Dizisi No: 40 Haziran 69-74.
132. Horiuchi, N., Maeda, T. (2006). Statins and Bone Metabolism. *Oral Diseases* 12:85-101.
133. Quist-Paulsen, P. (2010 Jul). Statins and inflammation: an update. *Curr Opin Cardiol* 25:399-405 Review.
134. Shepherd, J., Cobbe, S.M., Ford, I., Isles, C.G., Lorimer, A.R., MacFarlance, P.W. ve diğerleri. (1995). Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men hypercholesterolemia. *West of scotland coronary prevention study group. N Engl J Med* 333(20):1301-7.

135. Heart Protection Study Collaborative Group. (2002). MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360(9326):7-22.
136. Stancu, C., Sima, A. (2001). Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med* 5(4):378-87.
137. Blumenthal, R.S. (2000). Statins: Effective antiatherosclerotic therapy. *Am Heart J* 139(4):577-83.
138. Alegret, M., Silvestre, J.S. (2006). Pleiotropic effects of statins and related pharmacological experimental approaches. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 28(9):627-56.
139. Istvan, E. (2003). Statin inhibition of HMG-CoA reductase: a 3-dimensional view. *Atheroscler Suppl* 4:3-8.
140. McTaggart, F. (2003). Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atherosclerosis Suppl* 4:9-14.
141. Istvan, E.S., Deisenhofer, J. (2001). Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 292:1160-4.
142. Martin, P.D., Mitchell, P.D., Schneck, D.W. (2002). Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 54:472-7.
143. Hsiang, B., Zhu, Y., Wang, Z., Wu, Y., Sasseville, V., Yang, W.P. ve diğeri. (1999). A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP2). Identification of a liver-specific human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor transporters. *J Biol Chem* 274:37161-8.
144. Brown, C.D.A., Windass, A., Bleasby, K., Lauffart, B. (2001). Rosuvastatin is a high affinity substrate of hepatic organic anion transporter OATP-C. *Atherosclerosis Suppl* 2:88-90.
145. Shepherd, J. (2001). The statin era: in search of the ideal lipid regulating agent. *Heart* 85:259-64.

146. Warwick, M.J., Dane, A.L., Raza, A., Schneck, D.W. (2000). Single- and multiple-dose pharmacokinetics and safety of the new HMG-CoA reductase inhibitor. *Atherosclerosis* 151:39-41.
147. Jones, P., Kafonek, S., Laurora, I. ve diğerleri. (1998). Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 81: 582-7.
148. Roberts, W.C. (1997). The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol* 82: 106-7.
149. Hsu, I., Spinler, S.A., Johnson, N.E. (1995). Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* 29:743-59.
150. Angulo, P. (2002). Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 346:1121-31.
151. Cressman, M.D., Hoogwerf, B.J., Moodie, D.S., Olin, J.W. (1988). HMG-CoA reductase inhibitors: a new approach to the management of hypercholesterolemia. *Cleve Clin J Med* 55:93-100.
152. Staffa, J.A., Chang, J., Gren, L. (2002). Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 346:539-40.
153. Gotto, Jr. A.M., Jr. Farmer, J.A. (2011). Pleiotropic effects of statins; do they matter? *Current Opinion in Lipidology* 12:391-4.
154. Dupuis, J. (2011 Feb). Mechanisms of acute coronary syndromes and the potential role of statins. *Atherosclerosis Supplement* 2:9-14
155. Brown, B.G., Zho, X.Q., Sacco, D.E., Albers, J.J. (1993). Lipid lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 87: 1781-1791.
156. Brown, B.G., Hilger, L., Zho, X.Q., Poulin, D., Albers, J.J. (1995). Types of change in coronary stenosis severity and their relative importance in overall progression and regression of coronary disease: observations from the FATS Trial: Familial Atherosclerosis Treatment Study. *Ann N Y Acad Sci* 748: 407-418.

157. Huhle, G., Ablesthauser, C., Mayer, N., Weidinger, G., Harenberg, J., Heene, D.L. (1999). Reduction of platelet activity markers in type II hypercholesterolemic patients by a HMG-CoA reductase inhibitor. *Thromb Res* 95: 229-234.
158. Schror, K. (1990). Platelet reactivity and arachidonic acid metabolism in type II hyperlipoproteinaemia and its modification by cholesterol-lowering agents. *Eicosanoids* 3: 67-73.
159. Haag, M.D., Hofman, A., Koudstaal, P.J., Stricker, B.H., Breteler, M.M. (2009). Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80:13-7.
160. McCarey W., McInnes, I.B., Madhok, R. ve diğerleri. (2004). Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): double-blind, randomised, placebo controlled trial. *Lancet* 363:2015-21.
161. Corsini, A., Pazzucconi, F., Arnaboldi, L. ve diğerleri. (1998). Direct effects of statins on the vascular wall. *J Cardiovasc Pharmacol* 31: 773-8.
162. Woo, J.T., Yonezawa, T., Cha, B.Y., Teruya, T., Nagai, K. (2008). Pharmacological topics of bone metabolism: antiresorptive microbial compounds that inhibit osteoclast differentiation, function, and survival. *J Pharmacol Sci* 106:547-54.
163. Sacks, F.M., Pfeffer, M.A., Moye, L.A. ve diğerleri. (1996). For the cholesterol and recurrent events trial investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 335: 1001-9.
164. Blauw, G.J., Lagaay, A.M., Smelt, A.H.M., Westendorp, R.G.J. (1997). Stroke, statins, and cholesterol: A metaanalysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* 28: 946-50.
165. Crouse JR, I.I.I., Byington, R.P., Hoen, H.M., Furberg, C.D. (1997). Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 157: 1305-10.

166. Rikitake, Y., Kawashima, S., Takeshita, S., Yamashita, T., Azumi, H., Yasuhara, M., Nishi, H., Inoue, N., Yokoyama, M. (2001). Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-Co A reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 154:87-96.
167. Laufs, U., La Fata, V., Plutzky, J., Liao, J.K. (1998). Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation* 97:1129-1135.
168. Dulak, J., Józkwicz, A. (2005). Anti-angiogenic and anti-inflammatory effects of statins: relevance to anti-cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 5:579-94.
169. Tamai, O., Matsuoka, H., Itabe, H., Wada, Y., Kohno, K., Imaizumi, T. (1997). Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 95:76-82.
170. McFarlane, S.I., Muniyappa, R., Francisco, R., Sowers, J.R. (2002). Pleiotropic effects of statins: Lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1451-8.
171. Cunha-Cruz, J., Saver, B., Maupome, G., Hujoel, P.P. (2006). Statin use and tooth loss in chronic periodontitis patients. *J Periodontol* 77:1061-1066.
172. Lindy, O., Suomalainen, K., Makela, M., Lindy, S. (2008). Statin use is associated with fewer periodontal lesions: A retrospective study. *BMC Oral Health* 8:16.
173. Saxlin, T., Suominen-Taipale, L., Knuuttila, M., Alha, P., Ylostalo, P. (2009). Dual effect of statin medication on the periodontium. *J Clin Periodontol* 36:997-1003.
174. Fajardo, M.E., Rocha, M.L., Sanchez-Marin, F.J., Espinosa-Chavez, E.J. (2010). Effect of atorvastatin on chronic periodontitis: a randomized pilot study. *J Clin Periodontol* 37:1016-1022.
175. Mundy, G., Garrett, R., Harris, S., Chan, J., Chen, D., Rossini, G, Boyce, B., Zhao, M., Gutierrez, G., (1999). Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 286: 1946-1949.

176. Yazawa, H., Zimmermann, B., Asami, Y., Bernimoulin, J.P. (2005). Simvastatin promotes cell metabolism, proliferation and osteoblastic differentiation in human periodontal ligament cells. *J Periodontol* 76:295-302.
177. Seto, H., Ohba, H., Tokunaga, K., Hama, H., Horibe, M., Nagata, T. (2008). Topical administration of simvastatin recovers alveolar bone loss in rats. *J Periodontal Res* 43:261-267.
178. Wu, Z., Liu, C., Zang, G. (2008). The effect of simvastatin on remodelling of the alveolar bone following tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 37:170-176.
179. Ayukawa, Y., Okamura, A., Koyana, K. (2004). Simvastatin promotes osteogenesis around titanium implants. *Clin Oral Implants Res* 15:346-350.
180. Pradeep, A.V., Thorat, M.S. (2010). Clinical effect of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 81:214-222.
181. Pradeep, A.R., Rao, N.S., Bajaj, P., Kumari, M. (2013). Efficacy of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized double-masked controlled clinical trial. *J Periodontol* 84:24-31.
182. Chakrabarti, R., Englemann, E.G. (1991). Interrelationships between mevalonate metabolism and the mitogenic signaling pathway in T lymphocyte proliferation. *J. Biol Chem* 266: 12216-12222 .
183. Inoue, I., Goto, S., Mizotani, K., Awata, T., Mastunaga, T., Kawai, S., Nakajima, T., Hokari, S., Komoda, T., Katayama, S. (2000). Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: reduction of mRNA levels for interleukin-1beta, interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in primary endothelial cells. *Life Sci* 14(67):863-76.
184. Ascer, E., Bertolami, M.C., Venturinelli, M.L., Buccheri, V., Souza, J., Nicolau, J.C., Ramires, J.A., Serrano, C.V. (2004). Atorvastatin reduces

- proinflammatory markers in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 177:161-6.
185. Krysiak, R., Okopien, B. (2010). Different effects of simvastatin on ex vivo monocyte cytokine release in patients with hypercholesterolemia and impaired glucose tolerance. *Journal of Physiology and Pharmacology* 61:725-732.
186. Barsante, M.M., Roffê, E., Yokoro, C.M., Tafuri, W.L., Souza, D.G., Pinho, V., Castro, M.S., Teixeira, M.M. (2005 Jun). Anti-inflammatory and analgesic effects of atorvastatin in a rat model of adjuvant-induced arthritis. *Eur J Pharmacol* 15;516:282-9.
187. Nilsson, L., Eriksson, P., Cherfan, P., Jonasson, L. (2011). Effects of simvastatin on proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in hypercholesterolemic individuals. *Inflammation* 34:225-230.
188. Fentoğlu, O., Kirzioğlu, F.Y., Ozdem, M., Koçak, H., Sütçü, R., Sert, T. (2012). Proinflammatory cytokine levels in hyperlipidemic patients with periodontitis after periodontal treatment. *Oral Diseases*, 18:299-306
189. Stumpf, C., Petzi, S., Seybold, K., Wasmeier, G., Arnold, M., Raaz, D., Yılmaz, A., Daniel, W.G. and Garlachs, C.D. (2009). Atorvastatin enhances interleukin-10 levels and improves cardiac function in rats after acute myocardial infarction. *Clinical Science* 116:45–52.
190. Tekin, A., Sezgin, N., Katırcıbaşı, M.T., Tekin, G., Çölkesen, Y., Sezgin, A.T., Müderrisoğlu, H. (2008). Short-term effects of fluvastatin therapy on plasma interleukin-10 levels in patients with chronic heart failure. *Coron Artery Dis* 19:513-9.
191. Jian-Jun Li and Chun-Hong. (2005). Effects of 4 Weeks of Atorvastatin Administration on the Antiinflammatory Cytokine Interleukin-10 in Patients with Unstable Angina. *Clinical Chemistry* 51:1735-8.
192. Memarzadeh, M., Belperio, J., Kern, R., Maclellan, W., Horwich, T., Geffen, D. (2012). Statin Therapy Significantly Affects Inflammatory Biomarkers In Patients With Nonischemic Heart Failure. *Jacc* March 27 Volume 59, Issue 13.

193. Zhou, T., Zhou, S.H., Qi, S.S., Shen, X.Q., Zeng, G.F., Zhou, H.N. (2006). The effect of atorvastatin on serum myeloperoxidase and CRP levels in patients with acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 368:168-72.
194. Loe, H. (1967). The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol* 38:610-616.
195. Ainamo, J., Bay, I. (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 25 (4):229-235.
196. Rudin, H.J., Overdiek, H.F., and Rateitschak, K.H. (1970). Correlation between sulcus fluid rate and clinical and histological inflammation of the marginal gingiva. *Helv Odontol Acta* 14:21-26.
197. Suzuki, K., Ota, H., Sasagawa, S., Sakatani, T., Fujikura, T. (1982). Assay method for myeloperoxidase in human polymorphonuclear leucocytes. *Anal Biochem* 127:346-350.
198. Eley, B.M., Cox, S.W. (1998). Advances in periodontal diagnosis. 2. New clinical methods of diagnosis. *Br Dent J* 184:71-74.
199. Clerehugh, V., Lennon, M.A. (1986). The radiographic measurement of early periodontal bone loss and its relationship with clinical loss of attachment. *Br Dent J* 161:141-144.
200. Kurtis, B., Tuter, G., Serdar, M., Pinar, S., Demirel, I., Toyman, U. (2007). Gingival crevicular fluid prostaglandin E(2) and thiobarbituric acid reactive substance levels in smokers and non-smokers with chronic periodontitis following phase I periodontal therapy and adjunctive use of flurbiprofen. *J Periodontol* 78:104-111.
201. Emberry, G., Waddington, R. (1994). Gingival crevicular fluid: Biomarkers of periodontal tissue activity. *Adv Dent Res* 8:329-36.
202. Nakashima, K., Giannopoulou, C., Anderson, E., Roehrich, N., Brochut, P., Dubrez, B., Cimasoni, G. (1996). A longitudinal study of various crevicular fluid components as markers of periodontal disease activity. *J Clin Periodontol* 23:832-8.
203. Grassi, J., Roberge, C.J., Frobert, Y., Pradelles, P., Poubelle, P.E. (1991). Determination of IL1 alpha, IL1 beta and IL2 in biological media

- using specific enzyme immunometric assays. *Immunol Rev* 119:125-145.
204. Uitto, V.J., Overall, C.M., McCulloch, C. (2003). Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. *Periodontol 2000* 31: 77-104.
205. Armitage, G.C. (1996). Periodontal disease: diagnosis. *Ann Periodontol* 1: 37.
206. Oswal, S., Dwarakanath, C.D. (2010). Relevance of gingival crevice fluid components in assessment of periodontal disease - A critical analysis. *J Indian Soc Periodontol* 14:282-6.
207. Fentoğlu, O., Köroğlu, B.K., Kara, Y., Doğan, B., Yılmaz, G., Sütçü, R., Ay, Z.Y., Tonguç, M.Ö., Orhan, H., Tamer, M.N., Kırzioğlu, F.Y. (2011). Serum lipoprotein-associated phospholipase A2 and C-reactive protein levels in association with periodontal disease and hyperlipidemia. *J Periodontol* 82:350-9.
208. Fentoğlu, O., Oz, G., Taşdelen, P., Uskun, E., Aykaç, Y., Bozkurt, F.Y. (2009). Periodontal status in subjects with hyperlipidemia. *J Periodontol* 80:267-73.
209. Bascones, A., Noronha, S., Gomez, M., Mota, P., Gonzalez Moles, M.A., Dorrego, M.V.(2005). Tissue destruction in periodontitis bacteria or cytokines fault ?. *Quintessence International* 36:299-306.
210. Berglundh T., Donati, M., Zitzmann, N. (2007). B cells in periodontitis: friends or enemies? *Periodontol 2000* 45:51-66.
211. Delima, A.J., Oates, T., Assuma, R., Schwartz, Z., Cochran, D., Amar, S., Graves, D.T. (2001). Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis. *J Clin Periodontol* 28(3):233-40.
212. Hasturk, H., Kantarci, A., Goguet-Surmenian, E., Blackwood, A., Andry, C., Serhan, C.N., Van Dyke, T.E. (2007). Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. *J Immunol* 179(10):7021-9.
213. Rosenbaum, J.T., Angell, E., (1995). Paradoxical effects of IL-10 in endotoxin-induced uveitis. *J Immunol* 155:4090-4094.

214. Gazzinelli, R. T., Oswald, I. P., James, S. L., Sher, A. (1992). IL-10 inhibits parasite killing and nitric oxide production by IFN- γ activated macrophages. *J Immunol* 148:1792-1798.
215. Asadullah, K., Sterry, W., Trefzer, U. (2002). Cytokine Therapy in Dermatology. *Exp Dermatol* 11: 97-106.
216. Gemmell, E., Seymour, G.J.(1998). Cytokine profile of cells extracted from humans with periodontal diseases. *J Dent Res* 77:16-26.
217. Lappin, D. F., Macleod, C. P., Kerr, A., Mitchell, T, Kinane, D. F.(2001). Anti-inflammatory cytokine IL-10 and T cell cytokine profile in periodontitis granulation tissue. *Clin Exp Immunol* 123: 294-300.
218. de Lima Oliveira, A.P., de Faveri, M., Gursky, L.C., Mestnik, M.J., Feres, M., Haffajee, A.D., Socransky, S.S., Teles, R.P. (2012). Effects of periodontal therapy on GCF cytokines in generalized aggressive periodontitis subjects. *J Clin Periodontol* 39(3):295-302.
219. Davignon, J., Jacob, R.F., Mason, R.P. (2004). The antioxidant effects of statins. (Review). *Coron Artery Dis* 15(5):251-8.
220. Kwak, B., Mulhaupt, F., Myit, S., Mach, F. (2000). Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 6(12):1399-40.