



PERİODONTİTİSLİ HİPERLİPİDEMİLİ BİREYLERDE PERİODONTAL TEDAVİNİN SALYA LAKTOFERRİN SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

THE EFFECT OF PERIODONTAL TREATMENT ON SALIVARY LACTOFERRIN LEVELS IN HYPERLIPIDEMIC PATIENTS WITH PERIODONTITIS

Özlem FENTOĞLU¹, Gülin YILMAZ², Havva KOÇAK³, Recep SÜTÇÜ⁴, F. Yeşim KIRZIOĞLU⁵

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amaç periodontitisi hiperlipidemili bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavinin salya laktoferrin (sLF), seviyeleri üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada yaşları 30 ila 57 arasında değişen 52 hiperlipidemili ve yaşları 31 ila 54 arasında değişen 28 sistemik olarak sağlıklı birey (K) olmak üzere toplam 80 periodontitisi birey yer aldı. Hiperlipidemik bireyler diyet önerilen (HD) ve statin önerilen (HS) bireyler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm bireylerin plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), cep derinliği (CD), klinik ataçman seviyesi (KAS) ve sondlamada kanama varlığı yüzdesi (SK (%))' ni içeren ölçümlerden oluşan klinik periodontal parametreleri kaydedildi. Serum lipidleri ve sLF seviyeleri değerlendirildi. Bütün hastalara cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanarak, periodontal tedavinin tamamlanmasını takiben 3. ayda klinik periodontal parametreler, sLF ve serum lipidleri tekrar değerlendirildi.

Bulgular: HS grubu, HD ve K gruplarına göre artmış başlangıç SK (%) değerine sahipti. HD grubunda başlangıç sLF ile CD, KAS ve SK (%), HS grubunda başlangıç sLF ile Pİ, SK (%) ve KAS arasında önemli ilişki saptandı. Hiperlipidemili gruplarda, SK (%) ve total kolesterol/yüksek densiteli lipoprotein değerleri ile sLF seviyesi arasındaki pozitif korelasyonlar başlangıçta anlamlı iken ($p<0.05$), 3. ayda sLF ile klinik periodontal ve serum lipid parametreleri arasında önemli korelasyon gözlenmedi.

Sonuç: Periodontal tedavi hiperlipidemili bireylerde periodontal inflamasyonun azaltılması ile ilişkili olarak sLF seviyelerinde ve aterosjenik lipid profilinde azalmalara neden olmuştur. Antimikrobiyal ve lipid metabolizmasını düzenleyici bir enzim olarak LF'nin periodontal hastalık ve hiperlipidemi ilişkisindeki rolünü değerlendirmeye yönelik olarak daha geniş popülasyonlarda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Periodontitis, Hiperlipidemi, Salya Laktoferrin

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to evaluate the effect of non-surgical periodontal treatment on salivary lactoferrin (sLF) levels in hyperlipidemic patients with periodontitis.

Material and Method: There were 52 patients with hyperlipidemia aged 30-57 and 28 systemically healthy controls (C) aged 31-54, totally 80 subjects with periodontitis in this study. Hyperlipidemic subjects were divided into two groups as suggested diet (HD) and prescribed statin (HS). The periodontal parameters, including plaque index (PI), gingival index (GI), probing pocket (PPD) depth, percentage of bleeding on probing (BOP (%)), and clinical attachment level (CAL) were recorded. Serum lipids and sLF levels were evaluated. Clinical periodontal parameters, sLF and serum lipids were reevaluated in all subjects at three months after the completion of the non-surgical periodontal treatment.

Results: HS group had a higher value of baseline BOP (%) when compared to C and HD groups. Whereas in HD group there were significant correlations among baseline sLF, CD, CAL and BOP (%), in HS group there were significant correlations among baseline sLF, PI, BOP (%) and CAL. In hyperlipidemic groups, positive correlations between sLF, BOP (%) and total cholesterol/high density lipoprotein at baseline ($p<0.05$), while at the third month there were not significant correlations between sLF, clinical periodontal and serum lipid parameters.

Conclusion: The periodontal treatment led to decreases in sLF and atherogenic lipid profile in hyperlipidemic patients. Further longitudinal studies in larger populations are needed to clarify the role of the LF in the association between periodontal disease and hyperlipidemia.

Key words: Periodontitis; Hyperlipidemia; Salivary Lactoferrin

1. Yard. Doç. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE
2. Araş. Gör. Dt., Süleyman Demirel Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE
3. Araş. Gör. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE
4. Doç. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE
5. Prof. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

GİRİŞ

Periodontitis spesifik Gram (-) bakterilerin neden olduğu, periodontal ligament ve alveoler kemik kaybıyla karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Gingival inflamasyonun başlamasında ve periodontal doku yıkımında esas etiyolojik faktör bakteriyel biofilm olmakla birlikte, periodontitisin patojenik bakterilere karşı meydana gelen lokal ya da sistemik konak cevabında bir dengesizlik sonucu geliştiği düşünülmektedir.¹

Laktoferrin (LF), transferrin ailesine ait demir bağlayan bir glikoproteindir ve inflamasyona bağlı olarak nötrofillerin spesifik granüllerinden ve mukozal epitelden salgılanır. Yapılan çalışmalarda LF'nin salya, gözyaşı gibi biyolojik sıvılarda ve epitel yüzeyinde antimikrobiyal rol oynadığı, mikroorganizmaların proliferasyonunu ve adezyonunu sınırlandırarak veya direkt olarak mikroorganizmaları öldürerek aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.²⁻⁴

Yapılan çalışmalarda gingivitisli veya periodontitisli bireylerde periodontal sağlıklı bireylere kıyasla dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve salya (s) LF (sLF) düzeylerinin daha yüksek olduğu ve periodontal tedaviyi takiben azaldığı tespit edilmiştir.^{5,6} Enflamasyona bağlı olarak nötrofillerden salınan LF'nin periodontopatojenik bakterilere karşı konak savunmasında etkin rol oynadığı ve periodontal hastalık için iyi bir belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır.⁷

Antimikrobiyal etkilerinin yanı sıra, LF'nin plazma lipid konsantrasyonu üzerine yararlı etkilerinin olduğu tespit edilmiştir. Kemirgenlerde LF verilmesini takiben yüksek densiteli lipoprotein (HDL) konsantrasyonu artarken, hepatik kolesterol

konsantrasyonu azalmıştır.^{8,9} Ayrıca LF direkt olarak modifiye düşük densiteli lipoprotein (LDL) ile etkileşime girmekte ve böylece LDL'nin radikal temizleyici reseptörü ile etkileşimini engellemektedir.^{10,11} Bu bulgulara göre LF lipid birikiminin kontrolünde oldukça önemli bir parametre olarak dikkat çekmektedir.⁹

Son yıllardaki çalışmalar periodontal hastalık ve hiperlipidemi ilişkisine odaklanmakla birlikte,^{12,13} periodontal hastalık ve hiperlipidemi ilişkisindeki mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Periodontal hastalık ve hiperlipidemi ilişkisinde rol oynayabilecek mekanizmalara yönelik ilk klinik çalışmalar, ekibimiz tarafından yürütülmüş ve bu iki hastalık ilişkisinde lipoprotein ilişkili inflamatuvar medyatörlerin (lipoprotein ilişkili fosfolipaz A₂ ve C-reaktif protein gibi)^{14,15} ve pro-inflamatuvar sitokinlerin¹⁶ rolü vurgulanmıştır. Literatürde periodontitisli hiperlipidemili bireylerde sLF seviyelerinin ve periodontal tedavinin sLF seviyeleri üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada amaç, periodontitisli hiperlipidemili bireylerde sLF seviyelerinin ve cerrahi olmayan periodontal tedavinin sLF seviyeleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Süleyman Demirel Üniversitesi (S. D. Ü) Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (No: 5890, Tarih: 21.12.2006). Çalışma öncesi bütün bireylere çalışmamızın amacı ve yapılacak işlemler hakkında ayrıntılı bilgi verilerek her bireyin bilgilendirilmiş onamı alınmıştır.

Bireylerin seçimi

Çalışmaya S.D.Ü Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Periodontitisli Hiperlipidemili Bireylerde Periodontal Tedavi



Dalı ve/veya S.D.Ü Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran, sigara kullanmayan, en az 18 doğal dişe sahip, hiperlipidemili ve periodontitisli bireyler dahil edildi. Tıp Fakültesi Hastanesi ve/veya Diş Hekimliği Fakültesine başvuran sistemik sağlıklı ve hiperlipidemili bireylerin sistemik durumları, sadece hastadan alınan tıbbi anamnezlere bakılmaksızın, S.D.Ü Tıp Fakültesi Hastanesi'nde biyokimyasal analizleri takiben aynı hekim tarafından belirlendi. Lipid metabolizmasını etkileyecek herhangi bir sistemik hastalığı (bozulmuş glikoz toleransı, diyabet, tiroid hastalığı, kronik böbrek hastalığı, nefrotik sendrom vb.) bulunanlar, bir aydan fazla zamandır herhangi bir lipid düşürücü ajan kullananlar, hormon replasman tedavisi görenler, familial hiperlipidemisi olan bireyler, son üç ay içinde antibiyotik kullanmış olan, son 6 ay içinde periodontal tedavi görmüş olan bireyler, hamileler, sigara içenler ve eski sigara içiciler araştırmaya dahil edilmedi.

Çalışma Grupları

Hiperlipidemi grubu aynı endokrin hekim tarafından diyet önerilen (HD) ve statin türevi anti-lipidemik önerilen (HS) bireyler olarak iki gruba ayrıldı. Hiperlipidemi kriteri olarak HDL seviyesi 40 mg/dl' nin altı, LDL seviyesi 130 mg/dl' nin ve trigliserid (TG) seviyesi 200 mg/dl' nin üzeri değerler esas alındı. LDL seviyesi 160 mg/dl' nin üzerinde olan bireyler HS grubunu oluştururken, LDL seviyesi 160 mg/dl' nin altında olan bireyler HD grubunu oluşturdu. Hiperlipidemili bireylere çalışmanın başlangıcında aynı hekim tarafından lipid düşürücü diyet, fiziksel egzersiz (HD ve HS gruplarına) ve atorvastatin (10-20 mg' lik dozlarda) (HS grubuna)

içeren anti-lipidemik tedavi önerildi. Sistemik olarak sağlıklı grup, HDL seviyesi 40 mg/dl' nin üzeri, LDL seviyesi 130 mg/dl' nin ve TG seviyesi 200 mg/dl' nin altında olan bireylerden seçildi. Ayrıca tüm bireylerin ağırlık (kg) ve boy (m) ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m^2) belirlendi. Bireylere kilo verme gibi ilave bir program uygulanmayarak, vücut kompozisyon değişiklikleri VKİ değerlendirilerek takip edildi.

Periodontal parametreler ve periodontal tedavi

Çalışmanın başlangıcında tüm bireylerin gingival indeks (Gİ),¹⁷ plak indeksi (Pİ),¹⁸ cep derinliği (CD), sondlamada kanama yüzdesi (SK-%) ve klinik ataçman seviyesi (KAS) ölçümleri kaydedildi. Ölçümler her bir dişin mezio-bukkal, mid-bukkal disto-bukkal, mezio-lingual, mid-lingual ve disto-lingual bölgelerinden olmak üzere altı noktadan Williams periodontal sondu (Hu Friedy, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak, aynı hekim tarafından yapıldı.

Klinik periodontal ölçümler ve oral pantomografileri takiben kronik periodontitis tanısı (en az dört bölgede 5 mm veya daha fazla cep derinliği ve 2 mm veya daha fazla ataçman kaybı olan)¹⁹ konulan bireyler çalışmaya dahil edildi.

Bütün bireylere supragingival dıştaşı temizliği, polisaj işlemi ve oral hijyen eğitimini içeren başlangıç periodontal tedavi uygulanarak subgingival dıştaşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltmesi işlemleri yapıldı. Subgingival debridmanı takiben, 1. ayda klinik periodontal parametreler tekrar kaydedilerek, bireylerin ileri periodontal cerrahi gereksinimleri belirlendi Bütün klinik periodontal parametreler, serum lipid ve sLF seviyeleri periodontal tedavinin

Periodontitisli Hiperlipidemili Bireylerde
Periodontal Tedavi



tamamlanmasını takiben 3. ayda tekrar değerlendirildi.

Metabolik parametreler

Venöz kan örnekleri, TG, total kolesterol (TK), LDL, HDL ve çok düşük densiteli lipoprotein (VLDL) ölçümleri için 12 saatlik açlık sonrası elde edildi.

Salya toplanması

Tüm hastalardan, başlangıçta (periodontal tedavi öncesinde) ve periodontal tedavinin tamamlanmasını takiben 3. ayda salya örnekleri alındı. Salya örnekleri hasta yemek yedikten en erken 1 saat sonra, koltukta dik oturur pozisyonda, başı steril bir petri kutusunun içerisine eğilerek, burnundan nefes alması ve ağzını açık bırakması istenerek toplandı ve 10 dakikalık uyarılmamış salya örnekleri elde edildi. Salya hacmi steril enjektör ile ölçülerek mL cinsinden kaydedildi. Eppendorflara alınan salya örnekleri analiz edilene kadar -80 °C' de saklandı.

Biyokimyasal çalışmalar

Salya örneklerinde, LF seviyeleri ELISA kiti (AIDA GmbH, Germany) ile değerlendirildi. Serum lipid profili S.D.Ü. Klinik Biyokimya Laboratuvarında rutin enzimatik yöntemle değerlendirildi.

İstatistiksel analizler

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS Windows (11.0) programı kullanılarak yapıldı. Data dağılımı Kolmogorov-Smirnow testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü ANOVA ve t-test' leri kullanıldı. Kruskal-Wallis testi kullanılarak gruplar arasında farklılık gösteren parametreler tespit edildi. Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar arasındaki farklılıklar belirlendi. sLF, klinik periodontal parametreler ve serum lipid parametreleri arasındaki korelasyonlar Spearman

korelasyon analizi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada yaşları 30 ila 57 arasında değişen 52 hiperlipidemili ve yaşları 31 ila 54 arasında değişen 28 sistemik olarak sağlıklı birey olmak üzere toplam 80 periodontitisli birey yer aldı. Bütün hastalar doktor tavsiyelerine uyarak çalışma periyodunu tamamladılar. Çalışma grupları, gruplara ve çalışma periyodlarına göre birey dağılımları ve grupların demografik özellikleri Tablo 1' de görülmektedir. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$). HD ve HS grupları başlangıçta ve 3. ayda K grubuna göre artmış VKİ değerlerine sahipti (sırası ile $p < 0.05$ ve $p < 0.01$). HS grubunda toplam 5 birey yaklaşık bir aydır 10 veya 20 mg' lık dozlarda atorvastatin kullanmakta idi. HD ve HS gruplarında ikişer birey ise hipertansif olup, anti-hipertansif ajan kullanmakta idi.

Tablo 1. Çalışma gruplarının karakteristik özellikleri

Gruplar	Başlangıç				3. ay			
	K	HD	HS	p	C	HD	HS	p
Yaş	43.57±6.53	43.94±8.39	46.60±7.82		43.57±6.53	43.94±8.39	46.60±7.82	
Kadın/Erkek (%)	50/50	55.20/44.8	43.5/56.5		50/50	55.20/44.8	43.5/56.5	
VKİ	24.90	28.65	28.77	0.003*	25.40	28.50	29.57	0.016†
				0.000†				0.001§
Hipertansiyon	0	2	2		0	2	2	

Başlangıçta *HD ve K, † HS ve K grupları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık

3. ayda ‡ HD ve K, § HS ve K grupları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık

K: Sistemik sağlıklı kontrol grubu, HD; diyet önerilen hiperlipidemik grup, HS; statin önerilen hiperlipidemik grup, VKİ; vücut kitle indeksi.

Periodontitisli Hiperlipidemili Bireylerde
Periodontal Tedavi

Tablo 2. Başlangıç ve 3. aya ait klinik periodontal parametreler ((median, minimum-maximum))

	K (n = 28)			HD (n = 29)			HS (n = 23)		
	<u>Başlangıç</u>	<u>3. ay</u>	<u>Başlangıç/3. ay</u>	<u>Başlangıç</u>	<u>3. ay</u>	<u>Başlangıç/3. ay</u>	<u>Başlangıç</u>	<u>3. ay</u>	<u>Başlangıç/3. ay</u>
Pİ	2.07 (0.68-3.00)	0.35 (0.12-1.20)	0.000***	1.17 (0.30-2.89)	0.40 (0.13-2.45)	0.002**	1.38 (0.58-2.84)	0.40 (0.16-1.58)	0.000***
Gİ	1.12 (0.35-2.58)	0.23 (0.05-0.75)	0.000***	0.91 (0.33-2.21)	0.22 (0.08-1.20)	0.000***	1.00 (0.35-2.00)	0.27 (0.15-1.19)	0.001**
CD (mm)	2.74 (1.10-4.07)	2.38 (1.96-3.50)	0.015*	3.07 (1.16-7.13)	2.31 (1.82-3.83)	0.049*	2.92 (1.77- 3.87)	2.30 (1.84-2.67)	0.000***
SK (%)	50.02 (8.38-100)	45.00 (0.23-100)	0.000***	52.18 (3.44-100)	16.21 (6.25-54.00)	0.000***	91.50 (0.60-100)	15.60 (5.79-32.69)	0.001**
KAS (mm)	3.17 (1.16-7.13)	3.08 (2.06-5.60)	0.263	3.15 (1.25-4.38)	3.05 (1.94-4.05)	0.758	3.34 (1.21-4.89)	2.92 (1.93-4.95)	0.085

*p<0.05, **p< 0.01, ***p<0.001, K;kontrol, HD;diyet önerilen hiperlipidemili, HS; statin önerilen hiperlipidemili, Pİ; plak indeksi, Gİ;gingival indeks, CD; cep derinliği,SK; sondlamada kanama, KAS; klinik ataçman seviyesi.

Tablo 3. Başlangıç ve 3. aya ait serum lipid ve salya parametreleri ((median, minimum-maximum))

	K (n = 28)			HD (n = 29)			HS (n = 23)		
	<u>Başlangıç</u>	<u>3. ay</u>	<u>Başlangıç/3. Ay - p</u>	<u>Başlangıç</u>	<u>3. ay</u>	<u>Başlangıç/3. Ay - p</u>	<u>Başlangıç</u>	<u>3. ay</u>	<u>Başlangıç/3. Ay - p</u>
sLF	10.34 (3.32-40.94)	8.15 (2.86-18.98)	0.131	10.70 (3.95-37.54)	7.17 (2.03-22.84)	0.020	9.74 (1.71-86.95)	8.85 (2.28-47.20)	0.514
TK/ HDL	3.51 (2.08-4.74)	3.87 (2.25-5.87)		5.25 (3.15-7.45)	5.11 (2.20-7.25)		4.65 (2.96-9.00)	4.69 (2.69-8.51)	
TK (mg/dl)	164.00 (92.00-200.00)	176.00 (137.00-208.00)		220.50 (129.00-273.00)	214.50 (143.00-269.00)		219.00 (143.00-347.0)	205.50 (133.0-298)	
LDL (mg/dl)	96.50 (31.80-124.40)	98.60 (27.70-148.20)		150.00 (59.00-192.80)	138.20 (62.00-193.00)		146.90 (78.60-216.00)	130.10 (64.00-202.40)	
HDL (mg/dl)	48.00 (33.00-71.00)	45.00 (30.00-61.00)		43.00 (31.00-62.00)	43.00 (28.00-65.00)		45.00 (29.00-68.00)	46.00 (35.00-77.00)	
VLDL (mg/dl)	17.40 (8.00-43.20)	23.20 (10.50-41.00)		25.00 (10.20-74.00)	30.80 (11.00-77.00)		23.30 (9.00-147.00)	39.20 (14.80-112.60)	
TG (mg/dl)	86.00 (40.00-206.00)	99.00 (45.00-207.00)		125.00 (51.00-365.00)	154.50 (54.00-287.00)		119.00 (45.00-686.00)	157.50 (71.00-303.0)	

K; kontrol, HD; diyet önerilen hiperlipidemili, HS; statin önerilen hiperlipidemili, sLF; salya laktoferrin, TK; total kolesterol, LDL; düşük densiteli lipoprotein, HDL; yüksek densiteli lipoprotein, VLDL; çok düşük densiteli lipoprotein, TG; trigliserid.

Tablo 4. Klinik periodontal, salya ve serum parametrelerinin başlangıç ve 3. aydaki istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları

Gruplar	Çalışma Periyotları	Mann Whitney U p	
SK (%)	HS-K	Başlangıç	0.000
	HS-HD	Başlangıç	0.000
	HD-K	3. ay	0.007
TK/HDL	HD-K	Başlangıç	0.000
	HS-K	Başlangıç	0.001
	HD-K	3. ay	0.000
TK (mg/dl)	HD-K	Başlangıç	0.000
	HS-K	Başlangıç	0.000
	HD-K	3. ay	0.000
	HS-K	3. ay	0.001
LDL (mg/dl)	HD-K	Başlangıç	0.000
	HS-K	Başlangıç	0.000
	HD-K	3. ay	0.001
	HS-K	3. ay	0.008
VLDL (mg/dl)	HD-K	Başlangıç	0.003
	HS-K	Başlangıç	0.002
	HS-K	3. ay	0.006
TG (mg/dl)	HD-K	Başlangıç	0.003
	HS-K	Başlangıç	0.004
	HS-K	3. ay	0.007

K; kontrol, HD; diyet önerilen hiperlipidemili, HS; statin önerilen hiperlipidemili, SK; sonlamada kanama, LF; laktoferrin, TK; total kolesterol, LDL; düşük densiteli lipoprotein, HDL; yüksek densiteli lipoprotein, VLDL; çok düşük densiteli lipoprotein, TG; trigliserid.

Çalışma gruplarının başlangıç ve 3. ay klinik periodontal parametrelerinin medyan değerleri Tablo 2' de, serum lipid ve sLF seviyelerinin medyan değerleri Tablo 3' de sunuldu. Periodontal tedaviyi takiben 3. ayda, K, HD ve HS grupları başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmış Pİ, Gİ, CD ve SK (%) değerleri gösterdiler (Tablo 2). Grup içi değerlendirmelerde 3. ay salya hacmi başlangıca göre değişmedi ($p>0.05$). HD grubunda sLF seviyesinde 3. ayda başlangıca göre gözlenen azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$) (Tablo 3). Klinik

periodontal, salya ve serum parametrelerinin başlangıç ve 3. aydaki gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları Tablo 4' de sunuldu. HS grubu, HD ve K gruplarına göre artmış başlangıç SK (%) değerine sahipti ($p<0.001$) (Tablo 4).

Tablo 5. Sistemik tanyaya göre oluşturulan gruplarda klinik periodontal parametreler ile salya parametreleri ve serum lipidleri arasındaki anlamlı korelasyonlar

GRUPLAR	K (n=28)		HD (n=29)		HS (n=23)	
	Başlangıç		Başlangıç		Başlangıç	
	rho	p	rho	p	rho	p
Pİ-sLF					0.323*	0.014
CD-sLF			0.327**	0.009		
KAS-sLF			0.275*	0.029	0.432**	0.002
SK (%) -sLF			0.279*	0.035	0.369**	0.005
SK (%) -TK/HDL			0.581*	0.021	0.448*	0.032
TK/HDL-sLF			0.240*	0.049	0.280*	0.032

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, K; kontrol, HD; diyet önerilen hiperlipidemili, HS; statin önerilen hiperlipidemili, Pİ; plak indeksi, CD; cep derinliği, KAS; klinik ataçman seviyesi, SK; sonlamada kanama, sLF; salya laktoferrin, TK; total kolesterol, HDL; yüksek densiteli lipoprotein.

Tablo 5 sistemik tanyaya göre oluşturulan gruplarda klinik periodontal parametreler ile salya parametreleri ve serum lipidleri arasındaki anlamlı korelasyonları göstermektedir. HD grubunda başlangıç sLF ile CD, KAS ve SK (%), HS grubunda başlangıç sLF ile Pİ, KAS ve SK (%), arasında önemli ilişki saptandı. Hiperlipidemili gruplarda, SK (%) ve TK/HDL değerleri ile sLF seviyesi arasındaki pozitif korelasyonlar başlangıçta anlamlı iken ($p<0.05$), 3. ayda sLF ile klinik periodontal ve serum lipid parametreleri arasında önemli korelasyon gözlenmedi ($p>0.05$).

Periodontitisli Hiperlipidemili Bireylerde Periodontal Tedavi

TARTIŞMA

Periodontal hastalık ve hiperlipidemi ilişkisi periodontal literatürde tartışılmakla birlikte, bu ilişkinin olası mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Kardiovasküler hastalık için risk teşkil edebilecek faktörlerin (diyabet, sigara, cinsiyet, inflamasyon, oksidatif stres v.b) periodontal hastalık için de risk oluşturabilmesi, bozulmuş lipid metabolizması ile ilişkili olarak hiperlipidemi ve periodontal hastalık ilişkisinin çift yönlü olabileceği hipotezini destekler görünmektedir.²⁰ Bu çalışma, periodontal hastalık ve hiperlipidemi ilişkisinde antimikrobiyal ve lipid metabolizmasını düzenleyici etkileri ile bilinen LF seviyelerini değerlendiren ilk çalışmadır.

Çalışma popülasyonumuz, bireylerin kendilerinden alınan tıbbi anamnezlere göre değil, ayrıntılı tıbbi kontrolden geçirilerek, kesin olarak 'hiperlipidemi' ya da 'sistemik olarak sağlıklı' tanısı almış bireylerden oluşturulmuştur. Çalışma gruplarımızın genel olarak orta ve/veya hafif şiddetli periodontitisli bireylerden oluşması yanı sıra, sistemik ve periodontal hastalıklar için de diagnostik olması²¹ ve non-invazif olarak elde edilebilmesi nedeniyle LF seviyelerinin salyada değerlendirilmesinin uygun olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bireysel ve çalışma periyodları ile ilişkili farklılıkların sonuçlarımızı etkileyebileceği düşünülerek klinik periodontal, serum ve salya parametreleri periodontal tedaviyi takiben 3. ayda tekrar değerlendirilmiş ve böylece hiperlipideminin metabolik kontrolü için öngörülen periyod dikkate alınmıştır. Lipid metabolizması ve periodontal hastalık için risk teşkil edebilecek faktörlerin sıkı

çalışma dışı bırakma kriterleri kullanılarak elimine edilmesi ve çalışma gruplarımızın aynı zamanda periodontal tanıya göre oluşturulmasının çalışma sonuçlarımızın daha objektif olarak yorumlanabilmesine katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Naito, ateroskleroz riskini belirlemede sadece lipid düzeylerini belirlemek yerine, lipoproteinlerin ve bunların bazı kombine edilmiş oranlarının (TK/HDL, LDL/TK, LDL/HDL) kullanılmasının ve bu oranların artmış bulunmasının koroner arter hastalık şiddeti ve yaygınlığı ile daha güçlü bir istatistiksel bağlantıyı ifade ettiğini bildirmektedir.²²

Çalışmamızda, HD grubunda periodontal tedaviyi takiben istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte TK/HDL oranında azalma gözlenmiştir. Bu sonuçlar, orta metabolik kontrollü hiperkolesterolemili bireylerde periodontal tedavinin hiperlipideminin metabolik kontrolü üzerine etkilerini değerlendiren Oz ve ark.²³ ve Duan ve ark.²⁴'nın çalışma sonuçları ile desteklenmektedir. HS grubunda aterojenik lipid profilini oluşturan serum TK ve LDL seviyelerinde periodontal tedaviyi takiben 3. ayda gözlenen azalmalar da statin önerilen hiperlipidemili bireylerde periodontal tedavinin özellikle TK ve LDL seviyeleri üzerine etkili olduğunu ilk olarak rapor eden önceki çalışma sonuçlarımız ile benzerlik göstermektedir.¹⁴

Çalışmamızda SK (%), HS grubunda HD ve K gruplarına göre önemli artış göstermiştir. Bu bulgu, periodontitis ve hiperlipideminin inflamatuvar komponentleri dikkate alındığında, lipid metabolizmasındaki bozulma şiddetinin periodontitis ile ilişkilendirileceği şeklinde yorumlanabilir.

Sonuçlarımıza göre, periodontal tedaviyi takiben tüm gruplarda sLF seviyelerinde bir azalma

Periodontitisli Hiperlipidemili Bireylerde
Periodontal Tedavi



görüldükçe, özellikle HD grubunda periodontal tedaviyi takiben 3. ayda başlangıca göre gözlenen azalma dikkat çekicidir. Jentsch ve ark.⁵ ve Ozdemir ve ark.⁶ periodontitisli bireylerde periodontal sağlıklı bireylere göre sLF seviyelerinde artış gözlendiğini ve periodontal tedaviyi takiben sLF düzeylerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Periodontitiste gözlemlenen LF artışının inflamasyon ile ilişkili inflamatuvar hücre infiltrasyonundan dolayı ortaya çıktığı düşünülmektedir.⁷ LF miktarı ile DOS nötrofil sayısı arasında güçlü korelasyon rapor edilmekle birlikte, LF seviyesi ile klinik periodontal indeksler arasındaki ilişkinin daha güçlü olduğu da belirtilmektedir.^{25,26} Çalışmanın başlangıcında ve 3. ayda kontrol grubunda sLF seviyeleri ile klinik periodontal parametreler arasında anlamlı korelasyon gözlenmezken, HD grubunda başlangıç sLF ile CD, SK(%) ve KAS seviyeleri arasında, HS grubunda ise başlangıç sLF ile Pİ, SK(%) ve KAS seviyeleri arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir. Periodontal tedaviyi takiben 3. ayda hiperlipidemili gruplarımızda da sLF ile klinik periodontal parametreler arasında ilişki saptanmamıştır.

Literatürde hiperlipidemili bireylerde sLF seviyelerinin ve periodontal tedavinin sLF seviyeleri üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Sonuçlarımıza göre, sLF seviyeleri başlangıçta gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Ancak HS grubunda K ve HD gruplarına oranla daha azdır. Bu bulgular LF'nin plazma lipid konsantrasyonu üzerine yararlı etkilerini gösteren literatür ile desteklenmektedir. LF konsantrasyonunun obez bireylerde, artmış bel-kalça oranında ve değişmiş glikoz konsantrasyonu varlığında önemli oranda

azaldığı tespit edilmiştir.²⁷ Ayrıca dolaşımdaki LF konsantrasyonu ve LF gen polimorfizmi plazma lipid profili ile de ilişkili bulunmuştur.²⁷ Şiddetli obez bireylerde dolaşımdaki LF konsantrasyonunun yağla indüklenmiş inflamasyonla ve oksidatif stresle negatif yönde ilişkili olduğu gözlenmiştir.²⁸ Hayvanlarda yapılan bir başka çalışmada da oral LF uygulamasının lipopolisakkaritle indüklenmiş lipid metabolizması değişikliğini inhibe ettiği tespit edilmiştir.²⁹ Ayrıca çalışmamızda HS grubunda başlangıç SK (%) değerinde HD ve K gruplarına oranla gözlenen önemli artışlar ve hiperlipidemili gruplarda başlangıç sLF ile TK/HDL ve SK (%) arasında görülen anlamlı korelasyonlar hiperlipideminin metabolik kontrolünün yanı sıra inflamatuvar komponentlerinin de sLF ile ilişkili periodontal inflamasyonda rolü olabileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamızda HD ve HS gruplarında periodontal tedavi öncesinde klinik periodontal parametreler ile sLF seviyeleri arasındaki korelasyonlar periodontal tedavi sonrasında görülmemiştir. Bu bağlamda anti-lipidemik tedavinin serum lipid profili ve sLF üzerine etkilerinin yanısıra, periodontal hastalıklar üzerine olan etkileri de dikkate alınmalıdır. Diyet, fiziksel egzersiz gibi yaşam biçimi özelliklerine sahip bireylerde periodontal hastalıkların daha az görülmesi³⁰ ve anti-inflamatuvar özelliklere sahip olan statin grubu anti-lipidemik ajanların periodontal dokular üzerine olan etkileri^{31,32} periodontal hastalık ve hiperlipidemi arasındaki sebep-sonuç ilişkisini destekler görünmektedir.^{12,14,20} Sonuç olarak cerrahi olmayan periodontal tedavi hiperlipidemili bireylerde inflamasyonun azaltılması ile ilişkili olarak sLF seviyelerinde ve aterojenik lipid profilinde azalmalara neden olmuştur. Periodontal tedavinin yanısıra, diyet,

Periodontitisli Hiperlipidemili Bireylerde
Periodontal Tedavi



fiziksel egzersiz, statin kullanımı gibi anti-lipidemik tedavi yaklaşımlarının da bu sonuçlara etkisi göz önüne alınmalıdır. Antimikrobiyal ve lipid metabolizmasını düzenleyici bir enzim olarak LF'nin periodontal hastalık ve hiperlipidemi ilişkisindeki rolünü değerlendirmeye yönelik olarak daha geniş popülasyonlarda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

TEŞEKKÜR

Çalışmamızı 107S056 SBAG-3583 nolu proje ile destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Grubu'na (TÜBİTAK) finansal desteklerinden dolayı teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

1. Madianos PN, Bobetsis YA, Kinane DF. Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *J Clin Periodontol* 2005;32 Suppl 6:57-71.

2. Valenti P, Antonini G. Lactoferrin: an important host defence against microbial and viral attack. *Cell Mol Life Sci* 2005;62(22):2576-87.

3. Legrand D, Pierce A, Ellass E, Carpentier M, Mariller C, Mazurier J. Lactoferrin structure and functions. *Adv Exp Med Biol* 2008;606:163-94.

4. Puddu P, Latorre D, Valenti P, Gessani S. Immunoregulatory role of lactoferrin-lipoplysaccharide interactions. *Biometals* 2010;23(3):387-97.

5. Jentsch H, Sievert Y, Gocke R. Lactoferrin and other markers from gingival crevicular fluid and saliva before and after periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 2004;31(7):511-4.

6. Ozdemir B, Ozcan G, Karaduman B, Teoman AI, Ayhan E, Ozer N, Us D. Lactoferrin in Gingival Crevicular Fluid and Peripheral Blood during

Experimental Gingivitis. *Eur J Dent* 2009;3(1):16-23.

7. Wakabayashi H, Kondo I, Kobayashi T, Yamauchi K, Toida T, Iwatsuki K, Yoshie H. Periodontitis, periodontopathic bacteria and lactoferrin. *Biometals* 2010;23(3):419-24.

8. Crawford SE, Borensztajn J. Plasma clearance and liver uptake of chylomicron remnants generated by hepatic lipase lipolysis: evidence for a lactoferrin-sensitive and apolipoprotein E-independent pathway. *J Lipid Res* 1999;40(5):797-805.

9. Takeuchi T, Shimizu H, Ando K, Harada E. Bovine lactoferrin reduces plasma triacylglycerol and NEFA accompanied by decreased hepatic cholesterol and triacylglycerol contents in rodents. *Br J Nutr* 2004;91(4):533-8.

10. Kajikawa M, Ohta T, Takase M, Kawase K, Shimamura S, Matsuda I. Lactoferrin inhibits cholesterol accumulation in macrophages mediated by acetylated or oxidized low-density lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 1994;1213(1):82-90.

11. Suginozawa Y, Miyazaki A, Hakamata H, Sakamoto Y, Ohta T, Matsuda I, Horiuchi S. The heparin-bound fraction of human lipoprotein-deficient serum inhibits endocytic uptake of oxidized low density lipoprotein by macrophages. *Atherosclerosis* 1996;120(1-2):167-79.

12. Fentoglu O, Bozkurt FY. The Bi-Directional Relationship between Periodontal Disease and Hyperlipidemia. *Eur J Dent* 2008;2:142-9.

13. Fentoglu O, Oz G, Tasdelen P, Uskun E, Aykac Y, Bozkurt FY. Periodontal status in subjects with hyperlipidemia. *J Periodontol* 2009;80(2):267-73.

14. Fentoglu O, Sozen T, Oz SG, Kale B, Sonmez Y, Tonguc MO, Gurgan CA, Aykac Y, Kirzioğlu FY.

Periodontitisli Hiperlipidemili Bireylerde
Periodontal Tedavi



Short-term effects of periodontal therapy as an adjunct to anti-lipemic treatment. *Oral Dis* 2010;16(7):648-54.

15. Fentoglu O, Koroglu BK, Kara Y, Dogan B, Yilmaz G, Sutcu R, Ay ZY, Tonguc MO, Orhan H, Tamer MN, Kirzioglu FY. Serum Lipoprotein-Associated Phospholipase A(2) and C-Reactive Protein Levels in Association Between Periodontal Disease and Hyperlipidemia. *J Periodontol* 2010. doi: 10.1902/jop.2010.100417.

16. Fentoglu O, Koroglu BK, Hicyilmaz H, Sert T, Ozdem M, Sutcu R, Tamer MN, Orhan H, Ay ZY, Ozturk Tonguc M, Kirzioglu FY. Pro-inflammatory cytokine levels in association between periodontal disease and hyperlipidaemia. *J Clin Periodontol* 2011;38(1):8-16.

17. Loe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand* 1963;21:533-51.

18. Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand* 1964;22:121-35.

19. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4(1):1-6.

20. Iacopino AM, Cutler CW. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol* 2000;71(8):1375-84.

21. Aguirre A, Testa-Weintraub LA, Banderas JA, Haraszthy GG, Reddy MS, Levine MJ. Sialochemistry: a diagnostic tool? *Crit Rev Oral Biol Med*. 1993;4(3-4):343-50.

22. Naito HK. The association of serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins with coronary artery

disease assessed by coronary arteriography. *Ann N Y Acad Sci* 1985;454:230-8.

23. Oz SG, Fentoglu O, Kilicarslan A, Guven GS, Tanrtover MD, Aykac Y, Sozen T. Beneficial effects of periodontal treatment on metabolic control of hypercholesterolemia. *South Med J* 2007;100(7):686-91.

24. Duan JY, Ou-Yang XY, Zhou YX. [Effect of periodontal initial therapy on the serum level of lipid in the patients with both periodontitis and hyperlipidemia]. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2009;41(1):36-9.

25. Adonogianaki E, Moughal NA, Kinane DF. Lactoferrin in the gingival crevice as a marker of polymorphonuclear leucocytes in periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1993;20(1):26-31.

26. Wu YM, Juo SH, Ho YP, Ho KY, Yang YH, Tsai CC. Association between lactoferrin gene polymorphisms and aggressive periodontitis among Taiwanese patients. *J Periodontol Res* 2009;44(3):418-24.

27. Moreno-Navarrete JM, Ortega FJ, Bassols J, Castro A, Ricart W, Fernandez-Real JM. Association of circulating lactoferrin concentration and 2 nonsynonymous LTF gene polymorphisms with dyslipidemia in men depends on glucose-tolerance status. *Clin Chem* 2008;54(2):301-9.

28. Fernandez-Real JM, Garcia-Fuentes E, Moreno-Navarrete JM, Murri-Pierri M, Garrido-Sanchez L, Ricart W, Tinahones F. Fat overload induces changes in circulating lactoferrin that are associated with postprandial lipemia and oxidative stress in severely obese subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(3):482-8.

29. Kushibiki S, Shingu H, Komatsu T, Itoh F,

Periodontitisli Hiperlipidemili Bireylerde
Periodontal Tedavi



Moriya N, Touno E, Oshibe A, Hodate K. Influence of orally administered bovine lactoferrin on lipid metabolism in lipopolysaccharide-injected preruminant calves. Anim Sci J 2009;80(3):258-64.

30. Bawadi HA, Khader YS, Haroun TF, Al-Omari M, Tayyem RF. The association between periodontal disease, physical activity and healthy diet among adults in Jordan. J Periodontal Res 2011;46(1):74-81.

31. Pradeep AR, Thorat MS. Clinical effect of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. J Periodontol 2010;81(2):214-222.

32. Saxlin T, Suominen-Taipale L, Knuuttila M, Alha P, Ylöstalo P. Dual effect of statin medication on the periodontium. J Clin Periodontol 2009;36(12):997-1003.

İletişim Adresi:

Yard. Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU

Süleyman Demirel Üniversitesi,

Diş Hekimliği Fakültesi,

Periodontoloji A.D.

Doğu Yerleşkesi, 32260 Isparta-TÜRKİYE

Tel: 0 246 211 33 22

Faks: 0 246 227 06 07

E-posta: ofentoglu@yahoo.com