

## Farklı Şiddetteki Periodontal Hastalıklarda Salya ve Serumdaki PTX-3 ve CRP Düzeylerinin Değerlendirilmesi

### The Evaluation of Salivary and Serum PTX-3 and CRP Levels in Periodontal Diseases of Different Severity

Aykut TAN<sup>1</sup>, Nilgün GÜRBÜZ<sup>2</sup>, Furkan İlker ÖZBALCI<sup>2</sup>, Özgür KOŞKAN<sup>3</sup>, Zuhale YETKİN AY<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, Isparta, Türkiye.

<sup>2</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, Isparta, Türkiye.

<sup>3</sup>Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümü, Biyometri AD, Isparta, Türkiye.



## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı periodontal açıdan sağlıklı ve farklı şiddetlerde periodontal hastalığı olan (gingivitis, periodontitis –Evre I ve Evre III) bireylerin salya ve serum örneklerinde Pentraksin (PTX)-3 ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin belirlenmesidir.

**Materyal-metot:** Sağlıklı (Grup 1, n=20), gingivitis (Grup 2, n=20), Evre I periodontitisli (Grup 3) ve Evre III periodontitisli (Grup 4, n=20) olmak üzere 80 sigara içmeyen sistemik sağlıklı bireyin salya ve serum CRP ve PTX-3 düzeyleri ELISA yöntemiyle belirlenerek gruplar arasında karşılaştırıldı ve klinik parametrelerle korelasyonları incelendi.

**Bulgular:** En yüksek serum CRP düzeyi Grup 4'te belirlenirken, Grup 1 tüm gruplardan anlamlı düzeyde düşük serum CRP düzeyi sergiledi ( $p<0,05$ ). Serum CRP düzeylerinin Grup 2 ve Grup 3'te istatistiksel olarak birbirine benzer ( $p>0,05$ ); ancak Grup 1'den anlamlı yüksek ( $p<0,05$ ) ve Grup 4'ten anlamlı düşük düzeyde ( $p<0,05$ ) olduğu belirlendi. Serum PTX-3 sağlıklı gruptan şiddetli periodontitisli gruplarına doğru artan bir düzeyde sıralanmaktaydı; ancak bu sıralamada Grup 2 Grup 3'ten daha yüksek serum PTX-3 düzeyi sergiledi ( $p<0,05$ ).

Salya CRP ve PTX-3 düzeyleri Grup 1'de diğer gruplardan anlamlı düşük, Grup 3 ve 4'te diğer gruplardan anlamlı yüksek düzeyde iken ( $p<0,05$ ); Grup 2 ve Grup 3 birbirine benzer düzeyler sergiledi ( $p>0,05$ ). Periodontal parametreler ve serum ve salya parametreleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, hem CRP hem de PTX-3'ün tüm periodontal parametreler ile güçlü korelasyonlar sergilediği belirlendi ( $p<0,001$ ).

**Sonuç:** İncelenen salya ve serum parametreleri (CRP ve PTX-3) ve çalışma grupları arasında belirlenen düzeyel farklılık ve parametreler arasındaki korelasyonlar periodontal hastalık-sistemik hastalık ilişkisini açıklamak için önemli veriler sunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Gingivitis, periodontitis, enflamasyon, CRP, PTX-3

Alınış / Received: 24.09.2021 Kabul / Accepted: 02.02.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 15.04.2022



## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to evaluate the salivary and serum levels of Pentraxin (PTX)-3 and C-reactive protein (CRP) of individuals who are periodontally healthy or have periodontal diseases with different severity (gingivitis, periodontitis – Stage I and Stage III).

**Material-Method:** Salivary and serum CRP and PTX-3 levels of 80 non-smoker systemically healthy individuals (periodontally healthy (Group 1), gingivitis (Group 2), Stage I periodontitis (Group 3) and Stage III periodontitis (Group 4) were determined by ELISA, compared among the groups and their correlations were analyzed.

**Results:** While the highest serum CRP level was determined in Group 4, Group 1 showed significantly lower serum CRP levels from all groups ( $p<0.05$ ). Group 2 and 3 had similar serum CRP levels ( $p>0.05$ ), but statistically significantly higher serum CRP levels were found in both groups than Group 1 and lower than Group 4 ( $p<0.05$ ). Serum PTX-3 was ranked increasing from the healthy group to the groups with severe periodontitis; however, Group 2 presented significantly higher serum PTX-3 level than Group 3 ( $p<0.05$ ). While salivary CRP and PTX-3 levels were significantly lower in Group 1 than the other groups, and significantly higher in Groups 3 and 4 than the other groups ( $p<0.05$ ); Group 2 and Group 3 presented similar levels ( $p>0.05$ ). When the correlations between periodontal parameters and serum and saliva parameters were examined, both CRP and PTX-3 showed strong correlations with all periodontal parameters ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** The significant differences between the salivary and serum parameters' levels among the study groups and the correlations between the parameters provided important data to clarify the periodontal disease-systemic disease relationship.

**Keywords:** Gingivitis, periodontitis, inflammation, CRP, PTX-3



## 1. Giriş

Periodontitis dişleri destekleyen yumuşak ve sert dokuların enflamatuvar bir hastalığıdır (1). Bölgeye özgü lokal bir hastalık olarak görülse bile; konakta periodontitisle ilişkili sistemik enflamatuvar bir yanıt da oluşmaktadır [1]. Periodontitis ve sistemik hastalıklar (kardiyovasküler hastalıklar (KVH), diyabet, kötü gebelik sonuçları, vb.) arasında temelde enflamasyon merkezli bir ilişki olduğu savunulmaktadır [2].

Global prevalansı oldukça yüksek olan periodontitis ve KVH arasındaki ilişkinin olası mekanizmaları arasında periodontitis gelişimi ile periodontal cep derinliğinin ve derin periodontal cepte oluşan anaerobik ortamda biyofilmdeki patojenik mikroorganizma sayısının da artması; bu artış ile pro-enflamatuvar mediyatör düzeylerinin (interlökin (IL)-1beta, IL-2, IL-6, IL-8, C-reaktif protein (CRP), vb.) yükselmesi ve bir yandan da ülser kanamalı cep epiteli giriş yolundan oluşan bakteriyemi ve bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) yapısının ve matris metalloproteinazların (MMP) indüklediği sistemik konak enflamatuvar yanıtı sayılabilir. Ayrıca periodontitis varlığının ateroma formasyonu, maturasyonu ve alevlenmesiyle ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir [3]. Hatta periodontitis, KVH için modifiye edilebilir risk faktörleri arasında sayılmaktadır [4].

Yüksek derecede duyarlı (sensitif) ancak özgül (spesifik) olmayan CRP, sistemik enflamasyon, travma, hipoksi, sigara kullanımı, diyabet, hamilelik ve periodontal hastalıkta artış gösteren bir akut faz proteindir [5]. İnflamatuvar etkenlere (LPS, IL-1 $\beta$ , IL-6 vb) karşı karaciğerin yanı sıra lokal olarak periferik kan lenfositleri, alveoler makrofajlar, beyin nöronları, solunum yolu, aterosklerotik plak, koroner arterler,

böbrek, adipoz doku ve akciğer epiteliyal hücreleri tarafından da ekstra hepatik olarak sentezlenebilmektedir [6].

Aralarında kompleman, koagülasyon ve fibrinolitik sistem bileşenleri, antiproteazlar, transport proteinleri, enflamatuvar mediyatörlerin de bulunduğu diğer akut faz proteinlerinde olduğu gibi CRP inflamasyon durumunda en az %25'lik bir oranda artış yaparak, 48 saat ve daha fazla süre dolaşımında düzeyini sürdürebilmektedir [7]. CRP enflamasyonun ve enflamatuvar hastalıkların, daha özgül ifade etmek gerekirse, periodontitisin tanı, izlem ve tedavisinde bilgi sağlayabilmektedir [8].

CRP' nin (kısa grubuna dahil olduğu pentraksin (PTX) ailesinin bir de uzun zincirli grubu bulunmaktadır [9]. PTX-3 uzun zincirli gruba dahil olmakla birlikte, vasküler endotelial hücreler ve makrofajlar tarafından üretilir. PTX-3'ün enflamatuvar durumu klasik pentraksinler (CRP, serum amiloid A (SAA)) ile karşılaştırıldığında daha net yansıttığı ve hastalık aktivitesinin gerçek bir bağımsız indikatörü olduğu ileri sürülmektedir [10,11]. Periodontal hastalık ve PTX-3 ile ilgili yapılmış çalışmalarda periodontitisli hastaların plazma ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) PTX-3 konsantrasyonlarının periodontal hastalık aktivitesi ile ilgili bir belirteç olabileceği [12], tanısal bir özellik taşıyabileceği [13] ve periodontitisin periferik arter hastalığı için odds oranını (rölatif risk) yükselttiği rapor edilmiştir [14]. P-selektine bağlanarak nötrofillerin ekstrasvazasyonunu ve enflamasyon bölgesine göçünü engellediği ve PTX-3'ün periodontitisli bireylerin dişeti örneklerinde transkripsiyonel düzeydeki ekspresyonlarının azaldığı da rapor edilmiş, hastalığın farklı evrelerinde farklı düzeyde eksprese edileceği de ileri sürülmüştür [15].

Tüm bu bilgilerin ışığında çalışmamızın amacı, periodontal açıdan sağlıklı ve farklı şiddetlerde periodontal hastalığı olan (gingivitis, periodontitis –Evre I ve Evre III) bireylerin salya ve serum örneklerinde PTX-3 ve CRP düzeylerinin belirlenmesidir. Böylece hastalık tipi ve şiddetine, ayrıca ülsere ve inflame periodontal yüzey alanındaki artışa bağlı olarak sistemik dolaşımında ve salyada bu belirteçlerin artacağı hipotezi de test edilmiş olacaktır.

## 2. Materyal ve Metot

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu bu çalışmayı 16.08.2017 tarihli 121 nolu kararıyla 1975 yılında oluşturulan ve 2013 yılında revize edilen Helsinki Deklarasyonu' na uygun olarak yürütülmek üzere onayladı.

Çalışma popülasyonunu Eylül 2017 ve Kasım 2018 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD'na başvuran ve aydınlatılmış onam belgelerini imzalamış olan gönüllü 80 birey oluşturdu. Herhangi bir sistemik hastalığı olan, sigara içen, 65 yaşından büyük olan, son altı ay içinde periodontal tedavi gören, son 6 ay içinde periodontal parametre değerlerini etkileyebilecek ilaç kullanan (anti-enflamatuvar, antibiyotik, vb), akut periodontal hastalığı olan, çalışmaya katılmaya ve aydınlatılmış onam formunu imzalamaya istekli ve gönüllü olmayan bireyler çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

### Hasta Grupları

Çalışmaya katılan gönüllü bireylere periodontal sağlık ve hastalık tanıları 2017 yılında önerilen Periodontal ve Periimplant Hastalıklar ve Durumlar Sınıflandırması' na göre kondu [16]. Bireyler bu sınıflamaya göre sağlıklı (Grup 1, n=20, [17]), gingivitis (Grup 2, n=20, [16]), Evre I periodontitisli (Grup 3, n=20) ve Evre III periodontitisli (Grup 4, n=20, [16]), olarak 4 gruba ayrıldı. Periodontitisli hastalar Derece A grubuna dahildi [16]. Gingivitis ve periodontitis yayılımı, 1999 Uluslararası Periodontal Hastalık ve Durumların Sınıflandırması Çalışmayı' na ve 2017 Periodontal ve Periimplant Hastalıklar ve Durumlar Sınıflandırması' na göre (periodontal hastalık tutulumu olan diş sayısı < %30 ise lokalize, periodontal hastalık tutulumu olan diş sayısı ≥% 30 ise generalize) belirlendi [17,18].

### Sosyodemografik, Antropometrik ve Dental Özellikler

Sosyodemografik ve antropometrik (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, aylık gelir, boy ve kilo) ve dental (diş fırçalama sıklığı, diş hekimi ziyareti sıklığı, arayüz hijyen gereci kullanımı) veriler kaydedildi.

### Periodontal Değerlendirme

Klinik parametre ölçümleri, kendi içinde kalifiye olmuş (cep derinliği (CD) için sınıf içi korelasyon katsayısı 0,997, klinik ataçman kaybı (KAK) için 0,995) bir hekim (A.T.) tarafından gerçekleştirildi.

Gingival indeks (GI, [19]) ve plak indeksi (PI, [20]) her dişin dört bölgesinden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, ve meziolingual/meziopalatal), CD, KAK ve sondlamada kanama (SK) için ise mevcut her dişin altı bölgesinden (mesiobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual/meziopalatal, midlingual/midpalatal, ve distolingual/distopalatal) Williams periodontal sondu (Hu-Friedy Manufacturing Corp., Chicago, IL, ABD) kullanılarak ölçüldü ve kaydedildi. Sondun nazikçe sulkus/periodontal cep boyunca dolaştırılması sonucu altı bölgeden herhangi bir veya daha fazlasında kanama olan diş SK(+) kabul edilerek mevcut diş sayısına göre yüzdesi hesaplandı [21].

Ayrıca mevcut her dişin altı bölgesinden elde edilen CD, SK ve KAK değerleri periodontal inflame yüzey alanı (PIYA) ve periodontal epitelyal yüzey alanı (PEYA) hesaplanmasında kullanıldı [22]. Hujoel ve ark. [23] tarafından önerilen ataçman kaybı yüzey alanı (AKYA) ölçümünde ataçman kaybı nedeniyle ortaya çıkmış kök yüzey alanının miktarını ifade edilmekteydi. AKYA' yı hesaplamak için bir dişin çevresinde sondlama ile yapılan KAK değerleri kullanılır. Periodontal epitelyal yüzey alanı (PEYA) ise AKYA' dan çekilme yüzey alanının çıkarılmasıyla bulunmaktadır. Ancak, PEYA hala enflame cep epitel yüzey alanını ölçmediği için PEYA' nın enflamasyonlu kısmını hesaplamak için PEYA' nın SK' dan etkilenen kısmının hesaplanması önerilmiştir. Periodontitisin yarattığı sistemik inflamatuvar yüke katkı sağlayan ana unsur kanama yüzey alanı ya da periodontal inflame yüzey alanıdır (PIYA). Bu amaçla Nesse ve ark. [22] tarafından geliştirilen ve ataçman kaybının toplam yüzey alanını hesaplayan formda ilgili boşluklar doldurulduğunda (her dişin altı bölgesi için CD, KAK ve SK değerleri (+/-) forma işlenerek) PIYA ve PEYA elde edilmektedir.

### **Güç Analizi**

Leira ve ark.' nın [24] çalışmalarına göre sağlıklı ve şiddetli periodontitisli hastaların PIYA değerleri göz önüne alınarak 0,05 anlamlılık düzeyi ve %80 istatistiksel gücü oluşturan hasta sayısı grup başına 20 kişi olarak belirlendi.

### **Salya Örnekleme**

Uyarılmamış tam salya örnekleri sabah 9 ve 10 saatleri arasında steril plastik tüplere Navazesh ve Kumar yöntemi [25] ile alındı ve analize kadar -80°C' de bekletildi.

### **Serum Örnekleme**

Antekübital venden antikoagülan tüplere (EDTA, Greiner AG, Kremsmünster, Avusturya) alınan kan örneklerinin 3000 x g' de 10 dakika süresince santrifüj edilmesiyle elde edilen serum örnekleri, porsiyonlanarak analize kadar -80°C' de bekletildi. Tüm periodontal kayıtların ve serum ve salya örneklerinin elde edilmesinin ardından çalışmaya katılan bireylerin gereksinim duydukları periodontal tedavileri Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi Periodontoloji AD'nda tamamlandı.

### **Biyokimyasal Analiz**

Sağlıklı bireyler ile farklı düzeylerdeki periodontitisli hastalara ait serum ve salya örneklerinde CRP ve PTX-3 düzeyleri, sandviç enzim bağlı immunosorbent assay (ELISA) yöntemine dayanan insana özgü kitlerin kullanılmasıyla (Shangai YLbiont Biotech Co., Shangai, Çin) tespit edilmiş olup, deney aşamaları üreticinin önerileri doğrultusunda belirtilen protokole göre gerçekleştirildi. Analiz öncesinde serum ve salya örnekleri, kitin önerdiği spesifik dilüsyon tamponu ile sırasıyla 1:10 ve 1:50 oranında dilüe edildi. Örneklerdeki CRP ve PTX-3 düzeyleri, sekiz farklı konsantrasyona sahip spesifik standart solüsyonların kullanılmasıyla elde edilen standart grafiğine göre hesaplanarak elde edildi. Ölçümler, 96 kuyucuklu kaplar içerisinde, 450 nm dalga boyunda Thermo Multiskan Go (Massachusetts, ABD) cihazında gerçekleştirildi. CRP ve PTX-3 ELISA kitlerinin hassasiyet düzeyleri sırasıyla 0,05 ng/mL ve 0,012 mg/L'dir.

### **İstatistiksel Analiz**

Çalışmada üzerinde durulan özellikler bakımından elde edilen veriler parametrik testlerin ön şartlarını (varyansların homojenlik kontrolü için Levene testi, normal dağılım ön şartı için Kolmogorov-Smirnov testi) sağlayıp sağlamadıklarına göre ayrılarak, ön şartları sağlayan özelliklerde tek yönlü varyans analizi tekniği; ön şartı sağlamayanlarda ise Kruskal-Wallis testi uygulandı. Varyans analizi sonrasında önemli olan grup ortalamaları arasındaki farklılıkların ortaya konmasında Tukey çoklu karşılaştırma testi; Kruskal-Wallis testi sonrasında ise grupların rank ortalamaları arasındaki farklılıkların belirlenmesinde çoklu karşılaştırma yönünden parametrik olmayan Bonferroni-Dunn testi uygulandı. Çalışmada

demografik olarak elde edilen eğitim düzeyi, aylık gelir gibi verilerle grup arasında iki yönlü tablo oluşturularak Ki-Kare bağımsızlık testi uygulandı. Parametreler arası korelasyonların incelenmesinde Spearman korelasyon testinden yararlanıldı. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  değeri kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler için SPSS 23® (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) istatistik programı kullanıldı.

### 3. Bulgular

Çalışma popülasyonunun sosyodemografik, antropometrik özellikleri ve oral hijyen davranışlarına dair özellikleri ile gruplar arası karşılaştırması Tablo 1'de sunulmuştur. Buna göre bu çalışma popülasyonunda sosyodemografik olarak yaşta gruplar arası farklılık olduğu (Grup 1 ve Grup 2 benzer ( $p > 0,05$ ) ve bu iki grup diğer periodontitisli gruplardan anlamlı düşük ( $p < 0,05$ ) yaşta olduğu; sadece VKİ değerinin Grup 4'te diğer gruplardan yüksek bulunduğu ( $p < 0,05$ ), ancak diğer üç grubun birbirine benzer olduğu ( $p > 0,05$ ) belirlenmiştir. Diğer sosyodemografik ve oral hijyen davranışlarına dair verilerde (cinsiyet, eğitim düzeyi, aylık gelir, diş hekimi ziyaret sıklığı, diş fırçalama sıklığı, ara yüz temizliği alışkanlığı) ise gruplar arası bir farklılık olmadığı ( $p > 0,05$ ) belirlendi. Eğitim düzeyi arttıkça periodontal hastalık şiddetinin azaldığı, eğitim düzeyi azaldıkça periodontal hastalık şiddetinin arttığı görüldü ( $p < 0,01$ ). Bireylerin diş fırçalama, ara yüz temizliği yapma ve diş hekimi kontrolüne gitme sıklıklarını arttıkça periodontal hastalık şiddetinin azaldığı belirlendi ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 1.** Çalışma popülasyonunun (n=80) sosyodemografik, antropometrik ve oral hijyen davranışına dair özellikleri

Değişkenler	Kategoriler	Gruplar			
		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Yaş	Min.-Maks.	25-50	25-54	25-60	25-63
	Ort±SD	29,00±5,56 §,	35,05±8,52	39,80±10,61 †	41,10±9,77 †
Cinsiyet (n)	Kadın	7	10	14	9
Eğitim düzeyi (n)	İlköğretim (8 yıl)	1	3	8	8
	Orta Öğretim (8-12 yıl)	0	5	6	7
	Yüksek Öğretim (12 yıl<)	19	12	6	5
Aylık gelir (n)	0-1500 TL	2	4	2	0
	1500-3000 TL	6	7	10	11
	>3000 TL	12	9	8	9
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Min.-Maks.	18,4-27,5	18,8-28,7	18,8-32,9	19,7-34,9
	Ort±SD	22,64±2,66 	24,59±2,98	25,21± 3,51	25,59±3,93 †
Diş hekimi ziyaret sıklığı (n)	İhtiyaç dahilinde	0	1	17	20
	2-3 yılda bir	0	4	1	0
	1- 2 kez / yıl	20	15	2	0
Diş Fırçalama sıklığı (n)	Nadiren	0	1	1	1
	2-3 kez/hafta	0	4	6	10
	1-2 kez/gün	20	15	13	8
Ara yüz temizlik araçları kullanımı (n)	Hiç	3	18	18	20
	Nadiren	4	1	2	0
	2-3 kez/hafta	7	1	0	0
	1-2 kez/gün	6	0	0	0

VKI: vücut kitle indeksi, †: Grup 1' den anlamlı istatistiksel farklılık, ‡: Grup 2' den anlamlı istatistiksel farklılık, §: Grup 3' ten anlamlı istatistiksel farklılık, ||: Grup 4' ten anlamlı istatistiksel farklılık (p<0,05, Tan A, ve ark. [37]'den modifiye edilmiş ve kullanım için gerekli izin alınmıştır.)

Periodontal parametre değerleri Tablo 2'de sunulmuştur. Buna göre tüm gruplar arasında sağlıklıdan Evre III periodontitisli hasta grubuna doğru CD, KAK, PİYA ve PEYA değerlerinde her grup birbirinden anlamlı farklı olmak üzere artış olduğu, (p<0,05, Tablo 2), SK % değerlerinde benzer yönde artış görülmekle beraber periodontitisli gruplar arasında fark olmadığı (p>0,05), ancak sağlıklı ve gingivitisli gruplardan bu iki grubun anlamlı fazla SK% değerleri olduğu (p<0,05, Tablo 2) belirlendi. Pİ ve Gİ değerlerine bakıldığında ise gingivitis ve Evre I periodontitisli hasta gruplarının (Grup 2 ve Grup 3) benzer değerler sergiledikleri (p>0,05) ancak diğer gruplardan anlamlı farklı oldukları (p<0,05) görüldü (Tablo 2).

**Tablo 2.** Çalışma popülasyonunun diş sayısı, periodontal parametreler ve PİYA ve PEYA değerleri (Tukey, Kruskal-Wallis ve Bonferoni-Dunn testleri istatistiksel analiz sonuçları)

Parametreler		Gruplar			
		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Diş Sayısı	Ort.				
	Sıralama	51,45 §,	44,03 §,	28,9 3 †, ‡	37,60 †, ‡
	Min.-Maks.	24-28	23-28	20-28	24-28
	Ort±SD	27,70±0,98	27,20±1,44	25,35±2,89	26,90±1,41
Pİ	Ort.				
	Sıralama	10,50 ‡, §,	40,45 †,	47,38 †,	63,68 †, ‡, §
	Min.-Maks.	0,25-0,88	1,01-2,54	1,60-2,13	1,81-2,91
	Ort±SD	0,38±0,16	1,80±0,36	1,93±0,15	2,20±0,26
Gİ	Ort.				
	Sıralama	10,50 ‡, §,	39,63 †,	45,78 †,	66,10 †, ‡, §
	Min.-Maks.	0,13-0,73	1,30-2,25	1,66-2,04	1,86-2,70
	Ort±SD	0,33±0,13	1,77±0,25	1,90±0,11	2,15±0,20
SK (%)	Ort.				
	Sıralama	10,50 ‡, §,	45,98 †, §,	52,03 †, ‡	53,50 †, ‡
	Min.-Maks.	0-8	85-100	93-100	100-100
	Ort±SD	6±3	97±5	99±2	100±0
CD (mm)	Ort.				
	Sıralama	10,55 ‡, §,	31,20 †, §,	50,90 †, ‡,	69,35 †, ‡, §
	Min.-Maks.	1,08-1,72	1,67-2,48	2,04-3,05	2,75-6,16
	Ort±SD	1,34±0,17	2,09±0,20	2,72±0,26	3,80±0,89
KAK (mm)	Ort.				
	Sıralama	10,55 §,	30,5 5 §,	51,50 †, ‡,	69,40 †, ‡, §
	Min.-Maks.	0	0	2,43-3,75	3,11-7,85
	Ort±SD	0	0	3,09±0,41	4,61±1,35
PİYA (mm <sup>2</sup> )	Ort.				
	Sıralama	10,50 ‡, §,	31,90 †, §,	49,55 †, ‡,	70,05 †, ‡, §
	Min.-Maks.	0-34,51	649,78-1191,61	962,57-1467,79	1250,77-3353,57
	Ort±SD	14,89±9,30	893,38±158,04	1187,67±132,52	2152,41±649,09
PEYA (mm <sup>2</sup> )	Ort.				
	Sıralama	10,7 ‡, §,	31,65 †, §,	49,9 †, ‡,	69,75†, ‡, §
	Min.-Maks.	585,46-839,65	832,99-1297,89	986,32-1694,88	1342,35-3934,64
	Ort±SD	754,39±30,89	1057,18±117,66	1352,84±169,96	2313,39±721,11

†: Grup 1' den anlamlı istatistiksel farklılık, ‡: Grup 2' den anlamlı istatistiksel farklılık, §: Grup 3' ten anlamlı istatistiksel farklılık, ||: Grup 4' ten anlamlı istatistiksel farklılık (p<0,05). CD: cep derinliği, GI: gingival indeks, KAK: klinik ataçman kaybı, PI: plak indeksi, PIYA: periodontal inflamasyon yüzey alanı, PESA: periodontal epitelial yüzey alanı, SK: sondlamada kanama. (Tan A, ve ark. [37]' den modifiye edilmiş ve kullanım için gerekli izin alınmıştır)

Bu çalışmada incelenen serum CRP düzeyleri ise gruplar arasında anlamlı farklılıklar gösterdi (p<0,05, Tablo 3). En yüksek serum CRP düzeyi Grup 4'te belirlenirken Grup 2 ve Grup 3'te birbirine benzer (p>0,05) ancak Grup 1'den yüksek ve Grup 4'ten düşük düzey istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Grup 1 ise tüm gruplardan anlamlı düzeyde düşük serum CRP düzeyi sergiledi (p<0,05).

**Tablo 3.** Çalışma popülasyonunun serum ve salya CRP ve PTX-3 düzeyleri ve gruplar arası karşılaştırmaları (Tukey, Kruskal-Wallis ve Bonferoni-Dunn testleri istatistiksel analiz sonuçları)

Parametreler	Gruplar			
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Serum CRP (pg/L)	†, §,	†,	†,	†, ‡, §
Min.-Maks.	282,55-402,08	235,17-326,13	251,98-297,06	297,62-467,26
Ort±SD	229,19±13,14	264,7±24,16	276,27±12,15	366,36±63,79
Salya CRP (pg/L)	†, §,	†,	†,	†, ‡, §
Min.-Maks.	162,15-208,98	210,43-231,49	217,4-228,17	230,83-281,87
Ort±SD	192,04±13,62	218,98±6,11	222,58±3,4	249,76±16,86
Serum PTX-3 (pg/L)	†, §,	†, §,	†, ‡,	†, ‡, §
Min.-Maks.	203-243,62	241,9-275,42	223,29-280,13	280,67-405,35
Ort±SD	214,43±16,19	261,94±10,27	244,43±13,57	337,69±41,21
Salya PTX-3 (pg/L)	†, §,	†,	†,	†, ‡, §
Min.-Maks.	32,8-70,32	55,7-86,16	58,77-83,27	93,93-153,32
Ort±SD	45,17±10,33	69,84±10,59	73,4±8,14	118,6±20,57

†: Grup 1' den anlamlı istatistiksel farklılık, ‡: Grup 2' den anlamlı istatistiksel farklılık, §: Grup 3' ten anlamlı istatistiksel farklılık, ||: Grup 4' ten anlamlı istatistiksel farklılık (p<0,05). CRP: C-reaktif Protein, PTX: pentraksin.

Serum PTX-3 düzeyleri tüm gruplarda birbirinden anlamlı farklılıklar sergiledi (p<0,05). Sağlıklı gruptan şiddetli periodontitisli gruplara doğru artan bu düzeyde sıralama Grup1<Grup3<Grup2<Grup4 şeklinde oluştu (Tablo 3). Ancak bu sıralamada gingivitisli grup (Grup 2) hafif periodontitisli gruptan (Grup 3) daha yüksek bir serum PTX-3 düzeyi sergiledi (p<0,05).

Aynı parametreler salyada incelendiğinde periodontal açıdan sağlıklı grubun istatistiksel olarak diğer gruplardan anlamlı düşük, Evre I ve Evre III periodontitisli grubun diğer gruplardan anlamlı yüksek düzeyde belirlendiği (p<0,05, Tablo 3), ancak gingivitisli ve Evre I periodontitisli grubun birbirine benzer CRP ve PTX-3 düzeyleri olduğu belirlendi (p>0,05, Tablo 3).

Periodontal parametreler ve serum ve salya parametreleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde hem CRP hem de PTX-3'ün tüm periodontal parametreler ile güçlü korelasyonlar sergilediği (p<0,001) belirlendi.

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada periodontal açıdan sağlıklı ve farklı periodontal hastalıkları olan bireylerin serum ve salya CRP ve PTX-3 düzeyleri değerlendirilerek, bu düzeylerin periodontal hastalık şiddeti arttıkça artış göstereceği hipotezi test edildi ve doğrulandı. Çalışma bulguları periodontal hastalıkla ilişkili inflamasyon ve ülsere cep yüzey alanı ve bununla ilişkili sistemik projeksiyonunu yansıtmak açısından CRP ve PTX-3 gibi akut faz proteinlerinin serum düzeyinde artış göstereceği hipotezini de anlamlı korelasyonlar ile destekledi.

Akut faz proteinleri enflamasyonun hassas belirteçleri olup, sağlıklı ve koroner hastalıklı bireylerde artan riskle ve periodontitis gibi hastalıklarla da ilişkilendirilmektedir [26]. Buradan hareketle çalışmamızda akut faz yanıtıyla ilgili olarak doğal bağışıklık sisteminin primer aktivasyonu için önemli bir belirteç olarak görülen CRP [27] ve ekstrahepatik sentezinden dolayı CRP'nin tersine hastalık aktivitesinin gerçek göstergesi olduğu ve CRP'ye göre daha spesifik olduğu belirtilen [11,12] PTX-3 değerlendirildi.

Literatürde periodontitis varlığında sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında CRP ve PTX-3'ün serum, salya ve DOS düzeylerinin artış sergilediğini rapor eden birçok çalışma vardır [10,13,28-31]. Çalışmamız bulguları literatür ile bu açıdan uyumludur. Çalışmamızda periodontal sağlıktan gingivitise, gingivitisten Evre III periodontitise doğru ilerleyen hastalık sürecinde hem salya hem de serumda CRP ve PTX-3 düzeylerinin artış gösterdiği, salya ve serum CRP ve salya PTX-3'ün gingivitis ve Evre I periodontitisli hasta gruplarında benzer olduğu, bu benzerliğin salya PTX-3 düzeylerinde de gözlemlendiği belirlenmiştir.

Kardiyovasküler hastalıklar için önemli parametreler olan CRP ve PTX-3 düzeylerinin salya ve/veya serumda gingivitisli grup ve Evre I periodontitisli grup arasında benzer olması dikkat çekicidir. Bu durum gingivitisin de en az hafif şiddetli periodontitis kadar yüksek bir akut faz yanıtına neden olduğunu PTX-3 üzerinden göstermektedir. Hatta serum PTX-3 düzeyi Evre I periodontitisli bireylerde gingivitisli bireylerden anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Benzer şekilde ilginç bir diğer bulgu ise gingivitisli grubun PIYA ve PEYA değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık sergilemekle beraber, gingivitis ve Evre I periodontitisli hasta gruplarında minimum-maksimum değerlerinde görülen örtüşmelerdir. Çalışmamızda her ne kadar hasta grubu kardiyak bir muayene geçirmiş ve yönlendirilmemiş, kardiyak durumla ilişkili testler (FMD, anjiyografi vb) yapılmamış olsa da CRP ve PTX-3'ün kardiyolojik hastalıklardaki bilinen rolü [32,33] nedeniyle çalışmamız bulguları önem taşımaktadır.

Bilindiği gibi sigara kullanımı, obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet, cinsiyet ve yaş gibi tanımlanmış klasik risk faktörlerinin yanı sıra enflamasyonun ateroskleroz patogenezindeki kanıtlanmış rolü nedeniyle enflamasyon belirteçlerinden CRP'nin serum düzeyleri üzerinden farklı risk kategorileri (1 mg/l den az CRP: düşük risk, 1-3 mg/l: orta risk, 3 mg/l: yüksek risk) tanımlanmış, diğer yönden sağlıklı olan bireylerde CRP düzeylerinin ileri dönemde gelişebilecek kardiyovasküler olaylar için öngörü sağlayabileceği belirtilmiştir [31,32]. Buna göre çalışma popülasyonumuzda gingivitis ve Evre I periodontitisli grupların CRP düzeyleri benzer, sağlıklı gruptan yüksek ancak Evre III periodontitisli gruptan düşük bulunmuştur. Ortalamalar incelendiğinde ise bu risk kategorilerine tüm grupların düşük risk grubunda olduğu görülmektedir. Ancak toplumumuzda kardiyak risk faktörlerinin ve periodontal hastalık prevalansının sıklığı göz önüne alındığında, periodontal hastalık varlığına ek olarak bu risk faktörlerinin katkısıyla yükselebilecek CRP düzeyleri düşünüldüğünde ve farklı periodontal hastalık durumlarında düzensel farklılıklar ele alındığında bulgularımız önem kazanmaktadır.

Daha önce kliniğimizde yürütülmüş olan bir başka çalışmada [34] semptomları nedeniyle anjiyografi uygulanan ve bu şekilde koroner arter hastalığı (KAH) olduğu belirlenen hasta grubunda periodontitisli olan ve olmayan KAH (+) ve KAH (-) hastalarda akut faz proteinleri (PTX-3, CRP ve SAA) değerlendirilmiş, KAH (-) grubun tamamında (periodontitis olan ve olmayan) PTX-3 ve SAA ile PIYA arasında güçlü korelasyonlar bulunmuştur. Bu bulgu da periodontitisin sistemik projeksiyonunu PIYA üzerinden göstermesi (anjiyografi ile kardiyolojik durumu belirlenmiş bireylerde yapılmış olduğu da düşünüldüğünde) açısından çalışmamız bulgularını desteklemektedir.

Genel olarak değerlendirdiğimizde çalışmamızın bazı metodolojik limitasyonları vardır. Bunlardan birincisi, kesitsel bir çalışma olması nedeniyle çalışmamız bulguları temel alınarak incelenen parametrelerle ilişkili olarak periodontal hastalığın nasıl ilerlediği ve sistemik enflamatuvar yüke nasıl katkıda bulunduğu dair bir neden-sonuç ilişkisi kurulamaz. İkincisi, sistemik sağlık durumunun hastaların kendi ifadeleriyle bildirilmiş olmasıdır. Literatürdeki konu ile ilgili araştırmaların büyük bir çoğunluğunda da hastaların sistemik sağlık durumuyla ilgili değerlendirmeler araştırmalara katılan bireylerin kendi ifadeleri temel alınarak yapılmıştır.

Periodontal sağlıklı ve Evre III periodontitisli gruplar arasında VKİ değerlerinde belirlenen anlamlı farklılık, çalışmanın limitasyonu olarak değerlendirilebilir. Bu çalışmada bel/kalça oranı değil VKİ indeksi değerlendirildiğinden, VKİ değerinin 29 kg/m<sup>2</sup> den fazla olduğu bireylerde abdominal obezite olup olmadığı bilinemez. Yine de, obezite ve periodontitis arasında gösterilmiş olan ilişki nedeniyle, çalışmamızın bulguları ile ilgili yorum yaparken dikkatli olunmasında fayda vardır. Ancak bu ilişkiyi gösteren çalışmalarda periodontitis vakalarının farklı tanımlamaları olması nedeniyle obezite ve periodontitis arasındaki ilişkinin sorgulanmasını gerektiren karşıt görüş de hatırlanmalıdır [35]. Ayrıca bazı gruplarda görülen obezite varlığının sistemik enflamasyonda popülasyonumuz için rol oynamadığı CRP düzeyleri incelendiğinde (düşük risk) görülebilir.

Ancak limitasyonları kadar çalışmamızın güçlü tarafları da belirtilmelidir. Çalışmamızda incelenen medya olarak salya, invaziv olmayan karakteri ve total salyanın makrofaj, nötrofil, dendritik hücre ve metabolitleri içermesi nedeniyle DOS' ta yapılan incelemelere göre ağız içi durumu lokal bölge ile ilişkili



duruma göre daha net yansıttığından [36] salyada yapılan incelemelerin ağız içi durumun sistemik projeksiyonu ile ilgili de daha net fikir verebileceği düşünülebilir.

Benzer şekilde popülasyonumuzdaki PİYA değerleri sistemik ve lokal parametrelerle korelasyonu açısından değerlendirildiğinde, sistemik hastalık ve periodontal hastalık ilişkisi bağlamında fikir vermesi açısından önemlidir. Nesse ve ark. [22] tarafından geliştirilen bu ölçüm sistemi periodontal cepteki klinik periodontal enflamasyonu temel alan epitelyal ve inflame yüzey alanını ölçen kantitatif bir değerlendirme sunmaktadır. Dahil edilme kriterleri belirlenirken sigara, sistemik hastalık, sistemik hastalıkla ilişkili ilaç kullanımı gibi karıştırıcı (confounding) faktörler elimine edilmiştir. Bunun yanı sıra diş sayısı ve generalize tutulum açısından gruplar arasında standardizasyon sağlanmıştır. Böylece bulgularla ilgili yorumlar daha net şekilde yapılabilmiştir.

Yukarıda bahsedilen limitasyonları dahilinde ve güçlü yönleriyle çalışmamız konu ile ilgili yapılabilecek araştırmalar açısından öncül bulgular içermektedir. Çalışmamızda periodontal sağlıktan gingivitis, gingivitisten Evre III periodontitise doğru ilerleyen hastalık sürecinde hem salya hem de serumda CRP ve PTX-3 düzeylerinin artış gösterdiği, salya ve serum CRP'nin gingivitis ve Evre I periodontitisli hasta gruplarında benzer olduğu, bu benzerliğin salya PTX-3 düzeylerinde de gözlemlendiği belirlenmiştir. Daha ileri dönemde yapılacak kısa ve uzun dönemli çalışmalarda periodontal parametreler ile lokal ve sistemik enflamatuvar belirteçlerin kardiyometabolik testlerle de desteklenmesiyle gingivitisin de kardiyolojik hastalıklar ile ilişkisi akut faz proteinlerinin düzeyi açısından daha net aydınlatılabilir.

## Teşekkür

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 5108-DU1-17 proje numarası ile desteklenmiştir.

## Etik Beyanı

Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 16.08.2017 tarihli 121 nolu kararıyla 1975 yılında oluşturulan ve 2013 yılında revize edilen Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütülmek üzere onaylanmıştır.

## Kaynakça

- [1] Hegde, R., Awan, K.H. 2019. Effects of periodontal disease on systemic health. *Disease A Month*, 65(6),185-92.
- [2] Otomo-Corgel, J., Pucher, J.J., Rethman, M.P., Reynolds, M.A. 2012. State of the science: chronic periodontitis and systemic health. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 12(3), 20-8.
- [3] Schenkein, H.A., Loos, B.G. 2013. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *Journal of Periodontology*, 84(4 Suppl) S51–S69.
- [4] Sanz, M., Marco Del Castillo, A., Jepsen, S., Gonzalez-Juanatey, J.R., D'Aiuto, F., Boucharde, P., et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. 2020. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(3), 268-88.
- [5] Nehring, S.M., Goyal, A., Bansal, P., Patel, B.C. 2021. C Reactive Protein. *StatPearls*. 2021; PMID: 28722873
- [6] PolePalle, T.S., Moogala, S., Pu, S.B., PeSala, S., Palagi, F.B. 2015. Acute phase proteins and their role in periodontitis: a review. *Journal of Clinical Diagnostic Research*, 9(11), ZE01-ZE05.
- [7] Ebersole, J.L., Cappelli, D. 2000. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontology 2000*, 23(1):19–49.
- [8] Demmer, R.T., Trinquart, L., Zuk, A., Fu, B.C., Blomkvist, J., Michalowicz, B.S., et al. 2013. The influence of anti-infective periodontal treatment on C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 148(10), e77441.

- [9] Garlanda, C., Bottazzi, B., Bastone, A., Mantovani, A. 2005. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annual Review of Immunology*, 23, 337-66.
- [10] Fujita, Y., Ito, H., Sekino, S., Numabe, Y. 2012. Correlations between pentraxin 3 or cytokine levels in gingival crevicular fluid and clinical parameters of chronic periodontitis. *Odontology*, 100(2), 215–21.
- [11] Fazzini, F., Peri, G., Doni, A., Dell’Antonio, G., Dal Cin, E., Bozzolo, E, et al. 2001. PTX-3 in small-vessel vasculitides: An independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis and Rheumatism*, 44(12), 2841-50.
- [12] Pradeep, A., Kathariya, R., Raghavendra, N., Sharma, A. 2011. Levels of pentraxin- 3 in gingival crevicular fluid and plasma in periodontal health and disease. *Journal of Periodontology*, 82(5), 734-41.
- [13] Gümüş, P., Nizam, N., Nalbantsoy, A., Özçaka, Ö., Buduneli, N. 2014. Saliva and serum levels of pentraxin-3 and interleukin- 1 $\beta$  in generalized aggressive or chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 85(3), e40-e6.
- [14] Çalapkorur, M.U., Alkan, B.A., Tasdemir, Z., Akcali, Y., Saatçi, E. 2017. Association of peripheral arterial disease with periodontal disease: analysis of inflammatory cytokines and an acute phase pro-teïn in gingival crevicular fluid and serum. *Journal of Periodontal Research*, 52(3), 532-9.
- [15] Folwaczny, M., Karnesi, E., Berger, T., Paschos, E. 2017. Clinical association between chronic periodontitis and the leukocyte extravasation inhibitors developmental endothelial locus-1 and pentraxin-3. *European Journal of Oral Science*, 125(4), 258–64.
- [16] Papapanou, P.N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D.H., et al. 2018. Periodontitis: consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *Journal of Periodontology*, 89 (Suppl 1), S173-82.
- [17] Chapple, I.L.C., Mealey, B., Van Dyke, T.E., Bartold, P.M., Dommisch, H., Eickholz, P., et al. 2018. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89 (Suppl 1), S74-S84.
- [18] Armitage, G.C. 2004. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 34(1), 9-21.
- [19] Löe, H. 1967. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *Journal of Periodontology*, 38(6 Suppl), 610-6.
- [20] Löe, H., Silness, J. 1963. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontologica Scandinavica*, 21(6), 533-51.
- [21] Lobene, R.R., Weatherford, T., Ross, N.M., Lamm, R.A., Menaker, L. 1986. A modified gingival index for use in clinical trials. *Clinical Preventive Dentistry*, 8(1), 3-6.
- [22] Nesse, W., Abbas, F., van der Ploeg, I., Spijkervet, F.K., Dijkstra, P.U., Vissink, A. 2008. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(8), 668-73.
- [23] Hujoel, P., White, B., Garcia, R., Listgarten, M. 2001. The dentogingival epithelial surface area revisited. *Journal of Periodontal Research*, 36(1), 48-55.
- [24] Leira, Y., Martín-Lancharro, P., Blanco, J. 2018. Periodontal inflamed surface area and periodontal case definition classification. *Acta Odontologica Scandinavica*, 2018,76(3), 195-8.
- [25] Navazesh, M., Kumar, S.K.S. 2008. Measuring salivary flow challenges and opportunities. *Journal of American Dental Association*, 139 (Suppl), 35S-40S.
- [26] Keles, G.C., Cetinkaya, B.O., Simsek, S.B., Koprulu, D., Kahraman, H. 2007. The role of periodontal disease on acute phase proteins in patients with coronary heart disease and diabetes. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 37(1), 39-44.
- [27] Loos, B.G. 2005. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *Journal of Periodontology*, 76(11 Suppl), 2106-15.
- [28] Fitzsimmons, T.R., Sanders, A.E., Bartold, P.M., Slade, G.D. 2010. Local and systemic biomarkers in gingival crevicular fluid increase odds of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(1), 30-6.

- [29] Megson, E., Fitzsimmons, T., Dharmapatni, K., Bartold, P.M. 2010. C-reactive protein in gingival crevicular fluid may be indicative of systemic inflammation. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(9), 797–804.
- [30] Lakshmanan, R., Jayakumar, N., Sankari, M., Padmalatha, O., Varghese, S. 2014. Estimation of Pentraxin-3 levels in the gingival tissues of chronic and aggressive periodontitis participants: an in vivo study. *Journal of Periodontology*, 85(2), 290-7.
- [31] Varghese, M., Varghese, S., Jayakumar, D.M. 2015. Evaluation of pentraxins 3 in chronic periodontitis patients before and after the treatment. *International Journal of Medical and Exercise Science*, 1(1), 9-15.
- [32] Koenig, W. 2013. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *International Journal of Cardiology*, 168(6), 5126-34.
- [33] Nerkiz, P., Doganer, Y.C., Aydogan, U., Akbulut, H., Parlak, A., Aydogdu, A., et al. 2015. Serum pentraxin-3 level in patients who underwent coronary angiography and relationship with coronary atherosclerosis. *Medical Principles and Practice*, 24(4), 369-75.
- [34] Temelli, B., Yetkin Ay, Z., Savaş, H.B., Aksoy, F., Kumbul Doğuç, D., Uskun, E., et al. 2018. Circulation levels of acute phase proteins pentraxin 3 and serum amyloid A in atherosclerosis have correlations with periodontal inflamed surface area. *Journal of Applied Oral Science*, 26, e20170322.
- [35] Arboleda, S., Vargas, M., Losada, S, Pinto, A. 2019. Review of obesity and periodontitis: an epidemiological view. *British Dental Journal*, 227(3), 235-9.
- [36] Buduneli, N., Özçaka, Ö., Nalbantsoy, A. 2011. Salivary and plasma levels of toll-like receptor 2 and toll-like receptor 4 in chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 82(6), 878-84.
- [37] Tan, A., Gürbüz, N., Özbacı, F.İ., Koşkan, Ö., Yetkin Ay, Z. 2020. Increase in serum and salivary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels with increased periodontal inflammation. *Journal of Applied Oral Science*, 28, e20200276.